



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

244699

(11) (B3)

(51) Int. Cl.⁴

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

(22) Přihlášeno 28 12 78
(21) PV-8065-84
(32) (31) (33) Právo přednosti od 29 12 77
(CI-1794) Maďarská lidová republika

(40) Zveřejněno 31 08 85

(45) Vydáno 15 04 88

(72) Autor vynálezu

HERMECZ ISTVÁN dr., MÉSZÁROS ZOLTÁN dr., BREINING TIBOR, VIRÁG SÁNDOR dr.,
VASVÁRI LELLE dr., HORVÁTH ÁGNES, NAGY GÁBOR dr., MÁNDI ATTILA dr.,
SZÜCS TAMÁS dr., BITTER ISTVÁN dr., SEBESTYÉN GYULA dr., BUDAPEŠT (MLR)

(73) Majitel patentu

CHINOIN GYÓGYSZER ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA R. T., BUDAPEŠT (MLR)

(54) Způsob výroby v poloze 9 substituovaných derivátů 4-oxo-4H- -pyrido[1,2-a]pyrimidinu

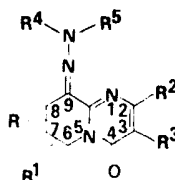
1

Vynález se týká způsobu výroby nových, v poloze 9 substituovaných derivátů 4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinu. Tyto nové sloučeniny mají především antialergický a antiastmatický účinek a lze jich proto použít jako účinných látek v příslušných antialergických a antiastmatických prostředcích.

Je známo, že deriváty pyrido[1,2-a]pyrimidinu mají cenné analgetické a jiné účinky, působící na centrální nervovou soustavu (britský patent č. 1 209 946). Jedním z nejvýhodnějších představitelů těchto sloučenin, používaným v klinické praxi jako analgetikum, je 1,6-dimetyl-3-etoxykarbonyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinmethosulfát (PROBON, Rimazolium) (Arzneimittelforschung, 22, str. 815 (1972)).

Deriváty pyrido[1,2-a]pyrimidinu se mohou připravit cyklizací příslušného dialkyl-(2-pyridylaminometylen)malonátu. Jiné substituované deriváty pyrido[1,2-a]pyrimidinu jsou popsány v britském patentu č. 1 454 312.

Sloučeniny, jež lze připravit způsobem podle vynálezu, je možno znázornit obecným vzorcem I



/I/

ve kterém

R znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,
 R^1 znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,
 R^2 znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,
 R^3 znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, karbamoylovou skupinu, kyanoskupinu, formylovou skupinu, alkylkarbamoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, zbytek hydrazidu karboxylové kyseliny, skupinu vzorce $\text{-}\overset{\text{O}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{-NHN=C(CH}_3\text{)}_2$ nebo

skupinu vzorce $\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-COOR}^8$, ve kterém m znamená 1 nebo 2 a R^8 znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,
 R^4 znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, benzoylový zbytek nebo tetrazolový zbytek nebo pyridylový zbytek nebo skupinu vzorce $\text{-(CH}_2\text{)}_p\text{-N=C-}$, kde p znamená 4 nebo 5, nebo fenylový nebo naftylový zbytek, které jsou popřípadě substituovány 1 až 5 substituenty, stejnými nebo různými, ze skupiny zahrnující halogen, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nitroskupinu, karboxylovou skupinu, hydroxylovou skupinu, trifluormetylovou skupinu, aminoskupinu, monoalkyl- nebo -alkanoylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové nebo alkanoylové části, dialkyl- nebo -alkanoylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové nebo alkanoylové části, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, zbytek sulfonové kyseliny, sulfonamidoskupinu, alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylový zbytek, fenoxyskupinu, kyanoskupinu a alkylendioxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a
 R^5 znamená vodík, nebo
 R^4 a R^5 společně s atomem dusíku, na nějž jsou vázány, znamenají 5 nebo 6členný heterocyklický kruh, který popřípadě obsahuje dusík nebo kyslík jako další heteroatom, nebo
 R^4 a R^5 společně s atomem dusíku, na nějž jsou vázány, znamenají skupinu vzorce $\text{-N=CR}^6\text{R}^7$, ve kterém každý ze symbolů R^6 a R^7 znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo dialkylaminofenylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, nebo společně znamenají skupinu vzorce $\text{-(CH}_2\text{)}_5\text{-NH-}$.

Vynález zahrnuje též způsob výroby farmaceuticky vhodných solí, solvátů, stereoisomerů, opticky aktivních antipodů, geometrických isomerů a tautomerů sloučenin obecného vzorce I.

Příkladem alkylových skupin popřípadě alkoxy skupin jsou nasycené alifatické uhlovodíkové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku v přímém nebo rozvětveném řetězci, jako je například metylová, etylová, n-propylová, isopropylová, n-butylová, sek.butylová a terc.butylová skupina.

Výraz "alkanoylová skupina" znamená formylovou, acetylovou, propionylovou, butyrylovou a isobutyrylovou skupinu.

Příkladem "heterocyklického" 5 nebo 6členného kruhu, obsahujícího popřípadě atom dusíku nebo kyslíku jako další heteroatom, je například pyrrolylový, pyridinylový, pyrimidinylový, pyrazinylový, pyridazinylový, oxazolylový, oxadiazolylový, imidazolylový, piperidinylový, morfolinylový, pyrrolidinylový, piperazinylový, N-metylpiperazinylový atd. kruh.

Výhodnými představiteli sloučenin vyrobených způsobem podle vynálezu jsou ty sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

R znamená vodík,
 R^1 znamená vodík nebo metylovou skupinu,
 R^2 znamená vodík nebo alkylovou, například metylovou skupinu,
 R^3 znamená karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou (s výhodou metoxykarbonylovou nebo etoxykarbonylovou) skupinu, karbamoylovou skupinu, kyanoskupinu, formylový zbytek, alkylovou (s výhodou metylovou) skupinu nebo fenylový zbytek, a
 R^4 znamená popřípadě substituovaný fenylový nebo naftylový zbytek nebo 2-, 3- nebo 4-pyridylovou skupinu, nebo
 skupina vzorce $-NR^4R^5$ znamená pyridinylovou, pyrrolidinylovou nebo morfolinylovou skupinu nebo skupinu vzorce $-N=CR^6R^7$, kde R^6 znamená vodík a R^7 znamená popřípadě substituovaný fenylový zbytek.

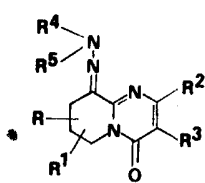
Obzvláště výhodně znamená symbol R^4 fenylový zbytek, který je popřípadě substituován 1 až 3 dále uvedenými substituenty v ortho-, meta- a/nebo para-poloze: hydroxylovou skupinou, atomem halogenu, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, zbytkem sulfonové kyseliny, karboxylovou skupinou nebo jejím derivátem, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, amino-skupinou, mono- nebo dialkyl(nebo alkanoyl)aminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, nitroskupinou nebo trifluormetylovou skupinou.

Velmi výhodnými vlastnostmi se vyznačují ty sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R znamená vodík, R^1 znamená metylovou skupinu vázanou v poloze 6, R^2 znamená vodík, R^3 znamená karboxylovou skupinu, R^4 znamená popřípadě substituovanou fenylovou skupinu a R^5 znamená vodík, jakož i jejich farmaceuticky vhodné soli.

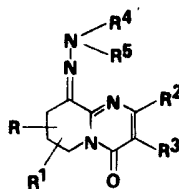
Sloučeniny obecného vzorce I tvoří soli s farmaceuticky vhodnými organickými nebo anorganickými kyselinami, například hydrochloridy, hydrobromidy, hydrojodidy, sírany, dusičnany, fosforečnany, nebo maleinany, jantary, octany, vinany, mléčnany, fumarany, citrany atd.

Sloučeniny obecného vzorce I obsahující karboxylovou skupinu nebo zbytek sulfonové kyseliny mohou tvořit soli s farmaceuticky vhodnými zásadami (například soli s alkalickými kovy, jako je sodík nebo draslík, soli s kovy alkalických zemin, jako je vápník nebo hořčík, amonné soli s organickými aminy, jako jsou triethylaminové soli, etanolaminové soli atd.).

Vynález zahrnuje rovněž výrobu optických a geometrických isomerů a tautomerů sloučenin obecného vzorce I. Struktura geometrických isomerů je znázorněna obecnými vzorci IA a IB

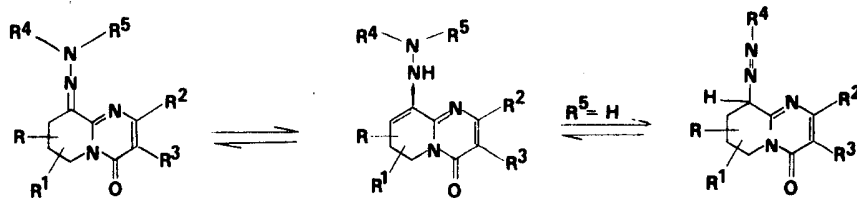


(IA)



(IB)

Struktura tautomerů je doložena reakčním schématem A



Ve sloučeninách znázorněných v reakčním schématu A mají obecné symboly výše uvedený význam.

Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I, jejich farmaceuticky vhodných solí, hydrátů, opticky aktivních a geometrických isomerů, jakož i stereoisomerů a tautomerů spočívá podle vynálezu v tom, že se sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

R , R^1 , R^2 , R^3 mají výše uvedený význam,

čárkované čáry mezi polohami 8 a 9 znamená další popřípadě přítomnou vazbu a

L znamená odštěpitelnou skupinu, jako je například halogen, p-toluensulfonyl-oxamínoskupina, fenylamínoskupina a hydroxyskupina,

nebo tautomer sloučeniny obecného vzorce II nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III



ve kterém

R^4 a R^5 mají výše uvedený význam,

a popřípadě vzniklý meziprodukt obecného vzorce IV



ve kterém

R , R^1 , R^2 , R^3 ,

R^4 , R^5 a čárko-

vaná čára mají výše uvedený význam,

se podrobí oxidaci, popřípadě se esterová skupina nebo kyanoskupina ve vzniklé sloučenině obecného vzorce I zmýdelní nebo převede v amidovou nebo hydrazidovou skupinu kyseliny, nebo se vzniklá karboxylová kyselina vzorce I převede v ester, nebo se získaná sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^4 znamená vodík, benzoyluje, nebo se vzniklá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^4 znamená vodík a R^5 znamená vodík, popřípadě nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce $O=CR^6R^7$ mají výše uvedený význam a/nebo se získaná sloučenina obecného vzorce I převede ve farmaceuticky vhodnou sůl nebo se uvolní ze soli a/nebo se vzniklá racemická směs rozštěpí ve své optické antipody.

Ve výchozí sloučenině obecného vzorce II znamená symbol L běžnou odštěpitelnou skupinu, jako je halogen, například chlor nebo brom, alkylsulfonyloxyskupinu, jako je metansulfonyloxyskupina, dále popřípadě substituovaná arylsulfonyloxyskupina, například p-toluen-sulfonyloxyskupina nebo p-bromfenylsulfonyloxyskupina, p-toluensulfonyloxyaminoskupina nebo fenylaminoskupina nebo hydroxyskupina.

Reakce sloučeniny obecného vzorce II se sloučeninou obecného vzorce III se výhodně provádí v přítomnosti činidla vázajícího kyselinu. K tomu účelu lze výhodně použít uhličitany nebo hydrogenuhlíčitanů alkalických kovů, jako je uhličitany nebo hydrogenuhlíčitan sodný nebo draselný, soli slabých organických kyselin s alkalickými kovy, jako je octan sodný, nebo nadbytku aminu použitého jako výchozí látka obecného vzorce III.

Reakce se může provádět v inertním rozpouštědle. Jako reakčního prostředí se s výhodou používá aromatických uhlovodíků, jako je benzen, toluen, xylen, nebo esterů, jako je etylacetát, nebo alkoholů, jako je metanol nebo etanol.

Rovněž je možno použít dimeylformamidu. Reakce se provádí při teplotě v rozmezí 0 až 200 °C, výhodně při teplotě místnosti nebo za zahřívání nebo při teplotě varu reakční směsi.

Meziprodukty obecného vzorce IV se výhodně neizolují, nýbrž reakční směs, která je obsahuje, se podrobí působení vzdušného kyslíku při teplotě místnosti nebo za zahřívání, čímž dojde k oxidaci.

Použije-li se jako výchozí látky sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém L znamená hydroxylovou skupinu, provádí se reakce s výhodou v přítomnosti činidla vázajícího vodu, například v přítomnosti dicyklohexylkarbodiimidu.

Sloučeniny obecného vzorce I připravené výše popsaným způsobem se mohou izolovat z reakční směsi o sobě známými postupy. Sloučeniny obecného vzorce I se často vylučují z reakční směsi v podobě svých solí nebo hydrátů a mohou se oddělit filtrací nebo odstředěním. Provádí-li se reakce ve vodném prostředí, může se konečný produkt extrahovat z reakční směsi vhodným organickým rozpouštědlem, jako je benzen, chloroform nebo éter, a izolovat odpařením organického rozpouštědla. Provádí-li se reakce v organickém prostředí, izoluje se sloučenina obecného vzorce I odstraněním organického rozpouštědla. Sloučeniny obecného vzorce I se mohou přecistit překrystalováním nebo chromatograficky.

Takto získané sloučeniny obecného vzorce I se mohou přeměnit v jinou sloučeninu obecného vzorce I o sobě známými přeměnami. Přeměn může být postupně i několik. Tato přeměna se může provádět na skupinách ve významu symbolů R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a/nebo R^5 . Tyto následné přeměny se mohou provádět reakcemi a za podmínek běžně používaných při reakcích tohoto druhu.

Karboxylová skupina ve významu symbolu R^3 nebo přítomná ve skupině ve významu symbolu R^4 se může přeměnit v esterovou nebo v alkoxykarbonylovou skupinu známými esterifikačními reakcemi. Esterifikace se může provádět například reakcí karboxylové kyseliny s příslušným alkoholem nebo fenolem v přítomnosti kyseliny jakožto katalyzátoru, například koncentrované kyseliny sírové, nebo působením diazoalkanu, například diazometanu nebo diazoetanu.

Sloučeniny obsahující karboxylovou skupinu se mohou podrobit dekarboxylaci zahříváním, čímž se získají příslušné sloučeniny obsahující na místě karboxylové skupiny atom vodíku, dekarboxylace se výhodně provádí v přítomnosti kyseliny, například kyseliny fosforečné.

Derivát obsahující karboxylovou skupinu se může přeměnit v popřípadě substituovaný amid kyseliny reakcí s příslušným aminem. Substituované amidy kyselin se mohou připravit o sobě známým postupem přes aktivní ester, například etylchlorformiát.

Esterová skupina ve významu symbolu R^3 se může přeesterifikovat zahříváním s nadbytkem příslušného alkoholu. Ester obecného vzorce I se může přeměnit v příslušnou volnou karboxylovou kyselinu působením kyseliny nebo alkálií. Alkalická hydrolýza se může provádět zahříváním s hydroxidem alkalického kovu ve vodném nebo alkanovém prostředí, a karboxylová kyselina se uvolní ze vzniklé soli s alkalickým kovem okyselením. Hydrolýza prováděná minerální kyselinou vede přímo ke vzniku volné karboxylové kyseliny.

Ester obecného vzorce I se může přeměnit v příslušný amid kyseliny obecného vzorce I tím, že se nechá reagovat s amoniakem ve vodně alkoholickém prostředí, nebo se může přeměnit v příslušný hydrazid obecného vzorce I tím, že se nechá reagovat s popřípadě substituovaným hydrazinem, jako je hydrazin, metylhydrazin nebo fenyhydrazin.

Kyanoskupina ve významu symbolu R^3 nebo přítomná ve skupině ve významu symbolu R^4 se může přeměnit v karboxylovou skupinu zahříváním s koncentrovanou kyselinou sírovou, koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou nebo s koncentrovaným hydroxidem alkalického kovu, nebo se může přeměnit v amid kyseliny (karbamoylovou skupinu), tím, že se sloučenina podrobí za chladu kyselá hydrolýze nebo alkalické hydrolýze při teplotě přibližně 50 °C. Alkalická hydrolýza se s výhodou provádí v přítomnosti peroxidu vodíku.

Karbamoylová skupina ve významu symbolu R^3 se může přeměnit v karboxylovou skupinu zahříváním v alkalickém nebo kyselém prostředí. Hydrolýza amidů kyselin, které nesnadno hydrolyzují, se může provádět v přítomnosti kyseliny dusičné.

Hydrazidy karboxylové kyseliny obecného vzorce I se mohou hydrolyzovat v příslušné karboxylové kyseliny obecného vzorce I zahříváním v přítomnosti kyseliny nebo alkálie.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou acylovat na vodíku vázaném na dusík za vzniku příslušných sloučenin obecného vzorce I, obsahujících formylovou, alkanoylovou, aroylovou nebo heteroaroylovou skupinu. Acylace se provádí o sobě známými postupy použitím vhodné karboxylové kyseliny nebo jejího reaktivního derivátu. Jako acylačního činidla se výhodně používá halogenidů kyselin, například chloridů kyselin, dále anhydridů nebo reaktivních esterů, například pentachlorfenylesterů. Acylace se s výhodou provádí v přítomnosti činidla vázajícího kyselinu, jako je triethylamin. Provádí-li se acylace volnou karboxylovou kyselinou, je výhodné provádět tuto reakci v přítomnosti činidla vázajícího vodu, jako je dicyklohexylkarbodiimid. Acylace se může provádět za použití acylačních činidel a postupů, známých z chemie peptidů.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^4 a R^5 znamenají vodík, se mohou kondenzovat s aldehydem za získání příslušné sloučeniny obecného vzorce I, kde skupina $-NR^4R^5$ znamená skupinu obecného vzorce $-N=CR^6R^7$. Kondenzace se může provádět v inertním rozpouštědle, jako je benzen nebo toluen, při teplotě místnosti nebo za zahřívání. Voda vzniklá při reakci se může odstraňovat v podobě azeotropické směsi nebo pomocí činidla vázajícího vodu. Jako aldehydu nebo ketonu lze použít například acetonu, acetaldehydu nebo benzaldehydu.

Fenylová nebo naftylová skupina ve významu symbolu R^4 se může podrobit jedné nebo několika přeměnám. Tak například sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^4 znamená ne-substituovanou fenylovou skupinu, se může nitrovat směsí kyseliny dusičné a kyseliny sírové, takto vzniklý nitroderivát se může popřípadě redukovat, například katalytickou hydrogenací, a takto vzniklý aminoderivát se může popřípadě alkylovat nebo acylovat.

Tyto dodatečné, výše popsané přeměny spadají rovněž do rámce vynálezu.

Sloučenina obecného vzorce I se může uvolnit ze svých solí s kyselinou nebo zásadou o sobě známými postupy.

Sloučenina obecného vzorce I zásadité povahy se může přeměnit v adiční sůl s anorganickou nebo organickou kyselinou. Tvorba soli se může provádět o sobě známým způsobem reakcí sloučeniny obecného vzorce I s příslušnou kyselinou, použitou v ekvimolárním množství nebo v nadbytku, v inertním organickém rozpouštědle.

Sloučeniny obecného vzorce I, které obsahují zbytek kyseliny (zbytek karboxylové nebo sulfonové kyseliny), se mohou přeměnit ve své soli reakcí s příslušnou zásadou, například s hydroxidem alkalického kovu, hydroxidem kovů alkalických zemin, organickým aminem, o sobě známým způsobem.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R a/nebo R^1 mají jiný význam než vodík, obsahují chirální (asymetrický) uhlík a mohou se vyskytovat v podobě opticky aktivního antipodu nebo racemátu. Opticky aktivní antipody výše uvedených sloučenin obecného vzorce I se mohou připravit buď použitím opticky aktivních výchozích látek obecného vzorce II, nebo rozštěpením racemické sloučeniny obecného vzorce I. Toto rozštěpení je možno provést známými postupy. Sloučeniny obecného vzorce I obsahující karboxylovou skupinu se mohou rozštěpit v opticky aktivní antipody například reakcí racemátu s vhodnou opticky aktivní zásadou, jako je například opticky aktivní threo-1-(p-nitrofenyl)-2-aminopropan-1,3-diol, načež se takto vzniklé členy dvojice diastomerní soli oddělí od sebe na základě svých odlišných fyzikálních vlastností (například krystalizací), a pak se ze soli reakcí se silnou zásadou uvolní opticky aktivní antipod obecného vzorce I.

Dusíkaté sloučeniny, použité jako výchozí látky obecného vzorce II, se mohou připravit z obdobných sloučenin, obsahujících místo odštěpitelné skupiny L vodík, halogenací. Tyto výchozí látky jsou známy z dosavadního stavu techniky (Arzneimittelforschung, 22, str. 815 [1972]), nebo se mohou připravit analogickými postupy. Výchozí sloučeniny obecného vzorce III jsou známy z literatury a zpravidla jsou komerčně dostupné nebo se mohou připravit z komerčně dostupných sloučenin o sobě známými postupy.

Sloučeniny obecného vzorce I mají protizánětlivé, analgetické, antiatherogenní, uklidňující účinky, inhibují srážení krve v cévách, regulují srdeční činnost a krevní oběh, ovlivňují centrální nervovou soustavu a mají PG-antagonistické, protivředové, antibakteriální a fungicidní účinky a lze je proto použít v humánním a veterinárním lékařství. Obzvláště výrazné jsou jejich antialergické a antiastmatické účinky.

K alergickým reakcím, vyvolávaným vzájemným působením antigenů a ochranných tělísek, může docházet v různých tkáních a orgánech. Nejčastěji se vyskytující formou alergie je astma. Jakožto prostředku proti astmatu se obecně používá dinatriumchromglykolátu [1,3-bis-(2-karboxychromon-6-yl-oxy)-2-hydroxypropan, Intal^R], který však je neúčinný při orální aplikaci a vyvolává požadovaný účinek jen při aplikaci pomocí komplikovaného terapeutického přístroje (spinalátoru). Bylo zjištěno, že nové sloučeniny obecného vzorce I léčí alergické symptomy jak při orálním nebo intravenózním podávání, tak při aplikaci inhalací.

Účinnost sloučenin obecného vzorce I byla prokázána standardními testy pro zjištění antialergické účinnosti. Bylo použito testu PCA, popsaného Ovarym v časopisu J. Immun., 81, str. 355 [1958], a Churchova testu, popsaného v časopisech British J. Pharm., 46, str. 56 až 66 [1972] a Immunology, 29, str. 527 až 534 [1975]. Tyto testy se provádějí na krysách. Výsledky testů jsou shrnuty v tabulce I.

T a b u l k a I

Testovaná sloučenina z příkladu č.	Test PCA		Churchův test	
	ED ₅₀ i.v.	μmolu.kg ⁻¹ p.o.	ED ₅₀ i.v.	μmolu.kg ⁻¹
3	0,60	1,2	0,31	
dinatrium- chromoglykolát	1,00	neúčinný	0,84	
testovaná slou- čenina z příkladu č.	test PCA procento účinnosti u jednotlivé dávky 320 μmolů.kg ⁻¹		uvolněný histamin in vitro EC ₅₀ μmolů.litr ⁻¹	
4	89		90	

Farmakologické údaje

Hodnoty ED₅₀ dalších sloučenin obecného vzorce I, zkoumaných testem PCA, jsou shrnuty v následující tabulce:

Sloučenina	ED ₅₀ μmolů.kg ⁻¹ i.v.
kyselina 9-[(2-karboxyfenyl)- hydrazono]-6-metyl-4-oxo-6,7,8,9- -tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin- -3-karboxylová	0,48
kyselina 9-[(4-etoxyfenyl)-hydrazono]- -6-metyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H- -pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-karboxylová	1,0
kyselina 9-[(4-chlorfenyl)-hydrazono]- -6-metyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H- -pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-karboxylová	0,53
kyselina 9-(3-pyridylhydrazono)-6-metyl- -4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido- [1,2-a]pyrimidin-3-karboxylová	0,54

Z výsledků uvedených v tabulce je zřejmé, že představitelé sloučenin připravených způsobem podle vynálezu jsou účinné i při orální aplikaci, na rozdíl do dinatriumchromoglykolátu, který se ukázal být účinným jen při intravenózní aplikaci. Sloučeniny obecného vzorce I jsou účinnější než uvedená referenční sloučenina, i když jsou aplikovány intravenózně.

Toxicita sloučenin obecného vzorce I je nízká, hodnota LD₅₀ je zpravidla vyšší než 500 mg.kg⁻¹ p.o. na kryse a myši.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou při léčení používat v podobě farmaceutických prostředků, obsahujících tyto účinné složky ve směsi s tuhými nebo kapalnými, organickými nebo anorganickými nosiči. Tyto prostředky se připravují postupy známými ve farmaceutickém průmyslu.

Prostředky obsahující jako účinnou složku sloučeniny obecného vzorce I se mohou formulovat do podoby, vhodné pro orální nebo parenterální aplikaci a mohou být v podobě tablet, dražé, tobolek, pilulek, práškových směsí, aerosolových sprejů, vodných suspenzí nebo roztoků nebo injekčních roztoků nebo sirupů. Tyto prostředky mohou obsahovat vhodná tuhá ředidla nebo nosiče, sterilní vodné rozpouštědlo nebo toxické organické rozpouštědlo. K prostředku pro orální aplikaci je možno přidat sladidla nebo chuťové látky, používané pro takovéto účely.

Tablety pro orální aplikaci mohou obsahovat nosiče, například laktózu, citran sodný, uhličitán vápenatý, látky podporující rozpad, jako je škrob, kyselina algová, kluzné látky, například mastek, natriumlaurylsulfát, stearan hořečnatý. Nosičem v případě tobolek bývá zpravidla laktóza nebo polyetylen glykol. Vodné suspenze mohou obsahovat emulgační nebo suspenzní činidla. Ředidlem suspenzí, vzniklých s organickými rozpouštědly, může být etanol, glycerol, chloroform apod.

Prostředky, vhodné pro parenterální aplikaci nebo pro inhalaci, zahrnují roztoky nebo suspenzi účinné složky ve vhodném prostředí, jako je například kokosový olej, sezamový olej, polypropylen glykol nebo voda. Injekční prostředky se mohou aplikovat intramuskulárně, intravenózně nebo subkutánně. Injekční roztoky se výhodně připravují ve vodném prostředí a pH se upraví na vhodnou hodnotu. Roztoky se mohou připravit, je-li to žádoucí, v isotonickém roztoku soli nebo glukózy.

Prostředky obsahující sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu se mohou aplikovat organismu pro léčení astmatu rovněž inhalováním za použití běžných inhalačních a mlhu vytvářejících přístrojů.

Obsah účinné složky ve farmaceutických prostředcích podle vynálezu může kolísat v širokých mezích od 0,005 do 90 %.

Rovněž denní dávka účinné složky může kolísat v širokém rozmezí a její výše závisí na stavu, stáří a hmotnosti pacienta, způsobu formulace prostředků a na účinnosti účinné látky. V případě orální aplikace činí denní dávka účinné složky zpravidla 0,05 až 15 mg.kg⁻¹, zatímco při aplikaci inhalováním nebo intravenózně činí 0,001 až 5 mg.kg⁻¹.

Tato dávka se může aplikovat najednou nebo v několika dílčích dávkách. Výše uvedená rozmezí jsou pouze informativní a skutečně použitá dávka může být nižší nebo vyšší, podle předpisu lékaře a okolností daného případu.

Další podrobnosti způsobu podle vynálezu vyplynou z dále uvedených příkladů, které vynález blíže objasňují, aniž by omezovaly jeho rozsah.

P ř í k l a d 1

Ve 30 ml bezvodého etanolu se rozpustí 6,3 g (0,02 molu) etylesteru kyseliny 9-brom-6-metyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-karboxylové a ke vzniklému roztoku se přidá 4,3 ml (0,044 molu) fenyhydrazinu. Reakční směs se zahřívá 4 hodiny k varu, načež se rozpouštědlo oddestiluje za sníženého tlaku. Ke zbytku se přidá 30 ml vody a 15 ml chloroformu a pH vodné vrstvy se upraví na hodnotu 2 až 3 přidáním vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové o hmotnostní/objemové koncentraci 10 % za míchání. Organická vrstva se oddělí a vodná vrstva se dvakrát extrahuje vždy 15 ml chloroformu. Spojené organické vrstvy se vysuší bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku. Zbýlý červený olej vykrystaluje ze dvojnásobného až trojnásobného množství etanolu.

Výtěžek: 5,3 g (68,6 %)
teplota tání: 86 až 87 °C.

Získaný produkt krystaluje s 1 molem etanolu, který je možno odstranit sušením za sníženého tlaku nad oxidem fosforečným při teplotě 90 až 100 °C. Teplota tání vysušeného etylesteru kyseliny 9-(fenyldiazono)-6-metyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido-[1,2-a]pyrimidin-3-karboxylové je v rozmezí 138 až 139 °C.

P ř í k l a d 2

V 7,5 ml bezvodého etanolu se rozpustí 2,5 g (0,01 molu) etylesteru kyseliny 9-hydroxy-6-metyl-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-karboxylové a ke vzniklému roztoku se přidá 1,2 ml (0,012 molu) fenyldiazinu. Reakční směs se zahřívá k varu půl hodiny, načež se ponechá zchladnout. Vyloučí se oranžově zbarvené krystaly.

Výtěžek: 3,5 g (90,6 %)

teplota tání: 86 až 87 °C.

Produkt krystaluje s 1 molem etanolu, který se může odstranit sušením za sníženého tlaku nad oxidem fosforečným při teplotě 90 až 100 °C. Teplota tání vysušeného etylesteru kyseliny 9-(fenyldiazono)-6-metyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-karboxylové je v rozmezí 138 až 139 °C. Přidáním získaného produktu ke sloučenině, připravené postupem podle příkladu 1, nedojde ke snížení teploty tání.

P ř í k l a d 3

K roztoku 0,6 g (0,015 molu) hydroxidu sodného ve 25 ml vody se přidá 3,4 g (0,01 molu) etylesteru kyseliny 9-(fenyldiazono)-6-metyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-karboxylové. Vzniklá suspenze se míchá 4 až 5 hodin při teplotě 50 až 60 °C, čímž vznikne roztok. Přidáním zředěného (1:1) vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové se pH roztoku upraví na hodnotu 2. Vyloučené krystaly se odfiltrují a promyjí malým množstvím vody. Získá se 2,7 g (86,4 %) kyseliny 9-(fenyldiazono)-6-metyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-karboxylové o teplotě tání 267 až 268 °C.

P ř í k l a d 4

K 780 ml metanolu se přidá 80,0 g (0,28 molu) kyseliny 9-brom-6-metyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-karboxylové, načež se ke vzniklé suspenzi za míchání najednou rychle vlije 155 ml vodného roztoku hydrazinhydrátu o hmotnostní/objemové koncentraci 50 %. Tím se reakční směs zahřeje a vznikne roztok. Reakční směs se pak míchá 2 až 3 hodiny při teplotě místnosti, načež se vzniklé krystaly odfiltrují.

Odfiltrovaná hydraziniová sůl se rozpustí ve 400 ml vody a přidáním ekvivalentního množství tuhého hydrogensíranu draselného se uvolní kyselina. Vyloučené krystaly se odfiltrují, promyjí malým množstvím vody a vysuší. Po překrystalování z 50% vodného etanolu se získá 40,2 g (60,8 %) kyseliny 9-hydrazono-6-metyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-karboxylové o teplotě tání 202 až 203 °C.

Analýza pro $C_{10}H_{12}N_4O_3$

Vypočteno: C 50,84 H 5,12 N 23,72 %

Nalezeno: C 50,46 H 5,30 N 23,68 %

P ř í k l a d 5

Do suspenze 34,0 g (0,14 molu) kyseliny 9-hydrazono-6-metyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-karboxylové v 700 ml bezvodého etanolu se za míchání při teplotě 10 až 15 °C uvádí suchý plynný chlorovodík. Po nasycení se roztok ponechá přes noc v chladničce.

Příštího dne se rozpouštědlo oddestiluje za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí v 50 ml vody, vzniklý roztok se zneutralizuje přidáním vodného roztoku uhličitanu sodného o hmotnostní/objemové koncentraci 5 % a čtyřikrát extrahuje vždy 100 ml chloroformu. Spojené organické fáze se vysuší bezvodým síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku. Po vykřystalování zbytku z metanolu se získá 18,0 g (48,6 %) etylesteru kyseliny 9-hydrazono-6-metyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-karboxylové o teplotě tání 199 až 200 °C.

Analýza pro $C_{12}H_{16}N_4O_3$

Vypočteno: C 54,54 H 6,10 N 21,20 %
Nalezeno: C 53,88 H 6,20 N 21,10 %.

P ř í k l a d 6

K roztoku 2,0 g (7,57 mmolu) etylesteru kyseliny 9-hydrazono-6-metyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-karboxylové ve 20 ml bezvodého chloroformu se přidá 1,6 ml (11,35 mmolu) triethylaminu a 1,3 ml (11,35 mmolu) benzoylchloridu. Směs se zahřívá k varu 2 hodiny, načež se ochladí na teplotu místnosti a důkladně rozmíchá se 20 ml vody. Organická fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje 10 ml chloroformu. Spojené organické fáze se vysuší bezvodým síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se překrystaluje z metanolu, čímž se získá 1,5 g (53,8 %) etylesteru kyseliny 9-(benzoylhydrazono)-6-metyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-karboxylové o teplotě tání 209 až 210 °C.

Analýza pro $C_{19}H_{20}N_4O_4$

Vypočteno: C 61,96 H 5,47 N 15,20 %
Nalezeno: C 62,02 H 5,58 N 15,61 %.

P ř í k l a d 7

Suspenze 2,0 g (7,57 mmolu) etylesteru kyseliny 9-hydrazono-6-metyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-karboxylové ve 20 ml etanolu se zahřeje k varu, načež se přikape 4,0 ml vodného roztoku hydrazinhydrátu o hmotnostní/objemové koncentraci 50 %. Reakční směs se pak zahřívá 15 minut k varu, čímž vznikne roztok. Ochlazením se vyloučí krystaly.

Po překrystalování surového produktu z metanolu se získá 1,0 g (52,8 %) hydrazidu kyseliny 9-hydrazono-6-metyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-karboxylové o teplotě tání 219 až 220 °C.

Analýza pro $C_{10}H_{14}N_6O_2$

Vypočteno: C 47,99 H 5,64 N 33,58 %
Nalezeno: C 48,43 H 5,67 N 23,59 %.

P ř í k l a d 8

K roztoku 4,0 g (12,73 mmolu) etylesteru kyseliny 9-brom-6-metyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-karboxylové ve 20 ml etanolu se přikape 8,0 ml vodného roztoku hydrazinhydrátu o hmotnostní/objemové koncentraci 50 % za míchání. Reakční směs se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. Vyloučené krystaly se odfiltrují, promyjí malým množstvím etanolu a vysuší. Překrystalováním z etanolu se získá 1,6 g (50,2 %) hydrazidu kyseliny 9-hydrazono-6-metyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-karboxylové o teplotě tání 219 až 220 °C. Přimíslením vzniklého produktu ke sloučenině, připravené postupem podle příkladu 7, nedojde ke snížení teploty tání.

P ř í k l a d 9

Ke 12 ml dimethylsulfoxidu se přidají 2,0 g (7,57 mmolu) etylesteru kyseliny 9-hydrazono-6-metyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-karboxylové. Ke vzniklé suspenzi se přidá 1,2 ml (11,88 mmolu) benzaldehydu. Reakční směs se ponechá stát při teplotě místnosti 4 až 6 dnů, čímž vznikne roztok. Tento roztok se zředí 20 ml vody a třikrát extrahuje vždy 30 ml benzenem. Spojené organické fáze se vysuší bezvodým síranem sodným a odpaří za sníženého tlaku. Ke zbývajcímu tmavému oleji se přidá 25 ml dietyléteru, čímž se vyloučí krystaly, které se odfiltrují a promyjí malým množstvím éteru. Výtěžek činí 2,0 g (75,0 %). Konečný produkt je směsí isomerů. Isomery se od sebe oddělí na desce ze silikagelu 60 PF₂₅₄₊₃₆₆ (o rozměrech 20 x 20 cm x 1,5 mm) chromatograficky na tenké vrstvě. Detekční činidlo : směs (7:1) benzenu s metanolem; eluční činidlo : směs (1:10) metanolu s dichlormetanem. Produkt, mající vyšší hodnotu R_F , je etylesterem kyseliny 9-(benzylidenhydrazino)-6-metyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-karboxylové o teplotě tání 142 až 144 °C.

Analýza pro C₁₉H₂₀N₄O₃

Vypočteno:	C 64,77	H 5,72	N 15,89 %
Nalezeno:	C 64,70	H 5,85	N 15,73 %

Produkt, mající nižší hodnotu R_F , je etylesterem kyseliny 9-(benzylidenhydrazono)-6-metyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-karboxylové o teplotě tání 133 až 134 °C.

Výtěžek činí 0,75 g

Analýza pro C₁₉H₂₀N₄O₃

Vypočteno:	C 64,77	H 5,72	N 15,89 %
Nalezeno:	C 64,43	H 5,53	N 15,82 %

P ř í k l a d 10

Ve 100 ml etanolu se rozpustí 7,8 g (0,02 molu) etylesteru kyseliny 9-(fenylyhydrazono)-6-metyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-karboxylové. Ke vzniklému roztoku se přidá 6,0 ml 98% hydrazinhydrátu, načež se reakční směs zahřívá 2 hodiny pod zpětným chladičem. Ochlazením se začnou vylučovat krystaly, které se odfiltrují a promyjí etanolem. Tím se získá 5,4 g (82,7 %) hydrazidu kyseliny 9-(fenylyhydrazono)-6-metyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-karboxylové o teplotě tání 205 až 207 °C.

Analýza pro C₁₆H₁₈N₆O₂

Vypočteno:	C 58,89	H 5,56	N 25,75 %
Nalezeno:	C 59,06	H 5,47	N 25,52 %

P ř í k l a d 11

Ve 150 ml metanolu se za zahřívání rozpustí 10,0 g (34,95 mmolu) amidu kyseliny 9-brom-6-metyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-karboxylové. Ke vzniklému roztoku se za míchání během 10 minut opatrně přikape roztok 20 ml hydrazinhydrátu. Reakční směs se zahřívá 40 minut k varu, načež se metanol oddestiluje za sníženého tlaku. Vyloučené krystaly se odfiltrují, promyjí vodou a překrystalují z vody. Tím se získá 3,8 g (46,5 %) amidu kyseliny 9-hydrazono-6-metyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-karboxylové o teplotě tání 248 až 250 °C.

Analýza pro $C_{10}H_{13}N_5O_2$

Vypočteno: C 51,06 H 5,57 N 29,77 %
Nalezeno: C 50,59 H 5,46 N 29,85 %.

P ř í k l a d y 12 až 14

2,9 g (0,01 molu) amidu kyseliny 9-brom-6-metyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido-[1,2-a]pyrimidin-3-karboxylové se rozpustí ve 20 ml metanolu a k roztoku se přidá 0,025 molu derivátu hydrazinu uvedeného v tabulce II. Reakční směs se míchá při teplotě varu 1 až 3 hodiny, načež se produkt odfiltruje nebo izoluje odpařením. Produkt je možno překrystalovat z vody.

P ř í k l a d y 15 a 16

2,9 g (0,01 molu) kyseliny 9-brom-6-metyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidin-3-karboxylové se rozpustí ve 20 ml metanolu a k roztoku se přidá 0,025 molu derivátu hydrazinu, uvedeného v tabulce III. Reakční směs se pak zahřívá k varu 1 až 3 hodiny. Vzniklý produkt se buď odfiltruje, nebo izoluje odpařením a může se překrystalovat z vody.

P ř í k l a d 17

Ve 30 ml bezvodého etanolu se rozpustí 5,7 g (0,02 molu) kyseliny 9-brom-6-metyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-karboxylové, načež se přidá 4,3 ml (0,44 molu) fenylhydrazinu. Reakční směs se za míchání zahřívá 4 hodiny pod zpětným chladičem, vyloučené krystaly se pak odfiltrují a promyjí etanolem. Tím se získá 4,7 g (75,2 %) kyseliny 9-(fenylhydrazono)-6-metyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-karboxylové o teplotě tání 258 až 260 °C. Překrystalováním z dimethylformamidu se teplota tání zvýší na 267 až 268 °C.

P ř í k l a d 18

V 15 ml bezvodého etanolu se rozpustí 2,2 g (0,01 molu) kyseliny 9-hydroxy-6-metyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-karboxylové. Ke vzniklému roztoku se přidá 1,2 ml (0,012 molu) fenylhydrazinu. Reakční směs se pak zahřívá za míchání půl hodiny pod zpětným chladičem. Vyloučené krystaly se odfiltrují a promyjí etanolem. Tím se získá 2,4 g (76 %) kyseliny 9-(fenylhydrazono)-6-metyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-karboxylové o teplotě tání 267 až 268 °C (z dimethylformamidu).

P ř í k l a d 19

Postupuje se jako v příkladu 17, jen se použije kyseliny (-)-9-brom-6-metyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-karboxylové $[\alpha]_D^{20} = -45^\circ$ (c = 1, metanol)/. Tím se získá kyselina (+)-9-(fenylhydrazono)-6-metyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-karboxylová. Výtěžek činí 76,0 g, teplota tání je 256 až 257 °C. $[\alpha]_D^{20} = +407,5^\circ$ (c = 2, dimethylformamid)

P ř í k l a d 20

Ke 20 ml acetonu se přidá 0,5 g hydrazidu kyseliny 9-(fenylhydrazino)-6-metyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-karboxylové. Reakční směs se zahřívá za intenzivního míchání k varu 3 hodiny. Pak se ochladí, vyloučené krystaly se odfiltrují a promyjí acetonem. Získá se 0,35 g hydrazidu kyseliny 2N-isopropyliden-9-(fenylhydrazono)-6-metyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-karboxylové o teplotě tání 293 až 295 °C po překrystalování ze směsi chloroformu s etanolem.

Analýza pro $C_{19}H_{22}N_6O_2$

Vypočteno: C 62,29 H 6,05 N 22,93 %
Nalezeno: C 62,29 H 6,14 N 23,10 %.

P ř í k l a d 21

K roztoku 2,15 g (0,036 molu) hydroxidu draselného v 50 ml vody se přidá 4,3 g (0,012 molu) etylesteru kyseliny [9-(fenylhydrazono)-6-metyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-yl]octové a vzniklá směs se míchá 4 hodiny při teplotě místnosti. Pak se přidáním vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové o hmotnostní koncentraci 10 % upraví pH roztoku na hodnotu 3. Vyloučené krystaly se odfiltrují a promyjí vodou, čímž se získá 2,95 g (výtěžek 75,6 % teorie) kyseliny [9-(fenylhydrazono)-6-metyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-yl]octové o teplotě tání 161 až 162 °C.

P ř í k l a d 22

Postupem podle příkladu 18, avšak za použití N-aminopiperidinu místo fenylhydrazinu se odpařením reakční směsi za sníženého tlaku, rozpuštěním zbytku v metanolu a přidáním 0,15 ml roztoku kyseliny chloristé o hmotnostní koncentraci 70 %, odfiltrováním vyloučených krystalů a jejich promytím metanolem získá chloristan kyseliny 6-metyl-9-(1-piperidinyl-imino)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-karboxylové o teplotě tání 177 až 178 °C. Výtěžek odpovídá 53,7 % teorie.

Analýza pro $C_{15}H_{20}N_4O_3 \cdot HClO_4$

Vypočteno: C 44,51 H 5,23 N 13,84 Cl 8,78 %,
Nalezeno: C 44,20 H 5,21 N 13,81 Cl 8,91 %.

P ř í k l a d 23

Postupem podle příkladu 18, avšak za použití 2-hydrazinopyridinu místo fenylhydrazinu a po překrystalování surového produktu z acetonitrilu se získá kyselina 6-metyl-9-(2-pyridylhydrazono)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-karboxylová o teplotě tání 233 až 234 °C. Výtěžek odpovídá 66,2 % teorie.

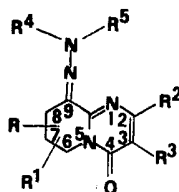
Analýza pro $C_{15}H_{15}N_5O_3$

Vypočteno: C 57,50 H 4,83 N 22,35 %
Nalezeno: C 57,83 H 4,86 N 22,05 %.

T a b u l k a II		Výsledná sloučenina	Výtě- žek (%)	Teplota tání °C	Sumární vzorec	Analýza (%)		
Příklad	Výchozí hydra- zínová sloučenina					vypočteno / C	nalezeno H	N
Číslo								
12	hydrazon p-(N,N- dimethylamino)- benzaldehydu	amid kyseliny 9-(4- -/N,N-dimethylamino/- benzylidenhydrazono)- -6-methyl-4-oxo-6,7,8,9- -tetrahydro-4H-pyrido- [1,2-a]pyrimidin-3- -karboxylové		220 až 222	C ₁₉ H ₂₂ N ₆ O ₂	62,28 62,12	6,05 6,00	22,93 22,87
13	methylhydrazin	amid kyseliny 9-(methyl- hydrazono)-6-methyl-4- -oxo-6,7,8,9-tetrahydro- -4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin- -3-karboxylové	40	228 až 230	C ₁₁ H ₁₅ N ₅ O ₂	53,00 52,57	6,06 6,03	28,09 28,00
14	hydrazon	amid kyseliny 9-(2-aze- pinyldenhydrazono)-6- -methyl-4-oxo-6,7,8,9- -tetrahydro-4H-pyrido- [1,2-a]pyrimidin-3- -karboxylové	55	228 až 230	C ₁₆ H ₂₂ N ₆ O ₂	58,16 58,12	6,71 6,57	25,43 25,41
15	hydrazin	kyselina 9-(methylhydra- zono)-6-methyl-4-oxo- -6,7,8,9-tetrahydro-4H- -pyrido[1,2-a]pyrimidin- -3-karboxylová	25	216 až 218	C ₁₁ H ₁₄ N ₄ O ₃	52,79 51,99	5,62 5,49	22,38 22,28
16	hydrazono- kaprolaktam	kyselina 9-(2-azepinyli- denhydrazono)-6-methyl- -4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro- -4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin- -3-karboxylová	40	166 až 170	C ₁₆ H ₂₁ N ₅ O ₃	57,99 57,82	6,38 6,29	21,13 21,10

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby v poloze 9-substituovaných derivátů 4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinu obecného vzorce I

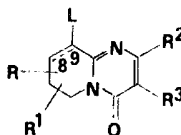


(I),

ve kterém

- R znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,
 R^1 znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,
 R^2 znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,
 R^3 znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové části, karbamoylovou skupinu, kyanoskupinu, formylovou skupinu, alkylkarbamoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, zbytek hydrazidu karboxylové kyseliny, skupinu vzorce $-C(=O)-NHN=C(CH_3)_2$ nebo
- skupinu vzorce $-(CH_2)_m-COOR^8$, ve kterém m znamená 1 nebo 2 a R^8 znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,
 R^4 znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, benzoylový zbytek, tetrazolylový zbytek nebo pyridylový zbytek nebo skupinu vzorce $-(CH_2)_p-N=C-$, kde p znamená 4 nebo 5, nebo fenylový nebo naftylový zbytek, které jsou popřípadě substituovány 1 až 5 stejnými nebo různými substituenty ze skupiny, zahrnující halogen, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nitroskupinu, karboxylovou skupinu, hydroxylovou skupinu, trifluormetylovou skupinu, aminoskupinu, monoalkyl- nebo alkanoylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové nebo alkanoylové části, dialkyl- nebo -alkanoylaminoskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové nebo alkanoylové části, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, zbytek sulfrónové kyseliny, sulfonamidoskupinu, alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenoxyskupinu, fenylový zbytek, kyanoskupinu a alkylendioxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, a
 R^5 znamená vodík, nebo
 R^4 a R^5 společně s atomem dusíku, na něž jsou vázány, znamenají 5 nebo 6členný heterocyklický kruh, který popřípadě obsahuje dusík nebo kyslík jako další heteroatom, nebo
 R^4 a R^5 společně s atomem dusíku, na něž jsou vázány, znamenají skupinu obecného vzorce $-N=CR^6R^7$, ve kterém každý ze symbolů R^6 a R^7 znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylovou skupinu nebo dialkylaminofenylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové části, nebo společně znamenají skupinu vzorce $-(CH_2)_5-NH-$,

jakož i jejich farmaceuticky vhodných solí, solvátů, stereoisomerů, opticky aktivních antipodů, geometrických isomerů a tautomerů, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



(II),

ve kterém

$R, R^1,$
 R^2, R^3

mají výše uvedený význam, čárkovaná čára mezi polohami 8 a 9 znamená další popřípadě přítomnou vazbu a

L znamená odštěpitelnou skupinu, jako je například halogen, p-toluensulfonyloxyaminoskupina, fenylaminoskupina nebo hydroxyskupina,

nebo tautomer sloučeniny obecného vzorce II nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce III



ve kterém

R^4 a R^5 mají výše uvedený význam,

a popřípadě vzniklý meziprodukt obecného vzorce IV



ve kterém

$R, R^1, R^2,$
 R^3, R^4, R^5 a čárkovaná čára mají výše uvedený význam,

se podrobí oxidaci, popřípadě se esterová nebo kyanoskupina ve vzniklé sloučenině vzorce I zmýdelní nebo převede v amidovou nebo hydrazidovou kyselinu, nebo se vzniklá karboxylová kyselina vzorce I převede v ester nebo se získaná sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^4 znamená vodík, benzoyluje, nebo se vzniklá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém každý ze symbolů R^4 a R^5 znamená vodík, popřípadě nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce $\text{O}=\text{CR}^6\text{R}^7$, ve kterém R^6 a R^7 mají výše uvedený význam, a/nebo se získaná sloučenina vzorce I převede ve farmaceuticky vhodnou sůl nebo se uvolní ze soli, a/nebo se vzniklá racemická směs rozštěpí ve své optické antipody.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použije výchozí sloučeniny obecného vzorce II u níž R, R^1, R^2 a R^3 mají význam uvedený v bodu 1 a L znamená halogen.

3. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačující se tím, že se vzniklý meziprodukt obecného vzorce IV, ve kterém R, R^1, R^2, R^3, R^4 a R^5 mají význam uvedený v bodu 1, oxiduje vzdušným kyslíkem bez předchozí izolace.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použije sloučeniny obecného vzorce II, ve kterém R, R^1, R^2, R^3 mají význam uvedený v bodu 1, čárkovaná čára mezi polohami 8 a 9 znamená další vazbu a L znamená p-toluensulfonyloxyaminoskupinu nebo hydroxylovou skupinu.

5. Způsob podle bodů 1 až 4, vyznačující se tím, že se použije odpovídající sloučeniny, popřípadě sloučenin obecného vzorce I, popřípadě II a III, za vzniku kyseliny 9-fenylhydrazono-6-metyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-karboxylové, popřípadě jejich (+) antipodů.

6. Způsob podle bodů 1, 2, 4 a 5, vyznačující se tím, že se reakce sloučeniny obecného vzorce II se sloučeninou obecného vzorce III provádí v přítomnosti činidla vázajícího kyselinu.

7. Způsob podle bodu 6, vyznačující se tím, že jako činidla vázajícího kyselinu se použije uhličitanu nebo hydrogenuhličitanu alkalického kovu nebo alkalické soli slabé organické kyseliny nebo nadbytku sloučeniny obecného vzorce III.

8. Způsob podle bodů 1 až 7, vyznačující se tím, že se reakce provádí při teplotě 0 až 200 °C, s výhodou při teplotě místnosti nebo při teplotě varu reakční směsi.