



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

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑪

646 971

⑯ Gesuchsnummer: 3663/80

⑬ Inhaber:
Chinoin Gyogyszer- és Vegyészeti Termékek
Gyara RT, Budapest IV (HU)

⑭ Anmeldungsdatum: 09.05.1980

⑯ Erfinder:
Hermecz, Istvan, Dr., Budapest (HU)
Breining, Tibor, Budapest (HU)
Vasvari, Lelle (-Debreczy), Dr., Budapest (HU)
Horvath, Agnes, Dr., Budapest (HU)
Mészáros, Zoltan, Dr., Budapest (HU)
Bitter, Istvan, Dr., Budapest (HU)
Kökösi, József, Dr., Budaörs (HU)

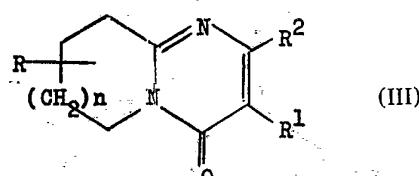
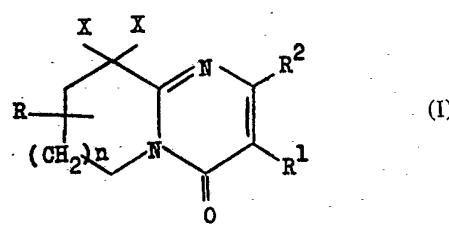
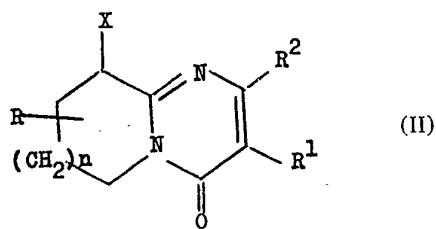
⑯ Patent erteilt: 28.12.1984

⑯ Patentschrift
veröffentlicht: 28.12.1984

⑯ Vertreter:
Kirker & Cie SA, Genève

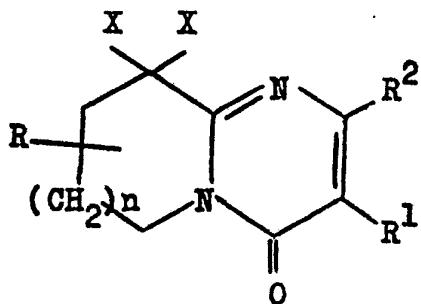
④ Dihalogen-substituierte anellierte Pyrimidin-4-on-Derivate und Verfahren zu ihrer Herstellung.

⑥ Verbindungen der Formel I, worin die Symbole die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, sind wirksam gegen Allergien, Asthma und Entzündungen. Man stellt sie her, indem man Verbindungen der Formel II halogeniert oder indem man Verbindungen der Formel III dihalogeniert.



PATENTANSPRÜCHE

1. Optisch aktive und racemische Verbindungen der allgemeinen Formel I



worin

R für Wasserstoff, eine niedere Alkyl- oder niedere Alkoxy-carbonylgruppe und

R¹ für Wasserstoff, eine niedere Alkyl-, Carboxyl- niedere Alkoxy carbonyl-, Aryloxy carbonyl-, Aralkoxy carbonylgruppe, eine gegebenenfalls durch niedere Alkyl-, Aryl- oder Aralkylgruppen einfach oder zweifach substituierte Carbamoylgruppe, eine Carbonsäurehydrazinogruppe oder eine -CO-NHOH Gruppe oder für eine Cyanogruppe, Phenylgruppe oder für Chlor, Brom oder Jod steht,

R² für Wasserstoff, eine niedere Alkylgruppe oder Phenylgruppe steht,

X Chlor, Brom oder Jod bedeutet und

n für 0, 1 oder 2 steht.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass in der allgemeinen Formel I R¹ für Carboxylgruppe steht und die Bedeutung von R, R², X und n die gleiche wie in Anspruch 1 ist.

3. 9,9-Dibrom-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-3-carbonsäure als Verbindung nach Anspruch 1.

4. (+)-9,9-Dibrom-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-3-carbonsäure als Verbindung nach Anspruch 1.

5. (-)-9,9-Dibrom-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-3-carbonsäure als Verbindung nach Anspruch 1.

6. 9,9-Dibrom-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-3-carbonsäure als Verbindung nach Anspruch 1.

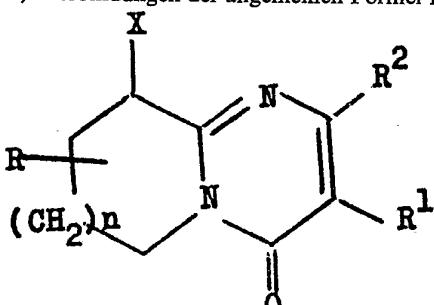
7. 9,9-Dichlor-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-3-carbonsäure und deren reine Enantiomeren als Verbindung nach Anspruch 1.

8. 9,9-Dibrom-7-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-3-carbonsäure und deren reine Enantiomeren als Verbindung nach Anspruch 1.

9. 9,9-Dibrom-8-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-3-carbonsäure und deren reine Enantiomeren als Verbindung nach Anspruch 1.

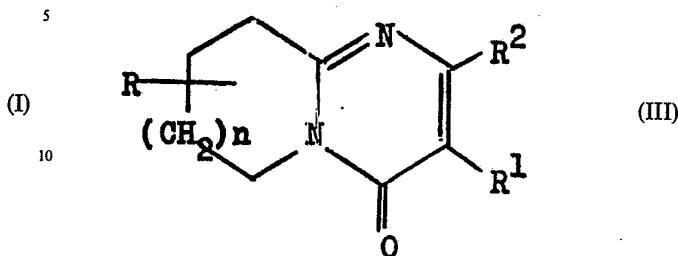
10. Verfahren zur Herstellung von gegebenenfalls optisch aktiven Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin die Bedeutung von R, R¹, R², X und n die gleiche wie in Anspruch 1 ist, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) Verbindungen der allgemeinen Formel II



worin die Bedeutung von R, R¹, R², X und n die gleiche wie in Anspruch 1 ist, mit einem entsprechenden Halogenierungsmittel umsetzt, oder

b) Verbindungen der allgemeinen Formel III



worin die Bedeutung von R, R¹, R², X und n die gleiche wie in Anspruch 1 ist, mit einem entsprechenden Halogenierungsmittel umsetzt.

11. Verfahren nach Anspruch 10a), dadurch gekennzeichnet, dass das Halogenierungsmittel in mindestens moläquivalenter Menge verwendet wird.

12. Verfahren nach Anspruch 10b), dadurch gekennzeichnet, dass das Halogenierungsmittel mindestens in zweifach moläquivalenter Menge verwendet wird.

13. Verfahren nach Anspruch 10a) oder 10b), dadurch gekennzeichnet, dass als Halogenierungsmittel elementares Chlor, Brom oder Jod, halogeniertes Säureimid oder ein entsprechendes Säurehalogenid verwendet wird.

14. Verfahren nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass man als Halogenierungsmittel Brom, N-Brom-succinimid oder Sulfurylchlorid verwendet.

15. Verfahren nach Anspruch 10a) oder 10b), dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktion in Gegenwart eines inneren organischen Lösungsmittels, vorzugsweise einer Alkan-carbonsäure oder eines chlorierten Kohlenwasserstoffs durchgeführt wird.

16. Verfahren nach Anspruch 10a) oder 10b), dadurch gekennzeichnet, dass die Reaktion in Gegenwart eines Säure-bindemittels, vorzugsweise eines Alkaliacetats, durchgeführt wird.

17. Verfahren nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass R¹ die Carboxylgruppe ist.

18. Verfahren zur Herstellung von optisch aktiven Antipoden der Verbindungen der Formel I, dadurch gekennzeichnet, dass man eine racemische Verbindung der Formel I gemäss dem Verfahren nach Anspruch 10 herstellt, und das so hergestellte Racemat in seine optisch aktiven Antipoden zerlegt.

19. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R¹ Wasserstoff bedeutet und die Bedeutung von R, R², X und n die gleiche wie in Anspruch 1 ist, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R¹ für Carboxylgruppe steht und die Bedeutung von R, R², X und n die gleiche wie oben ist, gemäss dem Verfahren nach Anspruch 10 herstellt und die so erhaltene Verbindung decarboxyliert.

20. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R¹ Chlor, Brom oder Jod bedeutet und die Bedeutung von R, R², X und n die gleiche wie in Anspruch 1 ist, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R¹ für Carboxylgruppe steht und die Bedeutung von R, R², X und n die gleiche wie oben ist, gemäss dem Verfahren nach Anspruch 10 herstellt und die so erhaltene Verbindung mit einem entsprechenden Halogenierungsmittel umsetzt.

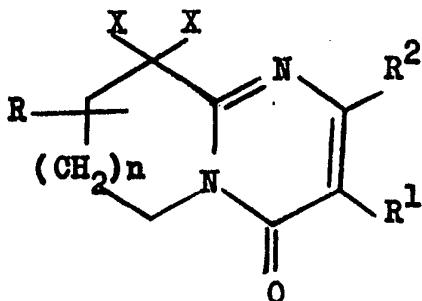
21. Verfahren nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass als Halogenierungsmittel elementares Chlor, Brom oder Jod verwendet wird.

22. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der

allgemeinen Formel I, worin R¹ Chlor, Brom oder Jod bedeutet und die Bedeutung von R, R², X und n die gleiche wie in Anspruch 1 ist, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin R¹ Wasserstoff bedeutet und die Bedeutung von R, R², X und n die gleiche wie oben ist, gemäss dem Verfahren nach Anspruch 10 herstellt und die so erhaltene Verbindung mit einem entsprechenden Halogenierungsmittel umsetzt.

23. Arzneimittelpräparate, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Verbindungen der allgemeinen Formel I, oder deren optisch aktiven Antipoden und Trägerstoffen.

Die Erfindung betrifft neue dihalogen-substituierte, kondensierte Pyrimidin-4-on-Derivate der allgemeinen Formel I



und ein Verfahren zu ihrer Herstellung. Die neuen Verbindungen der Formel I sind in erster Linie Intermediäre für die Herstellung von Mitteln gegen Allergie und Asthma.

Es ist bekannt, dass die Pyrido(1,2-a)pyrimidin-Derivate über schmerzstillende und andere, auf das Zentralnervensystem ausgeübte Wirkungen verfügen (britische Patentsschrift Nr. 1 209 946).

Eine der bevorzugten dieser Verbindungen ist das in der klinischen Praxis als Analgetikum angewendete 1,6-Dimethyl-3-äthoxycarbonyl-6-methyl-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)-pyridinium-methosulfat (PROBON^R, Rimazolium) (Arzneimittelforschung 22, 815, 1972).

Die neuen Verbindungen sind durch die Formel I allgemein charakterisiert — worin

R für Wasserstoff, eine niedere Alkyl- oder eine niedere Alkoxy carbonylgruppe und
R¹ für Wasserstoff, eine niedere Alkylgruppe, Carboxylgruppe oder ein Carboxylderivat oder eine Phenylgruppe oder ein Chlor, Brom oder Jod steht,
R² für Wasserstoff, eine niedere Alkylgruppe oder eine Phenylgruppe steht,
X Chlor, Brom oder Jod bedeutet und
n für 0, 1 oder 2 steht.

Unter dem in der Beschreibung gebrauchten Ausdruck «niedere Alkylgruppe» sind — an sich wie auch in Zusammensetzungen, zum Beispiel «niedere Alkoxygruppe» gerade oder verzweigte, aliphatische, gesättigte Kohlenwasserstoffgruppen mit 1-6, vorzugsweise 1-4 Kohlenstoffatomen zu verstehen, so zum Beispiel Methyl-, Äthyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, sec.-Butyl-, tert.-Butyl-, n-Pentyl-, Neopentyl-, n-Hexylgruppe usw.

Unter dem in der Beschreibung gebrauchten Ausdruck «Carboxylderivat» sind die üblichen Carbonsäurederivate zu verstehen, zum Beispiel niedere Alkoxy carbonyl-, Aryloxy carbonyl-, Aralkoxy carbonyl- oder andere Estergruppen, gegebenenfalls durch niedere Alkyl-, Aryl- oder Aralkylgruppen einfach oder zweifach substituierte Carbamoylgruppen, Cyano-, Carbonsäurehydrazinogruppe oder Hydroxamsäure (-CO-NHOH).

Der Ausdruck «Arylgruppe» bezeichnet — sowohl an

sich wie auch in Zusammensetzungen, zum Beispiel: Aryloxygruppe — gegebenenfalls substituierte aromatische Gruppen mit 6-10 Kohlenstoffatomen (zum Beispiel Phenyl- oder Naphthylgruppen oder deren substituierte Derivate).

5 Der Ausdruck «Aralkylgruppe» bezeichnet — sowohl an sich wie auch in Zusammensetzungen, zum Beispiel: Aralkyloxygruppe — durch Phenyl oder Naphthyl substituierte Alkylgruppen mit 1-3 Kohlenstoffatomen, zum Beispiel Benzyl-, b-Phenyläthyl-, 1,2-Diphenyläthyl-, 2,2-Diphenyläthylgruppe usw.

Von den erfindungsgemäßen Verbindungen sind diejenigen bevorzugt, in denen die Substituenten folgende Bedeutung haben:

R Wasserstoff oder niederes Alkyl, insbesondere Methyl;
15 R¹ Carboxyl, niederes Alkoxy carbonyl, insbesondere Methoxycarbonyl oder Äthoxycarbonyl, Cyano, Carbamoyl, niederes Alkyl, insbesondere Methyl, oder Phenyl;

R² Wasserstoff oder niederes Alkyl, insbesondere Methyl;

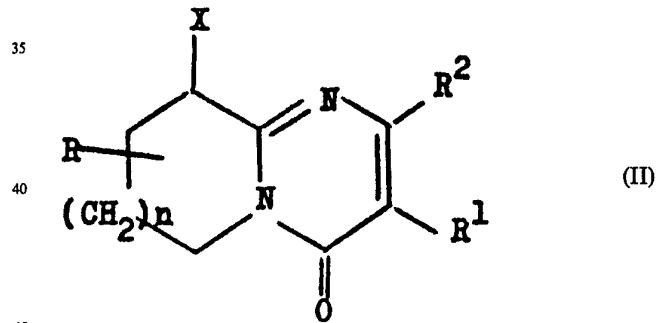
X Chlor- oder Brom;

20 n 0, 1 oder 2.
(I) Aus den eine Carboxylgruppe enthaltenden Verbindungen der allgemeinen Formel I können mit entsprechenden Basen physiologisch verträgliche Salze gebildet werden, zum Beispiel Alkalimetallsalze, wie Natrium- und Kaliumsalze, Erdalkalimetallsalze, wie Calcium- und Magnesiumsalze, Ammoniumsalze, ferner die mit organischen Aminen gebildeten Salze, wie Triäthylaminsalze, Äthanolaminsalze usw.

Die Erfindung erstreckt sich auch auf die optischen Isomere und auf das Verfahren zu ihrer Herstellung.

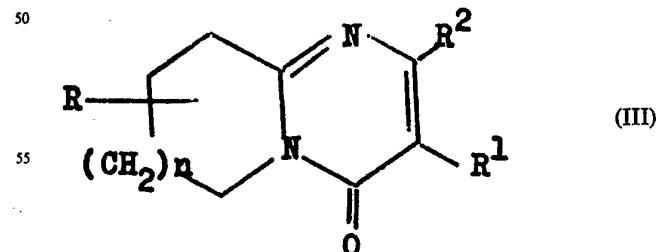
30 Das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I sowie der optisch aktiven Isomeren wird durchgeführt, indem man

a) Verbindungen der allgemeinen Formel II



45 worin die Bedeutung von R, R¹, R², X und n die gleiche wie oben ist, mit einem entsprechenden Halogenierungsmittel umgesetzt, oder

b) Verbindungen der allgemeinen Formel III



50 60 worin die Bedeutung von R, R¹, R², X und n die gleiche wie oben ist, mit einem entsprechenden Halogenierungsmittel umgesetzt, und gewünschtenfalls die erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I folgenden Umsetzungen unterzieht: die Substituent R¹ in eine andere Substituent R¹ umsetzt; eine racemische Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre optischen Antipoden zerlegt.

Gemäss der Variante a) des erfindungsgemäßen Verfahrens wird die Verbindung der allgemeinen Formel II mit

mindestens der moläquivalenten Menge, vorzugsweise mit der 1-1,5 moläquivalenter Menge, des Halogenierungsmittels umgesetzt.

Gemäß der Variante b) des erfindungsgemäßen Verfahrens wird die Verbindung der allgemeinen Formel III mit mindestens einer zwei- moläquivalenten Menge, vorzugsweise mit der 2-2,5 moläquivalenten Menge, des Halogenierungsmittels umgesetzt.

Als Halogenierungsmittel können die üblichen Halogenierungsmittel verwendet werden. Es kommen zum Beispiel elementares Chlor, Brom oder Jod Halogen-Halogen-Verbindungen (Brom-Chlor, Jod-Chlor) und andere Halogen-Derivate (Sulfurylchlorid, Phosphor-pentachlorid, N-Chlor-succinimid, N-Brom-succinimid, N-Jod-succinimid, 1,3-Dibrom-5,5-dimethyl-hydantoin, N-Brom-caprolactam, Tribrom-acetophenon, Trichlor-methan-sulfonyl-bromid und -chlorid tert.-Butyl-hypochlorit, -bromid und -jodid, 1,2,3,4-Tetrachloracetanilid, 1,2-Dibrom-tetrachlor-äthan, Kupfer(II)-bromid, und -chlorid) und Halogen-Komplexe (Pyridinium-brom-perbromid, Phenyl-ammonium-tribromid, Dioxen-dibromid, Pyrrolidon-2-hydrotribromid usw.) in Frage. Die Reaktion kann gewünschtenfalls in Gegenwart eines Katalysators z.B. einer Lewis-Säure (Aluminiumchlorid, Aluminiumbromid, Phosphortrichlorid), von Schwefel, Calciumoxyd, UV-Licht, Dibenzoyl-peroxyd usw. durchgeführt werden.

Die Halogenierungsreaktionen lassen sich nach üblichen Methoden durchführen. Die Ausgangsstoffe der allgemeinen Formel II und III werden im allgemeinen in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels mit dem verwendeten Halogenierungsmittel umgesetzt. Als Lösungsmittel können Alkancarbonäuren, chlorierte Kohlenwasserstoffe usw. vorzugsweise Essigsäure und Chloroform verwendet werden. Gegebenenfalls können auch Säurebindemittel, z.B. Triäthylamin, Acetamid, Natriumacetat eingesetzt werden.

Die Reaktion wird im Temperaturbereich von 0-160°C, vorzugsweise bei 20-60°C, durchgeführt.

Die Verbindung der allgemeinen Formel I, die sich während der Reaktion bildet, oder das Säureadditionssalz derselben, scheidet sich aus dem Reaktionsgemisch aus und kann durch Filtrieren oder durch Abdestillieren des Lösungsmittels isoliert werden. Die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I können mit den üblichen Methoden (Umkristallisieren, Chromatographie) gereinigt werden.

Eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I kann gewünschtenfalls in eine andere Verbindung der allgemeinen Formel I übergeführt werden. Die Umsetzung wird an der Gruppe R¹ vorgenommen. Diese nachträglichen Umsetzungen werden in an sich bekannter Weise unter den bei Reaktionen derartigen Typs üblichen Reaktionsbedingungen durchgeführt.

Eine als Substituent R¹ vorliegende Carboxylgruppe kann durch Erwärmen in Gegenwart einer Säure (z.B. Halogenwasserstoffsäure, Schwefelsäure usw.) in einem organischen Lösungsmittel (z.B. niedere Alkancarbonäure, niedere Alkohole) oder in einem anorganischen Lösungsmittel (z.B. Wasser) decarboxyliert werden, wobei das entsprechende, an der Stelle der Carboxylgruppe Wasserstoff enthaltende, Derivat entsteht. Diese Verbindung kann nach Isolierung oder ohne Isolierung mit Halogenierungsmitteln in moläquivalenter Menge umgesetzt werden. So können Verbindungen der allgemeinen Formel I erhalten werden, in denen R¹ Halogenatom bedeutet.

Diese nachträglichen Umsetzungen gehören ebenfalls zum Gegenstand der Erfindung.

Diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, die als R andere Substituenten als Wasserstoff aufweisen, enthalten ein Asymmetriezentrum und können als optisch aktive

Verbindungen oder als Racemat vorliegen. Die optisch aktiven Verbindungen der allgemeinen Formel I können zum Beispiel erhalten werden, indem man bei den Verfahrensvarianten a) oder b) optisch aktive Ausgangsstoffe der allgemeinen Formeln II oder III einsetzt, oder indem man eine racemische Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre optisch aktiven Antipoden zerlegt. Dies kann in an sich bekannten Weise erfolgen. Carboxylgruppen enthaltende Verbindungen der allgemeinen Formel I können zum Beispiel in die optischen Isomeren aufgetrennt werden, indem man das Racemat mit einer optisch aktiven Base (zum Beispiel mit Threo-1-(p-nitrophenyl)-2-aminopropan-1,3-diol) umsetzt, die Glieder des sich bildenden diastereomeren Salzpaars aufgrund ihrer unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften — zum Beispiel durch Kristallisieren — voneinander trennt und die voneinander getrennten optischen Antipoden der allgemeinen Formel I durch Behandeln mit einer starken Base aus dem Salz freisetzt.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formel III sind bekannte Stoffe (ungarische Patentschriften Nr. 156 119; 158 085; 162 384 und 162 373; Holländische Patentanmeldung Nr. 72.12286) oder können durch bekannte Methoden hergestellt werden.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formel II sind teilweise bekannte Stoffe (Arzneimittelforschung 22, 815, 1972) oder können durch bekannte Methode hergestellt werden.

Einige Verbindungen der allgemeinen Formel I weisen analgetische, entzündungshemmende, thrombocytenaggregationshemmende, antiasthmatische-antiallergische Wirkungen auf. Andere sind wichtige Zwischenprodukte bei der Herstellung von antiasthmatischen-antiallergischen Verbindungen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können in der Pharmazie in Form von den Wirkstoff, sowie inerte feste oder flüssige, anorganische oder organische Trägerstoffe enthaltenden Präparaten verwendet werden. Die Präparate werden auf die in der Arzneimittelherstellung übliche Weise bereitet.

Die Präparate können in zur oralen oder parenteralen Verabreichung oder in zur Inhalation geeigneter Form formuliert werden, zum Beispiel als Tabletten, Dragees, Kapseln, Bonbons, Pulvergemischen, als Aerosol-Sprays, wässrige Suspensionen oder Lösungen, Injektionslösungen oder als Sirupe. Die Präparate können geeignete feste Streck- und Trägerstoffe, steriles wässriges Lösungsmittel oder nichttoxische organische Lösungsmittel enthalten. Den zur oralen Verabreichung vorgesehenen Präparaten können die üblichen Süßstoffe und Geschmacksstoffe zugesetzt werden.

Die Erfindung wird anhand der folgenden Beispiele näher erläutert, ist jedoch nicht auf diese Beispiele beschränkt.

Beispiel 1

1,4 g (0,005 Mol) 9-Brom-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-3-carbonsäure werden in 15 ml über Natriumsulfat getrocknetem Chloroform gelöst. Zu der Lösung wird unter Rühren, bei Raumtemperatur, langsam eine Lösung von 0,3 ml (0,005 Mol) Brom in 5 ml Chloroform zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird eine halbe Stunde bei Raumtemperatur gerührt und dann über eine Nacht stehen gelassen. Die ausgeschiedenen Kristalle werden filtriert und mit wenig Chloroform gewaschen.

Zu dem filtrierten Produkt werden 10 ml Wasser und 10 ml Chloroform gegeben, worauf unter Rühren der pH-Wert der wässrigen Phase durch Zugabe von 5 gewichts-%iger Natriumhydrogencarbonat-Lösung auf 2 eingestellt wird. Die organische Phase wird getrennt, die wässrige Phase zweimal mit je 10 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über geglühtem Na-

triumpulfat getrocknet und bei vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. 0,3 g (16,4%) 9,9-Dibrom-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-3-carbonsäure werden erhalten. Schmp.: 165-166°C.

Analyse für: C₁₀H₁₀N₂O₃Br₂

ber.:	C 32,81%	H 2,75%	N 7,65%	Br 43,65%
gef.:	C 33,22%	H 2,78%	N 7,65%	Br 43,58%

Beispiel 2

1,4 g (0,005 Mol) 9-Brom-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-3-carbonsäure werden in 30 ml Essigsäure gelöst. Zu der Lösung wird unter Rühren, bei Raumtemperatur, langsam eine Lösung von 0,3 ml (0,005 Mol) Brom in 2 ml Essigsäure zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird eine halbe Stunde bei 40-60°C gerührt, wonach die Essigsäure bei vermindertem Druck abdestilliert wird. Zu dem Rückstand werden 10 ml Wasser und 10 ml Chloroform gegeben, und der pH-Wert der wässrigen Lösung wird mit 10 gewichts-%iger Natriumcarbonatlösung auf 2 eingestellt. Die organische Phase wird getrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 10 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über verglühtem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert.

0,8 g (53,8%) 9,9-Dibrom-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-3-carbonsäure werden erhalten, die mit dem Produkt des Beispiels 1 keine Schmelzpunktsdepression gibt.

Beispiel 3

14 g kristallines Natriumacetat und 10,4 g (0,05 Mol) 6-Methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-3-carbonsäure werden in 100 ml Essigsäure gelöst. Zu der Lösung werden unter Rühren, bei Raumtemperatur, langsam 5,4 ml (0,1 Mol) Brom zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird zwei Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt, wonach das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert wird. Zu dem Rückstand werden 50 ml Wasser und 50 ml Chloform gegeben, worauf der pH-Wert der wässrigen Phase mit 5 gewichts-%iger Natriumcarbonatlösung auf 2 eingestellt wird. Die organische Phase wird getrennt, die wässrige Phase zweimal mit je 50 ml Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden über geglühtem Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert.

9,4 g (51,3%) 9,9-Dibrom-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-3-carbonsäure werden erhalten. Das Produkt gibt mit den Produkten der Beispiele 1 und 2 keine Schmelzpunktsdepression. Schmp.: 165-166°C.

Beispiel 4

Es wird auf die im Beispiel 2 beschriebene Weise gearbeitet mit dem Unterschied, dass statt racemischer (\pm)-9-Brom-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-3-carbonsäure optisch aktive (+)-9-Brom-6methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-3carbonsäure verwendet wird.

Man erhält (+)-9,9-Dibrom-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-3-carbonsäure. Schmp.:

157-159°C, $[\alpha]_D^{20} = +47,5^\circ$ (c = 1, Methanol).

Ausbeute: 49,0%.

Analyse für: C₁₀H₁₀N₂O₃Br₂

ber.:	C 32,81%	H 2,75%	N 7,65%	Br 43,66%
gef.:	C 33,11%	H 2,60%	N 7,56%	Br 43,44%

Beispiel 5

Es wird auf die im Beispiel 3 beschriebenen Weise gearbeitet mit dem Unterschied, dass statt racematischer (\pm)-6-Methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-3-carbonsäure optisch aktive (+)-6-Methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-3-carbonsäure verwendet wird.

Man erhält (+)-9,9-Dibrom-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-3-carbonsäure, die mit dem Produkt des Beispiels 4 keine Schmelzpunktsdepression gibt. Ausbeute: 51%. Schmp.: 157-158°C. $[\alpha]_D^{20} = +47,5^\circ$ (c = 1, Methanol).

Beispiel 6

15 Es wird auf die im Beispiel 3 beschriebene Weise gearbeitet mit dem Unterschied, dass statt racemischer (\pm)-9-Brom-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-3-carbonsäure optisch aktive (-)-9-Brom-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-3-carbonsäure verwendet wird.

Man erhält (-)-9,9-Dibrom-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-3-carbonsäure. Ausbeute: 49,5%. Schmp.: 157-159°C, $[\alpha]_D^{20} = -47,5^\circ$ (c = 1, Methanol).

25 Analyse für: C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₃ Br ₂
ber.:
C 32,81% H 2,75% N 7,65% Br 43,65%

ber.:	C 32,81%	H 2,75%	N 7,65%	Br 43,65%
gef.:	C 33,21%	H 2,72%	N 7,60%	Br 43,62%

Beispiel 7

30 Es wird auf die im Beispiel 3 beschriebene Weise gearbeitet mit dem Unterschied, dass statt racemischer (\pm)-6-Methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-3-carbonsäure optisch aktive (+)-6-Methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-3-carbonsäure erhalten 35 wird.

Man erhält (-)-9,9-Dibrom-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-3-carbonsäure, die mit dem Produkt des Beispiels 6 keine Schmelzpunktsdepression gibt.

Ausbeute: 51,5%, Schmp.: 157-159°C, $[\alpha]_D^{20} = -47,5^\circ$ (c = 1, Methanol).

Beispiele 8-11

1,4 g kristallines Natriumacetat und 0,005 Mol des in Tabelle 1 angegebenen Ausgangsstoffes werden in 10 ml Essigsäure aufgelöst. Zu der Lösung werden unter Rühren, bei Raumtemperatur, langsam 0,54 ml (0,01 Mol) Brom zugeropft. Das Reaktionsgemisch wird zwei Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt, und die Essigsäure bei vermindertem Druck abdestilliert. Zu dem Rückstand werden 10 ml Chloroform gegeben, und die entstandene Suspension wird 15 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Kristalle werden abfiltriert und mit Chloroform gewaschen. Das Filtrat wird eingedampft. Der Rückstand wird aus dem in Tabelle 1 angegebenen Lösungsmittel umkristallisiert.

55

60

65

TABELLE 1

Beispiel Nr.	Ausgangsstoff	Endprodukt	Ausbeute (%)	Schmp. (°C)	Umkrist. Lösungsmittel	Formel	Berechnet C	Analyse (%) H	N	Gefunden Br
8	6-Methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido-(1,2-a)pyrimidin-3-carbonsäure	9,9-Dibrom-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido-(1,2-a)pyrimidin-3-carbonsäure	38,8	165-6	Methanol	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₃ Br ₂	32,81 33,12	2,75 2,60	7,65 7,59	43,65 43,62
9	6-Methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido-(1,2-a)pyrimidin-3-carbon-säure-ethyl-ester	9,9-Dibrom-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido-(1,2-a)pyrimidin-3-carbonsäure-ethyl-ester	90,0	Öl		C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₃ Br ₂	36,57 36,84	3,58 3,54	7,10 7,06	40,55 40,38
10	6-Methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido-(1,2-a)pyrimidin-3-carbox-amid	9,9-Dibrom-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido-(1,2-a)pyrimidin-3-carboxamid	82,2	156-7	Methanol	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₂ Br ₂	32,90 33,03	3,03 3,21	11,51 21,40	43,78 43,88
11	6-Methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido-(1,2-a)pyrimidin-3-carbo-nitri	9,9-Dibrom-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido-(1,2-a)pyrimidin-3-carbonitril	81,0	164-5	Methanol	C ₁₀ H ₉ N ₃ OB ₂	34,61 34,77	2,61 2,86	12,11 12,09	46,05 46,26

Beispiele 12-17

1,4 g kristallines Natriumacetat und 0,005 Mol des in Tabelle 2 angegebenen Ausgangsstoffes werden in 10 ml Essigsäure gelöst. Zu der Lösung werden unter Rühren, bei Raumtemperatur, portionsweise 3,2 g (0,01 Mol) Pyridinium-bromid-perbromid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird zwei Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt, wodurch die Essigsäure unter vermindertem Druck abdestilliert wird. Zu dem Rückstand werden 10 ml Wasser gegeben und die Lösung wird dreimal mit je 10 ml Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über geglühtem Natriumsulfat getrocknet und in Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert.

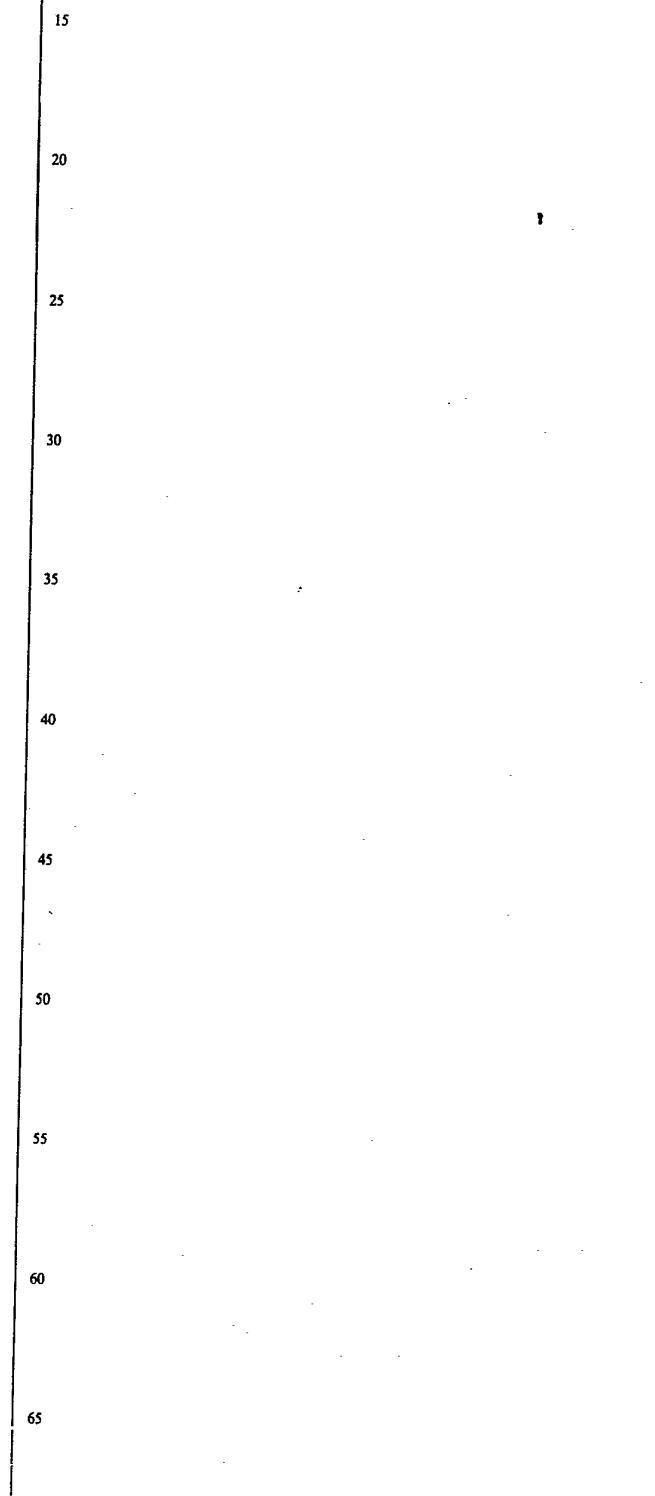


TABELLE 2

Beispiel Nr.	Ausgangsstoff	Endprodukt	Ausbeute (%)	Schmp. (°C)	Formel	Analyse (%)			
						C	H	N	
12	(+)-6-Methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido-(1,2-a)pyrimidin-3-carbonsäure	(±)-9,9-Dibrom-6-Methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido-(1,2-a)pyrimidin-3-carbonsäure	50,7	165-166	$C_{10}H_{10}N_2O_3Br_2$	32,81 32,71	2,75 2,60	7,65 7,78	43,66 43,72
13	(-)-6-Methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido-(1,2-a)pyrimidin-3-carbonsäure	(+)-9,9-Dibrom-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido-(1,2-a)pyrimidin-3-carbonsäure $[\alpha]_D^{20} = +47,5^\circ$ (C = 1, Methanol)	50,0	157-158	$C_{10}H_{10}N_2O_3Br_2$	32,81 32,99	2,75 2,80	7,65 7,72	43,66 43,79
14	(+)-6-Methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido-(1,2-a)pyrimidin-3-carbonsäure	(-)-9,9-Dibrom-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido-(1,2-a)pyrimidin-3-carbonsäure $[\alpha]_D^{20} = -47,5^\circ$ (C = 1, Methanol)	50,1	157-158	$C_{10}H_{10}N_2O_3Br_2$	32,81 32,60	2,75 2,67	7,65 7,42	43,66 43,45
15	4-Oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-3-carbonsäure	9,9-Dibrom-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-3-carbonsäure $[\alpha]_D^{20} = -47,5^\circ$ (C = 1, Methanol)	45,5	136-138	$C_9H_8N_2O_3Br_2$	30,71 30,59	2,29 2,46	7,96 8,06	45,40 45,60
16	7-Methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido-(1,2-a)pyrimidin-3-carbonsäure	9,9-Dibrom-7-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido-(1,2-a)pyrimidin-3-carbonsäure $[\alpha]_D^{20} = -47,5^\circ$ (C = 1, Methanol)	65,5	264-265	$C_{10}H_{10}N_2O_3Br_2$	32,81 32,73	2,75 2,80	7,65 7,77	43,66 43,49
17	8-Methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido-(1,2-a)pyrimidin-3-carbonsäure	9,9-Dibrom-8-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido-(1,2-a)pyrimidin-3-carbonsäure $[\alpha]_D^{20} = -47,5^\circ$ (C = 1, Methanol)	64,9	235-237	$C_{10}H_{10}N_2O_3Br_2$	32,81 32,72	2,75 2,81	7,65 7,72	43,66 43,55

Beispiele 18-20

Zu der Lösung oder Suspension von 0,05 Molen der in Tabelle 3 angegebenen Verbindung in 80 ml Dichlormethan werden bei Raumtemperatur 13,5 g (0,1 Mol) Sulfurylchlorid in 20 ml Dichlormethan zugetropft, und das Reaktionsgemisch wird bis zum Ende der Gasentwicklung (3-4 Stunden) gekocht. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, und der Rückstand aus Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 70-80%.

TABELLE 3

Beispiel Nr.	Ausgangsstoff	Endprodukt	Schmp. (°C)	Berechnet Analyse (%)			Gefunden Br	
				C	H	N		
18	6-Methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-3-carbonsäure	9,9-Dichlor-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-3-carbonsäure	194	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₃ Cl ₂	43,34 43,20	3,60 3,65	10,11 10,05	25,58 25,63
19	6-Methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-3-carbon-säure-ethyl-ester	9,9-Dichlor-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-3-carbonsäure-ethyl-ester	82-84	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O ₃ Cl ₂	47,23 47,02	4,62 4,65	9,18 9,08	23,23 23,16
20	6-Methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-3-carbox-amid	9,9-Dichlor-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-3-carboxamid	122	C ₁₀ H ₁₁ N ₃ O ₂ Cl ₂	43,48 43,27	4,01 4,02	15,21 15,31	25,67 25,78

Beispiel 21

2,2 g kristallines Natriumacetat und 0,8 g (0,005 Mol) 6-Methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-4-on werden in 10 ml Essigsäure gelöst. Zu der Lösung wird unter Röhren, bei Raumtemperatur, langsam 1,0 ml (0,018 Mol) Brom zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird eine halbe Stunde, bei 50-60°C gerührt und danach wird die Essigsäure bei verminderter Druck abdestilliert. Zu dem Rückstand werden 10 ml Chloroform gegeben und die Suspension wird bei Raumtemperatur 15 Minuten lang gerührt. Die Kristalle werden abfiltriert und mit Chloroform gewaschen. Das Filtrat wird im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird aus Methanol umkristallisiert. 1,5 g (74,8%) 3,9,9-Tribrom-6-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-4-on werden erhalten. Schmp.: 157-159°C.

Analyse für: $C_9H_{10}N_2OBr_3$

ber.:	C 26,96%	H 2,26%	N 6,98%	Br 59,79%
gef.:	C 26,80%	H 2,06%	N 7,00%	Br 59,00%

Beispiel 22

Es wird auf die im Beispiel 8 beschriebene Weise gearbeitet, mit dem Unterschied, dass als Ausgangsstoff 3,6-Dimethyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-4-on verwendet wird.

Man erhält 9,9-Dibrom-3,6-dimethyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-4-on.

Ausbeute: 30,0%, Schmp.: 114-115°C.

Analyse für: $C_{10}H_{12}N_2OBr_2$

ber.:	C 35,74%	H 3,59%	N 8,34%	Br 47,56%
gef.:	C 35,74%	H 3,72%	N 8,22%	Br 47,85%

Beispiel 23

Zu der Lösung von 2,1 g (0,01 Mol) 6-Methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-3-carbonsäure in 20 ml Chloroform werden unter Röhren, portionsweise 3,6 g (0,02 Mol) N-Brom-succinimid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 5 Stunden lang unten Rückfluss gekocht und danach wird das Chloroform abdestilliert. Zu dem Rückstand werden 20 ml Wasser gegeben und die Suspension wird 15 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt. Die unlöslichen Kristalle werden abfiltriert, getrocknet und aus Methanol umkristallisiert. 1,5 g (41,0%) 9,9-Dibrom-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-3-carbonsäure werden erhalten. Schmp.: 163-164°C. Das Produkt gibt mit dem Produkt des Beispiels 1 keine Schmelzpunktsdepression.

Beispiel 24

Zu der Lösung von 1,04 g (0,005 Mol) 6-Methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-3-carbonsäure in 10 ml Chloroform werden unter Röhren portionsweise 1,33 g (0,01 Mol) N-Chlor-succinimid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 5 Stunden lang unter Rückfluss gekocht, wonach das Chloroform unter verminderter Druck abdestilliert wird. Zu dem Rückstand werden 10 ml Wasser gegeben und die entstandene Suspension wird bei Raumtemperatur 15 Minuten lang gerührt. Die Kristalle werden abfiltriert, getrocknet und aus Methanol umkristallisiert.

0,7 g (50,5%) 9,9-Dichlor-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-3-carbonsäure werden erhalten, die mit dem Produkt des Beispiels 18 keine Schmelzpunktsdepression gibt. Schmp.: 190-191°C.

Beispiel 25

Es wird auf die im Beispiel 8 beschriebene Weise gearbeitet mit dem Unterschied, das statt 6-Methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-3-carbonsäure 3-Äthyl-2,6-dimethyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-4-on verwendet wird. Das Rohprodukt wird aus 50 volumen-%igen wässrigem Äthanol umkristallisiert.

Man erhält 9,9-Dibrom-3-äthyl-2,6-dimethyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-4-on. Schmp.: 90-92°C. Ausbeute: 57,2%.

Analyse für: $C_{12}H_{16}N_2O$

ber.:	C 39,59%	H 4,43%	N 7,69%	Br 43,9 %
gef.:	C 39,21%	H 4,25%	N 7,59%	Br 43,76%

Beispiel 26

15 Es wird auf die im Beispiel 8 beschriebene Weise gearbeitet mit dem Unterschied, dass statt 6-Methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-3-carbonsäure 3-Phenyl-6-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-4-on verwendet wird. Das Rohprodukt wird aus Äthanol umkristallisiert.

Man erhält 9,9-Dibrom-3-phenyl-6-methyl-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-4-on. Schmp.: 154-156°C. Ausbeute: 70,4%.

25 Analyse für: $C_{15}H_{14}N_2OBr_2$

ber.:	C 45,26%	H 3,54%	N 7,04%	Br 40,14%
gef.:	C 45,26%	H 3,54%	N 7,21%	Br 40,25%

Beispiel 27

30 2,08 g (0,01 Mol) Äthyl-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrrolo(1,2-a)pyrimidin-3-carboxylat werden in 10 ml 75 gem.-%iger Essigsäure gelöst, wonach 2,72 g (0,02 Mol) Natriumacetat zugegeben werden. Danach wird eine Lösung von 3,2 g (0,02 Mol) Brom in 10 ml 75 gem.-%iger Essigsäure unter Röhren zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird eine halbe Stunde bei 60°C gerührt, wonach mit 150 ml Wasser verdünnt und dreimal mit je 4 ml Chloroform ausgeschüttelt wird. Die vereinigten Chloroform-Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und dann eingedampft. Der ölige Rückstand kristallisiert sich während stehen. Das Rohprodukt wird aus Äthanol umkristallisiert.

2,2 g (60%) Äthyl-8,8-dibrom-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrrolo(1,2-a)pyrimidin-3-carboxylat werden erhalten. Schmp.: 97-100°C.

45 Analyse für: $C_{10}H_{10}N_2O_3Br_2$

ber.:	C 32,81%	H 2,75%	N 7,65%	Br 43,66%
gef.:	C 33,28%	H 2,62%	N 7,52%	Br 43,27%

Beispiel 28

50 Es wird auf die im Beispiel 27 beschriebene Weise gearbeitet, mit dem Unterschied, dass statt Äthyl-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrrolo(1,2-a)pyrimidin-3-carboxylat Äthyl-4-oxo-4,6,7,8,9,10-hexahydro-4H-pyrimido(1,2-a)azepin-3-carboxylat verwendet wird. Die Reaktion wird eine Stunde lang bei 90°C durchgeführt.

Man erhält Äthyl-10,10-dibrom-4,6,7,8,9,10-hexahydro-4H-pyrimido(1,2-a)azepin-3-carboxylat.

Ausbeute: 2,1 g (53%).

$R_f = 0,8$ (Benzol-Methanol = 4:1, Kieselgel 60 F₂₅₄).

60 Analyse für: $C_{12}H_{14}N_2O_3Br_2$

ber.:	C 36,57%	H 3,58%	N 7,10%	Br 40,55%
gef.:	C 36,32%	H 3,49%	N 7,02%	Br 41,02%