



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 29.03.74 (P. 169922)

Pierwszeństwo: 30.03.73 Węgry

Zgłoszenie ogłoszono: 02.05.75

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1977

MKP C07d 57/20

Int. Cl.² C07D
487/04

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Chinoin Gyógyszer és Vegyészeti Termékek
Gyára R.T., Budapeszt (Węgry)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych pirydo(1,2a)pirymidyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych pirydo(1,2a)pirymidyny, służących do otrzymywania środków farmaceutycznych. Sposobem według wynalazku wytwarza się nowe związki o wzorze 1, w którym R₁ oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy, R₂ oznacza atom wodoru lub chlorowca, rodnik alkilowy, grupę aminową, alkiloaminową, acyloaminową, hydroksylową, alkoksylową lub karboksylową albo grupę pochodną kwasu karboksylowego, R₃ oznacza atom wodoru, grupę karboksylową lub grupę pochodną kwasu karboksylowego, a n oznacza liczbę 1 lub 2, a także sole i sole czwartorzędowe tych związków.

Określenie „rodnik alkilowy”, odnosi się do rodników alkilowych o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierającym 1—4 atomów węgla, takich jak np. rodnik metylowy, etylowy itp. Określenie „atom chlorowca” obejmuje atomy chloru, bromu, fluoru i jodu. Grupy alkiloaminowe mogą zawierać 1—7 atomów węgla. Grupa acylowa grup acyloaminowych może pochodzić od kwasów alkanowych o 1—6 atomach węgla lub kwasu benzoowego, jak np. grupa acetylowa, propionylowa, benzoylowa itp. Grupy alkoksylowe mogą mieć łańcuch prosty lub rozgałęziony i zawierać 1—4 atomów węgla, jak np. grupa metoksylova, etoksylova, izopropoksylova, n-butoksylova. Rodniki aralkilowe mogą zawierać 7—9 atomów, jak np. rodnik benzylowy, β-fenyletylowy itp. Grupy pochodne kwasu kar-

2

boksylowego są typowymi pochodnymi tego kwasu, przy czym korzystne są: grupy alkoksylkarbonylowe, np. grupy alkoksylkarbonylowe o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, zawierające 1—6 atomów węgla, takie jak grupa metoksykarbonylova, etoksykarbonylova, propoksykarbonylova, izobutoksykarbonylova itp., grupa karbamoilowa, N-podstawione grupy karbamoilowe, takie jak grupy N-alkilokarbamoilowe lub N-aralkilokarbamoilowe, w których podstawnik alkilowy zawiera 1—6 atomów węgla, jak np. rodnik metylowy, etylowy, propylowy, butylowy, itp., a podstawnik aralkilowy zawiera 7—9 atomów węgla, jak np. benzylowy, β-fenyletylowy, przy czym grupa arylova jest ewentualnie podstawiona rodnikiem alkilowym, grupą alkoksylową lub atomem chlorowca. Korzystnymi podstawionymi grupami karbamoilowymi są: grupa N-metylo-, N-etylo- i N-2-(3,4-dwumetoksyfenilo)-etylokarbamoilowa.

Innymi grupami pochodnymi kwasu karboksylowego są: kwasowa grupa hydrazydowa i grupy kwasu hydroksyaminowego.

Sole związków o wzorze 1 mogą być wytwarzane z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi, takimi jak kwas solny, bromowodorowy, fosforowy, siarkowy, nadchlorowy, mrówkowy, octowy, cytrynowy, jabłkowy, glutaminowy, migdałowy, salicylowy itp. Czwartorzędowe sole związków o wzorze 1 wytwarza się z zastosowaniem typowych środków czwartorzędowych, takich jak halogen-

ki alkilowe, np. jodek metylu, jodek etylu itp., siarczany alkilowe, siarczan metylowy, benzenosulfoniany alkilowe lub aryłowe i p-toluenosulfoniany.

Szczególnie korzystnymi związkami o wzorze 1 są następujące pochodne: 3-(karboksymetylo)-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo(1,2a)pirymidyna, 3-(karboksymetylo)-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo(1,2a)pirymidyna, 3-(etoksykarbonylometylo)-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo(1,2a)pirymidyna, 3-(etoksykarbonylometylo)-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo-(1,2a)pirymidyna, 3-(etoksykarbonylometylo)-7-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo-(1,2a)pirymidyna, 3-(etoksykarbonylometylo)-8-metylo-4-keto-4H-pirydo(1,2a)pirymidyna, 6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo(1,2)pirymidyno-3-(metylokarbohydrazyd), 3,6-dwumetylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo(1,2a)pirymidyna, 3-(N-2-fenylotetylo)-karboksamido-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo(1,2a)pirymidyna, 3-[N-2-(3,4-dwumetoksyfenylo)-etylo]-karboksamidometylo-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo(1,2a)pirymidyna, a także sole i czwartorzędowe sole, a szczególnie metosiarczany tych związków.

Sposób według wynalazku polega na tym, że redukuje się związek o wzorze 2, w którym R_1 i n mają wyżej podane znaczenie, R_4 ma znaczenie podane wyżej dla R_2 lub oznacza grupę nitrową, a R_5 oznacza grupę karboksylową lub grupę pochodną kwasu karboksylowego, po czym, w razie potrzeby, przekształca się w grupę R_5 w wytworzonym związku o wzorze 3 w grupę R_3 lub przekształca się grupę R_3 w inną grupę R_3 , a następnie, w razie potrzeby, wytworzony związek o wzorze 1 przekształca się w jego sól addycyjną z kwasem lub sól czwartorzędową, albo oddziela się związek o wzorze 1 od jego soli addycyjnej z kwasem lub soli czwartorzędowej.

Redukcji dokonuje się korzystnie drogą uwodorniania katalitycznego w temperaturze 0° — 100°C pod ciśnieniem atmosferycznym lub pod ciśnieniem 1—50 atm. Reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku, takim jak woda, alkanole, np. metanol lub etanol, estry, np. octan etylowy, ketony, np. aceton lub keton metylowo-etylowy, lub kwasy organiczne, np. kwas octowy, albo mieszanina tych związków. Jako katalizator stosuje się dowolny typowy katalizator uwodorniania, korzystnie pallad na węglu drzewnym, nikiel Raneya, platynę lub tlenek platynowy.

Podczas uwodorniania pierścienia pirydynowy wyjściowego związku o wzorze 2 zostaje nasycony 2 molami wodoru. Po zaabsorbowaniu wyliczonej ilości wodoru, katalizator usuwa się, korzystnie przez odsączenie, odwirowanie, osadzenie lub dekantowanie, a rozpuszczalnik oddestylowuje. W razie potrzeby wytworzony związek o wzorze 3 lub jego sól addycyjną z kwasem przekształca się w odpowiedniego rozpuszczalnika.

W przypadku stosowania związku wyjściowego o wzorze 2, w którym R_4 oznacza grupę nitrową, poza nasyconiem pierścienia pirydynowego, grupa nitrowa zostaje również zredukowana i otrzymuje się związki o wzorze 3, w którym R_2 oznacza grupę aminową. W przypadku uwodorniania związku wyjściowego o wzorze 2, w którym R_4 oznacza grupę nitrową, w obecności rozpuszczalnika ketonowego, wytworzona grupa aminowa reaguje z tym rozpuszczalnikiem dając zasadę Schiffa. Podwójne wiązanie węglowo-azotowe tego związku zostaje nasycone w warunkach uwodorniania i otrzymuje się związki o wzorze 3, w którym R_2 oznacza grupę alkiloaminową. A zatem, w przypadku uwodorniania związku wyjściowego o wzorze 2, w którym R_4 oznacza grupę nitrową, w obecności acetonu jako rozpuszczalnika, otrzymuje się związek o wzorze 3, w którym R_2 oznacza grupę izopropylaminową.

W razie potrzeby, grupę R_5 związku o wzorze 3 można przekształcić w grupę R_3 związków o wzorze 1, bądź grupę R_3 można znanymi sposobami przekształcić w inną grupę R_3 . Na przykład grupę alkoksycarbonylową można przekształcić drogą hydrolizy w grupę karboksylową. Reakcję prowadzi się korzystnie w warunkach alkalicznych, stosując wodorotlenek alkaliczny, a korzystnie wodny roztwór wodorotlenku sodowego lub potasowego. Grupę karboksylową można przekształcić w grupę alkoksycarbonylową, np. etoksykarbonylową, przez podziałanie alkoholem, np. etanolem, w obecności rozpuszczalnika, np. benzenu. Związek o wzorze 1, w którym R_3 oznacza grupę karboksylową, można przekształcić w odpowiedni związek o wzorze 1, w którym R_3 oznacza wodór, przez dekarboksylację. Reakcję tę prowadzi się przez ogrzewanie w temperaturze wyższej od temperatury topnienia kwasu karboksylowego.

Związki o wzorze 1 można przekształcić znanymi metodami w ich sole addycyjne z kwasem lub sole czwartorzędowe. Dokonuje się tego przez podanie zasady o wzorze 1 reakcji z około równomolową ilością odpowiedniego kwasu lub środka czwartorzędowego, w obecności rozpuszczalnika organicznego. Odpowiednie są zarówno kwasy organiczne jak i nieorganiczne, np. kwas solny, bromowodorowy, fosforowy, siarkowy, nadchlorowy, mrówkowy, octowy, cytrynowy, migdałowy, jabłkowy, glutaminowy, salicylowy itp. Jako środek czwartorzędowy stosuje się np. halogenki alkilowe, np. jodek metylu lub jodek etylu, siarczany dwualkilowe, np. siarczan dwumetylowy, benzenosulfoniany alkilowe i aryłowe lub p-toluenosulfoniany.

Związki wyjściowe o wzorze 2 wytwarzają się przez cyklizację związku o wzorze 4, w którym R_1 , R_4 , R_5 i n mają wyżej podane znaczenie, a R_3 oznacza grupę alkoksycarbonylową. Cyklizację prowadzi się w obecności obojętnego rozpuszczalnika lub kwasowego środka kondensującego, np. tlenochlorku fosforu, trójhalogenku fosforu, kwasu polifosforowego itp., w temperaturze 25°C — 400°C . Wytwarzanie związku wyjściowego opisano w DOS 2 315 422.

Związki o wzorze 1 mają korzystne właściwości

terapeutyczne, wykazując działanie usmierzające, przeciwzapalne i przeciwgorączkowe, a także inne pożądane działanie na centralny układ nerwowy, np. działanie odurzające, uspokajające itp. Wytworzone sposobem według wynalazku związki można formułować w środki farmaceutyczne zawierające jako składnik czynny związek o wzorze I bądź jego sól addycyjną z kwasem lub sól czwartorzędową w połączeniu z odpowiednimi obojętnymi stałymi lub ciekłymi nośnikami lub rozcieńczalnikami. Środki te występują w postaci stałych tabletek, pigulek, z osłonką kapsulek, czopków itp. lub ciekłych roztworów zawiesin, emulsji itp. Jako nośniki stosuje się typowe substancje, takie jak stearynian magnezowy, talk, węglan wapniowy, woda, glikol polietylenowy gliceryna z metylolem itp.

Związki o wzorze I wykazują niską toksyczność i są silnie działającymi lekami, zwłaszcza jako środki przeciwbólowe, wzmagające działanie narkozy i przeciwzapalne. Wartość LD_{50} metosiarczanu 3-(etoksykarbonylometylo)-1,6-dwumetylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo(1,2a)pirydyniowego wynosi 1500 mg/kg, przy podawaniu podskórnym szczurom. Według testu gorącego talerza (hot plate test) podskórna wartość ED_{50} wynosi 160 mg/kg dla szczurów. Przy dawce 120 mg/kg podawanej dójzynie związek jest aktywny w teście algolitycznym, jak również wykazuje wzmaganie działania morfiny. 3-(karboksymetylo)-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo(1,2a)pirymidyna wykazuje toksyczność wyższą niż 2000 mg/kg przy podawaniu doustnym szczurom. W badaniu wzmagającego działania narkotycznego doustna wartość ED_{50} wynosi 1000 mg/kg.

Badania prowadzono znanymi i ogólnie stosowanymi metodami: test gorącego talerza — Woolfe i McDonald, A. P., J. Pharm. 80, (1944) 300, modyfikowany przez Pórszásza i Herra, F. Kisérli. Crvostud. 2, (1950) 292.

test algolityczny — Knoll J., Animal and Clinical Pharmacologic Techniques in Drug Evaluation. Bds. Siegler, P. E. and Moyer, J. II Year Book Medical Pub. Chicago, 1967, str. 305—321. toksyczność — Litchfield, J. T. i Wilcoxon, F. J-Pharmacol. Sci. 54, (1965) 888.

Środki farmaceutyczne mogą ewentualnie zawierać typowe domieszki, takie jak środki emulgujące, dyspergujące, rozkładające itp.

Przykład I. Zawiesinę 4,4 g (0,02 mola) 3-(karboksymetylo)-6-metylo-4-keto-4H-pirydo(1,2a)pirymidyny w 60 ml lodowatego kwasu octowego urwodornia się pod ciśnieniem atmosferycznym w obecności 1,5 g węgla drzewnego. Po upływie 30 minut, kiedy wyliczona ilość wodoru zostaje zaadsorbowana, odsąca się katalizator i roztwór odparowuje do sucha pod ciśnieniem niższym od atmosferycznego, a następnie przekształca się w 8,2 g pozostałego oleju z 9 ml 96% alkoholu, otrzymując 3,3 g białej 3-(karboksymetylo)-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo(1,2a)pirymidyny o temperaturze topnienia 193—194°C, która nie ulega zmianie po ponownym przekształceniu produktu.

Analiza:

Wyliczono: C — 59,45% H — 6,35% N — 12,6 %
Znaleziono: C — 59,81% H — 6,22% N — 12,58%

Przykład II. 6,0 g (0,15 mola) wodorotlenku sodowego rozpuszcza się w 60 ml wody, po czym dodaje się do roztworu 14,4 g (0,05 mola) chlorowodoru 3-(etoksykarbonylometylo)-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo(1,2a)pirymidyny i miesza roztwór w ciągu 3 godzin w temperaturze pokojowej, po czym doprowadza wartość pH do 7 przez dodanie około 8 ml kwasu solnego i odbarwia roztwór węglem drzewnym. Następnie doprowadza się wartość pH odbarwionego roztworu do 4 (przy niższej wartości pH kwas rozpuszcza się) i pozostawia roztwór przez pewien czas w chłodzance, po czym odsąca się wytrącone kryształy, otrzymując 3,6 g (32% wydajności teoretycznej) 3-(karboksymetylo)-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo(1,2a)pirymidyny o temperaturze topnienia 191°C. Roztwór macierzysty odparowuje się, a 10 g pozostałej substancji rozpuszcza w 20 ml wody przez ogrzewanie. Po ochłodzeniu otrzymuje się 3,5 g (30% wydajności teoretycznej) kwasu o temperaturze topnienia 192°C. Całkowita ilość produktu wynosi więc 7,1 g, co stanowi 62% ilości teoretycznej. Po przekształceniu produktu z 96% alkoholu, temperatura wzrasta do 193—194°C i nie obniża się podobnie jak w przypadku produktu wytworzonego w przykładzie I.

Postępując w sposób analogiczny do opisanego wyżej, lecz stosując 3-(etoksykarbonylometylo)-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo(1,2a)pirymidynę jako związek wyjściowy otrzymuje się 3-karboksymetylo)-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo(1,2a)pirymidynę o temperaturze topnienia 174—175°C, przy czym wydajność procesu wynosi 80% wydajności teoretycznej.

Przykład III. 53,7 g (0,2 mola) chlorowodoru 3-(etoksykarbonylometylo)-4-keto-4H-pirydo(1,2a)pirymidyny rozpuszcza się w 250 ml wody, po czym dodaje 250 ml kwasu solnego i 20 g palladu na węglu drzewnym jako katalizatora i prowadzi się uwodornienie pod ciśnieniem 5—10 atm. Kiedy wyliczona ilość wodoru zostanie adsorbowana, odsąca się katalizator i wartość pH roztworu doprowadza do 7 przez dodanie 20% roztworu węglanu sodowego, po czym odbarwia się roztwór węglem drzewnym i przesąca, a następnie trzykrotnie ekstrahuje 300 ml benzenu.

Połączone ekstrakty suszy się nad siarczanem sodowym, po czym roztwór odsąca się, a przesącz odparowuje do sucha, otrzymując 32,0 g (88% wydajności teoretycznej) krystalicznego produktu o temperaturze topnienia 63—66°C. Ekstrahuje wodny macierzysty roztwór chloroformem, otrzymuje się dalsze 2,8 g (5,5% wydajności teoretycznej) produktu, co daje łączną wydajność procesu 73,5% wydajności teoretycznej. Po przekształceniu produktu z mieszaniny alkoholu z eterem nadtanym, otrzymuje się 3-(etoksykarbonylometylo)-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo(1,2a)pirymidynę mającą barwę śnieżnobiałą, o temperaturze topnienia 65—66°C.

Analiza:

Wyliczono: C 61,0 % H — 6,75% N — 11,86%

Znaleziono: C 60,01% H — 6,82% N — 12,02%

Stosując jako związek wyjściowy chlorowodorek 3-(etoksykarbonylometylo)-7-metylo-4-keto-4H-pirydo(1,2a)pirymidyny, otrzymuje się 3-(etoksykarbonylometylo)-7-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodor-4H-pirydo(1,2a)pirymidynę w postaci nie krystalizującego oleju. Temperatura topnienia chlorowodoru wynosi 146—147°C. Stosując jako związek wyjściowy chlorowodorek 3-(etoksykarbonylometylo)-8-metylo-4-keto-4H-pirydo(1,2a)pirymidyny, otrzymuje się 3-(etoksykarbonylometylo)-8-metylo-4-keto-4H-pirydo(1,2a)pirymidynę o temperaturze topnienia 44—45°C.

Przykład IV. 25,0 g (0,1 mola) 3-(etoksykarbonylometylo)-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodor-4H-pirydo(1,2a)pirymidyny rozpuszcza się w 50 ml bezwodnego acetonu, a następnie dodaje 13,2 g (0,105 mola) świeżo destylowanego siarczanu dwumetylu, po czym otrzymuje się roztwór w ciągu 10 minut w temperaturze 40°C, a następnie pozostawia do odstarcia w temperaturze pokojowej. Następnego dnia odsąca się wytrącone kryształy i płucze się je niewielką ilością bezwodnego acetonu. Po przekrystalizowaniu produktu z podwójnej ilości bezwodnego alkoholu otrzymuje się 21 g (56% wydajności teoretycznej) białego metosiarczanu 3-(etoksykarbonylometylo)-1,6-dwumetylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodor-4H-pirydo(1,2a)pirydynowego o temperaturze topnienia 150°C, która nie ulega zmianie po ponownym przekrystalizowaniu.

Analiza:

Wyliczono: C — 47,86% H — 3,75% N — 7,44% S — 8,52%

Znaleziono: C — 47,98% H — 3,70% N — 7,42% S — 8,41%

Postępując w sposób analogiczny do wyżej opisanego i stosując jako związek wyjściowy 3-(etoksykarbonylometylo)-4-keto-6,7,8,9-czterowodor-4H-pirydo(1,2a)pirymidynę, otrzymuje się metosiarczan 3-(etoksykarbonylometylo)-1-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodor-4H-pirydo(1,2a)pirymidyniowy o temperaturze topnienia 141—142°C.

Przykład V. W reaktorze wyposażonym w mieszałko ogrzewa się w ciągu 1 godziny w kąpeli olejowej o temperaturze 220—230°C 111,1 g (0,5 mola) 3-(karboksymetylo)-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodor-4H-pirydo(1,2a)pirymidyny, czemu towarzyszy stopniowe zmniejszanie wydzielania się dwutlenku węgla. Otrzymaną substancję frakcjonuje się pod ciśnieniem 0,3—0,4 Hg/mm, po czym chłodzi się produkt i zbiera 61,5 g (69% wydajności teoretycznej) krystalizującego oleju. Po przekrystalizowaniu wytworzonych kryształów z o połowę mniejszej ilości octanu etylu, otrzymuje się 3,6-dwumetylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodor-4H-pirydo(1,2a)pirymidynę o barwie białej i o temperaturze topnienia 73—74°C, która nie ulega zmianie po ponownym przekrystalizowaniu.

Analiza:

Wyliczono: C — 67,39% H — 7,92% N — 15,72%

Znaleziono: C — 67,1 % H — 8,2 % N — 15,91%

Przykład VI. Roztwór 2,6 g (0,01 mola) 3-(etoksykarbonylometylo)-6,8-dwumetylo-4-keto-4H-pirydo(1,2a)pirymidyny w 30 ml metanolu uwodor-

nia się pod ciśnieniem atmosferycznym, w obecności 1,0 g obojętnego 10% palladu na węglu aktywnym.

Po zakończeniu reakcji, gdy wyliczona ilość wodoru zostanie zaadsorbowana, odsąca się katalizator i odparowuje alkoholowy roztwór. Otrzymuje się 2,2 g (84,5%) 3-(etoksykarbonylometylo)-6,8-dwumetylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodor-4H-pirydo(1,2a)pirymidyny w postaci bezbarwnego oleju.

Analiza elementarna:

Obliczono: C — 63,62% H — 7,63% N — 10,60%

Znaleziono: C — 63,85% H — 7,54% N — 10,65%

0,5 g (0,0019 moli) powyższego estru ogrzewa się w ciągu pół godziny w temperaturze wrzenia z 5 ml 5% kwasu solnego, po czym roztwór odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Krystaliczną pozostałość suszy się w eksykatorze nad pięcioletniem fosforu do stałej wagi. Otrzymuje się 4,3 g (95,5%) białej krystalicznej 3-(karboksymetylo)-6,8-dwumetylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodor-4H-pirydo(1,2a)pirymidyny o temperaturze topnienia 120°C i temperaturze dekarboksylacji 144°C.

Analiza elementarna:

Obliczono: C — 61,00% H — 6,83% N — 11,86%

Znaleziono: C — 60,95% H — 6,90% N — 11,85%

Przykład VII. Roztwór 3,03 g (0,01 mola) chlorowodoru 3-(etoksykarbonylometylo)-7-chloro-4-keto-4H-pirydo(1,2a)pirymidyny w 75 ml 5% kwasu solnego uwodornia się pod ciśnieniem atmosferycznym, w obecności 1,5 g 10% palladu na węglu aktywnym. Reakcję kończy się, gdy zostanie zaadsorbowane 0,03 mola wodoru a następnie odsąca się katalizator. Przesącza ochładza się i zobojętnia za pomocą 20% roztworu wodorotlenku sodowego, ekstrahuje chloroformem, warstwę chloroformową suszy i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 1,7 g (72%) białej 3-(etoksykarbonylometylo)-4-keto-6,7,8,9-czterowodor-4H-pirydo(1,2a)pirymidyny o temperaturze topnienia 65—66°C.

Analiza elementarna:

Obliczono: C — 61,00% H — 6,75% N — 11,86%

Znaleziono: C — 61,15% H — 6,80% N — 11,92%

Przykład VIII. Roztwór 2,46 g (0,01 mola) 3-(2-etoksykarbonyloetylo)-4-keto-4H-pirydo(1,2a)pirymidyny w 100 ml etanolu uwodornia się w obecności 1,0 g 10% palladu na węglu aktywnym. Gdy wyliczona ilość wodoru zostanie pochłonięta odsąca się katalizator i odparowuje alkoholowy roztwór. Otrzymuje się 2,0 (80%) białej, krystalicznej 3-(2-etoksykarbonyloetylo)-4-keto-6,7,8,9-czterowodor-4H-pirydo(1,2a)pirymidyny o temperaturze topnienia 48—50°C.

Analiza elementarna:

Obliczono: C — 62,38% H — 7,25% N — 11,19%

Znaleziono: C — 62,45% H — 7,30% N — 11,24%

Jeśli jako związek wyjściowy stosuje się 3-(etoksykarbonyloetylo)-6-metylo-4-keto-4H-pirydo(1,2a)pirymidynę otrzymuje się wydajnością 85% 3-(2-etoksykarbonyloetylo)-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodor-4H-pirydo(1,2a)pirymidynę w postaci niekrystalizującego bezbarwnego oleju. Temperatura topnienia chlorowodoru wynosi 130—132°C.

Analiza elementarna:

Obliczono: C — 55,91% H — 7,04% N — 9,31% Cl —
— 11,79%

Znaleziono: C — 56,02% H — 7,01% N — 9,40% Cl —
— 11,68%.

Przykład IX. Zawiesinę 4,45 g (0,02 mola) 3-(karboksymetylo)-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo(1,2a)pirymidyny w 60 ml metanolu wysyconego bezwodnym chlorowodorem w temperaturze 5—10°C, pozostawia się przez noc. Otrzymany, jasnożółty roztwór odparowuje się, pozostałość rozpuszcza w 30 ml wody i pH doprowadza się do wartości 7 za pomocą nasyconego roztworu węgla sodowego. Roztwór odbarwia się za pomocą węgla aktywnego. Przezroczysty roztwór ekstrahuje się 3 × 40 ml benzenu, połączone ekstrakty benzenowe suszy się nad siarczanem sodowym, sączy i odparowuje. Otrzymuje się 3,0 g (63,5%) jasnożółtego oleju, który następnie rozpuszcza się w 2 ml etanolu i dodaje do roztworu 2 ml etanolu zawierającego 25% chlorowodoru. Wytrącony biały osad chlorowodoru 6-metylo-3-metoksykarbonylometylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo(1,2a)pirymidyny odsącza się. Temperatura topnienia 222°C.

Analiza elementarna:

Obliczono: C — 52,85% H — 6,82% N — 10,27% Cl —
— 13,00%

Znaleziono: C — 53,02% H — 6,85% N — 10,12% Cl —
— 12,95%

Przykład X. Do roztworu 3,54 g (0,015 mola) 3-(etoksykarbonylometylo)-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo(1,2a)pirymidyny w 5 ml acetonu dodaje się 30 ml jodku metylu i całość miesza się w ciągu 5 dni w ciemnym pokoju. Wytrącony krystaliczny osad odsącza się i przemywa acetonem. Otrzymuje się 4,9 g (86,5%) jasnożółtego, krystalicznego produktu o temperaturze topnienia 150—153°C. Po rekrytalizacji z etanolu temperatura topnienia otrzymanego jodku 3-(etoksykarbonylometylo)-1-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo(1,2a)pirymidyny wynosi 154—155°C.

Analiza elementarna:

Obliczono: C — 41,29% H — 5,06% N — 7,41% J —
— 33,55%

Znaleziono: C — 41,10% H — 5,11% N — 7,48% J —
— 33,45%

Przykład XI. Zawiesinę 2,22 g (0,01 mola) jodku 1,6-dwumetylo-3-(karboksymetylo)-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo(1,2a)pirymidyny w 20 ml alkoholu benzylowego wysyca się suchym gazowym chlorowodorem, po czym całość miesza się do otrzymania klarownego roztworu. Alkohol benzylowy odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem a pozostałość rekrytalizuje się z etanolu. Otrzymuje się z wydajnością 60% biały, krystaliczny chlorowodorek 3-(benzyllooksykarbonylometylo)-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo(1,2a)pirymidyny o temperaturze topnienia 202—204°C.

Analiza elementarna:

Obliczono: C — 61,98% H — 6,07% N — 8,03% Cl —
— 10,16%

Znaleziono: C — 61,91% H — 6,02% N — 8,10% Cl —
— 10,11%

Przykład XII. 2,18 g (0,01 mola) 4-keto-4H-

-pirydo(1,2a)pirymidyno-3-(metylokarbohydrydu), o temperaturze topnienia 228—229°C, rozpuszcza się w 700 ml wrzącego etanolu, po czym dodaje się 10 g niklu Raneya i całość ogrzewa w temperaturze wrzenia aż do zaprzestania wydzielania się amoniaku, co trwa 3—3,5 godziny. Katalizator odsącza się i przesącza zateża. Otrzymuje się, z wydajnością 95%, białą, krystaliczną 3-(karbamylometylo)-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo(1,2a)pirymidynę, o temperaturze topnienia 182—183°C.

Analiza elementarna:

Obliczono: C — 57,96% H — 6,32% N — 20,28%

Znaleziono: C — 57,68% H — 6,02% N — 20,34%

Przykład XIII. Do roztworu 1,6 g (6,5 milimoli) 6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo(1,2a)pirymidono-3-(metylokarbohydrydu) w 50 ml etanolu dodaje się 10 g niklu Raneya i całość ogrzewa w ciągu 2 godzin w temperaturze wrzenia. Następnie odsącza się katalizator i odparowuje alkoholowy roztwór. Do pozostałego jasnożółtego oleju dodaje się 10 ml etanolu zawierającego 20% chłonowodoru, po czym wytrącony krystaliczny osad odsącza się i suszy. Otrzymuje się 1,15 g (68%) chlorowodoru 3-(karbamylometylo)-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo(1,2a)pirymidyny o temperaturze topnienia 235—236°C, którą pozostaje niezmienną po rekrytalizacji z etanolu wysyconego chlorowodorem.

Analiza elementarna:

Obliczono: C — 51,27% H — 6,26% N — 16,30%
Cl — 13,76%

Znaleziono: C — 51,18% H — 6,30% N — 16,18%
Cl — 13,52%

Przykład XIV. Otrzymywanie związków wyjściowych. A) 14,6 g (0,05 mola) estru dwuetylowego kwasu 2-[(5-metylo-2-pirydylo)-aminometyleno]-bursztynowego rozpuszcza się w 100 ml Dowthermu A (oleju w temperaturze 130°C. Roztwór miesza się i ogrzewa w temperaturze 250°C, w tym czasie powstający etanol oddestylowuje z mieszaniny reakcyjnej. Wyliczona ilość etanolu odparowywana jest w ciągu 30—40 minut. Mieszaninę ochładza się i rozcieńcza 10 ml eteru naftowego a następnie ekstrahuje trzykrotnie 100 ml 20% kwasu solnego. Po zubożeniu i ekstrakcji za pomocą benzenu otrzymuje się 5% roztwór 3-(etoksykarbonylometylo)-4-keto-7-metylo-4H-pirydo(1,2a)pirymidyny, z wydajnością 50—55%. Po rekrytalizacji z dwukrotnej objętości bezwodnego etanolu otrzymuje się wolną zasadę o temperaturze topnienia 128—130°C.

Analiza elementarna

Obliczono: C — 63,40% H — 5,73% N — 11,38%

Znaleziono: C — 63,92% H — 5,58% N — 11,42%

W podobny sposób, z 20% roztworu kwaśnego otrzymuje się 1-(5-metylo-2-pirydylo)-3-etoksykarbonylo-2-pirolidon-5. Po rekrytalizacji z takiej samej objętości etanolu otrzymuje się z wydajnością 25—28%, produkt o temperaturze topnienia 96—98%.

Analiza elementarna

Obliczono: C — 63,40% H — 5,73% N — 11,38%

Znaleziono: C — 63,12% H — 5,80% N — 11,28%

B) Stosując powyższe postępowanie i ester dwuetylowy kwasu 2-[(3-metylo-2-pirydylo)-aminomety-

leno]-bursztynowego, otrzymuje się 3-(etoksykarbonylo)-4-keto-9-metylo-4H-pirydo(1,2a)-pirymidynę o temperaturze topnienia 88—90°C.

C) Stosując jako związek wyjściowy ester dwuetylowy kwasu 2-(2-chinolinoaminometyleno)-bursztynowego otrzymuje się 60% 3-(etoksykarbonylometylo)-4-keto-4H-pirydo(1,2a)pirymidyny o temperaturze topnienia 121—122°C oraz 7% 1-(2-chinolino-3-etoksykarbonylo)-2-pirolidonu-5 o temperaturze topnienia 110—112°C.

D) 10,8 g (0,1 mola) 2-amino-6-metylopirydyny i 20,2 g (0,1 mola) kwasu 2-formylobursztynowego rozpuszcza się w 150 ml Dowthermu A (oleju). Całość miesza się i ogrzewa w temperaturze 250°C w ciągu jednej godziny, odparowując z mieszaniny najpierw wodę a następnie etanol. Po odparowaniu wyliczonej ilości wody i etanolu, roztwór ochładza się i przerabia w sposób podany w punkcie A. Surowy produkt oczyszcza się za pomocą chromatografii kolumnowej, stosując żel krzemionkowy Mercka o wymiarach cząstek 0,063—0,125 mm i benzen do elucji. Otrzymuje się 3-(etoksykarbonylometylo)-4-keto-6-metylo-4H-pirydo(1,2a)pirymidynę o temperaturze topnienia 89—90°C, z wydajnością 25%.

Analiza elementarna

Obliczono: C — 63,40% H — 5,73% N — 11,38%
Znaleziono: C — 63,57% H — 5,58% N — 11,29%
Równocześnie otrzymuje się 1-(6-metylo-2-pirydylo)-3-etoksykarbonylo-3-pirolidon-5 o temperaturze topnienia 98—100°C, z wydajnością 15—20%.

Analiza elementarna

Obliczono: C — 63,40% H — 5,73% N — 11,38%
Znaleziono: C — 63,12% H — 5,82% N — 11,40%

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych pirydo(1,2a)pirymidyny o wzorze 1, w którym R₁ oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy, R₂ oznacza atom wodoru lub chlorowca, rodnik alkilowy lub aralkilowy, grupę aminową, alkiloaminową, acyloaminową, hydroksylową, alkoksylową, karboksylową lub grupę pochodną kwasu karboksylowego, R₃ oznacza grupę karboksylową lub grupę pochodną kwasu karboksylowego, a n oznacza liczbę 1 lub 2, ewentualnie w postaci soli i czwartorzędowych soli tych związków, **znamienny tym**, że redukuje się związek o wzorze 2, w którym R₁ i n mają wyżej podane znaczenie, R₄ ma znaczenie podane dla R₂ lub oznacza grupę nitrową, a R₅ oznacza grupę karboksylową lub grupę pochodną kwasu karboksylowego, po czym ewentualnie przekształca się w wytworzony związek o wzorze 1 w jego sól addycyjną z kwasem lub sól czwartorzędową albo sól addycyjną z kwasem lub sól czwartorzędową przekształca się o wzorze 1.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym** że, redukcję prowadzi się metodą uwodorniania katalitycznego.

3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że jako katalizator uwodornienia stosuje się pallad, nikiel Raneya, platynę lub tlenek platyny.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że

reakcję prowadzi się w wodzie, alkanolach, ketonach, estrach, kwasie organicznym, korzystnie octowym, bądź w mieszaninie tych związków.

5. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że uwodornianie prowadzi się pod ciśnieniem atmosferycznym lub pod ciśnieniem 1—50 atm.

6. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że uwodornianie prowadzi się w temperaturze 0°C—100°C.

7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako związek wyjściowy stosuje się związek o wzorze 2 w postaci wolnej zasady lub soli addycyjnej z kwasem.

8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 1 poddaje się reakcji z nietoksycznym kwasem organicznym lub nieorganicznym, takim jak kwas mrówkowy, octowy, salicylowy, emigdaliniowy, jabłkowy, cytrynowy, solny, bromowodorowy, jodowodorowy, nadchlorowy, siarkowy lub fosforowy.

9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 1 czwartorzęduje się halogenkiem alkilu, szczególnie jodkiem metylu lub chlorkiem etylu, siarczanem alkilowym, szczególnie siarczanem metylowym lub etylowym, estrem kwasu p-toluenosulfonowego, np. estrem metylowym lub etylowym tego kwasu, lub estrem kwasu benzenosulfonowego, korzystnie estrem metylowym lub etylowym.

10. Sposób wytwarzania nowych pochodnych pirydo(1,2a)pirymidyny o wzorze 1, w którym R₁ oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy, R₂ oznacza atom wodoru lub chlorowca, rodnik alkilowy lub aralkilowy, grupę aminową, alkiloaminową, acyloaminową, hydroksylową, alkoksylową, karboksylową lub grupę pochodną kwasu karboksylowego, R₃ oznacza atom wodoru a n oznacza liczbę 1 lub 2, ewentualnie w postaci soli i czwartorzędowych soli tych związków, **znamienny tym**, że redukuje się związek o wzorze 2, w którym R₁ i n mają wyżej podane znaczenie, R₄ ma znaczenie podane dla R₂ lub oznacza grupę nitrową, a R₅ oznacza grupę karboksylową, a następnie grupę R₅ w wytworzonym związku o wzorze 3 przekształca się w wódór na drodze termicznej dekarboksylacji, po czym ewentualnie przekształca się w wytworzony związek o wzorze 1 w jego sól addycyjną z kwasem lub sól czwartorzędową albo sól addycyjną z kwasem lub sól czwartorzędową przekształca się w związek o wzorze 1.

11. Sposób według zastrz. 10, **znamienny tym**, że redukcję prowadzi się metodą uwodorniania katalitycznego.

12. Sposób według zastrz. 11, **znamienny tym**, że jako katalizator uwodornienia stosuje się pallad, nikiel Raneya, platynę lub tlenek platyny.

13. Sposób według zastrz. 10, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w wodzie, alkanolach, ketonach, estrach, kwasie organicznym, korzystnie octowym, bądź w mieszaninie tych związków.

14. Sposób według zastrz. 11, **znamienny tym**, że uwodornianie prowadzi się pod ciśnieniem atmosferycznym lub ciśnieniem 1—50 atm.

15. Sposób według zastrz. 11, **znamienny tym**, że

Uwodornianie prowadzi się w temperaturze 0°C—100°C.

16. Sposób według zastrz. 10, **znamienny tym**, że jako związek wyjściowy stosuje się związek o wzorze 2 w postaci wolnej zasady lub soli addycyjnej z kwasem.

17. Sposób według zastrz. 10, **znamienny tym**, że związek o wzorze 1 poddaje się reakcji z nietoksycznym kwasem organicznym lub nieorganicznym, takim jak kwas mrówkowy, octowy, salicylowy, amidalinowy, jabłkowy, cytrynowy, solny, bromowodorowy, jodowodorowy, nadchlorowy, siarkowy lub fosforowy.

18. Sposób według zastrz. 10, **znamienny tym**, że związek o wzorze 1 czwartorzęduje się halogenkiem alkilu, szczególnie jodkiem metylu lub chlorkiem etylu, siarczanem alkilowym, szczególnie siarczanem metylowym lub etylowym, estrem kwasu p-toluenosulfonowego, np. estrem metylowym lub etylowym tego kwasu, lub estrem kwasu benzenosulfonowego, korzystnie estrem metylowym lub etylowym.

19. Sposób wytwarzania nowych pochodnych pirydo(1,2a)pirymidyny o wzorze 1, w którym R₁ oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy, R₂ oznacza atom wodoru lub chlorowca, rodnik alkilowy lub aralkilowy, grupę aminową, alkiloaminową, acyloaminową, hydroksylową, alkoksylową, karboksylową lub grupę pochodną kwasu karboksylowego, R₃ oznacza grupę alkoksykarbonylową, a n oznacza liczbę 1 lub 2, ewentualnie w postaci soli i czwartorzędowych soli tych związków, **znamienny tym**, że redukuje się związek o wzorze 2, w którym R₁ i n mają wyżej podane znaczenie, R₄ ma znaczenie podane dla R₂ lub oznacza grupę nitrową, a R₅ oznacza grupę karboksylową a następnie przekształca się grupę R₅ w wytworzonym związku o wzorze 3 w grupę alkoksykarbonylową przez estryfikację, po czym ewentualnie przekształca się wytworzony związek o wzorze 1 w jego sól addycyjną z kwasem lub sól czwartorzędową albo sól addycyjną z kwasem lub sól czwartorzędową przekształca się w związek o wzorze 1.

20. Sposób według zastrz. 19, **znamienny tym**, że redukcję prowadzi się metodą uwodorniania katalitycznego.

21. Sposób według zastrz. 20, **znamienny tym**, że jako katalizator uwodornienia stosuje się pallad, nikiel Raneya, platynę lub tlenek platyny.

22. Sposób według zastrz. 19, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w wodzie, alkanolach, ketonach, estrach, kwasie organicznym, korzystnie octowym, bądź w mieszaninie tych związków.

23. Sposób według zastrz. 20, **znamienny tym**, że uwodornianie prowadzi się pod ciśnieniem atmosferycznym lub pod ciśnieniem 1—50 atm.

24. Sposób według zastrz. 20, **znamienny tym**, że uwodornianie prowadzi się w temperaturze 0°C—100°C.

25. Sposób według zastrz. 19, **znamienny tym**, że jako związek wyjściowy stosuje się związek o wzorze 2 w postaci wolnej zasady lub soli addycyjnej z kwasem.

26. Sposób według zastrz. 19, **znamienny tym**, że

związek o wzorze 1 poddaje się reakcji z nietoksycznym kwasem organicznym lub nieorganicznym, takim jak kwas mrówkowy, octowy, salicylowy, amidalinowy, jabłkowy, cytrynowy, solny, bromowodorowy, jodowodorowy, nadchlorowy, siarkowy lub fosforowy.

27. Sposób według zastrz. 19, **znamienny tym**, że związek o wzorze 1 czwartorzęduje się halogenkiem alkilu, szczególnie jodkiem metylu lub chlorkiem etylu, siarczanem alkilowym, szczególnie siarczanem metylowym lub etylowym, estrem kwasu p-toluenosulfonowego, np. estrem metylowym lub etylowym tego kwasu, lub estrem kwasu benzenosulfonowego, korzystnie estrem metylowym lub etylowym.

28. Sposób wytwarzania nowych pochodnych pirydo(1,2a)pirymidyny o wzorze 1, w którym R₁ oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy, R₂ oznacza atom wodoru lub chlorowca, rodnik alkilowy lub aralkilowy, grupę aminową, alkiloaminową, acyloaminową, hydroksylową, alkoksylową, karboksylową lub pochodną kwasu karboksylowego, R₃ oznacza grupę karboksylową, a n oznacza liczbę 1 lub 2, ewentualnie w postaci soli i czwartorzędowych soli tych związków, **znamienny tym**, że redukuje się związek o wzorze 2, w którym R₁ i n mają wyżej podane znaczenie, R₄ ma znaczenie podane dla R₂ lub oznacza grupę nitrową, a R₅ oznacza grupę alkoksykarbonylową, a następnie grupę alkoksykarbonylową w wytworzonym związku o wzorze 3 hydrolizuje się do grupy karboksylowej, po czym ewentualnie przekształca się wytworzony związek o wzorze 1 w jego sól addycyjną z kwasem lub sól czwartorzędową albo sól addycyjną z kwasem lub sól czwartorzędową przekształca się w związek o wzorze 1.

29. Sposób według zastrz. 28, **znamienny tym**, że redukcję prowadzi się metodą uwodorniania katalitycznego.

30. Sposób według zastrz. 29, **znamienny tym**, że jako katalizator uwodornienia stosuje się pallad, nikiel Raneya, platynę lub tlenek platyny.

31. Sposób według zastrz. 28, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w wodzie, alkanolach, ketonach, estrach, kwasie organicznym, korzystnie octowym, bądź w mieszaninie tych związków.

32. Sposób według zastrz. 29, **znamienny tym**, że uwodornianie prowadzi się pod ciśnieniem atmosferycznym lub pod ciśnieniem 1—50 atm.

33. Sposób według zastrz. 29, **znamienny tym**, że uwodornianie prowadzi się w temperaturze 0°C—100°C.

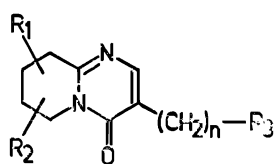
34. Sposób według zastrz. 28, **znamienny tym**, że jako związek wyjściowy stosuje się związek o wzorze 2 w postaci wolnej zasady lub soli addycyjnej z kwasem.

35. Sposób według zastrz. 28, **znamienny tym**, że związek o wzorze 1 poddaje się reakcji z nietoksycznym kwasem organicznym lub nieorganicznym, takim jak kwas mrówkowy, octowy, salicylowy, amidalinowy, jabłkowy, cytrynowy, solny, bromowodorowy, jodowodorowy, nadchlorowy, siarkowy lub fosforowy.

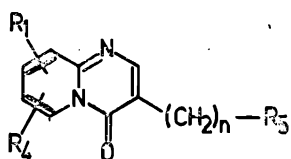
36. Sposób według zastrz. 29, **znamienny tym**, że

związek o wzorze 1 czwartorzęduje się halogenkiem alkilu, szczególnie jodkiem metylu lub chlorkiem etylu, siarczanem alkilowym, szczególnie siarczanem metylowym lub etylowym, estrem kwasu

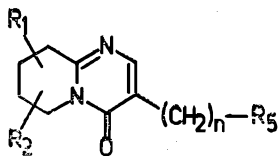
p-toluenosulfonowego, np. estrem metylowym lub etylowym tego kwasu, lub estrem kwasu benzenosulfonowego, korzystnie estrem metylowym lub etylowym.



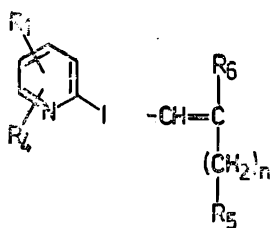
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4