

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

241467
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 28 04 79

(21) (PV 2973-79)

(40) Zveřejněno 22 08 85

(45) Vydáno 15 09 87

[51] Int. Cl.⁴
C 07 D 471/04
//A 61 K 31/505

(72)

Autor vynálezu

HERMECZ ISTVÁN dr. dipl. ing.; MÉSZAROS ZOLTÁN dr. dipl. ing.;
BITTER ISTVÁN dr. dipl. ing.; HORVÁTH ÁGNES dipl. ing.;
VASVÁRI LELLE dipl. chem., BUDAPEŠT (MLR)

(73)

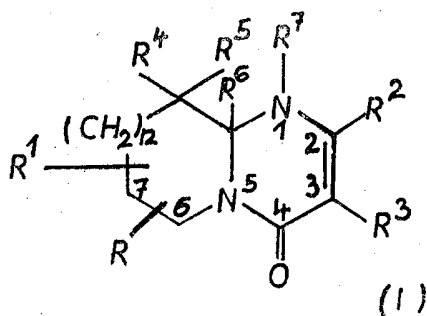
Majitel patentu

CHINOLIN GYÓGYSZER ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA RT.,
BUDAPEŠT (MLR)

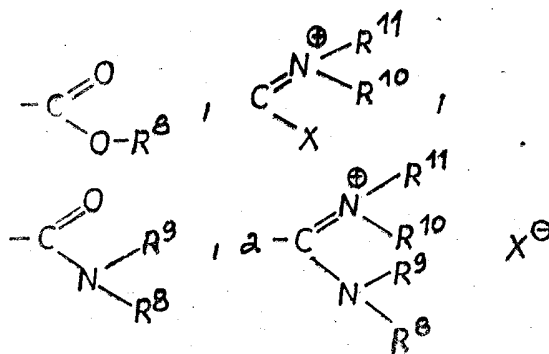
(54) Způsob výroby nových kondenzovaných derivátů pyrimidinu

1

Vynález se týká způsobu výroby nových kondenzovaných derivátů pyrimidinu obecného vzorce I



2



kde znamenají

R, R¹ a R² vodík nebo C₁- až C₄-alkyl,
R³ vodík, C₁- až C₄-alkyl, fenyl, karboxy-
skupinu, karboxylát alkalického kovu, al-
koxykarbonyl s 1 až 9 atomy uhlíku v alky-
lové části, karbamoyl nebo kyanoskupinu a
n znamená 0 nebo 1,

a) R⁷ znamená vodík, R⁵ a R⁶ společně
představují dodatečnou vazbu a R⁴ jednu ze
skupin

ve kterých značí

X halogen,

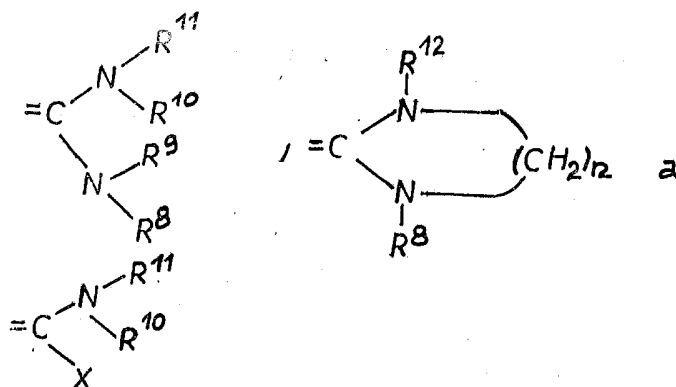
R⁸ vodík nebo C₁ až C₄-alkyl,

R⁹ vodík, C₁ až C₄-alkyl, popřípadě halo-
genem substituovaný C₆ až C₁₀-aryl,

R¹⁰ C₁ až C₄-alkyl, popřípadě atomem ha-
logenu, C₁ až C₄-alkylovou, C₁ až C₄-alkoxy-,
C₁ až C₄-alkoxykarbonylovou nebo nitrosku-
pinou substituovanou fenyllovou nebo nafty-
lovou skupinu a

R¹¹ C₁ až C₄-alkyl, nebo

b) R⁶ a R⁷ dohromady dodatečnou vazbu
a R⁴ a R⁵ společně jednu ze skupin



ve kterých

X, R⁸, R⁹ a R¹¹ mají shora uvedený význam, R¹² nezávisle na právě platném významu R⁸ je definováno jako R⁸ a

n znamená 1, 2, 3 nebo 4, jakož i jejich optických antipodů a solí.

Zejména s výhodou se vyrábí ty sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých n znamená 1, R¹ vodík nebo C₁ až C₄-alkyl, především methyl, R² vodík nebo C₁- až C₄-alkyl a R³ karboxyskupinu, methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl nebo karbamoyl.

Pod pojmem C₁- až C₄-alkyl se rozumí alkylové skupiny s lineárním nebo rozvětveným řetězcem. Výraz popřípadě substituovaný C₆- až C₁₀-aryl znamená jednoduše popřípadě vícenásobně substituovanou fenyllovou nebo naftyllovou skupinu, přičemž substituenty mohou být stejné nebo různé a rozumí se jimi C₁- až C₄-alkyl, C₁- až C₄-alkoxyskupina, aminoskupina, hydroxyskupina, karboxyskupina, derivát skupiny karboxylové kyseliny, nitroskupina nebo halogen.

C₁- až C₄-alkoxyskupina zahrnuje při tom lineární nebo rozvětvené alkokyskupiny. Pod pojmem derivát skupin karboxylových kyselin se rozumí alkoxykarbonyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části, nitril, aminokarbonyl, který může být rovněž substituován na aminokyselině C₁- až C₄-alkylem, C₁- až C₄-acylem, dialkylaminomethylaminoskupinou s 1 až 4 atomy v alkylové části, nebo karbohydrazid.

Sloučeniny obecného vzorce I, které obsahují skupiny karboxylové kyseliny, mohou tvořit soli s alkalickými kovy, například sodné nebo draselné soli, amonné soli, soli kovů alkalických zemin, například soli vápenaté nebo hořečnaté nebo soli s aminy (například triethylamin).

Část sloučenin obecného vzorce I vykazuje i cennou biologickou aktivitu, druhá část může sloužit pro výrobu cenných biologicky aktivních sloučenin.

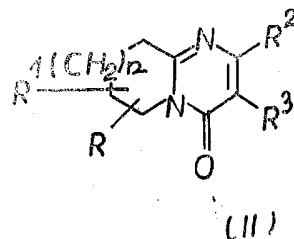
Nové sloučeniny obecného vzorce I se mohou používat především jako farmaceutické meziprodukty. Sloučeniny se mohou nechat dále zreagovat s aryldiazoniovými solemi například na deriváty pyrido[1,2-a]pyrimidinu, substituované v poloze 9 hydrazo-

novou skupinou, které jsou konečnými produkty vykazujícími paletu farmaceutických účinků, například antialergické účinky.

Někteří zástupci sloučenin obecného vzorce I jsou rovněž antagonisty prostaglandinu (PG), a vykazují analgetické, antiarteriosklerotické, trankvilizační nebo jiné účinky.

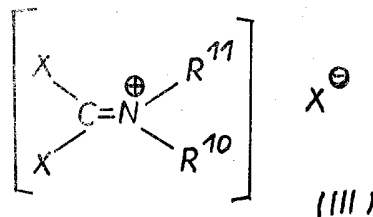
Je již známo, že deriváty 2-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-9-karboxylové kyseliny se dají vyrobit katalytickou hydrogenací odpovídajících nenasycených sloučenin (J. Het. Chem. 13, 797 [1976]).

Vynález spočívá na překvapivém poznatku, že methylenová skupina kondenzovanáho derivátu pyrimidinu obecného vzorce II



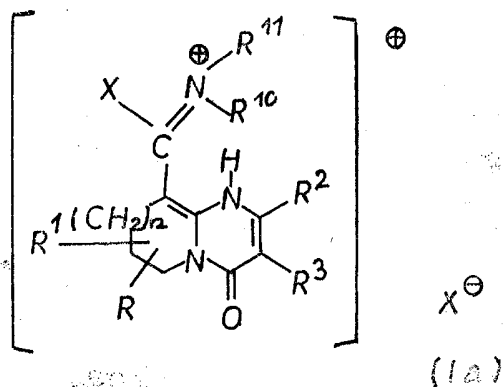
která vzhledem k atomům dusíku zaujímá polohu β, obsahuje aktivní vodíky, které se mohou zúčastnit elektrofilních substitučních reakcí.

Podstata způsobu podle vynálezu spočívá v tom, že se nechá zreagovat takový kondenzovaný derivát pyrimidinu obecného vzorce II, ve kterém R, R¹, R², R³ a n mají shora uvedený význam, s dihalogenmethylenimmoniumhalogenidem obecného vzorce III

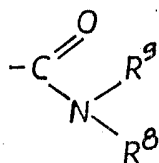


ve kterém

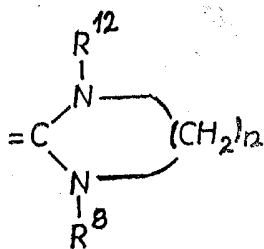
X, R¹⁰ a R¹¹ mají shora uvedený význam, a získané sloučeniny obecného vzorce Ia



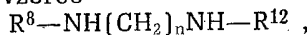
kde X, R, R¹, R², R³, R¹⁰, R¹¹ a n mají shora uvedený význam, popřípadě pro výrobu sloučeniny obecného vzorce I, kde R, R¹, R², R³ a n mají shora definovaný význam, R⁷ znamená vodík, R⁵ a R⁶ společně představují vazbu a R⁴ reprezentuje skupinu



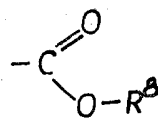
ve které R⁸ a R⁹ mají shora uvedený význam, se nechá zreagovat s alkoholem C₁ až C₄, obsahujícím vodu, nebo pro výrobu sloučeniny obecného vzorce I, kde R, R¹, R², R³ a n mají shora definovaný význam, R⁶ a R⁷ společně tvoří dodatečnou vazbu a R⁴ a R⁵ společně představují skupinu



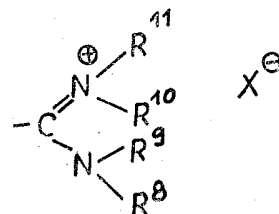
ve které jsou R⁸, R¹² a n definovány stejně jako shora, se nechá zreagovat s diaminem obecného vzorce



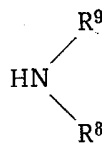
kde R⁸, R¹² a n mají shora uvedený význam, s výhodou v přítomnosti inertního rozpouštědla, nebo pro výrobu sloučeniny obecného vzorce I, kde R, R¹, R², R³ a n jsou definovány stejně jako shora, R⁷ je vodík, R⁵ a R⁶ společně představují dodatečnou vazbu a R⁴ reprezentuje skupinu



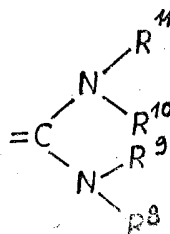
ve které R⁸ znamená C₁- až C₄-alkyl, se nechá zreagovat s alkoholem s 1 až 4 atomy uhlíku v přítomnosti alkanoátu alkalického kovu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo pro výrobu sloučeniny obecného vzorce I, kde R, R¹, R², R³ a n mají shora definovaný význam, R⁷ je vodík, R⁵ a R⁶ společně představují dodatečnou vazbu a R⁴ reprezentuje skupinu



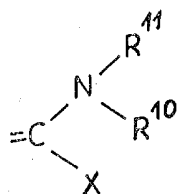
ve které X, R⁸, R⁹, R¹⁰ a R¹¹ mají shora uvedený význam, se nechá zreagovat s primárním nebo sekundárním aminem obecného vzorce



kde R⁸ a R⁹ jsou definovány jako shora, v přítomnosti inertního rozpouštědla, a takto získaná sloučenina pro výrobu sloučeniny obecného vzorce I, kde R, R¹, R², R³ a n mají shora definovaný význam, R⁶ a R⁷ dohromady představují dodatečnou vazbu a R⁴ a R⁵ společně jsou skupina



ve kterém R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ mají shora uvedený význam, se zpracuje popřípadě s bazickou reagentií, s výhodou s uhličitánem alkalického kovu nebo hydrogenuhličitánem alkalického kovu, nebo pro výrobu sloučeniny obecného vzorce I, kde R, R¹, R², R³ a n jsou definovány jako shora, R⁶, R⁷ dohromady představují dodatečnou vazbu s R⁴ a R⁵ společně jsou skupina

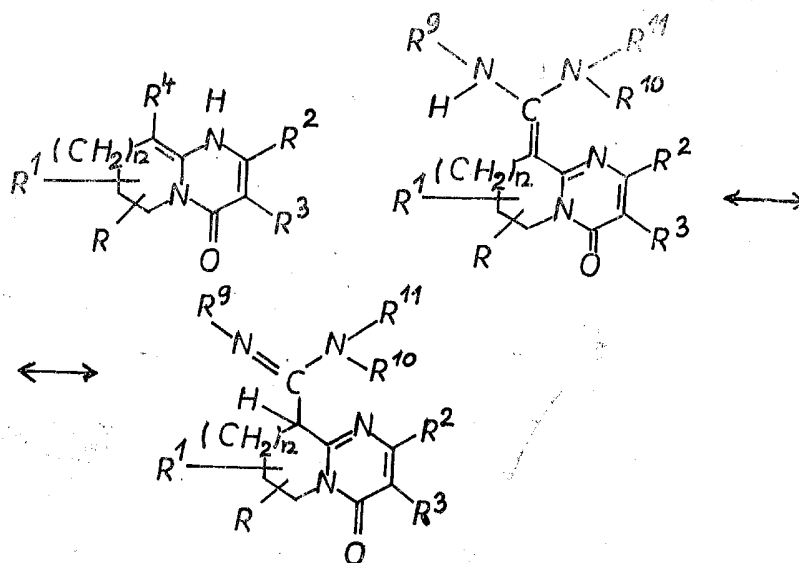


ve které X, R¹⁰ a R¹¹ mají shora definovaný význam, se nechá zreagovat s trialkylami-nem s 1 až 4 atomy uhlíku v přítomnosti

rozpouštědla, které je s ohledem na reakci inertní, s výhodou etheru.

V získané sloučenině obecného vzorce I se skupina přítomná jako substituent R³ převede v jinou skupinu, v rozsahu významu R³ a/nebo se získaná sloučenina převede ve farmaceuticky vhodnou sůl nebo se ze své soli uvolní a/nebo se popřípadě získaný racemát obecného vzorce I rozdělí ve své optické antipody.

Vyrobené sloučeniny obecného vzorce I mohou existovat v tautomerních formách, například podle následujících vzorců:



Na přítomných substituentech je závislé, zda existuje převážně jedna z tautomerních forem, nebo zda eventuálně 2 tautomerní formy tvoří za určitých okolností rovnovážnou směs, kde množství jednotlivých komponent lze prokázat i spektroskopickými metodami. Mezi jednotlivými tautomerními formami je možná i geometrická isomerie (Z, E). Vynález zahrnuje i výrobu možných geometrických isomerů a výrobu racemických směsí nebo opticky aktivních forem sloučenin obecného vzorce I.

S výhodou se reakce kondenzovaného derivátu pyrimidinu obecného vzorce II, kde R, R¹, R², R³ a n mají shora definovaný význam, s dihalogenmethylenimmoniumhalogenidem obecného vzorce III, kde X, R¹⁰ a R¹¹ mají shora uvedený význam, provádí v přítomnosti rozpouštědla, které je vůči reakci inertní.

Při provádění způsobu podle vynálezu se sloučenina obecného vzorce II, popřípadě rozpuštěná v inertním rozpouštědle, přidá k roztoku dihalogenmethylenimmoniumhalogenidu v inertním rozpouštědle a reakční směs se zahřívá za účelem kvantitativního ukončení reakce. Při izolaci sloučenin obecného vzorce Ia se reakční směs s výhodou zahustí za sníženého tlaku a zbytek se nechá vykrystalovat.

Jako inertní rozpouštědla přichází přitom v úvahu uhlovodíky, s výhodou benzen, toluen, xylen, chlorované uhlovodíky, s výhodou chloroform, dichlormethan, chlorbenzen atd.

Zejména se jako výhodné inertní rozpouštědlo používá popřípadě halogenovaný aromatický uhlovodík.

Reakce se s výhodou provádí při teplotě v rozmezí 0 až 180 °C, zejména pak při 10 až 120 °C.

Při reakci s alkoholem obsahujícím vodu se s výhodou používají alifatické alkoholy. Reakce se s výhodou provádí při 0 až 150 °C, zejména pak při teplotě varu alkoholu.

Podle jedné z výhodných forem provedení způsobu podle vynálezu se sloučenina obecného vzorce Ia, kde X, R, R¹, R², R³, R¹⁰, R¹¹ a n mají shora uvedený význam, zpracuje s alkoholem v přítomnosti alkanoátu alkalického kovu při teplotě 0 až 150 °C.

Jako alkoholy jsou vhodné alifatické alkoholy a aralkylalkoholy. Jako alkanoáty alkalického kovu jsou zejména vhodné soli alkalických kovů s alifatickými karboxylovými kyselinami. Je možné také použít octan sodný a octan draselný jako alkanoát alkalického kovu.

Podle jedné z výhodných forem provede-

ní způsobu podle vynálezu se nechá zreagovat sloučenina obecného vzorce Ia, kde X, R¹, R², R³, R¹⁰, R¹¹ a n mají shora uvedený význam, s primárním nebo sekundárním aminem při teplotě v rozmezí 0 až 150 °C, s výhodou při teplotě varu použitého inertního rozpouštědla. Jako inertní rozpouštědla se mohou používat aromatické uhlovodíky, například benzen, toluen, atd., halogenované uhlovodíky, například chloroform, tetrachlormethan, chlorbenzen atd.

Na 1 mol výchozí sloučeniny obecného vzorce Ia se s výhodou použije 1 až 5 molů, s výhodou 1,9 až 2,9 molů amoniaku nebo aminu.

Získaná sloučenina obecného vzorce I se může nechat dále zreagovat použitím uhlíčitanu, hydrogenuhlíčitanu alkalického kovu, hydroxidu alkalického kovu nebo trialkylaminu.

Pro reakci s diaminem se využívají dále uvedené reakční podmínky.

Získaná sloučenina obecného vzorce Ia se může nechat zreagovat i bez izolace, například s aminem, a takto převést ve sloučeninu obecného vzorce I.

Kondenzované deriváty pyrimidinu používané jako výchozí látky se mohou vyrobit metodami, popsanými v maďarských patentech č. 156 119, 158 089, 162 384, 162 373, 166 577, jakož i v nizozemské zveřejněné patentové přihlášce č. 72 12 286, naproti čemuž sloučeniny obecného vzorce III, jakož i činidla používaná k jejich výrobě, jsou obvyklými komerčními produkty.

Jestliže se sloučenina obecného vzorce I má použít jako farmaceuticky účinná látka, je možné podávat v závislosti na oblasti použití pacientům dávku 1 až 1 500 mg pro die jednou denně nebo v dávkách rozdělených během dne.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou formulovat jako dražé, tablety, suspense, injekce, kapsle, prášky, čípky nebo v jiných formách, přičemž se mohou přidávat látky podporující rozpadnutí a jiné nosiče.

Vynález bude dále vysvětlen blíže pomocí následujících příkladů, aniž by se vynález tím omezoval pouze na tyto příklady.

Příklad 1

Ke směsi 16,3 g fosgen-N,N-dimethylimmoniumchloridu v 50 ml dichlormethanu se za míchání přikape roztok 23,6 g 3-ethoxykarbonyl-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinu ve 30 ml dichlormethanu a směs se míchá 3 hodiny. Rozpouštědlo se oddestiluje a zbytek se nechá vykristalovat z etheru; 35,2 g silně hygroskopického 3-ethoxykarbonyl-6-methyl-9-[(chlor-N,N-dimethylimmonio)methylen]-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinchloridu se suší ve vakuu.

Analýza pro C₁₅H₂₀N₃O₃Cl₂:

vyp.: Cl_{loz.} 19,6 %,

nal.: Cl_{loz.} 19,4 %.

Příklad 2

Roztok 1,8 g 3-ethoxykarbonyl-6-methyl-9-[(chlor-N,N-dimethylimmonio)methylen]-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinchloridu a 5 mmolů octanu sodného v 5 ml bezvodého ethanolu se nechá stát 24 hodin při teplotě místnosti, vyloučený chlorid sodný se odfiltruje a filtrát se zahustí. Zbytek se rozpustí ve vodě a hodnota pH roztoku se nastaví přidávkem hydrogenuhlíčitanu sodného na 7. Vyloučené krystaly se odfiltrují, promyjí vodou a suší. Získá se 0,92 g (60 % teor.) 3,9-diethoxykarbonyl-6-methyl-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinu, který taje při 138 až 140 °C.

Analýza pro C₁₅H₂₀N₂O₅:

vypočteno:

58,43 % C, 6,54 % H, 9,09 % N,

nalezeno:

58,65 % C, 6,53 % H, 9,06 % N.

Příklad 3

Roztok 1,8 g 3-ethoxykarbonyl-6-methyl-9-[(chlor-N,N-dimethylimmonio)methylen]-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinchloridu a 5 mmolů octanu sodného v 5 ml bezvodého methanolu se nechá stát 24 hodin při teplotě místnosti, vyloučený chlorid sodný se odfiltruje a filtrát se zahustí. Zbytek se rozpustí ve vodě a hodnota pH roztoku se nastaví uhlíčitanem sodným na 7. Vyloučené krystaly se odfiltrují, promyjí vodou a suší. Získá se 0,96 g (65 % ter.) 3-ethoxykarbonyl-6-methyl-9-methoxykarbonyl-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinu, který taje při 136 až 139 °C.

Analýza pro C₁₄H₁₈N₂O₅:

vypočteno:

57,14 % C, 6,17 % H, 9,52 % N,

nalezeno:

57,00 % C, 6,25 % H, 9,52 % H.

Příklady 4 až 9

K roztoku 3,65 g 3-ethoxykarbonyl-6-methyl-9-[(chlor-N,N-dimethylimmonio)methylen]-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinchloridu v 15 ml bezvo-

dého dichlormethanu se přidá 0,02 molu aminu a reakční směs se jednu hodinu zahřívá až k varu. Po ochlazení se vyloučený aminhydrochlorid odfiltruje. Filtrát se zahustí. Olejovitý, krystalující zbytek se ne-

chá vykrystalovat z etheru. Získané krystaly se odfiltrují, promyjí etherem a suší. Produkt se nechá překrystalovat z bezvodého ethanolu. Získané produkty a jejich charakteristická data lze seznat z tabulky 1:

TABULKA 1

příklad č.	amin	produkt	výtěžek %	teplota tání [°C]	sumární vzorec
4	anilin	3-ethoxykarbonyl-6-methyl-9-[N-fenyl-N',N'-dimethylformamidinium]-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinchlorid	74	236 až 239 (rozklad)	C ₂₁ H ₂₇ N ₄ O ₃ Cl
5	4-chloranilin	3-ethoxykarbonyl-6-methyl-9-[N-(4-chlorfenyl)-N',N'-dimethylformamidinium]-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinchlorid	75	230 až 232 (rozklad)	C ₂₁ H ₂₆ N ₄ O ₃ Cl ₂
6	4-methylanilin	3-ethoxykarbonyl-6-methyl-9-[N-(4-methylfenyl)-N',N'-dimethylformamidinium]-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinchlorid	81	225 až 226 (rozklad)	C ₂₂ H ₂₉ N ₄ O ₃ Cl
7	4-methoxyanilin	3-ethoxykarbonyl-6-methyl-9-[N-(4-methoxyfenyl)-N',N'-dimethylformamidinium]-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinchlorid	38	222 až 224 (rozklad)	C ₂₂ H ₂₉ N ₄ O ₄ Cl
8	2-naftylamin	3-ethoxykarbonyl-6-methyl-9-[N-(2-naftyl-N',N'-dimethylformamidinium)-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinchlorid	68	234 až 235	C ₂₅ H ₂₉ N ₄ O ₃ Cl
9	2-methoxykarbo-nylanilin	3-ethoxykarbonyl-6-methyl-9-[N-(2-methoxykarbonylfenyl)-N',N'-dimethylformamidinium]-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinchlorid	63	210 až 211 (rozklad)	C ₂₃ H ₂₉ N ₄ O ₅ Cl

(pokračování tabulky 1)

příklad č.	elementární analýza		
	% C	vypočteno nalezeno % H	% N
4	60,30	6,45	13,40
	60,08	6,54	13,42
5	55,60	5,74	12,35
	54,95	5,73	12,26
6	61,10	6,70	12,92
	60,83	6,81	12,79
7	58,95	6,47	12,50
	58,58	6,65	12,58
8	64,10	6,19	11,95
	63,69	6,17	11,82
9	57,91	6,09	11,75
	57,33	6,09	11,76

Příklad 10

K vodnému roztoku 4,2 g 3-ethoxykarbonyl-6-methyl-9-(N-fenyl-N'-dimethylformamidino)-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinchloridu se přidá 20 M roztoku uhličitane draselného. Vyloučené krystaly se odfiltrují, promyjí vodou a suší. Získá se 3,4 g (89 % teor.) 3-ethoxykarbonyl-6-methyl-9-(N-fenyl-N'-dimethylformamidino)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinu, který po překrystalování z ethanolu taje při 193 až 195 °C.

Analýza pro $C_{21}H_{26}N_4O_3$:

vypočteno:

65,98 % C, 6,81 % H, 14,65 % N,

nalezeno:

65,89 % C, 6,79 % H, 14,69 % N.

Příklad 11

Ke směsi 22,1 g fosgen-N-methyl-N-fenylimmoniumchloridu v 50 ml dichlormethanu se přikape roztok 23,6 g 3-ethoxykarbonyl-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinu ve 30 ml dichlormethanu a reakční směs se zahřívá 3 hodiny k varu. Po odpaření směsi se zbytek krystaluje z etheru. Získá se 41,2 g silně hygroscopického 3-ethoxykarbonyl-6-methyl-9-[(chlor-N-methyl-N-fenylimmonio)methylen]-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinchloridu, který se suší ve vakuu.

Analýza pro $C_{20}H_{23}N_3O_3Cl_2$:

vypočteno:

8,36 % $Cl_{tot.}$,

nalezeno:

8,45 % $Cl_{tot.}$.

Příklad 12

K roztoku 3-ethoxykarbonyl-6-methyl-9-[(chlor-N-methyl-N-fenylimmonio)methylen]-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinchloridu ve 20 ml bezvodého dichlormethanu se přidá 0,2 ml anilinu a reakční směs se zahřívá 1 hodinu k varu. Po ochlazení se vyloučený anilinhydrochlorid odfiltruje. Matečný louh obsahující dichlormethan se zahustí. Zbytek se nechá vykřystalovat z etheru. Vyloučené krystaly se odfiltrují, promyjí etherem a suší. Získá se 25,9 g (54 % teor.) 3-ethoxykarbonyl-6-methyl-9-(N',N'-difenyl-N-methylformamidinium)-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinchloridu, který po překrystalování z ethanolu taje za rozkladu při 186 až 188 °C.

Analýza pro $C_{26}H_{29}N_4O_3Cl$:

vypočteno:

64,95 % C, 6,04 % H, 11,66 % N,

nalezeno:

64,76 % C, 6,09 % H, 11,26 % N.

Příklad 13

K vodnému roztoku 24 g 3-ethoxykarbonyl-6-methyl-9-(N,N'-difenyl-N-methylformamidinium)-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyridinchloridu se přidá 20 M roztoku uhličitane draselného. Vyloučené krystaly se odfiltrují, promyjí vodou a suší. Získá se 16,7 g (75 % teor.) 3-ethoxykarbonyl-6-methyl-9-(N,N'-difenyl-N-methylformamidino)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinu, který po překrystalování z ethanolu taje při 199 až 202 °C.

Analýza pro $C_{26}H_{28}N_4O_3$:

vypočteno:

70,25 % C, 6,31 % H, 12,61 % N,

nalezeno:

69,97 % C, 6,27 % H, 12,42 % N.

Příklad 14

K roztoku 21 g 3-ethoxykarbonyl-6-methyl-9-[(chlor-N-methyl-N-fenylimmonio)methylen]-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinchloridu ve 20 ml bezvodého dichlormethanu se přidá 0,2 molu 4-chloranilinu a reakční směs se zahřívá jednu hodinu k varu. Po ochlazení se vyloučený 4-chloranilinhydrochlorid odfiltruje. Matečný louh obsahující dichlormethan se zahustí. Získaný 3-ethoxykarbonyl-6-methyl-9-[N-(4-chlorfenyl)-N'-fenyl-N'-methylformamidinium]-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinchlorid se rozpustí ve vodě a k roztoku se přidá 20 M roztoku uhličitane draselného. Vyloučené krystaly se odfiltrují, promyjí vodou a suší. Získá se 13,3 g (55,5 % teor.) 3-ethoxykarbonyl-6-methyl-9-[N-(4-chlorfenyl)-N'-fenyl-N'-methylformamidino]-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinu, který po překrystalování z ethanolu taje při 194 až 196 °C.

Analýza pro $C_{26}H_{27}N_4O_3Cl$:

vypočteno:

65,15 % C, 5,65 % H, 11,71 % N,

nalezeno:

64,85 % C, 5,83 % H, 11,66 % N.

Příklad 15

K roztoku 21 g 3-ethoxykarbonyl-6-methyl-9-[(chlor-N-methyl-N-fenylimmonio)methylen]-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinchloridu v bezvodém dichlormethanu se přidá 0,2 molu 4-methylanilinu a reakční směs se zahřívá jednu hodinu k varu. Po ochlazení se vyloučený 4-methylanilinhydrochlorid odfiltruje. Filtrát dichlormethanu se zahustí. Získaný 3-ethoxykarbonyl-6-methyl-9-[N-(4-methylfenyl)-N'-fenyl-N'-methylformamidinium]-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyridinchlorid se rozpustí ve vodě. K vodnému roztoku se přidá 20 M roztoku uhličitane draselného. Vyloučené krystaly se odfiltrují, promyjí vodou a suší. Získá se 14,7 g (64 % teor.) 3-ethoxykarbonyl-6-methyl-9-[N-(4-methylfenyl)-N'-fenyl-N'-methylformamidino]-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinu, produkt taje po překrystalování z ethanolu při 161 až 163 °C.

Analýza pro $C_{27}H_{30}N_4O_3$:

vypočteno:

70,75 % C, 6,56 % H, 12,21 % N,

nalezeno:

70,35 % C, 6,62 % H, 11,91 % N.

Příklad 16

Roztok 1,8 g 3-ethoxykarbonyl-6-methyl-9-[(chlor-N,N-dimethylimmonio)methylen]-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinchloridu v 5 ml ethanolu se zahřívá 30 minut k varu. Po ochlazení se vyloučené krystaly odfiltrují, promyjí alkoholem a suší. Získá se 1,08 g (63 % teor.) 3-ethoxykarbonyl-6-methyl-9-(N,N-dimethylaminokarbonyl)-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinhydrochloridu, který po překrystalování z ethanolu taje při 166 až 168 °C za rozkladu.

Analýza pro $C_{15}H_{22}N_3O_4Cl$:

vypočteno:

52,40 % C, 6,45 % H, 12,22 % N, 10,31 % Cl,

nalezeno:

52,18 % C, 6,58 % H, 12,30 % N, 10,45 % Cl.

Příklad 17

1,0 g 3-ethoxykarbonyl-6-methyl-9-(2-imidazoliden)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2a]pyrimidinu se rozpustí v 10 ml ethanolu. Roztok se nasýtí plynným chlorovodíkem a zahustí. Zbytek se krystaluje ze směsi etheru a ethanolu. Získá se 0,9 g 3-ethoxykarbonyl-6-methyl-9-(2-imidazoli-

den)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-bis-hydrochloridu, který taje za rozkladu při 190 °C.

Analýza pro $C_{15}H_{20}N_4O_3Cl_2$:

vypočteno:

59,15 % C, 5,90 % H, 18,40 % N,

nalezeno:

58,91 % C, 5,85 % H, 18,35 % N.

Příklad 18

3,6 g 3-ethoxykarbonyl-6-methyl-9-[(chlor-N,N-dimethylimmonio)methylen]-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinchloridu se míchá s 1,2 g ethylendiaminu ve 40 ml dimethylformamidu při 40 °Celsia. Po ochlazení vyloučené krystaly se odfiltrují, promyjí vodou a suší. Získá se 1,0 g 3-ethoxykarbonyl-6-methyl-9-(2-imidazoliden)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinu, který taje při 252 až 254 °C.

Příklad 19

Ve 20 ml ethanolu se rozpustí 1,6 g hydroxidu draselného. K ethanolickému roztoku hydroxidu draselného se přidá ethanolický roztok 3,6 g 3-ethoxykarbonyl-9-(fenylaminokarbonyl)-5-methyl-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinu. Reakční směs se zahřívá 30 hodin k varu a po ochlazení vyloučené krystaly se odfiltrují, promyjí chloroformem a suší. Získá se 3,1 g kalium-9-(fenylaminokarbonyl)-6-methyl-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-karboxylátu, který taje při 276 až 280 °C za rozkladu.

Analýza pro $C_{17}H_{16}N_3O_4K$:

vypočteno:

55,83 % C, 4,41 % H, 11,50 % N,

nalezeno:

56,02 % C, 4,50 % H, 11,42 % N.

Příklad 20

3,1 g kalium-9-(fenylaminokarbonyl)-6-methyl-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-karboxylátu se rozpustí za zahřívání ve 250 ml vody. Hodnota pH roztoku se nastaví při 40 až 50 °C 38 M roztokem kyseliny chlorovodíkové na 1. Krystaly, vyloučené z ochlazené směsi se odfiltrují, promyjí vodou a suší. Získá se 9-(fenylaminokarbonyl)-3-karboxy-6-methyl-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin ve výtěžku 25 % teorie.

Analýza pro $C_{17}H_{17}N_3O_4$:

vypočteno:

62,37 % C, 5,24 % H, 12,84 % N,

nalezeno:

62,18 % C, 5,18 % H, 12,45 % N.

Příklad 21

2 g 6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinu se nechá zreagovat s fosgen-N,N-dimethylimmoniumchloridem způsobem uvedeným v příkladě 1. Získá se silně hygroskopický 6-methyl-9-[(chlor-N,N-dimethylimmonio)methylen]-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinchlorid, který se suší ve vakuu.

Analýza pro $C_{12}H_{17}N_3OCl_2$:

vypočteno:

12,22 % $Cl_{\text{iont.}}$

nalezeno:

12,10 % $Cl_{\text{iont.}}$

Příklad 22

6-methyl-9-[(chlor-N,N-dimethylimmonio)methylen]-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinchlorid se zahřívá 30 minut v ethanolu. Reakční směs se zahustí a získaný 6-methyl-9-(N,N-dimethylaminokarbonyl)-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinhydrochlorid se převede známým způsobem ve volnou bázi. Báze se překrystaluje z petroletheru. Získá se 6-methyl-9-(N,N-dimethylaminokarbonyl)-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin.

Analýza pro $C_{12}H_{17}N_3O_2$:

vypočteno:

61,26 % C, 7,28 % H, 17,86 % N,

nalezeno:

61,40 % C, 7,11 % H, 17,69 % N.

3-kyano-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin se nechá zreagovat analogicky jako v příkladu 1 s fosgen-N,N-dimethylimmoniumchloridem. Získá se silně hygroskopický 3-kyano-6-methyl-9-[(chlor-N,N-dimethylimmonio)methylen]-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinchlorid.

Analýza pro $C_{13}H_{16}N_4OCl_2$:

vypočteno:

10,70 % $Cl_{\text{iont.}}$

nalezeno:

10,52 % $Cl_{\text{iont.}}$

Příklad 24

3-kyano-6-methyl-9-[(chlor-N,N-dimethylimmonio)methylen]-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinchlorid se zpracuje způsobem uvedeným v příkladu 16. Ethanolický roztok se zahustí a zbytek se krystaluje z ethylacetátu. Získá se 3-kyano-6-methyl-9-(N,N-dimethylaminokarbonyl)-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin, výtěžek 60 % teorie.

Analýza pro $C_{13}H_{16}N_4O_2$:

vypočteno:

59,98 % C, 6,20 % H, 21,51 % N,

nalezeno:

59,90 % C, 6,11 % H, 21,22 % N.

Příklad 25

3,4 g 3-ethoxykarbonyl-6-methyl-9-(N,N-dimethylaminokarbonyl)-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinhydrochlorid se rozpustí ve 20 ml vody. Roztok se neutralizuje 5 M roztokem natriumhydrogenuhlitanu. Reakční směs se vytřepe s chloroformem. Chloroformový roztok se suší síranem sodným, zfiltruje a zahustí. Zbytek se překrystaluje ze směsi ethanolu a vody. Získá se 2,1 g 3-ethoxykarbonyl-6-methyl-9-(N,N-dimethylaminokarbonyl)-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinu.

Analýza pro $C_{15}H_{21}N_3O_4$:

vypočteno:

58,60 % C, 6,90 % H, 13,66 % N,

nalezeno:

58,25 % C, 6,94 % H, 13,56 % N.

Příklad 26

3-ethoxykarbonyl-6-methyl-9-(N,N-dimethylaminokarbonyl)-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinu se rozpustí v ethanolu. K získanému roztoku se přidá 20 M roztok amoniaku a reakční směs se tři dny nechá stát v uzavřené nádobě. Vyložené krystaly se odfiltrují a promyjí ethanolom. Získá se 1,18 g 3-aminokarbonyl-6-methyl-9-(N,N-dimethylaminokarbonyl)-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinu, t. tání: 220 °C.

Analýza pro $C_{13}H_{18}N_4O$:

vypočteno:

56,09 % C, 6,53 % H, 20,12 % N,

nalezeno:

55,89 % C, 6,52 % H, 20,33 % N.

Příklad 27

3,9-diethoxykarbonyl-6-methyl-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin se zpracuje podle příkladu 26 s amoniakem v ethanolu. Získá se 1,51 g 3-aminokarbonyl-9-ethoxykarbonyl-6-methyl-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinu, který taje při 251 °C.

Analýza pro $C_{13}H_{17}N_3O_4$:

vypočteno:

57,12 % C, 6,28 % H, 15,30 % N

nalezeno:

56,98 % C, 6,12 % H, 15,50 % N.

Příklad 28

1,8 g 3-ethoxykarbonyl-6-methyl-9-[(chlor-N,N-dimethylimmonio)methylen]-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidindichloridu (vyrobeného podle příkladu 1) se suspenduje ve 20 ml etheru. K suspensi se za intenzivního míchání přikape 0,55 g triethylaminu. Vyloučený triethylaminohydrochlorid se odfiltruje. Získá se 1,33 g (81 % teor.) 3-ethoxykarbonyl-6-methyl-9-[(chlor-N,N-dimethylamino)methylen]-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinu, t. tání: 74 až 77 °C.

Analýza pro $C_{15}H_{20}N_3O_3Cl$:

vypočteno:

55,30 % C, 6,19 % H, 12,90 % N,

nalezeno:

55,25 % C, 6,10 % H, 12,98 % N.

Příklad 29

2,15 g 3-kyano-6-methyl-[(9-chlor-N,N-dimethylimmonio)methylen]-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinchloridu (vyrobený podle příkladu č. 23), se suspenduje ve 20 ml dioxanu. K suspenzi se přikape za intenzivního míchání 1,01 g triethylaminu. Vyloučený triethylaminohydrochlorid se odfiltruje. Ze zbylého dioxanového roztoku se po ochlazení odfiltrují vyloučené krystaly. Získá se 1,41 g 79 procent teor.) 3-kyano-6-methyl-9-[(chlor-N,N-dimethylamino)methylen]-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinu, který taje při 128 až 130 °C.

Analýza pro $C_{13}H_{15}N_4OCl$:

vypočteno:

56,02 % C, 5,42 % H, 20,10 % N.

nalezeno:

55,85 % C, 5,51 % H, 20,14 % N.

Příklad 30

3-ethoxykarbonyl-6-methyl-9-[(chlor-N-methyl-N-fenylimmonio)methylen]-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinchlorid (vyrobený podle příkladu 11) se suspenduje ve 20 ml etheru. K reakční směsi se za intenzivního míchání přikape 0,55 g triethylaminu. Vyloučený triethylaminohydrochlorid se odfiltruje. Krystaly vyloučené ze zbylého etherického roztoku po ochlazení se odfiltrují. Získá se 0,89 g [42 % teor.] 3-ethoxykarbonyl-6-methyl-9-[(chlor-N-methyl-N-fenylamino)methylen]-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinu, t. tání: 56 až 62 °C.

Analýza pro $C_{20}H_{22}N_3O_3Cl$:

vypočteno:

61,93 % C, 5,71 % H, 10,83 % N,

nalezeno:

62,02 % C, 5,80 % H, 10,75 % N.

Příklady 31 až 33

Pracuje se tak, jak je popsáno v příkladech 4 až 9. Olej získaný po odpaření směsi dichlormethanu se rozpustí ve vodě a neutralizuje uhlíčitánem sodným. Vyloučené krystaly se odfiltrují a překrystalují z ethanolu.

Příklad 31: jako amin se použije methylamin. Získá se 3-ethoxykarbonyl-6-methyl-9-(N-methyl-N',N'-dimethylformamidino)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin (výtěžek: 76 % teor.), t. tání 248 °C.

Analýza pro $C_{16}H_{24}N_4O_3$:

vypočteno:

59,98 % C, 7,55 % H, 17,48 % N,

nalezeno:

59,99 % C, 7,68 % H, 17,37 % N.

Příklad 32: jako amin se použije ethylamin. Získá se 3-ethoxykarbonyl-6-methyl-9-(N-ethyl-N',N'-dimethylformamidino)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin (výtěžek 81 % teor.), t. tání: 249° Celsia.

Analýza pro $C_{17}H_{16}N_4O_3$:

vypočteno:

61,05 % C, 7,83 % H, 16,75 % N,

nalezeno:

60,98 % C, 7,83 % H, 16,74 % N.

Příklad 33: jako amin se použije isopropylamin. Získá se 3-ethoxykarbonyl-6-me-

thyl-9-(N-isopropyl-N',N'-dimethylformamido)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido-[1,2-a]pyrimidin, t. tání: 244 až 247 °C.

Analýza pro $C_{18}H_{28}N_4O_5$:

vypočteno:

62,04 % C, 8,10 % H, 16,08 % N,

nalezeno:

62,15 % C, 8,00 % H, 16,14 % N.

Příklad 34

Postupuje se jako v příkladech 19 a 20,

avšak jako výchozí látka se použije 3-ethoxykarbonyl-9-[N-(4-methoxyfenyl)amino-karbonyl]-6-methyl-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin a získá se sloučenina s volnou skupinou karboxylové kyseliny v poloze 3 systému kruhu ve výtěžku 44 % teorie, t. tání: 101 až 202 °C.

Analýza pro $C_{18}H_{19}N_3O_5$:

vypočteno:

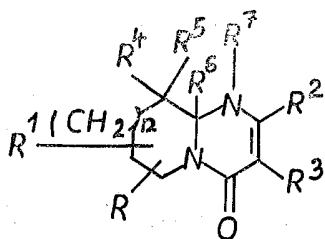
60,50 % C, 5,36 % H, 11,67 % N,

nalezeno:

60,38 % C, 5,19 % H, 11,85 % N.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových kondenzovaných derivátů pyrimidinu obecného vzorce I



(I)

kde znamenají

R, R¹ a R² vodík nebo C₁- až C₄-alkyl,
R³ vodík, C₁- až C₄-alkyl, fenyl, karboxy-
skupinu, karboxylát alkalického kovu, alko-
xykarbonyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alky-
lové části, karbamoyl nebo kyanoskupinu a
n znamená 0 nebo 1,

a) R⁷ znamená vodík, R⁵ a R⁶ společně
znamenají dodatečnou vazbu a R⁴ jednu ze
skupin

ve kterých znamenají

X halogen,

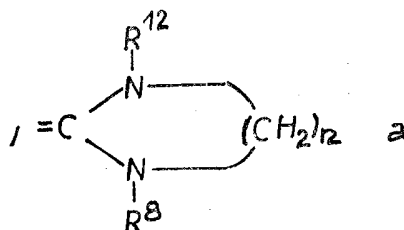
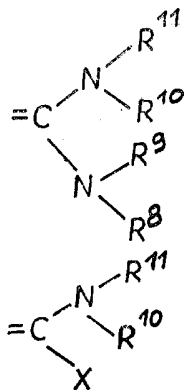
R⁸ vodík nebo C₁- až C₄-alkyl,

R⁹ vodík, C₁- až C₄-alkyl, popřípadě halo-
genem substituovaný C₆- až C₁₀-aryl,

R¹⁰ C₁- až C₄-alkyl, popřípadě atomem ha-
logenu, C₁- až C₄-alkylovou, C₁- až C₄-alko-
xy-, C₁- až C₄-alkoxykarbonylovou nebo ni-
troskupinu substituovanou fenyllovou nebo
naftyllovou skupinu a

R¹¹ C₁- až C₄-alkyl, nebo

b) R⁶ a R⁷ dohromady dodatečnou vazbu,
R⁴ a R⁵ společně jednu ze skupin

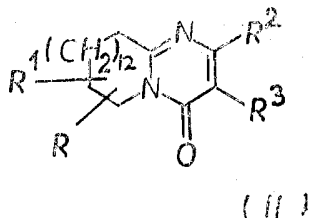


ve kterých

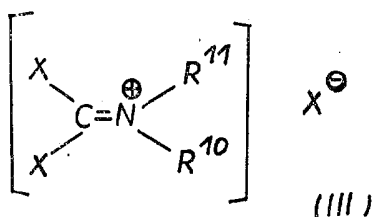
X, R⁸, R⁹, R¹⁰ a R¹¹ mají shora uvedený význam,

R¹² nezávisle na právě platném významu R⁸ je definováno jako R⁸ a

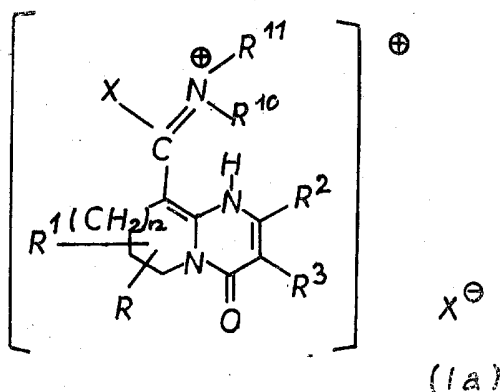
n znamená 1, 2, 3 nebo 4, jakož i jejich optických antipodů a solí, vyznačující se tím, že se kondenzovaný derivát pyrimidinu obecného vzorce II



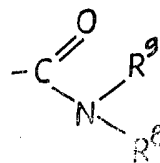
kde R, R¹, R², R³ a n mají shora uvedený význam, se nechá zreagovat s dihalogenmethylenimmoniumhalogenidem obecného vzorce III



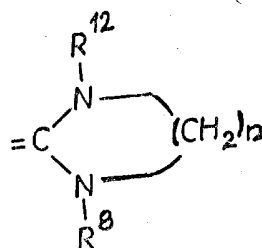
kde X, R¹⁰ a R¹¹ jsou definovány jako shora a získaná sloučenina obecného vzorce I a



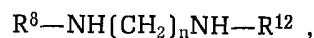
kde X, R, R¹, R², R³, R¹⁰, R¹¹ a n mají shora uvedený význam, popřípadě pro výrobu sloučeniny obecného vzorce I, kde R, R¹, R², R³ a n mají shora definovaný význam, R⁷ znamená vodík, R⁵ a R⁶ společně představují vazbu a R⁴ reprezentuje skupinu



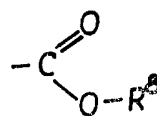
ve které R⁸ a R⁹ mají shora uvedený význam, se nechá zreagovat s alkoholem s 1 až 4 atomy uhlíku, obsahujícím vodu, nebo popřípadě pro výrobu sloučeniny obecného vzorce I, kde R, R¹, R², R³ a n mají shora definovaný význam, R⁶ a R⁷ společně tvoří dodatečnou vazbu a R⁴ a R⁵ společně představují skupinu



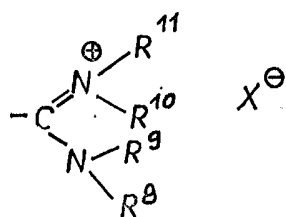
ve které jsou R⁸, R¹² a n definovány stejně jako shora, se nechá zreagovat s diaminem obecného vzorce



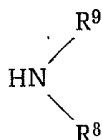
kde R⁸, R¹² a n mají shora uvedený význam, s výhodou v přítomnosti inertního rozpouštědla, nebo popřípadě pro výrobu sloučeniny obecného vzorce I, kde R, R¹, R², R³ a n jsou definovány stejně jako shora, R⁷ je vodík, R⁵ a R⁶ společně představují dodatečnou vazbu a R⁴ reprezentuje skupinu



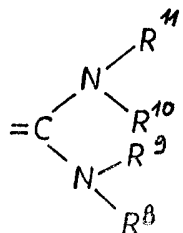
ve které R⁸ znamená C₁- až C₄-alkyl, se nechá zreagovat s alkoholem s 1 až 4 atomy uhlíku, v přítomnosti alkanoátu alkalického kovu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo popřípadě pro výrobu sloučeniny obecného vzorce I, kde R, R¹, R², R³ a n mají shora definovaný význam, R⁷ je vodík, R⁵ a R⁶ společně představují dodatečnou vazbu a R⁴ reprezentuje skupinu



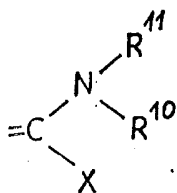
ve které X, R⁸, R⁹, R¹⁰ a R¹¹ mají shora uvedený význam, se nechá zreagovat s primárním nebo sekundárním aminem obecného vzorce



kde R⁸ a R⁹ jsou definovány jako shora, v přítomnosti inertního rozpouštědla a takto získaná sloučenina se popřípadě pro výrobu sloučeniny obecného vzorce I, kde R, R¹, R², R³ a n mají shora definovaný význam, R⁶ a R⁷ dohromady představují dodatečně vazbu a R⁴ a R⁵ společně jsou skupina



ve kterém R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹ mají shora uvedený význam, se zpracuje s bazickým činidlem, s výhodou uhličitánem alkalického kovu nebo popřípadě pro výrobu sloučeniny obecného vzorce I, kde R, R¹, R², R³ a n jsou definovány jako shora, R⁶ a R⁷ dohromady představují dodatečnou vazbu a R⁴ a R⁵ spolu tvoří skupinu



ve které X, R¹⁰ a R¹¹ jsou definovány jako shora, se nechá zreagovat s trialkylaminem s 1 až 4 atomy uhlíku, v přítomnosti rozpouštědla, inertního vůči reakci, s výhodou etheru, v získané sloučenině obecného vzorce I se popřípadě skupina přítomná jako substituent R³ převede v jinou skupinu ležící v rozmezí významu substituentu R³ a/nebo se popřípadě získaná sloučenina obecného vzorce I převede ve farmaceuticky nezávadnou sůl nebo se ze své soli uvolní a/nebo se popřípadě získaný racemát obecného vzorce I rozdělí ve své optické antipody.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce kondenzovaného derivátu pyrimidinu obecného vzorce II, kde R, R¹, R², R³ a n jsou definovány jako shora, s dihalogenmethylimmoniumhalogenidem obecného vzorce III, kde X, R¹⁰ a R¹¹ jsou definovány jako shora, provede v přítomnosti rozpouštědla, inertního vůči reakci.

3. Způsob podle bodů 1 a 2, vyznačující se tím, že se reakce provádí při teplotě v rozmezí od 0 do 180 °C.

4. Způsob podle bodů 1 až 3, vyznačující se tím, že se reakce sloučeniny obecného vzorce I, kde X, R, R¹, R², R³, R¹⁰, R¹¹ a n mají shora uvedený význam, s alkoholem s 1 až 4 atomy uhlíku v přítomnosti alkalického kovu s 1 až 4 atomy uhlíku, provádí při teplotě 0 až 150 °C.

5. Způsob podle bodů 1 až 3, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce Ia, kde X, R, R¹, R², R³, R¹⁰, R¹¹ a n mají shora uvedený význam, nechá zreagovat s primárním nebo sekundárním aminem obecného vzorce NHR⁸R⁹, kde R⁸ a R⁹ mají shora uvedený význam, při teplotě v rozmezí 0 až 150 °C, s výhodou při teplotě varu použitého inertního rozpouštědla.

6. Způsob podle bodů 1 až 3, a 5, vyznačující se tím, že se jako inertní rozpouštědlo použije popřípadě halogenovaný aromatický uhlovodík.