



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

241496

(11) (B2)

(22) Přihlášeno 28 04 79
(21) (PV 5279-83)

(40) Zveřejněno 22 08 85

(45) Vydáno 15 09 87

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 471/04
//A 61 K 31/505

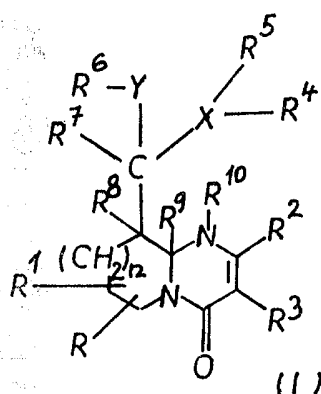
(72) Autor vynálezu HERMECZ ISTVÁN dr. dipl. ing.; MÉSZÁROS ZOLTÁN dr. dipl. ing.; BITTER ISTVÁN dr. dipl. ing.; HORVÁTH ÁGNES dipl. ing.; VASVÁRI LELLE dipl. chem., BUDAPEŠŤ (MLR)

(73) Majitel patentu CHINOIN GYÓGYSZER ÉS VEGYÉSZETI TERMÉKEK GYÁRA RT., BUDAPEŠŤ (MLR)

(54) Způsob výroby nových kondenzovaných derivátů pyrimidinu

1

Vynález se týká způsobu výroby nových kondenzovaných derivátů pyrimidinu obecného vzorce I



kde

R, R¹ a R² nezávisle na sobě znamenají vodík nebo C₁- až C₄-alkyl, R³ znamená vodík, C₁- až C₄-alkyl, karboxyskupinu nebo karboxylát alkalického kovu, alkoxykarbonyl se 2 až 5 atomy uhlíku, karbamoyl, kyanoskupinu nebo



2

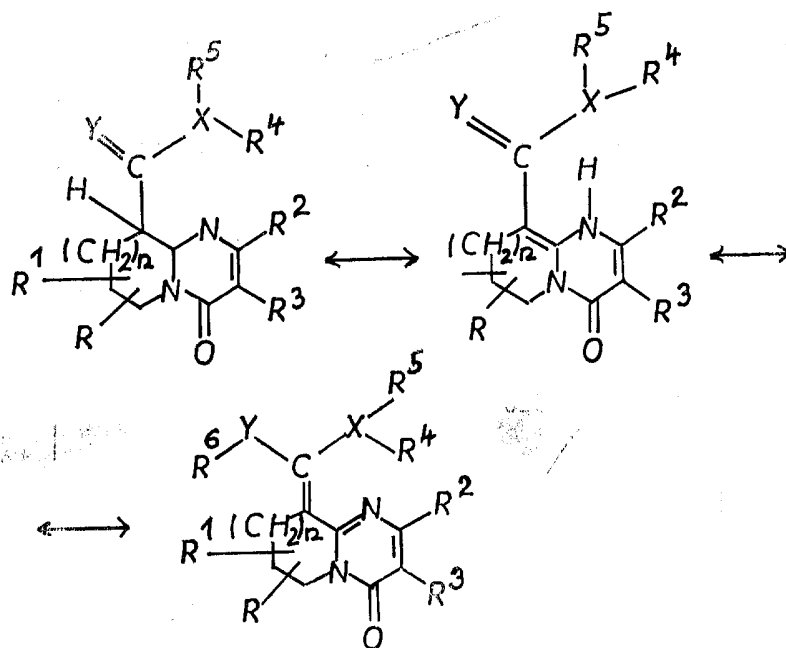
Y reprezentuje kyslík nebo síru a
X dusík a
n znamená 0 nebo 1 a

a) v případě, kdy R¹⁰ znamená vodík a R⁹ a R⁸, jakož i R⁶ a R⁷ představují nyní společně další vazbu, R⁴ znamená chloracetyl, C₁- až C₄-alkyl nebo popřípadě atomem halogenu, C₁ až C₄-alkylem nebo C₁- až C₄-alkoxyskupinou substituovanou fenylovou skupinu a R⁵ vodík nebo C₁- až C₄-alkyl, nebo

b) v případě, kdy R⁶ a R⁷, jakož i R⁹ a R¹⁰ představují nyní společně další vazbu a R⁸ je vodík, R⁴ a R⁵ mají stejný význam jako v odstavci a), nebo

c) v případě, kdy R⁷ a R⁸, jakož i R⁹ a R¹⁰ představují právě společně další vazbu, R⁴ a R⁵ mají význam uvedený v odstavci a) a R⁶ je vodík nebo C₁- až C₄-alkyl, jakož i jejich opticky aktivních antipodů a jejich solí.

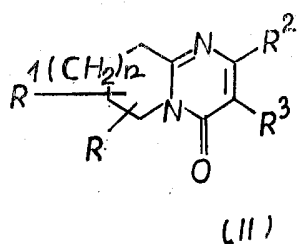
Část sloučenin obecného vzorce I vykazuje cennou biologickou aktivitu, jiná část se může používat jako výchozí látka pro výrobu cenných biologicky aktivních sloučenin. Vyrobené sloučeniny obecného vzorce I se mohou vyskytovat ve třech tautomerních formách:



Závisí na přítomných substituentech zda převažuje jedna z tautomerních forem, nebo eventuálně tvoří dvě tautomerní formy rovnovážnou směs v množství prokazatelném i spektroskopickými metodami. Mezi jednotlivými tautomerními formami je možná i geometrická Z—E isomerie. Vynález zahrnuje i výrobu možných geometrických isomerů racemických nebo opticky aktivních forem sloučenin obecného vzorce I.

Je již známo, že se deriváty 2-methyl-4-oxo-6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-9-karboxylové kyseliny mohou vyrobit katalytickou hydrogenací odpovídajících nenasyčených sloučenin [J. Het. Chem. 13, [1976]].

Podstata způsobu podle vynálezu spočívá v tom, že se sloučenina obecného vzorce II



kde

R, R¹, R², R³ a n jsou definovány jako shora, se nechá zreagovat se sloučeninou obecného vzorce III



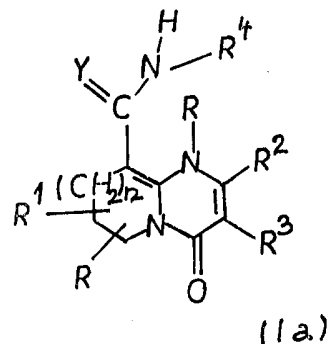
kde

R⁴ a Y mají shora uvedený význam a po-

případě se získaná sloučenina obecného vzorce I převede v jinou sloučeninu obecného vzorce I a/nebo se převede ve farmaceuticky vhodnou sůl nebo se ze své soli uvolní a/nebo se popřípadě získaný racemát obecného vzorce I rozdělí ve své opticky aktivní antipody.

S překvapením bylo totiž zjištěno, že ta methylenová skupina sloučeniny obecného vzorce II, která vzhledem k atomům dusíku zaujímá polohu β, vykazuje aktivní vodíkové atomy, které se účastní elektrofilních substitučních reakcí.

Při reakci podle vynálezu se sloučenina obecného vzorce II nechá zreagovat bez rozpouštědla nebo v přítomnosti inertního rozpouštědla s isokyanátem nebo isothio- kyanátem obecného vzorce III. V případě, že se pracuje v přítomnosti rozpouštědla vyloučí se primárně vytvořená sloučenina obecného vzorce Ia



ve kterém R, R¹, R², R³, R⁴, Y a n jsou definovány jako shora, z reakční směsi a může se oddělit filtrací. V případě, že se vytvo-

řená sloučenina obecného vzorce Ia ze směsi nevyloučí, pak se tato zahustí za sníženého tlaku a získaný zbytek se překrystaluje z vhodného rozpouštědla.

Když se pracuje bez rozpouštědla, pak se reakční směs může po ukončení reakce překrystalovat ze vhodného rozpouštědla. Reakce se provádí s výhodou v přítomnosti Lewisovy báze při teplotě 0 až 250 °C. Reakční teplota závisí na výchozích látkách.

Na 1 mol sloučeniny obecného vzorce II se použije 1 až 3 moly sloučeniny obecného vzorce III.

V popisu se pod pojmem C_1 - až C_4 -alkyl rozumí alkylová skupina s lineárním nebo rozvětveným řetězcem. Výraz substituovaná fenylová skupina znamená, že tato skupina je substituována jednou nebo vícekrát atomem halogenu, C_1 - až C_4 -alkylem nebo C_1 - až C_4 -alkoxyskupinou, přičemž tyto substituenty mohou být stejné nebo různé. Alkoxyskupina s 1 až 4 atomy uhlíku zahrnuje alkoxyskupiny s lineárním a rozvětveným řetězcem.

Heterocyklické sloučeniny obecného vzorce II, používané jako výchozí látky, se mohou vyrobit metodami, popsanými v maďarských patentech č. 156 119, 158 089, 162 384, 162 373, 166 577 a v nizozemské patentové přihlášce č. 7 212 286, zatímco sloučeniny obecného vzorce III a činidla používaná pro jejich výrobu jsou komerční produkty.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou, jestliže mají karboxylovou skupinu tvořit soli s alkalickými kovy, například sodné nebo draselné soli, s kovy alkalických zemin, například vápenaté a hořečnaté soli nebo s organickými aminy (například triethylaminem).

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou používat především jako farmaceutické meziprodukty. Sloučeniny se mohou nechat zreagovat s aryldizoniovými solemi a převést v deriváty pyrido[1,2-a]pyrimidinu substituované v poloze 9 hydrazonovou skupinou, kteréžto deriváty jsou konečnými pro-

dukty, vykazujícími řadu farmaceutických účinků, například antialergický účinek.

Několik zástupců sloučenin obecného vzorce I jsou samy o sobě PG-antagonisty, vykazují dále analgetický, antiarteriosklerotický, transquilizační nebo jiný účinek.

Jestliže se sloučeniny obecného vzorce I používají jako farmaceutické účinné látky, lze v závislosti na oblasti použití podávat pacientům dávku 1 až 1 500 mg pro die jednou deně nebo rozděleně ve více jednotlivých dávkách.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou formulovat na dražé, tablety, suspenze, injekce, kapsle, prášky, čípky, nebo na jiné formy, přičemž lze přidávat i látky podporující rozpad a nosiče.

Vynález bude blíže vysvětlen následujícími příklady, aniž by se tím vynález omezil pouze na tyto příklady.

Příklady 1 až 4

Do roztoku 0,05 molu pyrido[1,2-a]pyrimidinu obecného vzorce II v dichlormethanu se přikape 0,055 molu isokyanátu při teplotě místnosti. Reakční směs se zahřívá 10 hodin k varu a 2 dny se nechá stát při teplotě místnosti, načež se rozpouštědlo oddestiluje. Zbytek se překrystaluje z ethanolu. Vyrobené sloučeniny, jejich fyzikálně-chemická data a odpovídající výchozí produkty jsou uvedeny v tabulce 1.

Příklady 5 až 9

Směs 23,6 g 3-ethoxykarbonyl-6-methyl-4-oxo-4-H-pyrido[1,2-a]pyrimidinu a 0,1 molu isokyanátu se míchá 72 hodin při 40 až 50 stupních Celsia. Vytvořená hustá, viskózní reakční směs se suspenduje ve 200 ml ethanolu, zfiltruje a zbytek se promyje ethanol. Když se reakce provádí za použití n-butyliisokyanátu, pracuje se při 80 až 100 stupních Celsia. Vyrobené sloučeniny obecného vzorce I, jejich fyzikálně-chemická data a použité sloučeniny obecného vzorce III jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 1

příklad č.	výchozí látka vzorce II	isokyanát	produkt	výtěžek %	teplota tání °C
1	3-ethoxykarbonyl-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin	fenyliso- kyanát	3-ethoxykarbonyl-6-methyl-9-[N-fenylaminokarbonyl]-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin	46	200—201
2	3-ethoxykarbonyl-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin	chlorace- tyliso- kyanát	3-ethoxykarbonyl-6-methyl-9-(chloracetylaminokarbonyl)-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin	74	158—160
3	3-ethoxykarbonyl-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin	tosyliso- kyanát	3-ethoxykarbonyl-6-methyl-9-(tosylaminokarbonyl)-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin	80	182—183
4	3-aminokarbonyl-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin	tosyliso- kyanát	3-[(tosylaminokarbonyl)-aminokarbonyl]-6-methyl-9-(tosylaminokarbonyl)-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin	49	164

pokračování tabulky 1

příklad č.	empirický vzorec	C %	elementární analýza vypočteno nalezeno	
			H %	N %
1	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₄	64,21 63,95	5,95 5,81	11,83 11,65
2	C ₁₅ H ₁₈ N ₃ O ₅ Cl	50,63 51,02	5,06 5,02	11,80 11,63
3	C ₂₀ H ₂₃ N ₃ O ₆ S	55,42 55,92	5,35 5,30	9,69 9,72
4	C ₂₆ H ₂₇ N ₅ O ₈ S ₂	51,90 52,28	4,52 4,48	11,64 11,51

Na 1 mol výchozí látky se používá 2,1 molu isokyanátu

Tabulka 2

příklad č.	isokyanát	produkt	výtěžek %	teplota tání °C	empirický vzorec
5	n-butyl- isokyanát	3-ethoxykarbonyl-6-methyl-9-[(n-butylamino)karbonyl]-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin	35	152—155	C ₁₇ H ₂₅ N ₃ O ₄
6	fenyliso- kyanát	3-ethoxykarbonyl-6-methyl-9-[(fenylamino)karbonyl]-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin	74	198—200	C ₁₉ H ₂₁ N ₃ O ₄
7	4-chlor- fenyliso- kyanát	3-ethoxykarbonyl-6-methyl-9-[(4-chlorfenylamino)karbonyl]-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin	82	206—210	C ₁₉ H ₂₀ N ₃ O ₄ Cl
8	3-chlor- fenyliso- kyanát	3-ethoxykarbonyl-6-methyl-9-[(3-chlorfenylamino)karbonyl]-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin	78	194—198	C ₁₉ H ₂₀ N ₃ O ₄ Cl
9	3,4-di- chlor- fenyliso- kyanát	3-ethoxykarbonyl-6-methyl-9-[(3,4-dichlorfenylamino)karbonyl]-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin	79	208—212	C ₁₉ H ₁₉ N ₃ O ₄ Cl ₂

pokračování tabulky 2

příklad č.	elementární analýza		
	vypočteno nalezeno		
	C %	H %	N %
5	60,90	7,47	12,52
	60,25	7,41	12,40
6	žádné snížení teploty tání s produktem příkladu 20		
7	58,50	5,13	10,78
	58,10	5,07	10,59
8	58,50	5,13	10,78
	58,21	5,05	10,61
9	53,80	4,48	9,90
	53,28	4,40	9,78

Příklad 10

Směs 2,0 g 3-aminokarbonyl-2,6-dimethyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]-pyrimidinu a 2,2 g fenylisokyanátu se zahřívá na 80 °C a získaný roztok se míchá při 50 až 60 °C. Reakční směs se po ochlazení zpracuje 30 ml éteru, vyloučené krystaly se rozpustí v ethanolu a roztok se zfiltruje, poté se filtrát za účelem krystalizace postaví do chladničky, vyloučené krystaly se odfiltrují a promyjí etanolem. Získá se 1,4 g 3-aminokarbonyl-9-(fenylaminokarbonyl)-2,6-dimethyl-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinu. Teplota tání 187 až 188 °C.

Analýza pro $C_{18}H_{20}N_4O_3$:

vypočteno:

63,51 % C, 5,92 % H, 16,46 % N,

nalezeno:

63,49 % S, 6,00 % H, 16,26 % N.

Příklad 11

1,6 g hydroxidu draselného se rozpustí ve 20 ml ethanolu. K etanolicému roztoku hydroxidu draselného se přidá etanolicý roztok 3,6 g 3-ethoxykarbonyl-9-(fenylaminokarbonyl)-6-methyl-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinu. Reakční směs se zahřívá 30 hodin k varu a po ochlazení se vyloučené krystaly odfiltrují, promyjí chloroformem a vysuší. Získá se 3,1 g kalium-9-(fenylaminokarbonyl)-6-methyl-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-karboxylátu, který taje za rozkladu při 276 až 280 °C.

Analýza pro $C_{17}H_{16}N_3O_4K$:

vypočteno:

55,88 % C, 4,41 % H, 11,50 % N,

nalezeno:

56,02 % C, 4,50 % H, 11,42 % N.

Příklad 12

3,1 g kalium-9-(fenylaminokarbonyl)-6-methyl-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-

-a]pyrimidin-3-karboxylátu se rozpustí za zahřívání ve 250 ml vody. Hodnota pH roztoku se nastaví při 40 až 50 °C 38 (hmot./obj.) % roztokem kyseliny chlorovodíkové na 1.

Krystaly vyloučené z ochlazené směsi se odfiltrují, promyjí vodou a suší. Získá se 2,2 g krystalů, které se překrystalují z acetonitrilu. Získá se 9-(fenylaminokarbonyl)-3-karboxy-6-methyl-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin ve výtěžku 25 proc.

Analýza pro $C_{17}H_{17}N_3O_4$:

vypočteno:

62,37 % C, 5,24 % H, 12,84 % N,

nalezeno:

62,18 % C, 5,18 % H, 12,45 % N.

Příklad 13

0,416 g 3-ethoxykarbonyl-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrimidinu se rozpustí ve 4 ml benzenu a k tomuto roztoku se přidá 0,24 g fenylisokyanátu. Reakční směs se nechá stát 5 dní při teplotě místnosti, vyloučené krystaly se odfiltrují a promyjí benzenem. Získá se 0,50 g (76,5 %) 3-ethoxykarbonyl-8-(N-fenylaminokarbonyl)-4-oxo-1,4,6,7-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrimidinu, který taje při 240 až 241 °C.

Analýza pro $C_{17}H_{17}N_3O_4$:

vypočteno:

62,38 % C, 5,23 % H, 12,84 % N,

nalezeno:

62,51 % C, 5,15 % H, 12,90 % N.

Příklad 14

0,66 g 80% olejovité suspenze natriumhydridu se přidá k 50 ml benzenu, potom se po kapkách přidá roztok 4,72 g 3-ethoxykarbonyl-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinu v 15 ml benzenu. Po 30 minutách míchání se přidá roztok 2,96 g methylisokyanátu v 10 ml benzenu, a to během 10 minut při teplotě 25 až 35 °C.

Reakční směs se míchá 2 hodiny. Po přidavku 80 ml etheru se vyloučí sodná sůl 3-ethoxykarbonyl-6-methyl-9-(methylaminothiokarbonyl)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinu v olejovité formě. Rozpouštědlo se zdekantuje, zbytek se rozetře s éterem a suší ve vakuovém exsikátoru. Tímto způsobem se získá 3-ethoxykarbonyl-6-methyl-9-(methylaminothiokarbonyl)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinu ve formě sodné soli.

Příklad 15

K sodné soli 3-ethoxykarbonyl-6-methyl-9-(methylaminothiokarbonyl)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinu, vyrobené podle příkladu 14, se přidá 15 ml acetonu, potom 130 ml vody a hodnota pH získaného roztoku se nastaví pomocí kyseliny octové na 3 až 4. Vyloučené krystaly se odfiltrují, promyjí vodou, suší a překrystalují z ethanolu. Získá se 3,2 g (52 %) 3-ethoxykarbonyl-6-methyl-9-(methylaminothiokarbonyl)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinu. Teplota tání je 199 až 200 °C.

Analýza pro $C_{14}H_{19}N_3O_3S$:

vypočteno:

54,35 % C, 6,19 % H, 13,58 % N,

nalezeno:

54,54 % C, 6,18 % H, 13,72 % N.

Příklad 16

0,66 g 80% olejovité suspenze natriumhydridu se přidá k 50 ml benzenu, potom se po kapkách přidá roztok 4,72 g 3-ethoxykarbonyl-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinu v 15 ml benzenu. Po 30 minutách míchání se přidá během 10 minut při teplotě 25 až 35 °C roztok 5,4 g fenylisothiokyanátu v 10 ml benzenu. Reakční směs se míchá 2 hodiny. Po přidavku 80 ml éteru se vyloučí vytvořená sodná sůl 3-ethoxykarbonyl-6-methyl-9-(fenylaminothiokarbonyl)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinu v olejovité formě. Rozpouštědlo se zdekantuje, zbytek se rozetře s etherem a suší ve vakuovém exsikátoru. Tímto způsobem se získá sodná sůl 3-ethoxykarbonyl-6-methyl-9-(fenylaminothiokarbonyl)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinu.

Výtěžek 6,1 g (76 %).

Příklad 17

K sodné soli 3-ethoxykarbonyl-6-methyl-9-(fenylaminothiokarbonyl)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinu, vyrobeného podle příkladu 16, se přidá 15 ml acetonu a 130 ml vody a pH hodnota získaného roztoku se nastaví pomocí kyseliny oc-

tové na 3 až 4. Vyloučené krystaly se odfiltrují, promyjí vodou, suší a překrystalují z acetonitrilu. Získá se 3,2 g (52 %) 3-ethoxykarbonyl-6-methyl-9-(fenylaminothiokarbonyl)-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinu. Teplota tání 173 až 175 stupňů Celsia.

Analýza pro $C_{19}H_{21}N_3O_3S$:

vypočteno:

61,44 % C, 5,70 % H, 11,31 % N,

nalezeno:

61,75 % C, 5,57 % H, 11,40 % N.

Příklad 18

Postupuje se jako v příkladech 5 až 9, avšak jako isokyanát se použije 4-methoxyfenylisokyanát. Získá se 3-ethoxykarbonyl-9-[(N-4-methoxyfenyl)aminokarbonyl]-6-methyl-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidinu, výtěžek 52 %, teplota tání 183 až 184 °C.

Analýza pro $C_{20}H_{23}N_3O_5$:

vypočteno:

62,33 % C, 6,02 % H, 10,90 % N,

nalezeno:

62,45 % C, 6,00 % H, 10,85 % N,

Příklad 19

Postupuje se jako v příkladech 5 až 9, avšak jako výchozí látky se použije 3-methoxykarbonyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin a fenylisokyanát. Získá se 3-methoxykarbonyl-9-(fenylaminokarbonyl)-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin, výtěžek: 71 %, teplota tání 173 až 175 °C.

Analýza pro $C_{17}H_{17}N_3O_4$:

vypočteno:

62,38 % C, 5,24 % H, 12,84 % N,

nalezeno:

62,47 % C, 5,21 % H, 12,79 % N.

Příklad 20

Postupuje se jako v příkladech 5 až 9. Avšak jako výchozí látky se použije 3-methoxykarbonyl-6-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin a fenylisokyanát. Získá se 3-methoxykarbonyl-9-(fenylaminokarbonyl)-6-methyl-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin, výtěžek: 74 %. Teplota tání 199 až 200 °C.

Analýza pro $C_{18}H_{19}N_3O_4$:

vypočteno:

63,33 % C, 5,61 % H, 12,31 % N,

nalezeno:

63,21 % C, 5,70 % H, 12,32 % N.

Příklad 21

Postupuje se stejně jako v příkladech 5 až 9, avšak jako výchozí látky se použije 3-ethoxykarbonyl-7-methyl-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin a fenylisokyanát a získá se 3-ethoxykarbonyl-9-(fenylaminokarbonyl)-7-methyl-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin.

Výtěžek 55 %, teplota tání 216 až 217 °C.

Analýza pro $C_{19}H_{21}N_3O_4$:

vypočteno:

64,21 % C, 5,95 % H, 11,83 % N,

nalezeno:

64,34 % C, 5,88 % H, 11,90 % N.

Příklad 22

Postupuje se analogicky jako v příkladech 11 a 12, avšak jako výchozí látka se použije 3-ethoxykarbonyl-9-[(4-methoxyfenyl)-aminokarbonyl]-6-methyl-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin, výtěžek 44 %.

Teplota tání 201 až 202 °C.

Analýza pro $C_{18}H_{19}N_3O_5$:

vypočteno:

60,50 % C, 5,36 % H, 11,67 % N,

nalezeno:

60,38 % C, 5,19 % H, 11,85 % N.

Příklad 23

10 mmolů 3-ethoxykarbonyl-6-methyl-9-[(methylaminothiokarbonyl)-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin], 10 mmolů octanu sodného a 3 ml methyljodidu se zahřívá v ethanolu 30 minut k varu a směs se za sníženého tlaku zahustí. Ke zbytku se přidá 10 ml vody a 60 ml diethyléteru. Po 20 minutách míchání se éterová fáze oddělí a po sušení a zfiltrování přes bezvodý síran sodný se směs zahustí až k opalescenci a při -20 °C nechá krystalovat.

Odfiltrované krystaly se překrystalují z éteru. Získá se 3-ethoxykarbonyl-6-methyl-9-[(methylthiomethylamino)methylen]-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin. Výtěžek 65 %, teplota tání 168 až 170 °C.

Analýza pro $C_{15}H_{20}N_3O_3S$:

vypočteno:

55,53 % C, 6,21 % H, 12,95 % N,

nalezeno:

56,01 % C, 6,06 % H, 12,78 % N.

Příklad 24

Postupuje se způsobem popsaným v pří-

kladu 23, avšak jako výchozí látka se použije 3-ethoxykarbonyl-6-methyl-9-[(ethylaminothiokarbonyl)-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin] a získá se 3-ethoxykarbonyl-6-methyl-9-[(methylthioethylamino)methylen]-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin ve výtěžku 53 proc. teplota tání 119 až 121 °C.

Analýza pro $C_{16}H_{22}N_3O_3S$:

vypočteno:

57,12 % C, 6,89 % H, 12,49 % N,

nalezeno:

57,40 % C, 7,01 % H, 12,42 % N.

Příklad 25

Postupuje se způsobem popsaným v příkladě 23, avšak jako výchozí látka se použije 3-ethoxykarbonyl-6-methyl-9-[(fenylaminothiokarbonyl)-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin]. Získá se 3-ethoxykarbonyl-6-methyl-9-[(methylthiofenylamino)methylen]-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin ve výtěžku 56 proc., teplota tání 110 až 112 °C.

Analýza pro $C_{20}H_{22}N_3O_3S$:

vypočteno:

62,46 % C, 5,77 % H, 10,93 % N,

nalezeno:

62,64 % C, 5,81 % H, 11,01 % N.

Příklad 26

3,2 g 3-ethoxykarbonyl-6-methyl-9-[(methylthiomethylamino)methylen]-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin se zahřívá ve 150 ml 5 (hmot./obj.) % kyseliny chlorovodíkové 30 minut k varu. Vyloučené krystaly se odfiltrují a suší ve vakuové sušicí pistolí nad kysličníkem fosforečným při teplotě varu toluenu. Získá se 2,3 g (73 %) 3-ethoxykarbonyl-9-(methylthiokarbonyl)-6-methyl-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin.

Teplota tání 170 až 172 °C.

Analýza pro $C_{14}H_{16}N_2O_4S$:

vypočteno: :

54,17 % C, 5,84 % H, 9,01 % N,

nalezeno:

53,95 % C, 5,90 % H, 8,94 % N.

Příklad 27

Postupuje se způsobem popsaným v příkladech 11 a 12, avšak jako výchozí látka se použije 3-ethoxykarbonyl-6-methyl-9-[(fenylaminothiokarbonyl)-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin] a získá se 9-(fenylaminothiokarbonyl)-3-karboxy-6-methyl-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido-

[1,2-a]pyrimidin ve výtěžku 58 %, teplota tání 119 až 121 °C (rozklad).

Analýza pro $C_{17}H_{17}N_3O_3S$:

vypočteno:

59,45 % C, 4,99 % H, 12,23 % N,

nalezeno:

59,03 % C, 5,03 % H, 12,31 % N.

Příklad 28

Postupuje se analogicky jako v příkladech 14 a 15, avšak jako isokyanát se po-

užije ethylisokyanát. Získá se 3-ethoxykarbonyl-6-methyl-9-(ethylaminothiokarbonyl)-4-oxo-6,7,8,9-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin ve výtěžku 32 %, který se překrystaluje z ethylacetátu a taje při 179 až 181 °C.

Analýza pro $C_{15}H_{21}N_3O_3S$:

vypočteno:

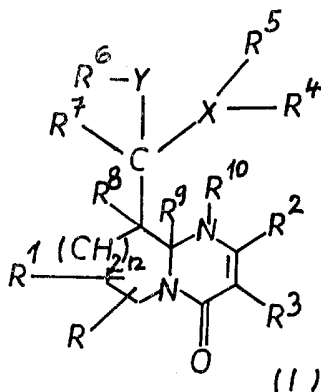
55,71 % C, 6,54 % H, 12,99 % N, 9,91 % S,

nalezeno:

55,60 % C, 6,42 % H, 13,07 % N, 9,95 % S.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových kondenzovaných derivátů pyrimidinu obecného vzorce I



kde

R, R¹ a R² nezávisle na sobě znamenají vodík nebo C₁- až C₄-alkyl, R³ znamená vodík, C₁- až C₄-alkyl, karboxyskupinu nebo karboxylát alkalického kovu, alkoxykarbonyl se 2 až 5 atomy uhlíku, karbamoyl, kyanoskupinu nebo



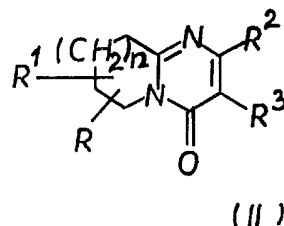
Y reprezentuje kyslík nebo síru a X dusík a n znamená 0 nebo 1 a

a) pro případ, kdy R¹⁰ znamená vodík a R⁹ a R⁸, jakož i R⁶ a R⁷ představují nyní společně další vazbu, R⁴ znamená chloracetyl, C₁- až C₄-alkyl, nebo popřípadě atomem halogenu, C₁- až C₄-alkylem nebo C₁- až C₄-alkoxyskupinou substituovanou fenylovou skupinou a R⁵ vodík nebo C₁- až C₄-alkyl, nebo

b) pro případ, kdy R⁶ a R⁷, jakož i R⁹ a R¹⁰ představují nyní společně další vazbu a

R⁸ je vodík, R⁴ a R⁵ mají stejný význam jako v odstavci a), nebo

c) pro případ, kdy R⁷ a R⁸, jakož i R⁹ a R¹⁰ představují právě společně další vazbu, R⁴ a R⁵ mají význam uvedený v odstavci a) a R⁶ je vodík nebo C₁- až C₄-alkyl, jakož i jejich opticky aktivních antipodů a jejich solí, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



kde

R, R¹, R², R³ a n mají shora uvedený význam, nechá zreagovat se sloučeninou obecného vzorce III



kde

R⁴ a Y mají shora uvedený význam a popřípadě získaná sloučenina obecného vzorce I se převede v jinou sloučeninu obecného vzorce I a/nebo se převede ve farmaceuticky vhodnou sůl nebo ze své soli uvolní a/nebo se popřípadě získaný racemát obecného vzorce I rozdělí ve své opticky aktivní antipody.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce provádí v přítomnosti Lewisovy kyseliny nebo báze při teplotě 0 až 250 °C.