

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**ORSZÁGOS
TALÁLHMÁNYI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

SZOLGÁLATI TALÁLHMÁNY

(11) Lajstromszám:

209 793 B

(21) A bejelentés száma: 6205/90
(22) A bejelentés napja: 1990. 09. 25.
(23) Módosítási elsőbbség: 1991. 08. 13.

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 471/04
A 61 K 31/505

(40) A közzététel napja: 1994. 03. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1994. 11. 28. SZKV 94/11

(72) Feltalálók:

dr. Hermecz István 17.5%, Budapest (HU)
dr. Knoll József 17.5%, Budapest (HU)
dr. Horváth Ágnes 9%, Budapest (HU)
Vasváriné dr. Debreczy Lelle 9%, Budapest (HU)
dr. Tardos László 7.5%, Budapest (HU)
dr. Gyires Klára 11%, Budapest (HU)
dr. Kapui Zoltán 5%, Budapest (HU)
dr. Papp Ilona 5%, Budapest (HU)
dr. Balogh Mária 7.5%, Dunakeszi (HU)
dr. Sipos Judit 11%, Budapest (HU)

(73) Szabadalmas:

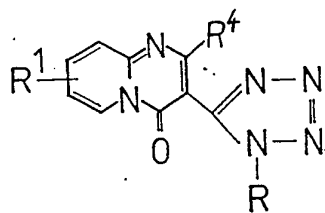
CHINOIN Gyógyszer és Vegyészeti Termékek
Gyára Rt., Budapest (HU)

(54) **Eljárás pirido[1,2-a] pirimidin-származékok és ezeket tartalmazó
gyógyszerkészítmények előállítására**

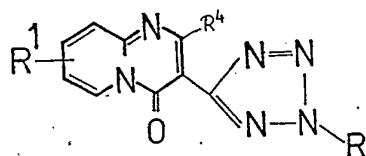
(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás gasztroprotektív hatású, (I) és/vagy (II) általános képletű új 4-oxo-4*H*-pirido[1,2-a] pirimidinek, valamint gyógyászatiilag alkalmazható sóik előállítására, a képletben R jelentése adott esetben 1-6 szénatomos alkoxi-karbonil-csoporttal helyettesített 1-6 szénatomos alkil-csoport, 3-6 szénatomos alkenil-csoport, 3-6 szénatomos alkinil-csoport, 3-7

szénatomos cikloalkil-csoport, 1-6 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport vagy adott esetben a fenil-csoportján egy vagy két halogénatommal vagy egy nitro-csoporttal szubsztituált fenil-C₁₋₂ alkil csoport és R¹ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkil-csoport, és R⁴ jelentése hidrogénatom vagy 1-4 szénatomos alkil-csoport.



I.



II.

A leírás terjedelme: 14 oldal (ezen belül 2 lap ábra)

HU 209 793 B

A találmány tárgya eljárás gyógyászatiilag hatásos új 3-(1-helyettesített-1*H*-tetrazol-5-il)-4-oxo-4*H*- és/vagy 3-(2-helyettesített-2*H*-tetrazol-5-il)-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*] pirimidinek és sóik előállítására. Ezek az új vegyületek a gyógyászatban elsősorban gasztroprotektív szerként ulkusz gyógyítására és megelőzésére alkalmazhatók.

Ismeretes, hogy 4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin-4-onok egyes képviselői jelentős antiallergiás és ulkuszellenes hatással rendelkeznek (217 673 és 218 423 számú európai, 873 192 és 873 194 számú belga, valamint 4 122 274 és 4 457 932 számú amerikai egyesült államok-beli szabadalmi leírások). A 9-metil-3-tetrazolil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin káliumsójának citoprotektív hatását részletesebben is ismertették (Gastroenterology 1985, 88, 1354).

Találmányunk alapja az a nem várt felismerés, hogy a 3-tetrazolil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidinek tetrazolil-csoportjának savas hidrogénatomját helyettesítve szélesebb hatásspektrumú származékokhoz juthatunk.

Találmányunk tárgya eljárás az (I) és/vagy (II) általános képletű új 4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidinek valamint gyógyászatiilag alkalmazható sóik előállítására (mely képletben

R jelentése adott esetben 1–6 szénatomos alkoxi-karbonil-csoporttal helyettesített 1–6 szénatomos alkil-csoport, 3–6 szénatomos alkenil-csoport, 3–6 szénatomos alkinil-csoport, 3–7 szénatomos cikloalkil-csoport, 1–6 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport vagy adott esetben a fenil-csoporton egy vagy két halogénatommal, vagy egy nitro-csoporttal szubsztituált fenil-C₁₋₂ alkil-csoport,

R¹ jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkil-csoport,

R⁴ jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkil-csoport).

A leírásban használt 1–6 szénatomos alkil-csoport kifejezésen egyenes vagy elágazó láncú alifás telített szénhidrogén-csoportok értendők (mint például metil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, *terc*-butil-, neopenil-csoport).

Az (I) és (II) általános képletű vegyületek gyógyászatiilag alkalmas sói a megfelelő alkálifémekkel, illetve alkáliföldfémekkel alkotott sók, illetve a megfelelő szerves vagy szervetlen savakkal alkotott savaddíciós sók lehetnek.

A találmány tárgyát képező eljárás szerint az (I) és (II) általános képletű új vegyületeket – mely képletben R, R⁴ és R¹ jelentése a fent megadott – és gyógyászatiilag alkalmas sóit oly módon állítjuk elő, hogy valamely (III) általános képletű 3-tetrazolil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidint – mely képletben R¹ és R⁴ jelentése a fent megadott – valamely (IV) általános képletű halogéniddel – mely képletben R jelentése 1–6 szénatomos alkil-csoport, 3–6 szénatomos alkenil-csoport, 3–6 szénatomos alkinil-csoport, 3–7 szénatomos cikloalkil-csoport vagy adott esetben egy vagy több halogénatommal vagy egy nitro-csoporttal szubsztituált fenil-C₁₋₂alkil-csoport, X jelentése klóratom, brómatom vagy jódatom, vagy valamely (V) általános képletű szulfáttal – mely képletben R jelentése 1–6 szénatomos

alkil-csoport, 3–6 szénatomos alkenil-csoport, 3–6 szénatomos alkinil-csoport, 3–7 szénatomos cikloalkil-csoport vagy adott esetben egy vagy több halogénatommal vagy egy nitro-csoporttal szubsztituált fenil-C₁₋₂ alkil-csoport –, vagy valamely (VI) általános képletű szulfonáttal – mely képletben R jelentése 1–6 szénatomos alkil-csoport, 3–6 szénatomos alkenil-csoport, 3–6 szénatomos alkinil-csoport, 3–7 szénatomos cikloalkil-csoport vagy adott esetben egy vagy több halogénatommal vagy egy nitro-csoporttal szubsztituált fenil-C₁₋₂alkil-csoport, R² jelentése fenil-csoport, p-metil-fenil-csoport vagy metil-csoport –, vagy valamely (VII) általános képletű foszfáttal – mely képletben R jelentése 1–6 szénatomos alkil-csoport, 3–6 szénatomos cikloalkil-csoport vagy adott esetben egy vagy több halogénatommal vagy egy nitro-csoporttal szubsztituált fenil-C₁₋₂ alkil-csoport –, vagy valamely (VIII) általános képletű észterrel – mely képletben R³ jelentése 1–6 szénatomos alkil-csoport, X jelentése klór- vagy brómatom és n jelentése 0 vagy 1–6 – reagáltatunk, előnyösen oldószer és savmegkötőszer jelenlétében. Ily módon az (I) és (II) általános képletű izomer vegyületek elegyéhez jutunk, amelyet kívánt esetben például valamely kromatográfias módszer alkalmazásával, vagy az izomerek eltérő oldékonyságát kihasználva átkristályosítással egymástól elválaszthatunk, és kívánt esetben a kapott (I) vagy (II) általános képletű vegyületek vagy azok keverékének sóját képezzük, vagy sóikból felszabadítjuk, vagy más sóikká alakítjuk.

A (III) általános képletű vegyületet R csoport bevitelére alkalmas vegyülettel kezeljük. Így alkalmazhatjuk valamely (IV) általános képletű halogénidét, előnyösen kloridot, bromidot vagy jodidot. Az R csoport bevitelét elvégezhetjük továbbá valamely (V) általános képletű szulfáttal, (VI) általános képletű szulfonáttal, (VII) általános képletű foszfáttal, vagy (VIII) általános képletű észterrel. Az R csoport bevitelénél 20–250 °C közötti hőmérsékleten, előnyösen oldószer jelenlétében dolgozhatunk. A megválasztott reakcióhőmérséklet függ az alkalmazott oldószertől is. Előnyösen alkalmazhatunk a reakciónál savmegkötő anyagokat. Így alkalmazhatunk alkálifém-hidroxidot, előnyösen nátrium-hidroxidot, kálium-hidroxidot; alkáliföldfém-hidroxidot, előnyösen kalcium-hidroxidot, magnézium-hidroxidot, alkálifém-karbonátot, előnyösen nátrium-karbonátot, kálium-karbonátot; alkálifém-hidrogén-karbonátot, előnyösen nátrium-hidrogén-karbonátot, kálium-hidrogén-karbonátot. Kívánt esetben eljárhatunk oly módon is, hogy a (III) általános képletű vegyületeknek valamely alkálifém- vagy alkáliföldfém-sóját alkalmazzuk a reakcióban.

Oldószerként alkalmazhatjuk a (IV), (V), (VI) vagy (VII) általános képletű vegyület feleslegét is. Oldószerként továbbá alkalmazhatunk valamely alkoholt (például etanolt, propanolt), valamely ketont (például acetont, metil-etil-ketont), valamely dipoláris-aprotikus oldószert, így dimetil-formamidot, dimetil-szulfoxidot, formamidot, 1,3-dimetil-2-oxo-imidazolidint, hexametil-foszfor-triamidot, acetonitrilt, nitro-metánt, vagy

aromás szénhidrogént (például benzolt) vagy halogénezett szénhidrogént (például klór-benzolt, kloroformot) vagy a felsorolt oldószerek elegyeit. Eljárhatunk oly módon is, hogy az oldószer adott mennyiségű vizet tartalmaz.

A kiindulási anyagként felhasznált nitrogénhídfős vegyületek ismertek (4 122 274 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás).

Az (I) és (II) általános képletű vegyületek toxicitása csekély, általában $LD_{50} > 250$ mg/kg p. o. patkányon és egéren.

Az (I) és (II) általános képletű vegyületek és gyógyászati alkalmazható sóik jelentős gasztroprotektív hatással rendelkeznek. Védő- és gyógyító hatásukat kifejtik mind a gyomorban, mind a vékonybélben. Az (I) és (II) általános képletű vegyületek hatékonyságát antiulcerogén hatás meghatározására szolgáló standard teszteken igazoltuk. Az (I) és (II) általános képletű vegyületek gyógyászati készítmények hatóanyagként külön-külön vagy együttesen is alkalmazhatók.

Példaként az 1. táblázatban patkányokon 0,5 ml 96%-os alkohol és sósav 1:0,02 térfogat arányú elegyével kiváltott gyomorfekélyt (Gastroenterology 1979, 77, 433) kivédő hatását mutatjuk be.

1. táblázat

Sósavas alkohol okozta gyomornyálkahártya károsodással szemben kifejtett védőhatás patkányon

Vegyület neve	ID ₅₀ mg/kg p. o.	ID ₅₀ μM/kg p. o.
3-(1-izopropil-1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-9-metil-4-oxo-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]-pirimidin	0,34	1,25
3-(2-izopropil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-9-metil-4-oxo-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]-pirimidin	0,23	0,85
3-(2-izopropil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-4-oxo-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]-pirimidin	2,2	8,5
3-(2-butil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-9-metil-4-oxo-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]-pirimidin	2	7
3-(2-allil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-9-metil-4-oxo-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]-pirimidin	2,9	11,0
3-(2-propil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-9-metil-4-oxo-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]-pirimidin	0,05	0,18

A 2. táblázat patkányon indometacinnal kiváltott gyomorfekély (Arch. Int. Pharmacodyn. 1964. 117, 113) elleni hatását szemlélteti a példaként megadott vegyületeknél.

2. táblázat

Indometacin okozta gyomornyálkahártya károsodás gátlása patkányon

	Vegyület neve	ID ₅₀ mg/kg p. o.	ID ₅₀ μM/kg p. o.
5	3-(2-izopropil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-9-metil-4-oxo-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]-pirimidin	2,6	9,6
10	3-(2-allil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-9-metil-4-oxo-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]-pirimidin	2,5	9,3
15	3-(2-izopropil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-4-oxo-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]-pirimidin	4	15,6
20	3-(2-propil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-9-metil-4-oxo-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]-pirimidin	5,5	20,3

A vegyületek patkányokon indometacin okozta bélfekély képződésének gátlására példaként a 3-(2-propil-2*H*-tetrazol-5-il)-9-metil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]-pirimidin hatását adjuk meg.

A bélfekély képződés vizsgálatánál Tsuromi módszerét alkalmaztuk (J. Pharm. Dyn. 1980, 3, 659), miszerint a patkányokat négy egymás utáni napon a fenti vegyület 50 mg/testsúly kg orális dóziséval kezeljük, miközben a második nap 15 mg/testtömeg kg indometacint injiciáltunk irálisan az állatoknak. A fekély képződését a vékonybélben az indometacin adagolás utáni harmadik napon határoztuk meg.

A kontrollhoz viszonyítva a 3-(2-propil-2*H*-tetrazol-5-il)-9-metil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]-pirimidin 70%-os védőhatást fejtett ki, továbbá 100%-ban gátolta az indometacin-okozta pusztulást. Az ismert 9-metil-3-(5-tetrazolil)-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]-pirimidin nátriumsója az indometacinnal kiváltott gasztrointesztinális károsodást nem védte ki.

Az (I) és/vagy (II) általános képletű vegyületeket vagy sóikat a gyógyászatban a hatóanyagokat és inert szilárd vagy folyékony szerves vagy szervetlen hordozóanyagokat tartalmazó készítmények alakjában alkalmazhatjuk. A készítmények előállítását a gyógyszer-gyártás önmagukban ismert módszereivel történik.

A készítményeket orális vagy parenterális adagolásra alkalmas formában készíthetjük ki, például tableta, draszté, kapszula, vagy ezek retard változatai alakjában. A készítmények megfelelő szilárd hígító- vagy hordozóanyagokat, steril vizes oldószert vagy nem-toxikus szerves oldószert tartalmazhatnak. Az orális adagolásra szolgáló készítményekhez ilyen célra használatos édesítő- vagy ízesítőanyagokat adhatunk.

Az orális adagolásra alkalmas tabletták hordozóanyagként például laktózt, nátriumcitrátot, kalcium-karbonátot, továbbá szétesést elősegítő anyagokat (például keményítőt, alginsavat), síkosító anyagokat (például talkumot, nátrium-lauril-szulfátot, magnézium-sztearátot) tartalmazhatnak. A kapszulák hordozóanyaga laktóz és poli(etilén-glikol) lehet. A vizes szuszpenziók emulgáló vagy szuszpendálószerkeket tartalmaz-

hatnak. A szerves oldószeres szuszpenzió hígítószeret etanol, glicerin, kloroform stb. lehet.

A parenterális adagolásra szolgáló készítmények a hatóanyag megfelelő közegben (például mogoróolaj, szezámolaj, poli(propilén-glikol) vagy víz) képezett oldatait vagy szuszpenzióit lehetnek.

A gyógyászati készítmények hatóanyag-tartalma a tájékoztatókban megadott határokon belül változhat és 0,005–99% lehet.

A napi hatóanyag-dózis a tájékoztatókban megadott határokon belül változhat és a beteg állapotának súlyosságától, korától, tömegétől, a kikészítési formájától és az adott hatóanyag aktivitásától függ. Orális adagolás esetén a napi hatóanyag-dózis általában 0,01–15 mg/kg egyszeri vagy napi többszöri adagban. A fenti adatok tájékoztató jellegűek, melyektől az adott eset követelményeitől és az orvos előírásaitól függően felfelé és lefelé egyaránt eltérhetünk. Indokolt esetben a fenti applikációs formáktól is eltérhetünk.

Eljárásunk további részleteit az alábbi példákban ismertetjük anélkül, hogy találmányunkat a példákra korlátoznánk.

Példák

1. példa

0,9 g (0,0042 mól) 3-(1*H*-tetrazol-5-il)-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin, 25 ml dimetil-formamid, 0,58 g (0,0042 mól) vízmentes kálium-karbonát és 0,7 ml (0,0084 mól) etil-jodid elegyét 3 órán át 80–90 °C-on kevertetjük. Melegítés közben narancsszínű oldat, amelyből a szerves anyagot melegen kiszűrjük és az oldatot bepároljuk. A maradékot 30 ml vízben szuszpendáljuk, a kristályokat szűrjük. Így 0,4 g (40%) 3-(1-*H*-tetrazol-5-il)- és 3-(2-*H*-tetrazol-5-il)-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin 1:1 arányú izomerelegyet kapunk, amely 160 °C-on olvad.

Analízis a C₁₁H₁₀N₆O képlet alapján:
számított: C = 54,54%; H = 4,16%; N = 34,7%;
talált: C = 54,76%; H = 4,40%; N = 34,67%;

2. példa

0,4 g (0,0018 mól) 3-(1*H*-tetrazol-5-il)-9-metil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin, 15 ml dimetil-formamid, 0,51 g (0,0036 mól) metil-jodid és 0,25 g (0,0018 mól) vízmentes kálium-karbonát elegyét 30 percig 80 °C-on kevertetjük. Az összeméréskor sárga szuszpenzió melegítéskor beoldódik. A sárga oldatot melegen szűrjük, és a szűrletet 1 éjszaka hűtőben állni hagyjuk. A kivált kristályokat szűrjük. 0,35 g (80,3%) 3-(1-*H*-metil-1*H*-tetrazol-5-il)- és 3-(2-*H*-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-9-metil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin izomerelegyet kapunk, amely elegyet dimetil-formamidból kristályosítva 0,2 g (57%) 3-(1-*H*-metil-1*H*-tetrazol-5-il)-9-metil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidinhez jutunk fehér, 294 °C-on bomló, tapadó kristály formájában.

Analízis a C₁₁H₁₀N₆O képlet alapján:
számított: C = 54,54%; H = 4,16%; N = 34,7%;
talált: C = 54,27%; H = 4,05%; N = 34,36%;

3. példa

0,55 g (0,0024 mól) 3-(1*H*-tetrazol-5-il)-9-metil-4-

oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin, 20 ml dimetil-formamid, 0,4 ml (0,0048 mól) etil-jodid és 0,3 g (0,0024 mól) vízmentes kálium-karbonát elegyét 1 órán át 80 °C-on kevertetjük. A citromsárga éles oldatot melegen szűrjük, bepároljuk. A sárga olajos maradékot, amely állás közben kristályosodik, 50 ml alkoholban szuszpendáljuk, szűrjük. 0,25 g (61,5%) 3-(1-*H*-tetrazol-5-il)- és 3-(2-*H*-tetrazol-5-il)-9-metil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin 3:7 arányú (1*H*-NMR alapján) izomerelegyet kapunk, amely 168–170 °C-on olvadó halványsárga kristályos anyag.

Analízis a C₁₂H₁₂N₆O képlet alapján:
számított: C = 56,24%; H = 4,72%; N = 32,80%;
talált: C = 56,14%; H = 4,80%; N = 32,38%;

4. példa

0,4 g (0,00187 mól) 3-(1*H*-tetrazol-5-il)-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin, 15 ml dimetil-formamid, 0,34 ml (0,00374 mól) propil-bromid és 0,25 g (0,00187 mól) vízmentes kálium-karbonát elegyét 90 °C-on 1 órán keresztül kevertetjük. A sötétbarna oldatot melegen szűrjük, bepároljuk. Sötétbarna kristályosodó olajos 3-(1-*H*-propil-1*H*- és 3-(2-*H*-propil-2*H*-tetrazol-5-il)-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin izomerelegyet 10 ml etanolban cüdörzsöljük. A kapott kristályokat kiszűrve 0,15 g (31,3%) 3-(2-*H*-propil-2*H*-tetrazol-5-il)-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidint kapunk, amely 115–116 °C-on olvadó halványsárga kristály.

Analízis a C₁₂H₁₂N₆O képlet alapján:
számított: C = 56,24%; H = 4,72%; N = 32,8%;
talált: C = 56,21%; H = 4,67%; N = 32,75%;

5. példa

0,4 g (0,0018 mól) 3-(1*H*-tetrazol-5-il)-9-metil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin, 15 ml dimetil-formamid, 0,25 g (0,0018 mól) vízmentes kálium-karbonát és 0,33 ml (0,0036 mól) propil-bromid elegyét 1 órán keresztül 90 °C-on kevertetjük. Összeméréskor sárga szuszpenzió melegítés közben oldódik, színe sötétedik. A barna oldatot melegen szűrjük, bepároljuk. A barna olajos maradékot 10 ml hideg alkoholban felvesszük, a kristályokat szűrjük. 0,2 g (48,7%) 3-(1-*H*-propil-1*H*-tetrazol-5-il)- és 3-(2-*H*-propil-2*H*-tetrazol-5-il)-9-metil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin izomerek 2:3 arányú keverékét kapunk, ami 127–128 °C-on olvad.

Analízis a C₁₃H₁₄N₆O képlet alapján:
számított: C = 57,77%; H = 5,22%; N = 31,09%;
talált: C = 57,87%; H = 5,32%; N = 31,15%;

6. példa

4,28 g (0,02 mól) 3-(1*H*-tetrazol-5-il)-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin, 100 ml dimetil-formamid, 25 ml (0,04 mól) metil-jodid és 2,76 g (0,02 mól) vízmentes kálium-karbonát elegyét 1 órán át 75–80 °C-on kevertetjük. Az összeméréskor sárga szuszpenzió melegítéskor beoldódik és az oldat színe a reakció végén narancssárga színű lesz. A reakcióelegyet melegen szűrjük, a szűrletből kivált kristályokat hűtés után nuccsoljuk. 2,3 g (50,4%) 3-(1-*H*-metil-1*H*-tetrazol-5-il)-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidint kapunk, amely dimetil-for-

mamidből kristályosítva 280–282 °C-on bomló, fehér, vattaszerű anyag.

Analízis a $C_{10}H_8N_6O$ képlet alapján:

számított: C = 52,63%; H = 3,53%; N = 36,83%;

talált: C = 52,56%; H = 3,48%; N = 36,89%; 5

7. példa

A fenti példában kapott dimetil-formamidos anyagot 50 ml vízzel hígítjuk, majd 2×50 ml kloroformmal kirázzuk. Az egyesített kloroformos fázisokat 50 ml vízzel visszarázzuk. A kloroformos fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, bepároljuk. A kristályos maradékot kevés hideg etanolban szuszpendáljuk, szűrjük. 0,7 g (15,4%) 3-(1-metil-tetrazol-5-il)- és 3-(2-metil-tetrazol-5-il)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin izomerelegyét kapjuk 1:9 arányban (¹NMR felvétel alapján), amely 208–210 °C-on olvad.

Analízis a $C_{10}H_8N_6O$ képlet alapján:

számított: C = 52,63%; H = 3,53%; N = 36,83%;

talált: C = 52,75%; H = 3,58%; N = 36,69%; 20

8. példa

0,9 g (0,0042 mól) 3-(1H-tetrazol-5-il)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin, 25 ml dimetil-formamid, 1,15 g (0,0084 mól) vízmentes kálium-karbonát és 1,1 ml (0,0126 mól) izopropil-bromid elegyét 3 órán át 90 °C-on kevertetjük. A sárga oldatot melegen szűrjük, bepároljuk. A szilárd maradékot 25 ml vízben szuszpendáljuk, a kristályokat szűrjük. 0,6 g (55,8%) 3-(2-izopropil-2H-tetrazol-5-il)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidint kapunk, amely 146–148 °C-on olvadó fehér kristály.

Analízis a $C_{12}H_{12}N_6O$ képlet alapján:

számított: C = 56,24%; H = 4,72%; N = 32,79%;

talált: C = 56,32%; H = 4,81%; N = 32,71%;

9. példa

A fenti példában a vizes anyalúgot 3×20 ml benzollal kirázzuk, a benzolos fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük majd bepároljuk. A sárga kristályos maradékot 5 ml hideg etanolban szuszpendáljuk, a kristályokat szűrjük. 0,1 g (9,3%) 3-(1-izopropil-1H-tetrazol-5-il)- és 3-(2-izopropil-2H-tetrazol-5-il)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin 1:1 arányú izomerelegyét kapjuk (¹HNMR felvétel alapján), amely 135–137 °C-on olvad.

Analízis a $C_{12}H_{12}N_6O$ képlet alapján:

számított: C = 56,24%; H = 4,72%; N = 32,79%;

talált: C = 56,39%; H = 4,87%; N = 32,67%;

10. példa

0,4 g (0,00175 mól) 3-(1H-tetrazol-5-il)-9-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin, 15 ml dimetil-formamid, 0,3 ml (0,0035 mól) izopropil-bromid és 0,25 g (0,0018 mól) vízmentes kálium-karbonát elegyét 3 órán át 80 °C-on kevertetjük. A reakcióelegyet melegen szűrjük, az éles sárga oldatot hűtés után 10 ml vízzel hígítjuk, 3×15 ml benzollal kirázzuk. Az egyesített benzolos részletet 1×20 ml vízzel visszarázzuk. A benzolos fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük majd bepároljuk. 0,2 g (47,0%) 3-(1-izopropil-

1H-tetrazol-5-il)- és 3-(2-izopropil-2H-tetrazol-5-il)-9-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin izomerek 2:3 arányú elegyét kapjuk, amely 143–144 °C-on olvadó sárga anyag.

Analízis a $C_{13}H_{14}N_6O$ képlet alapján:

számított: C = 57,77%; H = 5,22%; N = 31,09%;

talált: C = 57,85%; H = 5,32%; N = 31,13%;

11. példa

0,4 g (0,00187 mól) 3-(1H-tetrazol-5-il)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin, 15 ml dimetil-formamid, 0,3 ml (0,0036 mól) allil-bromid és 0,25 g (0,0018 mól) vízmentes kálium-karbonát elegyét 70 °C-on 1 órán át kevertetjük. A reakcióelegyet melegen szűrjük, az éles narancsszínű oldatot bepároljuk, a szilárd maradékot 5 ml etanolban szuszpendáljuk, szűrjük. 0,1 g 3-(1-allil-1H-tetrazol-5-il)- és 3-(2-allil-2H-tetrazol-5-il)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin 1:1 arányú elegyéhez jutunk, amely 149–151 °C-on olvadó fehér kristályos anyag.

Analízis a $C_{12}H_{10}N_6O$ képlet alapján:

számított: C = 56,68%; H = 3,96%; N = 33,05%;

talált: C = 56,73%; H = 4,04%; N = 33,12%;

12. példa

0,4 g (0,00175 mól) 3-(1H-tetrazol-5-il)-9-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin, 15 ml dimetil-formamid, 0,31 ml (0,0036 mól) allil-bromid és 0,25 g (0,0018 mól) vízmentes kálium-karbonát elegyét 70 °C-on 1 órán át kevertetjük. Melegen szűrjük a sárga oldatot, hűtés után 20 ml vízzel hígítjuk és 3×15 ml benzollal kirázzuk. A benzolos részt vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük majd rotán bepároljuk. Sárga kristályosodó olaj, amely etanolból kristályosítva 0,25 g (52,0%) 3-(1-allil-1H-tetrazol-5-il)- és 3-(2-allil-2H-tetrazol-5-il)-9-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin izomerek 1:1 arányú elegye, amely 145–150 °C-on olvad.

Analízis a $C_{13}H_{12}N_6O$ képlet alapján:

számított: C = 58,20%; H = 4,51%; N = 31,33%;

talált: C = 58,31%; H = 4,59%; N = 31,29%;

13. példa

1,07 g (0,005 mól) 3-(1H-tetrazol-5-il)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin, 45 ml dimetil-formamid, 0,75 g (0,0055 mól) vízmentes kálium-karbonát és 0,76 ml (0,01 mól) klórhangyasav-metilészter elegyét 80–90 °C-on 6 órán át kevertetjük. A szilárd részt melegen kiszűrjük. Hűtés közben a dimetil-formamidos oldatból levált kristályokat szűrjük. 0,32 g (23,5%) 3-(1-metoxi-karbonil-1H-tetrazol-5-il)- és 3-(2-metoxi-karbonil-2H-tetrazol-5-il)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin izomerek 9:1 arányú elegyéhez jutunk, amely etanolból kristályosítva 182–183 °C-on olvadó kristály; 3-(1-metoxikarbonil-1H-tetrazol-5-il)-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin.

Analízis a $C_{11}H_8N_6O_3$ képlet alapján:

számított: C = 48,53%; H = 2,96%; N = 30,87%;

talált: C = 48,61%; H = 2,91%; N = 30,92%;

14. példa

0,25 g (0,0011 mól) 3-(1H-tetrazol-5-il)-9-metil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidin, 10 ml dimetil-forma-

mid, 0,15 g (0,0011 mól) vízmentes kálium-karbonát és 0,17 ml (0,0022 mól) klórhangyasav-metilészter elegyét 80–85 °C-on 2 órát kevertetjük. A reakcióelegyet 15 ml vízzel hígítjuk, majd 3×15 ml benzollal kirázzuk, a benzolos fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük majd bepároljuk. 0,1 g (37,0%) 3-(1-metoxi-karbonil-1*H*-tetrazol-5-il)- és 3-(2-metoxi-karbonil-2*H*-tetrazol-5-il)-9-metil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin izomerelegyehez jutunk, amely etanolból kristályosítva 240 °C-on bomló sárga kristályos anyag, a 3-(1-metoxikarbonil-1*H*-tetrazol-5-il)-izomer.

Analízis a C₁₂H₁₀N₆O képlet alapján:
számított: C = 52,17%; H = 3,65%; N = 30,42%;
talált: C = 52,21%; H = 3,75%; N = 30,28%;

15. példa

2,42 g (0,01 mól) 3-(1*H*-tetrazol-5-il)-2,6-dimetil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin, 50 ml dimetil-formamid, 1,38 g (0,01 mól) vízmentes kálium-karbonát és 2,85 g (0,02 mól) metil-jodid elegyét 1 órán át 80 °C-on kevertetjük. A reakcióelegyet forrón szűrjük, hűtjük, a szűrlethez kivált kristályt vákuumban leszívjuk.

0,62 g (24,22%) 3-(1-metil-1*H*-tetrazol-5-il)-2,6-dimetil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin, amely dimetil-formamidból kristályosítva 245–246 °C-on bomló kristályos anyag.

Analízis a C₁₂H₁₂N₆O képlet alapján:
számított: C = 56,24%; H = 4,72%; N = 32,79%;
talált: C = 56,44%; H = 4,86%; N = 33,08%;

16. példa

A fenti példában a dimetil-formamidos anyalúgot 150 ml vízzel hígítjuk, 3×50 ml benzollal kirázzuk, az egyesített benzolos fázisokat 1×50 ml vízzel visszarázzuk, majd vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, bepároljuk.

0,54 g (21,09%) 3-(1-metil-1*H*-tetrazol-5-il)- és 3-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-2,6-dimetil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin 1:1 arányú izomerelegyét kapjuk, amely 185–187 °C-on olvadó kristályos anyag.

Analízis a C₁₂H₁₂N₆O képlet alapján:
számított: C = 56,24%; H = 4,72%; N = 32,79%;
talált: C = 56,07%; H = 4,92%; N = 32,84%;

17. példa

1,07 g (0,005 mól) 3-(1*H*-tetrazol-5-il)-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin, 15 ml dimetil-formamid, 0,70 g (0,005 mól) vízmentes kálium-karbonát és 1,51 g (0,01 mól) 3-metil-butil-bromid elegyét 3 órán át 100 °C-on kevertetjük, a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, 50 ml vízzel hígítjuk és 3×25 ml benzollal kirázzuk. Az egyesített benzolos fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. Szobahőmérsékleten állás közben bekristályosodó 1,12 g (80%) 3-[1-(3-metil-butil)-1*H*-tetrazol-5-il]- és 3-[2-(3-metil-butil)-2*H*-tetrazol-5-il]-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin izomerelegye, amely 90–95 °C-on olvadó kristályos anyag.

Analízis a C₁₄H₁₆N₆O képlet alapján:
számított: C = 59,14%; H = 5,67%; N = 29,56%;
talált: C = 59,30%; H = 5,61%; N = 29,67%;

18. példa

3,42 g (0,015 mól) 3-(1*H*-tetrazol-5-il)-9-metil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin, 35 ml dimetil-formamid, 2,07 g (0,015 mól) vízmentes kálium-karbonát és 3,57 g (0,03 mól) propargil-bromid elegyét 10 órán át 100 °C-on kevertetjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, 100 ml vízzel hígítjuk, a kivált kristályos anyagot vákuumban leszívjuk, vízzel mossuk.

2,46 g (61,65%) 3-(1-propargil-1*H*-tetrazol-5-il)- és 3-(2-propargil-2*H*-tetrazol-5-il)-9-metil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin izomerelegye, amely 182–184 °C-on olvadó kristály.

Analízis a C₁₃H₁₀N₆O képlet alapján:
számított: C = 58,64%; H = 3,79%; N = 31,56%;
talált: C = 58,52%; H = 3,64%; N = 31,82%;

19. példa

4,28 g (0,02 mól) 3-(1*H*-tetrazol-5-il)-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin, 50 ml dimetil-formamid, 2,76 g (0,02 mól) vízmentes kálium-karbonát és 6,0 g (0,04 mól) p-klór-benzil-klorid elegyét 3 órán át 100 °C-on kevertetjük, a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, 100 ml vízzel hígítjuk, a levált kristályos anyagot vákuumban leszívjuk, vízzel mossuk.

4,27 g (63,73%) 3-(1-p-klór-benzil-1*H*-tetrazol-5-il)- és 3-(2-p-klór-benzil-2*H*-tetrazol-5-il)-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin 1:1 arányú izomerelegye, amely 166–167 °C-on olvadó sárga, kristályos anyag.

Analízis a C₁₆H₁₁N₆OCl képlet alapján:
számított: C = 56,73%; H = 3,27%;
N = 24,81%; Cl = 10,47%;
talált: C = 56,89%; H = 3,45%;
N = 24,79%; Cl = 10,28%;

20. példa

3,42 g (0,015 mól) 3-(1*H*-tetrazol-5-il)-9-metil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin, 30 ml dimetil-formamid, 2,07 g (0,015 mól) vízmentes kálium-karbonát és 4,53 g (0,03 mól) izoamil-bromid elegyét 3 órán át 100 °C-on kevertetjük, a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, 100 ml vízzel hígítjuk. A barna, olajos leválás állás közben kristályá alakul. A levált kristályokat vákuumban leszívjuk, vízzel mossuk.

2,65 g (59,20%) 3-(1-izoamil-1*H*-tetrazol-5-il)- és 3-(2-izoamil-2*H*-tetrazol-5-il)-9-metil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin izomerelegye, amely 124–126 °C-on olvadó kristályos anyag.

Analízis a C₁₅H₁₈N₆O képlet alapján:
számított: C = 60,39%; H = 6,08%; N = 28,17%;
talált: C = 60,08%; H = 6,26%; N = 28,35%;

21. példa

4,56 g (0,02 mól) 3-(1*H*-tetrazol-5-il)-9-metil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin, 60 ml dimetil-formamid, 2,8 g vízmentes kálium-karbonát és 7,4 g (0,04 mól) 2-fenil-etil-bromid elegyét 3 órán át 100 °C-on kevertetjük. A híg, sárga szuszpenziót melegen 180 ml vízre öntjük. Hűtés után a levált kristályos anyagot vákuumban leszívjuk, vízzel mossuk.

5,84 g (87,82%) 3-(1-fenil-etil-1*H*-tetrazol-5-il)- és

3-(2-fenil-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-9-metil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin 3:7 arányú izomerelegye, amely 153–155 °C-on olvadó kristályos anyag.

Analízis a $C_{18}H_{16}N_6O$ képlet alapján:
számított: C = 65,05%; H = 4,85%; N = 25,29%;
talált: C = 65,38%; H = 4,89%; N = 25,44%;

22. Példa

9,13 g (0,04 mól) 3-(1*H*-tetrazol-5-il)-9-metil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin, 100 ml dimetil-formamid, 5,53 g (0,04 mól) vízmentes kálium-karbonát és 11,0 g (0,08 mól) izo-butyl-bromid elegyét 5 órán át 100 °C-on kevertetjük. A reakcióelegyet 300 ml vízzel hígítjuk, az olajosan leváló anyag hosszabb állás után és hűtés közben kristályossá alakul, amelyet vákuumban leszivatunk, vízzel mossuk.

8,28 g (73,34%) 3-(1-izobutil-1*H*-tetrazol-5-il)- és 3-(2-izobutil-2*H*-tetrazol-5-il)-9-metil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin 3:7 arányú izomerelegye, amely 108–109 °C-on olvadó kristályos anyag.

Analízis a $C_{14}H_{16}N_6O$ képlet alapján:
számított: C = 59,57%; H = 5,71%; N = 29,77%;
talált: C = 59,87%; H = 5,63%; N = 29,52%;

23. Példa

1,5 g (0,0055 mól) 3-(2-propil-2*H*-tetrazol-5-il)-9-metil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidint 20 ml abs. etanolban kevertetés közben forrón oldunk, majd az oldathoz 10 ml 10%-os sósavas abs. etanol csepegtetünk. Pár perc keverés után az oldatot szűrjük, a hűtés közben kiváló kristályos anyagot vákuumban leszivatjuk. 1,50 g (89,29%) 3-(2-propil-2*H*-tetrazol-5-il)-9-metil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin sósavas sója, amely 198–199 °C-on olvadó hófehér kristályos anyag.

Analízis a $C_{13}H_{15}ClN_6O$ képlet alapján:
számított: C = 50,90%; H = 4,93%;
N = 27,40%; Cl = 11,56%;
talált: C = 50,87%; H = 4,87%;
N = 27,18%; Cl = 11,50%;

24. példa

1,5 g (0,0055 mól) 3-(2-propil-2*H*-tetrazol-5-il)-9-metil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidint 20 ml abs. etanolban kevertetés közben forrón oldunk, majd az oldathoz 0,6 ml (0,009 mól) metánszulfonsavat csepegtetünk. Pár perc keverés után az oldatot szűrjük, a hűtés közben kiváló kristályos anyagot vákuumban leszivatjuk. 1,77 g (87,84%) 3-(2-propil-2*H*-tetrazol-5-il)-9-metil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin metánszulfonsavas sója, amely 154–155 °C-on olvadó hófehér kristályos anyag.

Analízis a $C_{14}H_{18}N_6O_4S$ képlet alapján:
számított: C = 45,89%; H = 4,95%;
N = 22,94%; S = 8,75%;
talált: C = 45,73%; H = 4,91%;
N = 22,72%; S = 8,96%;

25. példa

A 24. példa szerint előállított 3-(2-izopropil-2*H*-tetrazol-5-il)-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin sósavas sója 222 °C-on bomló, fehér kristályos anyag.

Analízis a $C_{12}H_{13}ClN_6O$ képlet alapján:
számított: C = 49,24%; H = 4,48%;
N = 28,71%; Cl = 12,11%;
talált: C = 49,42%; H = 4,18%;
N = 28,48%; Cl = 12,23%;

26. példa

A 24. példa szerint előállított 3-(2-izopropil-2*H*-tetrazol-5-il)-9-metil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin sósavas sója 219 °C-on bomló, fehér kristályos anyag.

Analízis a $C_{13}H_{15}ClN_6O$ képlet alapján:
számított: C = 50,90%; H = 4,93%;
N = 27,40%; Cl = 11,56%;
talált: C = 50,99%; H = 4,90%;
N = 26,97%; Cl = 11,49%;

27. példa

A 25. példa alapján előállított 3-(2-izopropil-2*H*-tetrazol-5-il)-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin metánszulfonsavas sója 213–214 °C-on bomló, fehér kristályos anyag.

Analízis a $C_{13}H_{16}N_6O_4S$ képlet alapján:
számított: C = 44,31%; H = 4,58%;
N = 23,85%; S = 9,10%;
talált: C = 44,22%; H = 4,33%;
N = 23,52%; S = 9,28%;

28. példa

A 25. példa alapján előállított 3-(2-izopropil-2*H*-tetrazol-5-il)-9-metil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin metánszulfonsavas sója, amely 155–156 °C-on olvadó, fehér kristályos anyag.

Analízis a $C_{14}H_{18}N_6O_4S$ képlet alapján:
számított: C = 45,89%; H = 4,95%;
N = 22,94%; S = 8,75%;
talált: C = 45,70%; H = 4,75%;
N = 22,40%; S = 8,74%;

29. példa

A 24. példa szerint előállított 3-(2-*allil*-2*H*-tetrazol-5-il)-9-metil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin sósavas sója 203 °C-on bomló, fehér kristályos anyag.

Analízis a $C_{13}H_{13}N_6OCl$ képlet alapján:
számított: C = 51,24%; H = 4,30%;
N = 27,58%; Cl = 11,63%;
talált: C = 51,06%; H = 3,99%;
N = 27,28%; Cl = 11,97%;

30. példa

A 25. példa szerint előállított 3-(2-*allil*-2*H*-tetrazol-5-il)-9-metil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin metánszulfonsavas sója, amely 156–157 °C-on olvadó, fehér kristályos anyag.

Analízis a $C_{14}H_{16}N_6O_4S$ képlet alapján:
számított: C = 46,15%; H = 4,43%;
N = 23,06%; S = 8,80%;
talált: C = 45,91%; H = 4,47%;
N = 23,48%; S = 8,54%;

31. példa

2,3 g 3-(1*H*-tetrazol-5-il)-6-metil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin, 50 ml dimetil-formamid, 1,38 g (0,01 mól) vízmentes kálium-karbonát és 2,85 g (0,02 mól) metil-jodid elegyét 1 órán át 80 °C-on kevertetjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, 150 ml vízzel hígítjuk. A levált kristályos anyagot vákuumban leszívátjuk.

1,61 g (66,53%) 3-(1-metil-1*H*-tetrazol-5-il)-6-metil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin, amely dimetil-formamidból kristályosítva 232–234 °C-on olvadó kristályos anyag.

Analízis a $C_{11}H_{10}N_6O$ képlet alapján:
számított: C = 54,54%; H = 4,16%; N = 34,69%;
talált: C = 54,83%; H = 3,76%; N = 34,92%;

32. példa

4,8 g (0,0224 mól) 3-(1*H*-tetrazol-5-il)-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin, 100 ml dimetil-formamid, 3,2 g (0,0232 mól) vízmentes kálium-karbonát és 6,13 g (0,0448 mól) butil-bromid elegyét 3 órán át 80–85 °C-on kevertetjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, 300 ml vízzel hígítjuk és 3×75 ml benzollal kirázzuk. Az egyesített benzolos fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. Szobahőmérsékleten állás közben bekristályosodó 4,77 g (78,84%) 3-(1-butil-1*H*-tetrazol-5-il)- és 3-(2-butil-2*H*-tetrazol-5-il)-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin izomer-elegye, amely 98–100 °C-on olvadó kristályos anyag.

Analízis a $C_{13}H_{14}N_6O$ képlet alapján:
számított: C = 57,77%; H = 5,22%; N = 31,09%;
talált: C = 58,11%; H = 5,22%; N = 31,33%;

33. példa

1,07 g (0,005 mól) 3-(1*H*-tetrazol-5-il)-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin, 15 ml dimetil-formamid, 0,70 g (0,005 mól) vízmentes kálium-karbonát és 1,37 g (0,01 mól) izobutil-bromid elegyét 5 órán át 100 °C-on kevertetjük, a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, 50 ml vízzel hígítjuk és 3×25 ml benzollal kirázzuk. Az egyesített benzolos fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. Szobahőmérsékleten állás közben bekristályosodó 1,03 g (76,3%) 3-(1-izobutil-1*H*-tetrazol-5-il)- és 3-(2-izobutil-2*H*-tetrazol-5-il)-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin izomerelegye, amely 85–89 °C-on olvadó kristályos anyag.

Analízis a $C_{13}H_{14}N_6O$ képlet alapján:
számított: C = 57,77%; H = 5,22%; N = 31,09%;
talált: C = 57,52%; H = 5,08%; N = 31,25%;

34. példa

2,3 g (0,01 mól) 3-(1*H*-tetrazol-5-il)-6-metil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin, 50 ml dimetil-formamid, 1,38 g (0,01 mól) vízmentes kálium-karbonát és 3,12 g (0,02 mól) etil-jodid elegyét 1 órán át 80 °C-on kevertetjük. A reakcióelegyet még melegen 150 ml vízzel hígítjuk. Hosszabb állás után, hűtés közben levált kristályos anyagot vákuumban leszívátjuk.

0,63 g (24,6%) 3-(1-etil-1*H*-tetrazol-5-il)- és 3-(2-

etil-2*H*-tetrazol-5-il)-6-metil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin izomerek elegye.

Analízis a $C_{12}H_{12}N_6O$ képlet alapján:
számított: C = 56,24%; H = 4,72%; N = 32,79%;
talált: C = 56,52%; H = 4,81%; N = 32,72%;

35. példa

2,3 g (0,01 mól) 3-(1*H*-tetrazol-5-il)-6-metil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin, 1,38 g (0,01 mól) vízmentes kálium-karbonát és 8,5 ml (0,05 mól) trietilfoszfát elegyét 30 percig 180 °C-os olajfürdőből melegítjük kevertetés közben. A forró reakcióelegyet 150 ml vízzel hígítjuk, hűtjük, 3×30 ml benzollal kirázzuk. Az egyesített benzolos fázist csontszénen derítés után vízmentes nátrium szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. Az olajos maradékot 20 ml dietiléterben szuszpendáljuk, a kristályokat vákuumban leszívátjuk.

1,21 g (47,27%) 3-(1-etil-1*H*-tetrazol-5-il)- és 3-(2-etil-2*H*-tetrazol-5-il)-6-metil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin izomerek 1:4 arányú elegye, amely 127–130 °C-on olvadó kristályos anyag.

Analízis a $C_{12}H_{12}N_6O$ képlet alapján:
számított: C = 56,24%; H = 4,72%; N = 32,79%;
talált: C = 56,11%; H = 4,58%; N = 32,87%;

36. példa

6,85 g (0,03 mól) 3-(1*H*-tetrazol-5-il)-9-metil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin, 150 ml dimetil-formamid, 4,14 g (0,03 mól) vízmentes kálium-karbonát és 8,94 g ciklopentil-bromid elegyét 5 órán át 100 °C-on kevertetjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, 450 ml hideg vízre öntjük.

A levált kristályos anyagot vákuumban leszívátjuk, vízzel mossuk. 7,08 g (79,64%) 3-(1-ciklopentil-1*H*-tetrazol-5-il)- és 3-(2-ciklopentil-2*H*-tetrazol-5-il)-9-metil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin 1:4 arányú (¹HNMR alapján) izomer elegyét kapjuk, amely 130–131 °C-on olvadó kristályos anyag.

Analízis a $C_{15}H_{16}N_6O$ képlet alapján:
számított: C = 60,80%; H = 5,44%; N = 28,36%;
talált: C = 60,21%; H = 5,36%; N = 28,36%;

37. példa

2,28 g (0,01 mól) 3-(1*H*-tetrazol-5-il)-6-metil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin, 50 ml dimetil-formamid, 1,38 g (0,01 mól) vízmentes kálium-karbonát és 3,43 g (0,02 mól) 4-nitro-benzilklorid elegyét 3 órán át 100 °C-on kevertetjük.

A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, 150 ml vízzel hígítjuk. Hosszabb állás után a ragacsosan leváló anyag kristályokra esik szét.

2,26 g (62,26%) 3-(1-4'-nitrobenzil-1*H*-tetrazol-5-il)- és 3-(2-4'-nitrobenzil-2*H*-tetrazol-5-il)-6-metil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin 3:2 arányú (¹HNMR alapján) izomer elegye, amely 188–190 °C-on bomló kristályos anyag.

Analízis a $C_{17}H_{13}N_7O_3$ képlet alapján:
számított: C = 56,20%; H = 3,61%; N = 26,98%;
talált: C = 56,43%; H = 3,94%; N = 26,46%;

*Kiszereelési példa**38. példa*

100 mg hatóanyagtartalmú tableta összetétele:

3-(2-propil-2 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-9-metil-4-oxo-4 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>]pirimidin	0,1 g
CMC-Na	2,0 g
Laktóz	1,5 g
Gipsz	12,0 g
Sztearinsav	1,5 g
Magnézium-sztearát	0,25 g
Talkum	0,5 g

39. példa

3,62 g (0,0159 mól) 3-(1*H*-tetrazol-5-il)-6-metil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin, 30 ml dimetil-formamid, 2,21 g (0,016 mól) vízmentes kálium-karbonát és 3,70 g (0,03 mól) propil-bromid elegyét 1 órán át 100 °C-on kevertetjük.

A reakcióelegyet még melegen 60 ml vízzel hígítjuk, hűtjük, 3×35 ml benzollal kirázzuk. Az egyesített benzolos fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk.

Az olajos maradékot oszlopkromatográfiás eljárással (oszlop: Kiesegel 60, eluens: kloroform-metanol) elválasztjuk.

2,12 g (57,30%) 3-(2-propil-2*H*-tetrazol-5-il)-6-metil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin, amely diizopropil-éterből kristályosítva 88–90 °C-on olvadó élénksárga kristályos anyag.

Analízis a $C_{13}H_{14}N_6O$ képlet alapján:
számított: C = 57,77%; H = 5,22%; N = 31,09%;
talált: C = 57,83%; H = 5,10%; N = 30,78%;

40. példa

A 39. példában alkalmazott oszlopkromatográfiás elválasztás során 1,20 g (32,43%) 3-(1-propil-1*H*-tetrazol-5-il)-6-metil-4-oxo-pirido[1,2-*a*]pirimidint nyerünk ki, amely 137–138 °C-on olvadó kristályos anyag.

Analízis a $C_{13}H_{14}N_6O$ képlet alapján:
számított: C = 57,77%; H = 5,22%; N = 31,09%;
talált: C = 57,53%; H = 4,81%; N = 30,65%;

41. példa

4,60 g (0,0200 mól) 3-(1*H*-tetrazol-5-il)-6-metil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin, 100 ml dimetil-formamid, 2,76 g (0,020 mól) vízmentes kálium-karbonát és 4,92 g (0,04 mól) izopropil-bromid elegyét 2 órán át 100 °C-on kevertetjük.

A reakcióelegyet még melegen 200 ml vízzel hígítjuk, hűtjük, 3×60 ml benzollal kirázzuk. Az egyesített benzolos fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk.

Az olajos maradékot oszlopkromatográfiás eljárással (oszlop: Kiesegel 60, eluens: kloroform-metanol) elválasztjuk.

3,34 g (71,83%) 3-(2-izopropil-2*H*-tetrazol-5-il)-6-metil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin, amely abs. etanolból kristályosítva 117–118 °C-on olvadó sárga kristályos anyag.

Analízis a $C_{13}H_{14}N_6O$ képlet alapján:

számított: C = 57,77%; H = 5,22%; N = 31,09%;
talált: C = 57,66%; H = 5,28%; N = 30,85%;

5

42. példa

A 40. példában alkalmazott oszlopkromatográfiás elválasztás során 1,19 g (25,60%) 3-(1-izopropil-1*H*-tetrazol-5-il)-6-metil-4-oxo-pirido[1,2-*a*]pirimidint nyerünk ki, amely 166–167 °C-on olvadó kristályos anyag.

Analízis a $C_{13}H_{14}N_6O$ képlet alapján:
számított: C = 57,77%; H = 5,22%; N = 31,09%;
talált: C = 57,84%; H = 5,27%; N = 31,51%;

10

43. példa

2,28 g (0,0100 mól) 3-(1*H*-tetrazol-5-il)-6-metil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin, 25 ml dimetil-formamid, 1,38 g (0,010 mól) vízmentes kálium-karbonát és 3,02 g (0,02 mól) pentil-bromid elegyét 1 órán át 100–110 °C-on kevertetjük.

20

A reakcióelegyet még melegen 75 ml vízzel hígítjuk, hűtés közben továbbkevertetjük, majd 3×30 ml benzollal kirázzuk. Az egyesített benzolos fázist vízmentes nátrium-szulfáton szárítjuk, szűrjük, majd bepároljuk. Az olajos maradékot oszlopkromatográfiás eljárással (oszlop: Kiesegel 60, eluens: kloroform-metanol) elválasztjuk.

1,20 g (44,28%) 3-(2-pentil-2*H*-tetrazol-5-il)-6-metil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin, amely szobahőmérsékleten sárgásbarna olaj.

30

Analízis a $C_{15}H_{18}N_6O$ képlet alapján:
számított: C = 60,39%; H = 6,08%; N = 28,17%;
talált: C = 60,74%; H = 6,12%; N = 28,37%;

35

44. példa

A 43. példában alkalmazott oszlopkromatográfiás elválasztás során 0,71 g (26,20%) 3-(1-pentil-1*H*-tetrazol-5-il)-6-metil-4-oxo-pirido[1,2-*a*]pirimidint nyerünk ki, amely 113–115 °C-on olvadó kristályos anyag.

40

Analízis a $C_{15}H_{18}N_6O$ képlet alapján:
számított: C = 60,39%; H = 6,08%; N = 28,17%;
talált: C = 60,12%; H = 6,17%; N = 28,08%;

45

45. példa

2,28 g (0,0100 mól) 3-(1*H*-tetrazol-5-il)-6-metil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin, 25 ml dimetil-formamid, 1,38 g (0,010 mól) vízmentes kálium-karbonát és 5,01 g (0,03 mól) brómcetsav-etilészter elegyét 1 órán át 100 °C-on kevertetjük.

50

A reakcióelegyet még melegen 75 ml vízzel hígítjuk. A hűtés közben levált kristályos anyagot vákuumban leszívátjuk.

2,00 g (63,70%) 3-(1-etoxikarbonil-metil-1*H*-tetrazol-5-il)- és 3-(2-etoxikarbonil-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin izomerek 96:4 arányú elegye, amely 164–165 °C-on olvadó kristályos anyag.

55

Analízis a $C_{14}H_{14}N_6O_3$ képlet alapján:
számított: C = 53,50%; H = 4,49%; N = 26,74%;
talált: C = 53,39%; H = 4,54%; N = 26,31%;

60

46. példa

2,28 g (0,0100 mól) 3-(1*H*-tetrazol-5-il)-9-metil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin, 50 ml dimetil-formamid, 1,38 g (0,010 mól) vízmentes kálium-karbonát és 2,49 g (0,01 mól) 4-brómbenzil-bromid elegyét 3 órán át 100 °C-on kevertetjük.

A reakcióelegyet még melegen 100 ml vízzel hígítjuk, a levált kristályos anyagot hűtés után vákuumban leszívjuk.

3,06 g (77,08% 3-[1-(4-brómbenzil)-1*H*-tetrazol-5-il] és 3-[2-(4-brómbenzil)-2*H*-tetrazol-5-il]-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin izomerek 59:41 arányú elegye, amely 166–170 °C-on olvadó kristályos anyag.

Analízis a $C_{17}H_{13}BrN_6O$ képlet alapján:

számított: C = 51,40%; H = 3,30%;
N = 21,16%; Br = 20,12%;
talált: C = 51,81%; H = 3,35%;
N = 21,60%; Br = 19,50%;

47. példa

2,28 g (0,0100 mól) 3-(1*H*-tetrazol-5-il)-9-metil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin, 30 ml dimetil-formamid, 1,38 g (0,010 mól) vízmentes kálium-karbonát és 1,95 g (0,02 mól) 3,4-diklórbenzil-klorid elegyét 3 órán át 100 °C-on kevertetjük.

A reakcióelegyet még melegen 100 ml vízzel hígítjuk, a levált kristályos anyagot hűtés után vákuumban leszívjuk.

3,35 g (86,56%) 3-[1-(3,4-diklórbenzil)-1*H*-tetrazol-5-il]- és 3-[2-(3,4-diklórbenzil)-2*H*-tetrazol-5-il]-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin izomerek 2:1 arányú elegye, amely 168–170 °C-on olvadó kristályos anyag.

Analízis a $C_{17}H_{12}Cl_2N_6O$ képlet alapján:

számított: C = 52,73%; H = 3,12%;
N = 21,70%; Cl = 18,31%;
talált: C = 52,20%; H = 2,94%;
N = 20,99%; Cl = 18,56%;

48. példa

2,28 g (0,01 mól) 3-(1*H*-tetrazol-5-il)-9-metil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidint keverés közben hozzáadjuk 0,6 g (0,015 mól) nátrium-hidroxid 20 ml vízben készült oldatához, majd a nagyon híg szuszpenzióhoz 1,7 g (0,0134 mól) dimetil-szulfátot csepegtetünk szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet 3,5 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük, a levált kristályos anyagot vákuumban leszívjuk, vízzel mossuk.

1,6 g (66%) 3-(1-metil-1*H*-tetrazol-5-il)- és 3-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-9-metil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin izomerelegyét kapjuk, amely 205–215 °C-on olvadó kristályos anyag.

Analízis a $C_{11}H_{10}N_6O$ képlet alapján:

számított: C = 54,54%; H = 4,16%; N = 34,70%;
talált: C = 54,78%; H = 4,18%; N = 34,48%;

49. példa

2,28 g (0,01 mól) 3-(1*H*-tetrazol-5-il)-9-metil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidint keverés közben hozzáadjuk 0,6 g (0,015 mól) nátrium-hidroxid 20 ml vízben készült oldatához, majd a nagyon híg szuszpenzióhoz

1,5 g (0,0136 mól) metánszulfonsav-metilésztert csepegtetünk szobahőmérsékleten.

A reakcióelegyet 3 órán át szobahőmérsékleten kevertetjük, a levált kristályos anyagot vákuumban leszívjuk, vízzel mossuk.

1,3 g (53,7%) 3-(1-metil-1*H*-tetrazol-5-il)- és 3-(2-metil-2*H*-tetrazol-5-il)-9-metil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin izomerelegyét kapjuk, amely 225–228 °C-on olvadó kristályos anyag.

Analízis a $C_{11}H_{10}N_6O$ képlet alapján:

számított: C = 54,54%; H = 4,16%; N = 34,70%;
talált: C = 54,78%; H = 4,18%; N = 34,48%;

50. példa

15 4,56 g (0,02 mól) 3-(1*H*-tetrazol-5-il)-9-metil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin, 100 ml dimetil-formamid, 2,76 g (0,02 mól) vízmentes kálium-karbonát és 9,60 g (0,04 mól) 2,6-diklór-benzil-bromid elegyét 1,5 órán át 100 °C-on kevertetjük, a reakcióelegyet 20 80 °C-on 200 ml vízzel hígítjuk, a levált kristályos anyagot leszívjuk, vízzel mossuk.

7,18 g (92,76%) 3-[1-(2,6-diklór-benzil)-1*H*-tetrazol-5-il]- és 3-[2-(2,6-diklór-benzil)-2*H*-tetrazol-5-il]-9-metil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidin 38:62 arányú 25 izomerelegyét kapjuk, amely 162–165 °C-on olvadó kristályos anyag.

Analízis a $C_{17}H_{12}Cl_2N_6O$ képlet alapján:

számított: C = 52,73%; H = 3,12%;
N = 21,70%; Cl = 18,31%;
30 talált: C = 52,32%; H = 2,98%;
N = 21,92%; Cl = 18,74%;

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

35

Eljárás (I) és/vagy (II) általános képletű 4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidinek, valamint gyógyszerilag alkalmazható sóik előállítására a képletben

40

R jelentése adott esetben 1–6 szénatomos alkoxi-karbonil-csoporttal helyettesített 1–6 szénatomos alkil-csoport, 3–6 szénatomos alkenil-csoport, 3–6 szénatomos alkinil-csoport, 3–7 szénatomos cikloalkil-csoport, 1–6 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport, vagy adott esetben a fenil-gyűrűn egy vagy két halogénatommal vagy egy nitro-csoporttal szubsztituált fenil- C_{1-2} alkil-csoport,

45

R¹ jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkil-csoport,

50

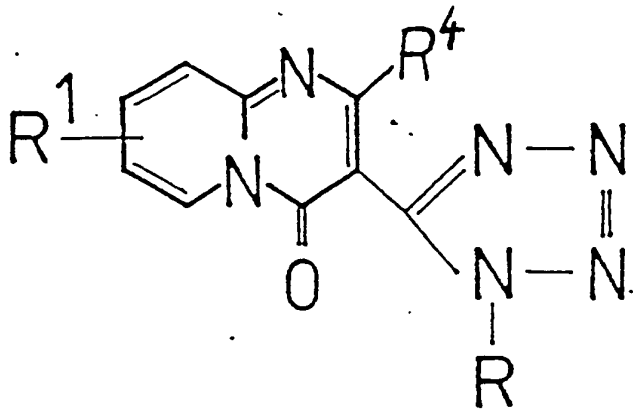
R⁴ jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkil-csoport –, *azzal jellemezve*, hogy valamely (III) általános képletű 3-tetrazolil-4-oxo-4*H*-pirido[1,2-*a*]pirimidint – mely képletben R¹ és R⁴ jelentése a tárgyi körben megadott – valamely (IV) általános képletű halogéniddel – mely képletben R jelentése 1–6 szénatomos alkinil-csoport, 3–7 szénatomos cikloalkil-csoport, vagy adott esetben a fenil-gyűrűn egy vagy két halogénatommal vagy egy nitro-csoporttal szubsztituált fenil- C_{1-2} alkil-csoport, X

55

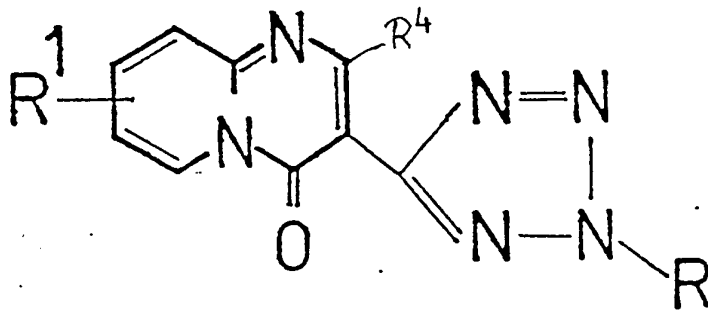
jelentése klór-, bróm-, vagy jódatom –, vagy vala-

60

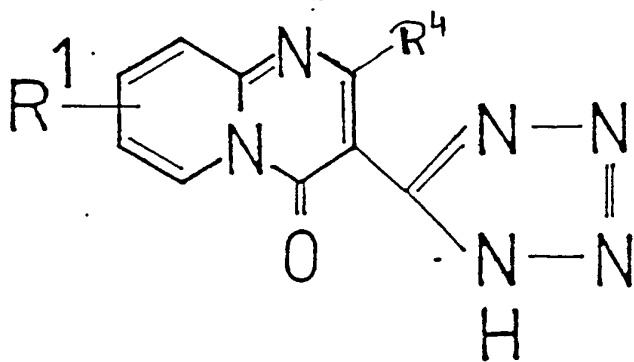
- mely (V) általános képletű szulfáttal – mely képletben R jelentése 1–6 szénatomos alkil-csoport, 3–6 szénatomos alkenil-csoport, 3–6 szénatomos alkinil-csoport, 3–7 szénatomos cikloalkil-csoport, vagy adott esetben a fenil-gyűrűn egy vagy két halogénatommal, vagy egy nitro-csoporttal szubsztituált fenil-C_{1,2}alkil-csoport –, vagy valamely (VI) általános képletű szulfonáttal – mely képletben R jelentése 1–6 szénatomos alkil-csoport, 3–6 szénatomos alkenil-csoport, 3–6 szénatomos alkinil-csoport, 3–7 szénatomos cikloalkil-csoport, vagy adott esetben a fenil-gyűrűn egy vagy két halogénatommal, vagy egy nitro-csoporttal szubsztituált fenil-C_{1,2}alkil-csoport,
- R² jelentése fenil-csoport, p-metil-fenil-csoport vagy metil-csoport –, vagy valamely (VII) általános képletű foszfáttal – mely képletben R jelentése 1–6 szénatomos alkil-csoport, 3–6 szénatomos alkenil-csoport, 3–6 szénatomos alkinil-csoport, 3–7 szénatomos cikloalkil-csoport, vagy adott esetben a fenil-gyűrűn egy vagy két halogénatommal, vagy egy nitro-csoporttal szubsztituált fenil-C_{1,2}alkil-csoport –, vagy valamely (VIII) általános képletű észterrel – mely képletben R³ jelentése 1–6 szénatomos alkil-csoport, X jelentése klór-, vagy bróm-atom és n jelentése 0 vagy 1–6 – reagáltatunk, majd i) a kapott (I) és (II) általános képletű izomervegyületek elegendőt kívánt esetben elválasztjuk és/vagy ii) kívánt esetben a kapott (I) vagy (II) általános képletű vegyületeknek, vagy azok keverékének sóját képezzük, vagy azokat sóikkól felszabadítjuk, vagy más sóikká alakítjuk.
- Elsőbbség: 1991. 08. 13.
2. Eljárás (I) és/vagy (II) általános képletű 4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidinek, valamint gyógyászati alkalmazható sóik előállítására (mely képletben
- R jelentése 1–6 szénatomos alkil-csoport, 3–6 szénatomos alkenil-csoport, 1–4 szénatomos alkoxi-karbonil-csoport vagy fenil-C_{1,2}alkil-csoport, és
- R¹ jelentése hidrogénatom vagy 1–4 szénatomos alkil-csoport, és R⁴ jelentése hidrogénatom, *azzal jellemezve*, hogy valamely (III) általános képletű 3-tetrazolil-4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidint – mely képletben R¹ és R⁴ jelentése a tárgyi körben megadott – valamely (IV) általános képletű halogéniddel – mely képletben R jelentése 1–6 szénatomos alkil-csoport, 3–6 szénatomos alkenil-csoport vagy fenil-C_{1,2}alkil-csoport, X jelentése fluor-atom, bróm-atom, vagy jód-atom –, vagy valamely (V) általános képletű szulfáttal – mely képletben R jelentése 1–6 szénatomos alkil-csoport, 3–6 szénatomos alkenil-csoport vagy fenil-C_{1,2}alkil-csoport, R² jelen-
- tése fenil-csoport, p-metil-fenil-csoport vagy metil-csoport –, vagy valamely (VII) általános képletű foszfáttal – mely képletben R jelentése 1–6 szénatomos alkil-csoport, 3–6 szénatomos alkenil-csoport vagy fenil-C_{1,2}alkil-csoport –, vagy valamely (VIII) általános képletű klór-hangyasav-észterrel – mely képletben R³ jelentése 1–4 szénatomos alkil-csoport n értéke 0 – reagáltatunk, majd i) a kapott (I) és (II) általános képletű izomervegyületek elegendőt kívánt esetben elválasztjuk és/vagy ii) kívánt esetben a kapott (I) vagy (II) általános képletű vegyületeknek, vagy azok keverékének sóját képezzük, vagy azokat sóikkól felszabadítjuk, vagy más sóikká alakítjuk.
- Elsőbbség: 1990. 09. 25.
3. Az 1. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy a (III) általános képletű vegyület – mely képletben R¹ jelentése az 1. igénypontban megadott – és a (IV), (V), (VI), (VII), vagy (VIII) általános képletű vegyület – mely képletekben R, n, R², R³ és X jelentése az 1. igénypontban megadott – reagáltatását oldószer és savmegkötőszer jelenlétében végezzük.
- Elsőbbség: 1991. 08. 13.
4. A 2. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy a (III) általános képletű vegyület – mely képletben R¹ és R⁴ jelentése az 1. igénypontban megadott – és a (IV), (V), (VI), (VII), vagy (VIII) általános képletű vegyület – mely képletekben R, n, R², R³ és X jelentése a 2. igénypontban megadott – reagáltatását oldószer és savmegkötőszer jelenlétében végezzük.
- Elsőbbség: 1990. 09. 25.
5. Az 1. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy az (I) és (II) általános képletű vegyületek – mely képletekben R, R⁴ és R¹ jelentése az 1. igénypontban megadott – elválasztását kromatográfias módszerrel vagy átkristályosítással végezzük.
- Elsőbbség: 1991. 08. 13.
6. A 2. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy az (I) és (II) általános képletű vegyületek – mely képletekben R, R⁴ és R¹ jelentése a 2. igénypontban megadott – elválasztását kromatográfias módszerrel vagy átkristályosítással végezzük.
- Elsőbbség: 1990. 09. 25.
7. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy a 2. igénypont szerinti eljárással előállított (I) és/vagy (II) általános képletű – ahol R, R¹ és R⁴ jelentése az 1. igénypont tárgyi körében megadott – 4-oxo-4H-pirido[1,2-a]pirimidint, és/vagy gyógyászati alkalmazható sóit mint hatóanyagot, a gyógyászati készítményeknél szokásosan alkalmazott töltő-, hígító- és/vagy egyéb segédanyagok segítségével gyógyászati készítménnyé alakítjuk.
- Elsőbbség: 1990. 09. 25.



I.



II.



III.

