

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 940591 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 940591

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D471/04
C07D221:00
C07D235:00

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 13.08.1992

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 09.02.1994

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 09.02.1994

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 13.06.2019

(86) Kansainvälinen hakemus - 13.08.1992 PCT/HU1992/000031
Internationell ansökan - International
application

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

13.08.1991 HU 6205/90

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Chinoin Gyoguszer es Vegyeszeti Termekek, 1-5 To utca 1045 Budapest IV, Hungary, UNKARI, (HU)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

- 1 •Hermecz, Istvan, Hungary, UNKARI, (HU)**
- 2 •Knoll, Jozsef, Hungary, UNKARI, (HU)**
- 3 •Sipos, Judit, Hungary, UNKARI, (HU)**
- 4 •Gyires, Klara, Hungary, UNKARI, (HU)**
- 5 •Horvath, Agnes, Budapest, UNKARI, (HU)**
- 6 •Vasvari, Lelle, Hungary, UNKARI, (HU)**
- 7 •Tardos, Laszlo, Hungary, UNKARI, (HU)**
- 8 •Balogh, Maria, Hungary, UNKARI, (HU)**
- 9 •Kapui, Zoltan, Hungary, UNKARI, (HU)**
- 10 •Papp, Ilona, Hungary, UNKARI, (HU)**

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

**Uudet 3-(substituoitu tetratsolyyli)-4-okso-4H-pyrido/1,2-a/pyrimidiin it, niiden suolat, niitä sisältävät farmaseuttiset
koostumukset ja nii den valmistusmenetelmä**

**Nya 3-(substituerade tetrazolyli)-4-oxo-4H-pyrido-/1,2-a/pyrimidiner, s alter därav, farmaceutiska kompositioner innehållande
dem och förfaran de för framställning av dem**

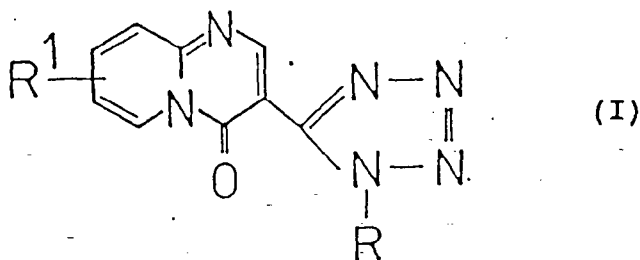
Uudet 3-(substituoitu tetratsolyyli)-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinit, niiden suolat, niitä sisältävät farmaseuttiset koostumukset ja niiden valmistusmenetelmä

5 Tämä keksintö koskee terapeuttisesti käyttökelpoisia uusia 3-(1-substituoitu-1H-tetratsol-5-yyli)-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinejä ja/tai 3-(2-substituoitu-2H-tetratsol-5-yyli)-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinejä, niiden suoloja, menetelmää niiden valmistamiseksi sekä
10 niitä sisältäviä farmaseuttisia koostumuksia. Nämä uudet yhdisteet voivat olla terapeuttisesti käyttökelpoisia kaikkein ensimmäiseksi mahaa suojaavina aineina haavauman hoidossa ja ehkäisyssä.

Tiedetään, että jotkut 4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-
15 4-onien edustajat aikaansaavat merkittävää antiallergista ja haavaumaa ehkäisevää aktiivisuutta (EP-patenttijulkaisut nrot 217 673 ja 218 423, BE-patenttijulkaisut nrot 873 197 ja 873 194 ja US-patenttijulkaisut nrot 4 122 274 ja 4 457 932). 9-metyyli-3-tetratsolyyli-4-okso-4H-pyrido-
20 [1,2-a]pyrimidiinin kaliumsuolan syktosuojaava (cycto-) aktiivisuus osoitettiin yksityiskohtaisemmin (Gastroenterology 1985, 88, 1354).

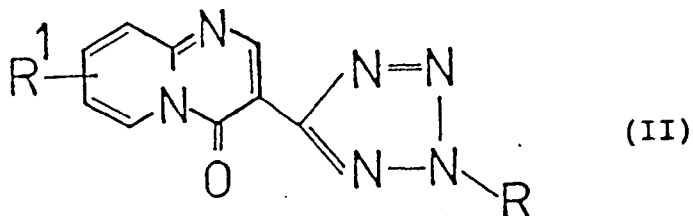
Keksintö perustuu odottamattomaan havaintoon, että
25 3-tetratsolyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinien tetratsolyyliryhmän happaman vetyatomien substituointi johtaa johdannaisiin, joilla on laajempi terapeuttinen spektri.

Erityisemmin keksintö koskee uusia 4-okso-4H-pyri-
do[1,2-a]pyrimidiinejä, joilla on yleinen kaava



ja/tai

5



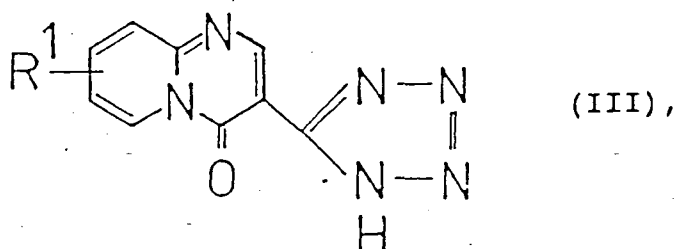
joissa

10 R tarkoittaa C₁₋₆-alkyyli-, C₃₋₆-alkenyyl-, C₃₋₆-alkynyyl-, C₃₋₇-sykloalkyyli-, C₁₋₄-alkoksykarbonyyliryhmää tai C₇₋₈-aralkyyliiryhmää, joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla halogeeniatomilla tai nitroryhmällä, R¹ tarkoittaa vetyatomia tai C₁₋₄-alkyyliiryhmää.

15 Tässä käytettynä: termi C₁₋₄-alkyyli tarkoittaa suora- tai haarautunut ketjuisia, alifaattisia, tyydyttyneitä hydrokarbyyliryhmiä (sellaisia kuten metyyli-, n-propyyli-, isopropyyli-, n-butyli-, isobutyli-, tert-butyli-, neopentyyliryhmä).

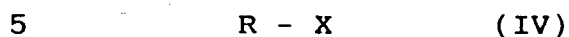
20 Yleisten kaavojen (I) ja (II) mukaisten yhdisteiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat tarkoittavat suoloja, jotka ovat muodostuneet alkalimetallien, maa-alkalimetallien kanssa tai happoadditiosuoloja, jotka ovat muodostuneet orgaanisten tai epäorgaanisten happojen kanssa.

25 Keksinnön toisen näkökulman mukaisesti tarjotaan menetelmä yleisten kaavojen (I) ja (II) mukaisten uusien yhdisteiden, joissa R ja R¹ ovat samat kuin edellä on määriteltä, sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, joka menetelmä käsittää yleisen
30 kaavan



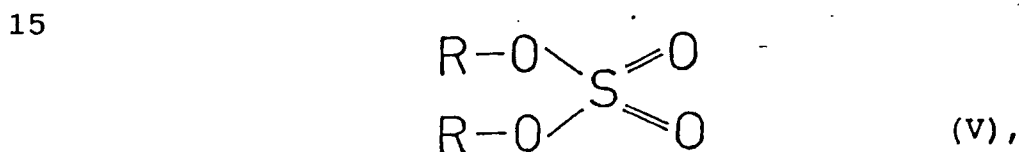
35

mukaisen 3-tetratsolyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiin, jossa R^1 on sama kuin edellä on määriteltä, saattamisen reagoimaan yleisen kaavan



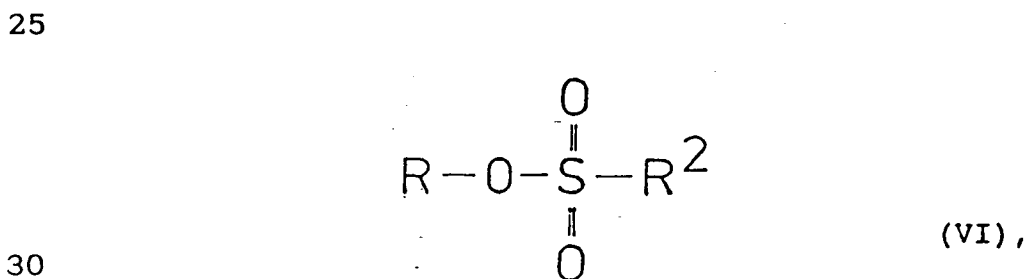
mukaisen halogenidin kanssa, jossa

R tarkoittaa C_{1-6} -alkyyli-, C_{3-6} -alkenyyli-, C_{3-6} -alkynyyli-,
 10 C_{3-7} -sykloalkyyli-, C_{1-4} -alkoksikarbonyyliryhmää tai C_{7-8} -
 aralkyyliiryhmää, joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla halogeeniatomilla tai nitroryhmällä ja
 X tarkoittaa kloori-, bromi- tai jodiatomia; tai yleisen kaavan



20 mukaisen sulfaatin kanssa, jossa

R tarkoittaa C_{1-6} -alkyyli-, C_{3-6} -alkenyyli-, C_{3-6} -alkynyyli-,
 C_{3-7} -sykloalkyyliiryhmää tai C_{7-8} -aralkyyliiryhmää, joka on
 mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla halogeeniatomilla tai nitroryhmällä; tai yleisen kaavan

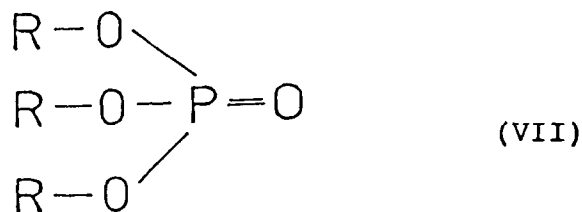


mukaisen sulfonaatin kanssa, jossa

R tarkoittaa C_{1-6} -alkyyli-, C_{3-6} -alkenyyli-, C_{3-6} -alkynyyli-,
 C_{3-7} -sykloalkyyliiryhmää tai C_{7-8} -aralkyyliiryhmää, joka on
 35 mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla halogeeniatomilla tai nitroryhmällä; tai yleisen kaavan

niatomilla tai nitroryhmällä ja R^2 tarkoittaa fenyyli-,
p-metyylifenyyli- tai metyyliiryhmää; tai yleisen kaavan

5



10 mukaisen fosfaatin kanssa, jossa
R tarkoittaa C_{1-6} -alkyyli-, C_{3-6} -alkenyyli-, C_{3-8} -alkynyyli-,
 C_{3-7} -sykloalkyyliiryhmää tai C_{7-8} -aralkyyliiryhmää, joka on
mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla halogeeni-
niatomilla tai nitroryhmällä; tai yleisen kaavan

15



mukaisen esterin kanssa, jossa
 R^3 tarkoittaa C_{1-4} -alkyyliiryhmää, X tarkoittaa kloori- tai
20 bromiatomia; ja n on 0 tai 1,
edullisesti liuottimen ja happoa sitovan aineen läsnäol-
lessa ja haluttaessa erottamalla näin saatu yleisten kaa-
vojen (I) ja (II) mukaisten isomeerien seos toisistaan
käyttämällä jotakin kromatografiamenetelmää tai kiteyttä-
25 mällä käyttämällä hyväksi isomeerien liukoisuuksien eroja
ja haluttaessa muuttamalla yleisten kaavojen (I) ja (II)
mukaiset isomeerit tai niiden seos suoloikseen ja halutta-
essa vapauttamalla ne suoloistaan ja muuttamalla ne toi-
seksi suolakseen tunnetulla tavalla.

30

Keksinnön mukaisessa valmistusmenetelmässä yleisen
kaavan (III) mukaiset yhdisteet käsitellään aineilla, jot-
ka sopivat R-osan liittämiseen. Näin ollen voidaan käyttää
yleisen kaavan (IV) mukaisia halogenideja, edullisesti
klorideja, bromideja tai jodideja, tai yleisen kaavan (V)
35 mukaisia sulfaatteja, yleisen kaavan (VI) mukaisia sulfo-

naatteja, yleisen kaavan (VII) mukaisia fosfaatteja ja yleisen kaavan (VIII) mukaisia estereitä. R-osan liittämisen voidaan suorittaa lämpötiloissa, jotka ovat välillä 20 - 250 °C, edullisesti liuottimen läsnäollessa. Lämpötila voidaan valita liuottimen mukaan. Reaktio voidaan edullisesti suorittaa happoa sitovan aineen läsnäollessa, näin ollen voidaan käyttää alkalihydroksideja, edullisesti natriumhydroksidia, kaliumhydroksidia, tai maa-alkalimetallihydroksideja, edullisesti kalsiumhydroksidia, magnesiumihydroksidia, tai alkalikarbonaatteja, edullisesti natriumkarbonaattia, kaliumkarbonaattia, kaliumvetykarbonaattia. Haluttaessa reaktio voidaan suorittaa käyttämällä yleisen kaavan (III) mukaisten yhdisteiden alkalimetalli- tai maa-alkalimetallisuoloja.

Liuottimena voidaan käyttää ylimäärin yleisten kaavojen (IV), (V), (VI) tai (VII) mukaisia yhdisteitä, edelleen voidaan käyttää alkoholeja (esim. etanoli, propanoli), ketoneja (esim. asetoni, metyylietyyliketoni), dipolaarisia aproottisia liuottimia, sellaisia kuten dimetyylliformamidi, dimetyylisulfoksidi, heksametyylifosfor-triamidi, asetonitriili, nitrometaani, aromaattiset hiilivedyt (esim. bentseeni) tai halogenoidut hiilivedyt (esim. klooribentseeni, kloroformi) ja edellä esitettyjen liuottimien seosta. Liuottimet voivat sisältää valinnaisen määrän vettä.

Lähtöaineet typpisilta-asemayhdisteet ovat tunnettuja aineita (US-patenttijulkaisu nro 4 122 274).

Yleisten kaavojen (I) ja (II) mukaisten yhdisteiden toksisuus on matala, yleensä niiden oraaliset LD₅₀-arvot ovat korkeampia kuin 250 mg/kg rotissa ja hiirissä.

Yleisten kaavojen (I) ja (II) mukaisilla yhdisteillä ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävillä suoloilla on merkittävä mahaa suojaava vaikutus ja ne aikaansaavat suojaavan ja parantavan (terapeuttisen) vaikutuksensa sekä vatsaan että ohutsuoleen. Yleisten kaavojen (I) ja (II)

mukaisten yhdisteiden aktiivisuus osoitettiin standardiko-
keissa, jotka on yleisesti hyväksytty antiulserogeenisen
vaikutuksen määrittämiseksi. Yleisten kaavojen (I) ja (II)
mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää erikseen tai niiden
5 isomeerisen seoksen muodossa farmaseuttisten valmisteiden
aktiivisena komponenttina.

Esimerkkinä, keksinnön mukaisten yhdisteiden suo-
jaava vaikutus mahahaavaa vastaan, joka oli indusoitu
0,5 ml:lla 1:0,02 tilavuussuhteista 96 %:isen etanolin ja
10 kloorivetyhapon seosta, havainnollistetaan taulukossa 1.
[Menetelmä, katso: Gastroenterology 77, 433 (1979)]

Taulukko 1

5 Keksinnön mukaisten yhdisteiden suojaava vaikutus
 96 %:isella etanolilla, joka sisältää kloorivety-
 happoa, indusoitua mahan limakalvon leesiota vas-
 taan rotissa

	Yhdiste	ID ₅₀	
	ID ₅₀ oraalisesti	mg/kg oraali- sesti	M/kg
10	3-(1-isopropyyli-1H-tetratsol- 5-yyli)-9-metyyli-4-okso-4H- pyrido[1,2-a]pyrimidiini	0,34	1,25
15	3-(2-isopropyyli-2H-tetratsol- 5-yyli)-9-metyyli-4-okso-4H- pyrido[1,2-a]pyrimidiini	0,23	0,85
20	3-(2-isopropyyli-2H-tetratsol- 5-yyli)-4-okso-4H-pyrido- [1,2-a]pyrimidiini	2,2	8,5
25	3-(2-butyli-2H-tetratsol-5-yy- li)-9-metyyli-4-okso-4H-pyrido- [1,2-a]pyrimidiini	2,0	7,0
30	3-(allyyli-2H-tetratsol-5-yy- li)-9-metyyli-4-okso-4H-pyrido- [1,2-a]pyrimidiini	2,9	11,0
	3-(2-propyyli-2H-tetratsol-5-yy- li)-9-metyyli-4-okso-4H-pyrido- [1,2-a]pyrimidiini	0,05	0,18

Keksinnön mukaisten yhdisteiden, jotka on esitetty esimerkkeinä, teho indometasiinilla indusoitua haavaumaa vastaan [Arch. Int. Pharmacodyn 117, 113 (1964)] on esitetty taulukossa 2.

5

Taulukko 2

Indometasiinilla indusoidun mahan limakalvon leesion inhibitio rotissa

Yhdiste	ID ₅₀	
	ID ₅₀ oraalisesti	mg/kg oraalisesti
3-(2-isopropyyli-2H-tetratsol-5-yyli)-9-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini	2,6	9,6
3-(2-allyyli-2H-tetratsol-5-yyli)-9-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini	2,5	9,3
3-(2-isopropyyli-2H-tetratsol-5-yyli)-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini	4,0	15,6
3-(2-propyyli-2H-tetratsol-5-yyli)-9-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini	5,5	20,3

30

Yhdisteiden indometasiinilla indusoidun pohjukais-suolen haavauman rotassa muodostumista inhiboivan tehon osoittamiseksi 3-(2-propyyli-2H-tetratsol-5-yyli)-9-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinin teho esitetään esimerkkinä.

35

Tsuromin (J. Pharm. Dyn. 1980, 3, 659) menetelmän mukaan yhdistettä annettiin rotille annoksena 50 mg/kg neljänä peräkkäisenä päivänä. Toisena päivänä 15 mg/kg:n oraallinen annos indometasiinia annettiin rotille. Haavau-

5 man muodostuminen määritettiin ohutsuolessa kolmantena päivänä indometasiinin antamisen jälkeen. Verrattuna kont-

rolliin keksinnön mukainen yhdiste aikaansai 20 %:n inhi-

bition haavauman muodostumiseen sekä myös 100 %:n inhibi-

tion indometasiinin aiheuttamaan kuolleisuuteen.

10 Tunnettu yhdiste 9-metyyli-3-(5-tetratsolyyli)-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinin kaliumsuola ei ehkäissyt indometasiinilla indusoitua gastrointestinaalista haavautumista.

Yleisten kaavojen (I) ja (II) mukaisia yhdisteitä

15 tai niiden suoloja voidaan käyttää terapeuttisesti sellaisten koostumuksien muodossa, jotka sisältävät aktiivista aineosaa seoksena inerttien kiinteiden tai nestemäisten orgaanisten tai epäorgaanisten kantajien kanssa. Nämä koostumukset voidaan valmistaa käyttämällä farmaseut-

20 sessa teollisuudessa hyvin tunnettuja menetelmiä.

Koostumukset voidaan formuloida oraalista tai parenteraalista käyttöä varten esimerkiksi tablettien, rakeiden, kapseleiden muotoon tai niiden muunnelmiin, joiden vapauttaminen on pitkittynyt. Koostumukset voivat sisältää

25 sopivia, kiinteitä laimentimia tai kantajia, steriilejä, vesipitoisia liuottimia tai ei-toksisia orgaanisia liuottimia. Koostumukset oraalista käyttöä varten voidaan täydentää makeutus- tai flavori- (aromatisoivilla) aineilla, jotka ovat sopivia tähän tarkoitukseen.

30 Tabletit oraalista käyttöä varten voivat sisältää kantajia, sellaisia kuten laktoosi, natriumsitraatti tai kalsiumkarbonaatti, disintegroivia aineita, sellaisia kuten tärkkelys tai algiinihappo ja liukastavia aineita, sellaisia kuten talkki, natriumlauryylisulfaatti tai mag-

35 nesiumstearaatti. Kantaja kapseleissa voi olla esim. lak-

toosi tai polyetyleeniglykoli. Vesipitoiset suspensiot voivat sisältää emulgoivia tai suspendoivia aineita. Suspension laimennin orgaanisessa liuottimessa voi olla glyseroli, etanoli, kloroformi ja muut samanlaiset.

5 Koostumukset parenteraalista käyttöä varten ovat aktiivisen aineosan liuoksia tai suspensioita sopivassa väliaineessa, sellaisessa kuten maapähkinäöljy, seesamiöljy, polypropyleeniglykoli tai vesi.

10 Keksinnön mukaisten farmaseuttisten koostumuksien aktiivisen aineosan pitoisuus voi vaihdella laajoissa rajoissa: se voi olla 0,005 - 99 %.

Aktiivisen aineosan päiväannos voi myös vaihdella laajoissa rajoissa ja se riippuu sairauden vakavuudesta sekä potilaan iästä ja kehon painosta, koostumuksen formuloinnista ja käytetyn aktiivisen aineosan tehokkuudesta. 15 Oraalista käyttöä varten aktiivisen aineosan päiväannos on tavallisesti välillä 0,05 ja 15 mg/kg päivittäin kerran tai jaettuina annoksina. Edellä esitetyt tiedot ovat kuitenkin vain informatiivisia luonteeltaan, joita voidaan 20 suurentaa tai pienentää riippuen tilanteen vaatimuksista ja lääkärin määräyksistä. Kun se on oikeutettua voidaan myös käyttää koostumuksia (formulaatioita), jotka eroavat edellä esitetystä käyttömuodosta.

25 Keksintöä havainnollistetaan yksityiskohtaisesti seuraavilla ei-rajoittavilla esimerkeillä.

Esimerkki 1

3-(1-etyyli-1H-tetratsol-5-yyli)-4-okso-4H-pyrido-[1,2-a]pyrimidiinin ja 3-(2-etyyli-2H-tetratsol-5-yyli)-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiininvalmistus

30 Seosta, jossa oli 0,9 g (0,0042 moolia) 3-(1H-tetratsol-5-yyli)-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiiniä, 25 ml dimetyyliformamidia, 0,58 g (0,0042 moolia) vedetöntä kaliumkarbonaattia ja 0,7 ml (0,0084 moolia) etyylijodidia, kuumennettiin 80 - 90 °C:ssa sekoittaen 3 tuntia. Oranssinvärisestä liuoksesta epäorgaaninen aines suodatettiin 35

pois ja suodos haihdutettiin. Jäännökseen lisättiin 30 ml vettä ja kiteet erotettiin. Saatiin 0,4 g (40 %) otsikon mukaisten yhdisteiden isomeerien 1:1 seosta, sp. 160 °C.

Analyysi:

5 Laskettu $C_{11}H_{10}N_6O$:lle

C = 54,54 %; H = 4,16 %; N = 34,70 %;

Saatu: C = 54,76 %; H = 4,40 %; N = 34,67 %.

Esimerkki 2

10 3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)-9-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinin ja 3-(2-metyyli-2H-tetratsol-5-yyli)-9-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinin valmistus

15 Seosta, jossa oli 0,4 g (0,0018 moolia) 3-(1H-tetratsol-5-yyli)-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiiniä, 15 ml dimetyyliformamidia, 0,25 g (0,0018 moolia) vedetöntä kaliumkarbonaattia ja 0,51 ml (0,0036 moolia) metyylijodidia, sekoitettiin 80 °C:ssa 30 minuuttia. Keltainen suspensio liukeni vähitellen. Lämpimästä keltaisen värisestä liuoksesta epäorgaaninen aines suodatettiin pois ja suodoksen annettiin olla yön yli jääkaapissa. Saostuneet kiteet erotettiin. Saatiin 0,35 g (80,3 %) otsikon mukaisten yhdisteiden isomeeristä seosta. Seos kiteytettiin dimetyyliformamidista. Saatiin 0,2 g (57 %) 3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)-9-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiiniä valkoisten kiteiden muodossa, sp. 294 °C hajoessa.

20

25

Analyysi:

Laskettu $C_{11}H_{10}N_6O$:lle

C = 54,54 %; H = 4,16 %; N = 34,70 %;

30 Saatu: C = 54,27 %; H = 4,05 %; N = 34,36 %.

Esimerkki 3

3-(1-etyyli-1H-tetratsol-5-yyli)-9-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinin ja 3-(2-etyyli-2H-tetratsol-5-yyli)-9-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinin valmistus

5 Seosta, jossa oli 0,55 g (0,0024 moolia) 3-(1H-tetratsol-5-yyli)-9-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiiniä, 20 ml dimetyyliformamidia, 0,3 g (0,0024 moolia) vedetöntä kaliumkarbonaattia ja 0,4 ml (0,0048 moolia) etyylijodidia, sekoitettiin 80 °C:ssa 1 tunti. Sitruunan värinen kirkas liuos suodatettiin, suodos haihdutettiin. Keltaiseen, öljymäiseen jäännökseen, joka seisotettaessa alkoi kiteytyä, lisättiin 50 ml etanolia ja kiteet kerättiin. Saatiin 0,25 g (61,5 %) otsikon mukaisten yhdisteiden 3:7 isomeeristä seosta vaaleankeltaisten kiteiden muodossa. Sp. 168 - 170 °C (isomeerien suhde määritettiin ¹HNMR-spektroskopiaalla).

Analyysi:

Laskettu C₁₂H₁₂N₆O:lle

20 C = 54,54 %; H = 4,72 %; N = 32,80 %;

Saatu: C = 56,14 %; H = 4,80 %; N = 32,38 %.

Esimerkki 4

3-(1-propyyli-1H-tetratsol-5-yyli)-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinin ja 3-(2-propyyli-2H-tetratsol-5-yyli)-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinin valmistus

25 Seosta, jossa oli 0,4 g (0,00187 moolia) 3-(1H-tetratsol-5-yyli)-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiiniä, 15 ml dimetyyliformamidia, 0,25 g (0,00187 moolia) vedetöntä kaliumkarbonaattia ja 0,34 ml (0,00374 moolia) propyylibromidia, sekoitettiin 90 °C:ssa 1 tunti. Kuuma tummanruskea liuos suodatettiin, suodos haihdutettiin. Tummanruskea, öljymäinen jäännös, joka on otsikon mukaisten yhdisteiden seos, alkoi kiteytyä. Öljymäisiin kiteisiin
35 lisättiin 10 ml etanolia ja kiteet kerättiin. Saatiin

0,15 g (31,3 %) 3-(2-propyyli-2H-tetratsol-5-yyli)-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiiniä vaaleankeltaisten kiteiden muodossa, sp. 115 - 116 °C.

Analyysi:

5 Laskettu $C_{12}H_{12}N_6O$:lle

C = 54,54 %; H = 4,72 %; N = 32,80 %;

Saatu: C = 56,21 %; H = 4,67 %; N = 32,75 %.

Esimerkki 5

10 3-(1-propyyli-1H-tetratsol-5-yyli)-9-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinin ja 3-(2-propyyli-2H-tetratsol-5-yyli)-9-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinin valmistus

15 Seosta, jossa oli 0,4 g (0,0018 moolia) 3-(1H-tetratsol-5-yyli)-9-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiiniä, 25 ml dimetyyliformamidia, 0,25 g (0,0018 moolia) vedetöntä kaliumkarbonaattia ja 0,33 ml (0,0036 moolia) propyylibromidia, sekoitettiin 90 °C:ssa 1 tunti. Keltainen suspensio muuttui vähitellen ruskeaksi, kirkkaaksi liuokseksi, joka suodatettiin ja suodos haihdutettiin.

20 Ruskeaan, öljymäiseen jäännökseen lisättiin 50 ml kylmää etanolia ja kiteet kerättiin. Saatiin 0,2 g (48,7 %) otsikon mukaisten yhdisteiden 2:3 isomeeristä seosta, sp. 127 - 128 °C.

Analyysi:

25 Laskettu $C_{13}H_{14}N_6O$:lle

C = 57,77 %; H = 5,22 %; N = 31,09 %;

Saatu: C = 57,87 %; H = 5,32 %; N = 31,14 %.

Esimerkki 6

30 3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinin valmistus

35 Seosta, jossa oli 4,28 g (0,02 moolia) 3-(1H-tetratsol-5-yyli)-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiiniä, 100 ml dimetyyliformamidia, 2,76 g (0,02 moolia) vedetöntä kaliumkarbonaattia ja 25 ml (0,04 moolia) metyylijodidia, sekoitettiin 75 - 80 °C:ssa 1 tunti. Keltainen suspensio

liukeni vähitellen ja reaktion lopussa saatiin oranssin värinen liuos. Lämmin reaktioseos suodatettiin, jäädytettiin ja saostuvat kiteet kerättiin. 2,3 g (50,4 %) otsikon mukaista yhdistettä saatiin ja kiteytettiin dimetyyliformamidista, jolloin saatiin valkoisia kiteitä, sp. 280 - 282 °C (hajotessa).

Analyysi:

Laskettu $C_{10}H_3N_6O$:lle

C = 52,63 %; H = 3,53 %; N = 36,83 %;

10 Saatu: C = 52,56 %; H = 3,48 %; N = 36,89 %.

Esimerkki 7

3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinin ja 3-(2-metyyli-2H-tetratsol-5-yyli)-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiininvalmistus

15

Esimerkissä 6 saatua dimetyyliformamidiemäliuosta laimennettiin 50 ml:lla vettä, sen jälkeen uutettiin 2 x 50 ml:lla kloroformia. Yhdistetyt kloroformifaasit pestiin 50 ml:lla vettä. Orgaaninen faasi kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin päällä, suodatettiin ja haihdutettiin. Kiteiseen jäännökseen lisättiin kylmää etanolia ja kiteet kerättiin. Saatiin 0,7 g (15,4 %) otsikon mukaisten yhdisteiden 1:9 suhteista seosta, sp. 208 - 210 °C (isomeerien suhde määritettiin ^1H NMR-spektroskopiolla).

20

25 Analyysi:

Laskettu $C_{10}H_8N_6O$:lle

C = 52,63 %; H = 3,53 %; N = 36,83 %;

Saatu: C = 52,75 %; H = 3,58 %; N = 36,69 %.

Esimerkki 8

3-(2-isopropyyli-2H-tetratsol-5-yyli)-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinin valmistus

30

Seosta, jossa oli 0,9 g (0,0042 moolia) 3-(1H-tetratsol-5-yyli)-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiiniä, 25 ml dimetyyliformamidia, 1,15 g (0,0084 moolia) vedetöntä kaliumkarbonaattia ja 1,1 ml (0,0126 moolia) isopropyylibro-

35

midia, sekoitettiin 90 °C:ssa 1 tunti. Kuuma keltainen liuos suodatettiin, suodos haihdutettiin. Kiteiseen jäännökseen lisättiin 25 ml vettä ja kiteet kerättiin. Saatiin 0,6 g (55,8 %) otsikon mukaista yhdistettä valkoisten kiteiden muodossa, sp. 146 - 148 °C.

Analyysi:

Laskettu $C_{12}H_{12}N_2O$:lle

C = 56,24 %; H = 4,72 %; N = 32,80 %;

Saatu: C = 56,32 %; H = 4,81 %; N = 32,71 %.

Esimerkki 9

3-(1-isopropyyli-1H-tetratsol-5-yyli)-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinin ja 3-(2-isopropyyli-2H-tetratsol-5-yyli)-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinin valmistus

Esimerkissä 8 saatua vesipitoista emäliuosta uutettiin 2 x 20 ml:lla bentseeniä. Yhdistetyt orgaaniset faasit kuivattiin, suodatettiin ja haihdutettiin. Keltaiseen, kiteiseen jäännökseen lisättiin 5 ml kylmää etanolia ja kiteet kerättiin. Saatiin 0,1 g (9,3 %) otsikon mukaisten yhdisteiden 1:9 suhteista seosta, sp. 135 -137 °C (isomeerien suhde määritettiin ^1H NMR-spektroskopiolla).

Analyysi:

Laskettu $C_{12}H_{12}N_6O$:lle

C = 56,24 %; H = 4,72 %; N = 32,80 %;

Saatu: C = 56,39 %; H = 4,87 %; N = 32,67 %.

Esimerkki 10

3-(1-isopropyyli-1H-tetratsol-5-yyli)-9-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinin ja 3-(2-isopropyyli-2H-tetratsol-5-yyli)-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinin valmistus

Seosta, jossa oli 0,4 g (0,00175 moolia) 3-(1H-tetratsol-5-yyli)-9-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiiniä, 15 ml dimetyyliformamidia, 0,25 g (0,0018 moolia) vedetöntä kaliumkarbonaattia ja 0,3 ml (0,0035 moolia) isopropyylibromidia, sekoitettiin 80 °C:ssa 3 tuntia. Kuu-

ma reaktioseos suodatettiin, kirkas, keltainen suodos
 jäähdytettiin ja laimennettiin 10 ml:lla vettä, jonka jäl-
 keen se uutettiin 3 x 15 ml:lla bentseeniä. Yhdistetyt
 bentseenifaasit pestiin 20 ml:lla vettä, kuivattiin vedet-
 tömän natriumsulfaatin päällä, suodatettiin ja haihdutet-
 tiin. Saatiin 0,2 g (42,0 %) otsikon mukaisten yhdisteiden
 2:3 suhteisen seoksen keltaisia kiteitä, sp. 143 - 144 °C.

Analyysi:

Laskettu $C_{13}H_{14}N_6O$:lle

10 C = 57,77 %; H = 5,22 %; N = 31,09 %;

Saatu: C = 57,85 %; H = 5,32 %; N = 31,13 %.

Esimerkki 11

3-(1-allyyli-1H-tetratsol-5-yyli)-4-okso-4H-pyrido-
 [1,2-a]pyrimidiinin ja 3-(2-allyyli-2H-tetratsol-
 5-yyli)-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiininvalmis-
 tus

Seosta, jossa oli 0,4 g (0,00187 moolia) 3-(1H-
 tetratsol-5-yyli)-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiiniä,
 15 ml dimetyyliformamidia, 0,25 g (0,0018 moolia) vede-
 töntä kaliumkarbonaattia ja 0,3 ml (0,0036 moolia) allyy-
 libromidia, sekoitettiin 70 °C:ssa 1 tunti. Kuuma reak-
 tioseos suodatettiin, kirkas oranssinvärinen suodos haih-
 dutettiin, kiteiseen jäännökseen lisättiin 5 ml etanolia.
 Saatiin 0,1 g valkoisia kiteitä, jotka olivat otsikon mu-
 kaisten yhdisteiden 1:1 suhteinen seos, sp. 149 - 151 °C.

Analyysi:

Laskettu $C_{12}H_{10}N_6O$:lle

C = 56,68 %; H = 3,96 %; N = 33,05 %;

Saatu: C = 56,73 %; H = 4,04 %; N = 34,12 %.

Esimerkki 12

3-(1-allyyli-1H-tetratsol-5-yyli)-9-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinin ja 3-(2-allyyli-2H-tetratsol-5-yyli)-9-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinin valmistus

5 Seosta, jossa oli 0,4 g (0,00175 moolia) 3-(1H-tetratsol-5-yyli)-9-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiiniä, 15 ml dimetyyliformamidia, 0,25 g (0,0018 moolia) vedetöntä kaliumkarbonaattia ja 0,31 ml (0,0036 moolia) allyylibromidia, sekoitettiin 70 °C:ssa 1 tunti. Kuuma reaktioseos suodatettiin, suodos jäähdytettiin ja laimennettiin 20 ml:lla vettä, sitten uutettiin 3 x 15 ml:lla bentseeniä. Yhdistetyt bentseenifaasit kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin päällä, suodatettiin ja haihdutettiin. Keltaiset öljymäiset kiteet kiteytettiin etanolista, jolloin saatiin 0,2 g (52,0 %) otsikon mukaisten yhdisteiden 1:1 seosta, sp. 145 - 150 °C.

Analyysi:

Laskettu $C_{13}H_{12}N_6O$:lle

20 C = 58,20 %; H = 4,51 %; N = 31,33 %;

Saatu: C = 58,31 %; H = 4,59 %; N = 31,29 %.

Esimerkki 13

3-(1-metoksikarbonyyli-1H-tetratsol-5-yyli)-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinin ja 3-(2-metoksikarbonyyli-2H-tetratsol-5-yyli)-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinin valmistus

25 Seosta, jossa oli 1,07 g (0,005 moolia) 3-(1H-tetratsol-5-yyli)-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiiniä, 45 ml dimetyyliformamidia, 0,75 g (0,0055 moolia) vedetöntä kaliumkarbonaattia ja 0,76 ml (0,01 moolia) metyylikloroformaattia, sekoitettiin 80 - 90 °C:ssa 6 tuntia. Kuuma reaktioseos suodatettiin, suodoksesta saostuvat kiteet kerättiin, jolloin saatiin 0,32 g (23,5 %) otsikon mukaisten yhdisteiden 1:1 suhteista seosta, joka kiteytettäessä
35 etanolista antoi 3-(1-metoksikarbonyyli-1H-tetratsol-5-

yyli)-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiiniä, sp. 182 -
183 °C.

Analyysi:

Laskettu $C_{11}H_8N_6O$:lle

5 C = 48,53 %; H = 2,96 %; N = 30,87 %;

Saatu: C = 48,61 %; H = 2,91 %; N = 30,92 %.

Esimerkki 14

3-(2-metoksikarbonyyli-1H-tetratsol-5-yyli)-9-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinin ja 3-(2-metoksikarbonyyli-2H-tetratsol-5-yyli)-9-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinin valmistus

Seosta, jossa oli 0,25 g (0,0011 moolia) 3-(1H-tetratsol-5-yyli)-9-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiiniä, 10 ml dimetyyliformamidia, 0,15 g (0,0011 moolia) vedetöntä kaliumkarbonaattia ja 0,17 ml (0,0022 moolia) metyylikloroformaattia, sekoitettiin 80 - 85 °C:ssa 2 tuntia. Reaktioseos laimennettiin 15 ml:lla vettä ja uutettiin 3 x 15 ml:lla bentseeniä. Yhdistetyt bentseenifaasit kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin päällä, suodatettiin ja haihdutettiin. Saatiin 0,1 g (37,0 %) kiteitä, jotka olivat otsikon mukaisten yhdisteiden seos. Kiteet kiteytettiin etanolista, jolloin saatiin 3-(1H-tetratsol-5-yyli)-9-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini-isomeerin keltaisia kiteitä, sp. 240 °C (hajotessa).

25 Analyysi:

Laskettu $C_{12}H_{10}N_6O_3$:lle

C = 52,17 %; H = 3,65 %; N = 30,42 %;

Saatu: C = 52,21 %; H = 3,75 %; N = 30,28 %.

Esimerkki 15

3-[1-(3-metyyllibutyyli)-1H-tetratsol-5-yyli]-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinin ja 3-[2-(3-metyyllibutyyli)-2H-tetratsol-5-yyli]-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinin valmistus

Seosta, jossa oli 1,07 g (0,005 moolia) 3-(1H-tetratsol-5-yyli)-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiiniä, 15 ml

dimetyyliformamidia, 0,70 g (0,005 moolia) vedetöntä kaliumkarbonaattia ja 1,51 (0,01 moolia) 3-metyyllibutyylibromidia, sekoitettiin 100 °C:ssa 3 tuntia. Kuuma reaktioseos jäähdytettiin ja laimennettiin 50 ml:lla vettä, sitten uutettiin 3 x 25 ml:lla bentseeniä. Yhdistetyt bentseenifaasit kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin päällä, suodatettiin ja haihdutettiin. Saatiin 1,12 g (80,0 %) öljyä, otsikon mukaisten yhdisteiden seosta, joka kiteytyi seisotettaessa huoneenlämpötilassa, sp. 90 - 95 °C.

Analyysi:

Laskettu $C_{14}H_{16}N_6O$:lle

C = 59,14 %; H = 5,67 %; N = 29,56 %;

Saatu: C = 59,30 %; H = 5,61 %; N = 29,67 %.

Esimerkki 16

3-(1-propargyyli-1H-tetratsol-5-yyli)-9-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinin ja 3-(2-propargyyli-2H-tetratsol-5-yyli)-9-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinin valmistus

Seosta, jossa oli 3,42 g (0,015 moolia) 3-(1H-tetratsol-5-yyli)-9-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiiniä, 35 ml dimetyyliformamidia, 2,07 g (0,015 moolia) vedetöntä kaliumkarbonaattia ja 3,57 ml (0,03 moolia) propargyylibromidia, sekoitettiin 100 °C:ssa 10 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin ja laimennettiin 100 ml:lla vettä. Muodostuneet kiteet kerättiin, pestiin vedellä. Saatiin 2,46 g (61,65 %) otsikon mukaisten yhdisteiden isomeeristä seosta, sp. 182 - 184 °C.

Analyysi:

Laskettu $C_{13}H_{10}N_6O$:lle

C = 58,64 %; H = 3,79 %; N = 31,56 %;

Saatu: C = 58,52 %; H = 3,64 %; N = 31,82 %.

Esimerkki 17

3-(1-p-klooribentsyyli-1H-tetratsol-5-yyli)-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinin ja 3-(2-p-klooribentsyyli-2H-tetratsol-5-yyli)-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinin valmistus

5

Seosta, jossa oli 4,28 g (0,02 moolia) 3-(1H-tetratsol-5-yyli)-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiiniä, 50 ml dimetyyliformamidia, 2,76 g (0,02 moolia) vedetöntä kaliumkarbonaattia ja 6,0 g (0,04 moolia) p-klooribentsyylikloridia, sekoitettiin 100 °C:ssa 3 tuntia. Reaktioseos jäädytettiin ja laimennettiin 100 ml:lla vettä. Saostuneet keltaiset kiteet kerättiin, pestiin vedellä, jolloin saatiin 4,27 g (63,73 %) otsikon mukaisten yhdisteiden 1:1 seosta, sp. 166 - 167 °C.

10

15

Analyysi:

Laskettu $C_{16}H_{11}N_6OCl$:lle

C = 56,73 %; H = 3,27 %; N = 24,81 %; Cl = 10,47;

Saatu: C = 56,89 %; H = 3,45 %; N = 24,79 %; Cl = 10,28.

Esimerkki 18

20

3-(1-isoamyyli-1H-tetratsol-5-yyli)-9-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinin ja 3-(2-isoamyyli-2H-tetratsol-5-yyli)-9-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinin valmistus

25

Seosta, jossa oli 3,42 g (0,015 moolia) 3-(1H-tetratsol-5-yyli)-9-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiiniä, 30 ml dimetyyliformamidia, 2,07 g (0,015 moolia) vedetöntä kaliumkarbonaattia ja 4,53 ml (0,03 moolia) isoamyylibromidia, sekoitettiin 100 °C:ssa 3 tuntia. Reaktioseos laimennettiin 100 ml:lla vettä. Saostuva ruskea öljy kiteytyi seisotettaessa. Kiteet kerättiin, pestiin vedellä. Saatiin 2,65 g (59,20 %) otsikon mukaisten yhdisteiden seosta, sp. 124 - 126 °C.

30

Analyysi:

Laskettu $C_{15}H_{16}N_6O$:lle

C = 60,39 %; H = 6,08 %; N = 28,17 %;

Saatu: C = 60,08 %; H = 6,26 %; N = 28,35 %.

5

Esimerkki 19

3-(1-fenyylietyyli-1H-tetratsol-5-yyli)-9-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinin ja 3-(2-fenyylietyyli-2H-tetratsol-5-yyli)-9-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinin valmistus

10

Seosta, jossa oli 4,56 g (0,02 moolia) 3-(1H-tetratsol-5-yyli)-9-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiiniä, 60 ml dimetyyliformamidia, 2,8 g (0,02 moolia) vedetöntä kaliumkarbonaattia ja 7,4 ml (0,04 moolia) 2-fenyylietyylibromidia, sekoitettiin 100 °C:ssa 3 tuntia. Keltainen suspensio kaadettiin 180 ml:aan vettä. Saostuneet kiteet kerättiin, pestiin vedellä, jolloin saatiin 5,84 g (87,82 %) otsikon mukaisten yhdisteiden 3:7 seosta, sp. 153 - 155 °C.

15

Analyysi:

20

Laskettu $C_{16}H_{16}N_6O$:lle

C = 65,05 %; H = 4,85 %; N = 25,29 %;

Saatu: C = 65,38 %; H = 4,89 %; N = 25,44 %.

Esimerkki 20

3-(1-isobutyryyli-1H-tetratsol-5-yyli)-9-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinin ja 3-(2-isobutyryyli-2H-tetratsol-5-yyli)-9-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinin valmistus

25

Seosta, jossa oli 9,13 g (0,04 moolia) 3-(1H-tetratsol-5-yyli)-9-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiiniä, 100 ml dimetyyliformamidia, 5,53 g (0,04 moolia) vedetöntä kaliumkarbonaattia ja 11,0 g (0,08 moolia) isobutyryylibromidia, sekoitettiin 100 °C:ssa 5 tuntia. Reaktioseos laimennettiin 300 ml:lla vettä. Saostunut öljy kiteytyi pitempään seisotettaessa ja jäädytettäessä. Kiteet kerättiin, pestiin vedellä. Saatiin 8,28 g (73,34 %)

30

35

otsikon mukaisten yhdisteiden 3:7 isomeeristä seosta, sp. 108 - 109 °C.

Analyysi:

Laskettu $C_{14}H_{16}N_6O$:lle

5 C = 59,57 %; H = 5,71 %; N = 29,77 %;

Saatu: C = 59,87 %; H = 5,63 %; N = 29,52 %.

Esimerkki 21

3-(2-propyyli-2H-tetratsol-5-yyli)-9-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinin vetykloridisuolan valmistus

10

1,5 g (0,0055 moolia) 3-(2-propyyli-2H-tetratsol-5-yyli)-9-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiiniä liuotettiin 20 ml:aan absoluuttista etanolia samalla kuumentaen ja sekoittaen. Liuokseen lisättiin 10 ml 10 %:ista vesipitoista kloorivetyhappoliuosta tipoittain. Muutaman minuutin sekoittamisen jälkeen seos suodatettiin ja suodos jäähdytettiin. Saostuneet kiteet kerättiin, saatiin 1,50 g (89,29 %) otsikon mukaista yhdistettä valkoisten kiteiden muodossa, sp. 198 - 199 °C.

15

20 Analyysi:

Laskettu $C_{13}H_{15}ClN_6O$:lle

C = 50,90 %; H = 4,93 %; N = 27,40 %; Cl = 11,56 %;

Saatu: C = 50,87 %; H = 4,87 %; N = 27,18 %; Cl = 11,50 %.

Esimerkki 22

3-(2-propyyli-2H-tetratsol-5-yyli)-9-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinin metaanisulfonihapposuolan valmistus

25

1,5 g (0,0055 moolia) 3-(2-propyyli-2H-tetratsol-5-yyli)-9-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiiniä liuotettiin 20 ml:aan absoluuttista etanolia samalla kuumentaen ja sekoittaen palautusjäähdetyslämpötilassa. Liuokseen lisättiin 0,6 ml (0,009 moolia) metaanisulfonihappoa tipoittain. Muutaman minuutin sekoittamisen jälkeen reaktioseos suodatettiin ja suodos jäähdytettiin. Saostuneet kiteet kerättiin. Saatiin 1,77 g (87,84 %) otsikon

30

35

mukaista yhdistettä valkoisten kiteiden muodossa, sp. 154 - 155 °C.

Analyysi:

Laskettu $C_{14}H_{16}N_6O_4S$:lle

5 C = 45,89 %; H = 4,95 %; N = 22,94 %; S = 8,75 %;
Saatu: C = 45,73 %; H = 4,91 %; N = 22,72 %; S = 8,96 %.

Esimerkki 23

3-(2-isopropyyli-2H-tetratsol-5-yyli)-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinin, joka on valmistettu samalla
10 tavalla kuin esimerkissä 22 on kuvattu, kloorivetyhappoad-
ditiosuola on valkoinen kiteinen aine, sp. 222 °C (hajotessa).

Analyysi:

Laskettu $C_{12}H_{13}ClN_6O$:lle

15 C = 49,24 %; H = 4,48 %; N = 28,71 %; Cl = 12,11 %;
Saatu: C = 49,42 %; H = 4,18 %; N = 28,48 %; Cl = 12,23 %.

Esimerkki 24

3-(2-isopropyyli-2H-tetratsol-5-yyli)-9-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinin, joka on valmistettu
20 samalla tavoin kuin esimerkissä 22 on kuvattu, kloorivety-
happoadditiosuola on valkoinen kiteinen aine, sp. 219 °C (hajotessa).

Analyysi:

Laskettu $C_{13}H_{15}ClN_6O$:lle

25 C = 50,90 %; H = 4,93 %; N = 27,40 %; Cl = 11,56 %;
Saatu: C = 50,99 %; H = 4,90 %; N = 26,97 %; Cl = 11,49 %.

Esimerkki 25

3-(2-isopropyyli-2H-tetratsol-5-yyli)-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinin, joka on valmistettu samalla
30 tavalla kuin esimerkissä 23 on kuvattu, metaanisulfoni-
happoadditiosuola on valkoinen kiteinen aine, sp. 213 -
214 °C.

Analyysi:

Laskettu $C_{13}H_{16}N_6O_4S$:lle

C = 44,31 %; H = 4,58 %; N = 23,85 %; Cl = 9,10;

Saatu: C = 44,22 %; H = 4,33 %; N = 23,52 %; Cl = 9,28.

5

Esimerkki 26

3-(2-isopropyli-2H-tetratsol-5-yyli)-9-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinin, joka on valmistettu samalla tavalla kuin esimerkissä 23 on kuvattu, metaanisulfonihappoadditiosuola on valkoinen kiteinen aine, sp. 155 - 156 °C.

10

Analyysi:

Laskettu $C_{14}H_{18}N_6O_4S$:lle

C = 45,89 %; H = 4,95 %; N = 22,94 %; S = 8,75;

Saatu: C = 45,70 %; H = 4,75 %; N = 22,40 %; S = 8,74.

15

Esimerkki 27

3-(2-allyyli-2H-tetratsol-5-yyli)-9-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinin, joka on valmistettu samalla tavalla kuin esimerkissä 22 on kuvattu, kloorivetyhappoadditiosuola on valkoinen kiteinen aine, sp. 203 °C (hajotessa).

20

Analyysi:

Laskettu $C_{13}H_{13}ClN_6O$:lle

C = 51,24 %; H = 4,30 %; N = 27,58 %; Cl = 11,63;

Saatu: C = 51,06 %; H = 3,99 %; N = 27,28 %; Cl = 11,97.

25

Esimerkki 28

3-(2-allyyli-2H-tetratsol-5-yyli)-9-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinin, joka on valmistettu samalla tavalla kuin esimerkissä 23 on kuvattu, metaanisulfonihappoadditiosuola on valkoinen kiteinen aine, sp. 156 - 157 °C.

30

Analyysi:

Laskettu $C_{14}H_{16}N_6O_4S$:lle

C = 46,15 %; H = 4,43 %; N = 23,06 %; S = 8,80;

Saatu: C = 45,91 %; H = 4,47 %; N = 23,48 %; S = 8,54.

Esimerkki 29

3-(1-metyyli-1H-tetratsol-5-yyli)-6-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinin valmistus

Seosta, jossa oli 2,3 g 3-(1H-tetratsol-5-yyli)-6-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiiniä, 50 ml dimetyyliformamidia, 1,38 g (0,001 moolia) vedetöntä kaliumkarbonaattia ja 2,85 g (0,02 moolia) metyylijodidia, sekoitettiin 80 °C:ssa 1 tunti. Reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja laimennettiin 150 ml:lla vettä. Saostunut kiteet kerättiin. Saatiin 1,61 g (66,53 %) otsikon mukaista yhdistettä, joka kiteytettiin dimetyyliformamidista, sp. 232 - 234 °C.

Analyysi:

Laskettu $C_{11}H_{10}N_6O$:lle

15 C = 54,54 %; H = 4,16 %; N = 34,69 %;

Saatu: C = 54,83 %; H = 3,76 %; N = 34,92 %.

Esimerkki 30

20 3-(1-butyli-1H-tetratsol-5-yyli)-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinin ja 3-(2-butyli-2H-tetratsol-5-yyli)-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinin valmistus

Seosta, jossa oli 4,8 g (0,0224 moolia) 3-(1H-tetratsol-5-yyli)-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiiniä, 100 ml dimetyyliformamidia, 3,2 g (0,0232 moolia) vedetöntä kaliumkarbonaattia ja 6,13 g (0,0448 moolia) butyylibromidia, sekoitettiin 80 - 85 °C:ssa 3 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan, laimennettiin 300 ml:lla vettä ja uutettiin 3 x 25 ml:lla bentseeniä. Yhdistetyt bentseenifaasit kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin päällä, suodatettiin ja haihdutettiin. Saatiin 4,77 g (78,84 %) öljyä, joka oli otsikon mukaisten yhdisteiden isomeerinen seos ja joka kiteytyi seisotettaessa huoneenlämpötilassa, sp. 98 - 100 °C.

Analyysi:

Laskettu $C_{13}H_{14}N_6O$:lle

C = 57,77 %; H = 5,22 %; N = 31,09 %;

Saatu: C = 58,11 %; H = 5,22 %; N = 31,33 %.

5

Esimerkki 31

3-(1-isobutyryli-1H-tetratsol-5-yyli)-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinin ja 3-(2-isobutyryli-2H-tetratsol-5-yyli)-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinin valmistus

10

Seosta, jossa oli 1,07 g (0,005 moolia) 3-(1H-tetratsol-5-yyli)-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiiniä, 15 ml dimetyyliformamidia, 0,70 g (0,005 moolia) vedetöntä kaliumkarbonaattia ja 1,32 g (0,01 moolia) isobutyrylibromidia, sekoitettiin 100 °C:ssa 5 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja laimennettiin 50 ml:lla vettä, sitten uutettiin 3 x 25 ml:lla bentseeniä. Yhdistetyt bentseenifaasit kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin päällä, suodatettiin ja haihdutettiin. Saatiin 1,03 g (76,3 %) öljyä, joka oli otsikon mukaisten yhdisteiden isomeerinen seos ja joka kiteytyi seisotettaessa huoneenlämpötilassa, sp. 85 - 89 °C.

15

20

Analyysi:

Laskettu $C_{13}H_{14}N_6O$:lle

C = 57,77 %; H = 5,22 %; N = 31,09 %;

25

Saatu: C = 57,52 %; H = 5,08 %; N = 31,25 %.

Esimerkki 32

3-(1-etyyli-1H-tetratsol-5-yyli)-6-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinin ja 3-(2-etyyli-2H-tetratsol-5-yyli)-6-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinin valmistus

30

Seosta, jossa oli 2,3 g (0,01 moolia) 3-(1H-tetratsol-5-yyli)-6-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiiniä, 50 ml dimetyyliformamidia, 1,38 g (0,01 moolia) vedetöntä kaliumkarbonaattia ja 3,12 g (0,02 moolia) etyyli-

35

jodidia, sekoitettiin 80 °C:ssa 1 tunti. Kuuma reaktioseos

laimennettiin 150 ml:lla vettä. Pitempään seisotettaessa ja jäähdytettäessä saostui kiteinen aine, kiteet kerättiin, pestiin vedellä. Saatiin 0,63 g (24,6 %) otsikon mukaisten yhdisteiden isomeeristä seosta, sp. 182 -

5

184 °C.

Analyysi:

Laskettu $C_{12}H_{12}N_6O$:lle

C = 56,24 %; H = 4,72 %; N = 32,79 %;

Saatu: C = 56,52 %; H = 4,81 %; N = 32,72 %.

10

Esimerkki 33

3-(1-etyyli-1H-tetratsol-5-yyli)-6-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinin ja 3-(2-etyyli-2H-tetratsol-5-yyli)-6-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinin valmistus

15

Seosta, jossa oli 2,3 g (0,01 moolia) 3-(1H-tetratsol-5-yyli)-6-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiiniä, 8,5 ml (0,05 moolia) trietyylifosfaattia ja 1,38 g (0,01 moolia) vedetöntä kaliumkarbonaattia, sekoitettiin 280 °C:ssa 30 minuuttia. Kuuma reaktioseos laimennettiin

20

150 ml:lla vettä, jäähdytettiin ja uutettiin 3 x 30 ml:lla bentseeniä. Yhdistetyistä bentseenifaaseista poistettiin väri hiilellä, kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin päällä, suodatettiin ja haihdutettiin. Öljymäiseen jäänökseen lisättiin 20 ml dietyylieetteriä, kiteinen tuote

25

kerättiin. Saatiin 1,12 g (80,0 %) kiteitä, joka oli otsikon mukaisten yhdisteiden 1:4 isomeerinen seos, sp. 122 - 130 °C.

Analyysi:

Laskettu $C_{12}H_{12}N_6O$:lle

30

C = 56,24 %; H = 4,72 %; N = 32,79 %;

Saatu: C = 56,11 %; H = 4,58 %; N = 32,87 %.

Esimerkki 34

3-(1-syklopentyyli-1H-tetratsol-5-yyli)-9-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinin ja 3-(2-syklopentyyli-2H-tetratsol-5-yyli)-9-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinin valmistus

5

Seosta, jossa oli 6,85 g (0,03 moolia) 3-(1H-tetratsol-5-yyli)-9-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiiniä, 35 ml dimetyyliformamidia, 4,17 g (0,03 moolia) vedetöntä kaliumkarbonaattia ja 8,94 g syklopentyylibromidia, sekoitettiin 100 °C:ssa 5 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja se kaadettiin 450 ml:aan kylmää vettä. Muodostuneet kiteet kerättiin, pestiin vedellä. Saatiin 7,08 g (79,64 %) otsikon mukaisten yhdisteiden 1:4 isomeeristä seosta, sp. 130 - 131 °C. (Isomeerinen suhde määritettiin ¹HNMR-spektrin perusteella).

10

15

Analyysi:

Laskettu C₁₅H₁₆N₆O:lle

C = 60,80 %; H = 5,44 %; N = 28,36 %;

Saatu: C = 60,21 %; H = 5,36 %; N = 28,36 %.

20

Esimerkki 35

3-(1-p-nitrobentsyyli-1H-tetratsol-5-yyli)-6-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinin ja 3-(2-p-nitrobentsyyli-2H-tetratsol-5-yyli)-6-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinin valmistus

25

Seosta, jossa oli 2,28 g (0,01 moolia) 3-(1H-tetratsol-5-yyli)-6-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiiniä, 50 ml dimetyyliformamidia, 1,38 g (0,01 moolia) vedetöntä kaliumkarbonaattia ja 3,43 g (0,02 moolia) p-nitrobentsyylikloridia, sekoitettiin 100 °C:ssa 3 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja laimennettiin 150 ml:lla vettä. Kiteet, jotka saostuivat pitempään seiosotettaessa, kerättiin. Saatiin 2,26 g (62,26 %) otsikon mukaisten yhdisteiden 3:2 isomeeristä seosta, sp. 182 - 184 °C (hajotessa).

30

Analyysi:

Laskettu $C_{17}H_{13}N_7O_3$:lle

C = 56,20 %; H = 3,61 %; N = 26,98 %;

Saatu: C = 56,43 %; H = 3,94 %; N = 26,46 %.

5

Esimerkki 36

Formulaatio

Tablettien, jotka sisältävät 100 mg aktiivista aineosaa, koostumus:

10

3-(2-propyyli-2H-tetratsol-5-yyli)-9-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini

10,0 g

CMC-Na

2,0 g

Laktoosi

1,5 g

Kipsi (Plaster)

12,0 g

15

Steariinihappo

1,5 g

Magnesiumstearaatti

0,25 g

Talkki

0,5 g

Esimerkki 37

20

3-(2-propyyli-2H-tetratsol-5-yyli)-6-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinin valmistus

25

Seosta, jossa oli 3,62 g (0,0159 moolia) 3-(1H-tetratsol-5-yyli)-6-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiiniä, 30 ml dimetyyliformamidia, 2,21 g (0,016 moolia) vedetöntä kaliumkarbonaattia ja 3,70 g (0,03 moolia) propyylibromidia, sekoitetaan 100 °C:n lämpötilassa 1 tunti.

30

Reaktioseos laimennetaan 60 ml:lla vettä, kun se on kuuma, jäähdytetään ja ravistetaan kolme kertaa 35 ml:lla bentseeniä jokaisella kerralla. Yhdistetty bentseenifaasi kuivataan vedettömän natriumsulfaatin päällä, suodatetaan ja haihdutetaan.

Öljymäinen jäännös erotetaan pylväskromatografialla (pylväs: Kieselgel 60, eluentti: kloroformi ja metanoli). Saadaan 2,12 g (57,30 %) otsikon mukaista yhdistettä kiteyttämällä uudelleen di-isopropyylieetteristä kirkkaan

keltaisen kiteisen aineen muodossa, joka sulaa 88 - 90 °C:ssa.

Analyysi:

Laskettu $C_{13}H_{14}N_6O$:lle

5 C = 57,77 %; H = 5,22 %; N = 31,09 %;

Saatu: C = 57,83 %; H = 5,10 %; N = 30,78 %.

Esimerkki 38

3-(1-propyyli-1H-tetratsol-5-yyli)-6-metyyli-4-okso-pyrido[1,2-a]pyrimidiinin valmistus

10 Esimerkissä 37 kuvatun pylväskromatografiaerotusmenetelmän aikana saadaan 1,20 g (32,43 %) 3-(1-propyyli-1H-tetratsol-5-yyli)-6-metyyli-4-okso-pyrido[1,2-a]pyrimidiiniä kiteisen tuotteen muodossa, joka sulaa 137 - 137 °C:ssa.

15 Analyysi:

Laskettu $C_{13}H_{14}N_6O$:lle

C = 57,77 %; H = 5,22 %; N = 31,09 %;

Saatu: C = 57,53 %; H = 4,81 %; N = 30,65 %.

Esimerkki 39

20 **3-(2-isopropyyli-2H-tetratsol-5-yyli)-6-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinin valmistus**

Seosta, jossa oli 4,60 g (0,0200 moolia) 3-(1H-tetratsol-5-yyli)-6-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiiniä, 100 ml dimetyyliformamidia, 2,76 g (0,020 moolia) 25 vedetöntä kaliumkarbonaattia ja 4,92 g (0,04 moolia) isopropyylibromidia, sekoitetaan 100 °C:n lämpötilassa 2 tuntia.

Reaktioseos laimennetaan 200 ml:lla vettä, kun se on kuuma, jäädytetään ja ravistetaan kolme kertaa 30 60 ml:lla bentseeniä jokaisella kerralla. Yhdistetty bentseenifaasi kuivataan vedettömän natriumsulfaatin päällä, suodatetaan ja haihdutetaan.

Öljymäinen jäännös erotetaan pylväskromatografialla (pylväs: Kieselgel 60, eluentti: kloroformi ja metanoli). 35 Saadaan 3,34 g (71,83 %) otsikon mukaista yhdistettä ki-

teyttämällä uudelleen absoluuttisesta etanolista keltaisen kiteisen aineen muodossa, joka sulaa 117 - 118 - 90 °C:ssa.

Analyysi:

5 Laskettu $C_{13}H_{14}N_6O$:lle

C = 57,77 %; H = 5,22 %; N = 31,09 %;

Saatu: C = 57,66 %; H = 5,28 %; N = 30,85 %.

Esimerkki 40

10 **3-(1-isopropyyli-1H-tetratsol-5-yyli)-6-metyyli-4-okso-pyrido[1,2-a]pyrimidiinin valmistus**

Esimerkissä 38 kuvatun pylväskromatografiaerotusmenetelmän aikana saadaan 1,19 g (25,60 %) otsikon mukais- ta yhdistettä kiteisen tuotteen muodossa, joka sulaa 166 - 167 °C:ssa.

15 Analyysi:

Laskettu $C_{13}H_{14}N_6O$:lle

C = 57,77 %; H = 5,22 %; N = 31,09 %;

Saatu: C = 57,84 %; H = 5,27 %; N = 31,51 %.

Esimerkki 41

20 **3-(2-pentyyli-2H-tetratsol-5-yyli)-6-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinin valmistus**

25 Seosta, jossa oli 2,28 g (0,0100 moolia) 3-(1H-tetratsol-5-yyli)-6-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiiniä, 25 ml dimetyyliformamidia, 1,38 g (0,010 moolia) vedetöntä kaliumkarbonaattia ja 3,02 g (0,02 moolia) pentyylibromidia, sekoitetaan 100 - 110 °C:n lämpötilassa 1 tunti.

30 Reaktioseos laimennetaan 75 ml:lla vettä, kun se on kuuma, jäädytetään sekoittaen ja ravistetaan kolme kertaa 60 ml:lla bentseeniä jokaisella kerralla. Yhdistetyt bentseenifaasit kuivataan vedettömän natriumsulfaatin päällä, suodatetaan ja haihdutetaan.

Öljymäinen jäännös erotetaan pylväskromatografialla (pylväs: Kieselgel 60, eluentti: kloroformi ja metanoli).

Saadaan 1,20 g (44,28 %) otsikon mukaista yhdistettä, joka on kellertävän ruskeaa öljyä huoneenlämpötilassa.

Analyysi:

Laskettu $C_{15}H_{18}N_6O$:lle

5 C = 60,39 %; H = 6,08 %; N = 28,17 %;

Saatu: C = 60,74 %; H = 6,12 %; N = 28,37 %.

Esimerkki 42

3-(1-pentyyli-1H-tetratsol-5-yyli)-6-metyyli-4-okso-pyrido[1,2-a]pyrimidiinin valmistus

10 Esimerkissä 41 kuvatun pylväskromatografiaerotusmenetelmän aikana saadaan 0,71 g (26,20 %) otsikon mukaista yhdistettä kiteisen tuotteen muodossa, joka sulaa 113 - 115 °C:ssa.

Analyysi:

15 Laskettu $C_{15}H_{18}N_6O$:lle

C = 60,39 %; H = 6,08 %; N = 28,17 %;

Saatu: C = 61,12 %; H = 6,17 %; N = 28,08 %.

Esimerkki 43

20 **3-(1-etoksikarbonyyli-metyyli-1H-tetrasol-5-yyli)-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinin ja 3-(2-etoksikarbonyyli-metyyli-2H-tetrasol-5-yyli)-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinin valmistus**

25 Seosta, jossa oli 2,28 g (0,0100 moolia) 3-(1H-tetratsol-5-yyli)-6-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiiniä, 25 ml dimetyyliformamidia, 1,38 g (0,010 moolia) vedetöntä kaliumkarbonaattia ja 5,01 g (0,03 moolia) bromietikkahapon etyyliesteriä, sekoitetaan 100 °C:n lämpötilassa 1 tunti.

30 Reaktioseos laimennetaan 75 ml:lla vettä, kun se on kuuma. Jäähdytymisen aikana saostuva kiteinen aine erotetaan imemällä vakuuissa.

Saadaan 2,00 g (63,70 %) otsikon mukaisten yhdisteiden 96:4 isomeeristä seosta kiteisen aineen muodossa, joka sulaa 164 - 165 °C:ssa.

Analyysi:

Laskettu $C_{14}H_{14}N_6O_3$:lle

C = 53,50 %; H = 4,49 %; N = 26,74 %;

Saatu: C = 53,39 %; H = 4,54 %; N = 26,31 %.

5

Esimerkki 44

3-[1-(4-bromibentsyyli)-1H-tetrasol-5-yyli]-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinin ja 3-[2-(4-bromibentsyyli)-2H-tetrasol-5-yyli]-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinin valmistus

10

Seosta, jossa oli 2,28 g (0,0100 moolia) 3-(1H-tetrasol-5-yyli)-9-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiiniä, 50 ml dimetyyliformamidia, 1,38 g (0,010 moolia) vedetöntä kaliumkarbonaattia ja 2,49 g (0,01 moolia) 4-bromibentsyylibromidia, sekoitetaan 100 °C:n lämpötilassa 3 tuntia.

15

Reaktioseos laimennetaan 100 ml:lla vettä, kun se on kuuma. Jäähdytymisen aikana saostuva kiteinen aine erotetaan imemällä vakuumissa.

20

Saadaan 3,06 g (77,08 %) 3-[1-(4-bromibentsyyli)-1H-tetrasol-5-yyli]- ja 3-[2-(4-bromibentsyyli)-2H-tetrasol-5-yyli]-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiininisomeerien 59:41 seosta kiteisen aineen muodossa, joka sulaa 166 - 170 °C:ssa.

Analyysi:

25

Laskettu $C_{17}H_{13}BrN_6O$:lle

C = 51,40 %; H = 3,30 %; N = 26,16 %; Br = 20,12 %;

Saatu: C = 51,81 %; H = 3,35 %; N = 21,60 %; Br = 19,50 %.

Esimerkki 45

30

3-[1-(3,4-diklooribentsyyli)-1H-tetrasol-5-yyli]-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinin ja 3-[2-(3,4-diklooribentsyyli)-2H-tetrasol-5-yyli]-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinin valmistus

35

Seosta, jossa oli 2,28 g (0,0100 moolia) 3-(1H-tetrasol-5-yyli)-9-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiiniä, 30 ml dimetyyliformamidia, 1,38 g (0,010 moolia) vedetöntä kaliumkarbonaattia ja 1,95 g (0,02 moolia)

3,4-diklooribentsyylikloridia, sekoitetaan 100 °C:n lämpötilassa 3 tuntia.

- 5 Reaktioseos laimennetaan 100 ml:lla vettä, kun se on kuuma. Saostuva kiteinen aine erotetaan imemällä vakuumissa jäädyttämisen jälkeen.

Saadaan 3,35 g (86,56 %) otsikon mukaisten yhdisteiden isomeerien 2:1 seosta kiteisen aineen muodossa, joka sulaa 168 - 170 °C:ssa.

Analyysi:

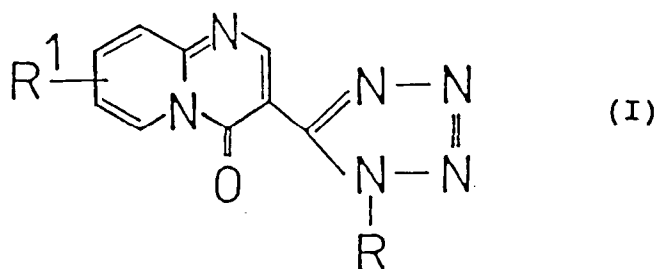
- 10 Laskettu $C_{17}H_{12}N_6O$:lle

C = 52,73 %; H = 3,12 %; N = 21,70 %; Cl = 18,31 %;

Saatu: C = 52,20 %; H = 2,94 %; N = 20,99 %; Cl = 18,56 %.

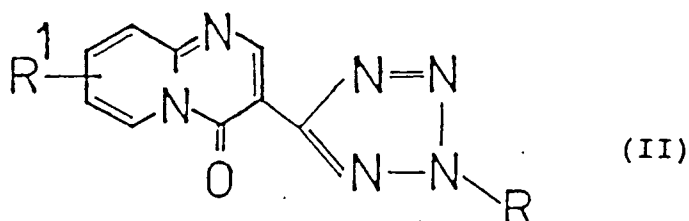
Patenttivaatimukset:

1. Yleisen kaavan



mukaiset yhdisteet, t u n n e t t u siitä, että R tarkoittaa C₁₋₆-alkyyli-, C₃₋₆-alkenyyl-, C₃₋₆-alkynyyl-, C₃₋₇-sykloalkyyli-, C₁₋₄-alkoksykarbonyyliryhmää tai C₇₋₈-aralkyyliiryhmää, joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla halogeeniatomilla tai nitroryhmällä ja R¹ tarkoittaa vetyatomia tai C₁₋₄-alkyyliiryhmää sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat.

2. Yleisen kaavan



mukaiset yhdisteet, t u n n e t t u siitä, että R tarkoittaa C₁₋₆-alkyyli-, C₃₋₆-alkenyyl-, C₃₋₆-alkynyyl-, C₃₋₇-sykloalkyyli-, C₁₋₄-alkoksykarbonyyliryhmää tai C₇₋₈-aralkyyliiryhmää, joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla halogeeniatomilla tai nitroryhmällä ja R¹ tarkoittaa vetyatomia tai C₁₋₄-alkyyliiryhmää sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

3. 3-(2-propyyli-2H-tetratsol-5-yyli)-9-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini.

4.3-(2-isopropyyli-2H-tetratsol-5-yyli)-9-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini.

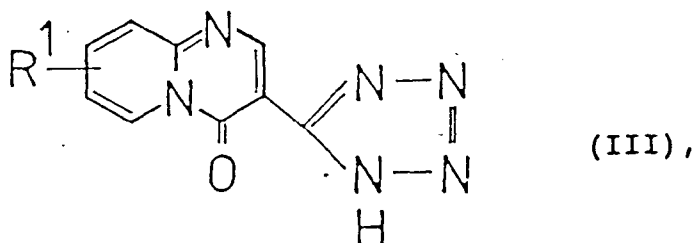
5. 3-(2-allyyli-2H-tetratsol-5-yyli)-9-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini.

5 6. 3-(2-isopropyyli-2H-tetratsol-5-yyli)-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini.

7.3-(1-isopropyyli-1H-tetratsol-5-yyli)-9-metyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiini.

8. Menetelmä uusien yleisten kaavojen (I) ja/tai (II) mukaisten 4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinien, joissa

R tarkoittaa C_{1-6} -alkyyli-, C_{3-6} -alkenyli-, C_{3-6} -alkynyli-, C_{3-7} -sykloalkyyli-, C_{1-4} -alkoksykarbonyyliryhmää tai C_{7-8} -aralkyyli-, joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla halogeeniatomilla tai nitroryhmällä ja R^1 tarkoittaa vetyatomia tai C_{1-4} -alkyyli-, sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että menetelmä käsittää yleisen kaavan



mukaisen 3-tetratsolyyli-4-okso-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiinin, jossa R^1 on sama kuin edellä on määritelty, saattamisen reagoimaan yleisen kaavan

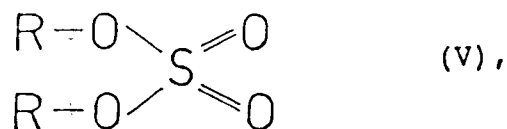
30



mukaisen halogenidin kanssa, jossa R tarkoittaa C_{1-6} -alkyyli-, C_{3-6} -alkenyli-, C_{3-6} -alkynyli-, C_{3-7} -sykloalkyyli-, 35 mää tai C_{7-9} -aralkyyli-, joka on mahdollisesti substi-

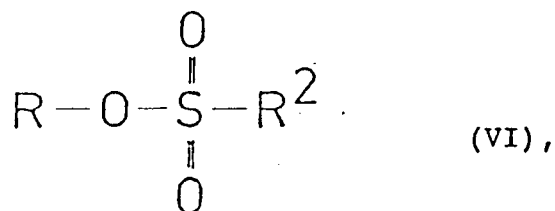
tuoitu yhdellä tai useammalla halogeeniatomilla tai nitro-ryhmällä, ja X tarkoittaa kloori-, bromi- tai jodiatomia; tai yleisen kaavan

5



10 mukaisen sulfaatin kanssa, jossa R tarkoittaa C_{1-6} -alkyyli-, C_{3-6} -alkenyyl-, C_{3-6} -alkynyyl-, C_{3-7} -sykloalkyyli-ryhmää tai C_{7-8} -aralkyyli-ryhmää, joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla halogeeniatomilla tai nitro-ryhmällä; tai yleisen kaavan

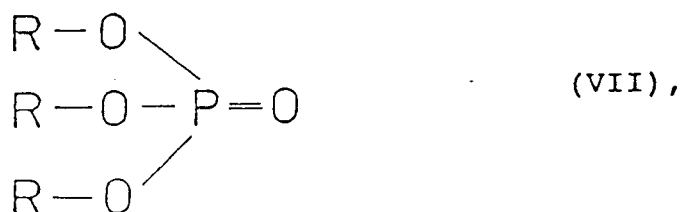
15



20

mukaisen sulfonaatin kanssa, jossa R tarkoittaa C_{1-6} -alkyyli-, C_{3-6} -alkenyyl-, C_{3-6} -alkynyyl-, C_{3-7} -sykloalkyyli-ryhmää tai C_{7-8} -aralkyyli-ryhmää, joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla halogeeniatomilla tai nitro-ryhmällä, ja R^2 tarkoittaa fenyyli-, p-metyylifenyyli- tai metyyli-ryhmää; tai yleisen kaavan

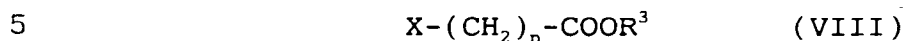
30



35

mukaisen fosfaatin kanssa, jossa

R tarkoittaa C_{1-6} -alkyyli-, C_{3-6} -alkenylyli-, C_{3-8} -alkynylyli-, C_{3-7} -sykloalkyyli-ryhmää tai C_{7-8} -aralkyyli-ryhmää, joka on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai useammalla halogeeni-atomilla tai nitro-ryhmällä; tai yleisen kaavan



mukaisen esterin kanssa, jossa

R^3 tarkoittaa C_{1-4} -alkyyli-ryhmää, X tarkoittaa kloori- tai bromiatomia; ja n on 0 tai 1; ja haluttaessa erottamalla näin saatu yleisten kaavojen (I) ja (II) mukaisten isomeerien seos, jossa R ja R^1 ovat samat kuin patenttivaatimuksessa 1 on määritelty, ja haluttaessa muuttamalla yleisten kaavojen (I) ja (II) mukaiset yhdisteet tai niiden seos suoloikseen, tai vapauttamalla ne suoloistaan ja muuttamalla ne toiseksi suolaksi.

9. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että se käsittää yleisen kaavan (III) mukaisten yhdisteiden, joissa R^1 on sama kuin patenttivaatimuksessa 8 on määritelty, saattamisen reagoimaan yleisten kaavojen (IV) tai (V) tai (VI) tai (VII) tai (VIII) mukaisten yhdisteiden kanssa, joissa R, R^1 , R^2 , R^3 ja X ovat samat kuin patenttivaatimuksessa 8 on määritelty, liuottimen ja happoa sitovan aineen läsnäollessa.

10. Patenttivaatimuksen 8 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että se käsittää yleisten kaavojen (I) ja (II) mukaisten yhdisteiden, joissa R ja R^1 ovat samat kuin patenttivaatimuksessa 1 on määritelty, erottamisen kromatografisella menetelmällä tai kiteyttämällä.

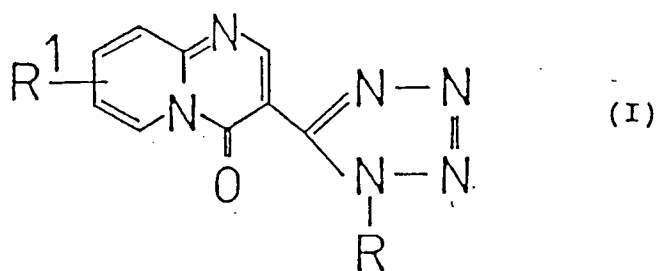
11. Farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se käsittää aktiivisena aineosana yleisten kaavojen (I) ja/tai (II) mukaisia yhdisteitä, joissa R ja R^1 ovat samat kuin patenttivaatimuksessa 1 on määritelty, tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja seoksena sellaisten kantajien ja/tai lisäaineiden kanssa, joita tavallisesti käytetään farmaseuttisessa teollisuudessa.

Patentkrav:

1. Föreningar med den allmänna formeln

5

10



k ä n n e t e c k n a d e därav, att

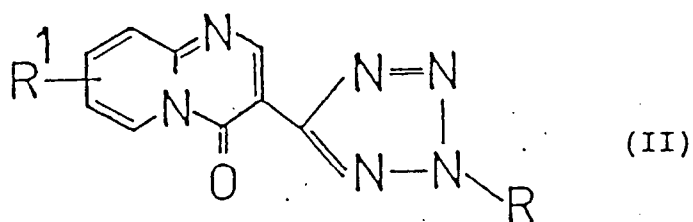
R är en C₁₋₆-alkyl-, C₃₋₆-alkenyl-, C₃₋₆-alkynyl, C₃₋₇-cyklo-
 15 alkyl-, C₁₋₄-alkoxikarbonylgrupp eller en C₇₋₈-aralkylgrupp,
 valfritt substituerad med en eller flera halogenatomer,
 eller med en nitrogrupp och

R¹ är en väteatom eller en C₁₋₄-alkylgrupp och farmaceutiskt
 godtagbara salter därav.

20

2. Föreningar med den allmänna formeln

25



k ä n n e t e c k n a d e därav, att

R är en C₁₋₆-alkyl-, C₃₋₆-alkenyl-, C₃₋₆-alkynyl, C₃₋₇-cyklo-
 30 alkyl-, C₁₋₄-alkoxikarbonylgrupp eller en C₇₋₈-aralkylgrupp,
 valfritt substituerad med en eller flera halogenatomer,
 eller med en nitrogrupp och

R¹ är en väteatom eller en C₁₋₄-alkylgrupp och farmaceutiskt
 35 godtagbara salter därav.

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

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

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

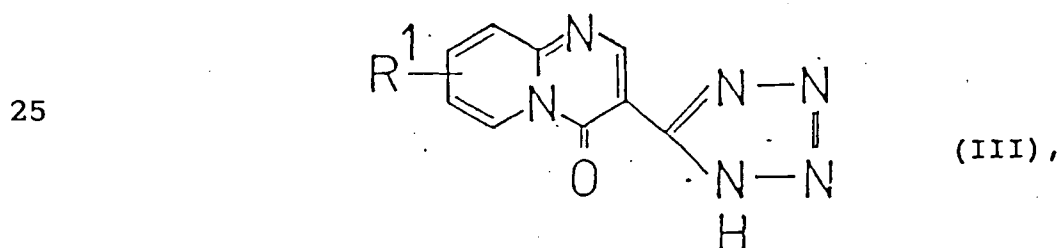
6. 3-(2-isopropyl-2H-tetrazol-5-yl)-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin.

10 7. 3-(1-isopropyl-1H-tetrazol-5-yl)-9-metyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin.

8. Förfarande för framställning av nya 4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidiner med de allmänna formlerna (I) och/eller (II) vari

15 R är en C₁₋₆-alkyl-, C₃₋₆-alkenyl-, C₃₋₆-alkynyl, C₃₋₇-cykloalkyl-, C₁₋₄-alkoxikarbonylgrupp eller en C₇₋₈-aralkylgrupp, valfritt substituerad med en eller flera halogenatomer, eller med en nitrogrupp och

20 R¹ är en väteatom eller en C₁₋₄-alkylgrupp och farmaceutiskt godtagbara salter därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att man omsätter ett 3-tetrazolyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin med den allmänna formeln

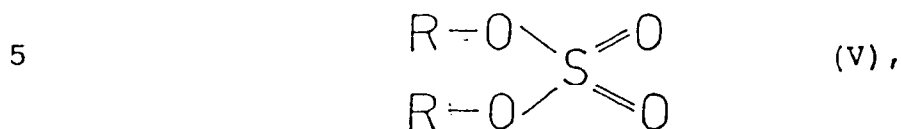


30 vari R¹ är såsom ovan definierats, med en halogenid med den allmänna formeln

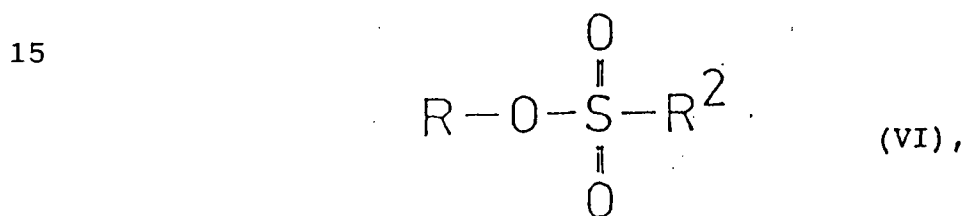


35 vari R är C₁₋₆-alkyl-, C₃₋₆-alkenyl-, C₃₋₆-alkynyl-, C₃₋₇-cykloalkylgrupp eller en C₇₋₉-aralkylgrupp, valfritt substituerad med en eller flera halogenatomer eller med en nitro-

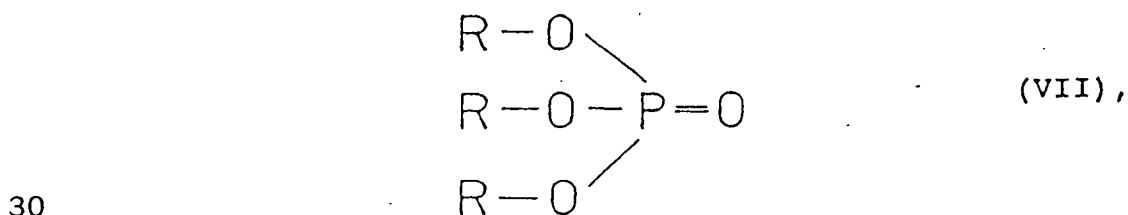
grupp och X är en klor-, brom- eller jodatomb; eller med ett sulfat med en allmänna formeln



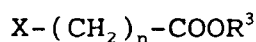
10 vari R är en C₁₋₆-alkyl-, C₃₋₆-alkenyl-, C₃₋₆-alkynyl-, C₃₋₇-cykloalkylgrupp eller en C₇₋₈-aralkylgrupp, valfritt substituerad med en eller flera halogenatomer, eller med en nitrogrupp; eller med ett sulfonat med den allmänna formeln



20 vari R är en C₁₋₆-alkyl-, C₃₋₆-alkenyl-, C₃₋₆-alkynyl-, C₃₋₇-cykloalkylgrupp eller en C₇₋₈-aralkylgrupp, valfritt substituerad med en eller flera halogenatomer, eller med en nitrogrupp; och R är en fenyl-, p-metylfenyl- eller metylgrupp; eller med ett fosfat med den allmänna formeln



vari R är en C₁₋₆-alkyl-, C₃₋₆-alkenyl-, C₃₋₆-alkynyl-, C₃₋₇-cykloalkylgrupp eller en C₇₋₈-aralkylgrupp, valfritt substituerad med en eller flera halogenatomer eller med en
35 nitrogrupp; eller med en ester med den allmänna formeln



(VIII)

5 vari R^3 är en C_{1-4} -alkylgrupp, X är en klor- eller bromatom och n är 0 eller 1, och, om önskvärt, separerar den sålunda erhållna blandningen av isomererna med de allmänna formlerna (I) och (II), vari R och R^1 är såsom definierats i patentkrav 1, och, om önskvärt, omvandlar föreningarna med de allmänna formlerna (I) och (II) eller en blandning av dessa, till deras salter, eller frigör dem från deras
10 salter och omvandlar dem till ett annat salt.

9. Förfarande enligt patentkrav 8, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man omsätter föreningar med den allmänna formeln (III), vari R^1 är såsom definierats i patentkrav 8, med föreningar med de allmänna formlerna (IV)
15 eller (V) eller (VI) eller (VII) eller (VIII), vari R, R^1 , R^2 , R^3 och X är såsom definierats i patentkrav 8, i närvaro av ett lösningsmedel och ett syrabindande medel.

10. Förfarande enligt patentkrav 8, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man separerar föreningarna med de allmänna formlerna (I) och (II), vari R och R^1 är såsom definierats i patentkrav 1, genom ett kromatografiskt förfarande eller medelst kristallisering.
20

11. Farmaceutisk komposition, k ä n n e t e c k -
n a d därav, att den som aktiv ingrediens omfattar föreningar med de allmänna formlerna (I) och/eller (II), vari R och R^1 är såsom definierats i patentkrav 1, eller farmaceutiskt godtagbara salter därav i blandning med bärare och/eller tillsatsmedel, vilka allmänt används i den farmaceutiska industrin.
25