



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

244131

(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 471/04 ✓

(22) Přihlášeno 07 05 80
(21) PV 5287-83
(32) (31)(33) Právo přednosti od 08 05 79
(7915810) Velká Británie

(40) Zveřejněno 17 09 85

(45) Vydáno 15 07 87

(72) Autor vynálezu

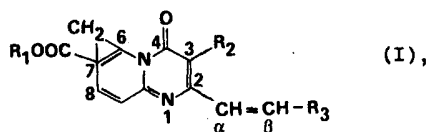
DORIA GIANFEDERICO, MILÁN, ROMEO CIRIACO, SERINO, SBERZE PIERO,
VARESE, TIBOLLA MARCELLINO, CANALE D' AGORDO, CORNO MARIA LUISA,
MILÁN (Itálie)

(73) Majitel patentu

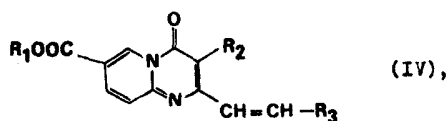
FARMITALIA CARLO ERBA S. p. A., MILÁN (Itálie)

(54) Způsob výroby substituovaných pyrido(1,2-a)pyrimidinů

Způsob výroby substituovaných pyrido/1,-
2-a/pyrimidinů obecného vzorce I



v němž R_1 , R_2 a R_3 mají význam uvedený
v popise, a jejich farmaceuticky přijatel-
ných solí, spočívá podle vynálezu v tom,
že se cyklopropanuje sloučenina obecného
vzorce IV



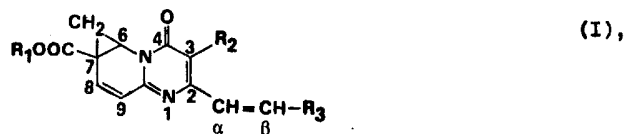
v němž R_1 , R_2 a R_3 znamenají, jak shore
uvedeno, nebo její sůl, za vzniku sloučení-
ny obecného vzorce I, a popřípadě se
získaná sloučenina obecného vzorce I, kde
 R_1 značí vodík, převede na jinou slouče-
ninu obecného vzorce I v rámci delších
významů R_1 uvedených v popise a/nebo
sloučeninu obecného vzorce I převede na
farmaceuticky přijatelnou sůl a/nebo sůl
převede na volnou sloučeninu a/nebo směs

isomerů rozdělí na jednotlivé isomery.

Sloučeniny podle vynálezu mají anti-
slergickou, antidiabetickou a též proti-
vředovou účinnost.

Tento vynález se týká způsobů výroby substituovaných pyrido/1,2-a/pyrimidinů.

Vynález se týká sloučenin obecného vzorce I



v němž

- R_1 znamená atom vodíku, metylovou, etylovou nebo diethylaminoetylovou skupinu,
 R_2 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,
 R_3 znamená tienylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, která může být popřípadě substituována chlorem, 1 nebo 2 metylovými skupinami nebo 1 až 3 alkoxykupinami s 1 až 2 atomy uhlíku,

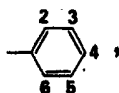
a jejich farmaceuticky přijatelných solí.

Mezi sloučeniny podle vynálezu patří také farmaceuticky přijatelné soli sloučenin obecného vzorce I, všechny možné isomery (např. cis- nebo trans-isomery) a jejich směsi. Skupina $-CH=CH-R_3$ má s výhodou trans-konfiguraci.

Sloučeniny jsou zde označovány jako 6,7-metylenové sloučeniny, aby bylo možno přijmout jednotný nomenklaturní systém, který je založený na kondenzovaném pyridopyrimidinovém systému. Tyto sloučeniny mohou být alternativně označovány jako deriváty 1,5-diaza-4-oxo-tricyklo[5,4,0,0]undeka-2,9,11-trienů.

Číslování, které se používá k označování poloh substituentů ve skupině R_3 je konvenční, jak ukazují následující příklady:

a) jestliže R_3 znamená fenylovou skupinu:



b) jestliže R_3 znamená tienylovou skupinu:



Výraz "zvlášť", pokud se zde používá, znamená výhodnost nebo další výhodnost dotyčného předmětu. Nemí zamýšlen jako omezení dotyčného předmětu zvláštním způsobem.

Alkylová a alkoxylová skupina mohou mít přímý nebo rozvětvený řetězec.

R_2 znamená s výhodou alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, s výhodou metylovou, propylovou nebo butylovou skupinu.

Jestliže R_3 znamená tienylovou skupinu, pak s výhodou znamená 2-tienylovou skupinu.

Příklady farmaceuticky přijatelných solí jsou soli anorganických bází, např. soli sodné, dreselné, vápenaté a hlinité, nebo soli organických bází, např. lysinu, trietylaminu, dibenzylaminu, metylbenzylaminu, di-(2-ethylhexyl)aminu, piperidinu, N-ethylpiperidinu, N,N-dietylaminoethylaminu, N-ethylmorpholinu, beta-fenetylaminu, N-benzyl-beta-fenetylaminu, N-benzyl-beta-fenetylaminu, N-benzyl-N,N-dimetylaminu a jiných přijatelných organických aminů, a také soli s anorganickými kyselinami, např. kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou a sírovou, a s organickými kyselinami, např. kyselinou citronovou, vinnou, maleinovou, jablečnou, fumarovou, metansulfonovou a etansulfonovou. Výhodnými solemi jsou sodné nebo dreselné soli a také hydrochloridy bázeických esterů, např. dietylaminoethyl- a dimetylaminoethyl-estery.

Zvláště výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I, v němž R_1 znamená

- a'') atom vodíku,
- b'') metyl, etyl nebo dietylaminoethyl,
- R_2 znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a
- R_3 znamená
- a''') fenylovou skupinu, která je buď nesubstituovaná nebo substituovaná atomem chloru, metylovou skupinou, nebo alkoxylovou skupinou s 1 až 2 atomy uhlíku, nebo
- b''') 2-tienylovou a také jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Ve výhodných sloučeninách podle vynálezu skupina $COOR_1$ znamená skupinu karboxylové kyseliny. Těmito sloučeninami jsou pak volné kyseliny nebo soli karboxylových kyselin.

Příklady zvláště výhodných sloučenin podle vynálezu jsou:

2-trans-(2-fenyletylen)-3-propyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido/1,2-a/pyrimidin-7-karboxylová kyselina,

2-trans-(2-fenyletyl)-3-etyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido/1,2-a/pyrimidin-7-karboxylová kyselina,

2-trans-/2-(2-metylfenyl)etenyl/-3-etyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido/1,2-a/pyrimidin-7-karboxylová kyselina,

2-trans-/2-(3-metylfenyl)etenyl/-3-etyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido/1,2-a/pyrimidin-7-karboxylová kyselina,

2-trans-/2-(4-metylfenyl)etenyl/-3-etyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido/1,2-a/pyrimidin-7-karboxylová kyselina,

2-trans-/2-(2-metoxyfenyl)etenyl/-3-etyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido/1,2-a/pyrimidin-7-karboxylová kyselina,

2-trans-/2-(3-metoxyfenyl)etenyl/-3-etyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido/1,2-a/pyrimidin-7-karboxylová kyselina,

2-trans-/2-(2,3-dimetoxifenyl)etenyl/-3-etyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido/1,2-a/pyrimidin-7-karboxylová kyselina,

2-trans-/2-(2-metylfenyl)etenyl/-3-propyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido/1,2-a/pyrimidin-7-karboxylová kyselina,

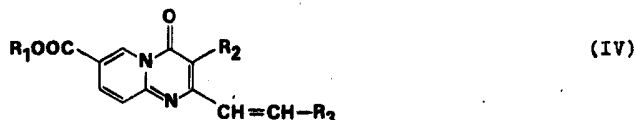
2-trans-/2-(2,3-dimetoxifenyl)etenyl/-3-propyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido/1,2-a/pyrimidin-7-karboxylová kyselina,

2-trans-/2-(2-metoxi-3-etoxifyfenyl)etenyl/-3-propyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido/1,2-a/pyrimidin-7-karboxylová kyselina,

2-trans-/2-(2-metoxi-3-etoxifyfenyl)etenyl/-3-etyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido/1,2-a/pyrimidin-7-karboxylová kyselina

a také jejich farmaceuticky přijatelné soli, zvláště sodné soli, bázecké estery (například estery 2-dietylaminostenolu) a jejich alkylestery s alkylovou skupinou s 1 až 2 atomy uhlíku.

Sloučeniny podle vynálezu se mohou vyrábět způsobem vyznačujícím se tím, že se cyklopropenuje sloučenina obecného vzorce IV



v němž R_1 , R_2 a R_3 znamenají, jak shora uvedeno, nebo její sůl a je-li to žádoucí, získaná sloučenina obecného vzorce I se převede na jinou sloučeninu obecného vzorce I a/nebo, je-li to žádoucí, sloučenina obecného vzorce I se převede na farmaceuticky přijatelnou sůl, a/nebo, je-li to žádoucí, sůl se převede na volnou kyselinu, a/nebo, je-li to žádoucí, směs isomerů se rozdělí na jednotlivé isomery.

Cyklopropenace sloučeniny obecného vzorce IV se může provádět například tak, že se zpracuje s dimetylsulfoxoniummetylidem (který se vyrábí např. metodou popsanou v J. Chem. Soc. 1967, 2 495). Zpracování se provádí v inertním organickém rozpouštědle, které je vybráno ze skupiny sestávající z dimetylformamidu, dimetylsulfoxidu v rozmezí od asi 5 do asi 50 °C. Reakční doba je obvykle menší než 5 hodin, a výhodou menší než 2 hodiny. Na jeden mol sloučeniny obecného vzorce I se s výhodou používá 1 až 3 moly reakčního činidla, zvláště 1 až 1,5 molu činidla.

Jak je shora uvedeno, sloučenina obecného vzorce I se může převádět na jinou sloučeninu obecného vzorce I známými způsoby. Například sloučenina obecného vzorce I, v němž $-COOR_1$ znamená esterifikovanou karboxylovou skupinu, se může převést na sloučeninu obecného vzorce I, v němž $-COOR_1$ znamená karboxylovou skupinu, hydrolýzou, například bázeckou hydrolýzou, při bázecké hydrolýze se používá např. hydroxid sodný nebo hydroxid draselný v rozpouštědle, jako je např. voda nebo nižší alifatický alkohol, za teploty v rozmezí od teploty místnosti do asi 150 °C. Stejná reakce se může provést např. také zpracováním s bromidem lithným v dimetylformamidu při teplotě vyšší než 50 °C.

Sloučenina obecného vzorce I, v němž $-COOR_1$ znamená karboxylovou skupinu, se může převést na sloučeninu obecného vzorce I, v němž $-COOR_1$ znamená esterifikovanou karboxylovou skupinu, např. alkoxykarboxylovou skupinu, obvyklými způsoby. Například se alkalická sůl kyseliny zpracovává s vhodně substituovaným alkylhalogenidem v inertním rozpouštědle, jako např. v acetonu, dioxanu, dimetylformamidu nebo hexametylfosfortriamidu, při teplotě v rozmezí od asi 0 do asi 100 °C.

Sloučeninu obecného vzorce I lze také esterifikovat

a) převedením sloučeniny obecného vzorce I, v němž $-COOR_1$ znamená karboxylovou skupinu, na odpovídající halogenkarboxylový, s výhodou chlorkarboxylový derivát zpracováním např. s příslušným halogenidem kyseliny, například chlorkem kyseliny oxalové, tiocylchloridem,

chloridem fosforitým, chloridem fosforečným nebo oxychloridem fosforečným. Toto zpracování se provádí buď bez rozpouštědla nebo v inertním organickém rozpouštědle, jako například v benzenu, toluenu, xylenu, dioxenu, dichloretnu, dichlormetanu nebo tetrahydrofuranu, při teplotě v rozmezí s výhodou od asi 0 do asi 120 °C, a pak

b') se zpracovává získaný halogenkerbonylový derivát s vhodným alkoholem obecného vzorce R_1-OH , v němž R_1 znamená, jak shora uvedeno. Toto zpracování se provádí v inertním rozpouštědle, jako například v benzenu, toluenu, xylenu, dioxenu, dichloretnu, dichlormetanu, nebo v tetrahydrofuranu, při teplotě v rozmezí od asi 0 do asi 120 °C. Zpracování se provádí s výhodou za přítomnosti báze, jako je například triethylaminu nebo dietylaminu.

Běžnými způsoby lze sloučeninu obecného vzorce I také převést na její sůl, převést tuto sůl na volnou kyselinu a dělit směs isomerů na jednotlivé isomery.

Dělení směsi optických isomerů na jednotlivé isomery lze provést tak, že se vyrobí sůl s opticky aktivní bází a produkt se frakčně krystaluje.

Směs geometrických isomerů se může rozdělit například frakční krystalizací.

Sloučeniny obecného vzorce IV se mohou vyrábět například tak, že se sloučenina obecného vzorce II



kde

R_1 a R_2 znamenají jak shora uvedeno, zpracuje s aldehydem obecného vzorce III

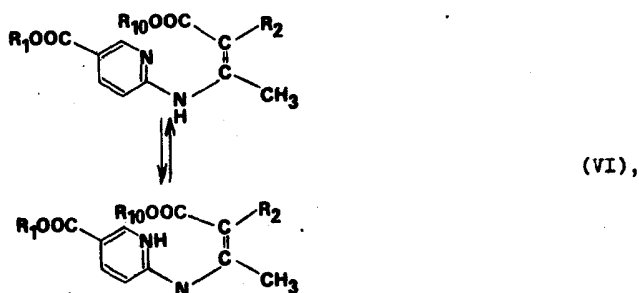


v němž

R_3 znamená jak shora uvedeno,

za shora uvedených experimentálních podmínek.

Sloučeniny obecného vzorce II, se mohou vyrábět například cyklizací sloučeniny obecného vzorce VI



kde

R_1 a R_2 znamenají jak shora uvedeno a R_{10} znamená atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu, s výhodou metylovou nebo etylovou skupinu.

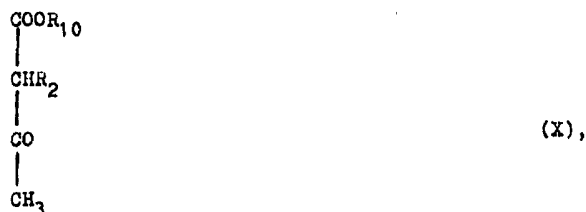
Cyklizace sloučeniny obecného vzorce VI se může provádět například za přítomnosti kyselého katalyzátoru, jako je například polyfosforečná kyselina (kyselinou polyfosforečnou se rozumí směs stejných hmotnostních podílů 99% kyseliny fosforečné a kysličníku fosforečného), kyselina chlorovodíková, bromovodíková, jodovodíková, sírová a p-toluensulfonová, za teploty v rozmezí s výhodou od 50 do 250 °C. Cyklizace se může provádět v inertním organickém rozpouštědle, které je vybráno například ze skupiny sestávající z alifatického alkoholu s 1 až 6 atomy uhlíku, dimethylformamidu, dioxanu, tetrahydrofurenu, benzenu, toluenu, xylenu, kyseliny octové, monomethyléru etylenglykolu a jejich směsí. Cyklizace se však s výhodou provádí bez rozpouštědel.

Sloučeniny obecného vzorce VI se mohou vyrábět tak, že se sloučenina obecného vzorce IX



v němž

R_1 znamená jak shora uvedeno, zpracuje se sloučeninou obecného vzorce X



v němž

R_2 a R_{10} znamenají jak shora uvedeno.

Zpracování sloučeniny obecného vzorce IX se sloučeninou obecného vzorce X se může provádět například za stejných experimentálních podmínek, jaké byly shora uvedeny pro cyklizaci sloučenin obecného vzorce VI.

Sloučenina obecného vzorce III je známá sloučenina. Lze ji vyrábět konvenčními způsoby a jde o komerčně dostupný produkt.

Sloučeniny podle vynálezu mají antialergickou účinnost. Jsou tedy užitečné při prevenci a léčení všech onemocnění alergického původu, např. bronchiální astma, alergická rinitida (zánět nosní sliznice), senná rýma, urtikarie (kopřivka) a dermatitida (zánět kůže).

Antialergickou účinnost sloučenin podle vynálezu ukazuje fakt, že tyto sloučeniny jsou účinné při testu pasivní kožní anafylaxie (PCA test) na kryších podle J. Gooseho a A. M. J. N. Blaire /Immunology 16, 749 (1969)/. Důležitou zvláštností těchto sloučenin podle vynálezu je to, že vykazují vysokou antialergickou účinnost také při orálním podávání.

V následující tabulce jsou uvedeny účinnosti při PCA testu u kryš po orálním podávání několika sloučenin podle vynálezu, které jsou identifikovány kódy: K 13 808, FCE 20 509, K 13 830, FCE 20 099, FCE 20 183, FCE 20 461, resp. FCE 20 188, ve srovnání s velmi dobře známou antialergickou sloučeninou DSCG (dinatriumkromoglykát).

Účinnost je vyjádřena v hodnotě K_B , která je definována jako taková dávka účinné látky, která je schopna snížit účinnost séra, použitého pro senzitivizaci, na jednu polovinu:

$$K_B = \frac{B}{DR + 1}$$

kde

B znamená dávku antagonistické sloučeniny v mg/kg a
DR znamená poměr dávek: antilogaritmus rozdílu funkcí log účinku dávky séra a a bez antagonistické sloučeniny (J. H. Gaddum a spol: Exp. Physiol. 40, 49 /1955/).

Hodnota K_B se zde používá proto, že tato hodnota je nezávislá jak na dávce drogy, tak i na koncentraci činidla použitého pro senzitivizaci.

Čím nižší je hodnota K_B , tím vyšší je antialergická účinnost.

V následující tabulce jsou sloučeniny identifikované těmito kódy:

- K 13 808: 2-trans-(2-fenyletenyl)-3-propyl-4-oxo-4H-pyrido/1,2-a/pyrimidin-7-karboxylová kyselina,
K 13 830: 2-trans-(2-fenyletenyl)-3-etyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido/1,2-a/pyrimidinu-7-karboxylová kyselina,
FCE 20 099: 2-trans-/2-(2-metylfenyl)etenyl/-3-propyl-4-oxo-4H-pyrido/1,2-a/pyrimidin-7-karboxylová kyselina,
PCE 20 183: 2-trans-/2-(3-metoxifyfenyl)etenyl/-3-propyl-4-oxo-4H-pyrido/1,2-a/pyrimidin-7-karboxylová kyselina,
PCE 20 188: 2-trans-(2-fenyletenyl)-3-propyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido/1,2-a/pyrimidin-7-karboxylová kyselina,
PCE 20 509: 2-trans-/2-(3-metoxifyfenyl)etenyl/-3-etyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido/1,2-a/pyrimidin-7-karboxylová kyselina,
PCE 20 461: 2-trans-/2-(2,3-dimetoxifyfenyl)etenyl/-3-propyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido/1,2-a/pyrimidin-7-karboxylová kyselina,

T a b u l k a

Sloučenina	Doba před podáním antigenu	Antialergická účinnost K_B (mg/kg) - p.o.
PCE	15'	2,34
K 13 830	15'	1,15
FCE 20 183	15'	1,48
FCE 20 009	15'	2,02
K 13 808	15'	2,16
FCE 20 509	15'	0,61
FCE 20 461	15'	1,22
DSCG	15'	více než 200

Antialergická účinnost byla stanovována např. inhibicí IgE-zprostředkované PCA podle J. Goosena a A. M. J. N. Blaira (Immunology 16, 749 /1969/.), pomocí homocytotropických protilátek z krys způsobem podle I. Mota: Immunology 7, 681 (1964).

Testované sloučeniny byly podávány per os (p.o.) 15 minut před podáním antigenu. Pro každou dávku bylo použito alespoň 6 krys.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu vykazují též protivředovou účinnost, což bylo demonstrováno např. tak, že se prokázala účinnost při inhibici vředů vyvolaných stresem u krys, které jsou drženy 40 minut ve vodní lázni o teplotě 25 °C podle modifikace popsané Takagim K. a Okabem S. /Jap. J. of Pharmacology 12, 9 (1968)./.

Vedle antialergické účinnosti jsou sloučeniny podle tohoto vynálezu, zvláště sloučenina obecného vzorce I, v němž R_2 znamená atom vodíku nebo metylovou skupinu, užitečné jako antidiabetická činidla. To bylo ukázáno například tak, že tyto sloučeniny jsou účinné při snižování hyperglycemického účinku glukosaminu u myši.

Vzhledem ke svému vysokému terapeutickému indexu mohou být sloučeniny podle vynálezu bezpečně používány v lékařství. Například přibližná akutní toxicita (LD50) sloučeniny 2-trans-(2-fenyletenyl)-3-propyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-7-*karboxylové* kyseliny u myši je vyšší než 800 mg/kg (stanoveno jednotlivým podáváním zvyšujících se dávek; měřeno sedmý den po perorálním podání). Analogická toxicita byla nalezena u jiných sloučenin podle vynálezu.

Sloučeniny podle vynálezu se mohou podávat obvyklým způsobem. Například při léčení alergií, například bronchiálního astmatu, orálně a parenterálně v denních dávkách s výhodou 0,5 až 15 mg/kg, inhalací v denních dávkách 0,5 až 100 mg výhodněji 0,5 až 25 mg, nebo povrchovou aplikací (například při léčení zánětu sliznice nosní nebo kožních onemocnění), například jako krém, který obsahuje 0,5 až 5 mg, s výhodou 1 až 2 mg účinné složky ve 100 mg krému.

Při léčení cukrovky se sloučeniny podle vynálezu mohou podávat orálně, v denních dávkách s výhodou od 500 do 1 000 mg.

Charakter farmaceutických prostředků, které obsahují sloučeniny podle vynálezu spolu s farmaceuticky vhodnými nosiči nebo ředidly, závisí ovšem na terapeutickém použití a na způsobu podávání.

Prostředky mohou být formulovány běžným způsobem za použití obvyklých přísad.

Sloučeniny podle vynálezu se mohou podávat ve formě vodných nebo olejových roztoků nebo suspenzí, aerosolů a také prášky, tabletky, pilulky, želatinové tobolky, sirupy, kapky, čípky nebo jako krémy nebo lotiony (omývadla) pro povrchové použití.

Pro orální podávání jsou tedy farmaceutické prostředky, které obsahují sloučeniny podle vynálezu, s výhodou ve formě tablet, pilulek nebo želatinových tobolek. Spolu s účinnou složkou obsahují ředidla, jako je například laktóza, dextroza, sacharóza, mannitol, sorbitol a celulóza, masadla, například kysličník křemičitý, telek, kyselina stearová, stearat hořečnatý nebo vápenatý a/nebo polyetylglykoly. Mohou obsahovat také pojidla, jako jsou například škroby, želatina, metylcelulóza, karboxymethylcelulóza, arabská guma, tragant a polyvinylpyrrolidon, desintegrační činidla, jako jsou například škroby, alginová kyselina, algináty a sodná sůl glykolátu škrobu, efervescentní (šumivé) směsi, barviva, sladidla, smáčecí činidla, jako například lecithin, polysorbáty a laurylsulfáty a obecně řečeno netoxické a farmakologicky neúčinné sloučeniny, které se používají ve farmaceutických prostředcích.

Uvedené farmaceutické prostředky se mohou vyrábět známým způsobem, například smíšením, granulací, tabletováním, potahováním cukrem nebo potahováním filmovými povlaky.

Při léčení alergického astmatu se sloučeniny podle vynálezu podávají také jako inhalace. Vhodnými prostředky pro toto použití mohou být suspenze nebo roztoky účinné složky, s výhodou ve formě soli, jako například sodné soli, ve vodě, při podávání běžným rozprašovačem. Prostředky mohou být také suspenze nebo roztoky účinné složky v konvenční kapalně hnací látce, jako je dichlordifluormetan nebo dichlortetrafluoretan, ty jsou pak podávány z tlakové nádoby, například aerosolového rozprašovače. Jestliže medikament není rozpustný v hnací látce, může být nutné přidat k prostředku rozpouštědlo, jako je etanol, dipropylenglykol, isopropylmyristan, a/nebo povrchově aktivní prostředek, aby se medikament suspendoval v hnacím prostředí. Těmito povrchově aktivními prostředky mohou být kterékoliv povrchově aktivní prostředky, které se obvykle používají pro tyto účely, jako jsou neionogenní povrchově aktivní prostředky, např. lecithin.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být podávány také ve formě prášků vhodným zařízením. V tomto případě se jemný prášek účinné složky může smísit s ředidlem, jako je laktóza.

Sloučeniny podle vynálezu mohou být podávány také obvyklým způsobem intradermální (podkožní) nebo intravenózní injekcí.

Vedle vnitřního podávání se sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou používat i v prostředcích určených pro povrchové aplikace, např. jako krémy, lotiony (omývadla) nebo pasty, při léčení dermatitid. Při výrobě těchto prostředků se účinná složka může smíchat s konvenčními olejovitými nebo emulgečními excipienty.

Následující příklady ilustrují, ale neomezují tento vynález.

P ř í k l a d 1

Trimetylsulfoxoniumjodid (0,7 g) se zpracovává 1 hodinu s 50% hydridem sodným (0,15 g) v dimethylformamidu (30 ml) za míchání při teplotě místnosti. Potom se přidá roztok metylesteru 2-trans-(2-fenyletenyl)-3-etyl-4-oxo-4H-pyrido/1,2-a/pyrimidin-7-karboxylové kyseliny (0,82 g, t.t. 214 až 216 °C) v dimethylformamidu (20 ml).

Směs se nechá reagovat 3 hodiny za teploty místnosti při míchání. Potom se směs zředí ledovou vodou a filtruje. Krystalizací z acetonu se získá metylester 2-trans-(2-fenyletenyl)-3-etyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido/1,2-a/pyrimidin-7-karboxylové kyseliny (0,58 g, t.t. 194 až 195 °C). Tento ester se zpracovává 15 minut s 1% hydroxidem dreselným v 95% etanolu (11 ml) při teplotě varu reakční směsi. Po ochlazení se reakční směs okyslí kyselinou octovou, odpaří ve vakuu a zředí ledovou vodou. Sraženina se odfiltruje a promyje vodou do neutrální reakce. Krystalizací z acetonu se výrobí 0,34 g 2-trans-(2-fenyletenyl)-3-etyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido/1,2-a/pyrimidin-7-karboxylové kyseliny, t.t. 215 až 216 °C.

NMR spektrum (CF₃COOD): δ: 1,22 (m) a 2,93 (m) (6,7-CH₂ protony), 1,36 (t, CH₂CH₃), 2,93 (m, CH₂-CH₃), 5,51 (dd, C-6 proton), 7,01 (d, C-9 proton), 7,31 (d, H vinylový proton), 7,63 (br s, fenylové protony), 7,76 (d, H_a vinylový proton).

Analogickým způsobem se vyrábějí následující sloučeniny:

2-trans-(2-fenyletenyl)-3-metyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido/1,2-a/pyrimidin-7-karboxylová kyselina, t.t. 222 až 224 °C, NMR spektrum (CF₃COOD): δ: 1,18 (t) a 2,84 (dd) (6,7-metylenové protony), 5,44 (dd, C-6 proton), 6,95 (d, C-9 proton), 8,18 (d, C-8 proton),

2-trans-(2-fenyletenyl)-3-propyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylová kyselina, t.t. 160 °C (rozklad), NMR spektrum (CF_3COOD): δ : 1,13 (t, 6,7-metylenový proton a $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,60 až 2,00 (m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,76 až 3,02 (m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5,47 (dd, C-6 proton), 6,97 (d, C-9 proton), 7,26 (d, H_β vinylový proton), 7,38 až 7,80 (m, H_α vinylový proton a fenylové protony), 8,20 (d, C-8 proton),

2-trans-(2-fenyletenyl)-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylová kyselina, t.t. 205 až 210 °C (rozklad) a

2-trans-(2-fenyletenyl)-3-butyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylová kyselina, t.t. 135 °C (rozklad), NMR spektrum (CF_3COOD): δ : 1,00 (m, 6,7-metylenový proton), 2,90 (m, 6,7-metylenový proton a $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 5,66 (dd, C-6 proton), 6,95 (d, C-9 proton), 8,19 (d, (d, C-8 proton).

Příklad 2

Trimetylsulfoxoniumjodid (1 g) se zpracovává 30 minut za míchání za teploty místnosti s 50% hydridem sodným (0,22 g) v dimetylformamidu (30 ml). Potom se přidá roztok metylesteru 2-trans-(2-/3-metoxifyenyl/etenyl)-3-etyl-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylové kyseliny (t.t. 177 až 179 °C, 1,27 g) v dimetylformamidu (20 ml). Směs se nechá reagovat 2 hodiny za míchání při teplotě místnosti, poté se zředí ledovou vodou a sraženina se odfiltruje. Vyrobit se tak 1,19 g metylesteru 2-trans-(2-/3-metoxifyenyl/etenyl)-3-etyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylové kyseliny (t.t. 184 až 188 °C).

Ten se zpracovává 15 minut s 0,5% hydroxidem draselným v 95% etenolickém roztoku (40 ml). Po ochlazení se reakční směs zředí vodou, okyselí se kyselinou octovou a sraženina se odfiltruje. Krystalizací ze směsi dichlormetan-metanol se vyrobí 2-trans-(2-/3-metoxifyenyl/etenyl)-3-etyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylová kyselina (0,65 g), t.t. 184 až 188 °C.

NMR spektrum (CF_3COOD): δ : 1,22 (dd, jeden ze 6,7-metylenových protonů), 1,36 (t, $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 3,96 (m, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ a 6,7-metylenový proton), 4,12 (s, OCH_3), 5,50 (dd, C-6 proton), 7,03 (d, C-9 proton), 7,36 (d, H_β vinylový proton), 7,68 (d, H_α vinylový proton), 7,18 až 7,70 (m, 4 fenylové protony), 8,26 (d, C-8 proton), $J_{\text{H}_\alpha, \text{H}_\beta} = 16 \text{ Hz}$.

Podobným způsobem se vyrábějí tyto sloučeniny:

2-trans-(2-/2-metylfenyl/etenyl)-3-etyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylová kyselina, t.t. 225 až 227 °C,

2-trans-(2-/3-metylfenyl/etenyl)-3-etyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylová kyselina, t.t. 165 °C (rozklad),

2-trans-(2-/3-metylfenyl/etenyl)-3-propyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylová kyselina, t.t. 140 °C (rozklad),

2-trans-(2-/4-metylfenyl/etenyl)-3-etyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylová kyselina, t.t. 225 až 235 °C (rozklad),

2-trans-(2-/4-metylfenyl/etenyl)-3-propyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylová kyselina, t.t. 140 až 150 °C (rozklad),

2-trans-(2-/2-metoxifyenyl/etenyl)-3-etyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylová kyselina, t.t. 208 až 210 °C,

2-trans-(2-/2-metoxyfenyl/etenyl)-3-propyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylová kyselina, t.t. 130 °C (rozklad),

2-trans-(2-/2-metylfenyl/etenyl)-3-propyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylová kyselina, t.t. 140 °C (rozklad), NMR spektrum (CF_3COOD): δ : 1,12 (m, 6,7-metylenový proton a $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1,73 (m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,47 (s, $-\text{CH}_3$), 2,87 (m, 6,7-metylenový proton a $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5,46 (dd, C-6 proton), 6,94 (d, C-9 proton), 7,16 (d, d, H_β vinylový proton), 7,96 (d, H_α vinylový proton), 8,19 (d, C-8 proton), $J_{\text{H}_\alpha, \text{H}_\beta}$ 16 Hz,

2-trans-(2-/3-metoxyfenyl/etenyl)-3-propyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylová kyselina, t.t. 130 °C (rozklad), NMR spektrum (CF_3COOD): δ : 1,13 (m, 6,7-metylenový proton a $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2,88 (m, 6,7-metylenový proton a $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5,46 (dd, C-6 proton), 6,97 (d, C-9 proton), 7,18 (d, H_β vinylový proton), 7,64 (d, H_α vinylový proton), 8,21 (d, C-8 proton), $J_{\text{H}_\alpha, \text{H}_\beta}$ = 16 Hz,

2-trans-(2-/3-etoxyfenyl/etenyl)-3-etyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylová kyselina, t.t. 188 až 190 °C,

2-trans-(2-/3-etoxyfenyl/etenyl)-3-propyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylová kyselina, t.t. 97 až 102 °C (rozklad),

2-trans-(2-/2,3-dimetoxifenyl/etenyl)-3-etyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylová kyselina, t.t. 188 až 190 °C,

2-trans-(2-/2,3-dimetoxifenyl/etenyl)-3-propyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylová kyselina, t.t. 100 až 110 °C (rozklad),

2-trans-(2-/2,5-dimetoxifenyl/etenyl)-3-propyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylová kyselina, t.t. 170 až 173 °C, NMR spektrum (CF_3COOD): δ : 1,20 (m, 6,7-metylenový proton), 2,89 (m, 6,7-metylenový proton a $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 5,48 (dd, C-6 proton), 7,00 (d, C-9 proton), 7,45 (d, H_β vinylový proton), 7,98 (d, H_α vinylový proton), 8,22 (d, C-8 proton), $J_{\text{H}_\alpha, \text{H}_\beta}$ = 16 Hz,

2-trans-(2-/2,5-dimetoxifenyl/etenyl)-3-etyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylová kyselina, t.t. 192 až 195 °C,

2-trans-(2-/2-metoxy-3-etoxyfenyl/etenyl)-3-etyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylová kyselina, t.t. 180 až 185 °C (rozklad),

2-trans-(2-/2-metoxy-3-etoxyfenyl/etenyl)-3-propyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylová kyselina, t.t. 141 až 143 °C,

2-trans-(2-/2-metoxy-3-metoxifenyl/etenyl)-3-propyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylová kyselina, t.t. 181 až 183 °C,

2-trans-(2-/2,4,5-trimetoxifenyl/etenyl)-3-propyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylová kyselina, t.t. 224 až 226 °C,

2-trans-(2-/2,4-dimetylfenyl/etenyl)-3-propyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylová kyselina, t.t. 184 až 186 °C,

2-trans-(2-/3,4-dimetoxifenyl/etenyl)-3-propyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylová kyselina, t.t. 208 až 209 °C,

2-trans-(2-/4-metoxifenyl/etenyl)-3-propyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylová kyselina, t.t. 180 až 190 °C,

2-trans-(2-/4-metoxyfenyl/etenyl)-3-etyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylová kyselina, t.t. 235 až 237 °C,

2-trans-(2-/2-etoxyfenyl/etenyl)-3-propyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylová kyselina, t.t. 178 až 180 °C,

2-trans-(2-/3,5-dimetoxifenyl/etenyl)-3-propyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylová kyselina, t.t. 170 až 180 °C (rozklad),

2-trans-(2-/2,5-dimetylfenyl/etenyl)-3-propyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylová kyselina, t.t. 150 °C (rozklad),

2-trans-(2-/2,5-dimetylfenyl/etenyl)-3-etyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylová kyselina, t.t. 205 až 207 °C,

2-trans-(2-/2-metylfenyl/etenyl)-3-butyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylová kyselina, t.t. 240 °C (rozklad),

2-trans-(2-/3-metoxifenyl/etenyl)-3-butyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylová kyselina, t.t. 156 až 158 °C,

2-trans-(2-/2,3-dimetoxifenyl/etenyl)-3-butyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylová kyselina, t.t. 197 až 198 °C,

2-trans-(2-/2-metoxi-3-etoxyfenyl/etenyl)-3-butyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylová kyselina, t.t. 155 až 157 °C,

2-trans-(2-/2,3-dietoxifenyl/etenyl)-3-propyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylová kyselina, t.t. 177 až 179 °C,

P ř í k l a d 3

Postupuje-li se podle příkladu 2, ale vychází-li se z vhodných 2-heteroaryletenylových derivátů, vyrobí se 2-trans-(2-/2-tienyl/etenyl)-3-propyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylová kyselina, t.t. 157 až 162 °C.

P ř í k l a d 4

Postupuje-li se podle příkladů 2 a 3 a vychází-li se z vhodných 2-aryletenylových a 2-heteroaryletenylových derivátů, vyrobí se tyto sloučeniny:

2-trans-(2-/2-metylfenyl/etenyl)-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylová kyselina, t.t. 179 až 182 °C,

2-trans-(2-/3-metylfenyl/etenyl)-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylová kyselina, t.t. 272 až 274 °C,

2-trans-(2-/4-metylfenyl/etenyl)-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylová kyselina, t.t. 190 až 194 °C,

2-trans-(2-/2-metoxifenyl/etenyl)-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylová kyselina, t.t. 150 °C (rozklad),

2-trans-(2-/3-metoxifenyl/etenyl)-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylová kyselina, t.t. 204 °C (rozklad),

2-trans-(2-/4-metoxifyfenyl/etenyl)-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylová kyselina, t.t. 95 až 110 °C (rozklad),

2-trans-(2-/3-chlorfenyl/etenyl)-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylová kyselina, t.t. 205 až 210 °C (rozklad),

2-trans-(2-/2,4-dimetylfenyl/etenyl)-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylová kyselina, t.t. 199 až 202 °C.

2-trans-(2-/2,5-dimetylfenyl/etenyl)-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylová kyselina, t.t. 195 až 200 °C,

2-trans-(2-/2,3,4-trimetoxifyfenyl/etenyl)-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylová kyselina, t.t. 180 až 182 °C,

2-trans-(2-/2-metylfenyl/etenyl)-3-metyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylová kyselina, t.t. 240 °C (rozklad),

2-trans-(2-/3-metylfenyl/etenyl)-3-metyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylová kyselina, t.t. 190 až 205 °C (rozklad),

2-trans-(2-/4-metylfenyl/etenyl)-3-metyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylová kyselina, t.t. 260 až 265 °C (rozklad),

2-trans-(2-/2-metoxifyfenyl/etenyl)-3-metyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylová kyselina, t.t. 200 až 205 °C (rozklad),

2-trans-(2-/3-metoxifyfenyl/etenyl)-3-metyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylová kyselina, t.t. 200 až 205 °C,

2-trans-(2-/4-metoxifyfenyl/etenyl)-3-metyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylová kyselina, t.t. 234 až 238 °C,

2-trans-(2-/2,4-dimetylfenyl/etenyl)-3-metyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylová kyselina, t.t. 220 až 223 °C (rozklad),

2-trans-(2-/2,5-dimetylfenyl/etenyl)-3-metyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylová kyselina, t.t. 235 až 240 °C (rozklad),

2-trans-(2-/2,3-dimetoxifyfenyl/etenyl)-3-metyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylová kyselina, t.t. 207 až 209 °C (rozklad),

2-trans-(2-/2,4-dimetoxifyfenyl/etenyl)-3-metyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylová kyselina,

2-trans-(2-/2,5-dimetoxifyfenyl/etenyl)-3-metyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylová kyselina, t.t. 171 až 174 °C (rozklad),

2-trans-(2-/3,4-dimetoxifyfenyl/etenyl)-3-metyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylová kyselina, t.t. 207 až 210 °C (rozklad),

2-trans-(2-/3,4,5-trimetoxifyfenyl/etenyl)-3-metyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylová kyselina, t.t. 175 až 180 °C (rozklad) a

2-trans-(2-/2-tienyl/etenyl)-3-metyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylová kyselina, t.t. 208 až 211 °C (rozklad).

P ř í k l a d 5

2-trans-(2-fenyletenyl)-3-metyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylová kyselina (0,8 g) se zpracovává 4 hodiny s metyljodidem (0,55 g) a bezvodým uhličitěm draselným (0,65 g) v dimethylformamidu (7 ml) se míchání při teplotě místnosti. Reakční směs se zředí ledovou vodou a sraženina odfiltruje. Krystalizací z acetonu se vyrobí 0,5 g metylesteru 2-trans-(2-fenyletenyl)-3-metyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylové kyseliny, t.t. 164 až 165 °C.

Analogickým postupem se vyrobí tyto sloučeniny:

metylester 2-trans-(2-fenyletenyl)-3-etyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylové kyseliny, t.t. 194 až 195 °C,

metylester 2-trans-(2-fenyletenyl)-3-butyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylové kyseliny, t.t. 112 až 113 °C,

metylester 2-trans-(2-/2,5-dimetoxyfenyl/etenyl)-3-propyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylové kyseliny, t.t. 117 až 120 °C a

metylester 2-trans-(2-/3-metoxyfenyl/etenyl)-3-etyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylové kyseliny, t.t. 143 až 146 °C.

P ř í k l a d 6

Postupuje-li se podle příkladu 5 a použije-li se etanolu nebo etyljodidu, vyrobí se tato sloučenina:

etylester 2-trans-(2-/3-metoxyfenyl/etenyl)-3-etyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylové kyseliny, t.t. 123 až 125 °C.

P ř í k l a d 7

2-trans-(2-/2-metylfenyl/etenyl)-3-propyl-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylová kyselina (3,6 g) se zpracovává 8 hodin s 1-chlor-2-(dietylamino)etanem (2,7 g) a bezvodým uhličitěm draselným (2,8 g) v dimethylformamidu (40 ml) se míchání při teplotě 50 °C. Po zředění vodou se vysrážená látka odfiltruje a promyje vodou do neutrální reakce. Krystalizací z isopropylesteru se vyrobí 2,1 g 2-dietylaminoetylesteru 2-trans-(2-/2-metylfenyl/etenyl)-3-propyl-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylové kyseliny.

P ř í k l a d 8

2-trans-(2-/2,3-dimetoxyfenyl/etenyl)-3-etyl-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylová kyselina (1,2 g) se zpracovává 3 hodiny s tionylchloridem (0,6 ml) v dioxanu (20 ml) při teplotě varu reakční směsi. Směs se pak ve vakuu odpaří do sucha. Odparek se rozpustí v dioxanu (60 ml) a zpracovává se 20 hodin s 2-(dietylamino)etanolem (1,2 g) při teplotě místnosti. Po zředění vodou se sraženina odfiltruje, rozpustí v acetonu (100 ml) a zpracuje se se stechiometrickým množstvím kyseliny chlorovodíkové v éteru. Sraženina se odfiltruje, promyje etyléterem a rozpustí se ve vodě.

Alkalizací uhličitěm draselným, filtrací a krystalizací z acetonu se vyrobí 0,6 g 2-(dietylamino)-etylesteru 2-trans-(2-/2,3-dimetoxyfenyl/etenyl)-3-etyl-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylové kyseliny, t.t. 148 až 150 °C.

P ř í k l a d 9

Trimetylsulfoxoniumjodid (2,3 g) se zpracovává po dobu 1 hodiny s 50% hydridem sodným (0,5 g) v dimetylformamidu (30 ml) za míchání při teplotě místnosti. Potom se k tomuto roztoku přidá roztok 2-(dietylamino)etylésteru 2-trans-(2-/2,3-dimetoxyfenyl/etenyl)-3-etyl-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylové kyseliny (3,5 g) v dimetylformamidu (20 ml). Směs se nechá reagovat 90 minut při teplotě místnosti za míchání. Potom se směs zředí vodou a extrahuje se etylacetátem. Organická vrstva se promyje vodou a ve vakuu se odpaří dosucha. Odparek (2,9 g) se vyčistí na sloupci silikagelu při eluování acetonem.

Vyrobí se 1,9 g 2-(dietylamino)etylésteru 2-trans-(2-/2,3-dimetoxyfenyl/etenyl)-3-etyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylové kyseliny, olej.

NMR spektrum (DMSO- d_6): δ : 0,97 (t, $-N \begin{array}{l} \text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{array}$), 0,95 až 1,30 (m, 6,7-metylenový

proton s $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$),

2,54 (q, $-N \begin{array}{l} \text{CH}_2-\text{CH}_3 \\ \text{CH}_2-\text{CH}_3 \end{array}$), 2,70 (t, $-\text{OCH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} <$), 2,4 až 2,8 (m, 6,7-metylenový

proton s $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$), 3,88 (s, $-\text{OCH}_3$), 3,81 (s, $-\text{OCH}_3$), 4,22 (t, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N} <$), 4,78 (dd, C-6 proton), 6,38 (d, C-9 proton), 7,18 (d, C-8 proton), 7,39 (d, H_β -vinylový proton), 8,07 (H_α -vinylový proton, 7,18 až 7,46 (m, fenylové protony).

P ř í k l a d 10

2-trans-(2-/2-metylfenyl/etenyl)-3-propyl-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylová kyselina (5 g) se zpracovává s hydrogenuhlíčitánem sodným (1,25 g) ve vodě (15 ml) při 80 °C tak dlouho, dokud zpracování není kompletní. Ochlazením na 5 °C vznikne sraženina, která se odfiltruje a promyje ledovou vodou. Vyrobí se tak sodná sůl 2-trans-(2-/2-metylfenyl/etenyl)-3-propyl-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylové kyseliny, t.t. vyšší než 300 °C (3,9 g).

Analogickým postupem se vyrobí tyto sloučeniny:

sodná sůl 2-trans-(2-fenyletenyl)-3-metyl-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylové kyseliny, t.t. vyšší než 300 °C a

sodná sůl 2-trans-(2-/3-metoxyfenyl/etenyl)-3-etyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylové kyseliny, t.t. vyšší než 300 °C (rozkl.).

P ř í k l a d 11

2-trans-(2-/3-metoxyfenyl/etenyl)-3-etyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylové kyseliny (1,2 g) se nechá reagovat s tionylchloridem (0,6 ml) v dioxenu (12 ml) pod zpětným chladičem 1 hodinu a potom se směs odpaří do sucha ve vakuu. Odparek se nechá reagovat s přebytkem metanolu za teploty 50 °C po dobu 30 minut, potom se roztok odpaří ve vakuu a odparek zředí ledovou vodou. Filtrací sraženiny se získá 1,2 g metylesteru 2-trans-(2-/3-metoxyfenyl/etenyl)-3-etyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylové kyseliny, t.t. 143 až 146 °C.

P ř í k l a d 12

Následujícím způsobem se vyrábějí tablety, z nichž každá má hmotnost 150 mg a obsahuje 50 mg účinné složky:

Složení (pro 10 000 tablet):

2-trans-(2-/3-metoxifyfenyl/etenyl)-3-etyl-6,7-	
-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-	
-7-karboxylová kyselina	500 g
laktóza	710 g
kukuřičný škrob	237,5 g
mastek ve formě prášku	37,5 g
steáráť hořečnatý	15 g

2-trans-(2-/3-metoxifyfenyl/etenyl)-3-etyl-6,7-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-karboxylová kyselina, laktóza a polovina kukuřičného škrobu se spolu smíchají. Směs se pak protluče sítem s otvory o velikosti 0,5 mm. V teplé vodě (180 ml) se suspenduje kukuřičný škrob (18 g). Získaná pasta se použije pro granulaci prášku. Granule se vysuší, rozetřou se na sítu o velikosti ok 1,4 mm, pak se přidá zbývající množství škrobu, mastek a steáráť hořečnatý a vše se pečlivě promíchá. Vyrobit se tablety o průměru 8 mm.

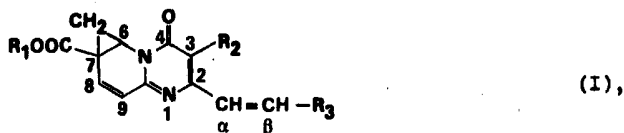
Příklad 13

Aerosolový prostředek

2-trans-(2-/3-metoxifyfenyl/etenyl)-3-etyl-6,7-	
-metylen-4-oxo-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-7-	
-karboxylová kyselina	2 %
etanol	10 %
lecithin	0,2 %
směs dichlorfluormetanu a dichlortetra-	
fluormetanu (směs v poměru 70:30)	do 100 %

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

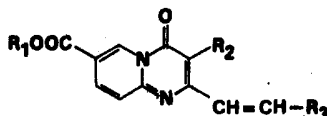
Způsob výroby substituovaných pyrido(1,2-a)pyrimidinů obecného vzorce I



v němž

- R_1 znamená atom vodíku, metylovou, etylovou nebo dietylaminoetylovou skupinu,
 R_2 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,
 R_3 znamená tienylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, která může být popřípadě substituována chlorem, jednou nebo dvěma metylovými skupinami nebo jednou až třemi alkoxy-skupinami s 1 až 2 atomy uhlíku,

a jejich farmaceuticky přijatelných solí, vyznačující se tím, že se cyklopropanuje sloučenina obecného vzorce IV



v němž

R_1 , R_2 a R_3 znamenají jak shora uvedeno, nebo její sůl, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I,

a popřípadě se získaná sloučenina obecného vzorce I, kde R_1 značí vodík, převede na jinou sloučeninu obecného vzorce I v rámci dalších významů R_1 výše uvedených a/nebo sloučenina obecného vzorce I převede na farmaceuticky přijatelnou sůl a/nebo sůl převede na volnou sloučeninu a/nebo směs isomerů rozdělí na jednotlivé isomery.