



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: C 07 D 471/04
C 07 D 487/04
A 61 K 31/505

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑪

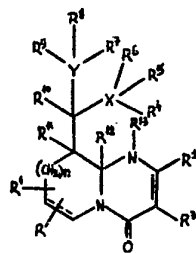
641 456

⑳① Gesuchsnummer:	13233/78	⑳③ Inhaber:	Chinoin Gyogyszer- és Vegyszeti Termékek Gyara RT, Budapest IV (HU)
⑳② Anmeldungsdatum:	28.12.1978	⑳⑦ Erfinder:	Istvan Hermecz, Budapest (HU) Zoltan Mészáros, Budapest (HU) Istvan Bitter, Budapest (HU) Agnes Horvath, Budapest (HU) Lelle Vasvari-Debreczy, Budapest (HU)
⑳③ Priorität(en):	29.12.1977 HU CI 1793	⑳④ Patent erteilt:	29.02.1984
⑳④ Patent erteilt:	29.02.1984	⑳⑤ Patentschrift veröffentlicht:	29.02.1984
⑳⑤ Patentschrift veröffentlicht:	29.02.1984	⑳⑦④ Vertreter:	Kirker & Cie SA, Genève

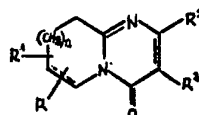
⑤④ 4-Oxo-tetrahydro-pyrido bzw. pyrrolo(1,2-a)pyrimidine und Verfahren zur Herstellung derselben.

⑤⑦ Verbindungen der Formel I, deren Substituenten im Anspruch 1 angegeben sind, können als Zwischenprodukte zur Herstellung von pharmazeutisch wirksamen Verbindungen verwendet werden. Einige der Verbindungen der Formel I sind PG-Antagonisten oder besitzen analgetische Wirkung. Andere wirken gegen Arteriosklerose oder sind Beruhigungsmittel.

Die Verbindungen der Formel I werden aus einer Verbindung der Formel II, definiert in Anspruch 6, durch Einführung der geeigneten Substituenten, hergestellt.



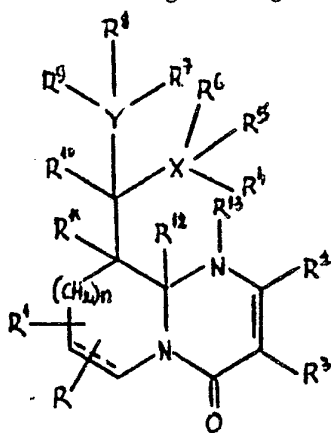
I



II

PATENTANSPRÜCHE

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I



und Salze derselben, worin

R für Wasserstoff oder C₁₋₄ Alkyl steht,
 R¹ für Wasserstoff oder C₁₋₄ Alkyl steht, oder
 R und R¹ gemeinsam eine Gruppe der Formel -CH=CH)-
 bilden, die an zwei benachbarte Ring-Kohlenstoffatome
 gebunden ist, die gestrichelte Linie gegebenenfalls für eine
 weitere C-C-Bindung steht,
 R² Wasserstoff oder Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen
 bedeutet,
 R³ Wasserstoff, Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Phenyl,
 Carboxy, oder dessen Alkalimetall-Salz, Alkoxy-carbonyl mit
 1-4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, Carbamoyl, Cyano,
 -CO-NH-CO-NH-SO₂-C₆H₄-CH₃ oder -(CH₂)_s-COOR¹⁴
 bedeutet, worin s = 1-3 und R¹⁴ für Wasserstoff oder Alkyl
 mit 1-4 Kohlenstoffatomen steht, und
 n = 0 oder 1, bedeutet,

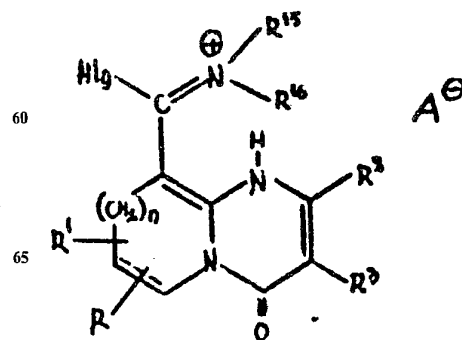
a) wenn R¹³ Wasserstoff bedeutet und R¹² und R¹¹ und R⁹
 und R¹⁰, je gemeinsam einen Bindestrich bilden, so steht Y
 für ein seines äusseren Elektronenpaares beraubtes Sauer-
 stoff- oder Schwefelatom, und in diesem Falle bedeuten R⁷
 und R⁸ ein einsames Elektronenpaar oder
 Y steht für ein seines äusseren Elektronenpaares beraubtes
 Stickstoffatom,
 R⁷ bedeutet Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, gegebenen-
 falls substituiertes Aryl mit 6-10 Kohlenstoffatomen, oder
 Aralkyl mit 7-12 Kohlenstoffatomen,
 R⁸ bedeutet ein einsames Elektronenpaar oder C₁₋₄ Alkyl und
 in dem letzten Fall bildet ein Anion ein Salz mit dem posi-
 tiven Stickstoffatom,
 der Rest X (R⁵, R⁶) bedeutet Halogen oder
 X steht für ein seines äusseren Elektronenpaares beraubtes
 Sauerstoff- oder Schwefelatom,
 R⁴ bedeutet Wasserstoff oder C₁₋₄ Alkyl,
 R⁵ und R⁶ bedeuten ein einsames Elektronenpaar oder
 X steht für ein seines äusseren Elektronenpaares beraubtes
 Stickstoffatom,
 R⁴ bedeutet Chloracetyl, Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen,
 gegebenenfalls substituiertes Aryl mit 6-10 Kohlenstoff-
 atomen, oder ein gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl,
 R⁵ bedeutet Wasserstoff oder Alkyl und R⁶ steht für ein ein-
 sames Elektronenpaar oder

b) falls R¹² und R¹³ einen Bindestrich bilden und R¹¹ für
 Wasserstoff steht und R⁹ und R¹⁰ gemeinsam einen Binde-
 strich bilden, dann ist die Definition von R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, X
 und Y wie im Punkt a) angegeben, und

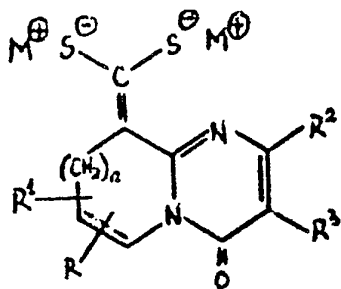
c) falls R¹⁰ und R¹¹ und R¹² und R¹³ gemeinsam je einen
 Bindestrich bilden, dann
 bedeutet Y ein seines äusseren Elektronenpaares beraubtes
 Sauerstoff- oder Schwefelatom, und falls

I

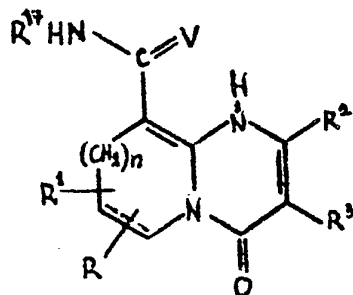
- R⁷, R⁸ und R⁹ ein einsames Elektronenpaar bedeuten, dann
 bildet ein positives Kation ein Salz mit dem so gebildeten
 Anion, oder
 R⁸ und R⁹ bedeuten ein einsames Elektronenpaar, R⁷
 bedeutet Wasserstoff oder Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen
 oder
 Y bedeutet ein seines äusseren Elektronenpaares beraubtes
 Stickstoffatom,
 R⁷ bedeutet Wasserstoff, Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen,
 gegebenenfalls substituiertes Aryl mit 6-10 Kohlenstoff-
 atomen,
 R⁸ steht für Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen und
 R⁹ bedeutet ein einsames Elektronenpaar,
 der Rest X (R⁵, R⁶, R⁷) steht für Halogen, oder
 X steht für ein seines äusseren Elektronenpaares beraubtes
 Sauerstoff- oder Schwefelatom, und falls
 R⁴, R⁵ und R⁶ ein einsames Elektronenpaar bedeutet, bildet
 ein positives Kation mit dem so gebildeten Anion ein Salz,
 oder
 R⁴ bedeutet Wasserstoff oder Alkyl mit 1-4 Kohlenstoff-
 atomen,
 R⁵ und R⁶ stehen für ein einsames Elektronenpaar oder
 X steht für ein seines äusseren Elektronenpaares beraubtes
 Stickstoffatom, und
 R⁴ steht für Chloracetyl, Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen,
 oder gegebenenfalls substituiertes Aryl mit 6-10 Kohlenstoff-
 atomen oder gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl,
 R⁵ bedeutet Wasserstoff oder Alkyl mit 1-4 Kohlenstoff-
 atomen und
 R⁶ steht für ein einsames Elektronenpaar,
 und wenn Y und X je für ein seines äusseren Elektronen-
 paares beraubtes Sauerstoff- oder Schwefelatom stehen, und
 R⁵, R⁶, R⁸ und R⁹ ein einsames Elektronenpaar bedeuten
 oder
 Y und X je für ein seines äusseren Elektronenpaares
 beraubtes Stickstoffatom stehen und R⁶ und R⁹ ein einsames
 Elektronenpaar bedeuten und R⁵ und R⁸ für Wasserstoff oder
 Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen stehen, dann
 bilden R⁴ und R⁷ gemeinsam ein gegebenenfalls substituiertes
 -(CH₂)_s-, worin s = 1, 2, 3 oder 4 ist.
 2. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch
 1, worin n = 1 ist.
 3. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch
 1, dadurch gekennzeichnet, dass R und R¹ für Wasserstoff
 stehen.
 4. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch
 1, dadurch gekennzeichnet, dass R für Wasserstoff und R¹ für
 Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise Methyl,
 steht.
 5. Verbindungen der allgemeinen Formel I nach den
 Ansprüchen 1-4, dadurch gekennzeichnet, dass R³ für Car-
 boxyl, Methoxycarbonyl, Äthoxycarbonyl oder Carbamoyl
 steht.
 6. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allge-
 meinen Formeln Ia, Ib und Ic:



Ia

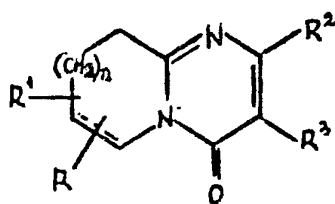


Ib



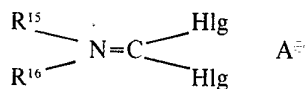
Ic

worin R, R¹, R², R³, n und die gestrichelte Linie im Anspruch 1 angegeben sind, R¹⁵ Alkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen, oder gegebenenfalls substituiertes Aryl mit 6–10 Kohlenstoffatomen, R¹⁶ Alkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen, R¹⁷ Alkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen, Chloracetyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl mit 6–10 Kohlenstoffatomen oder gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl, Hlg ein Halogen, A ein Anion, M ein Alkalimetall-Ion und V Sauerstoff oder Schwefel bedeuten, und von Salzen derselben, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel II



II

a₁) mit einem Dihalogen-methylen-ammonium-halogenid der allgemeinen Formel III



III

umsetzt, und dadurch eine Verbindung der allgemeinen Formel Ia erhält, oder

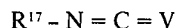
a₂) mit einem Kohlendisulfid der Formel IV

CS₂

IV

in Gegenwart von Alkalimetall-Ionen umsetzt und dadurch eine Verbindung der allgemeinen Formel Ib erhält, oder

a₃) mit einem Isocyanat oder Isothiocyanat der allgemeinen Formel V



V

umsetzt, und dadurch eine Verbindung der allgemeinen Formel Ic erhält, und gegebenenfalls eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel Ia, Ib oder Ic in ein Salz überführt oder aus ihrem Salz freisetzt.

7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass man bei der Verfahrensvariante a₁) die Umsetzung in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels durchführt.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 6–7, dadurch gekennzeichnet, dass man bei der Verfahrensvariante a₁) die Umsetzung bei 0–180°C durchführt.

9. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass man bei der Verfahrensvariante a₂) die Umsetzung in Gegenwart eines Alkalimetall-Kations in einem niedrigen Alkohol durchführt.

10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass man bei der Verfahrensvariante a₂) die Umsetzung bei 0–120°C durchführt.

11. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass man bei der Verfahrensvariante a₃) die Umsetzung in Gegenwart einer Lewis-Säure oder Base bei 0–250°C durchführt.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 bis 11, zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel Ia, Ib oder Ic, worin n = O und R–R³ und die gestrichelte Linie im Anspruch 1 angegeben sind, dadurch gekennzeichnet, dass man als Ausgangsstoffe Verbindungen der allgemeinen Formel II verwendet – worin n = O, R, R¹, R², R³ und die gestrichelte Linie im Anspruch 1 angegeben sind.

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 bis 11, zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel Ia, Ib oder Ic, worin n = 1, und R, R¹–R³ und die gestrichelte Linie im Anspruch 1 angegeben sind, dadurch gekennzeichnet, dass man als Ausgangsstoffe solche Verbindungen der allgemeinen Formel II verwendet, worin n = 1, und R, R¹, R², R³ und die gestrichelte Linie im Anspruch 1 angegeben sind.

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 bis 12, zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel Ia, Ib oder Ic, worin R und R¹ Wasserstoff bedeuten, und R² und R³ und n im Anspruch 1 angegeben sind, dadurch gekennzeichnet, dass man als Ausgangsstoffe solche Verbindungen der allgemeinen Formel II verwendet, in welchen R und R¹ Wasserstoff bedeutet und R², R³ und n im Anspruch 1 angegeben sind.

15. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 bis 13, zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel Ia, Ib oder Ic, worin R Alkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen bedeutet, R¹ Wasserstoff oder Alkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen bedeutet und R² und R³ wie im Anspruch 1 angegeben sind, dadurch gekennzeichnet, dass man als Ausgangsstoffe solche Verbindungen der allgemeinen Formel II verwendet, in welchen R Alkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen, R¹ Wasserstoff oder Alkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen bedeutet und R² und R³ wie im Anspruch 1 angegeben sind.

16. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, worin R, R¹, R², R³, n und die gestrichelte Linie im Anspruch 1 angegeben sind, R⁹ und R¹⁰ und R¹¹ und R¹² gemeinsam einen Bindestrich bilden, R¹³ Wasserstoff, X und Y für ein Schwefelatom stehen, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ ein einsames Elektronenpaar darstellen und R⁴ Alkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel I – worin R, R¹, R², R³, n und die gestrichelte Linie im Anspruch 1 angegeben sind – und R¹⁰ und R¹¹ und R¹² und R¹³ gemeinsam einen Bindestrich bilden, X und Y ein Schwefelatom bedeuten, und R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ ein einsames Elektronenpaar bedeuten,

und ein Alkali-Kation mit dem sich bildenden Dianion ein Salz bildet – entsprechend alkyltiert.

17. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I – worin R, R¹, R², R³, n und die gestrichelte Linie im Anspruch 1 angegeben sind und R¹⁰ und R¹¹ und R¹² und R¹³ gemeinsam einen Bindestrich bilden, X und Y ein Schwefelatom bedeuten, und R⁵, R⁶, R⁷ und R⁸ ein einsames Elektronenpaar bilden und R⁴ und R⁹ zusammen eine –(CH₂)_s-Gruppe bilden, worin s = 1, 2, 3 oder 4 ist, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel I – worin R, R¹, R², R³, n und die gestrichelte Linie im Anspruch 1 angegeben sind, R¹⁰ und R¹¹ und R¹² und R¹³ gemeinsam einen Bindestrich bilden, X und Y ein Schwefelatom bedeutet und R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ und R⁹ ein einsames Elektronenpaar darstellen und ein Alkalimetall-Kation mit dem sich bildenden Dianion ein Salz bildet, mit einem Alkylen-dihalogenid der Formel Hlg(CH₂)_sHlg, worin Hlg ein Halogen bedeutet und s oben angegeben ist, umsetzt.

18. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, worin R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, X, n und die gestrichelte Linie im Anspruch 1 angegeben sind, R¹⁰ und R¹¹ und R¹² und R¹³ zusammen einen Bindestrich bilden, Y Schwefel bedeutet, und R⁸ und R⁹ ein einsames Elektronenpaar darstellen, und R⁷ Alkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel I, worin R, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, X, n und die gestrichelte Linie im Anspruch 1 angegeben sind, R⁹ und R¹⁰ und R¹¹ und R¹² einen Bindestrich bilden und R¹³ für Wasserstoff steht und Y ein Schwefelatom bedeutet, R⁷ und R⁸ ein einsames Elektronenpaar darstellen – mit einem entsprechenden Alkylierungsmittel umsetzt.

19. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, worin R, R¹, R², R³, n und die gestrichelte Linie im Anspruch 1 angegeben sind, R¹⁰ und R¹¹ und R¹² und R¹³ zusammen einen Bindestrich bilden, X und Y ein ihres Elektronenpaares beraubtes Stickstoffatom bedeuten, R⁶ und R⁹ ein einsames Elektronenpaar darstellen, einer der Reste R⁵ und R⁸ Wasserstoff und der andere Alkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen bedeuten, R⁴ und R⁷ gemeinsam eine –(CH₂)_s-Gruppe bilden und s = 1, 2, 3 oder 4 ist, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel I – worin R, R¹, R², R³, n und die gestrichelte Linie im Anspruch 1 angegeben sind, R⁹ und R¹⁰ und R¹¹ und R¹² zusammen einen Bindestrich bilden, R¹³ Wasserstoff bedeutet, X und Y ein Schwefelatom darstellen, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ ein einsames Elektronenpaar bilden, R⁴ Alkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen bedeutet – mit einem Diamin der Formel H₂N–(CH₂)_s–NH₂, worin s oben angegeben ist, umsetzt.

20. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in welcher R, R¹, R², R³, n und die gestrichelte Linie im Anspruch 1 angegeben sind, R¹³ Wasserstoff bedeutet, R⁹ und R¹⁰ und R¹¹ und R¹² gemeinsam einen Bindestrich bilden, X und Y ein ihres einsamen Elektronenpaares beraubtes Sauerstoffatom darstellen, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ ein einsames Elektronenpaar bedeuten, R⁴ Alkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen oder Aralkyl mit 7–12 Kohlenstoffatomen bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel I – worin R, R¹, R², R³, n und die gestrichelte Linie wie im Anspruch 1 angegeben sind, R⁹ und R¹⁰ und R¹¹ und R¹² einen Bindestrich bilden, R¹³ Wasserstoff bedeutet, X (R⁴, R⁵, R⁶) Halogen bedeutet, Y ein seines einsamen Elektronenpaares beraubtes Stickstoffatom bedeutet, R⁷ Alkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen oder gegebenenfalls substituiertes Aryl mit 6–10 Kohlenstoffatomen darstellt, R⁸ Alkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen bedeutet und ein Halogenid-Ion mit dem positiven Stickstoffatom ein Salz bildet – mit einem entsprechenden Alkanol oder Aralkanol umsetzt.

21. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, worin R, R¹, R², R³, n und die gestrichelte Linie wie im Anspruch 1 angegeben sind, und R¹³ Wasserstoff bedeutet, R⁹ und R¹⁰ und R¹¹ und R¹² zusammen einen Bindestrich bilden, und X für ein seines einsamen Elektronenpaares beraubtes Stickstoffatom steht, Y für ein seines einsamen Elektronenpaares beraubtes Sauerstoffatom steht und R⁶, R⁷, R⁸ ein einsames Elektronenpaar darstellen, R⁴ Alkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen, oder gegebenenfalls substituiertes Aryl mit 6–10 Kohlenstoffatomen bedeutet und R⁵ Alkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel I – worin R, R¹, R², R³, n und die gestrichelte Linie wie im Anspruch 1 angegeben sind, R⁹ und R¹⁰ und R¹¹ und R¹² einen Bindestrich bilden, R¹³ Wasserstoff bedeutet, X (R⁴, R⁵, R⁶) Halogen bedeutet, Y ein seines einsamen Elektronenpaares beraubtes Stickstoffatom darstellt, R⁷ Alkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls substituiertes Aryl mit 6–10 Kohlenstoffatomen darstellt, R⁸ Alkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen bedeutet und ein Halogenid-Ion ein Salz mit dem positiven Stickstoffatom bildet – mit einem wasserenthaltenden Alkohol umsetzt.

22. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in welcher R, R¹, R², R³, n und die gestrichelte Linie im Anspruch 1 angegeben sind, und R⁹ und R¹⁰ und R¹¹ und R¹² einen Bindestrich bilden, R¹³ Wasserstoff bedeutet und X und Y ein ihres einsamen Elektronenpaares beraubtes Stickstoffatom bedeuten und R⁴ für Alkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen, oder gegebenenfalls substituiertes Aryl mit 6–10 Kohlenstoffatomen, oder gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl steht und R⁵ Wasserstoff, oder Alkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen bedeutet, R⁶ ein einsames Elektronenpaar bedeutet, R⁷ Alkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen, oder gegebenenfalls substituiertes Aryl mit 6–10 Kohlenstoffatomen darstellt, R⁸ Alkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen bedeutet, und ein Halogenid-Ion mit dem positiven Stickstoffatom ein Salz bildet, oder die entsprechende freie Base, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel I – worin R, R¹, R², R³, n und die gestrichelte Linie im Anspruch 1 angegeben sind, R⁹, R¹⁰ und R¹¹ und R¹² einen Bindestrich bilden, R¹³ Wasserstoff bedeutet, X (R⁴, R⁵, R⁶) Halogenatom bedeutet, Y ein seines einsamen Elektronenpaares beraubtes Stickstoffatom darstellt, R⁷ Alkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen, oder gegebenenfalls substituiertes Aryl mit 6–10 Kohlenstoffatomen darstellt, R⁸ Alkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen bedeutet und ein Halogenid-Ion ein Salz mit dem positiven Stickstoffatom bildet – mit einem entsprechenden primären oder sekundären Amin umsetzt und gegebenenfalls die Base freisetzt.

23. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, worin R, R¹, R², R³, n und die gestrichelte Linie im Anspruch 1 angegeben sind, R¹⁰ und R¹¹ und R¹² und R¹³ einen Bindestrich bilden, X und Y ein ihres einsamen Elektronenpaares beraubtes Stickstoffatom darstellen, R⁶ und R⁹ ein einsames Elektronenpaar bedeuten, R⁵ und R⁸ Wasserstoff oder Alkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen bedeuten und R⁴ und R⁷ gemeinsam eine –(CH₂)_m-Gruppe bilden, worin m = 2, 3 oder 4 ist, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel I – worin R, R¹, R², R³, n und die gestrichelte Linie wie im Anspruch 1 angegeben sind, R⁹ und R¹⁰ und R¹¹ und R¹² einen Bindestrich bilden, R¹³ Wasserstoff bedeutet, X (R⁴, R⁵, R⁶) Halogen darstellt, Y ein seines einsamen Elektronenpaares beraubtes Stickstoffatom bedeutet, R⁷ Alkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen, oder gegebenenfalls substituiertes Aryl mit 6–10 Kohlenstoffatomen bedeutet, R⁸ Alkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen bedeutet und ein Halogenid-Ion mit dem positiven Stickstoffatom ein Salz bildet – mit einem Diamin der Formel H₂N–

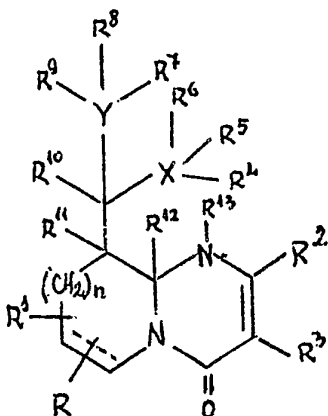
$(CH_2)_m-NH_2$, worin m oben angegeben ist, umgesetzt.

24. Pharmazeutisches Präparat gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer Verbindung der allgemeinen Formel I, worin die Substituenten wie im Anspruch 1 angegeben sind, oder an einem Salz derselben vermischt mit inerten, festen oder flüssigen pharmazeutischen Trägerstoffen.

Die vorliegende Erfindung betrifft neue stickstoffhaltige kondensierte Verbindungen und Verfahren zur Herstellung derselben.

Es ist bereits bekannt, dass 2-Methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-9-carbonsäure-Derivate durch die katalytische Hydrierung der entsprechenden ungesättigten Verbindungen hergestellt werden können. /J. Het. Chem. 13, 797/1976/./

Die neuen Verbindungen sind durch die allgemeine Formel



definiert.

In der Formel I steht

R für Wasserstoff oder C₁₋₄ Alkyl,
R¹ für Wasserstoff oder C₁₋₄ Alkyl,
R und R¹ bilden gemeinsam eine Gruppe der Formel $-(CH-CH)_2-$ die an zwei benachbarte Ring-Kohlenstoffatome gebunden ist, und die gestrichelte Linie gegebenenfalls für eine weitere C-C-Bindung,
R² bedeutet Wasserstoff oder Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen
R³ bedeutet Wasserstoff, Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Carboxy, oder dessen Alkalimetall-Salz, Alkoxy-carbonyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, Carbamoyl, Cyano, $-CO-NH-CO-NH-SO_2-C_6H_4-CH_3$ oder $-(CH_2)_5-COOR^{14}$ - worin S = 1-3 und R¹⁴ steht für Wasserstoff oder Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen und n = 0 oder 1,

a) wenn R¹³ Wasserstoff bedeutet und R¹² und R¹¹ und R⁹ und R¹⁰ je zusammen einen Bindestrich bilden, so steht Y für ein seines äusseren Elektronenpaares beraubtes Sauerstoff- oder Schwefelatom, und in diesem Falle bedeuten R⁷ und R⁸ ein einsames Elektronenpaar oder

Y steht für ein seines äusseren Elektronenpaares beraubtes Stickstoffatom,
R⁷ bedeutet Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls substituiertes Aryl mit 6-10 Kohlenstoffatomen, oder Aralkyl mit 7-12 Kohlenstoffatomen,
R⁸ bedeutet ein einsames Elektronenpaar oder C₁₋₄ Alkyl und in dem letzten Falle bildet ein Anion ein Salz mit dem posi-

tiven Stickstoffatom, der Rest X (R⁴, R⁵, R⁶) bedeutet Halogen oder

X steht für ein seines äusseren Elektronenpaares beraubtes Sauerstoff- oder Schwefelatom,

5 R⁴ bedeutet Wasserstoff oder C₁₋₄ Alkyl,
R⁵ und R⁶ bedeuten ein einsames Elektronenpaar oder X steht für ein seines äusseren Elektronenpaares beraubtes Stickstoffatom,
R⁴ bedeutet Chloracetyl, Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen,
10 gegebenenfalls substituiertes Aryl mit 6-10 Kohlenstoffatomen, oder ein gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl, R⁵ bedeutet Wasserstoff oder Alkyl und R⁶ steht für ein einsames Elektronenpaar oder

15 b) falls R¹² und R¹³ einen Bindestrich bilden und R¹¹ für Wasserstoff steht und R⁹ und R¹⁰ zusammen einen Bindestrich bilden, dann ist die Definition von R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, X und Y wie im Punkt a) angegeben, und

20 c) falls R¹⁰ und R¹¹ und R¹² und R¹³ gemeinsam je einen Bindestrich bilden, dann

bedeutet Y ein seines äusseren Elektronenpaares beraubtes Sauerstoff- oder Schwefelatom, und falls

25 R⁷, R⁸ und R⁹ ein einsames Elektronenpaar bedeuten, dann bildet ein positives Kation ein Salz mit dem so gebildeten Anion, oder
R⁸ und R⁹ bedeuten ein einsames Elektronenpaar, R⁷ bedeutet Wasserstoff oder Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen
I 30 oder

Y bedeutet ein seines äusseren Elektronenpaares beraubtes Stickstoffatom,
R⁷ bedeutet Wasserstoff, Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls substituiertes Aryl mit 6-10 Kohlenstoff-

35 atomen,
R⁸ steht für Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen und der Rest R⁹ bedeutet ein einsames Elektronenpaar,
X (R⁵, R⁶, R⁷) steht für Halogen, oder

X steht für ein seines äusseren Elektronenpaares beraubtes Sauerstoff- oder Schwefelatom, und falls
40 R⁴, R⁵ und R⁶ ein einsames Elektronenpaar bedeuten, bildet ein positives Kation mit dem so gebildeten Anion ein Salz, oder

R⁴ bedeutet Wasserstoff oder Alkyl mit 1-4 Kohlenstoff-
45 atomen,
R⁵ und R⁶ stehen für ein einsames Elektronenpaar oder X steht für ein seines äusseren Elektronenpaares beraubtes Stickstoffatom, und
R⁴ steht für Chloracetyl, Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, oder gegebenenfalls substituiertes Aryl mit 6-10 Kohlenstoff-
50 atomen oder gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl, R⁵ bedeutet Wasserstoff oder Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, und steht für ein einsames Elektronenpaar,

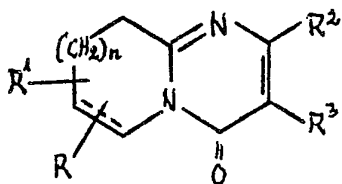
55 und wenn Y und X je für ein seines äusseren Elektronenpaares beraubtes Sauerstoff- oder Schwefelatom stehen und R⁵, R⁶,
R⁸ und R⁹ ein einsames Elektronenpaar bedeuten, oder Y und X je für ein seines äusseren Elektronenpaares beraubtes Stickstoffatom stehen, und

60 R⁶ und R⁹ ein einsames Elektronenpaar bedeuten und R⁵ und R⁸ für Wasserstoff oder Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen stehen, dann bilden R⁴ und R⁷ gemeinsam ein gegebenenfalls substituiertes $-(CH_2)_s$ worin s = 1, 2, 3 oder 4
65 bedeutet.

Besonders bevorzugt sind diejenigen Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welchen N = 1, R Wasserstoff, R¹ Wasserstoff oder Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, beson-

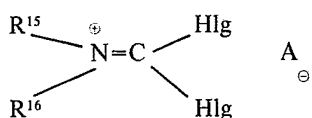
ders Methyl, R² Wasserstoff oder Alkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen, R³ Carboxy, Methoxycarbonyl, Äthoxycarbonyl oder Carbamoyl bedeutet.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der allgemeinen Formel



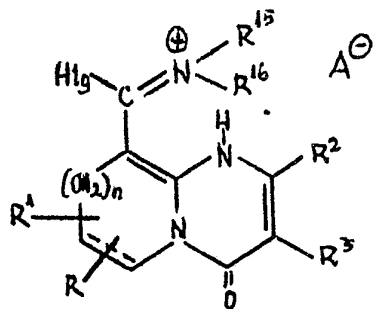
worin R, R¹, R², R³ und n wie oben angegeben sind

a₁) mit einem Dihalogen-methylen-ammonium-halogenid der allgemeinen Formel III umgesetzt



worin Hlg für Halogen steht, R¹⁵ für Alkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen, oder gegebenenfalls substituiertes Aryl mit 6–10 Kohlenstoffatomen steht, R¹⁶ Alkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen bedeutet oder A ein Anion bedeutet.

und dadurch eine Verbindung der allgemeinen Formel

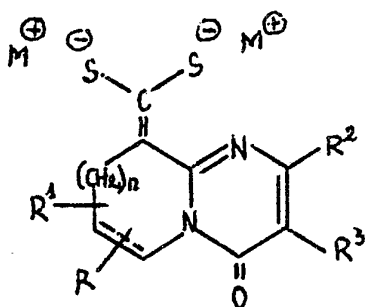


worin R, R¹, R², R³, R¹⁵, R¹⁶, A, n und die gestrichelte Linie wie oben angegeben sind – erhält oder

a₂) mit einem Kohlendisulfid der Formel

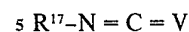
CS₂

in Gegenwart von Alkali-Ionen umgesetzt und dadurch eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin R, R¹, R², R³, n, Hlg und die gestrichelte Linie wie oben angegeben sind, – und M ein Alkali-Ion bedeutet – erhält, oder

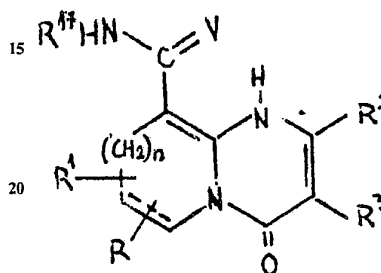
a₃) mit einem Isocyanat oder Isothiocyanat der allgemeinen Formel



V

umsetzt – worin R¹⁷ für Alkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen, Chloracetyl, gegebenenfalls substituiertes Aryl mit 6–10 Kohlenstoffatomen oder gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl bedeutet, und V für Sauerstoff- oder Schwefelatom steht und dadurch Verbindungen der allgemeinen Formel

II



Ic

III

erhält, worin R, R¹, R², R³, R¹⁷, V, n und die gestrichelte Linie wie oben angegeben sind – und gegebenenfalls die nach einer der obigen Methoden erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel Ia, Ib oder Ic in ein pharmazeutisch geeignetes Salz überführt oder aus ihrem Salz freisetzt.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass die Methylengruppe der Verbindung der allgemeinen Formel II, die im Verhältnis zu den Stickstoffatomen in β-Stellung ist, aktive Wasserstoffe enthält, die in electrophilen Substitutionsreaktionen teilnehmen können.

Ein Teil der Verbindungen der allgemeinen Formel I zeigt wertvolle biologische Aktivität, ein anderer Teil kann als Ausgangsstoff zur Herstellung wertvoller biologisch aktiver Verbindungen dienen. Die hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I können in drei tautomeren Formen

Ia

vorliegen (siehe Abbildung 1). Es hängt von den vorliegenden Substituenten ab, ob eine der tautomeren Formen überwiegend vorkommt, oder eventuell 2 tautomere Formen unter gegebenen Umständen in einer auch durch spektroskopische Methoden bewiesenen Menge ein Gleichgewichtsgemisch bilden. Unter den einzelnen tautomeren Formen ist auch eine Z-E geometrische Isomerie möglich. Die vorliegende Erfindung umfasst auch die möglichen geometrischen Isomere und die razemen oder optisch aktiven Formen der Verbindungen der allgemeinen Formel I.

IV

Bei einer vorteilhaften Ausführung der Variante a₁) wird die Verbindung der allgemeinen Formel II, gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel gelöst, zur Lösung des Dihalogen-methylen-ammonium-halogenids in einem inerten Lösungsmittel zugegeben und das Reaktionsgemisch wird erhitzt, um die Reaktion quantitativ zu beenden. Bei der Isolierung der Verbindungen der allgemeinen Formel Ia wird das Reaktionsgemisch bevorzugt bei vermindertem Druck eingengt und der Rückstand wird kristallisiert.

Ib

Als inertes Lösungsmittel kommen bei Verfahrensvariante

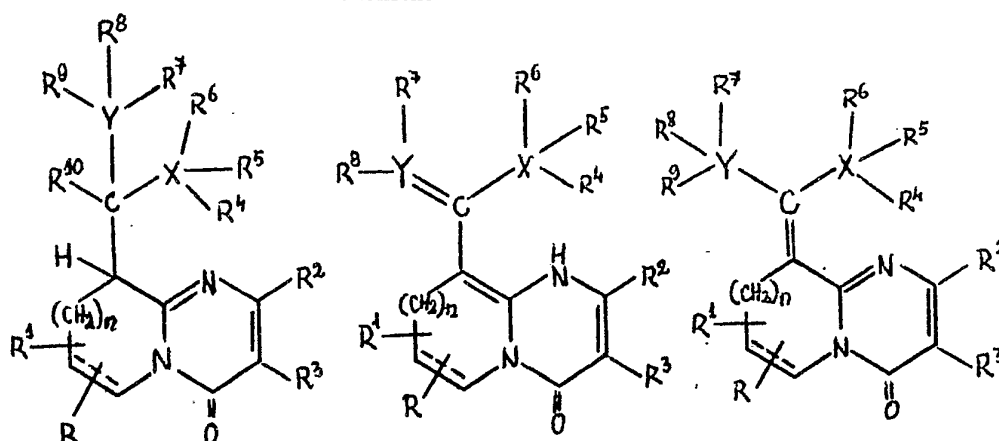
a₁) Kohlenwasserstoff, vorzugsweise Benzol, Toluol, Xylol, chlorierte Kohlenwasserstoffe, vorzugsweise Chloroform, Dichlormethan, Chlorbenzol usw. in Frage. Die Reaktion wird vorzugsweise bei 0–108°C, besonders bei 10–120°C durchgeführt.

Die gebildete Verbindung der Formel Ia kann auch ohne Isolierung z.B. mit einem Amin umgesetzt und in eine Verbindung der allgemeinen Formel I überführt werden.

Die Verfahrensvariante a₂) wird vorzugsweise so durchge-

führt, dass man zur alkoholischen Lösung der Verbindung der allgemeinen Formel II und des Kohlendisulfids der Formel IV unter mildem äusseren Kühlen eine alkoholische

Lösung von Alkalihydroxid zutropft und das Reaktionsgemisch



Figur 1

vorzugsweise bei Raumtemperatur rührt. Die während der Reaktion gebildeten Verbindungen der allgemeinen Formel Ib können gewünschtenfalls durch die Entfernung des Lösungsmittels bei vermindertem Druck isoliert werden. Die Verbindungen der allgemeinen Formel Ib können auch ohne Isolierung, z.B. unter Verwendung von Alkylierungsmitteln in die Verbindungen der allgemeinen Formel I überführt werden.

Als Alkohole können Methanol, Äthanol, n- oder iso-Propanol oder n-Butanol verwendet werden. Als Alkalihydroxide kommen Natrium- oder Kaliumhydroxid in Frage. Die Reaktion kann vorzugsweise bei 0–120°C durchgeführt werden. Zu 1 Mol Verbindung der allgemeinen Formel II kann 1–5 Mol Kohlendisulfid der Formel IV eingesetzt werden.

Bei Verfahrensvariante a) kann die Verbindung der allgemeinen Formel II ohne Lösungsmittel oder in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels mit dem Isocyanat der allgemeinen Formel V umgesetzt werden. Falls man in Gegenwart eines Lösungsmittels arbeitet, scheidet sich die gebildete Verbindung der allgemeinen Formel Ic aus dem Reaktionsgemisch aus und kann durch Filtrieren entfernt werden. Falls sich die gebildete Verbindung der allgemeinen Formel Ic aus dem Gemisch nicht ausscheidet, dann wird das Reaktionsgemisch bei vermindertem Druck eingeeengt und der erhaltene Rückstand wird aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert. Wenn man ohne Lösungsmittel arbeitet, so kann das Reaktionsgemisch nach Beendigung der Reaktion aus einem geeigneten Lösungsmittel umkristallisiert werden. Die Reaktion wird bei 0–250°C durchgeführt. Die Reaktionstemperatur hängt von den Ausgangsstoffen ab.

Vorzugsweise verwendet man zu jedem Mol der Verbindung der allgemeinen Formel II 1–3 Mol des Isocyanates der allgemeinen Formel V.

Eine Verbindung der allgemeinen Formel I, worin R, R¹, R², R³, n und die gestrichelte Linie wie oben angegeben sind, R¹⁰ und R¹¹, und R¹² und R¹³ zusammen einen Bindestrich bilden, X und Y ein Schwefelatom bedeuten und R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ ein einsames Elektronenpaar bedeuten und ein Alkalimetall-Kation mit dem sich bildenden Dianion ein Salz bildet, kann:

a) mit einem Alkylierungsmittel umgesetzt werden und eine solche Verbindung der allgemeinen Formel I wird erhalten, worin R, R¹, R², R³, n und die gestrichelte Linie wie oben angegeben sind, R⁹ und R¹⁰ und R¹¹ und R¹² zusammen einen Bindestrich bilden, R¹³ Wasserstoff bedeutet, X und Y ein Schwefelatom bedeuten, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ ein einsames Elek-

tronenpaar bedeuten, R⁴ Alkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen darstellt. Als Alkylierungsmittel können die üblichen Reagenzien verwendet werden.

Man kann z.B. Alkylhalogenide z.B. Methyljodid, Äthylbromid usw., Aralkylhalogenide z.B. Benzylchlorid usw. Dialkylsulfate z.B. Dimethylsulfat, Diäthylsulfat, Trialkylphosphate, z.B. Triäthylphosphat, Benzolsulfonsäure und p-Toluolsulfonsäure, -Alkylester, Trialkyl-oxonium-fluoroborate und andere übliche Alkylierungsmittel verwenden.

Die Reaktion kann vorzugsweise in Gegenwart eines Lösungsmittels bei 0–160°C durchgeführt werden. Als Lösungsmittel werden die bei den Alkylierungs- und Aralkylierungsreaktionen üblichen Lösungsmittel verwendet. Zu 1 Mol der Verbindung der allgemeinen Formel I verwendet man vorzugsweise 0,3–2,0 Mol Alkylierungsmittel oder Aralkylierungsmittel. Das molare Verhältnis der Reagenzien kann gewünschtenfalls auch in einem anderen Verhältnis verwendet werden;

b) mit einem Alkylendihalogenid umgesetzt werden, und man erhält solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in welchen R, R¹, R², R³, n und die gestrichelte Linie wie oben angegeben sind, R¹⁰ und R¹¹ und R¹² und R¹³ zusammen einen Bindestrich bilden, X und Y Schwefel bedeuten, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ ein einsames Elektronenpaar bedeuten und R⁴ und R⁷ zusammen $-(CH_2)_s$ bilden, worin s = 1, 2, 3 und 4 ist.

Die Reaktion wird vorzugsweise unter den im Punkt a) angegebenen Umständen durchgeführt.

Eine Verbindung der allgemeinen Formel I, worin R, R¹, R², R³, n und die gestrichelte Linie sind wie oben angegeben, R⁹ und R¹⁰ und R¹¹ und R¹² bilden zusammen einen Bindestrich und R¹³ steht für Wasserstoff, X und Y bedeuten ein Schwefelatom, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ bedeuten ein einsames Elektronenpaar, R⁴ bedeutet Alkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen, Aralkyl mit 7–12 Kohlenstoffatomen kann:

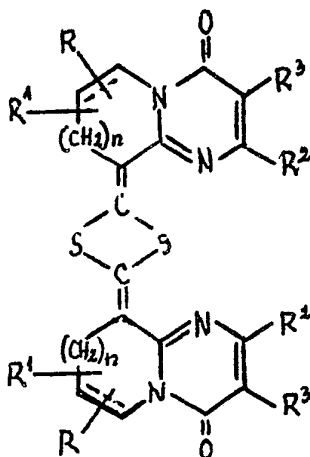
a) mit einem Alkylierungsmittel, vorzugsweise in Gegenwart eines Säurebindemittels umgesetzt werden und man erhält solche Verbindungen der allgemeinen Formel I –

worin R, R¹, R², R³, n und die gestrichelte Linie wie oben angegeben sind, R¹⁰ und R¹¹ und R¹² und R¹³ zusammen einen Bindestrich bilden, X und Y ein Schwefelatom bedeuten, und R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ ein einsames Elektronenpaar darstellen und R⁴ und R⁷ gleich oder verschieden sind und Alkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen bedeuten.

Als Alkylierungsmittel können die obenerwähnten Reagenzien verwendet werden. Als Säurebindemittel werden

Alkalicarbonat, Alkali-Wasserstoffcarbonat, Alkalihydroxid, Trialkylamin, Alkalierdmetallcarbonat bevorzugt. Die Reaktion kann vorzugsweise in Gegenwart eines Lösungsmittels durchgeführt werden. Die Reaktionsumstände werden wie oben angegeben erwähnt;

b) mit einem Säureanhydrid erhitzt werden und aus 2 Alkyl-S-C=S-Gruppen oder aus der Gruppe Aralkyl-S-C=S wird ein 1,3-Dithiathan Ring gebildet und man erhält eine Verbindung der allgemeinen Formel Id



worin R, R¹, R², R³, n und die gestrichelte Linie wie oben angegeben sind.

Als Säureanhydride werden bevorzugt aliphatische Säureanhydride z.B. Essigsäureanhydrid, Propionsäureanhydrid usw. verwendet.

Die Reaktion wird bevorzugt bei dem Siedepunkt des Säureanhydrids durchgeführt;

c) mit einem Diamin umgesetzt werden und man erhält solche Verbindungen der allgemeinen Formel I - worin R, R¹, R², R³, n und die gestrichelte Linie wie oben angegeben sind, R¹⁰ und R¹¹ und R¹² und R¹³ zusammen einen Bindestrich bilden, X und Y ein seines äusseren Elektronenpaares beraubtes Stickstoffatom darstellen, R⁶ und R⁹ ein einsames Elektronenpaar bedeutet, R⁵ und R⁸ ein Wasserstoffatom, oder Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen bedeutet, R⁴ und R⁷ gemeinsam eine -(CH₂)_s Gruppe bilden, und s = 1, 2, 3 oder 4.

Eine Verbindung der allgemeinen Formel I, worin R, R¹, R², R³, n und die gestrichelte Linie wie oben angegeben sind, R⁹ und R¹¹ und R¹² einen Bindestrich bilden, R¹³ Wasserstoff bedeutet, X(R⁴, R⁵, R⁶) für Halogen steht, Y ein seines äusseren Elektronenpaares beraubtes Stickstoffatom bedeutet, R⁷ für ein Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, oder gegebenenfalls substituiertes Aryl mit 6-10 Kohlenstoffatomen darstellt, R⁸ Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, bedeutet und ein Halogenid-Ion bildet ein Salz mit dem positiven Stickstoffatom - kann:

a) mit einem Alkohol in Gegenwart eines Alkali-Alkanoats umgesetzt werden und man erhält eine solche Verbindung der allgemeinen Formel I - worin R, R¹, R², R³, n und die gestrichelte Linie wie oben angegeben sind, und R¹³ Wasserstoff bedeutet, R⁹ und R¹⁰ und R¹¹ und R¹² einen Bindestrich bedeuten, X und Y ein seines äusseren Elektronenpaares beraubtes Sauerstoffatom darstellt, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸ ein einsames Elektronenpaar bedeuten und R⁴ Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen darstellt.

Als Alkohole sind aliphatische und Aralkyl-Alkohole ge-

eignet. Als Alkali-Alkanoate sind vorzugsweise Salze von Alkali-Metallen mit aliphatischen Carbonsäuren verwendet. Natrium-Acetat und Kalium-Acetat können auch als Alkali-Alkanoat dienen.

5 Die Reaktion kann bevorzugt bei 0-150°C durchgeführt werden,

b) mit einem Wasser enthaltenden Alkohol umgesetzt werden und man erhält solche Verbindungen der allgemeinen Formel I - worin R, R¹, R², R³, n und die gestrichelte Linie wie oben angegeben sind, R¹³ Wasserstoffatom, R⁹ und R¹⁰ und R¹¹ und R¹² einen Bindestrich bilden, X ein seines äusseren Elektronenpaares beraubtes Stickstoffatom darstellt, Y ein seines einsamen Elektronenpaares beraubtes Sauerstoffatom darstellt, R⁶, R⁷, R⁸ ein einsames Elektronenpaar bedeuten, R⁴ Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls substituiertes Aryl mit 6-10 Kohlenstoffatomen bedeutet, R⁵ Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen bedeutet.

Als Alkohole werden aliphatische Alkohole bevorzugt. Die 20 Reaktion wird vorzugsweise bei 0-150°C, vorzugsweise bei dem Kochpunkt des Alkohol durchgeführt.

c) mit einem primären oder sekundären Amin vorzugsweise in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels umgesetzt 25 werden und man erhält solche Verbindungen der allgemeinen Formel I - in welchen R, R¹, R², R³, n und die gestrichelte Linie wie oben angegeben sind, R⁹ und R¹⁰ und R¹¹ und R¹² einen Bindestrich bedeuten, R¹³ Wasserstoff bedeutet, X und Y ein ihres einsamen Elektronenpaares beraubtes Stickstoffatom darstellen, R⁴ Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls substituiertes Aryl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl bedeutet, R⁵ Wasserstoff oder Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen darstellt, R⁶ ein einsames Elektronenpaar darstellt, R⁷ Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen, gegebenenfalls substituiertes Aryl mit 6-10 Kohlenstoffatomen, bedeutet, R⁸ Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen bedeutet und ein Halogenid ein Salz mit dem positiven Stickstoffatom bildet und gewünschtenfalls diese Base von dem erhaltenen Salz freigesetzt wird und dann solche 40 Verbindungen der allgemeinen Formel I erhalten werden, in welchen R, R¹, R², R³, n und die gestrichelte Linie wie oben angegeben sind, R¹⁰ und R¹¹ und R¹² und R¹³ zusammen einen Bindestrich bilden und X und Y ein ihres Elektronenpaares beraubtes Stickstoffatom darstellen, R⁴ Wasserstoffatom, Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder gegebenenfalls substituiertes Aryl mit 6-10 Kohlenstoffatomen oder gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl bedeuten, R⁵ Wasserstoffatom, oder Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen bedeutet, R⁷ Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen oder gegebenenfalls substituiertes Aryl mit 6-10 Kohlenstoffatomen darstellt, R⁸ Alkyl mit 1-4 Kohlenstoffatomen bedeutet, R⁶ und R⁹ ein einsames Elektronenpaar bedeuten.

Die Reaktion wird bei 0-160°C, vorzugsweise bei dem Siedepunkt des verwendeten inerten Lösungsmittels durchgeführt. Als inertes Lösungsmittel können aromatische Kohlenwasserstoffe, z.B. Benzol, Toluol usw., halogenierte Kohlenwasserstoffe, z.B. Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Chlorbenzol usw. verwendet werden.

Zu 1 Mol Ausgangsverbindung braucht man 1-5 Mol, vorzugsweise 1,9-2,9 Mol Ammoniak oder Amin.

Die erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I kann durch Verwendung von einem Carbonat, Alkali-bicarbonat, Alkalihydroxid, oder Trialkyl-Amin freigesetzt werden.

65 d) mit einem Diamin, vorzugsweise in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels umgesetzt werden und dabei wird eine solche Verbindung der allgemeinen Formel I erhalten, in welcher R, R¹, R², R³, n und die gestrichelte Linie wie oben

angegeben sind, und R¹⁰ und R¹¹ und R¹² und R¹³ einen Bindestrich bilden, X und Y ihres einsamen Elektronenpaares beraubtes Stickstoffatom darstellen, R⁵ und R⁸ Wasserstoff oder Alkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen bedeuten und R⁴ und R⁷ gemeinsam eine substituierte Gruppe der Formel (CH₂)_s bilden, worin s = 2, 3 oder 4.

Die Reaktion wird unter den im Punkt c) angegebenen Umständen durchgeführt.

In der Beschreibung versteht man unter «Alkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen» eine gerade oder verzweigte Alkylgruppe. Der Ausdruck «gegebenenfalls substituiertes Aryl mit 6–10 Kohlenstoffatomen» steht für eine gegebenenfalls einfach oder mehrfach substituierte Phenyl- oder Naphtylgruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können, und für Alkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen Alkoxy mit 1–4 Kohlenstoffatomen, Amino, Hydroxyl, Carbonsäure, Carbonsäurederivat, Nitro, oder Halogen stehen. Die Alkoxygruppe mit 1–4 Kohlenstoffatomen umfasst gerade oder verzweigte Alkoxygruppen. Unter der «Carbonsäure-Derivat-Gruppe» versteht man Alkoxycarbonyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, Nitril, Aminocarbonyl, das gegebenenfalls auf der Aminogruppe durch Alkyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen, Acyl mit 1–4 Kohlenstoffatomen, Dialkylaminomethylen-amino mit 1–4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil substituiert sein kann oder Carbohydrazid. Der Ausdruck in der Beschreibung «gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl» umfasst monocyclische oder bicyclische, gegebenenfalls durch Alkyl, Nitro, Alkoxy, Amino oder Halogen substituierte gleiche oder verschiedene Heteroatome enthaltende Verbindungen wie z.B. 2-, 3- oder 4-Pyridyl, Furyl, Pyrimidinyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl usw.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten heterocyclischen Verbindungen der allgemeinen Formel II können durch die in den ungarischen Patentschriften Nos. 156 119, 158 089, 162 384, 162 373, 166 577 und in der holländischen Patentanmeldung 7 212 286 beschriebenen Methoden hergestellt werden, wogegen die Verbindungen der allgemeinen Formel III, IV und V und die zu deren Herstellung verwendeten Reagenten handelsübliche Produkte sind.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können auf der Carboxylgruppe Alkalimetall-Salze, z.B. Natrium oder Kalium-Salze, Ammonium-Salze, Alkali Erdmetall-Salze z.B. Calcium oder Magnesium-Salze oder mit organischen Aminen (z.B. Triäthylamin) Salze bilden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können vor allem als pharmazeutische Zwischenprodukte verwendet werden. Die Verbindungen können mit Aryldiazoniumsalzen umgesetzt und in der 9-Stellung durch Hydrazono-Gruppe substituierte Pyrido[1,2-a]pyrimidin Derivate überführt werden, die eine Reihe von pharmazeutischen Wirkungen z.B. antiallergische Wirkung zeigende Endprodukte sind.

Einige Vertreter der Verbindungen der allgemeinen Formel I sind selbst PC-Antagonisten, zeigen weiterhin analgetische, antiarteriosklerotische, tranquilizer oder andere Wirkung.

Falls die Verbindungen der allgemeinen Formel I als pharmazeutische Wirkstoffe verwendet werden, kann von dem Aufwandgebiet abhängig eine Dosis 1–1500 mg pro Tag einmal täglich oder in verteilten Dosen den Patienten gegeben werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können als Dragées, Tabletten, Suspensionen, Injektionen, Kapseln, Pulver, Suppositorien oder in anderen Formen formuliert werden, wobei auch den Zerfall fördernde und andere Trägerstoffe zugegeben werden können.

Weitere Einzelheiten der Erfindung können aus den Bei-

spielen entnommen werden, ohne die Erfindung auf die Beispiele einzuschränken.

Beispiel 1

- 5 5,9 g 3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin und 2,3 ml Kohlendisulfid werden in 35 ml Äthanol gelöst und in die Lösung wird eine Lösung von 2,8 g Kalium-hydroxid in 25 ml Äthanol bei 25–30°C zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde
10 bei Raumtemperatur gerührt und bei vermindertem Druck eingedampft. Man erhält 9,8 g 3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-9-[(bis-tiolat)-methylen]-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin Dikalium-Salz.

Beispiel 2

- Zu einer Lösung von 9,7 g 3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-9-[(bis-tiolat)-methylen]-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin Dikalium-Salz, das nach Beispiel 1 hergestellt wurde, in 60 ml Äthanol, wird unter äusserem
20 Kühlen 4,7 ml Dimethylsulfat getropft und das Reaktionsgemisch wird eine Stunde bei 40°C gerührt. Die ausgeschiedenen gelben Kristalle werden filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 7,1 g (86%) 3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-9-(methylthio-thiocarbonyl)-4-oxo-1,6,7,8-
25 tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin, das Produkt schmilzt nach Umkristallisieren aus Benzol bei 198–199°C.

Analyse für die Formel C₁₄H₁₈N₂O₃S₂

- 30 Ber.: C 51.51%; H 5.56%; N 8.58%
Gef.: C 51.70%; H 5.78%; N 8.48%.

Beispiel 3

- Zu einer Lösung von 9,7 g 3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-9-
35 [(bis-tiolat)-methylen]-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin Dikalium-Salz, hergestellt nach Beispiel 1, in 60 ml Äthanol werden 4,7 g Äthylbromid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde bei 40°C gerührt, und das ausgeschiedene Natriumbromid wird fil-
40 triert.

- Die Mutterlauge wird auf die Hälfte eingedampft und die nach Kühlen ausgeschiedenen Kristalle werden filtriert und getrocknet. 3 g 3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-9-(1,3-dithiolan-2-yliden)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyri-
45 midin werden erhalten, und das Produkt schmilzt nach Umkristallisieren aus Äthanol bei 205–207°C.

Analyse: C₁₅H₁₈N₂O₃S₂

- 50 Ber.: C 53.23%; H 5.36%; N 8.27%
Gef.: C 53.17%; H 5.41%; N 8.22%.

Beispiel 4

- 3,26 g 3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-9-(methylthio-thiocarbonyl)-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin werden in 20 ml Essigsäureanhydrid 2 Stunden gekocht.
55 Nach Abkühlen werden die ausgeschiedenen Kristalle filtriert, mit Benzol gewaschen und getrocknet. Man erhält 1,6 g (57,6%) 3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-9-[4-(3-äthoxycarbonyl-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyri-
60 midin-9-yliden)-1,3-dithiathan-2-yliden]-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin, welches aus Dimethylformamid umkristallisiert wird und bei 315–318°C schmilzt.

- 65 Analyse: C₂₆H₂₈N₄O₆S₂

Ber.: C 56.10%; H 5.07%; N 10.07%; S 11.52%
Gef.: C 55.89%; H 4.98%; N 10.20%; S 10.80%.

Beispiel 5

Zu einem Gemisch von 16,3 g Phosgen-N,N-dimethyl-immonium-chlorid in 50 ml Dichlormethan wird unter Rühren eine Lösung von 23,6 g 3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin in 30 ml Dichlormethan getropft und das Gemisch wird 3 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert und der Rückstand wird mit Äther kristallisiert. 35,2 g stark hygroskopisches 3-Äthoxy-carbonyl-6-methyl-9-[(chlor-N,N-dimethyl-ammonio)-methylen]-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinchlorid wird in Vakuum getrocknet.

Analyse: $C_{15}H_{20}N_3O_3Cl_2$

berechnet: Clionisch: 19,6%, gefunden: Clionisch: 19,4%.

Beispiel 6

Eine Lösung von 1,8 g 3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-9-[(chlor-N,N-dimethyl-ammonio)-methylen]-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-chlorid und 5 mMol Natriumacetat in 5 ml wasserfreiem Äthanol wird 24 Stunden bei Raumtemperatur stehengelassen und das ausgeschiedene Natriumchlorid wird filtriert und das Filtrat eingengt. Der Rückstand wird im Wasser gelöst und der pH der Lösung durch die Zugabe von Natriumhydrocarbonat auf 7 eingestellt. Die ausgeschiedenen Kristalle werden filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. 0,92 g (60%) 3,9-Diethoxycarbonyl-6-methyl-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin wird erhalten, welches bei 138–140°C schmilzt.

Analyse: $C_{15}H_{20}N_2O_5$

Ber.: C 58.43%; H 6.54%; N 9.09%

Gef.: C 58.65%; H 6.53%; N 9.06%.

Beispiel 7

Eine Lösung von 1,8 g 3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-9-[(chlor-N,N-dimethyl-ammonio)-methylen]-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinchlorid und 5 mMol Natriumacetat in 5 ml wasserfreiem Methanol wird 24 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen und das ausgeschiedene Natriumchlorid wird filtriert und das Filtrat wird eingengt. Der Rückstand wird im Wasser gelöst und der pH der Lösung wird mit Natriumcarbonat auf 7 eingestellt. Die ausgeschiedenen Kristalle werden filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. 0,96 g (65%) 3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-9-methoxycarbonyl-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin wird erhalten, welches bei 136–139°C schmilzt.

Analyse: $C_{14}H_{18}N_2O_5$

Ber.: C 57.14%; H 6.17%; N 9.52%

Gef.: C 57.00%; H 6.25%; N 9.52%.

Beispiele 8–13

Zu der Lösung von 3,65 g 3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-9-[(chlor-N,N-dimethylammonio)-methylen]-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-chlorid in 15 ml wasserfreiem Dichlormethan gibt man 0,02 Mol Amin und das Reaktionsgemisch wird eine Stunde gekocht. Nach Abkühlen wird das ausgeschiedene Amin-Hydrochlorid filtriert. Das Filtrat wird eingengt. Der ölige, kristallisierende Rückstand wird mit Äther kristallisiert. Die erhaltenen Kristalle werden filtriert, mit Äther gewaschen und getrocknet. Das Produkt wird aus wasserfreiem Äthanol umkristallisiert. Die erhaltenen Produkte und charakteristischen Angaben sind aus der Tabelle 1 zu entnehmen.

Tabelle 1

Beispiel Nr.	Amin	Produkt	Ausbeute %	Schmp. °C	Empirische Formel	Elementar-Analyse berechnet		
						gefunden C %	H %	N %
8	Anilin	3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-9-(N-phenyl-N',N'-dimethylformamidinium)-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinchlorid	74	236–239 Zersetzung	$C_{21}H_{27}N_4O_3Cl$	60.30 60.08	6.45 6.54	13.40 13.42
9	4-Chlor-anilin	3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-9-(N-4-chlor-phenyl-N',N'-dimethylformamidinium)-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-chlorid	75	230–232 Zersetzung	$C_{21}H_{26}N_4O_3Cl_2$	55.60 54.95	5.74 5.73	12.35 12.26
10	4-Methyl-anilin	3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-9-(N-4-methyl-phenyl-N',N'-dimethylformamidinium)-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-chlorid	81	225–226 Zersetzung	$C_{22}H_{29}N_4O_3Cl$	61.10 60.83	6.70 6.81	12.92 12.79
11	4-Methoxy-anilin	3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-9-(N-4-methoxy-phenyl-N',N'-dimethylformamidinium)-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-chlorid	38	222–224 Zersetzung	$C_{22}H_{29}N_4O_4Cl$	58.95 58.58	6.47 6.65	12.50 12.58

Tabelle 1 Fortsetzung

Beispiel Nr.	Amin	Produkt	Ausbeute %	Schmp. °C	Empirische Formel	Elementar-Analyse		
						berechnet gefunden C %	H %	N %
12	2-Naphtyl-amin	3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-9-(N)-2-naphtyl-N',N'-dimethyl-formamidinium-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-chlorid	68	234–235	C ₂₅ H ₂₉ N ₄ O ₃ Cl	64.10 63.69	6.19 6.17	11.95 11.82
13	2-Methoxy-carbonyl-anilin	3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-9-(N)-2-methoxy-carbonyl-phenyl-N',N'-dimethyl-formamidinium-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-chlorid	63	210–211 Zersetzung	C ₂₃ H ₂₉ N ₄ O ₅ Cl	57.91 57.33	6.09 6.09	11.75 11.76

Beispiel 14

Zu einer wässrigen Lösung von 4,2 g 3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-9-(N-phenyl-N',N'-dimethyl-formamidinium)-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-chlorid wird eine 20 W/V % Kaliumcarbonat-Lösung gegeben. Die ausgeschiedenen Kristalle werden filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 34 g (89%) 3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-9-(N-phenyl-N',N'-dimethyl-formamidino)-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin, welches nach Umkristallisieren aus Äthanol bei 193–195°C schmilzt.

Analyse: C₂₁H₂₆N₄O₃

Ber.: C 65.98%; H 6.81%; N 14.65%

Gef.: C 65.89%; H 6.79%; N 14.69%

Beispiel 15

Zu einem Gemisch von 22,1 g Phosgen-N-methyl-N-phenyl-immonium-chlorid in 50 ml Dichlormethan wird eine Lösung von 23,6 g 3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin in 30 ml Dichlormethan getropft und das Reaktionsgemisch wird 3 Stunden gekocht. Nach Abdestillieren des Gemisches wird der Rückstand mit Äther kristallisiert. Man erhält 41,2 g stark hygroskopisches 3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-9-[(chlor-N-methyl-N-phenyl-ammonio)-methylen]-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-chlorid welches im Vakuum getrocknet wird.

Analyse: C₂₀H₂₃N₃O₃Cl₂

berechnet: Cl_{ionisch}: 8.36%, gefunden: Cl_{ionisch}: 8.45%

Beispiel 16

Zur Lösung von 3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-9-[(chlor-N-methyl-N-phenyl-ammonio)-methylen]-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-chlorid in 20 ml wasserfreiem Dichlormethan wird 0,2 ml Anilin gegeben und das Reaktionsgemisch wird 1 Stunde gekocht. Nach Abkühlen wird das ausgeschiedene Anilin-Hydrochlorid filtriert. Die Dichlormethan-enthaltende Mutterlauge wird eingeeengt. Der Rückstand wird mit Äther kristallisiert. Die ausgeschiedenen Kristalle werden filtriert, mit Äther gewaschen und getrocknet. Man erhält 25,9 g (54%) 3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-9-(N',N'-diphenyl-N-methyl-formamidinium)-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-chlorid, welches nach Umkristallisieren aus Äthanol unter Zersetzung bei 186–188°C schmilzt.

²⁰ Analyse: C₂₆H₂₉N₄O₃Cl

Ber.: C 64.95%; H 6.04%; N 11.66%

Gef.: C 64.76%; H 6.09%; N 11.26%

Beispiel 17

²⁵ Zur wässrigen Lösung von 24 g 3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-9-(N,N'-diphenyl-N-methyl-formamidinium)-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyridinium-chlorid wird eine 20 W/V % Kaliumcarbonat-Lösung gegeben. Die ausgeschiedenen Kristalle werden filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 16,7 g (75%) 3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-9-(N,N'-diphenyl-N-methyl-formamidino)-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin, welches nach Umkristallisieren aus Äthanol bei 199–202°C schmilzt.

³⁵

Analyse: C₂₆H₂₈N₄O₃

Ber.: C 70.25%; H 6.31%; N 12.61%

Gef.: C 69.97%; H 6.27%; N 12.42%

⁴⁰

Beispiel 18

Zur Lösung von 21 g 3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-9-[(chlor-N-methyl-N-phenyl-ammonio)-methylen]-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-chlorid in 20 ml wasserfreiem Dichlormethan wird 0,2 Mol 4-Chloranilin gegeben und das Reaktionsgemisch wird eine Stunde gekocht. Nach Abkühlen wird das ausgeschiedene 4-Chloranilin-Hydrochlorid filtriert. Die Dichlormethan-enthaltende Mutterlauge wird eingeeengt. Das erhaltene 3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-9-[N-(4-chlorphenyl)-N'-methyl-formamidinium]-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-chlorid wird mit Wasser gelöst und zur Lösung gibt man eine 20 W/V % Kaliumcarbonat-Lösung. Die ausgeschiedenen Kristalle werden filtriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 13,3 g (55,5%) 3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-9-[N-(4-chlorphenyl)-N'-phenyl-N'-methylformamidino]-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin, welches nach Umkristallisieren aus Äthanol bei 194–196°C schmilzt.

⁶⁰

Analyse: C₂₆H₂₇N₄O₃Cl

Ber.: C 65.15%; H 5.65%; N 11.71%

Gef.: C 64.85%; H 5.83%; N 11.66%

Beispiel 19

Zur Lösung von 21 g 3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-9-[(chlor-N-methyl-N-phenyl-ammonio)-methylen]-4-oxo-

6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-chlorid in wasserfreiem Dichlormethan gibt man 0,2 Mol. 4-Methyl-anilin zu und das Reaktionsgemisch wird 1 Stunde gekocht. Nach Abkühlen wird das ausgeschiedene 4-Methyl-anilin-Hydrochlorid filtriert. Das Dichlormethan-Filtrat wird eingengt. Das erhaltene 3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-9-[N-(4-methyl-phenyl)-N'-phenyl-N'-methyl-formamidinium]-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-chlorid wird in Wasser gelöst. Zur wässrigen Lösung gibt man eine 20 W/V % Kalimcarbonat-Lösung. Die ausgeschiedenen Kristalle werden gelöst, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 14,7 g (64%) 3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-9-[N-(4-methyl-phenyl)-N'-phenyl-N'-methyl-formamidino]-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin, das Produkt schmilzt bei 161–163°C nach Umkristallisieren aus Äthanol.

Analyse: $C_{27}H_{30}N_4O_3$

Ber.: C 70.75%; H 6.56%; N 12.21%

Bef.: C 70.35%; H 6.62%; N 11.91%.

Beispiele 20–23

In die Lösung von 0,05 Mol Pyrido[1,2-a]pyrimidin Ausgangsstoff in Dichlormethan wird 0,055 Mol Isocyanat bei Raumtemperatur zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird 10 Stunden gekocht und 2 Tage bei Raumtemperatur stehen gelassen und das Lösungsmittel wird abdestilliert. Der Rückstand wird aus Äthanol kristallisiert. Die hergestellten Verbindungen werden in Tabelle 2 aufgezählt.

Tabelle 2

Beispiel Nr.	Ausgangsstoff	Isocyanat	Produkt	Ausbeute %	Schmp. °C	Empirische Formel	Elementar-Analyse berechnet gefunden C %	H %	N %
20	3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin	Phenyl-isocyanat	3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-9-(N-phenyl-amino-carbonyl)-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin	46	200–201	$C_{19}H_{21}N_3O_4$	64.21 63.95	5.95 5.81	11.83 11.65
21	3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin	Chloracetyl-isocyanat	3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-9-(chloracetyl-amino-carbonyl)-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin	74	158–160	$C_{15}H_{18}N_3O_5Cl$	50.63 51.02	5.06 5.02	11.80 11.63
22	3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin	Tosyl-isocyanat	3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-9-(tosylamino-carbonyl)-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin	80	182–183	$C_{20}H_{23}N_3O_6S$	55.42 55.92	5.35 5.30	9.69 9.72
23	3-Amino-carbonyl-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin	Tosyl-isocyanat	3-[(Tosylamino-carbonyl)-aminocarbonyl]-6-methyl-9-(tosylaminocarbonyl)-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin	49	164	$C_{26}H_{27}N_5O_6S_2$	51.90 52.28	4.52 4.48	11.54 11.51

Zum 1 Mol Ausgangsstoff werden 2,1 Mol Isocyanat verwendet.

Beispiele 24–28

Ein Gemisch von 23,6 g 3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin und 0,1 Mol Isocyanat wird 72 Stunden bei 40–50 Stunden gerührt. Das gebildete dicke viscose Reaktionsgemisch wird in 200 ml Äthanol suspen-

diert, filtriert und mit Äthanol gewaschen. (Falls die Reaktion unter Verwendung von n-Butyl-isocyanat durchgeführt wird, arbeitet man bei 80–100°C.)

Die hergestellten Verbindungen sind in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3

Beispiel Nr.	Isocyanat	Produkt	Ausbeute %	Schmp. °C	Empirische Formel	Elementar-Analyse berechnet gefunden		
						C %	H %	N %
24	n-Butyl-isocyanat	3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-9-[(n-butylamino)-carbonyl]-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin	35	152–155	C ₁₇ H ₂₅ N ₃ O ₄	60.90 60.25	7.47 7.41	12.52 12.40
25	Phenyl-isocyanat	3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-9-[(n-phenyl-amino)-carbonyl]-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin	74	198–200	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₄	Keine Schmelzpunktdepression mit dem Produkt des Beispiels 20.		
26	4-Chlor-phenyl-isocyanat	3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-9-[(n-chlor-phenyl-amino)-carbonyl]-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin	82	206–210	C ₁₉ H ₂₀ N ₃ O ₄ Cl	58.50 58.10	5.13 5.07	10.78 10.59
27	3-Chlor-phenyl-isocyanat	3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-9-[(n-chlor-phenyl-amino)-carbonyl]-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin	78	194–198	C ₁₉ H ₂₀ N ₃ O ₄ Cl	58.50 58.21	5.13 5.05	10.78 10.61
28	3,4-Dichlor-phenyl-isocyanat	3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-9-[(3,4-dichlor-phenyl-amino)-carbonyl]-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin	79	208–212	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₄ Cl ₂	53.80 53.28	4.48 4.40	9.90 9.78

Beispiel 29

Eine Lösung von 1,8 g 3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-9-[(chlor-N,N-dimethylammonio)-methyl]-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-chlorid in 5 ml Äthanol wird 30 Minuten gekocht. Nach Abkühlen werden die ausgeschiedenen Kristalle filtriert, mit Äthanol gewaschen und getrocknet. Man erhält 1,08 g (63%) 3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-9-(N,N-dimethylamino-carbonyl)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-hydrochlorid, welches nach Umkristallisieren aus Äthanol bei 166–168°C unter Zersetzung schmilzt.

Analyse: C₁₅H₂₂N₃O₄Cl

Ber.: C 52.40%; H 6.45%; N 12.22%; Cl 10.31%

Gef.: C 52.18%; H 6.58%; N 12.30%; Cl 10.45%

Beispiel 30

3,26 g 3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-9-(methylthio-thiocarbonyl)-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin und 0,6 g Äthylendiamin werden in 50 ml Benzol 10 Stunden gekocht. Nach Abkühlen werden die ausgeschiedenen gelben Kristalle filtriert, mit Benzol bedeckt und getrocknet. Man erhält 1,9 g (62%) 3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-9-(2-imidazoliden)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin, welches nach Umkristallisieren aus Dimethylformamid bei 252–254°C schmilzt.

Analyse: C₁₅H₁₈N₄O₃

Ber.: C 59.15%; H 5.90%; N 18.40%

Gef.: C 58.91%; H 5.85%; N 18.35%

Beispiel 31

Man löst 1,0 g 3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-9-(2-imidazoliden)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin in 10 ml Äthanol. Die Lösung wird mit Hydrogenchlorid-Gas gesättigt und eingengt. Der Rückstand wird aus einem Gemisch von Äther und Äthanol umkristallisiert. Man erhält 0,9 g 3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-9-(2-imidazoliden)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin bis-Hydrochlorid, welches unter Zersetzung bei 190°C schmilzt.

Analyse: C₁₅H₂₀N₄O₃Cl₂

Ber.: C 59.15%; H 5.90%; N 18.40%

Gef.: C 58.91%; H 5.85%; N 18.35%

Beispiel 32

Man rührt 3,6 g 3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-9-[(chlor-N,N-dimethylammonio)-methyl]-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-chlorid und 1,2 g Äthylendiamin in 40 ml Dimethylformamid bei 40°C und die nach Abkühlen ausgeschiedenen Kristalle werden filtriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet. Man erhält 1,0 g 3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-9-(2-imidazoliden)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin, welches bei 252–254°C schmilzt.

Beispiel 33

Ein Gemisch von 2,0 g 3-Amino-carbonyl-2,6-dimethyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin und 2,2 g Phenyl-isocyanat wird auf 80°C erhitzt und die erhaltene Lösung wird bei 50–60°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird nach Abkühlen mit 30 ml Äther behandelt, die ausge-

schiedenen Kristalle werden in Äthanol gelöst, filtriert und man lässt das Filtrat im Kühlschrank kristallisieren und die ausgeschiedenen Kristalle werden filtriert, mit Äthanol gewaschen. Man erhält 1,4 g 3-Aminocarbonyl-9-(phenyl-aminocarbonyl)-2,6-dimethyl-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin, Schmelzpunkt: 187–188°C.

Analyse: $C_{18}H_{20}N_4O_3$

Ber.: C 63.51%; H 5.92%; N 16.46%
Gef.: C 63.49%; H 6.00%; N 16.26%.

Beispiel 34

Man löst 1,6 g Kalium-hydroxid in 20 ml Äthanol. Zur äthanolischen Lösung des Kaliumhydroxids wird eine äthanolische Lösung von 3,6 g 3-Ethoxycarbonyl-9-(phenyl-aminocarbonyl)-6-methyl-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 30 Stunden gekocht und die nach dem Abkühlen ausgeschiedenen Kristalle werden filtriert, mit Chloroform gewaschen, getrocknet. Man erhält 3,1 g Kalium 9-(Phenylamino-carbonyl)-6-methyl-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carboxylat, welches bei 276–280°C unter Zersetzung schmilzt.

Analyse: $C_{17}H_{16}N_4O_4K$

Ber.: C 55.88%; H 4.41%; N 11.50%
Gef.: C 56.02%; H 4.50%; N 11.42%.

Beispiel 35

Man löst 3,1 g Kalium 9-(Phenylamino-carbonyl)-6-methyl-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carboxylat in 250 ml Wasser unter Erhitzen. Der pH der Lösung wird bei 40–50°C mit 38 W/V % Salzsäure-Lösung auf 1 eingestellt. Die nach dem Abkühlen ausgeschiedenen Kristalle werden filtriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet. Man erhält 2,2 g Kristalle, die aus Acetonitril kristallisiert werden. Man erhält 9-(Phenyl-amino-carbonyl)-3-carboxy-6-methyl-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin mit einer Ausbeute von 25%.

Analyse: $C_{17}H_{17}N_3O_4$

Ber.: C 62.37%; H 5.24%; N 12.84%
Gef.: C 62.18%; H 5.18%; N 12.45%.

Beispiel 36

Man setzt 2 g 6-Methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin mit Phosgen-N,N-dimethyl-ammonium-chlorid auf die im Beispiel 5 angegebene Weise um. Man erhält so ein stark hygroskopisches 6-Methyl-9-[(chlor-N,N-dimethyl-ammonio)-methylen]-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-chlorid, welches im Vakuum getrocknet wird.

Analyse: $C_{12}H_{17}N_3OCl_2$

berechnet: $Cl_{ionisch}$: 12.22%, gefunden: $Cl_{ionisch}$: 12.10%

Beispiel 37

Man erhitzt 6-Methyl-9-[(chlor-N,N-dimethyl-ammonio)-methylen]-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-chlorid in Äthanol 30 Minuten. Das Reaktionsgemisch wird eingeeengt und das erhaltene 6-Methyl-9-(N,N-dimethyl-amino-carbonyl)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-Hydrochlorid wird üblicherweise in eine Base

überführt. Die Base wird aus Petroläther kristallisiert. Man erhält 6-Methyl-9-[(N,N-dimethyl-amino)-carbonyl]-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin.

5 Analyse: $C_{12}H_{17}N_3O_2$

Ber.:C 61.26%; H 7.28%; N 17.86%
Gef.:C 61.40%; H 7.11%; N 17.69%.

Beispiel 38

10 Man setzt 3-Cyano-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin – wie angegeben im Beispiel 5 – mit Phosgen-N,N-dimethyl-immonium-chlorid um. Man erhält stark hygroskopisches 3-Cyano-6-methyl-9-[(chlor-N,N-dimethyl-ammonio)-methylen]-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-chlorid.

Analyse: $C_{13}H_{16}N_4OCl_2$

20 Berechnet: $Cl_{ionisch}$: 10.70%, gefunden: $Cl_{ionisch}$: 10,52%.

Beispiel 39

Man behandelt 3-Cyano-6-methyl-9-[(chlor-N,N-dimethyl-ammonio)-methylen]-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-chlorid wie angegeben im Beispiel 29. Die äthanolische Lösung wird eingeeengt und der Rückstand wird aus Äthylacetat kristallisiert. Man erhält 3-Cyano-6-methyl-9-(N,N-dimethyl-amino-carbonyl)-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin, Ausbeute: 60%.

Analyse: $C_{13}H_{16}N_4O_2$

Ber.:C 59.98%; H 6.20%; N 21.51%
35 Gef.:C 59.90%; H 6.11%; N 21.22%.

Beispiel 40

Man löst 3,4 g 3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-9-(N,N-dimethyl-amino-carbonyl)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-Hydrochlorid in 20 ml Wasser und die Lösung wird mit einer 5 W/V % Natriumbicarbonat-Lösung neutralisiert. Das Reaktionsgemisch wird mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Chloroform-Lösung wird auf Natriumsulfat getrocknet, filtriert, eingeeengt. Der Rückstand wird aus einem Gemisch von Äthanol und Wasser umkristallisiert. Man erhält 2,1 g 3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-9-(N,N-dimethyl-amino-carbonyl)-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin.

Analyse: $C_{15}H_{21}N_3O_4$

Ber.:C 58.60%; H 6.90%; N 13.66%
55 Gef.:C 58.25%; H 6.94%; N 13.56%.

Beispiel 41

Man löst 3,07 g 3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-9-(N,N-dimethyl-amino-carbonyl)-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin in Äthanol. Zur erhaltenen Lösung gibt man eine 20 W/V % Lösung von Ammonial zu und das Reaktionsgemisch wird 3 Tage in einem geschlossenen Gefäß stehen gelassen. Die ausgeschiedenen Kristalle werden filtriert, mit Äthanol gewaschen. Man erhält 1,18 g 3-Aminocarbonyl-6-methyl-9-(N,N-dimethyl-amino-carbonyl)-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin, Schmelzpunkt: 220°C.

Analyse: $C_{13}H_{18}N_4O$

Ber.:C 56.09%; H 6.53%; N 20.12%

Gef.:C 55.89%; H 6.52%; N 20.33%.

Beispiel 42

Man behandelt 3,6-Diäthoxycarbonyl-6-methyl-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyridin[1,2-a]pyrimidin nach Beispiel 41 mit Ammonial in Äthanol. Man erhält 1,51 g 3-Aminocarbonyl-9-ethoxycarbonyl-6-methyl-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin, welches bei 251°C schmilzt.

Analyse: $C_{13}H_{17}N_3O_4$

Ber.:C 57.12%; H 6.28%; N 15.30%

Gef.:C 56.98%; H 6.12%; N 15.50%.

Beispiel 43

Man löst 0,416 g 3-Äthoxycarbonyl-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrimidin in 4 ml Benzol und zur Lösung gibt man 0,24 g Phenylisocyanat. Das Reaktionsgemisch wird 5 Tage bei Raumtemperatur stehen gelassen und die ausgeschiedenen Kristalle werden filtriert und mit Benzol gewaschen. Man erhält 0,50 g (76.5%) 3-Äthoxycarbonyl-8-(N-phenyl-amino-carbonyl)-4-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrimidin, welches bei 240–241°C schmilzt.

Analyse: $C_{17}H_{17}N_3O_4$

Ber.:C 62.38%; H 5.23%; N 12.84%

Gef.:C 62.51%; H 5.15%; N 12.90%.

Beispiel 44

Man tropft zur Lösung von 0,8 g 3-Cyano-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrimidin und 0,6 ml Kohlendisulfid in 10 ml Äthanol eine Lösung von 0,6 g Kaliumhydroxid in 10 ml Äthanol. Das Reaktionsgemisch wird 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt und bei vermindertem Druck eingeeengt. Man erhält ein Dikalium-Salz von 3-Cyano-9-[(bis-thiolat)-methylen]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrimidin.

Beispiel 45

Ein Dikalium-Salz des Cyano-9-[(bis-thiolat)-methylen]-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrimidin – hergestellt wie im Beispiel 44 – wird in 20 ml Äthanol gelöst und man gibt 1,25 g Dimethylsulfat zur Lösung und man rührt das Reaktionsgemisch 1 Stunde bei 40°C. Die ausgeschiedenen Kristalle werden filtriert, mit Äthanol gewaschen. Man erhält 0,46 g (36,5%) 3-Cyano-9-(methylthio-thiocarbonyl)-4-oxo-1,4,6,7-tetrahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrimidin, welches bei 202–203°C schmilzt.

Analyse: $C_{10}H_9N_3OS_2$

Ber.:C 47.79%; H 3.61%; N 16.72%

Gef.:C 48.01%; H 3.52%; N 16.81%.

Beispiel 46

0,66 g einer 80%igen öligen Natriumhydridsuspension werden zu 50 ml Benzol zugefügt, dann wird eine Lösung von 4,72 g 3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin in 15 ml Benzol tropfenweise zugegeben. Nach 30 Minuten Rühren wird eine Lösung von 2,96 g Methylthioisocyanat in 10 ml Benzol in 10 Minuten bei einer Temperatur von 25–35°C zugefügt. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden lang gerührt, dann nach Zugabe von 80 ml Äther scheidet sich das Natriumsalz des 3-Äthoxycar-

bonyl-6-methyl-9-(methylamino-thiocarbonyl)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidins in öli-
ger Form aus. Man dekantiert das Lösungsmittel, reibt den Rückstand mit Äther durch und trocknet im Vakuumexsikator. Auf diese Weise erhält man das 3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-9-(methylamino-thiocarbonyl)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin in Form des Natriumsalzes.

Beispiel 47

Dem nach Beispiel 46 hergestellten Natriumsalz des 3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-9-(methylamino-thiocarbonyl)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidins werden 15 ml Aceton, dann 130 ml Wasser zugefügt und der pH-Wert der erhaltenen Lösung wird zwischen 3–4 mittels Essigsäure eingestellt. Die ausgeschiedenen Kristalle werden filtriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Äthanol umkristallisiert, es werden 3,2 g (52%) 3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-9-(methylamino-thiocarbonyl)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin erhalten, Schmp.: 199–200°C.

Analyse: $C_{14}H_{19}N_3O_3S$

Ber.:C 54.35%; H 6.19%; N 13.58%

Gef.:C 54.54%; H 6.18%; N 13.72%.

Beispiel 48

0,66 g einer 80%igen öligen Natriumhydridsuspension werden zu 50 ml Benzol zugefügt, dann wird eine Lösung von 4,72 g 3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin in 15 ml Benzol tropfenweise zugegeben. Nach 30 Minuten Rühren wird eine Lösung von 5,4 g Phenylthioisocyanat in 10 ml Benzol während 10 Minuten, bei einer Temperatur von 25–35°C zugefügt. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden lang gerührt, nach Zugabe von 80 ml Äther scheidet sich das gebildete Natriumsalz des 3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-9-(phenylamino-thiocarbonyl)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidins in öli-
ger Form aus. Man dekantiert das Lösungsmittel, reibt den Rückstand mit Äther durch und trocknet im Vakuumexsikator. Auf diese Weise erhält man das Natriumsalz des 3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-9-(phenylamino-thiocarbonyl)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidins. Ausbeute: 6,1 g (76%).

Beispiel 49

Dem nach Beispiel 48 hergestellten Natriumsalz des 3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-9-(phenylamino-thiocarbonyl)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidins werden 15 ml Aceton, und 130 ml Wasser zugefügt und der pH-Wert der erhaltenen Lösung wird mittels Essigsäure zwischen 3–4 eingestellt. Die ausgeschiedenen Kristalle werden filtriert, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Acetonitril umkristallisiert. Es werden 3,2 g (52%) des 3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-9-(phenylamino-thiocarbonyl)-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidins erhalten. Schmelzpunkt: 173–175°C.

Analyse: $C_{19}H_{21}N_3O_3S$

Ber.:C 61.44%; H 5.70%; N 11.31%

Gef.:C 61.75%; H 5.57%; N 11.40%.

Beispiel 50

1,8 g 3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-9-[(chlor-N,N-dimethylammonio)-methylen]-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-chlorid (hergestellt nach Beispiel 5) werden in 20 ml Äther suspendiert. Zur Suspension wird

unter intensivem Rühren 0,55 g Triäthylamin getropft. Das ausgeschiedene Triäthylamin-hydrochlorid wird filtriert. Man erhält 1,33 g (82%) 9-Äthoxycarbonyl-6-methyl-9[(chlor-N,N-dimethyl-amino)-methylene]-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin, Schmp.: 74–77°C.

Analyse: $C_{15}H_{20}N_3O_3Cl$

Ber.:C 55.30%; H 6.19%; N 12.90%
Gef.:C 55.25%; H 6.10%; N 12.98%.

Beispiel 51

2,15 g 3-Cyano-6-methyl-[(9-chlor-N,N-dimethyl-ammonio)-methylene]-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-chlorid (hergestellt nach Beispiel 38) werden in 20 ml Dioxan suspendiert. Zur Suspension tropft man unter intensivem Rühren 1,01 g Triäthylamin. Das ausgeschiedene Triäthylamin-hydrochlorid wird filtriert. Aus der Dioxan-Lösung filtriert man die nach der Kühlung ausgeschiedenen Kristalle. Man erhält 1,41 g (79%) 3-Cyano-6-methyl-[(chlor-N,N-dimethylamino)-methylene]-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin, welches bei 128–130°C schmilzt.

Analyse: $C_{13}H_{15}N_4OCl$

Ber.:C 56.02%; H 5.42%; N 20.10%
Gef.:C 55,85%; H 5.51%; N 20.14%.

Beispiel 52

3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-[(chlor-N-methyl-N-phenyl-ammonio)-methylene]-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-chlorid (hergestellt nach Beispiel 11) werden in 20 ml Äther suspendiert. Man tropft unter intensivem Rühren 0,55 g Diäthylamin zum Reaktionsgemisch. Das ausgeschiedene Triäthylamin-hydrochlorid wird filtriert. Die aus der Äther-Lösung nach Kühlen ausgeschiedenen Kristalle werden filtriert. Man erhält 0,89 g (42%) 3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-[(chlor-N-methyl-N-phenyl-amino)-methylene]-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin, Schmp.: 56–62°C.

Analyse: $C_{20}H_{22}N_3O_3Cl$

Ber.:C 61.93%; H 5.71%; N 10.83%
Gef.:C 62.02%; H 5.80%; N 10.75%.

Beispiele 53–55

Man arbeitet wie in Beispielen 8–13 beschrieben und das nach dem Eindampfen des Dichlormethan-Gemisches erhaltene Öl wird in Wasser gelöst und mit Natrium-carbonat neutralisiert. Die ausgeschiedenen Kristalle werden filtriert und aus Äthanol kristallisiert.

Beispiel 53

Als Amin wird Methylamin verwendet und man erhält 3-Äthoxycarbonyl-9-[(N,N-diäthyl-N¹-methyl-diamino)-methylene]-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin (Ausbeute 76%), Schmp.: 248°C.

Analyse: $C_{16}H_{24}N_4O_3$

Ber.:C 59.98%; H 7.55%; N 17.48%

Gef.:C 59.99%; H 7.68%; N 17.37%.

Beispiel 54

Als Amin wird Äthylamin verwendet und man erhält 3-Äthoxycarbonyl-9-[(N,N-dimethyl-N¹-äthyl-diamino)-methylene]-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin, Ausbeute: 81%, Schmp.: 249°C.

Analyse: $C_{17}H_{16}N_4O_3$

Ber.:C 61.05%; H 7.83%; N 16.75%
10 Gef.:C 60.98%; H 7.83%; N 16.74%.

Beispiel 55

Als Amin wird Isopropylamin verwendet und man erhält 3-Äthoxycarbonyl-9-[(N,N-dimethyl-N¹-isopropyl-diamino)-methylene]-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin, Schmp.: 244–247°C.

Analyse: $C_{18}H_{28}N_4O_3$

20 Ber.:C 62.04%; H 8.10%; N 16.08%;
Gef.:C 62.15%; H 8.00%; N 16.14%.

Beispiel 56

Man geht wie in Beispielen 24 bis 28 vor, aber als Isocyanat wird 4-Methoxy-phenylisocyanat verwendet. Man erhält 3-Äthoxycarbonyl-9-[N-(4-methoxyphenyl)-amino-carbonyl]-6-methyl-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin, Ausbeute: 52%, Schmp.: 183–184°C.

30 Analyse: $C_{20}H_{23}N_3O_5$

Ber.:C 62.33%; H 6.02%; N 10.90%
Gef.:C 62.45%; H 6.00%; N 10.85%.

Beispiel 57

Man geht wie in Beispielen 24 bis 28 vor, aber als Ausgangsstoffe werden 3-Methoxycarbonyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin und Phenylisocyanat verwendet und man erhält 3-Methoxycarbonyl-9-(phenylamino-carbonyl)-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin, Ausbeute: 71%, Schmp.: 173–175°C.

Analyse: $C_{17}H_{17}N_3O_4$

45 Ber.:C 62.38%; H 5.24%; N 12.84%
Gef.:C 62.47%; H 5.21%; N 12.79%.

Beispiel 58

Man geht wie in Beispielen 24 bis 28 vor, aber als Ausgangsstoffe verwendet man 3-Methoxycarbonyl-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin und Phenylisocyanat, man erhält 3-Methoxycarbonyl-9-(phenylamino-carbonyl)-6-methyl-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin, Ausbeute: 74%, Schmp.: 199–200°C.

Analyse: $C_{18}H_{19}N_3O_4$

50 Ber.:C 63.33%; H 5.61%; N 12.31%
Gef.:C 63.21%; H 5.70%; N 12.32%.

Beispiel 59

Man geht wie in Beispielen 24 bis 28 vor, aber als Ausgangsstoffe werden 3-Äthoxycarbonyl-7-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin und Phenylisocyanat verwendet und man erhält 3-Äthoxycarbonyl-9-(phenylamino-carbonyl)-7-methyl-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-

pyrido[1,2-a]pyrimidin. Ausbeute: 55%, Schmp.: 216–217°C.

Analyse: C₁₉H₂₁N₃O₄

Ber.:C 64,21%; H 5,95%; N 11,83%
Gef.:C 64,34%; H 5,88%; N 11,90%.

Beispiel 60

Man geht wie in Beispielen 34 bis 35 vor, aber man verwendet als Ausgangsstoff 3-Äthoxycarbonyl-9-[N-(4-methoxy-phenyl)-aminocarbonyl]-6-methyl-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin, Ausbeute: 44%, Schmp.: 201–202°C.

Analyse: C₁₈H₁₉N₃O₅

Ber.:C 60,50%; H 5,36%; N 11,67%
Gef.:C 60,38%; H 5,19%; N 11,85%

Beispiel 61

10 mMol 3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-9-(methylamino-thiocarbonyl)-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin, 10 mMol Natriumacetat und 3 ml Methyl-iodid werden in Äthanol 30 Minuten gekocht und bei vermindertem Druck eingeeengt. Zum Rückstand werden 10 ml Wasser und 60 ml Diäthyläther gegeben. Nach 20 Minuten Rühren wird die Äther-Phase getrennt und nach Trocknen und Filtrieren über wasserfreiem Natriumsulfat wird das Gemisch bis zur Opalisierung eingeeengt und bei –20°C kristallisiert.

Die filtrierte Kristalle werden aus Äther umkristallisiert. Man erhält 3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-9-[(methylthio-methyl-amino)-methylen]-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin. Ausbeute 65%. Schmp.: 158–170°C.

Analyse: C₁₅H₂₀N₃O₃S

Ber.:C 55,53%; H 6,21%; N 12,95%
Gef.:C 56,01%; H 6,06%; N 12,78%

Beispiel 62

Man geht vor wie im Beispiel 61 beschrieben, aber als Ausgangsstoff wird 3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-9-(äthylamino-thiocarbonyl)-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin verwendet und man erhält 3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-9-[(methylthio-äthylamino)-methylen]-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin in einer Ausbeute von 53%; Schmp.: 119–121°C.

Analyse: C₁₆H₂₂N₃O₃S

Ber.:C 57,12%; H 6,89%; N 12,49%
Gef.:C 57,40%; H 7,01%; N 12,42%

Beispiel 63

Man geht vor wie im Beispiel 61 beschrieben, aber als Ausgangsstoff wird 3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-9-(phenyl-amino-thiocarbonyl)-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin verwendet. Man erhält 3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-9-[(methylthio-phenylamino)-methylen]-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin in einer Ausbeute von 56%. Schmp.: 110–112°C.

Analyse: C₂₀H₂₂N₃O₃S

Ber.:C 62,46%; H 5,77%; N 10,93%
Gef.:C 62,64%; H 5,81%; N 11,01%.

5

Beispiel 64

3,2 g 3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-9-[(methylthio-methyl-amino)-methylen]-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin werden in 150 ml 5 W/V. % Salzsäure 30 Minuten gekocht. Die ausgeschiedenen Kristalle werden filtriert und in Vakuumpistole über Phosphorpentoxid auf dem Kochpunkt des Toluols getrocknet.

Man erhält 2,3 g (73%) 3-Äthoxycarbonyl-9-(methylthio-carbonyl)-6-methyl-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin, Schmp.: 170–172°C.

Analyse: C₁₄H₁₈N₂O₄S

20 Ber.:C 54,17%; H 5,84%; N 9,01%
Gef.:C 53,95%; H 5,90%; N 8,94%.

Beispiel 65

Man geht vor wie im Beispiel 34 und 35 beschrieben, aber als Ausgangsstoff wird 3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-9-(phenylamino-thiocarbonyl)-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin verwendet und man erhält 9-(phenyl-amino-thiocarbonyl)-3-carboxyl-6-methyl-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin, in einer Ausbeute von 30 58%. Schmp.: 119–121°C (Zersetzung).

Analyse: C₁₇H₁₇N₃O₃S

Ber.:C 59,45%; H 4,99%; N 12,23%
35 Gef.:C 59,03%; H 5,03%; N 12,31%.

Beispiel 66

Man geht vor wie im Beispiel 46 und 47 beschrieben, aber als Isocyanat wird Äthylisothiocyanat verwendet und man erhält 3-Äthoxycarbonyl-6-methyl-9-(äthylamino-thiocarbonyl)-4-oxo-1,6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin in einer Ausbeute von 32%, das aus Äthylacetat umkristallisiert wird und bei 179–181°C schmilzt.

45 Analyse: C₁₅H₂₁N₃O₃S

Ber.:C 55,71%; H 6,54%; N 12,99%; S 9,91%
Gef.:C 55,60%; H 6,42%; N 13,07%; S 9,95%.

50 Die therapeutische Wirksamkeit zweier erfindungsgemäßen Verbindungen wurde mit dem zur Bestimmung der Antiallergiwirkung dienenden «PCA-test/ovary» [j. immun. 81, S. 355, (1958)] nachgewiesen. Die Ergebnisse sind die folgenden:

55

i.v. ED₅₀
(µMol/kg)

9-(Phenyl-amino-thiocarbonyl)-6-methyl-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäure
9-(Phenyl-amino-carbonyl)-3-carboxy-6-methyl-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin

9,1

0,558