



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU** 65620
UTLÄGGNINGSSKRIFT

C (45) Patentti pyydetty 11.06.1984
Patent meddelat

(51) Kv.lk.³/Int.Cl.³ C 07 D 471/04

(21) Patentihakemus — Patentansökning	784014
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	28.12.78
(23) Aikupäivä — Giltighetsdag	28.12.78
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	30.06.79
(44) Nähtäväläpänön ja kuuljulkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utskriften publicerad	29.02.84
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	29.12.77

Unkari-Ungern(HU) CI-1795

(71) Chinois Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára Rt., 1-5 Tó utca,
H-1045 Budapest IV, Unkari-Ungern(HU)

(72) István Hermez, Budapest, Zoltán Mészáros, Budapest,
Tibor Breining, Budapest, Sándor Virág, Budapest,
Lelle Vasvári née Debreczi, Budapest, Ágnes Horváth, Budapest,
Gábor Nagy, Budapest, Attila Mándi, Budapest,
Tamás Szűts, Budapest, István Bitteer, Budapest,
Gyula Sebestyén, Budapest, Unkari-Ungern(HU)

(74) Oy Kolster Ab

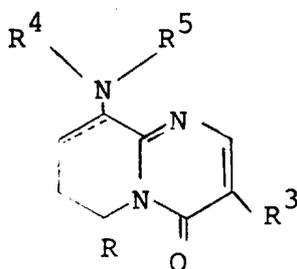
(54) Menetelmä antiallergisten 9-aminopyrido[1,2-a]pyrimidiinien
valmistamiseksi - Förfarande för framställning av antiallergiska
9-aminopyrido[1,2-a]pyrimidiner

Keksinnön kohteena on menetelmä uusien 9-aminopyrido[1,2-a]pyrimidiinien valmistamiseksi. Uusia yhdisteitä voidaan käyttää te-rapeuttisesti erityisesti antiallergisina tai antiastmaattisina koostumuksina.

Tiedetään, että pyrido[1,2-a]pyrimidiinijohdannaisilla on arvokkaita analgeettisia ja muita keskushermostoon vaikuttavia ominaisuuksia (GB-patenttijulkaisu 1 209 946).

Suosittelavın edustaja edellämäınituista yhdisteistä on analgeettinen aine 1,6-dimetyyli-3-etoksikarbonyyli-6-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyridiniummetosulfaatti (PROBON^R, Rimatsolium) (Arzmittel-forschung 22, 815, 1972). Pyrido[1,2-a]pyrimidiinijohdannaisia valmistetaan sykloisomalla sopivia (2-pyridiyyliaminometyleeni)-malonihapon dialkyylıestereitä. Muita pyrido[1,2-a]pyrimidiini-johdannaisia on esitetty GB-patenttijulkaisussa 1 454 312.

Keksinnön kohteena on menetelmä terapeuttisesti käyttökel-
poisten uusien 9-aminopyrido[1,2-a]pyrimidiinjohdannaisten valmista-
miseksi, joiden kaava on



I

jossa katkoviiva tarkoittaa mahdollista hiili-hiilisisidosta, R on vety tai C₁₋₄-alkyyli, R³ on karboksi, alempi-alkokskarbo-
nyyli, karbamoyyli, syaani tai karboksyylihydratsidi, R⁴ on vety, C₁₋₄-alkyyli, naftyyli tai fenyyli, joka on mahdollisesti substi-
tuoitu halogeeni-, alempi-alkyyli-, karboksi-, hydroksi-, trifluo-
rimetyyli-, C₁₋₄-alkanoyyli-, nitro-, fenyyli- tai syaaniryhmillä,
ja R⁵ on vety tai C₁₋₄-alkyyli, ja niiden farmaseuttisesti hyväksyt-
tävien suolojen, hydraattien, stereoisomeerien, optisesti aktiivis-
ten isomeerien, geometristen isomeerien ja tautomeerien valmistami-
seksi.

Termi "alempi alkyyli" tässä käytettynä alkyyli ryhmille tai
alkyylin sisältäville ryhmille, kuten alkoksille, tarkoittaa suoraa
tai haarautunutta alifaattista tyydyttynyttä C₁₋₄-hiilivetyä, kuten
metyyliä, etyyliä, n-propyyliä, isopropyyliä, n-butyyliä, sekundaäri-
stä butyyliä, tertiääristä butyyliä, jne.

Termi "alempi alkanoyyli" tässä käytettynä tarkoittaa 1-4 hii-
liatomia alkyyli ryhmässä sisältävää ryhmää, edullisesti alkaanikar-
boksyyli happoryhmää, kuten formyylia, asetyyliä, propionyyliä, buty-
ryyliä jne.

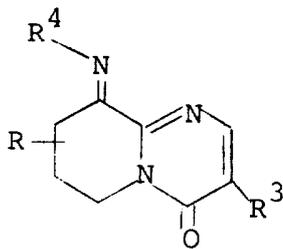
R⁴ tarkoittaa erityisesti fenyyliä, jossa voi olla 1-3 substi-
tuenttia o-, m- ja/tai p- asemassa. Substituentteina tulevat kysymyk-
seen hydroksi, halogeeni, alempi alkyyli, karboksi tai sen johdannai-
set, alkoksi, amino, nitro ja trifluorimetyyli. Erityisen edullisia
ominaisuuksia on havaittu olevan niillä yleisen kaavan I mukaisilla
yhdisteillä, joissa R on 6-metyyli, R³ on karboksi, R⁴ on mahdolli-

sesti substituoitu fenyyli ja R^5 on vety sekä niiden farmaseuttisilla suoloilla.

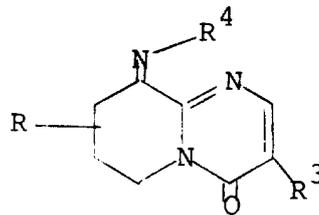
Yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet muodostavat suoloja farmaseuttisesti hyväksyttävien orgaanisten ja epäorgaanisten happojen kanssa. Suoloista mainittakoon hydrokloridit, hydrobromidit, hydrojodidit, sulfaatit, fosfaatit, maleaatit, malaatit, sukkinaatit, asetaatit, tartraatit, laktaatit, fumaraatit, sitraatit jne.

Yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet, jotka sisältävät karboksyylihapporyhmiä, muodostavat suoloja farmaseuttisesti hyväksyttävien emästen kanssa, kuten alkalimetallisuoloja, esimerkiksi natrium- ja kaliumsuoloja, maa-alkalimetallisuoloja, kuten kalsium- ja magnesiumsuoloja, ammoniumsuoloja sekä orgaanisten amiinien suoloja, kuten trietyyliamiinisuoloja, etanoliamiinisuoloja jne.

Keksinnön mukaisesti saadaan myös yleisen kaavan mukaisten yhdisteiden optisia ja geometrisia isomeereja ja tautomeereja. Geometristen isomeerien rakennetta esitetään kaavoilla IA ja IB.

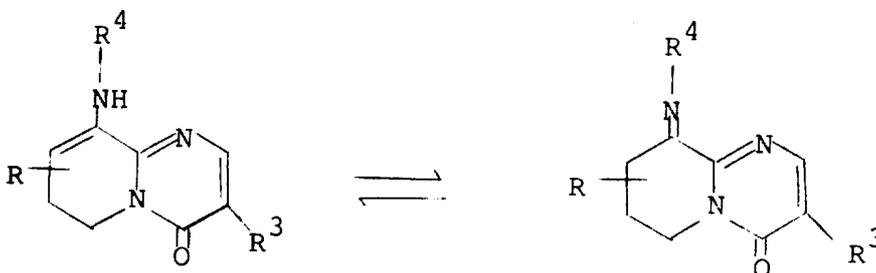


IA



IB

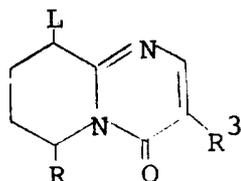
Tautomeerien rakenne on esitetty reaktiokaaviossa A:



(R^5 = vety)

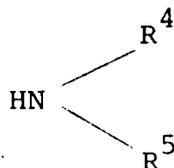
Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista, että

a) 4-okso-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-karboksyylihappojohdannainen, jonka yleinen kaava on



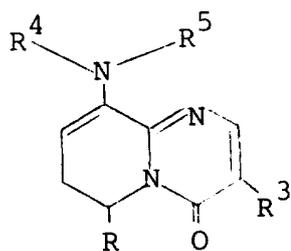
II

jossa R ja R³ merkitsevät samaa kuin edellä, ja L on poistuva ryhmä, edullisesti halogeeni, metaanisulfonyylioksi, p-tolueenisulfonyylioksi, p-bromifenyyli-sulfonyylioksi tai asetoksi, tai tämän yhdisteen tautomeeri tai optisesti aktiivinen isomeeri saatetaan reagoimaan amiinin kanssa, jonka yleinen kaava on



III

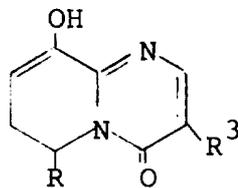
jossa R⁴ ja R⁵ merkitsevät samaa kuin edellä, ja haluttaessa saatu yhdiste, jonka yleinen kaava on



V

jossa R, R³, R⁴ ja R⁵ merkitsevät samaa kuin edellä, hapetetaan eristämättä tai eristämisen jälkeen kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa katkoviiva tarkoittaa hiili-hiilisidosta, tai

b) sellaisen kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa katkoviiva tarkoittaa hiili-hiilisidosta 9-hydroksi-4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-karboksyylihappojohdannainen, jonka yleinen kaava on



IV

jossa R ja R³ merkitsevät samaa kuin edellä, tai tämän yhdisteen tautomeeri tai optisesti aktiivinen isomeeri saatetaan reagoimaan yleisen kaavan III mukaisen amiinin kanssa, jossa kaavassa R⁴ ja R⁵ merkitsevät samaa kuin edellä, ja haluttaessa saadulle yleisen kaavan I mukaiselle yhdisteelle suoritetaan yksi tai useampia seuraavista reaktioista:

R³:n ollessa karboksi se muutetaan esteröimällä alkoksikarbonyyliksi;

R³:n ollessa alkoksikarbonyyli se muutetaan hydrolysoimalla karboksiksi;

R³:n ollessa alkoksikarbonyyli se muutetaan reaktiossa ammoniakin kanssa karbamoyyliksi;

R³:n ollessa alkoksikarbonyyli se muutetaan reaktiossa hydratsiinin kanssa karboksyylihydratsidiksi;

sellainen yleisen kaavan I mukainen yhdiste, jossa on happoryhmä, muutetaan suolaksi reaktiossa farmaseuttisesti hyväksyttävän emäksen kanssa;

yleisen kaavan I mukainen emäs muutetaan suolaksi reaktiossa farmaseuttisesti hyväksyttävän hapon kanssa;

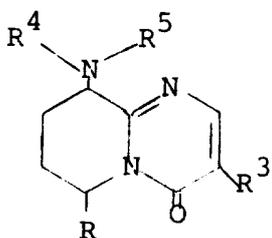
yleisen kaavan I mukainen yhdiste vapautetaan hapon tai emäksen kanssa muodostetusta suolasta;

yleisen kaavan I mukainen rasemaatti jaetaan optisesti aktiivisiksi antipodeiksi.

Vaihtoehto a):n mukaisessa menetelmässä yleisten kaavojen II ja III mukaisten yhdisteiden reaktio suoritetaan edullisesti happoa sitovan läsnäollessa. Happoa sitovana aineena käytetään edullisesti alkalimetallikarbonaatteja, kuten natrium- tai kaliumkarbonaattia, alkalimetallivetykarbonaatteja, kuten natrium- tai kaliumvetykarbonaattia, heikkojen happojen alkalimetallisuoloja, kuten natrium-asetaattia, tai yleisen kaavan III mukaisen lähtöaineen yli-

määrää. Reaktio voidaan suorittaa inertissä liuottimessa. Reaktioväliaineena käytetään edullisesti aromaattista hiilivetyä, kuten bentseenia, tolueenia, ksyleeniä, estereitä, kuten etyyliasetaattia, alkoholeja kuten metanolia, etanolia tai dimetyyliformamidia. Reaktio suoritetaan edullisesti 0-200°C lämpötilassa, edullisesti huoneenlämpötilassa tai reaktioseoksen kiehumislämpötilassa.

Välituotteina reaktiossa muodostuu oletettavasti yleisen kaavan



V

mukaisia yhdisteitä, joissa R, R³, R⁴ ja R⁵ merkitsevät samaa kuin edellä. Tätä välituotetta ei yleensä eristetä, vaan se hapetetaan eristämättä ilman hapen avulla.

Menetelmämuunnoksen b) mukaan yleisen kaavan IV mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan yleisen kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa. Reaktio voidaan suorittaa happoa sitovan aineen läsnäollessa. Happoa sitovana aineena käytetään edullisesti alkalimetallivetykarbonaatteja, kuten natrium- tai kaliumvetykarbonaattia, heikkojen orgaanisten happojen alkalimetallisuoloja, kuten natriumasettaattia tai yleisen kaavan III mukaisen yhdisteen ylimäärää. Reaktio voidaan suorittaa inertissä liuottimessa. Reaktioväliaineena voidaan käyttää aromaattisia hiilivetyjä, kuten bentseeniä, tolueenia, ksyleeniä, estereitä, kuten etyyliasetaattia. Reaktio suoritetaan edullisesti 0-200°C lämpötilassa tai reaktioseoksen kiehumislämpötilassa. Reaktio suoritetaan edullisesti vettä sitovan aineen kuten disykloheksyylikarbodiimidin läsnäollessa.

Edellä mainittujen menetelmien mukaan saadut yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet voidaan eristää reaktioseoksesta sinänsä tunnettujen menetelmien avulla. Yleisen kaavan I mukainen yhdiste saostuu useissa tapauksissa suolana tai hydraattina ja voidaan eristää suodattamalla tai linkoamalla. Suoritettaessa reaktio vesipitoisessa väliaineessa voidaan lopputuote erottaa reaktioseoksesta ravistelemalla sopivan orgaanisen liuottimen kanssa, kuten

bentseenin, kloroformin, eetterin kanssa, ja haihduttamalla orgaaninen liuotinuute. Suoritettaessa reaktio orgaanisessa liuottimessa voidaan yleisen kaavan I mukainen yhdiste erottaa reaktioseoksesta poistamalla orgaaninen liuotin. Yleisen kaavan I mukainen yhdiste voidaan haluttaessa puhdistaa uudelleenkitetyttämällä tai kromatografian avulla.

Täten saatu yleisen kaavan I mukainen yhdiste voidaan haluttaessa muuttaa toiseksi yleisen kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi sinänsä tunnettujen menetelmien avulla. Muutos voidaan suorittaa ryhmän R^3 suhteen. Lisämuutoksia voidaan suorittaa sinänsä tunnettujen menetelmien avulla tunnetuissa olosuhteissa.

Karboksiryhmä R^3 voidaan muuttaa alkoksikarbonyyliksi esteröimällä sinänsä tunnetulla tavalla. Esteröinti voidaan suorittaa reaktion avulla sopivan alkoholin tai fenolin kanssa happokatalyytin (kuten väkevän rikkihapon) läsnäollessa tai käsittelemällä diatsoalkaanilla, kuten diatsometaanilla tai diatsoetaanilla.

Karboksin sisältävä johdannainen voidaan haluttaessa muuttaa substituoiduksi happoamidiksi reaktion avulla amiinin kanssa. Substituoidun happoamidin valmistus voidaan suorittaa aktiivin esterin välityksellä, jolloin tällainen aktiivinen esteri muodostetaan sinänsä tunnettujen menetelmien avulla kloroformi-happoetyyliesterin kanssa.

Yleisen kaavan I mukaista esteriä voidaan käsitellä hapolla tai alkalilla yleisen kaavan I mukaisen karboksyylihapon saamiseksi. Alkalinen hydrolyysi voidaan suorittaa alkalimetallihydroksidilla vesipitoisessa tai alkanoliväliaineessa kuumentamalla, ja happo vapautetaan käsittelemällä alkalimetallisuolaa hapolla. Hydrolyysi mineraalihapon kanssa antaa suoraan vapaan karboksyylihapon. Yleisen kaavan I mukaisen esterin reaktiossa ammoniakkin kanssa vesipitoisessa alkoholissa saadaan yleisen kaavan I mukainen happoamidi reaktiossa mahdollisesti substituoidun hydratsiinin kanssa (kuten hydratsiinin, metyyli- tai fenyyli-hydratsiinin kanssa) saadaan yleisen kaavan I mukainen hydratsidi.

Edellä esitetyt lisäreaktiot kuuluvat myös keksinnön suoja-
piiriin.

Yleisen kaavan I mukainen yhdiste vapautetaan muodostuneesta
suolasta hapon tai emäksen avulla sinänsä tunnettujen menetelmien
mukaan.

Yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa on vedystä poik-
keava ryhmä ryhmänä R, sisältävät epäsymmetriakeskuksen ja voivat
esiintyä optisesti aktiivisina antipodeina tai rasemaatteina. Ylei-
sen kaavan I mukaisten yhdisteiden optisesti aktiivisia antipodeja
voidaan muodostaa käyttäen lähtöaineena yleisen kaavan II tai IV
mukaista optisesti aktiivista yhdistettä menetelmävaihtoehtojen a)-
b) mukaisessa menetelmässä tai jakamalla osiinsa yleisen kaavan I
mukainen raseeminen yhdiste. Jakaminen osiinsa suoritetaan sinänsä
tunnettujen menetelmien avulla. Karboksyylin sisältävä yleisen kaa-
van I mukainen yhdiste voidaan jakaa osiinsa antamalla rasemaatin
reagoida sopivan, optisesti aktiivisen emäksen kanssa (esim. opti-
sesti aktiivinen treo-1-(p-nitrofenyyli)-2-aminopropaani-1,3-dioli)
ja erottamalla toisistaan muodostuneen diastereomeerisen suolaparin
osat niiden erilaisten fysikaalisten ominaisuuksien avulla, esimer-
kiksi kiteyttämällä, ja vapauttamalla optisesti aktiivinen antipodi
suolasta antamalla sen reagoida voimakkaan emäksen kanssa.

Yleisten kaavojen II ja IV mukaisia lähtöaineita voidaan val-
mistaa tunnettujen menetelmien avulla, esimerkiksi julkaisun Arznei-
mittelforschung 22, 815, 1972 mukaisesti.

Yleisen kaavan I mukaisilla yhdisteillä on antiallergista ja
antiastmaattista vaikutusta.

Antigeeni-vasta-aine-vuorovaikutuksen aiheuttamia allergisia
reaktioita voi esiintyä eri kudoksissa ja elimissä, ja niihin liit-
tyy erilaisia oireita. Useimmin esiintyvä allergian muoto on astma.
Anti-astmaattisena aineena käytetään laajalti dinatriumkromoglisi-
naattia (1,3-bis-(2-karboksikromon-5-yyli-oksi)-2-hydroksipropaani,
Intal^R), joka ei kuitenkaan ole oraalisesti tehokas ja antaa halu-
tun vaikutuksen vain käytettäessä sumutuslaitetta, mikä tekee annos-
telun verrattain monimutkaiseksi. Yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet
parantavat allergisia oireita annosteltaessa sekä oraalisesti, että
suonensisäisesti ja sisäänhengittämällä.

Yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden teho tutkittiin standardikokeiden avulla anti-allergisen vaikutuksen määrittämiseksi. Kokeet suoritettiin käyttäen PCA koemenetelmää (Ovary: J. Immun. 81, 355, 1958) ja Church-koetta (British J. Pharm. 46, 56-66, 1972; Immunology 29, 527-534, 1975) ja vertailuaineena käytettiin dinatriumkromoglisinaattia. Kokeet suoritettiin rotilla. PCA-kokeissa saadut tulokset on esitetty taulukossa A.

Esimerkin 1 mukaan valmistetulla yhdisteellä saatiin PCA-kokeessa yhdellä i.v.-annoksella 320 μ mooli/kg 100-%:nen vaikutus ja yhdellä i.v.-annoksella 10 μ mooli/kg 60-%:inen teho. Vapautunut histamiini in vitro, $ED_{50} = 12,3 \mu$ mooli/l.

Taulukko A

Koeyhdiste	PCA-koe ED ₅₀ μM/kg i.v.	ED ₅₀ μM/kg p.o.
9-fenyyliamino-6-metyyli-4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-karboksylihappo	1,3	
(-)-9-fenyyliamino-6-metyyli-4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-karboksylihappo	1,2	
9-[(3-fluorifenyyli)amino]-6-metyyli-4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-karboksylihappo	1,4	
9-[(3-metyylifenyyli)amino]-6-metyyli-4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-karboksylihappo	0,74	
9-[(3-asetyylifenyyli)amino]-6-metyyli-4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-karboksylihappo	0,36	
9-(2-naftyyliamino)-6-metyyli-4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-karboksylihappo		30,8
9-[(3-karboksyylifenyyli)amino]-6-metyyli-4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-karboksylihappo	0,62	92,9
9-[(2-karboksyylifenyyli)amino]-6-metyyli-4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-karboksylihappo	0,66	
9-[(4-karboksyylifenyyli)amino]-6-metyyli-4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-karboksylihappo	3,5	
dinatriumkromoglysinaatti	1,0	

Edellä olevat arvot osoittavat, että yleisen kaavan I mukaisilla yhdisteillä on tehoa myös oraalisesti annettuna, kun taas dinatriumkromoglisinaatti on tehokas vain suonensisäisesti annostettuna. Yleisen kaavan I mukaiset yhdisteet ovat myös tehokkaampia annosteltaessa suonensisäisesti.

Yleisen kaavan I mukaisten yhdisteiden myrkyllisyys on alhainen, yleensä $LD_{50} > 500$ mg/kg p.o. rotilla ja hiirillä.

Yleisen kaavan I mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää farmaseuttisina koostumuksina, jotka sisältävät aktiivista aineosaa ja inerttiä kiinteää tai nestemäistä orgaanista tai epäorgaanista kantajaa. Koostumukset valmistetaan sinänsä tunnetuilla menetelmillä.

Koostumukset voidaan valmistaa oraaliseen tai parenteraaliseen annostukseen tai hengitettäväksi sopivaan muotoon, kuten tableteiksi, rakeiksi, kapseleiksi, lääketableteiksi, jauheseoksiksi, aerosoliumutteiksi, vesisuspensioiksi tai liuoksiksi, siirapeiksi tai injektoitaviksi liuoksiksi. Koostumukset voivat sisältää sopivia kiinteitä laimentimia tai kantajia, steriloitua vesiliuotinta, myrkytöntä orgaanista liuotinta. Oraaliseen annostukseen tarkoitettuihin koostumuksiin voidaan lisätä tavanomaisia maku- tai makeutusaineina.

Kantajina oraaliseen annostukseen sopivissa tableteissa voidaan käyttää edullisesti laktoosia, natriumsitraattia, kalsiumkarbonaattia ja hajoamista edistäviä aineita, kuten tärkkelystä tai algiinihappoa, liukastusaineita, kuten talkkia, natriumlauryylisulfaattia, magnesiumstearaattia. Kantajana kapseleissa voi olla laktoosi ja polyetyleeniglykoli. Vesisuspensiot voivat sisältää emulgoivia ja suspendoivia aineita. Orgaanisena liuottimena suspensiovalmisteessa voi olla esim. etanoli, glyseroli, kloroformi ym.

Parenteraaliseen annostukseen ja sisäänhengitettäväksi sopivat koostumukset ovat aktiivisen aineosan liuoksia tai suspensioita sopivassa väliaineessa esimerkiksi maapähkinäöljyssä, polypropyleeniglykolissa tai vedessä. Injektoitavia koostumuksia voidaan annostella lihaksensisäisesti, suonensisäisesti tai ihonalaisesti. Injektioliuokset valmistetaan edullisesti vesipitoiseen väliaineeseen ja pH säädetään sopivaan arvoon. Liuos voidaan haluttaessa valmistaa

fysiologiseen suolaliuokseen tai glukoosiliuokseen.

Koostumuksia voidaan annostella myös sisäänhengittämällä astmaa hoidettaessa tavanomaisia sisäänhengitys- ja sumutuslaitteita käyttäen.

Aktiivisen aineosan pitoisuus farmaseuttisessa valmisteessa voi vaihdella laajoissa rajoissa, ja se voi olla 0,005 - 90 %.

Päivittäinen annos voi vaihdella laajasti, ja se riippuu potilaan iästä ja painosta ja koostumuksen muodosta sekä aktiivisen aineosan tehokkuudesta. Päivittäinen oraalinen annostus on yleensä 0,05 - 15 mg/kg, kun taas päivittäinen annostus on yleensä 0,001-5 mg/kg useina annoksina annosteltaessa suonensisäisesti tai sisäänhengittämällä.

Edelläesitetyt arvot voivat vaihdella molempiin suuntiin lääkärin ohjeiden mukaan.

Keksinnön muita yksityiskohtia esitellään seuraavien esimerkkien avulla.

Esimerkki 1

9-(fenyylimino)-6-metyyli-4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-karboksylihappo

800 millilitraan metanolia lisätään 100,0 g (0,348 moolia) 9-bromi-6-metyyli-4-okso-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidiini-3-karboksylihappoa ja 100 cm³ aniliinia. Seosta kuumennetaan sekoittaen, kunnes saadaan liuos. Liuos jäädytetään huoneenlämpötilaan ja sitä sekoitetaan 2-3 vuorokautta. Saostuneet kiteet eroitetaan suodattamalla ja pestään metanolilla. Saadaan 64,0 g (61,4 %) otsikon yhdistettä 9-(fenyylimino)-6-metyyli-4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-karboksylihappoa, jonka sulamispiste on 172-173°C uudelleenkiteyttämisen jälkeen metanolista.

Analyysi kaavalle C₁₆H₁₅N₃O₃

Laskettu: C 64,64 %, H 5,09 %, N 14,13 %

Havaittu: C 64,22 %, H 5,08 %, N 14,15 %.

Esimerkki 2

9-(fenyylimino)-6-metyyli-4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-karboksylihappo

Liuokseen, joka sisältää 0,4 g (9,22 moolia) natriumhydroksidia 10 millilitrassa vettä, lisätään 2,0 g (6,15 moolia) 9-(fenyylimino)-6-metyyli-4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidiini-

ni-3-karboksyylihapon etyyliesteriä. Suspensiota sekoitetaan 60-70°C:ssa, kunnes saadaan liuos (2-3 tuntia).

Liuos neutraloidaan suolahapon 10-paino-%:sella vesiliuoksella ja sitä käsitellään aktiivihiehillä. Väripoiston jälkeen reaktioseos tehdään happameksi suolahapon 10-paino-%:sella vesiliuoksella ja pH säädetään arvoon 2. Saostuneet kiteet poistetaan suodattamalla ja pestään vedellä.

Saadaan 1,5 g (81,5 %) otsikon yhdistettä 9-(fenyylimino)-6-metyyli-4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-karboksyylihappoa, sp. 160-162°C. Tuote sulaa 172-173°C:ssa uudelleenkiteyttämisen jälkeen metanolista.

Analyysi kaavalle $C_{16}H_{15}N_3O_3$

Laskettu: C 64,64 %, H 5,09 %, N 14,13 %

Havaittu: C 64,60 %, H 5,00 %, N 14,11 %

Esimerkki 3

6-metyyli-9-(N-metyylilanilino)-4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-karboksyylihappo

Noudattamalla esimerkin 2 menetelmää käyttäen lähtöaineena 6-metyyli-9-(N-metyylilanilino)-4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-karboksyylihapon etyyliesteriä valmistetaan otsikon yhdiste 6-metyyli-9-(N-metyylilanilino)-4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-karboksyylihappo. Raakatuote kiteytetään metanolista. Saanto 61,0 %. Sp. 170-172°C.

Analyysi kaavalle $C_{17}H_{17}N_3O_3$

Laskettu: C 65,58 %, H 5,50 %, N 13,50 %

Havaittu: C 65,10 %, H 5,60 %, N 13,32 %.

Esimerkki 4

9-(fenyylimino)-6-metyyli-4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-karboksyylihappo

2,0 grammaa (6,35 mmoolia) 9-bromi-6-metyyli-4-okso-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-karboksyylihapon etyyliesteriä liuotetaan 6 millilitraan metanolia ja lisätään 1,8 ml aniliinia. Reaktioseoksen annetaan seistä 2 vuorokautta huoneenlämpötilassa ja liuotin poistetaan tislamalla tyhjiössä. Jäännökseen lisätään 5 cm³ bentseeniä ja saostuneet kiteet erotetaan suodattamalla. Suodos haihdutetaan tyhjiössä ja jäännökseen lisätään 7,6 cm³ natriumhydroksidin 5-paino-%:sta vesiliuosta.

Seosta sekoitetaan 3-4 tuntia huoneenlämpötilassa, jolloin saadaan liuos. Liuos neutraloidaan suolahapon 10-paino-%:sella vesiliuoksella käsitellään aktiivihiehellä värin poistamiseksi ja pH säädetään arvoon 2. Vesipitoinen kerros eroitetaan dekantoimalla eronneesta öljystä, öljymäistä osaa trituroidaan pienen määrän kanssa metanolia ja kiteet poistetaan suodattamalla ja pestään metanolilla.

Saadaan 0,8 g (42,1 %) otsikon yhdistettä 9-(fenyylimino)-6-metyyli-4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-karboksyylisyylihappoa, joka sulaa 171-172°C:ssa uudelleenkiteytyksen jälkeen metanolista.

Analyysi kaavalle $C_{16}H_{15}N_3O_3$

Laskettu: C 64,64 %, H 5,09 %, N 14,13 %

Havaittu: C 64,70 %, H 5,12 %, N 14,20 %.

Esimerkki 5

6-metyyli-9-[(2-metyylifenyylimino)-4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-karboksyylisyylihappo

Esimerkin 4 mukaisesti, mutta korvaamalla aniliini o-toluidiinilla saadaan 0,8 g (40,1 %) otsikon yhdistettä 6-metyyli-9-[(2-metyylifenyylimino)-4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-karboksyylisyylihappo, joka sulaa 157-159°C:ssa uudelleenkiteyttämisen jälkeen metanolista.

Analyysi kaavalle $C_{17}H_{19}N_3O_3$

Laskettu: C 65,58 %, H 5,50 %, N 13,50 %

Havaittu: C 65,04 %, H 5,60 %, N 13,39 %.

Esimerkki 6

9-(fenyylimino)-6-metyyli-4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-karboksyylisyyliesteri

40,0 g (0,127 moolia) 9-bromi-6-metyyli-4-okso-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-karboksyylisyyliesteriä liuotetaan 80 millilitraan dimetyylisulfoksidia ja lisätään 26 ml (0,285 moolia) aniliinia. Liuoksen annetaan seistä huoneenlämpötilassa 3-4 vuorokautta. Seos laimennetaan sitten 100 millilitralla vettä ja ravistellaan 3 x 50 ml kanssa bentseeniä. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivataan kalsinoidun natriumsulfaatin avulla ja haihdutetaan tyhjiössä. Jäännös kiteytetään

uudesta etanolista ja tällöin saadaan 24,5 g (59,3 %) otsikon yhdistettä 9-(fenyylimino)-6-metyyli-4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrimido[1,2-a]pyrimidiini-3-karboksylihapon etyyliesteriä, sulamispiste 119-120°C.

Analyysi kaavalle $C_{18}N_{19}N_3O_3$

Laskettu: C 66,45 %, H 5,89 %, N 12,91 %

Havaittu: C 66,30 %, H 5,80 %, N 12,83 %.

Esimerkki 7

9-(fenyylimino)-6-metyyli 4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-karboksylihapon etyyliesteri

0,5 g (2,00 mmoolia) 9-hydroksi-6-metyyli-4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidiini-3-karboksylihapon etyyliesteriä liuotetaan 5 millilitraan vedetöntä etanolia. Liuokseen lisätään 0,3 g (3,00 mmoolia) aniliinia ja liuosta keitetään palauttaen 3 tuntia. Reaktioseos jäädytetään sitten ja saostuneet kiteet poistetaan suodattamalla ja pestään pienellä määrällä etanolia.

Saadaan 0,3 g (46,1 % 9-(fenyylimino)-6-metyyli-4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrido 1,2-a pyrimidiini-3-karboksylihapon etyyliesteriä, sulamispiste 119-120°C.

Analyysi kaavalle $C_{18}H_{19}N_3O_3$

Laskettu: C 66,45 %, H 5,89 %, N 12,91 %

Havaittu: C 65,46 %, H 5,90 %, N 12,82 %.

Esimerkki 8

9-(N-metyylilanilino)-6-metyyli-4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidiini-3-karboksylihapon etyyliesteri

10,0 g (31,83 mmoolia) 9-bromi-6-metyyli-4-okso-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-karboksylihapon etyyliesteriä liuotetaan 100 millilitraan vedetöntä etanolia, liuokseen lisätään 6,9 ml (63,66 mmoolia) N-metyylilaniliinia, minkä jälkeen reaktioseosta keitetään palauttaen 8 tuntia. Reaktiion päätyttyä poistetaan liuotin tislamalla alennetussa paineessa. Jäännökseen lisätään 100 cm³ sulahapon 5-paino-%:sta vesiliuosta ja tuotetta uutetaan sitten kahdesti 30 millilitralla kloroformia. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivataan kalsinoidun natriumsulfaatin yläpuolella ja haihdutetaan tyhjiössä. Jäännös liuotetaan 25 cm³ metanolia ja annetaan seistä yön ylitse jääkaapissa. Saostuneet

kiteet erotetaan suodattamalla ja pestään pienellä määrällä metanolia.

Saadaan 2,8 g (25,9 %) otsikon yhdistettä 9-(N-metyylianiilino)-6-metyyli-4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-karboksylihapon etyyliesteriä, joka uudelleenkiteytyksen jälkeen metanolista sulaa 131-133°C:ssa.

Analyysi kaavalle $C_{19}H_{21}N_3O_3$

Laskettu: C 67,25 %, H 6,23 %, N 12,38 %

Havaittu: C 67,40 %, H 6,35 %, N 12,43 %.

Esimerkki 9

9-[(4-bromi-fenyyl)-amino]-6-metyyli-4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrido-
[1,2-a]pyrimidiini-3-karboksylihappo

2,0 g (6,97 mmoolia) 9-bromi-6-metyyli-4-okso-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidiini-3-karboksylihappoa ja 1,72 g p-bromianiliinia lisätään 20 cm³:iin metanolia. Seosta kuumennetaan sekoittaen, kunnes liuos on muodostunut. Liuos jäädytetään huoneenlämpötilaan ja sitä sekoitetaan 2-3 vuorokautta. Saostuneet kiteet erotetaan suodattamalla ja pestään metanolilla. Saadaan 1,7 g (64,6 %) otsikon yhdistettä 9-[(4-bromi-fenyyl)-amino]-6-metyyli-4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-karboksylihappoa, joka sulaa 202-204°C:ssa uudelleenkiteytyksen jälkeen metanolista.

Analyysi kaavalle $C_{16}H_{14}N_3O_3Br$

Laskettu: C 51,08 %, H 3,75 %, N 11,17 %, Br 21,24 %

Havaittu: C 51,15 %, H 3,80 %, N 10,90 %, Br 21,21 %.

Esimerkki 10

(-)-9-fenyliamino)-6-metyyli-4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]-
pyrimidiini-3-karboksylihappo

Esimerkin 1 mukaisesti, mutta korvaamalla 9-bromi-6-metyyli-4-okso-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-karboksylihappo vastaavalla (-)-isomeerilla, saadaan otsikon yhdiste (-)-9-fenyliamino)-6-metyyli-4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-karboksylihappo, sulamispiste 154-155°C; saanto 40 %.

Analyysi kaavalle $C_{16}H_{15}N_3O_3$

Laskettu: C 64,64 %, H 5,09 %, N 14,13 %

Havaittu: C 64,51 %, H 4,96 %, N 14,01 %.

Esimerkit 11-14

2,9 g (0,01 moolia) 9-bromi-6-metyyli-4-okso-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidiini-3-karboksylihappoa liuotetaan 15 millilitraan dimetyylisulfoksidia. Liuokseen lisätään 0,02 moolia aromaattista amiinia (kts. taulukko 1). Reaktioseoksen annetaan reagoida 3 vuorokautta avoimessa astiassa. Sitten lisätään 20 ml vettä. Saostuneet kiteet pestään vedellä ja kuivataan. Raakatuote kiteytetään uudestaan taulukossa 1 esitetystä liuottimesta.

Taulukko 1

Esim. n:o	Lähtö- aniliini	Tuote	Saanto %	Sp. °C	Uudelleen- kiteytys- liuotin	Kokeellinen kaava	Alkuaineanalyysi		
							C	H	N
11	p- <u>etoksi-</u> aniliini	9-(4-etoksianilino)- 6-metyyli-4-okso- 6,7-dihydro-4H-pyri- do(1,2-a)-pyrimi- diini-3-karboksy- lihappo	52	210-11	aseto- nitrili	$C_{18}H_{19}N_3O_4$	63,33	5,61	12,31
12	p-nitro- aniliini	6-metyyli-9-(4-nit- ro-anilino)-4-okso- 6,7-dihydro-4H-pyri- do(1,2-a)-pyrimidi- ni-3-karboksyli- happo	20	246-47	dimetyyli- formamidi	$C_{16}H_{14}N_4O_5$	56,14	4,12	16,36
13	aniliini	9-anilino-6-metyyli- 4-okso-6,7-dihydro- 4H-pyrido(1,2-a)pyri- midiini-3-karbok- sylihappo	57	174-75	metanoli	$C_{16}H_{15}N_3O_3$	64,64	5,09	14,13
14	p-kloori- aniliini	6-metyyli-9-(4-kloo- ri-anilino)-4-okso- 6,7-dihydro-4H-pyrido (1,2-a)-pyrimidiini- 3-karboksylihappo	96	202-03	aseto- nitrili	$C_{16}H_{14}N_3O_3Cl$	57,92	4,25	12,67
							57,72	4,30	12,90

65620

Esimerkki 159-(fenyylimino)-4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-karboksylihappo

Noudatetaan esimerkkien 11-14 menetelmää käyttämällä lähtöaineina 9-bromi-4-okso-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-karboksylihappoa ja aniliinia saadaan 50 %:n saannolla otsikon yhdistettä 9-(fenyylimino)-4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-karboksylihappoa, sp. 197-198°C (kiteytys asetonitriilistä).

Analyysi kaavalle $C_{15}H_{13}N_3O_3$

Laskettu: C 63,60 %, H 4,63 %, N 14,83 %

Havaittu: C 63,45 %, H 4,50 %, N 14,81 %.

Esimerkki 169-(fenyylimino)-6-metyyli-4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-karbonitriili

Noudattamalla esimerkkien 11-14 menetelmää käyttäen lähtöaineina 9-bromi-6-metyyli-4-okso-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-karbonitriiliä ja aniliinia valmistetaan otsikon yhdiste 9-(fenyylimino)-6-metyyli-4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-karbonitriili. Saanto 45,2 %. Sp. 150-151°C.

Analyysi kaavalle $C_{16}H_{14}N_4O$

Laskettu: C 69,05 %, H 5,07 %, N 20,13 %

Havaittu: C 68,88 %, H 4,96 %, N 20,07 %.

Esimerkki 179-(n-butyylimono)-6-metyyli-4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyridiini-3-karboksylihappo

14,35 g (0,05 moolia) 9-bromi-6-metyyli-4-okso-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido 1,2-a pyrimidiini-3-karboksylihappoa liuotetaan 100 millilitraan vedetöntä kloroformia. Liukseen lisätään 15,0 ml

(0,15 moolia) n-butyylimiinia. Reaktioseoksen annetaan seistä 3 vuorokautta huoneenlämpötilassa, minkä jälkeen lisätään 70 ml vettä. Vesikerroksen pH säädetään voimakkaasti sekoittamalla arvoon 2 lisäämällä sulahapon 10-paino-%:sta vesiliuosta. Orgaaninen kerros erotetaan ja vesikerrosta ravistellaan 2 x 50 ml kanssa kloroformia. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivataan kalsinoidun natriumsulfaatin yläpuolella, lopuksi liuotin poistetaan tislaamalla alennetussa paineessa. Jäännös kiteytetään metanolista.

Saadaan 4,3 g (31 %) otsikon yhdistettä 9-(n-butyylimino)-6-metyyli-4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-karboksylihappoa. Sulamispiste 135-137°C.

Analyysi kaavalle $C_{14}H_{19}N_3O_3$

Laskettu: C 60,63 %, H 6,91 %, N 15,15 %

Havaittu: C 61,24 %, H 7,08 %, N 15,06 %.

Esimerkki 18

6-metyyli-9-(N-metyylilanilino)-4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidiini-3-karboksylihapon etyyliesteri

5,0 g (14,64 mmoolia) 6-metyyli-9-(N-metyylilanilino)-4-okso-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidiini-3-karboksylihapon etyyliesteriä liuotetaan 100 millilitraan kloroformia. Liuosta keitetään 9 tuntia palauttaen ja ilman annetaan kuplia reaktioseokseen. Liuotin poistetaan tislaamalla tyhjössä. Jäännös kiteytetään etanolista. Saadaan 2,9 g (58,4 %) otsikon yhdistettä 6-metyyli-9-(N-metyylilanilino)-4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-karboksylihapon etyyliesteri, joka ei aiheuta sulamispisteen alenemista sekoitettaessa esimerkin 7 mukaisen tuotteen kanssa. Sulamispiste 140-142°C.

Analyysi kaavalle $C_{19}H_{21}N_3O_3$

Laskettu: C 67,24 %, H 6,23 %, N 12,38 %

Havaittu: C 67,44 %, H 6,36 %, N 12,23 %.

Esimerkit 19-20

2,9 g (0,01 moolia) 9-bromi-6-metyyli-4-okso-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidiini-3-karboksiamidia liuotetaan 20 millilitraan asetonitriiliä ja liuokseen lisätään 0,025 moolia amiinia (kts. taulukko 2) ja seosta kuumennetaan 4-5 tuntia. Saostunut aine erotetaan suodattamalla, pestään vedellä ja kuivataan.

Taulukko 2

Esim. Läh- tö- n:o	Tuote	Saanto (%)	Sp. °C	Uudelleen kiteytys- liuotin	Kokeellinen kaava	Alkuaineanalyysi (%)
						C H N
19	bentsyyli- 9-(bentsyyliamino)-6- metyyli-4-okso-6,7- dihydro-4H-pyrido- (1,2-a)pyrimidiini- 3-karboksimidi	43	190-92	-	$C_{17}H_{17}N_4O_2$	66,00 5,54 16,11 65,95 5,24 18,10
20	n-butyyl- 9-(n-butyylamino)-6- metyyli-4-okso-6,7- dihydro-4H-pyrido- (1,2-a)pyrimidiini- 3-karboksimidi	50	178-80	-	$C_{14}H_{19}N_4O_2$	61,07 6,95 20,34 61,00 6,79 20,14

Esimerkki 219-anilino-6-metyyli-4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-karboksylihappo

Liuokseen, joka sisältää 0,4 g natriumvetykarbonaattia 20 millilitrassa vettä, lisätään 1,0 g (3,34 mmoolia) 9-anilino-6-metyyli-4-okso-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-karboksylihappoa. Suspensiota sekoitetaan 80-90°C:ssa antaen ilman kuplia seoksen lävitse. Kiinteät aineet liukenevat ja liuosta sekoitetaan vielä puoli tuntia ja annetaan sitten jäähtyä huoneenlämpötilaan. Lisäämällä suolahapon 5-paino-%:sta vesiliuosta säädetään pH arvoon 2. Saostuneet kiteet erotetaan suodattamalla, pestään vedellä ja kuivataan. Saadaan 0,65 g (65,5 %) otsikon yhdistettä 9-anilino-6-metyyli-4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-karboksylihappo. Sulamispiste 152-154°C. Uudelleenkiteyttämisen jälkeen metanolista tuote sulaa 172-174°C:ssa. Lisättäessä ainetta esimerkin 1 mukaiseen tuotteeseen ei havaita sulamispisteen alenemista.

Analyysi kaavalle $C_{16}H_{15}N_3O_3$

Laskettu: C 64,64 %, H 5,09 %, N 14,13 %

Havaittu: C 64,72 %, H 5,22 %, N 14,10 %.

Esimerkki 22(-)-9-(4-bromianilino)-6-metyyli-4-okso-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-karboksylihappo

2,9 g (0,01 moolia) (-)-9-bromi-6-metyyli-4-okso-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-karboksylihappoa ($\alpha_D^{20} = -105^\circ$ c=2, metanoli) liuotetaan 5 millilitraan dimetyylisulfoksidia ja lisätään 3,8 g (0,022 moolia) p-bromianiliinia. Liuoksen annetaan seistä 3 vuorokautta huoneenlämpötilassa avoimessa astiasa. Sitten lisätään 20 ml metanolia reaktioseokseen. Saostuneet kiteet erotetaan suodattamalla ja pestään metanolilla. Saadaan 1,7 g (45,2 %) otsikon yhdistettä (-)-9-(4-bromianilino)-6-metyyli-4-okso-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-karboksylihappo. Sulamispiste 210-211°C.

Analyysi kaavalle $C_{16}H_{14}N_3O_3Br$

Laskettu: C 51,08 %, H 3,75 %, N 11,17 %, Br 21,24 %

Havaittu: C 51,25 %, H 3,80 %, N 10,90 %, Br 21,24 %

Esimerkki 236-metyyli-9-(N-metyylianiilino)-4-okso-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido- \langle 1,2-a \rangle pyrimidiini-3-karboksyylihapon etyyliesteri

5,0 g (0,016 moolia) 9-bromi-6-metyyli-4-okso-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido \langle 1,2-a \rangle pyrimidiini-3-karboksyylihapon etyyliesteriä liuotetaan 50 millilitraan etanolia. Liuokseen lisätään 3,5 ml (0,032 moolia) N-metyylianiiliinia ja reaktioseosta keitetään 8-9 tuntia typpiatomsfäärissä. Sitten lisätään 50 ml suolahapon 5-%:sta vesiliuosta ja sitä ravistellaan kolme kertaa 25 ml kanssa dikloorimetania. Yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivataan kalsinoidun natriumsulfaatin yläpuolella ja haihdutetaan kuiviin alennetussa paineessa. Jäännös on tumma öljy, joka kiteytyy lisättäessä hieman metanolia.

Saadaan 3,0 g (55,2 %) otsikom yhdistettä 6-metyyli-9-(N-metyylianiilino)-4-okso-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido \langle 1,2-a \rangle pyrimidiini-3-karboksyylihapon etyyliesteri. Sulamispiste 175-178°C.

Analyysi kaavalle $C_{19}H_{23}N_3O_3$

Laskettu: C 66,85 %, H 6,79 %, N 12,30 %

Havaittu: C 67,25 %, H 6,80 %, N 12,16 %.

Esimerkki 249-anilino-6-metyyli-4-okso-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido \langle 1,2-a \rangle -pyrimidiini-3-karboksyylihappo

148,7 g (0,50 moolia) 9-bromi-6-metyyli-4-okso-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido \langle 1,2-a \rangle pyrimidiini-3-karboksyylihappoa liuotetaan 250 millilitraan asetonitriiliä ja lisätään vielä 100 ml aniiliinia. Liuosta sekoitetaan 2 vuorokautta typpikaasuatomfäärissä huoneenlämpötilassa. Lisättiin 1000 ml vettä ja seosta sekoitetaan vielä puoli tuntia. Kiteet erotetaan suodattamalla ja pestään vedellä ja lopuksi keitetään uudestaan 1400 millilitrassa metanolia. Saadaan 128,8 g (86,11 %) otsikon yhdistettä 9-anilino-6-metyyli-4-okso-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido \langle 1,2-a \rangle pyrimidiini-3-karboksyylihappoa. Sulamispiste 198-199°C.

Analyysi kaavalle $C_{16}H_{17}N_3O_3$

Laskettu C 64,20 % H 5,72 % N 14,04 %

Havaittu C 64,50 % H 5,99 % N 13,81 %.

Esimerkki 259-anilino-4-okso-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-karboksyylihappo

Noudattamalla esimerkin 24 mentelmää käyttäen lähtöaineena 9-bromi-4-okso-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-karboksyylihappoa valmistetaan otsikon yhdiste 9-anilino-4-okso-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-karboksyylihappo. Saanto 56,1 %. Sp. 178-180°C.

Analyysi kaavalle $C_{15}H_{15}N_3O_3$

Laskettu: C 63,15 %, H 5,30 %, N 14,73 %

Havaittu: C 63,04 %, H 5,22 %, N 14,54 %.

Esimerkki 261-(6-metyyli-4-okso-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-9-yyli)pyrimidiinibromidi

1,0 g (3,48 mmoolia) 9-bromi-6-metyyli-4-okso-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-karboksyylihappoa liuotetaan 4 millilitraan pyridiiniä ja liuoksen annetaan seistä 3 vuorokautta huoneenlämpötilassa. Saostuneet kiteet erotetaan suodattamalla ja pestään kloroformilla. Saadaan 0,75 g (66,9 %) otsikon yhdistettä 1-(6-metyyli-4-okso-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-9-yyli)pyrimidiinibromidi. Sulamispiste 250-252°C. Uudelleenkiteytyksen jälkeen kahdesti metanolista sulamispiste on 270-272°C.

Analyysi kaavalle $C_{14}H_{16}N_3OBr$

Laskettu: C 52,19 %, H 5,01 %, N 13,04 %, Br 24,80 %

Havaittu: C 52,16 %, H 4,98 %, N 12,92 %, Br 25,20 %.

Esimerkit 27-29

2,9 g (0,01 moolia) 9-bromi-6-metyyli-4-okso-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-karboksyylihappoa liuotetaan 5 ml:aan dimetyylisulfoksidia. Liuokseen lisätään 0,02 moolia taulukossa 3 ilmoitettua aromaattista amiinia. Reaktioseoksen annetaan seistä avoimessa astiassa 3 vrk, sitten siihen lisätään 20 ml vettä. Saostuneet kiteet erotetaan, pestään vedellä ja kuivataan. Raaka-aine kiteytetään taulukossa 3 ilmoitetusta liuottimesta.

Taulukko 3

Esimerkin no.	Lähtöaine-aniliini	Lopputuote %	Saanto %	Sp °C	Kiteytys-liuotin	Kaava	Analyysi (%)		
							C	H	N
27.	3-jodi-aniliini	9-(3-jodifenyyli-amino)-6-metyyli-4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-karboksyylihappo	20,0	229-30	Nitro-metaani	$C_{16}H_{14}N_4O_3I$	45,41	3,33	9,93
							45,15	3,13	9,76
28.	3-nitro-aniliini	6-metyyli-9-(3-nitrofenyyliamino)-4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-karboksyylihappo	14,9	204-6	Metanoli	$C_{16}H_{14}N_4O_5$	56,14	4,12	16,37
							56,61	4,07	16,40
29.	3-kloori-aniliini	9-(3-kloorifenyyli-amino)-6-metyyli-4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-karboksyylihappo	45,2	170-2	Aseto-nitriili	$C_{16}H_{14}N_4O_3Cl$	57,93	4,25	12,57
							57,76	4,16	12,64

x uudelleenkeittäen

65620

Esimerkki 309-(fenyylimino)-6-metyyli-4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-karboksamidi

3,2 g (10 mmoolia) 9-(fenyylimino)-6-metyyli-4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-karboksyylihappo-etyyliesteriä liuotetaan 20 ml:aan metanolia. Liuokseen lisätään 20 ml 35-%:sta (paino/tilav.) ammoniumhydroksidiliuosta, ja seoksen annetaan seistä huoneen lämpötilassa 24 tuntia. Saostuneet kiteet suodatetaan ja pestään metanolilla. Saadaan 1,0 g (33 %) otsikon yhdistettä 9-(fenyylimino)-6-metyyli-4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-karboksamidi, sp. 170-171°C (kitetytys etanolista).

Analyysi kaavalle $C_{16}H_{16}N_4O_2$

Laskettu: C 64,85 %, H 5,44 %, N 18,91 %

Havaittu: C 64,72 %, H 5,32 %, N 19,03 %.

Esimerkki 319-(fenyylimino)-6-metyyli-4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-karboksyylihappohydratsidi

3,2 g (10 mmoolia) 9-(fenyylimino)-6-metyyli-4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-karboksyylihappo-etyyliesteriä liuotetaan 20 ml:aan metanolia. Liuokseen lisätään 1 ml 72-%:sta (paino/tilav.) hydratsiinihydraattia, ja seoksen annetaan seistä huoneen lämpötilassa 24 tuntia. Seos haihdutetaan, raakatuote kiteytetään etanolista, jolloin saadaan 2 g (64 %) otsikon yhdistettä 9-(fenyylimino)-6-metyyli-4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-karboksyylihappohydratsidi, sp. 175-177°C.

Analyysi kaavalle $C_{16}H_{17}N_5O_2$

Laskettu: C 61,73 %, H 5,50 %, N 22,49 %

Havaittu: C 61,92 %, H 5,49 %, N 22,21 %.

Esimerkit 32-40

0,5 g (2,25 mmoolia) 9-hydroksi-6-metyyli-4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-karboksyylihappoa liuotetaan 5 ml:aan vedetöntä etanolia. Liuokseen lisätään 2,48 mmoolia taulukossa 4 ilmoitettua aromaattista amiinia. Reaktioseosta keitetiin palautusjäähdyttään 3 tuntia, se jäähdytetään ja saostuneet kiteet suodatetaan. Raakatuote kiteytetään taulukossa 4 ilmoitetusta liuottimesta.

Taulukko 4

Esimerkin no.	Lähtöaine- eniliini	Lopputuote	Saanto %	Sp °C	Kiteytys- liuotin	Kaava	Analyysi (%)		
							Laskettu	Havaittu	
							C	H	N
32	3-amino- bentsoehap- po	9-(3-karoksi- fenyliamino)- 6-metyyli-4- okso-6,7-di- hydro-4H-pyri- do[1,2-a]pyri- midiini-3-kar- boksyylihappo	38,2	204-5	Etanoli	$C_{17}H_{15}N_3O_5$	59,82	4,43	12,31
33	m-toluidiini	6-metyyli-9- (3-metyyli-fe- nyliamino)-4- okso-6,7-dihyd- ro-4H-pyrido [1,2-a]pyri- midiini-3-kar- boksyylihappo	41,9	148-9	Etanoli	$C_{17}H_{17}N_3O_3$	65,58	5,50	13,50
							65,22	5,73	13,28

Esimerkin n:o.	Lähtöaine- aniliini	Lopputuote	Saanto %	Sp °C	Kiteytys- liuotin	Kaava	Analyysi (%)		
							Laskettu	Havaittu	
							C	H	N
34	2-naf- tyyliamiini	6-metyyli-9-(2- naftyyliami- no)-4-okso-6,7- dihydro-4H-pyrido [1,2-a]pyrimidii- ni-3-karboksyyli- happo	25,0	187-8	Etanoli	$C_{20}H_{17}N_3O_3$	69,15	4,93	12,10
							68,87	5,10	11,87
35	3-amino- aseto- fenoni	9-(3-asetyyli- fenyliamino)-6- metyyli-4-okso- 6,7-dihydro-4H- pyrido[1,2-a]py- rimidiini-3-kar- boksylihappo	38,4	173-4	Etanoli	$C_{18}H_{17}N_3O_4$	63,71	5,05	12,38
							63,75	5,09	12,43

Esimerkin n:o	Lähtöaine- aniliini	Lopputuote	Saanto %	Sp. °C %	Kiteytys- liuotin	Kaava	Analyysi (%) laskettu havaittu
							C H N
36	4-amino- bentsoe- happo	9-(4-karboksifenyyliamino)-6- metyyli-4-okso-6,7-dihydro-4H- pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-kar- boksyylihappo	63,5	230-1	etanoli ^x	C ₁₇ H ₁₅ N ₃ O ₅	59,81 4,40 12,31 59,70 4,50 12,13
37	p-anisi- diini	6-metyyli-9-(4-metoksifenyyli- amino)-4-okso-6,7-dihydro-4H- pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-kar- boksyylihappo	77,9	195,6	asetonit- riili	C ₁₇ H ₁₇ N ₃ O ₄	62,38 5,23 12,84 62,74 5,31 12,65
38	2-amino- fenoli	9-(2-hydroksifenyyliamino)-6- metyyli-4-okso-6,7-dihydro-4H- pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-kar- boksyylihappo	76,6	208,9	etanoli	C ₁₆ H ₁₅ N ₃ O ₄	61,34 4,83 13,41 61,09 4,77 13,54
39	3,4-dikloori- aniliini	9-(3,4-dikloorifenyyliamino)- 6-metyyli-4-okso-6,7-dihydro-4H- pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-kar- boksyylihappo	51,9	218,9	etanoli ^x	C ₁₆ H ₁₃ N ₃ O ₃ Cl	52,48 3,58 11,47 52,30 3,45 11,23
40	4-amino- bifenyyli	9-(4-bifenyyliamino)-6-metyyli- 4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]- pyrimidiini-3-karboksyylihappo	77,0	218-9	etanoli ^x	C ₂₂ H ₁₉ N ₃ O ₃	70,76 5,13 11,25 70,29 5,01 11,12

Esimerkki 41Natrium-9-(fenyylimino)-6-metyyli-4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrido-
[1,2-a]pyrimidiini-3-karboksylaatti

0,12 g (5 mmoolia) natriumia liuotetaan 15 ml:aan etanolia. Liuokseen lisätään sekoittaen 1,5 g (5 mmoolia) 9-(fenyylimino)-6-metyyli-4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-karboksyylihappoa. Sekoittamista jatketaan huoneen lämpötilassa 15 minuuttia, saotuneet kiteet suodatetaan ja pestään etanolilla, jolloin saadaan 0,7 g (43,9 %) otsikon yhdistettä natrium-9-(fenyylimino)-6-metyyli-4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-karboksylaatti, sp. 192-193°C.

Analyysi kaavalle $C_{16}H_{14}N_3O_3Na$

Laskettu: C 60,19 %, H 4,42 %, N 13,16 %, Na 7,20 %

Havaittu: C 60,22 %, H 4,51 %, N 13,19 %, Na 7,11 %.

Esimerkit 42-54

2,22 g (10 mmoolia) 9-hydroksi-6-metyyli-4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-karboksyylihappoa liuotetaan 25 ml:aan etanolia. Liuokseen lisätään 15 mmoolia aromaattista amiinia (katso taulukko 5) ja seosta kuumennetaan 5 tuntia. Seoksen jäähtyttyä saotuneet kiteet suodatetaan ja pestään metanolilla. Raakatuote kiteytetään tulukossa 5 ilmoitetusta liuottimesta.

Taulukko 5

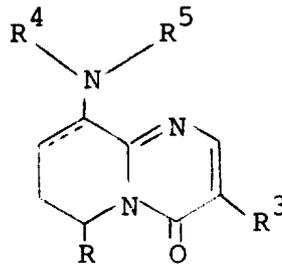
Esimerkin n:o	Lähtöaine- aniliini	Lopputuote	Saanto %	Sp. °C	Kiteytys- liuotin	Kaava	Analyyysi (%)
							C H N
42	4-fluori- aniliini	9-(4-fluorifenyyliamino)-6-metyyli- 4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]- pyrimidiini-3-karboksylihappo	98	200	asetonit- riili	$C_{16}H_{14}N_3O_3F$	60,95 4,48 13,33 60,58 4,37 13,29
43	2-kloori- aniliini	9-(2-kloorifenyyliamino)-6-metyyli- 4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]- pyrimidiini-3-karboksylihappo	54	205	nitrome- taani	$C_{16}H_{14}N_3O_3Cl$	57,92 4,25 12,67 57,85 4,17 12,65
44	2-bromi- aniliini	9-(2-bromifenyyliamino)-6-metyyli- 4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]- pyrimidiini-3-karboksylihappo	83	205	asetonit- riili	$C_{16}H_{14}N_3O_3Br$	51,08 3,75 11,17 51,15 3,76 11,24
45	3-bromi-	9-(3-bromifenyyliamino)-6-metyyli- 4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]- pyrimidiini-3-karboksylihappo	83	174- 175	metanoli	$C_{16}H_{14}N_3O_3Br$	51,08 3,75 11,17 51,28 3,83 11,08

46	2-jodianiliini	9-(2-jodifenyyliamino)-6-metyyli- 4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]- pyrimidiini-3-karboksyyliahappo	63	163- 165	metanoli	$C_{16}H_{14}N_3O_3$	45,41	3,33	9,93
							45,08	3,33	9,80
47	p-toluidiini	9-(4-metyylifenyyliamino)-6-metyyli- 4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]- pyrimidiini-3-karboksyyliahappo	64	192	metanoli	$C_{17}H_{17}N_3O_3$	65,58	5,50	13,50
							65,47	5,60	13,41
48	2-metoksi- aniliini	9-(2-metoksisfenyyliamino)-6-metyyli- 4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]- pyrimidiini-3-karboksyyliahappo	68	190- 192	asetonit- riili	$C_{17}H_{17}N_3O_4$	62,38	5,24	12,84
							62,05	4,99	12,82
49	4-amino- fenoli	9-(4-hydroksifenyyliamino)-6-metyyli- 4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]- pyrimidiini-3-karboksyyliahappo	93	198	asetonit- riili	$C_{16}H_{15}N_3O_4$	61,37	4,83	13,41
							61,15	4,49	13,28
50	bentsoehap- po	9-(2-karboksisfenyyliamino)-6- metyyli-4-okso-6,7-dihydro-4H- pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3- karboksyyliahappo	52	232	nitrome- taani	$C_{17}H_{15}N_3O_3$	59,82	4,43	12,31
							59,97	4,32	12,26

51	2-nitro- aniliini	9-(2-nitrofenyyliamino)-6- metyyli-4-okso-6,7-dihydro- 4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini- 3-karboksyyliahappo	75	162- 164	metanoli	$C_{16}H_{14}N_4O_5$	56,14	4,12	16,86
							55,95	4,08	16,29
52	4-amino- bentso- ntriili	9-(4-syaanifenyyliamino)-6- metyyli-4-okso-6,7-dihydro- 4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini- 3-karboksyyliahappo	83	210- 212	asetonit- riili	$C_{17}H_{13}N_4O_3$	63,55	4,08	17,49
							63,63	4,25	17,33
53	4-amino- asetofeno- ni	9-(4-asetyylifenyyliamino)- 6-metyyli-4-okso-6,7-dihydro- 4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini- 3-karboksyyliahappo	80	218- 220	asetonit- riili	$C_{18}H_{17}N_4O_4$	63,71	5,05	12,38
							63,41	4,97	12,51
54	3-tri- fluori- aniliini	9-(3-trifluorimetyylifenyy- liamino)-6-metyyli-4-okso- 6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]py- rimidiini-3-karboksyyliahappo	78	165- 167	metanoli	$C_{17}H_{14}N_4O_3F_3$	56,89	3,86	11,50
							56,13	3,70	11,20

Patenttivaatimus

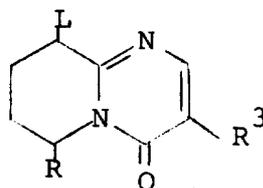
Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten uusien 9-amino-pyrido [1,2-a]pyrimidiinjohdannaisten valmistamiseksi, joiden kaava on



I

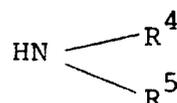
jossa katkoviiva tarkoittaa mahdollista hiili-hiilisisidosta, R on vety tai C₁₋₄-alkyyli, R³ on karboksi, alempi-alkoksykarbonyyli, karbamoyyli, syaani tai karboksyylihydratsidi, R⁴ on vety, C₁₋₄-alkyyli, naftyyli tai fenyyli, joka on mahdollisesti substituoitu halogeeni-, alempi-alkyyli-, karboksi-, hydroksi-, trifluorimetyyli-, C₁₋₄-alkanoyyli-, nitro-, fenyyli- tai syaaniryhmillä, ja R⁵ on vety tai C₁₋₄-alkyyli, ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen, hydraattien stereoisomeerien, optisesti aktiivisten isomeerien, geometrinen isomeerien ja tautomeerien valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

a) 4-okso-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-karboksyylihapojohdannainen, jonka yleinen kaava on



II

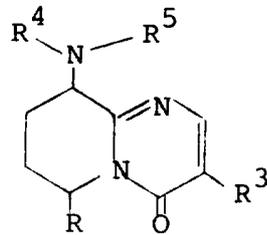
jossa R ja R³ merkitsevät samaa kuin edellä, ja L on poistuva ryhmä, edullisesti halogeeni, metaanisulfonyylioksi, p-tolueenisulfonyylioksi, p-bromifenyyli-sulfonyylioksi tai asetoksi, tai tämän yhdisteen tautomeeri tai optisesti aktiivinen isomeeri saatetaan reagoimaan amiinin kanssa, jonka yleinen kaava on



III

65620

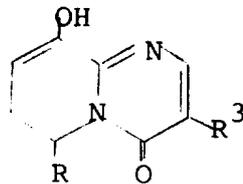
jossa R^4 ja R^5 merkitsevät samaa kuin edellä, ja haluttaessa saatu yhdiste, jonka yleinen kaava on



V

jossa R , R^3 , R^4 ja R^5 merkitsevät samaa kuin edellä, hapetetaan eristämättä tai eristämisen jälkeen kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa katkoviiva tarkoittaa hiili-hiilisisidosta, tai

b) sellaisen kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa katkoviiva tarkoittaa hiili-hiilisisidosta 9-hydroksi-4-okso-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-3-karboksyylihappojohdannainen, jonka yleinen kaava on



IV

jossa R ja R^3 merkitsevät samaa kuin edellä, tai tämän yhdisteen tautomeeri tai optisesti aktiivinen isomeeri saatetaan reagoimaan yleisen kaavan III mukaisen amiinin kanssa, jossa kaavassa R^4 ja R^5 merkitsevät samaa kuin edellä, ja haluttaessa saadulle yleisen kaavan I mukaiselle yhdisteelle suoritetaan yksi tai useampia seuraavista reaktioista:

R^3 :n ollessa karboksi se muutetaan esteröimällä alkoksikarbonyyliksi;

R^3 :n ollessa alkoksikarbonyyli se muutetaan hydrolysoimalla karboksiksi;

R^3 :n ollessa alkoksikarbonyyli se muutetaan reaktiossa ammoniakin kanssa karbamoyyliksi;

R^3 :n ollessa alkoksikarbonyyli se muutetaan reaktiossa hydratsiinin kanssa karboksyylihydratsidiksi;

sellainen yleisen kaavan I mukainen yhdiste, jossa on happoryhmä, muutetaan suolaksi reaktiossa farmaseuttisesti hyväksyttävän emäksen kanssa;

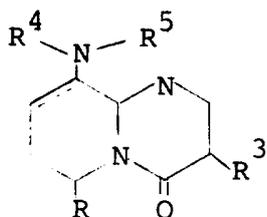
yleisen kaavan I mukainen emäs muutetaan suolaksi reaktiossa farmaseuttisesti hyväksyttävän hapon kanssa;

yleisen kaavan I mukainen yhdiste vapautetaan hapon tai emäksen kanssa muodostetusta suolasta;

yleisen kaavan I mukainen rasemaatti jaetaan optisesti aktiivisiksi antipodeiksi.

Patentkrav

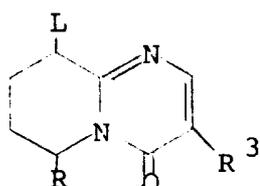
Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara nya 9-aminopyrido[1,2-a]pyrimidinderivat med formeln



I

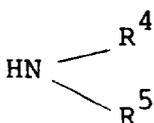
vari den streckade linjen betecknar en eventuell kol-kolbindning, R är väte eller C₁₋₄-alkyl, R³ är karboxi, lägre-alkoxikarbonyl, karbamoyl, cyan eller karboxylhydrazid, R⁴ är väte, C₁₋₄-alkyl, naftyl eller fenyl, som eventuellt är substituerad med halogen-, lägre-alkyl-, karboxi-, hydroxi-, trifluormetyl-, C₁₋₄-alkanoyl-, nitro-, fenyl- eller cyangrupper, och R⁵ är väte eller C₁₋₄-alkyl, och för framställning av farmaceutiskt godtagbara salter, hydrat, stereoisomerer, optiskt aktiva isomerer, geometriska isomerer och tautomerer därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att man

a) omsätter ett 4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-karboxylsyra-derivat med den allmänna formeln



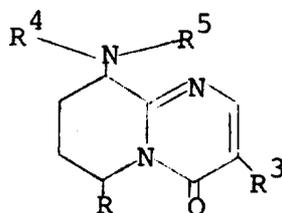
II

vari R och R³ har ovan nämnda betydelse, och L är en avgående grupp, företrädesvis halogen, metansulfonyloxi, p-toluensulfonyloxi, p-bromfenylsulfonyloxi eller acetoxi, eller en tautomer eller optiskt aktiv isomer av denna förening med en amin med den allmänna formeln



III

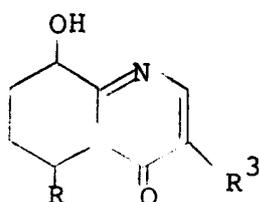
vari R^4 och R^5 har ovan nämnda betydelse, och, ifall önskvärt, oxiderar den erhållna föreningen med den allmänna formeln



V

vari R , R^3 , R^4 och R^5 har ovan nämnda betydelse, utan isolering eller efter isoleringen till en förening med formeln I, vari den streckade linjen betecknar en kol-kolbindning, eller

b) för framställning av en förening med den allmänna formeln I, vari den streckade linjen betecknar en kol-kolbindning, omsätter ett 9-hydroxi-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrido-[1,2-a]pyrimidin-3-karboxylsyra-derivat med den allmänna formeln



IV

vari R och R^3 har ovan nämnda betydelse, eller en tautomer eller optiskt aktiv isomer av denna förening med en amin med den allmänna formeln III, vari R^4 och R^5 har ovan nämnda betydelse, och, ifall önskvärt, utsätter den erhållna föreningen med allmänna formeln I för en eller flera av följande reaktioner:

då R^3 är karboxi, omvandlar den genom förestring till alkoxikarbonyl;

då R^3 är alkoxikarbonyl, omvandlar den genom hydrolys till karboxi;

då R^3 är alkoxikarbonyl, omvandlar den genom reaktion med ammoniak till karbamoyl;

då R^3 är alkoxikarbonyl, omvandlar den genom reaktion med hydrazin till karboxylhydrazid;

omvandlar en förening med den allmänna formeln I, i vilken det finns en syragrupp, genom reaktion med en farmaceutiskt godtagbar bas till ett salt;

omvandlar en förening med den allmänna formeln I till ett salt genom reaktion med en farmaceutiskt godtagbar syra;
frigör en förening med den allmänna formeln I från ett med en syra eller en bas format salt;
uppdelar ett rasemat med den allmänna formeln I i de optiskt aktiva antipoderna.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Hakemusjulkaisuja:-Ansökningspublikationer: Saksan Liittotasavalta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE) 2 318 821, 2 414 751 (C 07 d 57/20), 2 705 778 (C 07 D 471/04).

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: Suomi-Finland(FI) 63 574 (C 07 D 471/04). USA(US) 3 898 224 (A 61 k 31/505).