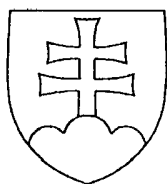


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA
VYNÁLEZU

(21)

165-94

(22) 11.02.94
(31) 6205/90
(32) 13.08.91
(33) HU
(43) 10.08.94
(86) PCT/HU92/00031

(13) A3

(51)

C 07 D 471/04,
A 61 K 31/505 //
(C07 D 471/04,
239:00, 221:00),
C 07 D 257/04

(71) Chinoín Gyógyszer-És Vegészeti, Budapest, HU;

(72) HERMECZ István, Budapest, HU;
KNOLL József, Budapest, HU;
SIPOS Judit, Budapest, HU;
HORVÁT Ágnes, Budapest, HU;
GYIRES Klára, Budapest, HU;
VASVÁRI Lelle, Budapest, HU;
TARDOS László, Budapest, HU;
BALOGH Mária, Dunakeszi, HU;
KAPUI Zoltán, Budapest, HU;
PAPP Ilona, Budapest, HU;

(54) Nové 3-substituované tetrazolyl-4-oxo-4H-pyrido
[1,2-a] pyrimidinové deriváty

(57) Riešenie sa týka terapeuticky použiteľných 4-oxo-4H-pyrido[1,2-a] pyrimidinových derivátov všeobecných vzorcov I alebo II, kde R znamená alkylovú skupinu s jedným až šiestimi atómami uhlíka, alkenylovú či alkinylovú skupinu vždy s tromi až šiestimi atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s tromi až siedmimi atómami uhlíka, alkoxykarbonylovú skupinu s jedným až štyrmi atómami uhlíka alebo aralkylovú skupinu so siedmimi alebo ôsmimi atómami uhlíka, prípadne substituovanú raz či viackrát atómom halogénu či halogénov alebo nitroskupinou a R¹ znamená vodík alebo alkylovú skupinu s jedným až štyrmi atómami uhlíka, ako i zodpovedajúce soli, ďalej spôsobu prípravy uvedených látok a farmaceutických prípravkov, ktoré ich obsahujú. Tieto nové zlúčeniny môžu byť terapeuticky využiteľné predovšetkým ako protektívne látky zažívacieho traktu pri liečbe a prevencii žalúdočného vredu.

NOVÉ 3-(SUBSTITUOVANÉ TETRAZOLYL)-4-OXO-4H-PYRIDO-[1,2-A]-PYRIMIDINOVÉ DERIVÁTY, ICH SOLI, FARMACEUTICKÉ PRÍPRAVKY, KTORÉ UVEDENÉ LÁTKY OBSAHUJÚ, AKO I SPÔSOB VÝROBY UVEDENÝCH LÁTOK

Oblasť techniky

Vynález sa týka terapeuticky použiteľných nových 3-(1-substituovaných-1H-tetrazol-5-yl)-4-oxo-4H-pyrido-[1,2a]-pyrimidinových derivátov a/alebo 3-(2-substituovaných-2H-tetrazol-5-yl)-4-oxo-4H-pyrido-[1,2-a]-pyrimidinových derivátov, ich solí, spôsobu ich výroby, ako i farmaceutických prípravkov, obsahujúcich tieto látky. Tieto nové zlúčeniny môžu byť terapeuticky využiteľné obzvlášť pri ochrane zažívacieho traktu pri liečbe a prevencii žalúdočných vredov.

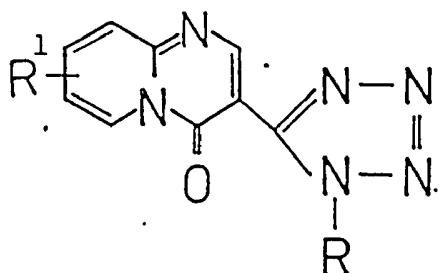
Doterajší stav techniky

Je známe, že niektoré látky zo skupiny 4H-pyrido-[1,2a]-pyrimidín-4-ónov sa vyznačujú významnou antialergickou účinnosťou ako i prevenciou vzniku vredov (viď Európsky patentový spis 217 673 a 218 423, Belgický patentový spis 873 197 a 873 194 a Americký patentový spis 4 122 274 a 4 457 932). Cystoprotektívna účinnosť 9-metyl-3-tetrazolyl-4-oxo-4H-pyrido [1,2-a]-pyrimidínu pri použití vo forme draselnej soli bola sledovaná podrobnejšie (Gastroenterology 88, 1354 (1985)).

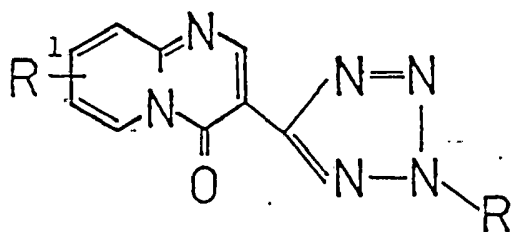
Podstata vynálezu

Vynález sa zakladá na neočakávanom zistení, že výsledkom substituovania kyslého vodíkového atómu v tetrazolylovej skupine 3-tetrazolyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinových derivátov sú ďalšie deriváty so širším terapeutickým spektrom.

Obzvlášť sa potom tento vynález týka nových 4-oxo-4H-pyrido [1,2-a]pyrimidinových derivátov všeobecného vzorca I



a/alebo vzorca II



kde R znamená alkylovú skupinu s jedným až šiestimi atómami uhlíka, alkenylovú či alkinylovú skupinu vždy s troma až šiestimi atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s troma až siedmimi atómami uhlíka, alkoxykarbonylovú skupinu s jedným až štyrmi atómami uhlíka alebo aralkylovú skupinu so siedmimi až ôsmimi atómami uhlíka, vždy prípadne substituovanú raz či viackrát atómom halogénu či halogénov alebo nitroskupinou,

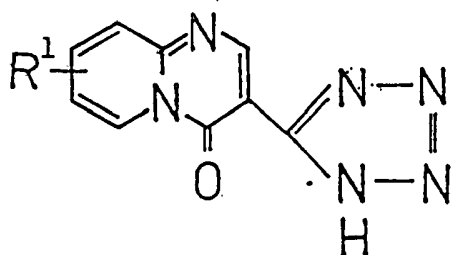
R¹ znamená vodík alebo alkylovú skupinu s jedným až štyrmi atómami uhlíka.

Výraz alkylová skupina s jedným až štyrmi atómami uhlíka, ako sa tu používa, znamená priamu alebo vetvenú nasýtenú alifatickú uhľovodíkovú skupinu, ako je skupina metylová, n-propylová, izopropylová, n-butylová, izobutylová, terc.-butylová, neopentylová.

Ako farmaceuticky vhodné soli zlúčenín všeobecného vzorca I alebo II sú mienené soli alkalických kovov alebo kovov.

žieravých zemín, alebo adičné soli kyselín, ako sa tvoria s organickými alebo anorganickými kyselinami.

Iným rysom tohto vynálezu je spôsob výroby nových zlúčenín všeobecných vzorcov I alebo II, kde R a R¹ majú významy, ako tu boli práve uvedené, ako i ich farmaceuticky vhodných solí, vyznačujúce sa tým, že sa pôsobí na derivát 3-tetrazolyl-4-oxo-pyrido[1,2-a]pyrimidínu všeobecného vzorca III

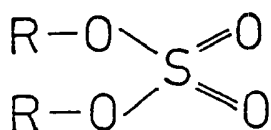


III.

kde R¹ má významy, ako tu boli uvedené vyššie, halogenidom všeobecného vzorca IV

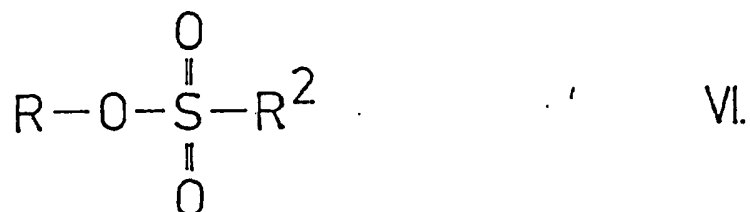
R-X (IV)

kde R znamená alkylovú skupinu s jedným až šiestimi atómami uhlíka, alkenylovú či alkinylovú skupinu vždy s tromi až šiestimi atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s tromi až siedmimi atómami uhlíka, alkoxykarbonylovú skupinu s jedným až štyrmi atómami uhlíka alebo aralkylovú skupinu so siedmimi atómami uhlíka, prípadne substituovanú raz či viackrát atómom halogénu či halogénov alebo nitroskupinou a X znamená chlór, bróm alebo jód, alebo esterom kyseliny sírovej všeobecného vzorca V

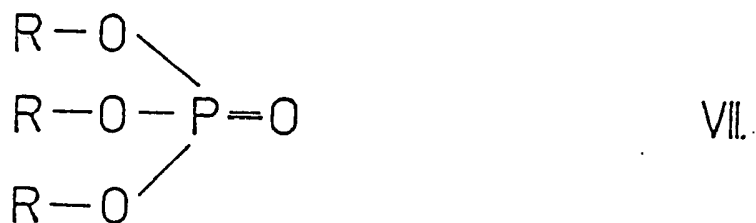


V

kde R znamená alkylovú skupinu s jedným až šiestimi atómami uhlíka, alkenylovú či alkinylovú skupinu s troma až šiestimi atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s troma až siedmi atómami uhlíka alebo aralkylovú skupinu so siedmimi až ôsmimi atómami uhlíka, prípadne substituovanú raz či viackrát atómom halogénu či halogénov alebo nitroskupinou alebo sulfonátom všeobecného vzorca VI



kde R znamená alkylovú skupinu s jedným až šiestimi atómami uhlíka, alkenylovú či alkinylovú skupinu vždy s troma až ôsmimi atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s troma až siedmimi atómami uhlíka alebo aralkylovú skupinu so siedmimi atómami uhlíka, prípadne substituovanú raz či viackrát atómom halogénu či halogénov alebo nitroskupinou a R^2 znamená skupinu fenylovú, p-metylfenylovú alebo metylovú alebo esterom kyseliny fosforečnej všeobecného vzorca VII



kde R znamená alkylovú skupinu s jedným až šiestimi atómami uhlíka, alkenylovú či alkinylovú skupinu vždy s troma až šiestimi atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s troma až siedmimi atómami uhlíka alebo aralkylovú skupinu so siedmimi atómami uhlíka, prípadne substituovanú raz či viackrát atómom halogénu či halogénov alebo nitroskupinou alebo esterom všeobecného vzorca VIII



kde R^3 znamená alkylovú skupinu s jedným až štyrmi atómami uhlíka,

X znamená chlór alebo bróm a n znamená 0 alebo 1,

vždy s výhodou za prítomnosti rozpúšťadla a činidla, viažuceho kyseliny, a - ak je to žiaduce - delí sa takto získaná zmes izomérov všeobecného vzorca I a II navzájom od seba chromatografickými postupmi alebo kryštalizáciou, využitím rozdielov v rozpustnostiach izomérov, načo sa - ak je to žiaduce - prevádzajú izoméry všeobecných vzorcov I a II, alebo ich zmes na zodpovedajúce soli a - ak je to žiaduce - uvoľňujú sa zodpovedajúce bázy z takto získaných solí a prevádzajú sa potom využitím známych postupov na inú soľ.

Pri príprave zlúčenín podľa tohto vynálezu sa pôsobí na zlúčeniny všeobecného vzorca III činidlami vhodnými na vytvorenie skupiny R. Takže z halogenidov všeobecného vzorca IV sú to s výhodou chloridy, bromidy alebo jodidy, alebo inak sírany všeobecného vzorca V, sulfonáty všeobecného vzorca VI, estery kyseliny fosforečnej všeobecného vzorca VII, ako i estery všeobecného vzorca VIII. Vytváranie skupiny R možno vykonávať pri teplotách v rozmedzí 20 až 250 °C, s výhodou za prítomnosti rozpúšťadla. Teplota sa volí podľa použitého rozpúšťadla a reakcia sa môže s výhodou vykonávať za prítomnosti činidla, viažuceho kyseliny ako sú hydroxidy alkalických kovov, s výhodou hydroxid sodný alebo draselný, hydroxidy kovov žieravých zemín, s výhodou vápenatý alebo horečnatý, alebo za prítomnosti uhličitanov alkalických kovov, ako je uhličitan sodný alebo draselný i hydrogenuhličitan draselný. Ak je to vhodné, potom sa môže reakcia vykonávať pri použití solí alkalických kovov alebo kovov žieravých zemín zlúčenín všeobecného vzorca III.

Ako rozpúšťadlá, ktoré sa používajú v nadbytku pri reakcii zlúčenín všeobecných vzorcov IV, V, VI alebo VII sa môžu použiť tieto látky ako také, ďalej potom alkoholy (napríklad etanol alebo propanol), ketóny (napríklad acetón, metyletylketón), dipolárne aprotické rozpúšťadlá, ako je dimetylformamid, dimetylsulfoxid, hexametyltriamid kyseliny fosforečnej, acetonitril, nitrometán, aromatické uhľovodíky (napríklad benzén), alebo halogénované uhľovodíkové deriváty (napríklad

chlórované deriváty benzénu či chloroform), alebo sa môže použiť i zmes vyššie uvedených rozpúšťadiel. Rozpúšťadlá môžu obsahovať i vhodné množstvo vody.

Východiskové zlúčeniny s dusíkovým mostíkom sú známe látky (viď Americký patentový spis 4 122 274).

Toxicita zlúčenín všeobecného vzorca I i II je nízka, zvyčajne sú hodnoty ich orálnych dávok ID_{50} vyššie ako 250 mg/kg pre krysy a myši.

Zlúčeniny všeobecných vzorcov I a II, ako i ich farmaceuticky vhodné soli sa vyznačujú významnými gastro-protektívnymi účinkami a ich protektívne ako i liečebné pôsobenie sa prejaví ako v oblasti žalúdka, tak i tenkého čreva. Účinnosť zlúčenín všeobecných vzorcov I a II bola preukázaná použitím zvyčajných testov, ktorými sa zisťuje protivredový účinok. Zlúčenina všeobecných vzorcov I a II sa môžu použiť oddelene alebo vo forme zmesí ich izomérov ako aktívne zložky farmaceutických prípravkov.

Ako príklad je protektívne pôsobenie zlúčenín podľa tohto vynálezu proti žalúdočnému vredu po indukcii 0,5 ml zmesi 96%-ného etanolu a chlorovodíkovej kyseliny v objemovom pomere 1 : 0,02 doložené v tabuľke 1. Použitý postup, viď Gastroenterology, 77, 433 (1979).

Tabuľka 1 Protektívny účinok (krysy) zlúčenín podľa tohto vynálezu proti gastrickým mukóznym léziám po vyvolaní pôsobením 96 %-ného etanolu s obsahom chlorovodíkovej kyseliny

Zlúčenina ID ₅₀ , per os	ID ₅₀ mg/kg p.o.	M/kg
3-(1-izopropyl-1H-tetrazol-5-yl)- -9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]- pyrimidín	0.34	1.25
3-(2-izopropyl-2H-tetrazol-5-yl)- -9-metyl-3-oxo-4H-pyrido[1,2-a]- pyrimidín	0.23	0.85
3-(2-izopropyl-2H-tetrazol-5-yl)- 3-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidín	2.20	8.50
3-(2-butyl-2H-tetrazol-5-yl)- -9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]- pyrimidín	2.00	7.00
3-2(allyl-2H-tetrazol-5-yl)- -9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]- pyrimidín	2.90	11.00
3-(2-propyl-2H-tetrazol-5-yl)- -9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]- pyrimidín	0.05	0.18

Účinok zlúčenín podľa tohto vynálezu formou zvolených príkladov proti vredu, vyvolanému indometacínom (Arch. Int. Pharmacodyn. 117, 113 (1964) je doložený v tabuľke 2.

Tabuľka 2 Inhibovanie zažívacích mukózných lézií vyvolaných indometacínom, u krýs

Zlúčenina ID ₅₀ , p. o.	ID ₅₀ mg/kg p.o.	M/kg
3-(2-izopropyl-2H-tetrazol-5-yl)- -9-metyl-3-oxo-4H-pyrido[1,2-a]- pyrimidín	2.60	9.60
3-(2-allyl-2H-tetrazol-5-yl)- -9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]- pyrimidín	2.50	9.30
3-(2-izopropyl-2H-tetrazol-5-yl)- 4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidín	4.00	15.60
3-(2-propyl-2H-tetrazol-5-yl)- -9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]- pyrimidín	5.50	20.30

Na preukázanie inhibičného účinku zlúčenín podľa tohto vynálezu na tvorbu vredu na dvanástorníku, vyvolaného indometacínom u krýs, je uvedené ako príklad pôsobenie 3-(2-propyl-2H-tetrazol-5-yl)-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu.

Podľa postupu Tsumoriho (J. Pharm. Dyn. 3, 659 (1980) sa podáva menovaná látka krysám v dávkach 50 mg/kg počas 4 nasledovných dní. Druhý deň sa podá kryse orálne 15 mg/kg indometacínu a tvorba vredu sa stanoví na tenkom čreve tretí deň po podaní indometacínu. V porovnaní s kontrolným prípadom sa vplyv tejto zlúčeniny podľa nášho vynálezu prejaví 20 %-ným inhibovaním tvorby vredu a tiež 100 %-ným inhibovaním úmrtnosti, spôsobenej indometacínom.

Známa zlúčenina, totiž draselná soľ 9-metyl-3-(5-tetrazolyl)-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu nedokáže zabrániť gastrointestinálnemu zvredovateniu, vyvolanému indometacínom.

Zlúčeniny všeobecných vzorcov I a II, ako i ich soli sa môžu v lekárstve využiť vo forme prípravkov, obsahujúcich aktívnu

zložku v zmesi s inertným pevným či kvapalným organickým alebo anorganickým nosičom či nosičmi. Takéto prípravky sa vyrábajú známymi postupmi vo farmaceutickom priemysle.

Prípravok sa môže upraviť do formy na orálne podávanie alebo na parenterálne podávanie vo forme napríklad tabliet, dražé, kapsulí alebo rôznych variantov na pozvoľné uvoľňovanie účinnej zložky. Prípravky môžu obsahovať vhodné pevné riedidlá či pevné nosiče, sterilné vodné roztoky alebo netoxické organické rozpúšťadlá. Prípravky na orálne podávanie je možné doplniť sladidlami alebo príchutami (aromatizujúcimi činidlami), pokiaľ sú vhodné na tento účel.

Tablety na orálne podávanie môžu obsahovať nosiče ako je laktóza, sodná soľ kyseliny citrónovej alebo uhličitan vápenatý, činidlá, urýchlujúce rozpad, ako je škrob alebo alginové kyseliny, ako i klzné činidlá, napríklad mastenec, sodnú soľ kyseliny laurylsírovej alebo horečnatú soľ kyseliny stearovej. Ako nosič v kapsuli sa hodí napríklad laktóza alebo polyetylén glykol. Vodné suspenzie môžu obsahovať emulgátory alebo suspenzné činidlá. Ako riedidlo suspenzie sa môže použiť z organických rozpúšťadiel glycerol, etanol, chloroform a podobné látky.

Ako prípravky na parenterálne použitie slúžia roztoky alebo suspenzie aktívnej zložky vo vhodnom prostredí, ako je podzemnicový olej, sezamový olej, polypropylén glykol alebo voda.

Obsah účinnej zložky vo farmaceutických prípravkoch podľa tohto vynálezu môže kolísať v širokom rozmedzí, zvyčajne od 0,005 do 99 %

Denná dávka účinnej zložky môže tiež kolísať v širokom rozmedzí a je závislá na závažnosti choroby, ako i na veku a hmotnosti pacienta, na forme podávania, ako i na účinnosti použitej aktívnej zložky. V prípade orálneho podávania sa pohybuje denná dávka aktívnej zložky zvyčajne od 0,05 do 15 mg/kg denne, naraz alebo v rozdelených dávkach. Avšak vyššie uvedené údaje majú len informatívny charakter, uvedené dávky možno zvyšovať alebo znižovať v závislosti na požiadavke, situácii a predpisu lekára. Pokiaľ je to nutné, môžu sa použiť i prípravky líšiace sa od vyššie popísaných aplikačných foriem.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Vynález je ďalej popisovaný podrobnejšie formou príkladov, ktorými nie je rozsah vynálezu akokoľvek obmedzovaný.

Príklad 1

Príprava 3-(1-etyl-1H-tetrazol-5-yl)-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu a 3-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu

Zmes 0,9 g (0,0042 mól) 3-(1H-tetrazol-5-yl)-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu, 25 ml dimetylformamidu, 0,58 g (0,0042 mól) bezvodého uhličitanu draselného a 0,7 ml (0,0084 mól) etyljodidu sa zahrieva 3 hodiny za miešania na 80 - 90 °C. Z oranžovo sfarbenej reakčnej zmesi sa odfiltrujú anorganické podiely a filtrát sa zahustí. K zvyšku sa pridá 30 ml vody, kryštály sa odfiltrujú a získa sa tak 0,4 g (40 %) izomérskej zmesi (1 : 1) zlúčenín, ako sú uvedené v nadpise, t. t. 160 °C.

Analýza:

pre $C_{11}H_{10}N_6O$

vypočítané: 54,54 % C, 4,16 % H, 34,70 % N

nájdené: 54,76 % C, 4,40 % H, 34,67 % N

Príklad 2

Príprava 3-(1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu a 3-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu

Zmes 0,4 g (0,0018 mól) 3-(1H-tetrazol-5-yl)-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu, 15 ml dimetylformamidu, 0,25 g (0,0018 mól) bezvodého uhličitanu draselného a 0,51 ml (0,0036 mól) metyljodidu sa zahrieva za miešania 30 minút na 80 °C. Žltá suspenzia sa pomaly rozpustí, postupom doby celkom. Z horúceho

žlto zafarbeného roztoku sa odfiltrujú anorganické podiely a filtrát sa ponechá cez noc v chladničke v pokoji. Vylúčené kryštály sa odsajú a získa sa tak 0,35 g (80,3 %) izomérnej zmesi zlúčenín, uvedených v nadpise. Zmes sa prekryštalizuje z dimetylformamidu, získa sa tak 0,2 g (57 %) 3-(1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu vo forme bielych kryštálov o t. t. 294 °C (za rozkl.):

Analýza:

pre $C_{11}H_{10}N_6O$

vypočítané: 54,54 % C, 4,16 % H, 34,70 % N

nájdené: 54,27 % C, 4,05 % H, 34,36 % N

Príklad 3

Príprava 3-(1-etyl-1H-tetrazol-5-yl)-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu a 3-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu

Zmes 0,55 g (0,0024 mól) 3-(1H-tetrazol-5-yl)-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu, 20 ml dimetylformamidu, 0,3 g (0,0024 mól) bezvodého uhličitanu draselného a 0,4 ml (0,0048 mól) etyljodidu sa zahrieva za miešania hodinu na 80 °C. Citrónovo sfarbený roztok sa filtruje, filtrát sa zahustí, žltý olejovitý zvyšok státím začína kryštalizovať. Po pridání 50 ml etanolu sa kryštály odsajú a získa sa tak 0,25 g (61,5 %) izomérnej zmesi (3 : 7) zlúčenín, ako sú uvedené v nadpise, a to vo forme bledo žltých kryštálikov. T. t. 168 - 170 °C (pomer izomérov bol vyhodnotený 1H -NMR-spektroskopiou).

Analýza:

pre $C_{12}H_{12}N_6O$

vypočítané: 54,54 % C, 4,72 % H, 32,80 % N

nájdené: 56,14 % C, 4,80 % H, 32,38 % N

Príklad 4

Príprava 3-(1-propyl-1H-tetrazol-5-yl)-4-oxo-4H-pyrido
[1,2-a]-pyrimidínu a 3-(2-propyl-2H-tetrazol-5-yl)-4-oxo-4H-
pyrido[1,2-a]-pyrimidínu

Zmes 0,4 g (0,00187 mól) 3-(1H-tetrazol-5-yl)-4-oxo-4H-pyri-
do[1,2-a]-pyrimidínu, 15 ml dimetylformamidu, 0,25 g (0,00187
mól) bezvodého uhličitanu draselného a 0,34 ml (0,00374 mól)
propylbromidu sa zahrieva hodinu za miešania na 90 °C. Temne
hnedý roztok sa ešte za horúca filtruje, filtrát sa zahustí
a temne hnedý olejovitý zvyšok státím, ktorý je zmesou zlúčenín,
uvedených v nadpise, začne kryštalizovať. Ku kryštálom s olejom
sa pridá 10 ml etanolu, kryštály sa odsajú a získa sa tak 0,15
g (31,3 %) 3-(2-propyl-2H-tetrazol-5-yl)-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-
pyrimidínu vo forme bledo žltých kryštálov, t. t. 115 - 116 °C.

Analýza:

pre $C_{12}H_{12}N_6O$

vypočítané: 54,54 % C, 4,72 % H, 32,80 % N

nájdene: 56,21 % C, 4,67 % H, 32,75 % N

Príklad 5

Príprava 3-(1-propyl-1H-tetrazol-5-yl)-9-metyl-4-oxo-4H-py-
rido[1,2-a]-pyrimidínu a 3-(2-propyl-2H-tetrazol-5-yl)-9-
metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu

Zmes 0,4 g (0,0018 mól) 3-(1H-tetrazol-5-yl)-9-metyl-4-oxo-
4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu, 25 ml dimetylformamidu, 0,25
g (0,0018 mól) bezvodého uhličitanu draselného a 0,33 ml (0,0036
mól) propylbromidu sa zahrieva za miešania hodinu na 90 °C. Žltá
suspenzia sa postupne farbí do hneda, filtruje sa a filtrát sa
zahustí. K hnedému olejovitému zvyšku sa pridá 50 ml studeného
etanolu, vylúčené kryštály sa odsajú a získa sa tak 0,2 g (48,7
%) izomérskej zmesi zlúčenín, ako sú uvedené v nadpise, t. t. 127
- 128 °C.

Analýza:

pre $C_{13}H_{14}N_6O$

vypočítané: 57,77 % C, 5,22 % H, 31,09 % N

nájdené: 57,87 % C, 5,32 % H, 31,14 % N

Príklad 6

Príprava 3-(1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu

Zmes 4,28 g (0,02 mól) 3-(1H-tetrazol-5-yl)-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu, 100 ml dimetylformamidu, 2,76 g (0,02 mól) bezvodého uhličitanu draselného a 25 ml (0,04 mól) metyljodidu sa zahrieva za miešania hodinu na 75 - 80 °C. Žltá suspenzia sa postupne rozpúšťa a na konci vznikne oranžovo sfarbený roztok, ktorý sa filtruje, filtrát sa ochladí a vylúčené kryštály sa odsajú. Získa sa tak 2,3 g (50,4 %) zlúčeniny, ako je uvedené v nadpise. Kryštalovaním z dimetylformamidu sa získajú biele kryštály, t. t. 280 - 282 °C (za rozkl.).

Analýza:

pre $C_{10}H_3N_6O$

vypočítané: 52,63 % C, 3,53 % H, 36,83 % N

nájdené: 52,56 % C, 3,48 % H, 36,89 % N

Príklad 7

Príprava 3-(1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu a 3-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu

Matečný dimetylformamidový roztok z príkladu 6 sa zriedi pridáním 50 ml vody, zriedený roztok sa extrahuje dvakrát do 50 ml chloroformu, spojený chloroformový roztok sa premyje použitím 50 ml vody, vysuší sa bezvodým síranom sodným, filtruje a filtrát sa zahustí. Ku kryštalizujúcemu zvyšku sa pridá studený etanol,

vylúčené kryštály sa odsajú a vo výťažku 0,7 g (15,4 %) sa získa zmes zlúčenín (1 : 9), ako sú uvedené v nadpise, t. t. 208 - 210 °C. Pomer izomérov bol vyhodnotený použitím ^1H -NMR-spektroskopie.

Analýza:

pre $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_6\text{O}$

vypočítané: 52,63 % C, 3,53 % H, 36,83 % N

nájdené: 52,75 % C, 3,58 % H, 36,69 % N

Príklad 8

Príprava 3-(2-izopropyl-2H-tetrazol-5-yl)-4-oxo-4H-pyrido
[1,2-a]-pyrimidínu

Zmes 0,9 g (0,0042 mól) 3-(1H-tetrazol-5-yl)-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu, 25 ml dimetylformamidu, 1,15 g (0,0084 mól) bezvodého uhličitanu draselného a 1,1 ml (0,0126 mól) izopropylbromidu sa mieša hodinu za zahrievania na 90 °C. Horúci žltý roztok sa filtruje, filtrát sa zahustí, ku kryštalickému zvyšku sa pridá 25 ml vody a kryštály sa odsajú. Získa sa tak 2,3 g (50,4 %) zlúčenina, uvedená v nadpise, 0,6 g (55,8 %). Tvorí biele kryštálky, t. t. 146 - 148 °C.

Analýza:

pre $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$

vypočítané: 56,24 % C, 4,72 % H, 32,80 % N

nájdené: 56,32 % C, 4,81 % H, 32,71 % N

Príklad 9

Príprava 3-(1-izopropyl-1H-tetrazol-5-yl)-4-oxo-4H-pyrido
[1,2-a]-pyrimidínu a 3-(2-izopropyl-2H-tetrazol-5-yl)-4-oxo-
4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu

Vodný matečný lúh z príkladu 8 sa extrahuje dvakrát do 20 ml

benzénu, spojený roztok v benzéne sa vysuší, filtruje, filtrát sa zahustí, k žltému kryštalizujúcemu zvyšku sa pridá 5 ml studeného etanolu a kryštály sa odsajú. V pomere 1 : 9 sa získa reakčná zmes produktov, ako je to uvedené v nadpise, 0,1 g (9,3 %), t. t. 135 - 137 °C. Pomer izomérov bol vyhodnotený ^1H -NMR-spektroskopiou.

Analýza:

pre $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}$

vypočítané: 56,24 % C, 4,72 % H, 32,80 % N

nájdené: 56,39 % C, 4,87 % H, 32,67 % N

Príklad 10

Príprava 3-(1-izopropyl-1H-tetrazol-5-yl)-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu a 3-(2-izopropyl-2H-tetrazol-5-yl)-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu

Zmes 0,4 g (0,00175 mól) 3-(1H-tetrazol-5-yl)-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu, 15 ml dimetylformamidu, 0,25 g (0,0018 mól) bezvodého uhličitanu draselného a 0,3 ml (0,0035 mól) izopropylbromidu sa zahrieva za miešania 3 hodiny pri 80 °C. Horúca reakčná zmes sa filtruje, číry, žltý filtrát sa ochladí a zriedi pridaním 10 ml vody; nasleduje extrakcia trikrát do 15 ml benzénu, roztok v benzéne sa po spojení výtrepkov premyje použitím 20 ml vody, vysuší sa bezvodým síranom sodným, filtruje a zahustením filtrátu sa získa podiel 0,2 g (42,0 %) žltých kryštálikov zlúčenín uvedených v názve, pomer 2 : 3, t. t. 143 - 144 °C.

Analýza:

pre $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_6\text{O}$

vypočítané: 57,77 % C, 5,22 % H, 31,09 % N

nájdené: 57,85 % C, 5,32 % H, 31,13 % N

Príklad 11

Príprava 3-(1-allyl-1H-tetrazol-5-yl)-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu a 3-(2-allyl-2H-tetrazol-5-yl)-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu

Zmes 0,4 g (0,0087 mól) 3-(1H-tetrazol-5-yl)-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu, 15 ml dimetylformamidu, 0,25 g (0,0018 mól) bezvodého uhličitanu draselného a 0,3 ml (0,0036 mól) allylbromidu sa zahrieva za miešania hodinu na 70 °C. Horúca reakčná zmes sa filtruje, číry, oranžovo sfarbený filtrát sa zahustí, ku kryštalizujúcemu zvyšku sa pridá 5 ml etanolu a po odsatí sa takto izoluje 0,1 g bielych kryštálikov, čo je zmes produktov, uvedených v nadpise, pomer 1 : 1, t. t. 149 - 151 °C.

Analýza:

pre $C_{12}H_{10}N_6O$

vypočítané: 56,68 % C, 3,96 % H, 33,05 % N

nájdené: 56,73 % C, 4,04 % H, 23,12 % N

Príklad 12

Príprava 3-(1-allyl-1H-tetrazol-5-yl)-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu a 3-(2-allyl-2H-tetrazol-5-yl)-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu

Zmes 0,4 g (0,00175 mól) 3-(1H-tetrazol-5-yl)-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu, 15 ml dimetylformamidu, 0,25 g (0,0018 mól) bezvodého uhličitanu draselného a 0,31 ml (0,0036 mól) allylbromidu sa mieša hodinu za teploty 70 °C. Horúca reakčná zmes sa filtruje, filtrát sa ochladí a zriedi pridaním 20 ml vody, nasleduje extrakcia trikrát do 15 ml benzénu. Spojený benzénový roztok sa vysuší bezvodým síranom sodným a po filtrácii sa filtrát zahustí. Kryštalizovaním žltých kryštálov s olejom z etanolu a sa takto získa 0,2 g (52,0 %) zmesi (1 : 1) zlúčenín, uvedených v nadpise, t. t. 145 - 150 °C.

Analýza:

pre $C_{13}H_{12}N_6O$

vypočítané: 58,20 % C, 4,51 % H, 31,33 % N

nájdené: 58,31 % C, 4,59 % H, 31,29 % N

Príklad 13

Príprava 3-(1-metoxycarbonyl-1H-tetrazol-5-yl)-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu a 3-(2-metoxycarbonyl-2H-tetrazol-5-yl)-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu

Zmes 1,07 g (0,005 mól) 3-(1H-tetrazol-5-yl)-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu, 45 ml dimetylformamidu, 0,75 g (0,0055 mól) bezvodého uhličitanu draselného a 0,76 ml (0,01 mól) metylesteru kyseliny chloromravčej sa mieša 6 hodín za teploty 80 - 90 °C. Horúca reakčná zmes sa filtruje, kryštály, ktoré sa vylúčia z filtrátu chladením, sa odsajú a získa sa tak 0,32 g (23,5 %) zmesi zlúčenín (1 : 1), ako sú uvedené v nadpise a kryštalovaním z etanolu sa ďalej získa 3-(1-metoxycarbonyl-1H-tetrazol-5-yl)-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu, t. t. 182 - 183 °C.

Analýza:

pre $C_{11}H_8N_6O$

vypočítané: 48,53 % C, 2,96 % H, 30,87 % N

nájdené: 48,61 % C, 2,91 % H, 30,92 % N

Príklad 14

Príprava 3-(2-metoxycarbonyl-1H-tetrazol-5-yl)-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu a 3-(2-metoxycarbonyl-2H-tetrazol-5-yl)-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu

Zmes 0,25 g (0,0011 mól) 3-(1H-tetrazol-5-yl)-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu, 10 ml dimetylformamidu, 0,15

g (0,0011 mól) bezvodého uhličitanu draselného a 0,17 ml (0,0022 mól) metylesteru kyseliny chloromravenčej sa zahrieva na 80 - 85 °C za miešania počas 2 hodín. Ďalej sa reakčná zmes zriedi pridaním 15 ml vody a všetko sa extrahuje trikrát vždy do 15 ml benzénu. Spojený roztok v benzéne sa vysuší bezvodým síranom sodným, po filtrácii sa filtrát zahustí a získa sa tak 0,1 g (37,0 %) kryštálikov, čo je zmes zlúčenín uvedených v nadpise. Prekryštalizovaním z etanolu sa získajú 3-(1H-tetrazol-5-yl)-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido [1,2-a]-pyrimidínu, teda jedného z izomérov, t. t. 240 °C (za rozkl.).

Analýza:

pre $C_{12}H_{10}N_6O_3$

vypočítané: 52,17 % C, 3,65 % H, 30,42 % N

nájdene: 52,21 % C, 3,75 % H, 30,28 % N

Príklad 15

Príprava 3-[1-(3-metylbutyl)-1H-tetrazol-5-yl]-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu a 3-[2-(3-metylbutyl)-2H-tetrazol-5-yl]-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu

Zmes 1,07 g (0,005 mól) 3-(1H-tetrazol-5-yl)-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu, 15 ml dimetylformamidu, 0,70 g (0,005 mól) bezvodého uhličitanu draselného a 1,51 ml (0,01 mól) 3-metylbutylbromidu sa zahrieva za miešania 3 hodiny na 100 °C. Po ochladení horúcej reakčnej zmesi sa pridá 50 ml vody, všetko sa extrahuje trikrát do 25 ml vždy benzénu, spojený benzénový roztok sa vysuší bezvodým síranom sodným, filtruje a po filtrácii sa filtrát zahustí. V olejovitej forme sa získa sa 1,12 g (80,0 %) zmesi izomérov zlúčenín, uvedených v nadpise, a to vo forme oleja, ktorý kryštalizuje státím pri teplote miestnosti, t. t. 90 - 95 °C.

Analýza:

pre $C_{14}H_{16}N_6O$

vypočítané: 59,14 % C, 5,67 % H, 29,56 % N

nájdené: 59,30 % C, 5,61 % H, 29,67 % N

Príklad 16

Príprava 3-(1propargyl-1H-tetrazol-5-yl)-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu a 3-(2-propargyl-2H-tetrazol-5-yl)-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu

Zmes 3,42 g (0,015 mól) 3-(1H-tetrazol-5-yl)-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu, 35 ml dimetylformamidu, 2,07 g (0,015 mól) bezvodého uhličitanu draselného a 3,57 ml (0,05 mól) propargylbromidu sa mieša 10 hodín za teploty 100 °C. Po ochladení sa reakčná zmes zriedi pridaním 100 ml vody, vylúčené kryštály sa odsajú, premyjú vodou a získa sa tak 2,46 g (61,65 %) izomérnej zmesi zlúčenín, ako sú uvedené v nadpise, t. t. 182 - 184 °C.

Analýza:

pre $C_{13}H_{10}N_6O$

vypočítané: 58,64 % C, 3,79 % H, 31,56 % N

nájdené: 58,52 % C, 3,64 % H, 31,82 % N

Príklad 17

Príprava 3-(1-p-chlórbenzyl-1H-tetrazol-5-yl)-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu a 3-(2-p-chlórbenzyl-2H-tetrazol-5-yl)-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu

Zmes 4,28 g (0,02 mól) 3-(1H-tetrazol-5-yl)-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu, 50 ml dimetylformamidu, 2,76 g (0,02 mól) bezvodého uhličitanu draselného a 6,0 ml (0,04 mól) p-chlórbenzylchloridu sa mieša 3 hodiny za teploty 100 °C. Po ochladení sa reakčná zmes sa zriedi pridaním 100 ml vody, žlté

kryštálíky, ktoré sa tým vylúčia, sa odsajú, premyjú vodou a získa sa tak 4,27 g (63,73 %) zmesi 1 : 1 zlúčenín, ako sú uvedené v nadpise, t. t. 166 - 167 °C.

Analýza:

pre $C_{16}H_{11}N_6O$

vypočítané: 56,73 % C, 3,27 % H, 24,81 % N, 10,47 % Cl

nájdené: 56,89 % C, 3,45 % H, 24,79 % N, 10,28 Cl

Príklad 18

Príprava 3-(1-izoamyl-1H-tetrazol-5-yl)-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu a 3-(2-izoamyl-2H-tetrazol-5-yl)-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu

Zmes 3,42 g (0,015 mól) 3-(1H-tetrazol-5-yl)-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu, 30 ml dimetylformamidu, 2,07 g (0,015 mól) bezvodého uhličitanu draselného a 4,53 ml (0,03 mól) izoamylbromidu sa mieša 3 hodiny za teploty 100 °C. Po zriedení pridaním 100 ml vody sa vylúči hnedý olej, kryštalizujúci státím. Kryštály sa odsajú, premyjú vodou a získa sa tak 2,65 g (59,20 %) zmesi zlúčenín, ako sú uvedené v nadpise, t. t. 124 - 126 °C.

Analýza:

pre $C_{15}H_{16}N_6O$

vypočítané: 60,39 % C, 6,08 % H, 28,17 % N

nájdené: 60,08 % C, 6,26 % H, 28,35 % N

Príklad 19

Príprava 3-(1-fenyletyl-1H-tetrazol-5-yl)-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu a 3-(2-fenyletyl-2H-tetrazol-5-yl)-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu

Zmes 4,56 g (0,02 mól) 3-(1H-tetrazol-5-yl)-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu, 60 ml dimetylformamidu, 2,8 g (0,02 mól) bezvodého uhličitanu draselného a 7,4 ml (0,04 mól) 2-fenyletylbromidu sa za miešania zahrieva 3 hodiny na 100 °C. Žltá suspenzia sa vleje do vody (180 ml), vyzrážané kryštály sa odsajú, premyjú vodou a získa sa tým 5,84 g (87,82 %) zmesi 3 : 7 zlúčenín, ako sú uvedené v nadpise, t. t. 153 - 155 °C.

Analýza:

pre $C_{16}H_{16}N_6O$

vypočítané: 65,05 % C, 4,85 % H, 25,29 % N

nájdené: 65,38 % C, 4,89 % H, 25,44 % N

Príklad 20

Príprava 3-(1-izobutyl-1H-tetrazol-5-yl)-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu a 3-(2-izobutyl-2H-tetrazol-5-yl)-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu

Zmes 9,13 g (0,04 mól) 3-(1H-tetrazol-5-yl)-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu, 100 ml dimetylformamidu, 5,53 g (0,04 mól) bezvodého uhličitanu draselného a 11,0 ml (0,08 mól) izobutylbromidu sa zahrieva za miešania 5 hodín na 100 °C, potom sa zriedi pridaním 300 ml vody, vyzráža sa tým olej, kryštalizujúci dlhším státím za chladenia. Odsatím a premytím vodou sa takto získa 8,28 g (73,34 %) kryštálov zmesi izomérov (3 : 7) zlúčenín, ako sú uvedené v nadpise, t. t. 108 - 109 °C.

Analýza:

pre $C_{14}H_{16}N_6O$

vypočítané: 59,57 % C, 5,71 % H, 29,77 % N

nájdené: 59,87 % C, 5,63 % H, 29,52 % N

Príklad 21

Príprava 3-(2-propyl-2H-tetrazol-5-yl)-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu vo forme hydrochloridu

V 20 ml absolútneho alkoholu sa rozpustí za zahrievania a miešania 1,5 g (0,0055 mól) 3-(2-propyl-2H-tetrazol-5-yl)-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu a do roztoku sa prikvapáva 10 ml vodnej chlorovodíkovej kyseliny. Po niekoľkých minútach sa reakčná zmes filtruje, filtrát sa ochladí, vylúčené kryštály sa odfiltrujú a získa sa tak 1,50 g (89,29 %) zlúčeniny, ako je uvedené v nadpise, a to vo forme bielych kryštálov, t. t. 198 - 199 °C.

Analýza:

pre $C_{13}H_{15}ClN_6O$

vypočítané: 50,90 % C, 4,93 % H, 27,40 % N, 11,56 % Cl

nájdené: 50,87 % C, 4,87 % H, 27,18 % N, 11,50 % Cl

Príklad 22

Soľ 3-(2-propyl-2H-tetrazol-5-yl)-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu s metánsulfónovou kyselinou

V 20 ml absolútneho etanolu sa rozpustí za zahrievania a miešania pod spätným chladičom 1,5 g (0,0055 mól) 3-(2-propyl-2H-tetrazol-5-yl)-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu a do roztoku sa prikvapáva 0,6 ml (0,009 mól) kyseliny metánsulfónovej. Po niekoľkominútovom miešaní sa reakčná zmes filtruje, filtrát sa ochladí a vylúčené kryštály sa odsajú. Zlúčenina, ako je uvedená v nadpise, sa získa vo výťažku 1,77 g (87,84 %) vo forme bielych kryštálov, t. t. 154 - 155 °C.

Analýza:

pre $C_{14}H_{16}N_6O_4S$

vypočítané: 45,89 % C, 4,95 % H, 22,94 % N, 8,75 % S

nájdené: 45,73 % C, 4,91 % H, 22,72 % N, 8,96 % S

Príklad 23

Soľ 3-(2-izopropyl-2H-tetrazol-5-yl)-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu s kyselinou chlór vodíkovou sa pripraví podobne, ako je to popísané v príklade 22. Je to biela kryštalická látka, t. t. 222 °C (za rozkl.).

Analýza:

pre $C_{12}H_{13}ClN_6O$

vypočítané: 49,24 % C, 4,48 % H, 28,71 % N, 12,11 % Cl

nájdené: 49,42 % C, 4,18 % H, 28,48 % N, 12,23 % Cl

Príklad 24

Hydrochlorid 3-(2-izopropyl-2H-tetrazol-5-yl)-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu sa pripravuje podobne, ako je popísané v príklade 22. Biela kryštalická látka, t. t. 219 °C (za rozkl.).

Analýza:

pre $C_{13}H_{15}ClN_6O$

vypočítané: 50,90 % C, 4,93 % H, 27,40 % N, 11,56 % Cl

nájdené: 50,99 % C, 4,90 % H, 26,97 % N, 11,49 % Cl

Príklad 25

Soľ metánsulfónovej kyseliny a 3-(2-izopropyl-2H-tetrazol-5-yl)-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu sa pripravuje podobne, ako to bolo popísané v príklade 23. Tvorí biela kryštáliky, t. t. 213 - 214 °C.

Analýza:

pre $C_{13}H_{16}N_6O_4S$

vypočítané: 44,31 % C, 4,58 % H, 23,58 % N, 9,10 % Cl

nájdené: 44,22 % C, 4,33 % H, 23,52 % N, 9,28 % Cl

Príklad 26

Adičná soľ kyseliny metánsulfónovej a 3-(2-izopropyl-2H-tetrazol-5-yl)-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu sa pripravuje podobne podľa postupu z príkladu 23; tvorí bielu kryštalickú látku o t. t. 155 - 156 °C.

Analýza:

pre $C_{14}H_{16}N_6O_4S$

vypočítané: 45,89 % C, 4,95 % H, 22,94 % N, 8,75 % S

nájdené: 45,70 % C, 4,75 % H, 22,40 % N, 8,74 % S

Príklad 27

Hydrochlorid 3-(2-allyl-2H-tetrazol-5-yl)-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu sa pripravuje ako to bolo popísané v príklade 22; biela kryštalická látka, t. t. 203 °C (za rozkl.).

Analýza:

pre $C_{13}H_{13}ClN_6O$

vypočítané: 51,24 % C, 4,30 % H, 27,58 % N, 11,63 % Cl

nájdené: 51,06 % C, 3,99 % H, 27,28 % N, 11,97 % Cl

Príklad 28

Adičná soľ kyseliny metánsulfónovej a 3-(2-allyl-2H-tetrazol-5-yl)-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu sa pripravuje podobne ako to bolo popísané v príklade 23; biela kryštalická látka, t. t. 156 - 157 °C.

Analýza:

pre $C_{14}H_{16}N_6O_4S$

vypočítané: 46,15 % C, 4,43 % H, 23,06 % N, 8,80 % S

nájdené: 45,91 % C, 4,47 % H, 23,48 % N, 8,54 % S

Príklad 29

Príprava 3-(1-metyl-1H-tetrazol-5-yl)-6-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu

Zmes 2,3 g 3-(1H-tetrazol-5-yl)-6-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu, 50 ml dimetylformamidu, 1,38 g (0,001 mól) bezvodého uhličitanu draselného a 2,85 ml (0,02 mól) metyljodidu sa mieša hodinu za teploty 80 °C; potom sa reakčná zmes ochladí na teplotu miestnosti, zriedi sa pridaním 150 ml vody, vyzrážané kryštály sa odsajú a získa sa tak 1,61 g (66,5 %) zlúčeniny, ako sú uvedené v nadpise, a tá sa prekryštalizuje z dimetylformamidu, t. t. 232 - 234 °C.

Analýza:

pre $C_{11}H_{10}N_6O$

vypočítané: 54,54 % C, 4,16 % H, 34,69 % N

nájdené: 54,83 % C, 3,76 % H, 34,92 % N

Príklad 30

Príprava 3-(1-butyl-1H-tetrazol-5-yl)-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu a 3-(2-butyl-2H-tetrazol-5-yl)-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu

Zmes 4,8 g (0,0224 mól) 3-(1H-tetrazol-5-yl)-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu, 100 ml dimetylformamidu, 3,2 g (0,0232 mól) bezvodého uhličitanu draselného a 6,13 ml (0,0448 mól) butylbromidu sa mieša 3 hodiny za teploty 80 - 85 °C. Po ochladení reakčnej zmesi na teplotu miestnosti sa pridá 300 ml vody, vykoná sa extrakcia trikrát do 25 ml benzénu. Spojené

benzénové výtrepky sa vysušia bezvodým síranom sodným a po filtrácii sa filtrát zahustí. V olejovitej forme sa získa 4,77 g (78,84 %) olejovitej zmesi izomérov, ako to bolo uvedené v nadpise; státím za teploty miestnosti produkt kryštalizuje, t. t. 98 - 100 °C.

Analýza:

pre $C_{13}H_{14}N_6O$

vypočítané: 57,77 % C, 5,22 % H, 31,09 % N

nájdené: 58,11 % C, 5,22 % H, 31,33 % N

Príklad 31

Príprava 3-(1-izobutyl-1H-tetrazol-5-yl)-4-oxo-4H-pyrido
[1,2-a]-pyrimidínu a 3-(2-izobutyl-2H-tetrazol-5-yl)-4-oxo-
4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu

Zmes 1,07 g (0,005 mól) 3-(1H-tetrazol-5-yl)-4-oxo-4H-pyri-
do[1,2-a]-pyrimidínu, 15 ml dimetylformamidu, 0,70 g (0,005 mól)
bezvodého uhličitanu draselného a 1,32 ml (0,01 mól)
izobutylbromidu sa mieša 5 hodín za teploty 100 °C. Po ochladení
reakčnej zmesi na teplotu miestnosti a pridání 50 ml vody sa
extrahuje všetko trikrát do 25 ml benzénu, spojený roztok v tomto
rozpúšťadle sa vysuší bezvodým síranom sodným, po filtrácii sa
filtrát zahustí a získa sa tak 1,03 g (76,3 %) olejovitej
izomérskej zmesi zlúčenín, ako sú uvedené v nadpise. Státím za
teploty miestnosti produkt kryštalizuje, t. t. 85 - 89 °C.

Analýza:

pre $C_{13}H_{14}N_6O$

vypočítané: 57,77 % C, 5,22 % H, 31,09 % N

nájdené: 57,52 % C, 5,08 % H, 31,25 % N

Príklad 32

Príprava 3-(1-etyl-1H-tetrazol-5-yl)-6-metyl-4-oxo-4H-pyrido
[1,2-a]-pyrimidínu a 3-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-6-metyl-4-
oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu

Zmes 2,3 g (0,01 mól) 3-(1H-tetrazol-5-yl)-6-metyl-4-oxo-4H-
pyrido[1,2-a]-pyrimidínu, 50 ml dimetylformamidu, 1,38 g (0,01
mól) bezvodého uhličitanu draselného a 3,12 ml (0,02 mól)
etyljodidu sa mieša hodinu za teploty 80 °C. Ešte horúca reakčná
zmes sa zriedi pridaním 150 ml vody, načo sa ďalším státím
a chladením vyzráža kryštallický podiel, ktorý sa odsaje a premyje
vodou: 0,63 g (24,6 %) izomérskej zmesi zlúčenín, ako sú uvedené
v nadpise. T. t. 182 - 184 °C.

Analýza:

pre $C_{12}H_{12}N_6O$

vypočítané: 56,24 % C, 4,72 % H, 32,79 % N

nájdene: 56,52 % C, 4,81 % H, 32,72 % N

Príklad 33

Príprava 3-(1-etyl-1H-tetrazol-5-yl)-6-metyl-4-oxo-4H-pyrido
[1,2-a]-pyrimidínu a 3-(2-etyl-2H-tetrazol-5-yl)-6-metyl-4-
oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu

Zmes 2,3 g (0,01 mól) 3-(1H-tetrazol-5-yl)-6-metyl-4-oxo-
4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu, 8,5 ml (0,05 mól) trietylestery
kyseliny fosforečnej a 1,38 g (0,01 mól) bezvodého uhličitanu
draselného sa mieša za teploty 280 °C 30 minút. Horúca reakčná
zmes sa zriedi pridaním 150 ml vody a po ochladiení sa extrahuje
triokrát do 30 ml benzénu. Spojený roztok v benzéne sa odfarbí
aktívnym uhlím, vysuší sa bezvodým síranom sodným a po filtrácii
sa zahustí. K olejovitému zvyšku sa pridá 20 ml dietyléteru,
kryštallický podiel sa odsaje a získa sa tak 1,12 g (80,0 %)
kryštálikov, čo je zmes 1 : 4 izomérov v nadpise uvedených
zlúčenín, t. t. 122 - 130 °C.

Analýza:

pre $C_{12}H_{12}N_6O$

vypočítané: 56,24 % C, 4,72 % H, 32,79 % N

nájdené: 56,11 % C, 4,58 % H, 32,87 % N

Príklad 34

Príprava 3-(1-cyklopentyl-1H-tetrazol-5-yl)-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu a 3-(2-cyklopentyl-2H-tetrazol-5-yl)-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu

Zmes 6,85 g (0,03 mól) 3-(1H-tetrazol-5-yl)-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu, 35 ml dimetylformamidu, 4,17 g (0,03 mól) bezvodého uhličitanu draselného a 8,94 g (0,03 mól) cyklopentylbromidu sa mieša za teploty 100 °C 5 hodín, reakčná zmes sa potom ochladí na teplotu miestnosti, vleje sa do 450 ml vychladenej vody, vylúčené kryštály sa odsajú a premyjú vodou: 7,08 g (79,64 %) izomérnej zmesi (1 : 4) zlúčenín, ako sú uvedené v nadpise, t. t. 130 - 131 °C. Zloženie izomérnej zmesi bolo vyhodnotené použitím 1H -NMR-spektroskopie.

Analýza:

pre $C_{15}H_{16}N_6O$

vypočítané: 60,80 % C, 5,44 % H, 28,36 % N

nájdené: 60,21 % C, 5,36 % H, 28,36 % N

Príklad 35

Príprava 3-(1-p-nitrobenzyl-1H-tetrazol-5-yl)-6-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu a 3-(2-p-nitrobenzyl-2H-tetrazol-5-yl)-6-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu

Zmes 2,28 g (0,01 mól) 3-(1H-tetrazol-5-yl)-6-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu, 50 ml dimetylformamidu, 1,38 g (0,01

mól) bezvodého uhličitanu draselného a 3,43 g (0,02 mól) p-nitrobenzylchloridu sa mieša 3 hodiny za teploty 100 °C, reakčná zmes sa potom ochladí na teplotu miestnosti, zriedi sa pridaním 150 ml vody a kryštály, ktoré sa vylúčia dlhším státím, sa odsajú: 2,26 g (62,26 %) izomérskej zmesi (1 : 4) zlúčenín, uvedených v nadpise, t. t. 182 - 184 °C (za rozkl.).

Analýza:

pre $C_{17}H_{13}N_7O_3$

vypočítané: 56,20 % C, 3,61 % H, 26,98 % N

nájdene: 56,43 % C, 3,94 % H, 26,46 % N

Príklad 36

Prípravok

Zloženie tabliet, obsahujúcich 100 mg účinnej zložky:

3-(2-propyl-2H-tetrazol-5-yl)-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-

pyrimidín	10,0 g
CMC-Na	2,0 g
laktóza	1,5 g
sadra	12,0 g
stearová kyselina	1,5 g
horečnatá soľ stearovej kyseliny	0,25 g
mastenec	0,5 g

Príklad 37

Príprava 3-(2-propyl-2H-tetrazol-5-yl)-6-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu

Zmes 3,62 g (0,0159 mól) 3-(1H-tetrazol-5-yl)-6-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu, 30 ml dimetylformamidu, 2,21 g (0,016 mól) bezvodého uhličitanu draselného a 3,70 g (0,03 mól) propylbromidu sa mieša za teploty 100 °C hodinu. Potom sa reakčná

zmes ešte za horúca zriedi pridaním 60 ml vody, po ochladení sa vytrepáva trikrát do ml benzénu, spojený roztok v benzéne sa vysuší bezvodým síranom sodným a po filtrácii sa filtrát zahustí.

Olejovitý zvyšok sa delí stĺpcovou chromatografiou (silikagel "Kieselgel 60", elučné činidlá chloroform a metanol). Získa sa tak 2,12 g (57,30 %) zlúčeniny, ako je uvedená v nadpise. Po kryštalizácii z diizopropyléteru jasne žltá kryštalická látka, t. t. 88 - 90 °C.

Analýza:

pre $C_{13}H_{16}N_6O$

vypočítané: 57,77 % C, 5,22 % H, 31,09 % N

nájdené: 57,83 % C, 5,10 % H, 30,78 % N

Príklad 38

Príprava 3-(1-propyl-1H-tetrazol-5-yl)-6-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu

V priebehu stĺpcovej chromatografie, popísanej v príklade 37, sa získa vo forme kryštalického podielu o t.t. 137 - 138°C 1,20 g (32,43 %) 3-(1-propyl-1H-tetrazol-5-yl)-6-metyl-4-oxo-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu.

Analýza:

pre $C_{13}H_{14}N_6O$

vypočítané: 57,77 % C, 5,22 % H, 31,09 % N

nájdené: 57,53 % C, 4,81 % H, 30,65 % N

Príklad 39

Príprava 3-(2-izopropyl-2H-tetrazol-5-yl)-6-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu

Zmes 4,60 g (0,0200 mól) 3-(1H-tetrazol-5-yl)-6-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu, 100 ml dimetylformamidu, 2,76

g (0,020 mól) bezvodého uhličitanu draselného a 4,92 g (0,04 mól) izopropylbromidu sa mieša 2 hodiny za teploty 100 °C. Ešte za horúca sa pridá 200 ml vody, po ochladení sa pretrepáva zmes trikrát vždy s 60 ml benzénu, výtrepky sa spoja a po vysušení bezvodým síranom sodným, po filtrácii a zahustení sa získa olejovitý zvyšok. Ten sa delí stĺpcovou chromatografiou na silikageli "Kieselgel 60", eluovanie: chloroform a metanol. Získa sa tak 3,34 g (71,83 %) zlúčeniny, ako je uvedená v nadpise. Po kryštalizácii z absolútneho etanolu: žltá, kryštalická látka, b. t. 117 - 118 °C.

Analýza:

pre $C_{13}H_{14}N_6O$

vypočítané: 57,77 % C, 5,22 % H, 31,09 % N

nájdene: 57,66 % C, 5,28 % H, 30,85 % N

Príklad 40

Príprava 3-(1-izopropyl-2H-tetrazol-5-yl)-6-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu

Pri stĺpcovej chromatografii, ako bola popísaná v príklade 38, bolo získaných 1,19 g (25,60 %) zlúčeniny, ako je uvedená v nadpise, v kryštalickej forme, b. t. 166 - 167 °C.

Analýza:

pre $C_{13}H_{14}N_6O$

vypočítané: 57,77 % C, 5,22 % H, 31,09 % N

nájdene: 57,88 % C, 5,27 % H, 31,51 % N

Príklad 41

Príprava 3-(2-pentyl-2H-tetrazol-5-yl)-6-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu

Zmes 2,28 g (0,0100 mól) 3-(1H-tetrazol-5-yl)-6-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu, 25 ml dimetylformamidu, 1,38 g (0,010 mól) bezvodého uhličitanu draselného a 3,02 g (0,02 mól) izopropylbromidu sa mieša za teploty miestnosti hodinu pri 100 - 110 °C. Ešte za horúca sa reakčná zmes zriedi pridaním 75 ml vody, ochladí sa za miešania a pretrepáva trikrát vždy s 60 ml benzénu. Spojený roztok v benzéne sa vysuší bezvodým síranom sodným, po filtrácii sa filtrát zahustí, výsledkom je olejovitý zvyšok, ktorý sa čistí stĺpcovou chromatografiou na kolóne na silikageli "Kieselgel 60", za eluovania chloroformom a metanolom. Zlúčenina, ako je uvedená v nadpise, sa získa vo výťažku 1,20 g (44,28 %) vo forme žltavo-hnedého oleja.

Analýza:

pre $C_{15}H_{18}N_6O$

vypočítané: 60,39 % C, 6,08 % H, 28,17 % N

nájdené: 60,74 % C, 6,12 % H, 28,37 % N

Príklad 42

Príprava 3-(1-pentyl-1H-tetrazol-5-yl)-6-metyl-4-oxo-pyrido
[1,2-a]-pyrimidínu

V priebehu chromatografovania na stĺpci, ako to bolo popísané v príklade 41, sa získa 0,71 g (26,20 %) zlúčeniny, ako je uvedená v nadpise, vo forme kryštallického produktu o b. t. 113 - 115 °C.

Analýza:

pre $C_{15}H_{18}N_6O$

vypočítané: 60,39 % C, 6,08 % H, 28,17 % N

nájdené: 61,12 % C, 6,17 % H, 28,08 % N

Príklad 43

Príprava 3-(1-etoxycarbonylmetyl-1H-tetrazol-5-yl)-4-oxo-4H-

pyrido[1,2-a]-pyrimidínu a 3-(2-etoxykarbonylmetyl-2H-tetrazol-5-yl)-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu

Zmes 2,28 g (0,0100 mól) 3-(1H-tetrazol-5-yl)-6-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu, 25 ml dimetylformamidu, 1,38 g (0,010 mól) bezvodého uhličitanu draselného a 5,01 g (0,03 mól) etylesteru kyseliny brómoctovej sa mieša hodinu za teploty 100 °C.

Ešte za horúca sa zriedi reakčná zmes pridaním 75 ml vody, chladením sa potom vylúči kryštalická látka, ktorá sa odsaje. Vo forme kryštalickej látky s b.t. 164 - 165 °C sa získajú 2,00 g (63,70 %) izomérskej zmesi zlúčenín, ako sú uvedené v nadpise.

Analýza:

pre $C_{14}H_{14}N_6O_3$

vypočítané: 53,50 % C, 4,49 % H, 26,74 % N

nájdene: 53,39 % C, 4,54 % H, 26,31 % N

Príklad 44

Príprava 3-[1-(4-brómbenzyl)-1H-tetrazol-5-yl]-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu a 3-[2-(4-brómbenzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu

Zmes 2,28 g (0,0100 mól) 3-(1H-tetrazol-5-yl)-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu, 50 ml dimetylformamidu, 1,38 g (0,010 mól) bezvodého uhličitanu draselného a 2,49 g (0,01 mól) 4-brómbenzylbromidu sa mieša 3 hodiny za teploty 100 °C. Ešte za horúca sa zriedi reakčná zmes pridaním 100 ml vody, chladením sa potom vylúči kryštalický podiel, ktorý sa odsaje vo vákuu. Získa sa tak 3,06 g (77,08 %) zmesi 3-[1-(4-brómbenzyl)-1H-tetrazol-5-yl]-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu a 3-[2-(4-brómbenzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu vo forme kryštalickej látky o t. t. 166 - 170 °C.

Analýza:

pre $C_{17}H_{13}BrN_6O$

vypočítané: 51,40 % C, 3,30 % H, 26,16 % N, 20,12 % Br

nájdené: 51,81 % C, 3,35 % H, 21,60 % N, 19,50 % Br

Príklad 45

Príprava 3-[1-(3,4-dichlórbenzyl)-1H-tetrazol-5-yl]-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu a 3-[2-(3,4-dichlórbenzyl)-2H-tetrazol-5-yl]-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu

Zmes 2,28 g (0,0100 mól) 3-(1H-tetrazol-5-yl)-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínu, 30 ml dimetylformamidu, 1,38 g (0,010 mól) bezvodého uhličitanu draselného a 1,95 g (0,02 mól) 3,4-dichlórbenzylchloridu sa mieša hodinu za teploty 100 °C, ešte za horúca sa zriedi reakčná zmes pridaním 100 ml vody, chladením sa vylúči kryštalická látka, ktorá sa odsaje vo vákuu.

Získa sa tak 3,35 g (86,56 %) izomérnej zmesi (2 : 1) zlúčenín uvedených v nadpise, a to vo forme kryštalickej látky o t. t. 168 - 170 °C.

Analýza:

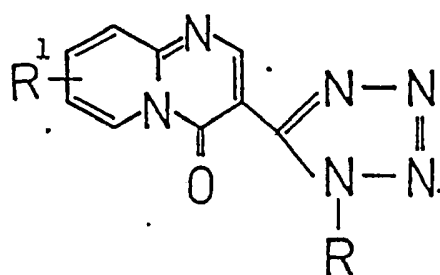
pre $C_{17}H_{12}N_6O$

vypočítané: 52,73 % C, 3,12 % H, 21,70 % N, 18,31 % Cl

nájdené: 52,20 % C, 2,94 % H, 20,99 % N, 18,56 % Cl

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Zlúčeniny všeobecného vzorca I

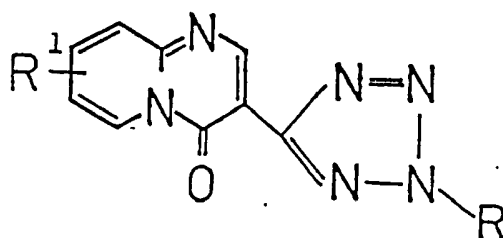


I.

kde R znamená alkylovú skupinu s jedným až šiestimi atómami uhlíka, alkenylovú či alkinylovú skupinu vždy s tromi až šiestimi atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s tromi až siedmimi atómami uhlíka, alkoxykarbonylovú skupinu s jedným až štyrmi atómami uhlíka alebo aralkylovú skupinu so siedmimi až ôsmimi atómami uhlíka, vždy prípadne substituovanú raz či viackrát atómom halogénu či halogénov alebo nitroskupinou,

R¹ znamená vodík alebo alkylovú skupinu s jedným až štyrmi atómami uhlíka, ako i farmaceuticky vhodné ich soli.

2. Zlúčeniny všeobecného vzorca II



II.

kde R znamená alkylovú skupinu s jedným až šiestimi atómami uhlíka, alkenylovú či alkinylovú skupinu vždy s tromi až šiestimi atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s tromi až siedmimi atómami uhlíka, alkoxykarbonylovú skupinu s jedným až štyrmi atómami uhlíka alebo aralkylovú skupinu so siedmimi alebo ôsmimi atómami uhlíka, vždy prípadne substituovanú raz či viackrát atómom halogénu či halogénov alebo nitroskupinou a

R¹ znamená vodík alebo alkylovú skupinu s jedným až štyrmi atómami uhlíka, ako i ich farmaceuticky vhodné soli.

3. 3-(2-propyl-2H-tetrazol-5-yl)-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido-[1,2-a]-pyrimidín.

4. 3-(2-izopropyl-2H-tetrazol-5-yl)-9-metyl-3-oxo-4H-pyrido-[1,2-a]-pyrimidín.

5. 3-(2-allyl-2H-tetrazol-5-yl)-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido-[1,2-a]-pyrimidín.

6. 3-(2-izopropyl-2H-tetrazol-5-yl)-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidín.

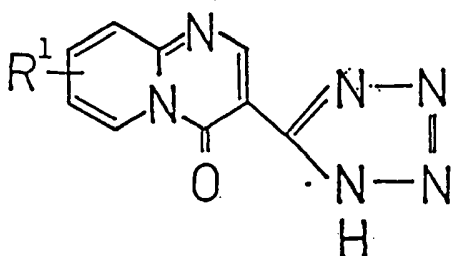
7. 3-(1-izopropyl-1H-tetrazol-5-yl)-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidín.

8. Spôsob výroby nových 4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidínových derivátov všeobecných vzorcov I a/alebo II, kde

R znamená alkylovú skupinu s jedným až šiestimi atómami uhlíka, alkenylovú či alkinylovú skupinu vždy s tromi až šiestimi atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s tromi až siedmimi atómami uhlíka, alkoxykarbonylovú skupinu s jedným až štyrmi atómami uhlíka alebo aralkylovú skupinu so siedmimi alebo ôsmimi atómami uhlíka, vždy prípadne substituovanú raz či viackrát atómom halogénu či halogénov alebo nitroskupinou a

R¹ znamená vodík alebo alkylovú skupinu s jedným až štyrmi atómami uhlíka, ako i zodpovedajúce farmaceuticky vhodné soli,

vyznačujúci sa tým, že sa pôsobí na 3-tetrazolyl-4-oxo-4H-pyrido [1,2-a]-pyrimidinový derivát všeobecného vzorca III



III.

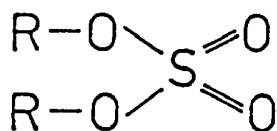
kde R¹ má významy, uvedené tu práve vyššie, halogenidom všeobecného vzorca IV

R-X

(IV)

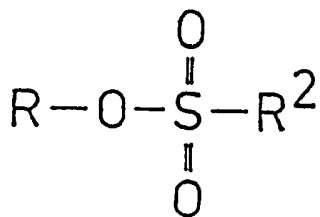
kde R má významy, uvedené tu práve vyššie a X znamená chlór, bróm alebo jód

alebo esterom kyseliny sírovej všeobecného vzorca V



V

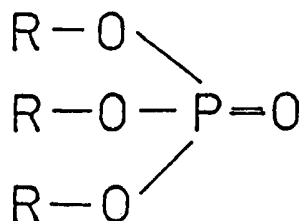
kde R má významy, uvedené tu práve vyššie, alebo sulfonátom všeobecného vzorca VI



VI.

kde R má významy uvedené tu práve vyššie a R² znamená skupinu fenylovú, p-metylfenylovú alebo metylovú, alebo esterom kyseliny

fosforečnej všeobecného vzorca VII



VII.

kde R má významy, uvedené tu práve vyššie
alebo esterom všeobecného vzorca VIII



kde R^3 znamená alkylovú skupinu s jedným až štyrmi atómami uhlíka, X znamená chlór alebo bróm a n znamená 0 alebo 1, a, ak je to žiaduce, delí sa takto získaná zmes izomérov všeobecných vzorcov I a II, kde R a R^1 majú tu práve vyššie uvedené významy, a - ak je to žiaduce, prevádzajú sa zlúčeniny všeobecných vzorcov I a II alebo ich zmesi na zodpovedajúce soli, alebo sa uvoľňujú z takýchto solí a prevádzajú sa na iné soli.

9. Spôsob podľa nároku 8, vyznačujúci sa tým, že sa pôsobí na zlúčeninu všeobecného vzorca III, kde R^1 má významy uvedené v nároku 8, zlúčeninou všeobecného vzorca IV, V, VI, VII alebo VIII, kde R, R^1 , R^2 , R^3 a X majú významy, ako boli uvedené v nároku 8, za prítomnosti rozpúšťadla a činidla, viažuceho kyseliny.

10. Spôsob podľa nároku 8, vyznačujúci sa tým, že sa delia od seba zlúčeniny všeobecných vzorcov I a II, kde R a R^1 majú významy, ako boli uvedené v nároku 1, chromatografickými postupmi alebo kryštalovaním.

11. Farmaceutický prípravok, obsahujúci ako aktívnu zložku zlúčeniny všeobecného vzorca I a/alebo II, kde R a R^1 majú významy ako boli uvedené v nároku 1, alebo zodpovedajúcu farmaceuticky vhodnú soľ v zmesi s nosičmi a/alebo prísadami, ako

sa zvyčajne používajú vo farmaceutickom priemysle.