



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: C 07 D 471/04

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



PATENTSCHRIFT A5

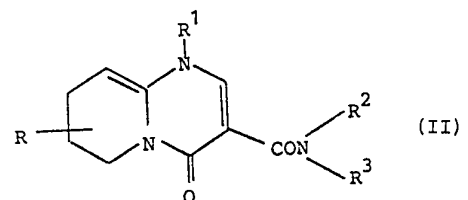
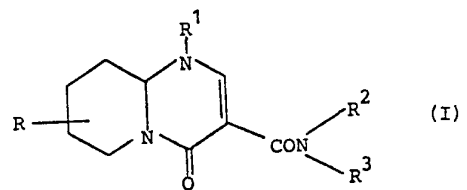
11

635 100

<p>21 Gesuchsnummer: 6467/81</p> <p>62 Teilgesuch von: 7780/77</p> <p>22 Anmeldungsdatum: 24.06.1977</p> <p>30 Priorität(en): 25.06.1976 HU CI 1673</p> <p>24 Patent erteilt: 15.03.1983</p> <p>45 Patentschrift veröffentlicht: 15.03.1983</p>	<p>73 Inhaber: Chinoïn Gyogyszer- és Vegyészeti Termékek Gyara RT, Budapest IV (HU)</p> <p>72 Erfinder: Dr. Zoltan Meszaros, Budapest (HU) Dr. Jozsef Knoll, Budapest (HU) Dr. Peter Szentmiklosi, Budapest (HU) Dr. Istvan Hermecz, Budapest (HU) Agnes Horvath, Budapest (HU) Dr. Gabor Nagy, Budapest (HU) Dr. Sandor Virag, Budapest (HU) Lelle Vasvari-Debreczy, Budapest (HU) Agoston David, Budapest (HU)</p> <p>74 Vertreter: Kirker & Cie, Genève</p>
---	--

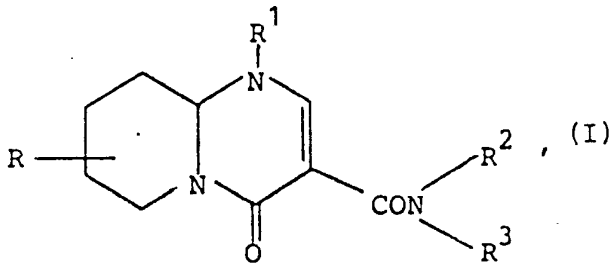
54 Verfahren zur Herstellung neuer Pyrido(1,2-a)pyrimidin-Derivate.

57 Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin
R Wasserstoff oder C₁- bis C₆-Alkyl,
R¹ C₁- bis C₆-Alkyl,
R² und R³ unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁- bis C₆-Alkyl bedeuten,
m für 0 und
n für 1 stehen,
weisen analgetische, entzündungshemmende PG-antagonistische und antidepressive Wirkungen auf.
Man stellt diese Verbindungen her, indem man ein kondensiertes Pyrimidinderivat der allgemeinen Formel II reduziert.



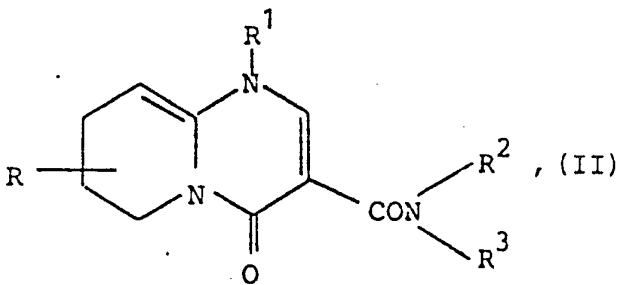
PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung neuer Pyrido[1,2-a]pyrimidin-Derivate der allgemeinen Formel



worin

R für Wasserstoff oder C₁- bis C₆-Alkyl, R¹ für C₁- bis C₆-Alkyl stehen und R² und R³ unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁- bis C₆-Alkyl oder C₆- bis C₁₀-Aryl bedeuten, und von deren physiologisch verträglichen Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Pyrimidinderivat der allgemeinen Formel



worin R, R¹, R² und R³ die obige Bedeutung haben, oder ein Salz davon reduziert und gewünschtenfalls eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel (I) in ein physiologisch verträgliches Salz überführt oder aus einem erhaltenen Salz freisetzt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Reduktion durch katalytisches Hydrieren durchführt.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die katalytische Hydrierung in Gegenwart von Palladium-Aktivkohle oder Raney-Nickel als Katalysator vorgenommen wird.

4. Verfahren nach Anspruch 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass die katalytische Hydrierung bei Atmosphärendruck oder bei einem Überdruck von vorzugsweise 1 bis 15 bar vorgenommen wird.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Reduktion mit einem komplexen Metallhydrid durchführt.

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass als komplexes Metallhydrid Natriumborhydrid, Natrium-bis-(2-methoxy-äthoxy)-aluminiumhydrid, Kaliumborhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid verwendet wird.

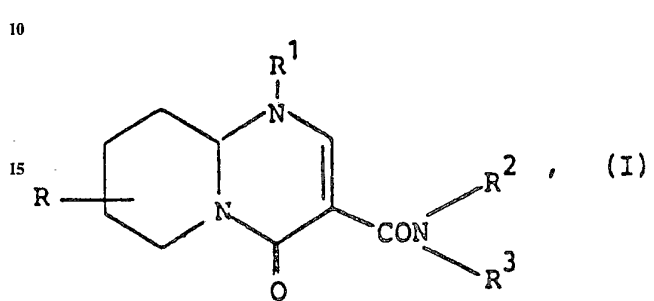
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass die Reduktion bei einer Temperatur zwischen 0°C und 150°C ausgeführt wird.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass man ein erhaltenes Racemat einer Ver-

bindung der allgemeinen Formel I einer Racemattrennung unterzieht.

5

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Pyrido[1,2-a]pyrimidin-Derivate der allgemeinen Formel



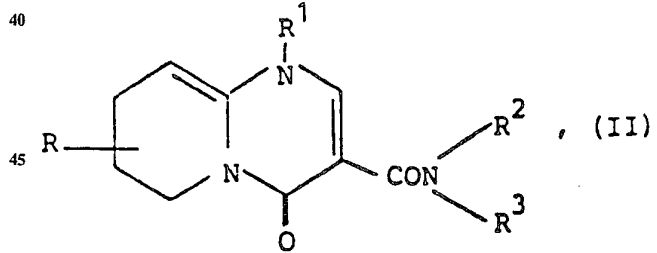
15

worin

R für Wasserstoff oder C₁- bis C₆-Alkyl, R¹ für C₁- bis C₆-Alkyl stehen und R² und R³ unabhängig voneinander Wasserstoff, C₁- bis C₆-Alkyl oder C₆- bis C₁₀-Aryl bedeuten sowie von deren physiologisch verträglichen Salzen.

Die erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen weisen wertvolle pharmakologische Wirkungen, so z.B. analgetische, entzündungshemmende, PG-antagonistische und antidepressive Wirkungen auf. Ein Teil der Verbindungen verfügt ausserdem über weitere günstige Wirkungen auf das Nervensystem und über antilipämische Wirkungen.

Das erfindungsgemässe Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, dass man ein kondensiertes Pyrimidinderivat der allgemeinen Formel



40

45

worin R, R¹, R² und R³ die obige Bedeutung haben, oder ein Salz davon, beispielsweise durch katalytisches Hydrieren oder mit einem komplexen Metallhydrid, reduziert und gewünschtenfalls eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel (I) in ein physiologisch verträgliches Salz überführt oder aus einem erhaltenen Salz freisetzt.

Als Pyrimidinderivat der Formel II kann sowohl ein optisch aktives Isomeres als auch das Racemat verwendet werden.

Bei katalytischer Hydrierung kann entweder bei atmosphärischem Druck oder unter Überdruck, vorzugsweise unter einem Überdruck von 1 bis 15 bar reduziert werden. Als Katalysator kommen Palladium, vorzugsweise auf einen Aktivkohleträger aufgebracht, oder Raney-Nickel in Frage.

Als komplexe Metallhydride können Natriumborhydrid, Natrium-bis-(2-methoxyäthoxy)-aluminiumhydrid, Kaliumborhydrid, Lithiumaluminiumhydrid verwendet werden. Bei

der mit komplexen Metallhydriden vorgenommenen Reduktion hängt die Wahl des Lösungsmittels vom Reduktionsmittel ab. Als Reduktionsmedien kommen Wasser, Alkohole, vorzugsweise Methanol oder Äthanol, ferner aromatische Kohlenwasserstoffe, z.B. Benzol, Toluol, oder Äther, vorzugsweise Diäthyläther, Tetrahydrofuran oder Dioxan in Frage.

Bei katalytischer Hydrierung wird das Reaktionsgemisch nach dem Abfiltrieren des Katalysators eingedampft. Wird mit komplexen Metallhydriden reduziert, so hängt die Aufarbeitung vom Lösungsmittel ab. Nach der Zersetzung des überschüssigen Reduktionsmittels wird im Falle der Verwendung von organischen Lösungsmitteln das Lösungsmittel eingedampft. Beim Arbeiten in wässrigem Medium wird das Reaktionsgemisch vorzugsweise mit Chloroform oder Benzol ausgeschüttelt und die Verbindung der allgemeinen Formel (I) durch Eindampfen der organischen Phase erhalten. Als Ausgangsstoff werden die kondensierten Pyrimidinderivate der allgemeinen Formel (II) oder deren Salze, vorzugsweise die Hydrochloride, Hydrobromide oder Methylsulfate eingesetzt. Die Reaktionstemperatur beträgt vorteilhaft 0 bis 150°C.

Zur Herstellung der Pyrido[1,2-a]pyrimidin-Derivate der allgemeinen Formel (I) kann man auch von optisch aktiven kondensierten Pyrimidinderivaten der allgemeinen Formel (II) ausgehen.

Die neuen Pyrimido[1,2-a]pyrimidin-Derivate der allgemeinen Formel (I) verfügen über wertvolle pharmakologische Wirkungen und können deshalb in der Arzneimittellindustrie verwendet werden. Einzelne Vertreter der Verbindungsgruppe zeigen analgetische, entzündungshemmende, PG-antagonistische und antidepressive Wirkung, während andere der erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen noch weitere günstige Wirkungen auf das Nervensystem sowie eine antilipämische Wirkung aufweisen.

Die pharmakologischen Ergebnisse werden an einem typischen Vertreter der Verbindungsgruppe, dem 1,6_{ax}-4-oxo-1,6,7,8,9,9_{ax}-hexahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carboxamid (CH-127) demonstriert. In Tabelle 1 sind die Ergebnisse der Toxizitätsuntersuchung zusammengefasst.

Tabelle 1

Toxizitätsdaten von 1,6_{ax}-Dimethyl-4-oxo-1,6,7,8,9,9_{ax}-hexahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carboxamid (CH-127)

Species	Art der Applikation	LD ₅₀ (mg/kg)
Ratten	per os	370
	i.v.	210
	s.c.	280
Mäuse	per os	360

Die bei intravenöser Applikation erhaltenen Toxizitäten werden in Tabelle 2 mit jenen eines bekannten Analgetikums, des PROBON®, verglichen, wobei wegen des unterschiedlichen Molgewichtes der beiden Verbindungen auch die molaren Werte der intravenösen Toxizität angegeben wurden. Aus der Tabelle ist ersichtlich, dass die Verbindung CH-127 bei intravenöser Applikation um etwa das Eineinhalbfache weniger toxisch ist als PROBON®

Tabelle 2
Toxizitätswerte von PROBON® und CH-127 bei intravenöser Applikation

Verbindung	LD ₅₀ (mg/kg)	Molgew.	molare Toxizität mM/kg
PROBON®	220	362,41	0,60
CH-127	210	223,27	0,94

In Tabelle 3 wird die analgetische Wirkung von CH-127 mit der des PROBON® im Heissplattentest (J. Pharm. Exp. Ther. 80, 130, 1944; Kisérletes Orvostudomány 2295, 1950), in Tabelle 4 im «writhing» Test (Fed. Proc. 15494, 1956; J. Pharm. Exp. Ther. 133400, 1961) an Mäusen verglichen.

Tabelle 3

Vergleich der analgetischen Wirkung von PROBON® und CH-127 im Heissplattentest an Mäusen

Verbindung	Applikation	ED ₅₀ (mg/kg)	ED ₅₀ (molar) (mM/kg)
PROBON®	i.v.	52	0,14
	s.c.	66	0,18
CH-127	i.v.	13	0,058
	s.c.	25	0,11

Tabelle 4

Vergleich der analgetischen Wirkung von PROBON® und CH-127 im «writhing» Test an Mäusen

Verbindung	Appl.	ED ₅₀ (mg/kg)	ED ₅₀ (mM/kg)	Therap. Index (LD ₅₀ /ED ₅₀)
PROBON®	p.os	380	1,05	2,9
	i.v.	140	0,38	—
	s.c.	215	0,59	—
CH-127	p.os	58	0,26	6,2
	i.v.	34	0,15	—
	s.c.	43	0,19	—

Tabelle 5

Vergleich der entzündungshemmenden Wirkung von CH-127 und Phenylbutazon in unterschiedlichen Ödemtesten am Fussballen der Ratte (Appl.: per os)

Carrageenin-Ödem (Proc. Soc. Exp. Biol. 111, 544, 1962)	CH-127: ED ₃₀ = 15 mg/kg
	Phenylbutazon: ED ₃₀ = 60 mg/kg
Kaolin-Ödem (Arch. Int. Pharmacodyn 132 16, 1961)	CH-127: ED ₃₀ = 33 mg/kg
	Phenylbutazon: ED ₃₀ = 95 mg/kg
Dextran-Ödem (Arch. Int. Pharmacodyn 102 33, 1955)	CH-127: ED ₃₀ = 51 mg/kg
	Phenylbutazon: ED ₃₀ = 220 mg/kg

Die Hemmwirkung von CH-127 ändert sich bei adrenaletomisierten Ratten nicht (s. Tabelle 6), d.h., die entzündungshemmende Wirkung ist von den endogenen Steroiden unabhängig.

Tabelle 6

Die entzündungshemmende Wirkung von CH-127 an normalen und an adrenaletomisierten Ratten (Carrageein-Ödem, Appl. per os)

Dosis mg/kg	Ödem-Hemmung in % an	
	normalen Ratten	adrenaletomisierten Ratten
25	29	25
75	50	44

Tabelle 7

Die synergistische Wirkung von CH-127 zusammen mit anderen entzündungshemmenden Stoffen

Verbindung	Dosis	Ödem-Hemmung in % (Carrageein-Ödem, Appl.: p.o.)
CH-127	6,25	18
CH-127	25	30,4
Indomethacin	2,5	24
Suprofen	1,25	26,4
Suprofen + CH-127	1,25 + 25	65,7
Indomethacin +CH-127	2,5 + 6,25	41
Indomethacin +CH-127	2,5 + 25	83

Wie aus den Versuchsdaten hervorgeht, ist in per os Applikation die Verbindung CH-127 wirksamer als das Analgetikum PROBON®, und auch der therapeutische Index ist günstiger.

Auch die analgetische und entzündungshemmende Wirkung der übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) ist ähnlich gut.

Die Pyrido [1,2-a]pyrimidin-Derivate der allgemeinen Formel (I) sind in Kombination mit anderen analgetisch, entzündungshemmend oder in sonstiger Weise wirkenden Verbindungen anwendbar. So zeigen die Verbindungen z.B. mit Morphin, 14-Hydroxyazidomorphin, Phentaniol, Indomethacin, Azidomorphin, Azidokodein usw. eine synergistische Wirkung. Diese Eigenschaft der Verbindungen hat z.B. für die Anästhesie bei Operationen Bedeutung.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können als Wirkstoffe in Arzneimittelpräparaten verwendet werden, wobei die Präparate die üblichen nichttoxischen, inerten, festen oder flüssigen Streckmittel und Trägersubstanzen enthalten.

Die Präparate können fest (z.B. Tabletten, Kapseln, Dragees usw.) oder flüssig (z.B. Lösungen, Suspensionen, Emulsionen) sein. Als geeignete Trägersubstanzen für diesen Zweck kommen z.B. Talkum, Calciumcarbonat, Magnesiumstearat, Wasser, Polyäthylenglycol usw. in Frage.

Die Präparate können gewünschtenfalls die üblichen Hilfsstoffe und Zusatzstoffe, z.B. Emulgiermittel, Sprengmittel usw., enthalten.

Die Erfindung wird anhand der folgenden Beispiele näher erläutert.

Beispiel 1

23,5 g 1,6-Dimethyl-3-(N-methylcarbamoyl)-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin werden in 300 ml Äthanol in Gegenwart von 15 g 10%iger Palladium-Aktivkohle bei Atmosphärendruck und Zimmertemperatur

hydriert. Nach Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird zweimal aus Äthanol umkristallisiert. Es wird bei 203 bis 204°C schmelzendes 1,6_{eq}-Dimethyl-3-(N-methylcarbamoyl)-4-oxo-1,6,7,8,9,9_{ax}-hexahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin erhalten.

Analyse:

Berechnet: C 60,74% H 8,07% N 17,71%
Gefunden: C 60,95% H 8,03% N 17,83%

Beispiel 2

6,6 g 1,6_{ax}-Dimethyl-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carboxamid werden in 300 ml Methanol in Gegenwart von 4,5 g 10%iger Palladium-Aktivkohle bei Atmosphärendruck und Zimmertemperatur hydriert. Nach Aufnahme von 1 Mol Wasserstoff wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird dreimal aus Äthanol umkristallisiert. Es werden 2,6 g 1,6_{eq}-Dimethyl-4-oxo-1,6,7,8,9,9_{ax}-hexahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carboxamid erhalten, das bei 205 bis 206°C schmilzt.

Analyse:

Berechnet: C 59,18% H 7,67% N 18,82%
Gefunden: C 59,07% H 7,68% N 18,85%

Beispiel 3

Man arbeitet auf die im Beispiel 2 beschriebene Weise, verwendet jedoch als Ausgangsstoff (-)-1,6_{ax}-Dimethyl-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carboxamid ($[\alpha]_D^{20} = -70^\circ$; c = 2, Methanol). In 40%iger Ausbeute wird (-)-1,6_{eq}-Dimethyl-4-oxo-1,6,7,8,9,9_{ax}-hexahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carboxamid ($[\alpha]_D^{20} = -227^\circ$; c = 1 in Äthanol) erhalten, das bei 221 bis 222°C schmilzt.

Analyse:

Berechnet: C 59,18% H 7,67% N 18,82%
Gefunden: C 59,31% H 7,71% N 18,80%

Beispiel 4

Es wird auf die im Beispiel 2 beschriebene Weise gearbeitet, als Ausgangsstoff jedoch (+)-1,6_{ax}-Dimethyl-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäureamid ($[\alpha]_D^{20} = +70^\circ$; c = 2 in Methanol) verwendet. In 41%iger Ausbeute wird (+)-1,6_{eq}-Dimethyl-4-oxo-1,6,7,8,9,9_{ax}-hexahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carboxamid ($[\alpha]_D^{20} = +228^\circ$; c = 1 in Äthanol) erhalten. Das Produkt schmilzt bei 220 bis 222°C.

Analyse:

Berechnet: C 59,18% H 7,67% N 18,82%
Gefunden: C 59,19% H 7,80% N 18,75%

Beispiel 5

14,5 g des Schwefelsäuremonomethylestersalzes von (+)-1,6_{ax}-Dimethyl-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carboxamid ($[\alpha]_D^{20}$ dieses Salzes: +37,5°; c = 2 in Methanol) werden in 150 ml Wasser gelöst, und die Lösung wird auf unter 20°C gekühlt. Anschliessend werden zu der Lösung 1,82 g Natriumborhydrid in 13 ml Wasser zugegeben, danach wird das Reaktionsgemisch bei Zimmertemperatur 2 Stunden lang gerührt. Dann wird der pH-Wert der Lösung

auf neutral gestellt, und die Lösung wird zweimal mit je 50 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden vereinigt und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird aus Äthanol umkristallisiert. 7,8 g (+)-1,6_{ax}-Dimethyl-4-oxo-1,6,7,8,9,9_{ax}-hexahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carboxamid ($[\alpha]_D^{20} = +268^\circ$; c = 1 in Äthanol) werden erhalten.

Das Produkt schmilzt bei 209 bis 210°C.

Analyse:

Berechnet:	C 59,18%	H 7,67%	N 18,82%
Gefunden:	C 59,02%	H 7,65%	N 18,84%

Beispiel 6

Es wird auf die im Beispiel 5 beschriebene Weise gearbeitet mit dem Unterschied, dass als Ausgangsmaterial (-)-1,6_{ax}-Dimethyl-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carboxamid-schwefelsäuremonomethylestersalz ($[\alpha]_D^{20} = -37,5^\circ$; c = 2 in Methanol) verwendet wird. In 79%iger Ausbeute wird (-)-1,6_{ax}-Dimethyl-4-oxo-1,6,7,8,9,9_{ax}-hexahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carboxamid erhalten, das bei 209 bis 210°C schmilzt ($[\alpha]_D^{20} = -261^\circ$ (c = 1, Äthanol)).

Analyse:

Berechnet:	C 59,18%	H 7,67%	N 18,82%
Gefunden:	C 59,25%	H 7,71%	N 18,78%

Beispiel 7

9,0 g des mit Schwefelsäuremonomethylester gebildeten Salzes von 1,6-Dimethyl-4-oxo-3-(N-methylcarbamoyl)-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin werden in 100 ml Wasser gelöst. Die Lösung wird auf unter 10°C gekühlt und portionsweise innerhalb von 15 Minuten mit 1,8 g Natriumborhydrid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden lang gerührt, danach wird der pH-Wert der Lösung mit Salzsäure auf 3 bis 4 eingestellt. Die Lösung wird mit Chloroform extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, abfiltriert und unter vermindertem Druck eingedampft. 5,5 g 1,6_{ax}-Dimethyl-4-oxo-3-(N-methylcarbamoyl)-1,6,7,8,9,9_{ax}-hexahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin werden erhalten. Das Produkt schmilzt nach Umkristallisieren aus Äthanol bei 177 bis 179°C.

Analyse:

Berechnet:	C 60,74%	H 8,07%	N 17,71%
Gefunden:	C 60,53%	H 8,11%	N 17,72%

Beispiel 8

10 g 1,7-Dimethyl-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carboxamid werden in 120 ml Wasser gelöst und die Lösung wird auf unter 20°C gekühlt. Dann werden zu der Lösung 2,5 g Natriumborhydrid in 20 ml Wasser zugegeben, danach wird das Reaktionsgemisch bei Zimmertemperatur 2 Stunden lang gerührt. Dann wird der pH-Wert der Lösung auf neutral gestellt und die Lösung dreimal mit je 50 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden vereinigt und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird aus Äthanol umkri-

stallisiert. 6 g (89%) 1,7_{eq}-Dimethyl-4-oxo-1,6,7,8,9,9_{ax}-hexahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carboxamid werden erhalten. Das Produkt schmilzt bei 242 bis 244°C.

5 Analyse:

Berechnet:	C 59,18%	H 7,67%	N 18,82%
Gefunden:	C 58,95%	H 7,60%	N 18,63%

Beispiel 9

20 g 1,8-Dimethyl-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carboxamid werden in 240 ml Wasser gelöst und die Lösung wird auf unter 20°C gekühlt. Anschliessend werden zu der Lösung 5 g Natriumborhydrid in 40 ml Wasser zugegeben, danach wird das Reaktionsgemisch bei Zimmertemperatur 2 Stunden lang gerührt. Dann wird der pH-Wert der Lösung auf neutral gestellt und die Lösung wird dreimal mit je 75 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden vereinigt und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. 12 g (89%) 1,8_{eq}-Dimethyl-4-oxo-1,6,7,8,9,9_{ax}-hexahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carboxamid werden erhalten. Das Produkt schmilzt bei 215 bis 217°C.

25

Analyse:

Berechnet:	C 59,18%	H 7,67%	N 18,82%
Gefunden:	C 59,26%	H 7,76%	N 19,03%

30

Beispiel 10

5 g 1,8-Dimethyl-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carboxamid werden in 300 ml Äthanol in Gegenwart von 4,5 g 10%iger Palladium-Aktivkohle bei Atmosphärendruck und Zimmertemperatur hydriert. Nach Beendigung der Aufnahme von Wasserstoff wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingedampft. 3,1 g (90%) 1,8_{eq}-Dimethyl-4-oxo-1,6,7,8,9,9_{ax}-hexahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carboxamid werden erhalten. Das Produkt schmilzt bei 215 bis 216°C nach Umkristallisieren aus Methanol und zeigt mit dem gemäss Beispiel 9 erhaltenen Produkt keine Schmelzpunktdepression.

45

Beispiel 11

5,94 g N-Phenyl-1,6-dimethyl-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carboxamid werden in 300 ml Äthanol in Gegenwart von 1 g 10%iger Palladium-Aktivkohle, bei Atmosphärendruck und Zimmertemperatur hydriert. Nach Beendigung der Wasserstoffaufnahme wird der Katalysator abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand besteht aus 5,9 g (98%) einem Öls, das langsam kristallisiert und aus Äthylacetat umkristallisiert wird. N-Phenyl-1,6-dimethyl-4-oxo-1,6,7,8,9,9_{ax}-hexahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carboxamid wird erhalten, das bei 122 bis 125°C schmilzt.

Analyse:

60 Berechnet:	C 68,20%	H 7,07%	N 14,04%
Gefunden:	C 68,49%	H 7,03%	N 13,84%