



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

244698

(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴

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

(22) Přihlášeno 28 12 78
(21) PV 8064-84
(32) (31) (33) Právo přednosti od 29 12 77
(CI-1794) Maďarská lidová republika

(40) Zveřejněno 31 08 85

(45) Vydáno 15 04 88

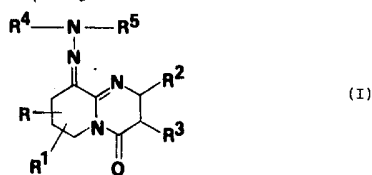
(72) Autor vynálezu

(73) Majitel patentu

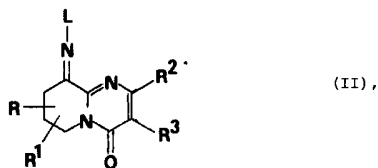
HERMECZ ISTVÁN dr.; MÉSZÁROS ZOLTÁN dr.; BREINING TIBOR;
VIRÁG SÁNDOR dr.; VASVÁRI LELLE dr.; HORVÁTH ÁGNES; NAGY GÁBOR dr.,
MÁNDI ATTILA dr.; SZÜCS TAMÁS dr.; BITTER ISTVÁN dr.,
SEBESTYÉN GYULA dr., BUDAPEŠT (MLR)
CHINOIN GYÓGYSZER ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA R. T., BUDAPEŠT (MLR)

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

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



ve kterém obecné symboly mají dále uvedený význam,
jakož i jejich farmaceuticky vhodných solí a op-
tických aktivních antipodů, spočívá v tom, že se slou-
čenina obecného vzorce II



nechá reagovat s aminem obecného vzorce III

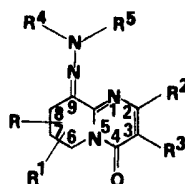


kde obecné symboly mají dále uvedený význam, nebo s jeho
solí, popřípadě se esterová skupina nebo kyanoskupina
ve vzniklé sloučenině vzorce I zmýdelní nebo převede
v amidovou nebo hydrazinovou skupinu kyseliny, nebo se
vzniklá sloučenina obecného vzorce I, kde R⁴ = H, benzo-
yluje, popřípadě se sloučenina obecného vzorce I, kde
R⁴ a R⁵ značí vodík, nechá reagovat se sloučeninou obec-
ného vzorce O-CR⁶R⁷, a/nebo se sloučenina vzorce I pře-
vede na farmaceuticky vhodnou sůl a/nebo se vzniklá
racemická směs rozštěpí ve své optické antipody.

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]pyrimidiniummethosulfát (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 $\text{-C(=O)-NHN=C(CH}_3)_2$ nebo skupinu vzorce $\text{-(CH}_2)_m\text{-COOR}^8$, kde 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 nebo tetrazolylový nebo pyridylový zbytek nebo skupinu vzorce $\text{-(CH}_2)_p\text{-N=C-}$, 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, nitro skupinu, 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, sulfonamid skupinu, 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 něž jsou vázány, znamenají 5- nebo 6-tičlenný 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 $\text{-N=CR}^6\text{R}^7$, kde 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 $-(CH_2)_5-NH-$.

Vynález zahrnuje též způsob výroby farmaceuticky vhodných solí, solvátů, opticky aktivních antipodů, geometrických isomerů a stereoisomerů 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.

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-pyridylový zbytek, nebo skupina vzorce $-NR^4R^5$ znamená piperidinylovou, pyrrolidinylovou nebo morfolinovou skupinu nebo skupinu vzorce $-N=CR^4R^7$, kde R^6 znamená vodík a R^7 znamená popřípadě substituovaný fenylový zbytek.

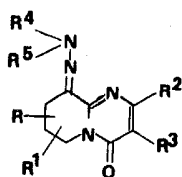
Obzvlášť výhodně znamená symbol R^4 fenylový zbytek, který je popřípadě substituován 1 až 3 dále uvedenými substituenty v ortho-, meta- a/nebo para-poloze: hydroxylovou skupinou, atomem halogenu, alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, zbytkem sulfonové kyseliny, karboxylovou skupinou nebo jejím derivátem,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

Obzvlášť 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 substituovaný fenylový zbytek, R^5 znamená vodík a jejich farmaceuticky vhodné soli.

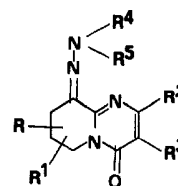
Sloučeniny obecného vzorce I tvoří soli s farmaceuticky vhodnými organickými nebo anorganickými kyselinami, například hydrochloridy, hydrobromidy, hydrojodidy, sírany, dusičnany, fosforečnany nebo maleinany, jantarány, octany, vinany, mléčnany, fumarany, citrany atd.

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, 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

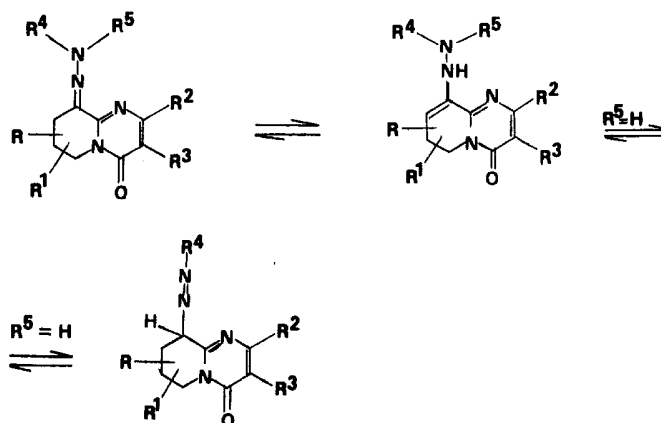


(IA)



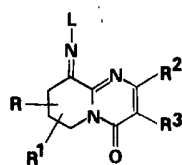
(IB)

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 nechá sloučenina obecného vzorce II



(II),

ve kterém

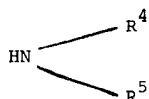
R, R¹, R² a R³

mají výše uvedený význam a

L

znamená odštěpitelnou skupinu, například halogen, p-toluensulfonyloxy-skupinu nebo hydroxyskupinu,

reagovat s aminem obecného vzorce III



(III),

ve kterém

R^4 a R^5 mají výše uvedený význam,

nebo s jeho solí, popřípadě se esterová skupina nebo kyanoskupina ve vzniklé sloučenině obecného vzorce I zmýdelní nebo převede v amidovou nebo hydrazidovou skupinu kyseliny, nebo se vzniklá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^4 znamená vodík, benzoyluje, nebo se získaná sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^4 a R^5 znamenají vodík, 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 vzniklá 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.

Reakce se s výhodou provádí v přítomnosti činidla vázajícího kyselinu. K tomuto účelu se výhodně používá uhličitánů alkalických kovů, hydrogenuhličitánů alkalických kovů, například hydrogenuhličitanu sodného nebo draselného, solí slabých organických kyselin s alkalickými kovy, např. octanu sodného, nebo nadbytku obecného vzorce III, použitého jako výchozí látka. Reakce se může provádět v inertním rozpouštědle. Jako reakčního prostředí se s výhodou používá aromatických uhlovodíků, jako je benzen, toluen nebo xylén, esterů, jako je etylacetát, alkoholů, jako je metanol nebo etanol, nebo dimethylformamidu. Reakce se provádí při teplotě 0 až 200 °C, s výhodou při teplotě místnosti nebo za zahřívání nebo při teplotě varu reakční směsi.

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

Výchozího aminu obecného vzorce III se může též použít v podobě jeho soli, například uhličitanu.

Sloučeniny obecného vzorce I, připravené výše pospaným způsobem, se mohou izolovat z reakční směsi o sobě známými postupy. Sloučeniny obecného vzorce I se často vylučují z reakční směsi 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 přečistit překrystalováním, popřípadě chromatograficky.

Takto získané sloučeniny obecného vzorce I se mohou přeměnit v jinou sloučeninu obecného vzorce I o sobě známými přeměnami. Přeměň může být postupně i několik. Uvedená 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 alkoxykarbonylovou skupinu nebo esterovou 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 známým způsobem 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 alkanolovém prostředí, a karboxylová kyselina se uvolní ze vzniklé soli s alkalickým kovem okyselením. Hydrolýza prováděná minerální kyselinou vede přímo k tvorbě volné karboxylové kyseliny.

Ester obecného vzorce I se může přeměnit v příslušný amid kyseliny obecného vzorce I, tím 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 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 kyselé 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 dusíku (R^5) za vzniku příslušných sloučenin obecného vzorce I obsahujících formylovou, alkanoylovou, aroylovou nebo heteroaroylovou skupinu. Acylace se provádí známými postupy použitím vhodné karboxylové kyseliny nebo jejího reaktivního derivátu. Jako acylačního činidla se výhodně použije 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 použitím 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 vzniku příslušné sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém skupina $-NR^4R^5$ znamená skupinu obecného vzorce $-N=CR^6R^7$. Kondenzace se může provádět v inertním rozpouštědle, jako je benzen, toluen, při teplotě místnosti nebo za zahříváním. Voda vzniklá při reakci se může odstraňovat v podobě azeotropické směsi nebo pomocí činidla vázajícího vodu. Jako aldehydu nebo ketonu je možno použít například acetonu, acetaldehydu nebo benzaldehydu.

Fenylová nebo naftylová skupina ve významu symbolu R^4 a/nebo R^5 se může podrobit jedné nebo několika známým přeměnám. Tak například sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^4 a/nebo R^5 znamenají nesubstituovanou fenylovou skupinu, se může nitrovat směsí kyseliny

dusičné a kyseliny sírové, takto vzniklý nitroderivát se může popřípadě redukovat, například katalytickou hydrogenací, a takto získaný 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 solí se může provádět 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 kyseliny nebo sulfonové kyseliny), se mohou přeměnit ve své soli reakcí s příslušnou zásadou, například reakcí s hydroxidy alkalických kovů, hydroxidy kovů alkalických zemin, organickými aminy, o sobě známým způsobem.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R a/nebo R¹ 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, například s opticky aktivní zásadou, například s opticky aktivním threo-1-(p-nitrofenyl)-2-aminopropan-1,3-diolem, načež se takto vzniklé členy dvojice diastereomerní soli oddělí od sebe na základě svých odlišných vlastností (například krystalizací) a pak se ze solí reakcí se silnou zásadou uvolní opticky aktivní antipod obecného vzorce I.

Dusíkaté sloučeniny použité jako výchozí látky jsou zčásti známy. Výchozí sloučeniny obecného vzorce II jsou známy z dosavadního stavu techniky (Arzneimittelforschung, 22, str. 815, 1972) nebo se mohou připravit analogickými 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 jich použít v humánní a veterinární medicíně. 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[®]], 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 kryších. Výsledky testů jsou shrnuty v tabulce I.

T a b u l k a 1

Testovaná sloučenina z příkl. č.	ED ₅₀ i.v.	Test PCA	Churchův test	
		$\mu\text{mol.kg}^{-1}$ p.o.	ED ₅₀ i.v.	$\mu\text{mol.kg}^{-1}$
1	0,60	1,2	0,31	
dinatriumchromo- glykolát	1,00	neúčinný	0,84	

Farmakologické údaje

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

T a b u l k a 2

Sloučenina	ED ₅₀ $\mu\text{mol.kg}^{-1}$ 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-etoxifyfenyl)- 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 patrné, že představitelé sloučenin připravených způsobem podle vynálezu jsou účinné i při orální aplikaci, na rozdíl od 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⁻¹p.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 spěn, vodných suspenzí nebo roztoků nebo injekčních roztoků či sirupů.

Tyto prostředky mohou obsahovat vhodná tuhá ředidla nebo nosiče, sterilní vodné rozpouštědlo nebo netoxické organické rozpouštědlo. K prostředku pro orální aplikaci je možno přidat sladidla nebo chuťové látky, používané pro takové 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 suspenze 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 izotonickém roztoku soli nebo glukózy.

Prostředky obsahující sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu se mohou aplikovat organismu pro léčení astma 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 prostředku a na účinnosti účinné složky. 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 vyplnou z dále uvedených příkladů, které vynález blíže objasňují, aniž by omezovaly jeho rozsah.

P ř í k l a d 1

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 v rozmezí 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 v rozmezí 267 až 268 °C.

P ř í k l a d 2

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 v rozmezí 10 až 15 °C uvádí suchý plynný chlorovodík. Po nasycení se roztok ponechá stát 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 vykrytlování 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 v rozmezí 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 3

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 dvě hodiny, načež se ochladí na teplotu místnosti a důkladně se 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 v rozmezí 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 4

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 přikapou 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.

Překrystalováním 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 v rozmezí 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 5

Ke 12 ml dimetylsulfoxidu 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 nechá stát při teplotě msítnosti 4 až 6 dní, 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 zbývajícimu 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) benzenem 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 v rozmezí 142 až 144 °C.

Analýza pro $C_{19}H_{20}N_4O_3$

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 v rozmezí 133 až 134 °C. Výtěžek činí 0,75 g

Analýza pro $C_{19}H_{20}N_4O_3$

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 6

Ve 100 ml etanolu se rozpustí 7,8 g (0,02 molu) etylesteru kyseliny 9-(fenyhydrazono)-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-(fenyhydrazono)-6-metyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-karboxylové o teplotě tání v rozmezí 205 až 207 °C.

Analýza pro $C_{16}H_{18}N_6O_2$

vypočteno:	C 58,89	H 5,56	N 25,57 %
nalezeno:	C 59,06	H 5,47	N 25,52 %

P ř í k l a d 7

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-(fenyhydrazono)-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 6-(fenyhydrazono)-6-metyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-yl octové o teplotě tání v rozmezí 161 až 162 °C.

P ř í k l a d 8

V 15 ml bezvodého etanolu se rozpustí 2,2 g (0,01 molu) kyseliny 9-hydroxy-6-metyl-4-oxo-6,7-dihydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-karboxylové. Ke vzniklému roztoku se přidá 0,012 molu N-aminopiperidinu. Reakční směs se zahřívá za míchání půl hodiny pod zpětným chladičem, načež se reakční směs odpaří za sníženého tlaku. Rozpuštěním zbytku v metanolu a přidáním 0,15 ml vodného roztoku kyseliny chloristé o hmotnostní koncentraci 70 %, odfiltrováním vyloučených krystalů a jejich promytím metanolem se získá chloristan kyseliny 6-metyl-9-(1-piperidinylimino)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-karboxylové o teplotě tání v rozmezí 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 9

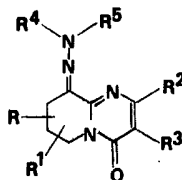
Roztok 1,05 g etylesteru kyseliny 9-[(4-metylfenylsulfonyl)oxyimino]-6-metyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-karboxylové a 0,47 g anilinu ve 20 ml xylenu se zahřívá 75 minut k varu, načež se reakční směs ochladí na teplotu místnosti, zfiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku 0,8 g zbytku se rozpustí v metanolu a chromatografuje na silikagelu (Merck 60 F - 254) v podobě desky, za použití směsi benzenu s metanolem (4:1) jakožto systém rozpouštědel. Skvrna odpovídající $R_f = 0,65$ se rozpustí v metanolu. Metanolvý roztok se odpaří, čímž se získá 100 mg etylesteru kyseliny 9-(fenylhydrazono)-6-metyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-karboxylové o teplotě tání v rozmezí 138 až 139 °C po překrystalování z etylacetátu.

P ř í k l a d 10

Roztok 2,1 g etylesteru kyseliny 9-[(4-metylfenylsulfonyl)oxyimino]-6-metyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-karboxylové a 1,08 g fenylhydrazinu ve 40 ml toluenu se zahřívá 1 hodinu k varu. Pak se reakční směs ochladí na teplotu místnosti a vyloučené krystaly se odfiltrují. Filtrát se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se rozpustí v 7 ml etanlového roztoku chlorovodíku v hmotnostní/objemové koncentraci 30 %. Sraženina hydrochloridu se odfiltruje, suspenduje ve 100 ml vody a pH suspenze se upraví na hodnotu 8 přidáním vodného roztoku uhlíčitanu sodného o hmotnostní/objemové koncentraci 20 %. Vyloučená olejová fáze se škrábáním o stěnu přivede ke krystalizaci, čímž se získá 1,4 g etylesteru kyseliny 9-(fenylhydrazono)-6-metyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-karboxylové, krystalující s 1 molem etanolu. Vodná fáze se protřepe chloroformem, roztok se vysuší a odpaří do sucha, čímž se získá dalších 3,3 g výše uvedeného produktu. Překrystalováním 1,7 g produktu ze 20 ml etylacetátu se získá etylester kyseliny 9-(fenylhydrazono)-6-metyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-karboxylové o teplotě tání v rozmezí 137 až 139 °C.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

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



(I),

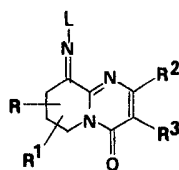
ve kterém

- 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 $\begin{array}{c} \text{C} \\ \parallel \\ \text{NHN}=\text{C}(\text{CH}_3)_2 \end{array}$ nebo skupinu vzorce $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array}$
 $-(\text{CH}_2)_m-\text{COOR}^8$, kde 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 nebo tetrazolylový 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 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 či alkanoylové části, dialkyl- nebo -alkanoylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v každé alkylové či alkanoylové části, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, zbytek sulfonové kyseliny, sulfonamid skupinu, alkanylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, fenylový zbytek, fenoxyskupinu, 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 6tičlenný 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 $\text{-N=CR}^6\text{R}^7$, 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 $\text{-(CH}_2\text{)}_5\text{-NH-}$,

jakož i jejich farmaceuticky vhodných solí, solvátů, stereoisomerů, opticky aktivních antipodů, geometrických isomerů a tautomerů,

vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II

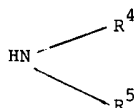


(II),

ve kterém

- R, R^1, R^2
 R^2 a R^3 mají výše uvedený význam a
 L znamená odštěpitelnou skupinu, například halogen, p-toluensulfonyloxyskupinu nebo hydroxylovou skupinu,

nechá reagovat s aminem obecného vzorce III



(III),

ve kterém

R^4 a R^5 mají výše uvedený význam, nebo s jeho solí,

popřípadě se esterová skupina nebo kyanoskupina ve vzniklé sloučenině obecného vzorce I zmýdelní nebo převede v amidovou nebo hydrazidovou skupinu kyseliny, nebo se vzniklá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^4 znamená vodík, benzoyluje, popřípadě se vzniklá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^4 a R^5 znamenají vodík, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce $O=CR^6R^7$, ve kterém R^6 a R^7 mají výše uvedený význam, a/nebo se vzniklá 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.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použije odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, popřípadě sloučenin obecných vzorců 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.

3. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačující se tím, že se reakce sloučeniny obecného vzorce II s aminem obecného vzorce III provádí v přítomnosti činidla vázajícího kyselinu.

4. Způsob podle bodu 3, vyznačující se tím, že jako činidla vázajícího kyselinu se použije uhličitany alkalického kovu, hydrogenuhličitany alkalického kovu, alkalické soli slabé organické kyseliny nebo nadbytku aminu obecného vzorce III.

5. Způsob podle bodů 1 až 4, vyznačující se tím, že se reakce provádí při teplotě 0 až 200 °C, s výhodou při teplotě místnosti, nebo při teplotě varu reakční směsi.