



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 28.12.78 (P. 212212)

Pierwszeństwo: 29.12.77 Węgry

Zgłoszenie ogłoszono: 25.02.80

Opis patentowy opublikowano: 30.06.1984

Int Cl³
C07D 471/04

CZYTELNIJA

Urzędu Patentowego
Miejsce Dyktowania i Łączenia

Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Chinoin Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára R., T. Budapeszt (Węgry)

Sposób wytwarzania nowych, skondensowanych pochodnych pirymidyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych, skondensowanych pochodnych pirymidyny o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom wodoru albo grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, a R¹ atom wodoru, grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, R² oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, R³ oznacza atom wodoru, grupę alkilową lub alkanoilową o 1—4 atomach węgla, grupę arylową, grupę karboksylową albo pochodną grupy karboksylowej, albo grupę o wzorze $-(CH_2)_m-COOH$, w którym m oznacza liczbę 1—3, lub jej pochodną utworzoną przez reakcję grupy karboksylowej, R⁴ oznacza ewentualnie podstawioną grupę arylową o 6—10 atomach węgla, lub ewentualnie podstawioną grupę heteroarylową, oraz ich fizjologicznie dopuszczalnych soli, wodzianów, steroizomerów, optycznie czynnych i geometrycznych izomerów oraz odmian tautomerycznych.

Pod użytym w opisie wyrażeniem „niższa grupa alkilowa” jako taka albo wchodząca w skład na przykład „niższej grupy alkoksylowej”, rozumie się proste albo rozgałęzione, alifatyczne, nasycone grupy węglowodorowe o 1—6 zwłaszcza 1—4 atomach węgla, na przykład grupę taką jak metylowa, etylowa, n-propylowa, izopropylowa, n-butyłowa, II-rzęd.-butylowa, III-rzęd.-butylowa, n-pentylowa, neopentylowa, n-heksylowa itd.

Pod użytym w opisie wyrażeniem „pochodna grupy karboksylowej” rozumie się zwykłe po-

2

chodne kwasu karboksylowego, na przykład niższe grupy, alkoksylkarbonyłowe, aryloksylkarbonyłowe, aryloalkoksylkarbonyłowe albo inne grupy estrowe, ewentualnie pojedynczo albo dwukrotnie podstawioną przez niższe grupy alkilowe, aryłowe lub aryloalkilowe grupę karbamylową, cyjanową, hydrazynokarbonyłową albo kwas hydroksamowy ($-CO-NHOH$).

Wyrażenie „grupa aryłowa”, jako taka oraz wchodząca w skład na przykład grupy aryloksylowej, oznacza ewentualnie nie podstawione grupy aromatyczne o 6—10 atomach węgla, na przykład grupę fenyłową lub naftyłową, albo ich podstawione pochodne.

Wyrażenie „grupa aryloalkilowa”, jako taka albo wchodząca w skład na przykład grupy aryloalkoksylowej, oznacza ewentualnie podstawioną grupę fenyłową lub naftyłową grupy alkilowe o 1—3 atomach węgla, na przykład grupę benzyłową, β -fenyloetylową, α , β -dwufenyloetylową, β , β -dwufenyloetylową itd.

Określenie „niższa grupa alkanoilowa” oznacza rodniki kwasowe kwasów alkanokarboksylowych o 1—6, zwłaszcza 1—4 atomach węgla, na przykład grupę formylową, acetylową, propionylową lub butyrylową.

Pod pojęciem „grupa aroilowa” rozumie się rodniki kwasowe aromatycznych kwasów karboksylowych, na przykład ewentualnie podstawiony kwas benzoowy.

Wyrażenie „grupa heteroaroilowa” oznacza rod-
nik kwasowy heterocyklicznego kwasu karboksylo-
wego, na przykład kwasu pirydynokarboksylowe-
go-2, -3 albo -4, kwasu furanokarboksylowego itd.

Pod użytym w opisie wyrażeniem „grupa hete-
roarylowa” rozumie się jedno- albo dwucykliczne,
ewentualnie podstawione pierścienie aromatyczne
zawierające 1—4 atomów azotu, tlenu i/albo siar-
ki, na przykład grupy takie jak tienylowa, furylo-
wa, pirolilowa, pirydylowa, pirymidynylowa, pira-
zynylowa, pirydazylnylowa, chinolilowa, izochino-
lilowa, benzofuranylowa, benzoksazolilowa, oksa-
zolilowa, oksadiazolilowa, inidazolilowa, benzimida-
zolilowa, indolilowa, benzotiazolilowa, benzoizotia-
zolilowa, tetrazolilowa, tiadiazolilowa i triazonilo-
owa.

Grupy aryłowe, pierścień aryłowy grup arylo-
alkilowych oraz grupy heteroaryłowe mogą być
również ewentualnie pojedynczo albo kilkakrotnie
podstawione, na przykład przez następujące pod-
stawniki takie jak: atom chlorowca, np. chloru,
bromu, jodu albo fluoru, niższa grupa alkilowa,
np. grupa metylowa lub etylowa, niższa grupa al-
koksylowa, np. metoksylowa lub etoksylowa itd.
niższa grupa alkilenodioksyłowa, np. metylenodio-
ksyłowa, etylenodioksyłowa albo propylenodioksy-
łowa, grupa jedno- dwu- albo trójklorowcoalkilo-
wa, np. trójklorometylowa, grupa aminowa, alki-
noiloaminowa, podstawiona grupa aminowa, grupa
karboksylowa albo pochodna grupy karboksylo-
wej, grupa sulfonowa albo jej sól lub ester, gru-
pa hydroksylowa, alkanooiloksyłowa, aroiloksylo-
łowa, heteroaroiloksyłowa, nitrowa, merkaptano-
wa albo niższa grupa alkilotio.

Związki o wzorze ogólnym 1 wykazują działa-
nie farmaceutyczne, a w pierwszym rzędzie prze-
ciw uczuleniom i astmie.

Wiadomo, że pochodne pirydo[1,2-a]pirymidyny
poprzez uśmierzanie bólu i inne wywierają działa-
nie na ośrodkowy układ nerwowy, np. brytyjski
opis patentowy nr 1 209 946.

Najkorzystniejszym z tych związków, stosowa-
nym w praktyce klinicznej jako środek przeciwbó-
łowy jest metylosiarczan, 1,6-dwumetylo-3-eto-
ksykarbonylo-6-metylo-4-keto-4H-pirydo[1,2-a]pi-
rymidyniowy/PROBON[®], Rimazolium; Arzneimit-
telforschung 22, 815, 1972). Pochodne pirydo[1,2-a]-
pirymidyny wytwarza się z odpowiednich estrów
dwualkilowych kwasu /2-pirydyloaminometyleno/-
malonowego przez zamknięcie pierścienia. Inne
podstawione pochodne pirydo[1,2-a]pirymidyny o-
pisane są w brytyjskim opisie patentowym nr
1 454 312.

Z wytwarzanych sposobem według wynalazku
związków o wzorze ogólnym 1 wyróżniają się
zwłaszcza związki, w których R oznacza atom wo-
doru, R¹ atom wodoru, niższą grupę alkilową,
zwłaszcza metylową, grupę styrylową albo niższą
grupę alkoksylkarbonylową, zwłaszcza metoksylkar-
bonylową albo etoksylkarbonylową, R² oznacza
atom wodoru, niższą grupę alkilową, na przykład
metylową, R³ oznacza grupę karboksylową, niższą
grupę alkoksylkarbonylową, zwłaszcza metoksyl-
karbonylową albo etoksylkarbonylową, grupę kar-
bamylową, cyjanową, formylową, niższą grupę

alkilową, zwłaszcza metylową, albo grupę fenylo-
wą, R⁴ oznacza ewentualnie podstawioną grupę
fenylową albo naftylową, trójklorometylową, ben-
zylową, 2-, 3- albo 4-pirydyłową, benzotiazolilo-
wą-2, metoksylkarbonylową albo etoksylkarbonylo-
wą,

Podstawnik R⁴ oznacza najkorzystniej grupę fe-
nylową, która w pozycji orto, meta i/albo para
wykazuje jeden, dwa albo trzy podstawniki takie
jak grupa hydroksylowa, atom chlorowca, niższa
grupa alkilowa, grupa sulfonowa, grupa karboksy-
łowa albo pochodna grupy karboksylowej, gru-
pa alkoksylowa, alkilenodioksyłowa, aminowa,
podstawiona grupa aminowa, nitrowa lub trój-
fluorometylowa.

Szczególnie korzystne właściwości wykazują te
związki o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza
atom wodoru R¹ grupę metylową, R² atom wodo-
ru, R³ grupę karboksylową, R⁴ ewentualnie pod-
stawioną grupę fenyłową, oraz ich fizjologicznie
dopuszczalne sole.

Ze związków o wzorze ogólnym 1 ewentualnie
wytwarza się sole z fizjologicznie dopuszczalnymi
kwasami, na przykład chlorowodorki, bromo-
wodorki, jodowodorki, siarczany, azotany, fosfo-
rany, melainiany, bursztyniany, octany, winiany,
mleczany, fumarany, cytryniany itd.

Ze związków o wzorze ogólnym 1 zawierają-
cych grupę karboksylową albo sulfonową wytwa-
rza się sole z fizjologicznie dopuszczalnymi zasa-
dami, na przykład sole z metalami alkalicznymi,
jak sodem i potasem, oraz sole z aminami
organicznymi jak trójetyleaminą, etanoloaminą
itd.

Wynalazek obejmuje również optyczne i geome-
tryczne izomery oraz odmiany tautomeryczne
związków o wzorze ogólnym 1. Budowa geome-
trycznych izomerów pokazana jest na wzorach
1A i 1B. Tautomeria związków o wzorze ogólnym
1 przedstawiona jest na schemacie 1. W związkach
o wzorze ogólnym 1, w którym R² oznacza
grupę hydroksylową, może występować także zja-
wisko tautometrii keto-anolowej, które przedsta-
wia schemat 2. We wzorach 1A, 1B oraz wzorach
w schematach 1 i 2 podstawniki mają wyżej po-
dane znaczenia.

Sposób według wynalazku wytwarzania związków
o wzorze ogólnym 1 oraz farmakologicznie
dopuszczalnych soli, wodzanów, optycznie czyn-
nych i geometrycznych izomerów, stereoizomerów
oraz odmian tautomerycznych tych związków po-
lega na tym, że związki o wzorze ogólnym 2, w
którym R, R¹, R², R³ oraz przerywana linia ma-
ją wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji
z solą dwuazoniową o wzorze ogólnym +N₂-Ar,
w którym Ar oznacza ewentualnie pojedynczo lub
kilkakrotnie podstawioną grupę aryłową albo he-
teroaryłową, albo z jej reaktywną pochodną, i
otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentu-
alnie poddaje się reakcjom takim jak podstaw-
niki R¹, R², R³, R⁴ i/albo R⁵ wymienia się w zna-
ny sposób na inne podstawniki R¹, R², R³, R⁴ i/
albo R⁵; związki o wzorze ogólnym 1 zawiera-
jące grupy kwasowe poddaje się reakcji z fizjo-
logicznie dopuszczalnymi zasadami otrzymując so-

le; związki o wzorze ogólnym 1 wykazujące charakter zasadowy poddaje się reakcji z fizjologicznie dopuszczalnymi kwasami wytwarzając sole addycyjne; uwalnia się związki o wzorze ogólnym 1 z utworzonych przy użyciu kwasów albo zasad soli; związek racemiczny o wzorze ogólnym 1 rozdziela się na antypody optyczne.

Sposobem według wynalazku poddaje się reakcji związek o wzorze ogólnym 2 z solą dwuazoniową o wzorze ogólnym $+N_2-Ar$, albo jej reaktywną pochodną. Jako sól dwuazoniową można stosować na przykład związek o wzorze ogólnym 4, w którym Ar ma wyżej podane znaczenie, albo jeden ze związków opisanych w Org. Reactions tom 10, 147 (1959) (John Wilens and Sons Inc. London).

Reakcję prowadzi się w temperaturze poniżej $50^{\circ}C$, zwłaszcza w $0-20^{\circ}C$. Przy tym albo związek o wzorze ogólnym 2 dodaje się do kwaśnego roztworu soli dwuazoniowej, albo odwrotnie. Reagenty stosuje się przeważnie w równomolowym stosunku, ale może także jeden z reagentów występować w małym nadmiarze. Reakcję prowadzi się ewentualnie w obecności środka wiążącego kwas, na przykład octanu sodowego. Jako środowisko reakcji stosuje się używane w reakcjach z solami dwuazoniowymi środowisko wodne.

Wytwarzane związki o wzorze ogólnym 1 wydobywają się z mieszaniny reakcyjnej w znany sposób. W wielu przypadkach związek o wzorze ogólnym 1 wydobywa się z mieszaniny reakcyjnej w postaci soli albo wodzianu i oddziela się go przez sączenie albo odwirowanie. Jeżeli reakcję prowadzi się w środowisku wodnym, produkt końcowy wydobywa się z mieszaniny reakcyjnej przez wytrząsanie jej z odpowiednim rozpuszczalnikiem organicznym, na przykład benzenem, chloroformem albo eterem, i następnie oddestylowanie rozpuszczalnika z ekstraktu organicznego.

Jeżeli reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku organicznym, związek o wzorze ogólnym 1 wydobywają się przez usunięcie rozpuszczalnika. Otrzymane związki o wzorze ogólnym 1 oczyszcza się ewentualnie przez przekrystalizowanie albo na drodze chromatograficznej.

Wytworzony związek o wzorze ogólnym 1 przeprowadza się ewentualnie w inny związek o wzorze ogólnym 1, co polega na przekształceniu grup R^1 , R^2 , R^3 , R^4 i albo R^5 . Te dodatkowe przekształcenia prowadzi się w znany sposób, w warunkach stosowanych dla tego typu reakcji.

Grupę karboksylową występującą jako R^1 , R^2 albo R^3 względnie grupę R^4 ewentualnie estryfikuje się w znany sposób do grupy alkoksykarbonylowej, aryloksykarbonylowej albo aryloalkoksykarbonylowej. Estryfikację prowadzi się przykładowo drogą reakcji z odpowiednim alkoholem albo fenolem w obecności kwasowego katalizatora albo przez traktowanie dwuazoalkanem, na przykład dwuazometanem albo dwuazoetanem.

Pochodną zawierającą grupę karboksylową ewentualnie dekarboksyluje się przez ogrzewanie, przy czym powstaje odpowiednia pochodna zawierająca zamiast grupy karboksylowej atom wodoru.

Dekarboksylację prowadzi się korzystnie w obecności kwasu, na przykład fosforowego.

Pochodną zawierającą grupę karboksylową ewentualnie przeprowadza się w ewentualnie podstawiony amid kwasowy przez reakcję z odpowiednią aminą. Podstawione amidy kwasowe wytwarza się w znany sposób, przez aktywny ester, na przykład aktywny ester utworzony z chloromrówczanem etylu.

Grupę estrową występującą jako R^1 , albo R^3 względnie w grupie R^4 ewentualnie poddaje się transestryfikacji przez ogrzewanie z nadmiarem odpowiedniego alkoholu. Estry o wzorze ogólnym 1 przez traktowanie kwasem albo zasadą przeprowadza się w odpowiednie kwasy karboksylowe o wzorze ogólnym 1. Hydrolizę zasadową prowadzi się przez ogrzewanie z wodorotlenkiem metalu alkalicznego w środowisku wodnym albo alkanolowym, po czym przez zakwaszenie z soli alkalicznej uwalnia się kwas. Przy hydrolizie mineralnymi kwasami otrzymuje się bezpośrednio wolny kwas karboksylowy.

Ester o wzorze ogólnym 1 przez reakcję z amoniakiem w wodno-alkoholowym środowisku przeprowadza się w odpowiedni amid kwasowy o wzorze ogólnym 1, a przez traktowanie ewentualnie podstawioną hydrazyną, na przykład hydrazyną, metylohydrazyną albo fenylohydrazyną, w odpowiedni hydrazyd o wzorze ogólnym 1.

Grupę cyjanową występującą jako R^1 , albo R^3 względnie w grupie R^4 przez ewentualnie traktowanie stężonym kwasem siarkowym albo stężonym kwasem solnym, albo przez ogrzewanie ze stężonym roztworem wodorotlenku metalu alkalicznego przekształca się w grupę karboksylową, względnie przez kwasową hydrolizę w niskiej temperaturze albo przez hydrolizę alkaliczną w temperaturze około $50^{\circ}C$ otrzymuje się odpowiednie amidy kwasowe o wzorze ogólnym 1. Przy hydrolizie alkanicznej stosuje się przeważnie obecność nadtlenu wodoru.

Związek o wzorze ogólnym 1 zawierający jako R^1 , albo R^3 względnie w grupie R^4 grupę karbonylową ewentualnie przez ogrzewanie w kwasowym albo zasadowym środowisku przekształca się w odpowiedni kwas karboksylowy o wzorze ogólnym 1. Trudno ulegające hydrolizie amidy kwasowe o wzorze ogólnym 1 poddaje się hydrolizie na przykład w obecności kwasu azotowego.

Hydrazydy kwasu karboksylowego o wzorze ogólnym 1 przez ogrzewanie w temperaturze wrzenia w środowisku kwasowym albo zasadowym hydrolizuje się do odpowiednich kwasów karboksylowych o wzorze ogólnym 1.

Występującą jako R^4 grupę arylową ewentualnie poddaje się jednemu albo kilku znanym przekształceniom. Związki o wzorze ogólnym 1, w którym R^4 oznacza niepodstawioną grupę fenylową, ewentualnie nitruje się mieszaniną kwasu azotowego i siarkowego, przy chłodzeniu; wytworzoną pochodną nitrową ewentualnie redukuje się, na przykład katalitycznie, i otrzymaną pochodną aminową ewentualnie poddaje się alkielowaniu albo acylowaniu. Te dodatkowe przekształcenia należą również do przedmiotu wynalazku.

Związki o wzorze ogólnym 1 ewentualnie uwalnia się w znany sposób z soli utworzonych z kwasami albo ługami. Z zasadowych związków o wzorze ogólnym 1 ewentualnie wytwarzają się sole addycyjne przez reakcję z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami. Wytwarzanie soli prowadzi się w znany sposób, a mianowicie przez reakcję w obojętnym rozpuszczalniku organicznym odpowiedniego związku o wzorze ogólnym 1 z równoważną ilością albo nadmiarem stosowanego kwasu.

Związki o wzorze ogólnym 1 zawierające grupy kwasowe, na przykład grupę karboksylową albo sulfonową, ewentualnie przeprowadza się w sole z zasadami, na przykład z wodorotlenkami metali alkalicznych, wodorotlenkami metali ziem alkalicznych albo aminami organicznymi.

Związki o wzorze ogólnym 1 wykazujące jako R¹ albo R² inne podstawniki niż atom wodoru posiadają centrum asymetrii i mogą występować jako optycznie czynne związki albo jako mieszanina racemiczna. Optycznie czynne związki o wzorze ogólnym 1 wytwarzają się na przykład w ten sposób, że stosuje się optycznie czynną substancję wyjściową o wzorze ogólnym 2, albo tak, że mieszaninę racemiczną o wzorze ogólnym 1 rozkłada się na optycznie czynne antypody. Przeprowadza się to w znany sposób. Związki o wzorze ogólnym 1 zawierające grupy karboksylowe rozdziela się na optycznie czynne izomery w ten sposób, że mieszaninę racemiczną poddaje się reakcji z optycznie czynnymi zasadami, na przykład treo-1-*p*-nitrofenylo/-2-aminopropanodiol-1,3-, utworzone sole diastereoizomeryczne oddziela się od siebie na podstawie różnych właściwości fizycznych, na przykład przez krystalizację i oddzielone od siebie antypody optyczne o wzorze ogólnym 1 uwalnia się z soli przez traktowanie silną zasadą.

Stosowane jako substancje wyjściowe skondensowane układy pierścieni są częściowo znane. Związki o wzorze ogólnym 2, można wytwarzać w sposób znany z literatury (Arzneimittelforschung 22, 815, 1972) albo analogicznie.

Związki o wzorze ogólnym 1 wykazują szereg właściwości farmakologicznych, a mianowicie działają przeciwzapalnie, uśmierzająco ból, przeciwmiążdżycy naczyń i przeciwzakrzepowo, regulują krążenie oraz czynność serca, działają na ośrodkowy układ nerwowy, wykazują działanie uspokajające, poza tym PG-antagonistyczne, przeciwbakteryjne oraz przeciwwgrzybicze ponadto przeciwdziałają owrzodzeniu. Z tego względu związki o wzorze ogólnym 1 odpowiednie są do stosowania w medycynie człowieka i weterynaryjnej. Wyróżnia się zwłaszcza działanie przeciw uczuleniu i astmie.

Powodowane przez wzajemne oddziaływanie antygenów i przeciwciał reakcje uczuleniowe ujawniają się w różnych narządach i tkankach w bardzo różnorodny sposób. Najczęstszą odmianą uczulenia jest astma. Jako środek przeciw astmie jest szeroko stosowana sól dwusodowa kromoglicatu [sól dwusodowa kwasu 5,5'-/2-hydroksytrójmetyleno/-dwuoksy/-bis-/4-keto/-4H-1-benzopirano-karboksylowego-2/. Intal[®]] której jednak nie moż-

na podawać doustnie, a tylko przez inhalację przy zastosowaniu skomplikowanego urządzenia ułatwiającego inhalację. Stwierdzono, że związki o wzorze ogólnym 1 leczą uczuleniowe objawy z doskonałym skutkiem i to zarówno przy stosowaniu doustnym albo dożylnym, jak też przez inhalację.

Skuteczność związków o wzorze ogólnym 1 oznaczono za pomocą testu standardowego służącego do określania działania przeciwuczuleniowego. Przy teście PCA (Ovary: J. Immun, 81, 355 (1958) (i teście Church'a (British J. Pharm. 46, 56-66 (1972); Immunology 29, 527-534 (1975)) jako substancje porównawczą stosowaną sól dwusodową kromoglikatu. Test prowadzono w sposób następujący.

Szczury gatunku Sprague Dawley Q $\pm$ 200 g uczulano przez podskórne wstrzyknięcie 50 mikrolitrów roztworu surowicy aktywnej antyowalbuminy z obu stron. Zwykle wstrzykiwano jednemu szczurowi 1/4 rozcieńczonej surowicy z jednej strony i 1/16 z drugiej strony, a drugiemu szczurowi 1/8 rozcieńczonej z jednej strony, a 1/64 z drugiej strony. Jest to powtarzane i stosowana jest do testu jedna dawka związku.

Po 72 godzinach przerwy zwierzęta otrzymywały związek dożylnie albo doustnie i jeśli dożylnie-działanie (owalbumina + błękit Ewansa) występowało po 30 sekundach, jeśli doustnie — to działanie występowało po 30 minutach. Po pół godzinie działania szczury zabijano i mierzono powierzchnię plamek po wewnętrznej stronie skóry.

Dla każdej grupy 4 szczurów sumowano obserwowaną powierzchnię dla 1/4 i 1/16 rozcieńczenia aktywnej surowicy i obliczono procentowe zmiany wobec grupy kontrolnej. Mierzono także ich wzajemny stosunek.

Uzyskane wyniki przedstawione są w tablicach I, II i III.

Tablica I

Testowany związek Przykład Nr	ED ₅₀ i.v.	Test PCA μ mol/kg p.o.	ED ₅₀ Test Church'a μ mol/kg i.v.
XII	0,60	1,2	0,31
XXVIII	0,29	1,0	0,14
sól dwusodowa kromoglikatu	1,00	nieczynna	0,84

Z danych zawartych w tablicach widać, że reprezentowane związki wytwarzane sposobem według wynalazku działają także przy podaniu doustnym, a przy podaniu dożylnym są bardziej czynne niż znany związek porównawczy.

Toksyczność związków wytwarzanych sposobem według wynalazku jest nieznaczna, oznaczana na szczurach i myszach LD₅₀>500 mg/kg p.o.

Związki o wzorze ogólnym 1 można stosować w

Tablica II

Testowany związek Przykład Nr	ED ₅₀ Test PCA i.v. μmoli/kg	Uwolniona histamina in vitro EC ₅₀ μmoli/litr
XV	0,48	100
XVI	0,53	
XXI	0,54	120
XXVI	1,00	
XXXII	1,00	
XLI	0,42	
XXXVI	0,61	
XXXIV	0,57	

Tablica III

Testowany związek Przykład Nr	Test PCA; procentowa skuteczność jedynej dawki 320 μmoli/kg	Uwolniona histamina in vitro EC ₅₀ μmoli/litr 17,6
XXVI	100	17,6
XIV	100	2
XXXII	100	100
XLIV	100	100
XLI	100	73
XXXVI	100	312
XXXIV	100	100

farmacji w postaci substancji czynnej oraz w postaci preparatów zawierających obojętne stałe albo ciekłe, nieorganiczne albo organiczne nośniki. Preparaty przygotowuje się w sposób stosowany do przyrządzania środków leczniczych. Preparaty mogą występować w postaci odpowiedniej do podawania doustnego, pozajelitowego albo do inhalacji, na przykład jako tabletki, drażetki, kapsułki, cukier, proszki, aerozol, wodna zawiesina albo roztwór, roztwór do wstrzykiwania albo jako syrop. Preparaty mogą zawierać odpowiednie stałe napełniacze nieaktywne i nośniki, sterylne rozpuszczalniki wodny albo nietoksyczne rozpuszczalniki organiczne. Do preparatów przeznaczonych do podawania doustnego można dodawać zwykle substancje słodzące i smakowe.

Tabletki do podawania doustnego mogą zawierać nośniki takie jak laktoza, cytrynian sodowy, węglan wapniowy, poza tym środki rozkruszające, na przykład skrobię albo kwas alginowy, środki smarujące, na przykład talk, laurylosiarczany sodowy albo stearynian magnezowy. Jako materiał na kapsułki można stosować laktozę i glikol polietylenowy. Wodne zawiesiny mogą zawierać środki emulgujące i rozpraszające. Zawiesiny przyrządzane z rozpuszczalnikami organicznymi mogą zawierać jako rozpuszczalnik etanol, glicerynę, chloroform itd.

Jako preparaty odpowiednie do podawania pozajelitowego i do inhalacji stosuje się roztwory albo zawiesiny substancji czynnej w odpowiednim

środoisku, na przykład oleju z orzechów ziemnych, oleju sezamowym, glikolu polipropylenowym albo wodzie.

Preparaty do wstrzykiwania można stosować domięśniowo, dożylnie albo podskórnice. Roztwory do wstrzykiwania przygotowuje się przeważnie w środowisku wodnym, przy ustawieniu odpowiedniej wartości pH. W razie potrzeby roztwory można przygotować jako izotoniczne roztwory solowe albo glikozowe. Przy leczeniu astmy preparaty można wprowadzać do organizmu przez inhalację za pomocą zwykłych urządzeń do inhalacji i rozpylania mgławicowego.

Zawartość substancji czynnej w preparacie może wahać się w szerokich granicach, a mianowicie 0,005—90%.

Dzienna dawka substancji czynnej może wahać się w szerokich granicach i zależy od wieku, ciężaru, i stanu chorego, poza tym od rodzaju preparatu oraz od aktywności każdorazowej substancji czynnej. Przy stosowaniu doustnym dzienna dawka wynosi na ogół 0,05 — 15 mg/kg, natomiast przy podawaniu dożylnym i przy inhalacji dzienna dawka, podzielona ewentualnie na kilka dawek cząsteczkowych, wynosi 0,001 — 5 mg/kg. Dane te mają charakter orientacyjny; mogą one odbiegać w górę albo w dół, zależnie od wymagań poszczególnego przypadku i przepisu lekarskiego. Poniższe przykłady objaśniają bliżej sposób według wynalazku nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Do mieszaniny składającej się z 18,6 g (0,2 mola) aniliny i 100 ml rozcieńczonego w stosunku 1:1 wodnego kwasu solnego wkrapla się powoli, przy mieszaniu w temperaturze 0—5°C roztwór 13,8 g (0,2 mola) azotynu sodowego w 100 ml wody. Następnie, przy intensywnym mieszaniu, wkrapla się powoli roztwór 47,2 g (0,2 mola) estru etylowego kwasu 6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynokarboksylowego-3 w 100 ml wody. Całość miesza się w temperaturze 0—5°C przez 2—3 godzin, po czym pozostawia przez noc w lodówce. Odsącza się wydzielone kryształy i przemywa je małą ilością wody. Do otrzymanej substancji dodaje się 500 ml wody i 500 ml chloroformu, a przez dodanie 5% roztworu wodnego węglanu sodowego ustawia się pH fazy wodnej na wartości 7.

Oddziela się fazę organiczną, a fazę wodną wytrząsa 2 razy z 500 ml chloroformu. Połączone fazy organiczne suszy się nad wyprażonym siarczanem sodowym, po czym oddestylowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość w postaci czerwonego oleju krystalizuje z dwudokrotności etanolu. Tak otrzymuje się 48,7 g, czyli 63,0% wydajności teoretycznej, produktu o temperaturze topnienia 86—87°C.

Związek krystalizuje z jednym molem etanolu, który można usunąć przez suszenie w temperaturze 90—100°C, pod zmniejszonym ciśnieniem, nad pięciotlenkiem fosforu. Wysuszony ester etylowy kwasu 9-fenylodrazono/-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynokarboksylowego-3 topnieje w temperaturze 138—139°C.

Analiza $C_{18}H_{20}N_4O_3$:
obliczono: C 63,51% H 5,92% N 16,45%
znaleziono: C 63,53% H 6,03% N 16,60%.

Przykład II. Postępuje się w sposób opisany w przykładzie I z tą różnicą, że zamiast aniliny stosuje się p-bromoanilinę. Wytworzony ester etylowy kwasu 9-/p-bromofenylohydrazono/-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynokarboksylowego-3 topnieje w temperaturze 188—189°C.

Analiza $C_{18}H_{19}N_4O_3Br$:
obliczono: C 51,69% H 4,34% N 13,39% Br 19,10%
znaleziono: C 51,84% H 4,54% N 13,26% Br 19,13%.

Przykład III. Postępuje się w sposób opisany w przykładzie I z tą różnicą, że zamiast aniliny stosuje się m-toluidynę. Otrzymuje się ester etylowy kwasu 9-/m-metylofenylohydrazono/-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 159—160°C.

Analiza $C_{18}H_{22}N_4O_3$:
obliczono: C 64,39% H 6,25% N 15,80%
znaleziono: C 64,30% H 6,22% N 15,85%.

Przykład IV. Do mieszaniny składającej się z 2,5 g (0,02 mola) p-chloroaniliny i 10 ml rozcieńczonego w stosunku 1:1 wodnego kwasu solnego wkrapla się powoli, przy mieszaniu 1,4 g (0,01 mola) azotynu sodowego w 10 ml wody.

Potem do mieszaniny reakcyjnej dodaje się w kilku porcjach 12,0 g stałego octanu sodowego, a następnie przy intensywnym mieszaniu wkrapla się powoli 4,7 g (0,02 mola) estru etylowego kwasu 6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynokarboksylowego-3 w 10 ml wody. Mieszaninę reakcyjną miesza się przez 2—3 godzin w temperaturze 0—5°C, po czym pozostawia przez noc w lodówce. Odsącza się wydzielone kryształy i przemywa je małą ilością wody. Przez przekryształizowanie z etanolu otrzymuje się 4,2 g czyli 56,0% wydajności teoretycznej, estru etylowego kwasu 9-/p-chlorofenylohydrazono/-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 177—178°C.

Analiza $C_{18}H_{19}N_4O_3Cl$:
obliczono: C 57,67% H 4,30% N 14,90% Cl 9,45%
znaleziono: C 57,35% H 4,40% N 15,04% Cl 9,57%.

Przykład V. Do mieszaniny złożonej z 2,9 g (0,02 mola) jednochlorowodoru p-toluidyny i 6 ml rozcieńczonego w stosunku 1:1 wodnego kwasu wkrapla się powoli, przy mieszaniu w temperaturze 0—5°C roztwór 1,4 g (0,02 mola) azotynu sodowego w 10 ml wody. Dalej postępuje się w sposób opisany w przykładzie III.

Tak otrzymuje się 4,0 g, to jest 56,4% wydajności teoretycznej estru etylowego kwasu 9-/p-metylofenylohydrazono/-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 147—149°C.

Analiza $C_{18}H_{22}N_4O_3$:
obliczono: C 64,39% H 6,25% N 15,80%
znaleziono: C 64,05% H 6,34% N 15,71%.

W następnych przykładach VI—IX postępuje się

w sposób podany w przykładzie IV, stosując jednak każdorazowo inne aminy jako substancje wyjściowe.

Przykład VI. Wychodząc z 2,6-dwuchloroaniliny otrzymuje się ester etylowy kwasu 9-/2,6-dwuchlorofenylohydrazono/-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 153—154°C.

Analiza $C_{18}H_{18}N_4O_3Cl_2$:
obliczono: C 52,82% H 4,43% N 13,68% Cl 17,32%
znaleziono: C 52,52% H 4,47% N 13,75% Cl 17,26%.

Przykład VII. Wychodząc z o-toluidyny wytwarza się ester etylowy kwasu 9-/o-metylofenylohydrazono/-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 185°C.

Analiza $C_{18}H_{22}N_4O_3$:
obliczono: C 64,39% H 6,25% N 15,80%
znaleziono: C 64,45% H 6,01% N 15,75%.

Przykład VIII. Wychodząc z 3,4-metylenodiosyaniliny wytwarza się ester etylowy kwasu 9-/3,4-metylenodiosyanilinylohydrazono/-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 172—173°C.

Analiza $C_{18}H_{20}N_4O_5$:
obliczono: C 58,02% H 5,38% N 14,23%
znaleziono: C 58,22% H 5,39% N 14,35%.

Przykład IX. Wychodząc z o-nitroaniliny otrzymuje się ester etylowy kwasu 9-/o-nitrofenylohydrazono/-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 190—192°C.

Analiza $C_{18}H_{19}N_5O_5$:
obliczono: C 56,10% H 4,96% N 18,17%
znaleziono: C 56,12% H 5,04% N 18,12%.

Przykład X. Wychodząc z p-nitroaniliny otrzymuje się ester etylowy kwasu 9-/p-nitrofenylohydrazono/-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 218—219°C.

Analiza $C_{18}H_{19}N_5O_5$:
obliczono: C 56,10% H 4,96% N 18,17%
znaleziono: C 55,98% H 4,80% N 18,03%.

Przykład XI. Wychodząc z amidu kwasu sulfanilowego wytwarza się ester etylowy kwasu 9-/p-aminosulfonylo/-fenylohydrazono/-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynokarboksylowego-3 w postaci jednowodzianu o temperaturze topnienia 210—213°C.

Analiza $C_{18}H_{21}N_5O_5S \cdot H_2O$:
obliczono: C 49,42% H 5,30% N 16,01% S 7,33%
znaleziono: C 49,01% H 5,11% N 15,74% S 7,52%.

Przykład XII. Do mieszaniny złożonej z 93,1 g (1,0 mol) aniliny oraz 480 ml rozcieńczonego w stosunku 1:1 wodnego kwasu solnego wkrapla się powoli, przy mieszaniu w temperaturze 0—5°C roztwór 68,9 (1,0 mol) azotynu sodowego w 500 ml wody. Następnie mieszaninę reakcyjną zadaje się powoli 65,0 g stałego octanu sodowego.

Do 208,2 g (1,0 mol) kwasu 6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirydynokarboksylowego-3 dodaje się 500 ml wody i następnie 10% wodny roztwór węgla sodowego do uzyskania pH 7. Roztwór ten wkrapla się powoli przy intensywnym mieszaniu do przyrządzonego uprzednio roztworu soli dwuazoniowej. Całość miesza się przez 2—3 godzin w temperaturze 0—5°C, po czym pozostawia przez noc w lodówce. Wydzielone kryształy odsąca się i przemywa małą ilością wody. Surowy produkt rozpuszcza się w wodnym roztworze ługu sodowego i roztwór klaruje przy użyciu węgla aktywowanego.

Następnie zakwasza się roztwór i odsąca wydzielone kryształy. Tak otrzymuje się 293,0 g, dzielone kryształy. Tak otrzymuje się 293,0 g, (czyli 93,8% wydajności teoretycznej, kwasu 9-fenylhydrazono/-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 255—256°C. Po przekryształizowaniu z dwumetyloformamidu temperatura topnienia wynosi 267—268°C.

Analiza $C_{16}H_{18}N_4O_3$:
obliczono: C 61,53% H 5,16% N 17,94%
znaleziono: C 61,62% H 5,26% N 18,10%.

Przykład XIII. Do roztworu 0,6 g (0,015 mola) wodorotlenku sodowego w 25 ml wody dodaje się 3,4 g (0,01 mola) estru etylowego kwasu 9-fenylonidrazono/-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirydynokarboksylowego-3. Zawiesinę miesza się przez 4—5 godzin w temperaturze 50—60°C, przy czym całość przechodzi do roztworu. Dodaje się rozcieńczony w stosunku 1:1 wodny kwas solny aż do uzyskania pH 2. Wydzielone kryształy odsąca się i przemywa małą ilością wody. Tak otrzymuje się 2,7 g czyli 86,4% wydajności teoretycznej, kwasu 9-fenylhydrazono/-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 267—268°C. Produkt ten nie wykazuje obniżenia temperatury topnienia z produktem wytworzonym według przykładu XIV.

W następnych przykładach XIV—XXI postępuje się w sposób opisany w przykładzie XII, wychodząc jednak każdorazowo z innych amin.

Przykład XIV. Wychodząc z p-bromoaniliny wytwarza się kwas 9-bromofenylhydrazono/-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynokarboksylowy-3 o temperaturze topnienia 250—252°C.

Analiza $C_{17}H_{16}BrN_4O_3$:
obliczono: C 49,12% H 3,86% N 14,32% Br 20,43%
znaleziono: C 48,90% H 3,86% N 14,36% Br 20,66%.

Przykład XV. Wychodząc z kwasu antranilowego wytwarza się kwas 9-o-karboksyfenylhydrazono/-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynokarboksylowy-3 o temperaturze topnienia 266—268°C.

Analiza $C_{17}H_{16}N_4O_5$:
obliczono: C 57,30% H 4,53% N 15,72%
znaleziono: C 57,87% H 4,40% N 15,62%.

Przykład XVI. Wychodząc z p-chloroaniliny wytwarza się kwas 9-p-chlorofenylhydrazono/-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynokarboksylowy-3 o temperaturze topnienia 262—264°C.

Analiza $C_{15}H_{13}ClN_4O_3$:
obliczono: C 55,42% H 4,36% N 16,16% Cl 10,22%
znaleziono: C 55,40% H 4,21% N 16,02% Cl 10,21%.

Przykład XVII. Wychodząc z o-toluidyny otrzymuje się kwas 9-o-metylofenylhydrazono/-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynokarboksylowy-3 o temperaturze topnienia 221—223°C.

Analiza: $C_{17}H_{18}N_4O_3$:
obliczono: C 62,57% H 5,56% N 17,17%
znaleziono: C 62,83% H 5,55% N 16,83%.

Przykład XVIII. Wychodząc z 2,6-dwumetyloaniliny otrzymuje się kwas 9-2,6-dwumetylofenylhydrazono/-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynokarboksylowy-3 o temperaturze topnienia 192—193°C.

Analiza $C_{18}H_{20}N_4O_3$:
obliczono: C 63,14% H 5,88% N 16,36%
znaleziono: C 63,14% H 5,93% N 16,15%.

Przykład XIX. Wychodząc z 2,4,5-trójmetyloaniliny otrzymuje się kwas 9-2,4,5-trójmetylofenylhydrazono/-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynokarboksylowy-3 o temperaturze topnienia 224—226°C.

Analiza $C_{19}H_{22}N_4O_3$:
obliczono: C 62,78% H 6,28% N 15,81%
znaleziono: C 62,43% H 6,07% N 15,32%.

Przykład XX. Wychodząc z 2,4,6-trójmetyloaniliny wytwarza się kwas 9-2,4,6-trójmetylofenylhydrazono/-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynokarboksylowy-3 o temperaturze topnienia 195—197°C.

Analiza $C_{19}H_{22}N_4O_3$:
obliczono: C 62,78% H 6,28% N 15,81%
znaleziono: C 63,29% H 6,17% N 15,68%.

Przykład XXI. Wychodząc z 3-aminopirydyny wytwarza się kwas 9-3-pirydylohydrazono/-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynokarboksylowy-3 o temperaturze topnienia 236—237°C.

Analiza $C_{15}H_{15}N_5O_3$:
obliczono: C 57,50% H 4,83% N 22,35%
znaleziono: C 57,81% H 4,85% N 22,27%.

Przykład XXII. 1,8 g (0,01 mola) 2,4-dwunitroaniliny rozpuszcza się w mieszaninie złożonej z 15 ml lodowatego kwasu octowego i 1,1 ml stężonego kwasu siarkowego. Roztwór ten chłodzi się do temperatury 10—15°C i przy mieszaniu zadaje stopniowo 0,7 g (0,01 mola) azotynu sodowego.

Utworzoną sól dwuazoniową wytrąca się eterem, oddziela przez dekantację i rozpuszcza w 10—15 ml wody z lodem. Dalej mieszaninę reakcyjną przerabia się w sposób opisany w przykładzie XII z tą różnicą, że nie dodaje się octanu sodowego.

Surowy produkt przekrystalizowuje się z acetonitrylu. Tak otrzymuje się 0,8 g, czyli 20,0% wydajności teoretycznej, kwasu 9-/2,4-dwunitrofenylohydrazono/-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodorow-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 257—258°C.

Analiza $C_{15}H_{13}N_6O_7$:
obliczono: C 47,88% H 3,26% N 20,94%
znaleziono: C 47,74% H 3,39% N 20,66%.

Przykład XXIII. Roztwór 1,9 g (0,01 mola) kwasu sulfanilowego, 0,8 g (0,01 mola) wodorowęglanu sodowego i 0,7 (0,01 mola) azotynu sodowego w 10 ml wody wkrapla się przy mieszaniu w temperaturze 0—5°C do 5 ml rozcieńczonego w stosunku 1:1 wodnego kwasu solnego. Dalej postępuje się w sposób opisany w przykładzie XII. Surowy produkt przekrystalizowuje się z 75% wodnionego metanolu. Tak otrzymuje się 0,3 g, czyli 7,6% wydajności teoretycznej kwasu 9-/p-sulfofenylohydrazono/-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodorow-4H-pirydo[1,2-a] pirymidynokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia powyżej 290°C.

Analiza $C_{16}H_{16}N_4O_8S$:
obliczono: C 48,98% H 4,11% N 14,28% S 8,17%
znaleziono: C 49,11% H 4,10% N 14,21% S 8,25%.

Przykład XXIV. Do zawiesiny 34,0 g (0,14 mola) kwasu 9-hydrazono-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodorow-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynokarboksylowego-3 w 700 ml bezwodnego etanolu wprowadza się w temperaturze 10—15°C, przy mieszaniu suchy, gazowy chlorowódor. Po nasyceniu roztwór pozostawia się przez noc w lodówce.

Następnego dnia oddestylowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w 50 ml wody, roztwór zobojętnia 5% wodnym roztworem węgla sodowego i wytrząsa 4 razy ze 100 ml chloroformu. Połączone fazy organiczne suszy się nad prażonym siarczanem sodowym, po czym zatęża pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość przekrystalizowuje się z metanolu. W ten sposób otrzymuje się 18,0 g, czyli 48,6% wydajności.

Analiza $C_{16}H_{17}N_5O_2$:
obliczono: C 61,73% H 5,50% N 22,49%
znaleziono: C 61,51% H 5,58% N 23,17%.

Przykład XXV. Postępuje się w sposób opisany w przykładzie IV z tą różnicą, że zamiast wodnego roztworu estru etylowego kwasu 6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodorow-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynokarboksylowego-3 stosuje się acetonowy roztwór nitrilu kwasu 6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodorow-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynokarboksylowego-3. Tak otrzymuje się jednowodnian nitrilu kwasu 9-/fenylohydrazono/-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodorow-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 223—224°C.

Analiza $C_{16}H_{15}N_5O \cdot H_2O$:
obliczono: C 61,73% H 5,50% N 22,49%
znaleziono: C 61,40% H 5,32% N 22,76%.

Przykład XXVI. Postępuje się w sposób opisany w przykładzie XII z tą różnicą, że zamiast

aniliny stosuje się p-fenetydynę. Otrzymuje się 7,6 g, czyli 53,3% wydajności teoretycznej, kwasu 9-/p-etoksyfenylohydrazono/-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodorow-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 218—219°C.

Analiza $C_{18}H_{20}N_4O_4$:
obliczono: C 60,67% H 5,66% N 15,72%
znaleziono: C 60,52% H 5,73% N 15,74%.

Przykład XXVII. Postępuje się w sposób opisany w przykładzie XII, wychodząc jednak z kwasu /-/-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodorow-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynokarboksylowego-3 $\alpha_D^{20} = -113,7^\circ$ c=2, metanol/. Otrzymuje się 91,0% wydajności teoretycznej kwasu /-/-9-/fenylohydrazono/-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodorow-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 258—259°C. $\alpha_D^{20} = 407,5^\circ$, c=2, dwumetyloformamid/.

Analiza $C_{16}H_{16}N_4O_3$:
obliczono: C 61,53% H 5,16% N 17,94%
znaleziono: C 61,48% H 5,04% N 17,82%.

Przykład XXVIII. Postępuje się w sposób opisany w przykładzie I stosując kwas /+/-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodorow-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynokarboksylowego-3 $\alpha_D^{20} = +110^\circ$, c=2, metanol/. Otrzymuje się z wydajnością 92,5% kwas /+/-9-fenylohydrazono/-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodorow-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynokarboksylowy-3 o temperaturze topnienia 255—256°C. $\alpha_D^{20} = +407,5^\circ$ /c=2, dwumetyloformamid/.

Analiza $C_{16}H_{16}N_4O_3$:
obliczono: C 61,53% H 5,16% N 17,94%
znaleziono: C 61,72% H 5,22% N 18,01%.

Przykład XXIX. Postępuje się w sposób opisany w przykładzie I, stosując jako substancję wyjściową kwas 7-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodorow-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynokarboksylowy-3. Otrzymuje się kwas 9-/fenylohydrazono/-7-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodorow-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynokarboksylowy-3 o temperaturze topnienia 255—256°C.

Analiza
obliczono: C 61,53% H 5,16% N 17,94%
znaleziono: C 61,27% H 5,17% N 17,78%.

Przykłady XXX—LIII — ogólny przepis.
0,03 mola pochodnej aniliny podanej w tablicy III rozpuszcza się w 14,4 ml 18% kwasu solnego. Roztwór chłodzi się do temperatury 0—5°C i wkrapla doń roztwór 2,1 azotynu sodowego w 15 ml wody. Do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 18 g octanu sodowego. Do otrzymanego w ten sposób roztworu soli dwuazoniowej wkrapla się w temperaturze poniżej 5°C mieszaninę złożoną z 0,03 mola kwasu 6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodorow-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynokarboksylowego-3, 30 ml wody i 7 ml 10% wodnego roztworu wodorotlenku sodowego. Całość miesza się przez 3 godziny w temperaturze 0—5°C.

Następnie odsąca się wydzielone kryształy, przemycza je wodą i przekrystalizowuje z rozpuszczalnika podanego każdorazowo w tablicy IV.

Tablica IV

Przykład	Wyściolowa anilina	Produkt końcowy	Wydajność %	Temperatura topnienia °C	Rozpuszczalnik do przetrzyszczenia	Wzór sumaryczny	Analiza elementarna		
							C	H	N (%)
XXX	2-fluoroanilina	kwas 9-(2-fluorofenyl)hydro-4-keto-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoropirydo[1,2-a]-pirymidynokarboksylowy-3	65	216—217	metanol absolutny	$C_{16}H_{15}N_4O_3F$	58,18 58,03	4,58 4,60	16,96 16,76
XXXI	2,4-dwuchloroanilina	kwas 9-(2,4-dwuchlorofenyl)hydro-4-keto-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoropirydo[1,2-a]-pirymidynokarboksylowy-3	79	242—244	dwumetyloformamid	$C_{16}H_{14}N_4O_3Cl_2$	50,41 50,62	3,70 3,69	14,70 14,86
XXXII	3,4-dwuchloroanilina	kwas 9-(3,4-dwuchlorofenyl)hydro-4-keto-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoropirydo[1,2-a]-pirymidynokarboksylowy-3	90,5	248—250	kwas octowy	$C_{16}H_{14}N_4O_3Cl_2$	50,41 50,62	3,70 3,70	14,70 14,65
XXXIII	o-amino-fenol	kwas 9-(2-hydroksyfenyl)hydro-4-keto-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoropirydo[1,2-a]-pirymidynokarboksylowy-3	44	252—254	dwumetyloformamid	$C_{16}H_{16}N_4O_4$	59,03 58,80	4,85 4,69	19,60 17,00
XXXIV	3-nitroanilina	kwas 9-(3-nitrofenyl)hydro-4-keto-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoropirydo[1,2-a]-pirymidynokarboksylowy-3	67,2	268—270	dwumetyloformamid; kwas octowy 2:1	$C_{16}H_{15}N_4O_5$	53,78 53,26	4,23 4,22	19,60 19,62
XXXV	o-nitroanilina	kwas 9-(2-nitrofenyl)hydro-4-keto-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoropirydo[1,2-a]-pirymidynokarboksylowy-3	65,8	270—274	metanol ^a	$C_{16}H_{15}N_4O_5$	53,78 53,27	4,23 4,18	19,60 19,70
XXXVI	m-chloroanilina	kwas 9-(3-chlorofenyl)hydro-4-keto-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoropirydo[1,2-a]-pirymidynokarboksylowy-3	64,9	263—265	kwas octowy	$C_{16}H_{15}N_4O_3Cl$	55,42 55,27	4,36 4,09	16,16 16,06

c. d. tablicy IV

Przykład	Wyściłowa anilina	Produkt końcowy	Wydajność %	Temperatura topnienia °C	Rozpuszczalnik do przekształcania	Wzór sumaryczny	Analiza elementarna		
							C	H	N (%)
XXXVII	p-jodoanilina	kwas 9-(4-jodofenylhydrozono)-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynokarboksylowy-3	70,7	245—246	etanol ^a	$C_{16}H_{15}N_4O_3J$	43,85 43,46	3,45 3,30	12,78 12,79
XXXVIII	1-naftyloamina	kwas 9-(1-naftylohydrozono)-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynokarboksylowy-3	63,5	240—242	kwas octowy	$C_{20}H_{18}N_4O_3$	66,29 66,10	5,01 5,23	15,46 15,26
XXXIX	kwas p-aminobenzoowy	kwas 9-(4-karboksyfenylhydrozono)-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynokarboksylowy-3	84,2	280—281	metanol ^a	$C_{17}H_{16}N_4O_5$	57,30 57,50	4,52 4,42	15,72 15,53
XL	2-chloro-6-metyloanilina	kwas 9-(6-metylo-2-chlorofenylhydrozono)-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynokarboksylowy-3	94	205—207	kwas octowy	$C_{17}H_{17}N_4O_3Cl$	56,59 56,34	4,75 4,53	15,52 15,41
XLI	m-toluidyna	kwas 9-(3-metylofenylhydrozono)-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynokarboksylowy-3	88	242—244	metanol absolutny	$C_{17}H_{18}N_4O_3$	62,57 62,60	5,56 5,45	17,17 17,27
XLII	α,α,α -trójfluoro-o-toluidyna	kwas 9-/2-(trójfluorometylo)-fenylhydrozono/-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynokarboksylowy-3	80	268—269	kwas octowy	$C_{17}H_{15}N_4O_3F_3$	53,69 53,76	3,98 3,80	14,73 14,76
XLIII	α,α,α -trójfluoro-m-toluidyna	kwas 9-/3-(trójfluorometylo)-fenylhydrozono/-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynokarboksylowy-3	93	273—274	metanol absolutny	$C_{17}H_{15}N_4O_3F_3$	53,69 53,72	3,98 3,80	14,73 14,62

c. d. tablicy IV

Przy- kład	Wyjściowa anilina	Produkt końcowy	Wydaj- ność %	Tempera- tura top- nienia °C	Rozpuszczal- nik do prze- kryształizo- wania	Wzór sumaryczny	Analiza elementarna		
							C	H	N (%)
XLIV	2,6-dwu- etylo-	kwas 9-(2,6-dwuetylofenylo- -hydrazono)-6-metylo-4-ke- to-6,7,8,9-czterowodoro-4H- -pirydo[1,2-a]pirymidynokarbo- boksylowy-3	23	160—163	benzen	$C_{20}H_{24}N_4O_3$	65,20 65,13	6,57 6,63	15,21 15,30
XLV	p-fluoro- anilina	kwas 9-(4-fluorofenylohy- drazono)-6-metylo-4-keto-6, 7,8,9-czterowodoro-4H-piry- do[1,2-a]-pirymidynokarbo- ksylowy-3	90	246—248	metanol absolutny	$C_{16}H_{15}N_4O_3F$	58,18 58,00	4,58 4,45	16,96 16,86
XLVI	p-tolui- dyna	kwas 9-(4-metylofenylohy- drazono)-6-metylo-4-keto-6, 7,8,9-czterowodoro-4H-piry- do[1,2-a]-pirymidynokarbo- ksylowy-3	85	242—244	kwas octowy	$C_{17}H_{18}N_4O_3$	62,57 62,41	5,56 5,49	17,17 16,99
XLVII	p-amino fenol	kwas 9-(4-hydroksyfenylo- hydrazono)-6-metylo-4-keto- -6,7,8,9-czterowodoro-4H-pi- rydo[1,2-a]-pirymidynokar- boksylowy-3	82	240—242	kwas octowy	$C_{16}H_{16}N_4O_4$	59,03 59,08	4,85 4,85	16,86 17,00
XLVIII	2,6-dwu- chloro- anilina	kwas 9-(2,6-dwuchlorofeny- lohydrazono)-6-metylo-4-ke- to-6,7,8,9-czterowodoro-4H- -pirydo[1,2-a]-pirymidyno- karboksylowy-3	56	230—232	kwas octowy	$C_{16}H_{14}N_4O_3Cl_2$	50,41 50,89	3,70 3,58	14,70 14,78
XLIX	3,4-dwu- metyleno- dioksy- anilina	jednowodzion kwasu 9-(3,4- -metylenodioksyfenylohydra- zono)-6-metylo-4-keto-6,7,8,9- -czterowodoro-4H-pirydo [1,2-a]pirymidynokarboksy- lowego-3	81	226—227	kwas octowy	$C_{17}H_{18}N_4O_6$	54,54 54,21	4,85 4,88	14,97 15,00

c. d. tablicy IV

Przy- kład	Wyjściowa anilina	Produkt końcowy	Wydaj- ność %	Tempera- tura top- nienia °C	Rozpuszczal- nik do prze- kryształizo- wania	Wzór sumaryczny	Analiza elementarna		
							C	H	N (%)
L	4-bromo- 2-chloro- anilina	Kwas 9-(4-bromo-2-chloro- fenylo-hydrazono)-6-metylo- -4-keto-6,7,8,9-czterowodoro- -4H-pirydo[1,2-a]pirymidyno- karboksylowy-3	88	245—247	kwas octowy	$C_{16}H_{14}N_4O_3BrCl$	45,15 45,29	3,31 3,31 ⁶	13,16 13,20
LI	p-amino- aceto- fenon	kwas 9-(4-acetylofenylohy- drazono)-6-metylo-4-keto- -6,7,8,9-czterowodoro-4H-pi- rydo[1,2-a]pirymidynokarbo- ksylowy-3	72	245—247	kwas octowy	$C_{18}H_{18}N_4O_4$	61,01 60,99	5,12 5,03	15,80 15,70
LII	o-meto- ksyanili- na	kwas 9-(2-metoksyfenylohy- drazono)-6-metylo-4-keto- -6,7,8,9-czterowodor-4H-pi- rydo[1,2-a]pirymidynokarbo- ksylowy-3	96	216—218	kwas octowy	$C_{17}H_{18}N_4O_4$	59,64 59,30	5,30 5,23	16,00 16,00
LIII	p-meto- ksyanili- na	kwas 9-(4-metoksyfenylohy- drazono)-6-metylo-4-keto- -6,7,8,9-czterowodoro-4H- -pirydo[1,2-a]pirymidyno- -karboksylowy-3	92	212—214	nitrometan	$C_{17}H_{18}N_4O_4$	59,64 59,37	5,30 5,31	16,00 16,00

Przykład IV. Roztwór 7,8 g (0,02 mola) estru etylowego kwasu 9-/fenylohydrazyno/-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynokarboksylowego-3 w 100 ml etanolu zadaje się 6,0 ml 98% wodzianu hydrazyny i następnie ogrzewa przez 2 godziny do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu zaczynają wydzielać się kryształy, które odsącza się i przemywa etanolem. Tak otrzymuje się 5,4 g, czyli 82,7% wydajności teoretycznej, hydrazidu kwasu 9-/fenylohydrazono/-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 205—207°C.

Analiza $C_{16}H_{18}N_6O_2$:

obliczono: C 58,89% H 5,56% N 25,75%
znaleziono: C 59,06% H 5,47% N 25,52%.

Przykład LV. Wytwarza się kwas 9-/fenylohydrazono/-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynokarboksylowy-3 w sposób opisany w przykładzie XII z tą różnicą, że do mieszaniny reakcyjnej dodaje się octan sodowy. Otrzymany produkt topnieje w temperaturze 256—257 i nie wykazuje obniżenia temperatury topnienia z produktem wytworzonym według przykładu XII.

Analiza $C_{16}H_{18}N_4O_3$:

obliczono: C 61,53% H 5,16% N 17,94%
znaleziono: C 61,48% H 5,01% N 17,80%.

Przykład LXVI. Z aniliny i estru etylowego kwasu 7-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynokarboksylowego-3 wytwarza się w sposób opisany w przykładzie V z 60% wydajnością ester etylowy kwasu 9-/fenylohydrazono/-7-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 165—167°C.

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

obliczono: C 63,51% H 5,92% N 16,45%
znaleziono: C 63,24% H 5,80% N 16,35%.

Przykład LXVII. Z aniliny i estru etylowego kwasu 8-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynokarboksylowego-3 wytwarza się w sposób opisany w przykładzie IV z 61,5% wydajnością ester etylowy kwasu 9-/fenylohydrazono/-8-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 108—110°C.

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

obliczono: C 63,51% H 5,92% N 16,45%
znaleziono: C 63,30% H 6,01% N 16,52%.

Przykład LVIII. Z aniliny i roztworu amidu kwasu 2,6-dwumetylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynokarboksylowego-3 w dwumetylosulfotlenku wytwarza się w sposób opisany w przykładzie IV z 49,2% wydajnością amid kwasu 9-/fenylohydrazono/-2,6-dwumetylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynokarboksylowego-3 o temperaturze topnienia 235—237°C.

Analiza $C_{17}H_{19}N_5O_3$:

obliczono: C 62,76% H 5,89% N 21,52%
znaleziono: C 62,84% H 5,77% N 21,51%.

Przykład LIX. Do mieszaniny składającej się z 0,45 ml (0,005 mola) aniliny i 2,5 ml rozcieńczo-

nego w stosunku 1:1 wodnego kwasu solnego dodaje się powoli w temperaturze 0—5°C roztwór 0,3 g (0,005 mola) azotynu sodowego w 2,5 ml wody. Potem do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 3,0 g stałego octanu sodowego, a następnie dodaje powoli, przy energicznym mieszaniu roztwór 1,2 g (0,005 mola) estru etylowego kwasu 7-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynylo-3/-octowego w 2,5 ml wody.

Całość miesza się w temperaturze 0—5°C przez 2—3 godzin, po czym pozostawia przez noc w lodówce. Dekantuje się fazę wodną, pozostałą żółtawą gumę przekrystalizowuje z metanolem. Tak otrzymuje się 0,5 g czyli 25,9% wydajności teoretycznej, estru etylowego kwasu [9-/fenylohydrazono/-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynylo-3]-octowego. Produkt krystalizuje z 1 równoważnikiem molowym metanolu. Temperatura topnienia 100—102°C.

Analiza $C_{19}H_{22}N_4O_3 \cdot CH_3OH$:

obliczono: C 62,16% H 6,78% N 14,50%
znaleziono: C 62,34% H 6,69% N 14,73%.

Przykład LX. Postępuje się w sposób opisany w przykładzie LXXVII, stosując jako substancję wyjściową kwas [6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynylo-3]-octowy. Otrzymany surowy produkt rozcieńcza się dziesięciokrotną ilością wody, doprowadza pH do wartości 8 przy użyciu roztworu wodorotlenku sodowego, a następnie otrzymany roztwór zakwasza do pH=3 kwasem solnym. Wydzielone kryształy odsącza się i przemywa wodą. Tak otrzymuje się z wydajnością 59,5% kwas [9-/fenylohydrazono/-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynylo-3]-octowy o temperaturze topnienia 160—162°C.

Analiza $C_{17}H_{18}N_4O_3$:

obliczono: C 62,57% H 5,56% N 17,17%
znaleziono: C 63,11% H 5,49% N 16,98%.

Przykład LXI. Postępuje się w sposób opisany w przykładzie LXIII, stosując jako substancję wyjściową 6-metylo-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynon-4. Tak otrzymuje się z wydajnością 52,2% 9-/fenylohydrazono/-6-metylo-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynon-4 o temperaturze topnienia 163—165°C.

Analiza $C_{15}H_{16}N_4O_3$:

obliczono: C 67,15% H 6,01% N 20,88%
znaleziono: C 66,92% H 5,98% N 21,00%.

Przykłady LXII—LXIX. Analogicznie do sposobów opisanych w przykładach XXX—LIII wytwarza się związki o wzorze ogólnym 1, przedstawione szczegółowo w tablicy V.

Przykład LXXXIII. 0,5 g 9-/fenylohydrazono/-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynokarbohydrazyny-3 rozpuszcza się w 20 ml acetonu. Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się, przy silnym mieszaniu, we wrzeniu w czasie 3 godzin, po czym chłodzi ją, sączy wytrącone kryształy, przemywając je acetonem. Otrzymuje się 0,35 g N-izopropylideno-9-/fenylohydrazono/-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynokarbohydrazyny-3, która po przekrystalizowaniu z mieszaniny chloroform-etanol wykazuje temperaturę topnienia 293—295°C.

Tablica V

Przy- kład	Substancja wyjściowa	Produkt końcowy	Wydaj- ność %	Tempera- nien °C	Rozpusz- czalnik do przekrysta- lizowania	Wzór sumaryczny	Analiza elementarna obliczono/znaleziono		
							C	H	N
LXII	4-amino- dwufenyl	kwasy 9-(4-dwufenylohydra- zono/-6-metylo-4-keto-6,7,8,9- -czterowodor-4H-pirydo- /1,2-a/pirymidynokarbo- ksylowy-3	28,3	160—162	kwasy octowe	$C_{22}H_{20}N_4O_3$	68,03 68,24	5,19 5,23	14,42 14,28
LXIII	4-fenoksy- anilina	kwasy 9-/4-fenoksyfenylohy- drazono/-6-metylo-4-keto-6,7,8,9- -czterowodor-4H-pirydo[1,- 2-a/pirymidynokarboksylo- wy-3	29,7	220—222	nitro- metan	$C_{22}H_{20}N_4O_4$	65,34 65,68	4,98 4,89	13,85 13,74
LXIV	2-naftylo- amina	kwasy 9-/2-naftylohydrazo- no/-6-metylo-4-keto-6,7,8,9- -czterowodor-4H-pirydo[1,- 2-a/pirymidynokarboksylo- wy-3	47,8	172—174	nitro- metan	$C_{30}H_{18}N_4O_3$	66,29 66,14	5,01 4,94	15,46 15,17
LXV	kwasy 3- -amino- -naftale- nokarbo- ksylowy-2	kwasy 9-/2-karboksy-3-nafty- lohydrazono/-6-metylo-4-ke- to-6,7,8,9-czterowodor-4H- -pirydo[1,2-a/pirymidyno- karboksylowy-3	49,8	260—262	metanol ^a	$C_{31}H_{18}N_4O_5$	62,07 61,80	4,46 4,27	13,79 13,51
LXVI	4-etylo- anilina	kwasy 9-(4-etylofenylohydra- zono/-6-metylo-4-keto-6,7,8,9- -czterowodor-4H-pirydo[1,- 2-a/pirymidynokarboksylo- wy-3	73,4	208—210	metanol ^a	$C_{18}H_{20}N_4O_3$	63,52 63,14	5,92 5,78	16,46 16,40
LXVII	4-cyano- anilina	kwasy 9-(4-cyjanofenylohy- drazono/-6-metylo-4-keto- -6,7,8,9-czterowodor-4H-pi- rydo[1,2-a/pirymidynokarbo- ksylowy-3	59,3	223—225	nitro- metan	$C_{17}H_{15}N_5O_3$	60,53 60,76	4,48 4,44	20,76 20,40

ciąg dalszy Tablicy V

Przy- kład	Substancja wyjściowa	Produkt końcowy	Wydaj- ność %	Tempera- tura top- nienia °C	Rozpusz- czalnik do przekrysta-	Wzór sumaryczny	Analiza elementarna obliczono/znaleziono		
							C	H	N
LXVIII	2-amino- acetofo- non	kw. 9-/2-acetylofenylohy- drazono/-6-metylo-4-keto-6- 7,8,9-czterowodoro-4H-piry- do[1,2-a]pirymidynokarbo- ksylowy-3	53,6	245—246	nitro- metan	$C_{18}H_{18}N_4O_4$	61,01 61,00	5,12 4,96	15,81 15,81
LXIX	3-amino- acetofo- non	kw. 9-/3-acetylofenylohy- drazono/-6-metylo-4-keto- -6,7,8,9-czterowodoro-4H-pi- rydo[1,2-a]pirymidynokar- boksylowy-3	36,7	238—240	kw. 8- octowy	$C_{18}H_{18}N_4O_4$	61,01 60,98	5,12 5,13	15,81 15,71

■ = ogrzewanie do wrzenia w metanolu

Tablica VI
Związki zawarte w tablicy VI wytwarza się według przykładów XXX—LIII

Przykład	Substancja wyjściowa	Produkt końcowy	Wy- daj- ność	Tempera- tura top- nienia °C	rozpusz- czalnik do przekry- stalizo- wania	wzór sumaryczny	Analiza elementarna obliczono/znaleziono			[α] _D ²⁰
							C	H		
1	2	3	4	5	6	7	8			9
LXX	p-/trój- fluorome- tylo/anili- na	Kwas 6-metylo-9[4/- trójfluorometylo]-fe- nylohydrazono/-4-ke- to-6,7,8,9-czterowodo- ro-4H-pirydo[1,2-a]pi- rymidynokarboksylowy-3	75,7	238—240	metanol _b	C ₁₇ H ₁₅ N ₄ O ₃ F ₃	53,69 53,54	3,98 3,79	14,73 14,66	
LXXI	o-chloro- anilina	Kwas 9-/2-chlorofe- nylohydrazono/-6-me- tylo-4-keto-6,7,8,9- -czterowodoro-4H-pi- rydo[1,2-a]pirymidyno- karboksylowy-3	23,1	260—262	DMF	C ₁₆ H ₁₅ N ₄ O ₃ Cl	55,42 55,36	4,36 4,29	16,16 16,22	
LXXII	o-bromo- anilina	Kwas 9-/2-bromofeny- lohydrazono/-6-mety- lo-4-keto-6,7,8,9-czte- rowodoro-4H-piry- do[1,2-a]pirymidyno- karboksylowy-3	47,0	265—267	metanol _b	C ₁₆ H ₁₅ N ₄ O ₃ Br	49,12 49,02	3,86 3,77	14,32 14,23	
LXXIII	m-bromo- anilina	Kwas 9-/3-bromofeny- lo-hydrazono/-6-mety- lo-4-keto-6,7,8,9-czte- rowodoro-4H-piry- do[1,2-a]pirymidyno- karboksylowy-3	56,2	260—62	kwasy octowe	C ₁₆ H ₁₅ N ₄ O ₃ Br	49,12 49,00	3,86 3,68	14,32 14,43	

ciąg dalszy tablicy VI

1	2	3	4	5	6	7	8		9
LXXIV	o-jodo- anilina	Kwas 9-/2-jodofenylo- hydrazono/-6-metylo- -4-keto-6,7,8,9-cztero- wodoro-4H-pirydo[1,- 2-alpirymidynokarbo- ksylowy-3	59,3	246—248	kwas octowy	$C_{16}H_{15}N_4O_3J$	43,85 44,11	3,45 3,31	12,78 12,78
LXXV	m-jodo- anilina	Kwas 9-/3-jodofenylo- hydrazono/-6-metylo- -4-keto-6,7,8,9-cztero- wodoro-4H-pirydo[1,- 2-alpirymidynokarbo- ksylowy-3	22,8	258—260	kwas octowy	$C_{16}H_{15}N_4O_3J$	43,85 43,56	3,45 3,28	12,78 12,61
LXXVI	kwas m- amino- benzo- owy	Kwas 9-/3-karboksyfe- nylohydrazono/-6-me- tylo-4-keto-6,7,8,9- -czterowodoro-4H-pi- rymidynokarboksylo- wy-3	50,5	263—265	metanol _b	$C_{17}H_{16}N_4O_5$	57,30 57,50	4,52 4,39	15,72 15,67
LXXVII	o-fenety- dyna	Kwas 9-/2-etoksyfe- nylohydrazono/-6-me- tylo-4-keto-6,7,8,9- -czterowodoro-4H-pi- rydo[1,2-alpirymidy- nokarboksylowy-3	64,5	225—27	nitro- metan	$C_{18}H_{20}N_4O_4$	60,67 69,55	5,66 5,49	15,72 15,67
LXXVIII	m-fenety- dyna	Kwas 9-/3-etoksyfe- nylohydrazono/-6-me- tylo-4-keto-6,7,8,9- -czterowodoro-4H-pi- rydo[1,2-alpirymidy- nokarboksylowy-3	47,7	210—11	nitro- metan	$C_{18}H_{20}N_4O_4$	60,67 61,00	5,66 5,70	15,72 15,74
LXXIX	p-fenety- dyna	Kwas 1+/9-/4-etoksy- fenylohydrazono/-6- -metylo-4-keto-6,7,8,9- -czterowodoro-4H-pi- rydo[1,2-alpirymidy- nokarboksylowy-3	50,5	208—9	DMF	$C_{18}H_{20}N_4O_4$	60,67 60,23	5,66 5,49	+350° (c=0,1) DMF

1	2	3	4	5	6	7	8	9
LXXX	kwas an- tranilowy	Kwas /+/-9-/2-karbo- ksyfenylohydrazono/- 6-metylo-4-keto-6,7, 8,9-czterowodoro-4H- -pirydo[1,2-a]pirymi- dynokarboksylowy-3	51,2	260—61	DMF	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₅	57,30 57,61 4,52 4,56	15,72 15,70 +222,5° (c=1) DMF
LXXXI	kwas an- tranilowy	Kwas /-/-9-/2-karbo- ksyfenylohydrazono/- 6-metylo-4-keto- 6,7,8,9-czterowodoro- 4H-pirydo[1,2-a]piry- midynokarboksylowy-3	45,6	261—62	DMF	C ₁₇ H ₁₆ N ₄ O ₅	57,30 57,15 4,52 4,44	15,72 15,69 -247,5° (c=1) DMF
LXXXII	p-chloro- anilina	Kwas /+/-9-/4-chloro- fenylohydrazono/-6- -metylo-4-keto-6,7,8,9- -czterowodoro-4H-pi- rydo[1,2-a]pirymidy- nokarboksylowy-3	59,1	255—56	metanol _b	C ₁₆ H ₁₅ N ₄ O ₅ Cl	55,42 55,33 4,36 4,21	16,16 16,10 +190° (c=1) DMF

a=prawoskrętne (+) produkty i lewoskrętne (—) produkty wytwarza się z kwasów (—)-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynokarboksy-
lowych-3
b=ogrzewanie do wrzenia w metanolu

Analiza $C_{19}H_{22}N_6O_2$:
obliczono: C 62,29% H 6,05% N 22,93%
znaleziono: C 62,28% H 6,14% N 23,10%.

Przykład LXXXIV. 4,3 g (0,012 mola) estru etylowego kwasu 9-fenylohydrazono/-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynylo-3-octowego miesza się w roztworze 2,15 g (0,036 mola) wodorotlenku potasu w 50 ml wody, w czasie 4 godzin w temperaturze pokojowej. Roztwór zakwasza się do wartości pH=3 10% (wagowo) roztworem kwasu solnego. Wytrącone kryształy odsąca się i przemywa wodą. Otrzymuje się 2,95 g co stanowi 75,6% wydajności kwasu 9-fenylohydrazono/-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynylo-3-octowego, o temperaturze topnienia 161–162°C. Nie wykazuje on obniżenia temperatury topnienia z produktem wytworzonym według przykładu LX.

Przykład LXXXV. Postępuje się w sposób opisany w przykładzie XII ale stosując zamiast kwasu 6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynokarboksylowego-3, kwas 8-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynokarboksylowy-3. Surowy produkt przekrystalizowuje się z acetonitrylu otrzymując kwas 9-fenylohydrazono/-8-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynokarboksylowy-3, o temperaturze topnienia 234–236°C z wydajnością 52,1%.

Analiza $C_{18}H_{18}N_4O_3$:
obliczono: C 61,53% H 5,16% N 17,94%
znaleziono: C 61,48% H 5,13% N 18,03%.

Przykład LXXXVI. Postępuje się w sposób opisany w przykładzie XII, ale stosuje zamiast aniliny p-nitroanilinę. Tak otrzymuje się kwas 6-metylo-9-(4-nitrofenylohydrazono)/-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynokarboksylowy-3, o temperaturze topnienia 242–244°C, z wydajnością 55,5%.

Analiza $C_{18}H_{15}N_5O_5$:
obliczono: C 53,78% H 4,23% N 19,60%
znaleziono: C 53,25% H 3,94% N 19,40%.

Przykład LXXXVII. Postępuje się w sposób opisany w przykładzie XII, ale stosuje zamiast aniliny kwas 2-amino-4-chlorobenzoowy. Tak otrzymuje się kwas 9-(2-karboksy-5-chlorofenylohydrazono)/-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynokarboksylowy-3, o temperaturze topnienia 275–276°C, z wydajnością 61,2%.

Analiza $C_{17}H_{15}N_4O_5Cl \cdot H_2O$:
obliczono: C 49,85% H 4,19% N 13,71% Cl 8,67%
znaleziono: C 50,65% H 4,22% N 13,64% Cl 9,03%.

Przykład LXXXVIII. Postępuje się w sposób opisany w przykładzie I, ale stosuje się zamiast estru etylowego kwasu 6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynokarboksylowego-3, 6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidyno-3-N-metylokarboksamid. Surowy produkt przekrystalizowuje się z acetonitrylu. Tak otrzymuje się 9-fenylohydrazono/-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidyno-3-N-metylokarbamyl, który jest mieszaniną Z-E geometrycznych izome-

rów, z wydajnością 53,1%, o temperaturze topnienia 153–154°C.

Analiza $C_{17}H_{15}N_5O_2$:
obliczono: C 62,76% H 5,89% N 21,52%
znaleziono: C 62,43% H 5,81% N 21,23%.

Przykład LXXXIX. Postępuje się w sposób opisany w przykładzie LXIII ale zamiast aniliny stosuje się kwas antranilowy. Surowy produkt oczyszcza się przez alkaliczno-kwasową obróbkę. Tak otrzymuje się kwas 2-{6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidyno-9-ylidynohydrazyno}-benzoowy, z wydajnością 64,8%, o temperaturze topnienia 170–172°C.

Analiza $C_{18}H_{16}N_4O_3$:
obliczono: C 61,53% H 5,16% N 17,94%
znaleziono: C 61,40% H 5,00% N 17,91%.

Przykład XC. Postępuje się w sposób opisany w przykładzie LXIII ale zamiast aniliny stosuje się kwas 3-aminobenzoowy. Surowy produkt oczyszcza się przez alkaliczno-kwasową obróbkę. Tak otrzymuje się kwas 3-{6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidyno-3-ylidynohydrazyno}-benzoowy, z wydajnością 57,6%, o temperaturze topnienia 260–262°C.

Przykład XCI. 0,93 g aniliny rozpuszcza się w 10 ml 15% (objętościowo/wagowo) kwasie solnym. Mieszaninę reakcyjną chłodzi się do temperatury 0°C, po czym wkrapla się najpierw 0,7 g azotynu sodu w 5 ml wody, potem roztwór 2,06 g 3-etylo-2,6-dwumetylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidyny, 6 g trzywodzianu octanu sodu, 20 ml wody i 10 ml etanolu. Mieszaninę reakcyjną miesza się w czasie 24 godzin w temperaturze 0°C. Wydzielone oleiste krople dekantuje się z mieszaniny reakcyjnej i faza oleista krystalizuje z wodnym metanolem. Otrzymuje się 0,8 g (25,8%) produktu w postaci żółtych kryształów. Z mieszaniny reakcyjnej wytrącone kryształy odsąca się i przemywa je wodą, tak otrzymuje się dalsze 1,3 g (41,9%). Całkowita wydajność produktu wynosi 67,7%.

Połączony produkt przekrystalizowuje się z octanu etylu. Otrzymana 3-etylo-9-fenilo-2,6-dwumetylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidyna posiada temperaturę topnienia 135–137°C i stanowi mieszaninę Z i E izomerów.

Analiza $C_{18}H_{22}N_4O$:
obliczono: C 69,65% H 7,14% N 18,05%
znaleziono: C 69,34% H 7,06% N 17,93%.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych skondensowanych pochodnych pirymidyny o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom wodoru albo grupę alkilową o 1–4 atomach węgla, a R¹ oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1–4 atomach węgla, R² oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1–4 atomach węgla, R³ oznacza atom wodoru, grupę alkilową albo alkanoilową o 1–4 atomach węgla, grupę arylową, grupę karboksylową albo pochodną grupy karboksylowej albo grupę o wzorze $-CH_2/m-COOH$, w którym m oznacza liczbę 1–3, lub jej pochodną utworzoną przez reakcję grupy

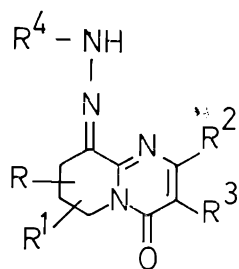
karboksylowej, R^4 oznacza ewentualnie podstawioną grupę aryłową o 6—10 atomach węgla, lub ewentualnie podstawioną grupę heteroaryłową, oraz fizjologicznie dopuszczalnych soli, wodzanów, stereoisomerów, optycznie czynnych i geometrycznych izomerów oraz odmian tautometrycznych tych związków, **znamienny tym**, że związki o wzorze ogólnym 2, w którym R, R^1 , R^2 i R^3 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z solą dwuazoniową o wzorze ogólnym $+N_2-R^4$, w którym R^4 ma wyżej podane znaczenie i ewentualnie otrzymany związek o wzorze ogólnym 1, poddaje się reakcji hydrolizy estryfikacji i amidowania i ewentualnie związki o wzorze ogólnym 1 zawierające grupy kwasowe poddaje się reakcji z fizjologicznie dopuszczalnymi zasadami lub związki o wzorze ogólnym 1 wykazujące charakter zasadowy poddaje się reakcji z fizjologicznie do-

puszczalnymi kwasami wytwarzając sole addycyjne; uwalnia związki o wzorze ogólnym 1 z ich soli utworzonych z kwasami albo zasadami; związek racemiczny o wzorze ogólnym 1 rozdziela na antypody optyczne.

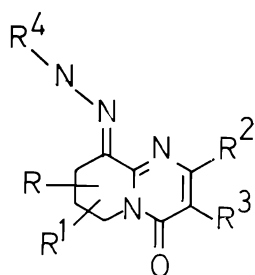
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze poniżej 50°C , zwłaszcza $0-20^\circ\text{C}$.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako substancję wyjściową stosuje się optycznie czynny związek o wzorze ogólnym 2.

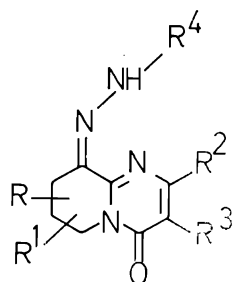
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem solnym, bromowodorowym, siarkowym, fosforowym, azotowym, mlekowym, octowym, meleinowym, fumarowym, jabłkowym, winowym, cytrynowym albo z kwasem bursztynowym.



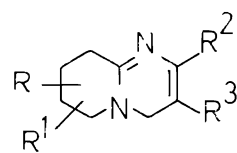
WZOR 1



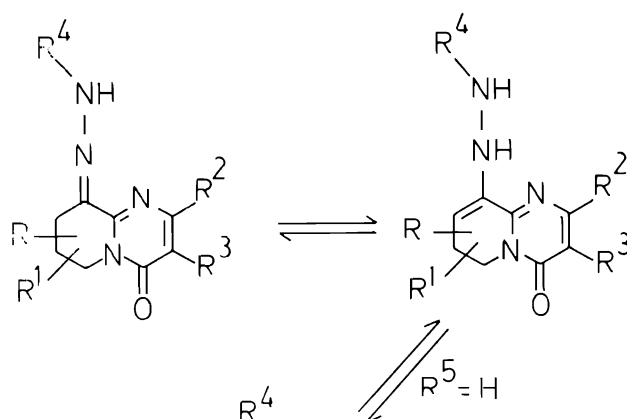
WZOR 1 A



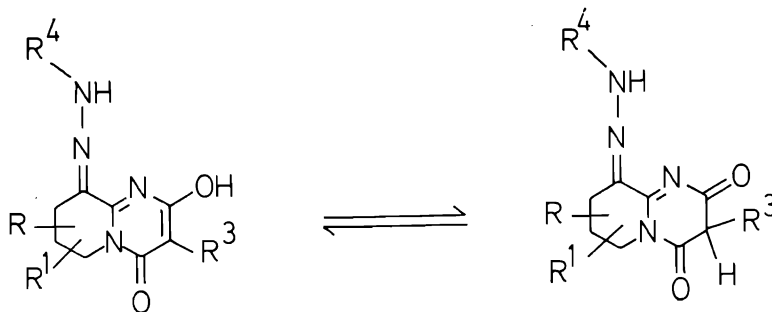
WZOR 1 B



WZOR 2



SCHEMAT 1



SCHEMAT 2