



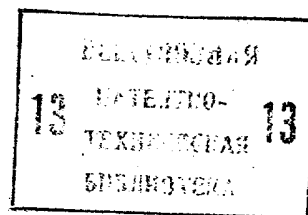
СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1022659** **A**

3 (51) C 07 D 471/04

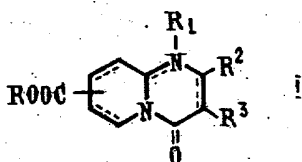
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ



- (21) 2700554/23-04.
(22) 25.12.78
(31) C1-1796
(32) 29.12.77
(33) ВНР
(46) 07.06.83. Бюл. № 21
(72) Иштван Хермец, Золтан Месарош,
Лелле Вашвари и Агнеш Хорват (ВНР)
(71) Хиоин Дьедьсер еш Ведьесети
Термекек Дьяра РТ (ВНР)
(53) 547.859.07(088.8)
(56) 1.Yale H.L. and Spitzmiller E.R.,
Tetrahydro-and Octahydropyrido(1,2-a)-
pyrimidin-4-ones."J. Het. Chem.",
1976, v. 13, p. 797.

- (54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ
ПИРИДО(1,2-а)ПИРИМИДИНА ИЛИ ИХ КИС-
ЛОТНО-АДДИТИВНЫХ СОЛЕЙ
(57) 1. Способ получения производных
пиридо (1,2-а)пириимидина общей фор-
мулы

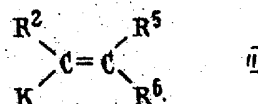


- где R¹ - водород или C₁-C₄-алкил;
R¹ - пара электронов в случае,
когда между атомами N¹ и C^{9a}
имеется двойная связь, или
R¹ - водород, если между
N¹ и C^{9a} одинарная связь;
R² - водород, C₁-C₄-алкил или
фенил;
R³ - водород, C₁-C₄-алкил, фе-
нил, карбоксил, C₁-C₄-алкок-
сикарбонил, C₁-C₄-алканойл,
цианогруппа или группа
-CH₂-COOR⁴, где R⁴ - водо-
род или C₁-C₄-алкил, и
пунктирные линии могут быть
валентными связями, при
условии, что R² и R³ не мо-
гут быть одновременно C₄-C₄-

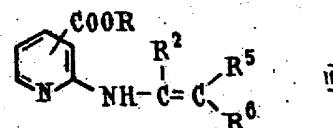
-алкилом, или в случае, если
R² - водород, R³ - метил,
то группа COOR имеет указан-
ные значения за исключением
9-карбоксил, 9-метоксикарбо-
нил или 9-этоксикарбонил,
или их кислотнo-аддитивных солей,
отличающийся тем, что 2-
-аминопиридин общей формулы



где R имеет указанные значения,
подвергают взаимодействию с соедине-
нием общей формулы



где R² имеет указанные значения;
R⁵ - водород, C₁-C₄-алкил, фенил,
C₁-C₄-алкоксикарбонил,
C₁-C₄-алканойл или группа
CH₂COOR⁴, где R⁴ - C₁-C₄-алкил;
R⁶ - C₁-C₄-алкоксикарбонил, K -
элиминируемая группа,
полученный при этом продукт конденса-
ции общей формулы



где R, R², R⁵ и R⁶ имеют указанные
значения,
подвергают циклизации нагреванием
и полученный продукт выделяют в виде
основания или кислотнo-аддитивной
соли или каталитически гидрируют
и выделяют целевой продукт в виде ос-
нования или кислотнo-аддитивной соли.
2. Способ по п.1, отличаю-
щийся тем, что, процесс цикли-

(19) **SU** (11) **1022659** **A**

зации проводят в инертном органическом растворителе.

3. Способ по пп. 1 и 2, отличающийся тем, что в качестве инертного органического растворителя используют дифил или парафиновое масло.

4. Способ по п.1, отличающийся тем, что, процесс циклизации проводят в присутствии кислотного конденсирующего средства.

5. Способ по п.4, отличающийся тем, что в качестве кислотного конденсирующего средства используют хлорокись фосфора, полифосфорную кислоту или их смеси.

6. Способ по пп.1-5, отличающийся тем, что циклизацию проводят при 80-350°C.

7. Способ по п.1, отличающийся тем, что при гидрировании в качестве катализатора используют палладий.

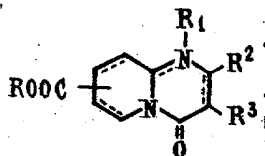
1

Изобретение относится к способу получения новых производных пиридо-(1,2-а)пиримидина, которые находят применение в качестве промежуточных продуктов в синтезе лекарственных веществ.

Известна реакция циклизации производных 2-аминопиридина и производных малоновой кислоты с образованием 4-оксоинпиридо(1,2-а)пиримидин-9-карбоновых кислот при нагревании [1].

Цель изобретения - способ получения новых производных пиридо(1,2-а)пиримидина, которые могут быть использованы в качестве промежуточных продуктов в синтезе лекарственных веществ.

Поставленная цель достигается согласно основанному на известной реакции способу получения производных пиридо(1,2-а)пиримидина общей формулы



где R_1 - водород или C_1-C_4 -алкил;
 R_2 - пара электронов в случае, когда между атомами N^1 и C^{9a} имеется двойная связь, или водород, если между N^1 и C^{9a} одинарная связь;
 R_3 - водород, C_1-C_4 -алкил или фенил;
 R_4 - водород, C_1-C_4 -алкил, фенил, карбоксил, C_1-C_4 -алкоксикарбонил, C_1-C_4 -алканойл, цианогруппа или группа $-CH_2-COOR^4$, где R^4 - водород или C_1-C_4 -алкил, и пунктирные линии могут быть валентными связями, при условии, что R^2 и R^3 не могут быть одновременно C_1-C_4 -алкилом, или в случае, если R^2 - водород, R^3 - метил, то группа $COOR^4$ имеет указанные

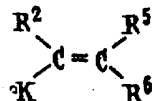
2

значения за исключением 9-карбоксил, 9-метоксикарбонил или 9-этоксикарбонил, или их кислотно-аддитивных солей.

5. Способ заключается в том, что 2-аминопиридин общей формулы

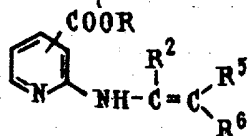


где R имеет указанные значения, подвергают взаимодействию с соединением общей формулы



20 где R^2 имеет указанные значения;
 R^5 - водород, C_1-C_4 -алкил, фенил, C_1-C_4 -алкоксикарбонил, C_1-C_4 -алканойл или группа CH_2COOR^4 , где R^4 - C_1-C_4 -алкил;

25 R^6 - C_1-C_4 -алкоксикарбонил;
 K - элиминируемая группа, полученный при этом продукт конденсации общей формулы



30 где R , R^2 , R^5 и R^6 имеют указанные значения, подвергают циклизации нагреванием и полученный продукт выделяют в виде основания или кислотно-аддитивной соли, или каталитически гидрируют и выделяют целевой продукт в виде основания или кислотно-аддитивной соли.

45 Предпочтительно проведение процесса циклизации в инертном органическом растворителе, таком как дифил (эвтектическая смесь дифенила и дифенилоксида) или парафиновое масло.

Предпочтительным также является проведение процесса циклизации в присутствии кислого конденсирующего средства, такого как хлорокись фосфора, полифосфорная кислота или их смеси.

Предпочтительным является проведение процесса циклизации при 80-350°C.

На стадии каталитического гидрирования в качестве катализатора предпочтительным является использование палладия.

Для получения кислотно-аддитивных солей соединений общей формулы I используют такие кислоты, как соляная, серная, фосфорная, хлорная, муравьиная, уксусная, лимонная, яблочная, малеиновая, салициловая и др.

В качестве элиминируемой группы К используют соединения, где К является галогеном, гидроксильной, алкоксильной, ацилоксильной, тозилкоксильной группой или замещенной аминогруппой.

Исходные соединения общих формул II и III известны, а ряд из них является продажными соединениями.

Пример 1. а) 20 г этилового эфира 2-аминопиридин-5-карбоновой кислоты и 28 г диэтилового эфира этоксиметиленмалоновой кислоты перемешивают при 120-130°C в течение 30 мин. Затем реакционную смесь кристаллизуют из этанола. Получают 31,6 (78%) диэтилового эфира [(5-этоксикарбонил-2-пиридил)аминометилен]малоновой кислоты с т.пл. 111-112°C.

Найдено, %: С 57,01; Н 6,11; N 8,36.

$C_{16}H_{20}N_2O_5$
Вычислено, %: С 57,14; Н 5,99; N 8,33.

б) В 60 мл кипящего дифила вносят 3,4 г диэтилового эфира [(5-этоксикарбонил-2-пиридил)аминометилен]малоновой кислоты и реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин при температуре кипения. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляют 60 мл петролейного эфира. Выделившиеся кристаллы отфильтровывают. Получают 2,4 г (82,8%) диэтилового эфира 4-оксо-4Н-пиридо(1,2-а)пиримидин-3,7-дикарбоновой кислоты, который после перекристаллизации из этанола имеет т.пл. 110-111°C.

Найдено, %: С 57,95; Н 4,86; N 9,54.

$C_{14}H_{14}N_2O_5$
Вычислено, %: С 57,93; Н 4,82; N 9,66.

Если при циклизации в качестве исходного соединения применяют диэтиловый эфир [(4-этоксикарбонил-2-пиридил)аминометилен]малоновой кислоты (т.пл. 71-72°C), то получают с выходом 86% диэтиловый эфир 4-оксо-

4Н-пиридо(1,2-а)пиримидин-3,8-дикарбоновой кислоты с т.пл. 134-135°C
Найдено, %: С 57,94; Н 4,89; N 9,65.

$C_{14}H_{14}N_2O_5$
5. Вычислено, %: С 57,98; Н 4,86; N 9,66.

Если в качестве исходного вещества применяют диэтиловый эфир [(3-этоксикарбонил-2-пиридил)аминометилен]малоновой кислоты (т.пл. 73-74°C), то получают диэтиловый эфир 4-оксо-4Н-пиридо(1,2-а)пиримидин-3,9-дикарбоновой кислоты с т.пл. 74-76°C.

15. Найдено, %: С 57,99; Н 4,80; N 9,67.

$C_{14}H_{14}N_2O_5$
Вычислено, %: С 57,93; Н 4,86; N 9,66.

Пример 2. 6,1 г этилового эфира 2-[(6-этоксикарбонил-2-пиридил)аминометилен]ацетоуксусной кислоты (получен аналогично примеру 1а, т.пл. смеси цис-транс-изомеров 148-150°C) вносят в 100 мл кипящего дифила. Реакционную смесь перемешивают при температуре кипения в течение получаса и затем охлаждают до комнатной температуры. Выделившиеся кристаллы отфильтровывают. Получают 2,7 г исходного вещества - этилового эфира 2-[(6-этоксикарбонил-2-пиридил)аминометилен]ацетоуксусной кислоты. Фильтрат трижды экстрагируют по 25 мл 5%-ной соляной кислотой. Объединенные солянокислые растворы нейтрализуют и экстрагируют хлороформом. Органическую фазу сушат и выпаривают, остаток после выпаривания перекристаллизовывают из этанола. Получают 1,5 г (52%) этилового эфира 3-ацетил-4-оксо-4Н-пиридо(1,2-а)пиримидин-6-карбоновой кислоты, который после перекристаллизации из этанола имеет т.пл. 131-133°C.

45. Найдено, %: С 60,98; Н 4,67; N 10,78.

$C_{13}H_{12}N_2O_4$
Вычислено, %: С 60,0; Н 4,65; N 10,76.

Пример 3. Следуют методике примера 1, но в качестве исходного вещества применяют этиловый эфир 2-[(5-этоксикарбонил-2-пиридил)аминометилен]ацетоуксусной кислоты (т.пл. смеси цис-транс-изомеров 150-160°C), с выходом 88% получают этиловый эфир 3-ацетил-4-оксо-4Н-пиридо(1,2-а)пиримидин-9-карбоновой кислоты с т.пл. 109-110°C.

60. Найдено, %: С 59,92; Н 4,68; N 10,76.

$C_{13}H_{12}N_2O_4$
Вычислено, %: С 60,00; Н 4,56; N 10,76.

65. N 10,76.

Если в качестве исходного вещества применяют этиловый эфир 2-[(4-этоксикарбонил-2-пиридил)-аминометил]ацетоуксусной кислоты (т.пл. смеси изомеров 92-93°C), то получают этиловый эфир 3-ацетил-4-оксо-4Н-пиридо(1,2-а)пиримидин-3-карбоновой кислоты с т.пл. 179-180°C, выход 73%.

Найдено, %: С 59,97; Н 4,60;
N 10,67.

$C_{13}H_{12}N_2O_4$

Вычислено, %: С 60,00; Н 4,65;
N 10,76.

При применении этилового эфира 2-[(3-этоксикарбонил-2-пиридил)аминометил]ацетоуксусной кислоты (т.пл. смеси цис-транс-изомеров 115-116°C) в качестве исходного вещества получают этиловый эфир 3-ацетил-4-оксо-4Н-пиридо(1,2-а)пиримидин-9-карбоновой кислоты с т.пл. 123-126°C, выход 81%.

Найдено, %: С 59,88; Н 4,67;
N 10,73.

$C_{13}H_{12}N_2O_4$

Вычислено, %: С 60,00; Н 4,65;
N 10,76.

Пример 4. 3,4 г диэтилового эфира [(6-этоксикарбонил-2-пиридил)-аминометил]малоновой кислоты (т.пл. 110-111°C) вносят в 60 мл кипящего дифила. Реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин и затем охлаждают до комнатной температуры. Выделившиеся кристаллы отфильтровывают и промывают петролевым эфиром. Получают 0,2 г (6,8%) диэтилового эфира 4-оксо-1,4-дигидро-1,8-нафтиридин-3,6-дикарбоновой кислоты с т.пл. 255-256°C.

Найдено, %: С 58,06; Н 4,78;
N 9,75.

$C_{14}H_{14}N_2O_5$

Вычислено, %: С 57,93; Н 4,86;
N 9,66.

Дифиловый маточный раствор пятикратно экстрагируют по 35 мл 5%-ной соляной кислоты. Объединенные солянокислые растворы нейтрализуют, экстрагируют хлороформом. Хлороформный экстракт сушат и упаривают, остаток перекристаллизуют из этанола. Получают 1,4 г (48%) диэтилового эфира 4-оксо-4Н-пиридо(1,2-а)пиримидин-3,6-дикарбоновой кислоты с т.пл. 108-109°C.

Найдено, %: С 57,96; Н 4,78;
N 9,51.

$C_{14}H_{14}N_2O_5$

Вычислено, %: С 57,93; Н 4,86;
N 9,66.

Пример 5. В 300 мл нагретого до 300°C парафинового масла вносят 2,9 г этилового эфира [(6-этоксикарбонил-2-пиридил)аминометил]циануксусной кислоты (т.пл. смеси цис-транс-изомеров 141-143°C). Реакцион-

ную смесь перемешивают в течение 5 мин при указанной температуре, затем охлаждают до комнатной температуры и разбавляют 300 мл петролевого эфира. Выделившиеся кристаллы от-

5 фильтровывают и промывают петролевым эфиром. Получают 1,6 г этилового эфира 3-циано-4-оксо-4Н-пиридо(1,2-а)пиримидин-6-карбоновой кислоты, который после перекристаллизации из этанола плавится при 215-217°C.

Если в качестве исходного вещества применяют этиловый эфир [(5-этоксикарбонил-2-пиридил)аминометил]цианоуксусной кислоты (т.пл. смеси цис-транс-изомеров 160-162°C), то получают с выходом 8% этиловый эфир 3-циано-4-оксо-4Н-пиридо(1,2-а)пиримидин-7-карбоновой кислоты с т.пл. 150-151°C.

Найдено, %: С 59,18; Н 3,67;
N 17,31.

$C_{12}H_9N_3O_3$

Вычислено, %: С 59,26; Н 3,72;
N 17,28.

Аналогично из этилового эфира [(4-этоксикарбонил-2-пиридил)аминометил]цианоуксусной кислоты (т.пл. смеси цис-транс-изомеров 105-106°C) получают с выходом 24% этиловый эфир 3-циано-4-оксо-4Н-пиридо(1,2-а)пиримидин-8-карбоновой кислоты с т.пл. 180-181°C.

Найдено, %: С 59,12; Н 3,84;
N 17,20.

$C_{12}H_9N_3O_3$

Вычислено, %: С 59,26; Н 3,72;
N 17,28.

Аналогично из этилового эфира [(3-этоксикарбонил-2-пиридил)-аминометил]цианоуксусной кислоты (т.пл. смеси цис-транс-изомеров 85-87°C) получают этиловый эфир 3-циано-4-оксо-4Н-пиридо(1,2-а)пиримидин-9-карбоновой кислоты с т.пл. 165-167°C, выход 57%.

Найдено, %: С 59,25; Н 3,73;
N 17,26.

$C_{12}H_9N_3O_3$

Вычислено, %: С 59,46; Н 3,72;
N 17,28.

Пример 6. а) Смесь 9,6 г этилового эфира 2-формилфенилуксусной кислоты и 8,3 г этилового эфира 2-аминопиридин-6-карбоновой кислоты перемешивают при 120-130°C в течение 30 мин. Реакционную смесь кристаллизуют из 85 мл этанола. Получают 14,6 г (86%) этилового эфира 2-[(6-этоксикарбонил-2-пиридил)аминометил]фенилуксусной кислоты в форме смеси цис-транс-изомеров с т.пл. 102-105°C.

Найдено, %: С 67,15; Н 5,92;
N 8,21.

$C_{19}H_{20}N_2O_4$

Вычислено, %: С 67,05; Н 5,91;
N 8,23.

б) 3,4 г этилового эфира 2-[(6-этоксикарбонил-2-пиридил)аминометилен]фенилуксусной кислоты вносят в 60 мл кипящего дифила. Спустя 30 мин смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют 60 мл петролейного эфира, выделившиеся кристаллы отфильтровывают и промывают петролейным эфиром. Получают 2,3 г (78%) этилового эфира 3-фенил-4-оксо-4Н-пиридо(1,2-а)пиримидин-6-карбоновой кислоты, который после перекристаллизации из этанола плавится при 122-123°C.

Найдено, %: С 69,35; Н 4,78;

Н 9,33

$C_{17}H_{14}N_2O_3$

Вычислено, %: С 69,39; Н 4,80;

Н 9,52

Если в качестве исходного вещества применяют этиловый эфир 2-[(5-этоксикарбонил-2-пиридил)аминометилен]фенилуксусной кислоты (т.пл. смеси цис-транс-изомеров 109-110°C), то получают этиловый эфир 3-фенил-4-оксо-4Н-пиридо(1,2-а)пиримидин-7-карбоновой кислоты с т.пл. 122-123°C, выход 97%.

Найдено, %: С 69,27; Н 4,78;

Н 9,33

$C_{17}H_{14}N_2O_3$

Вычислено, %: С 69,39; Н 4,80;

Н 9,52

Аналогично из этилового эфира 2-[(4-этоксикарбонил-2-пиридил)аминометилен]фенилуксусной кислоты (т.пл. смеси цис-транс-изомеров 75-80°C) получают этиловый эфир 3-фенил-4-оксо-4Н-пиридо(1,2-а)пиримидин-8-карбоновой кислоты с т.пл. 180-181°C, выход 92%.

Найдено, %: С 69,30; Н 4,75;

Н 9,71

$C_{17}H_{14}N_2O_3$

Вычислено, %: С 69,39; Н 4,80;

Н 9,52

Из этилового эфира 2-[(3-этоксикарбонил-2-пиридил)аминометилен]фенилуксусной кислоты (т.пл. смеси цис-транс-изомеров 78-81°C) получают с выходом 92% этиловый эфир 3-фенил-4-оксо-4Н-пиридо(1,2-а)пиримидин-9-карбоновой кислоты с т.пл. 122-124°C.

Найдено, %: С 69,49; Н 4,88;

Н 9,60

$C_{17}H_{14}N_2O_3$

Вычислено, %: С 69,39; Н 4,80;

Н 9,52

Из этилового эфира 2-[(6-этоксикарбонил-2-пиридил)аминометилен]пропионовой кислоты (т.пл. смеси цис-транс-изомеров 93-94°C) получают этиловый эфир 3-метил-4-оксо-4Н-пиридо(1,2-а)пиримидин-6-карбоновой кислоты с т.пл. 117-119°C, выход 98%.

Найдено, %: С 62,10; Н 5,02;

Н 12,06

$C_{12}H_{12}N_2O_3$

Вычислено, %: С 62,00; Н 5,00; Н 12,00

Из этилового эфира 2-[(5-этоксикарбонил-2-пиридил)аминометилен]пропионовой кислоты (т.пл. смеси цис-транс-изомеров 158-160°C) получают этиловый эфир 3-метил-4-оксо-4Н-пиридо(1,2-а)пиримидин-7-карбоновой кислоты с т.пл. 109-110°C, выход 80%.

Найдено, %: С 62,01; Н 5,10; Н 12,01

$C_{12}H_{12}N_2O_3$

Вычислено, %: С 62,00; Н 5,00;

Н 12,00

Из этилового эфира 2-[(4-этоксикарбонил-2-пиридил)аминометилен]пропионовой кислоты (т.пл. смеси цис-транс-изомеров 99-102°C) получают этиловый эфир 3-метил-4-оксо-4Н-пиридо(1,2-а)пиримидин-8-карбоновой кислоты с т.пл. 113-114°C, выход 75%.

Найдено, %: С 62,11; Н 5,00;

Н 12,02

$C_{12}H_{12}N_2O_3$

Вычислено, %: С 62,00; Н 5,00;

Н 12,00

Из этилового эфира 2-[(3-этоксикарбонил-2-пиридил)аминометилен]пропионовой кислоты (т.пл. смеси цис-транс-изомеров 66-68°C) получают этиловый эфир 3-метил-4-оксо-4Н-пиридо(1,2-а)пиримидин-9-карбоновой кислоты с т.пл. 87-89°C, выход 70%.

Найдено, %: С 62,10; Н 5,03;

Н 12,07

$C_{12}H_{12}N_2O_3$

Вычислено, %: С 62,00; Н 5,00;

Н 12,00

Из диэтилового эфира 2-[(5-этоксикарбонил-2-пиридил)аминометилен]янтарной кислоты (т.пл. смеси цис-транс-изомеров 148-144°C) получают этиловый эфир 7-этоксикарбонил-4-оксо-4Н-пиридо(1,2-а)пиримидин-3-уксусной кислоты с т.пл. 98-100°C, выход 22%.

Найдено, %: С 59,30; Н 5,28;

Н 9,23

$C_{15}H_{16}N_2O_5$

Вычислено, %: С 59,21; Н 5,30;

Н 9,21

Из диэтилового эфира 2-[(4-этоксикарбонил-2-пиридил)аминометилен]янтарной кислоты (т.пл. смеси цис-транс-изомеров 116-119°C) получают этиловый эфир 8-этоксикарбонил-4-оксо-4Н-пиридо(1,2-а)пиримидин-3-уксусной кислоты с т.пл. 99-101°C, выход 8%.

Найдено, %: С 59,25; Н 5,28;

Н 9,22

$C_{15}H_{16}N_2O_5$

Вычислено, %: С 59,21; Н 5,30;

Пример 7. 16,8 г диэтилового эфира [(4-этоксикарбонил-2-пиридил)аминометилен]малоновой кислоты в смеси 31 г хлористого фосфора и 7 г полифос-

формной кислоты перемешивают в течение 1 ч при 120-130 С. Реакционную смесь обрабатывают 30 мл этанола и затем разбавляют водой до трехкратного объема. Реакционную смесь доводят до pH 7 с помощью бикарбоната натрия. Выделившиеся кристаллы отфильтровывают и перекристаллизовывают из этанола. Получают 10,8 г (74%) диэтилового эфира 4-оксо-4Н-пиридо(1,2-а)пиримидин-3,8-дикарбоновой кислоты с т.пл. 134-135°C, который не дает депрессии температуры плавления смешанной пробы с продуктом примера 1.

Из этилового эфира 2-[(4-этоксикарбонил-2-пиридил)аминометилен]пропионовой кислоты получают с выходом 73% этиловый эфир 3-метил-4-оксо-4Н-пиридо(1,2-а)пиримидин-8-карбоновой кислоты с т.пл. 118-120°C и который не дает депрессии температуры плавления смешанной пробы с продуктом примера 6.

Из этилового эфира 2-[(4-этоксикарбонил-2-пиридил)аминометилен]фенилуксусной кислоты получают с выходом 71% этиловый эфир 3-фенил-4-оксо-4Н-пиридо(1,2-а)пиримидин-8-карбоновой кислоты с т.пл. 182-183°C и который не дает депрессии температуры плавления смешанной пробы с продуктом примера 6.

Пример 8. 6,6 г этилового эфира 2-аминопиридин-6-карбоновой кислоты и 5,2 г этилового эфира ацетуксусной кислоты в смеси 24,5 г хлористого фосфора и 2,8 г полифосфорной кислоты нагревают при 100-120°C в течение 90 мин. Реакционную смесь обрабатывают 40 мл этанола. Выделившиеся после охлаждения кристаллы отфильтровывают и промывают этанолом. Получают 9,5 г 2-метил-6-этоксикарбонил-4-оксо-4Н-пиридо(1,2-а)пиримидин гидрохлорида с т.пл. 210-214°C.

Найдено, %: С 53,60; Н 4,81;

Н 10,39; Сl 13,22

$C_{12}H_{13}N_2O_3Cl$

Вычислено, %: С 53,64; Н 4,88;

Н 10,42; Сl 13,19

9,5 г этого гидрохлорида растворяют в 50 мл воды, доводят до pH 7 с помощью бикарбоната натрия. Затем водный раствор экстрагируют хлороформом. Органическую фазу сушат сульфатом натрия, фильтруют и упаривают. Остаток перекристаллизовывают из этанола. Получают 5,0 г (54%) этилового эфира 2-метил-4-оксо-4Н-пиридо(1,2-а)пиримидин-6-карбоновой кислоты с т.пл. 93-94°C.

Найдено, %: С 61,98; Н 5,01;

Н 12,01

$C_{12}H_{12}N_2O_3$

Вычислено, %: С 62,00; Н 5,00;

Н 12,00

Из этилового эфира 2-аминопиридин-5-карбоновой кислоты получают с выходом 33% этиловый эфир 2-метил-4-оксо-4Н-пиридо(1,2-а)пиримидин-7-карбоновой кислоты с т.пл. 127-128°C.

Найдено, %: С 61,81; Н 5,12;

Н 12,10

$C_{12}H_{12}N_2O_3$

Вычислено, %: С 62,00; Н 5,00;

Н 12,00.

Из этилового эфира 2-аминопиридин-4-карбоновой кислоты получают этиловый эфир 2-метил-4-оксо-4Н-пиридо(1,2-а)пиримидин-8-карбоновой кислоты с т.пл. 135-137°C, выход 69%.

Найдено, %: С 62,12; Н 5,21;

Н 12,04

$C_{12}H_{12}N_2O_3$

Вычислено, %: С 62,00; Н 5,00;

Н 12,00

Из этилового эфира 2-аминопиридин-3-карбоновой кислоты получают с выходом 5% 2-метил-4-оксо-4Н-пиридо(1,2-а)пиримидин-9-карбоновую кислоту с т.пл. 222-223°C.

Найдено, %: С 58,84; Н 3,68;

Н 13,51

$C_{10}H_8N_2O_3$

Вычислено, %: С 58,72; Н 3,95;

Н 13,72

Пример 9. 1,66 г этилового эфира 2-аминопиридин-5-карбоновой кислоты и 2,5 мл этилового эфира бензоилуксусной кислоты в 10 г полифосфорной кислоты перемешивают в течение 3 ч при 100-110°C. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и разбавляют 20 мл воды. Раствор нейтрализуют 5%-ным водным раствором едкого натра и затем экстрагируют хлороформом. Органическую фазу высушивают сульфатом натрия, фильтруют и упаривают. Получают 1,1 г (37%) этилового эфира 2-фенил-4-оксо-4Н-пиридо(1,2-а)пиримидин-7-карбоновой кислоты, который после перекристаллизации из этанола плавится при 136-137°C.

Найдено, %: С 69,51; Н 4,79;

Н 9,48

$C_{17}H_{14}N_2O_3$

Вычислено, %: С 69,39; Н 4,80;

Н 9,52

Пример 10. 0,98 г этилового эфира 3-фенил-4-оксо-4Н-пиридо(1,2-а)пиримидин-7-карбоновой кислоты растворяют в 10 мл уксусной кислоты и в присутствии 0,4 г 10%-ного палладия на активированном угле гидрируют при комнатной температуре и при атмосферном давлении. После поглощения рассчитанного количества (2 моль) водорода катализатор отфильтровывают и фильтрат упаривают при пониженном давлении. Получают 0,8 г (80%) этилового эфира 3-фенил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо(1,2-а)пиримидин-7-карбоновой кислоты в виде блед-

но-желтого, некристаллизующегося масла.

Найдено, %: С 68,03; Н 6,15;
N 9,45

$C_{17}H_{18}N_2O_3$
Вычислено, %: С 68,44; Н 6,08;
N 9,37

Пример 11. 14,5 г диэтилового эфира 4-оксо-4Н-пиридо(1,2-а)пиримидин-3,8-дикарбоновой кислоты в 200 мл уксусной кислоты гидрируют в присутствии 5 г 10%-ного палладия на активированном угле. После поглощения 9 моль водорода катализатор отфильтровывают и фильтрат упаривают при пониженном давлении. Получают 12 г (81%) диэтилового эфира 4-оксо-1,6,7,8,9,9а-гексагидро-4Н-пиридо(1,2-а)пиримидин-3,8-дикарбоновой кислоты, который после перекристаллизации из этанола плавится при 227-288°C.

Найдено, %: С 57,01; Н 6,82;
N 9,35

$C_{14}H_{18}N_2O_5$
Вычислено, %: С 56,75; Н 6,80;
N 9,45

Пример 12. Смесь 13,8 г аминокпиридина, 19,5 г этилового эфира ацетуксусной кислоты и 40 г полифосфорной кислоты нагревают 1ч при 120-130°C. Реакционную смесь выливают в ледяную воду и с помощью карбоната натрия доводят до pH 1-2. Реакционную смесь экстрагируют хлороформом, хлороформный раствор сушат сульфатом натрия и упаривают. Получают 7,3 г (36%) 2-метил-4-оксо-4Н-пиридо(1,2-а)пиримидин-9-карбоновой кислоты с т.пл. 229-234°C (с разложением).

После двухкратной перекристаллизации из толуола т.пл. продукта 235-236°C.

Найдено, %: С 59,01; Н 3,94;
N 13,68

$C_{10}H_8N_2O_3$
Вычислено, %: С 58,82; Н 3,95;
N 13,72

Пример 13. 2,98 г этилового эфира 3-фенил-4-оксо-4Н-пиридо(1,2-а)пиримидин-9-карбоновой кислоты растворяют в 1300 мл этанола и смесь гидрируют в присутствии 0,5 г 10%-ного палладиевого катализатора на активированном угле при атмосферном давлении и комнатной температуре. После поглощения рассчитанного количества водорода (2 моль) катализатор отфильтровывают и фильтрат упаривают при пониженном давлении.

Получают 2,76 г (90%) этилового эфира 3-фенил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо(1,2-а)пиримидин-9-карбоновой кислоты, который после перекристаллизации из этанола плавится при 119-123°C.

Найдено, %: С 68,20; Н 6,07;
N 9,41

$C_{17}H_{18}N_2O_3$
Вычислено, %: С 68,44; Н 6,08;
N 9,39

Аналогично из этилового эфира 3-метил-4-оксо-4Н-пиридо(1,2-а)пиримидин-9-карбоновой кислоты получают этиловый эфир 3-метил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо(1,2-а)пиримидин-9-карбоновой кислоты с т.пл. 147-149°C и выходом 78%.

Найдено, %: С 61,14; Н 6,90;
N 11,76

$C_{12}H_{16}N_2O_3$
Вычислено, %: С 61,00; Н 6,82;
N 11,85

Аналогично из диэтилового эфира 4-оксо-4Н-пиридо(1,2-а)пиримидин-3,9-дикарбоновой кислоты получают диэтиловый эфир 4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо(1,2-а)пиримидин-3,9-дикарбоновой кислоты с т.пл. 156-158°C и выходом 83%.

Найдено, %: С 57,04; Н 6,21;
N 9,55

$C_{14}H_{18}N_2O_5$
Вычислено, %: С 57,13; Н 6,16;
N 9,52

Пример 14. 4,35 г диэтилового эфира 4-оксо-4Н-пиридо(1,2-а)пиримидин-3,7-дикарбоновой кислоты растворяют в 1500 мл этанола и смесь гидрируют в присутствии 0,5 г 10%-ного палладиевого катализатора на активированном угле при атмосферном давлении и комнатной температуре. После поглощения рассчитанного количества водорода (2 моль) катализатор отфильтровывают и фильтрат упаривают при пониженном давлении. Получают 3 г (68%) диэтилового эфира 4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо(1,2-а)пиримидин-3,7-дикарбоновой кислоты в виде бледно-желтого масла.

Найдено, %: С 57,25; Н 6,07;
N 9,83

$C_{14}H_{18}N_2O_5$
Вычислено, %: С 57,13; Н 6,16;
N 9,52

Аналогично из диэтилового эфира 4-оксо-4Н-пиридо(1,2-а)пиримидин-3,5-дикарбоновой кислоты получают диэтиловый эфир 4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо(1,2-а)пиримидин-3,6-дикарбоновой кислоты в виде бледно-желтого маслянистого продукта (выход 90%).

Найдено, %: С 56,95; Н 6,20;
N 9,34

$C_{14}H_{18}N_2O_5$
Вычислено, %: С 57,13; Н 6,16;
N 9,52

Пример 15. Аналогично описанному в примере 6, используя в качестве исходного соединения этиловый эфир 2-[(3-этоксикарбонил-2-пиридил)аминометилен]янтарной кислоты (т.пл. смеси цис-транс-изомеров 41-58°C), получают с выходом 34% 9-этоксикар-

бонил-4-оксо-4Н-пиридо(1,2-а)пиримидин-3-этоксикарбонилметил, который плавится при 134-136°C.

Найдено, %: С 59,3; Н 5,27;

№ 9,20

$C_{20}H_{16}N_2O_5$

Вычислено, %: С 59,21; Н 5,30;
№ 9,21

Пример 16. Аналогично описанному в примере 13, используя в качестве исходного соединения 6-этоксикарбонил-4-оксо-4Н-пиридо 1,2-а пиримидин-3-этоксикарбонилметил, получают с выходом 80% 3-этоксикарбонилметил-9-этоксикарбонил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо(1,2-а)пиримидин в виде светло-желтого масла.

Найдено, %: С 58,25; Н 6,66;

№ 9,40

$C_{15}H_{20}N_2O_5$

Вычислено, %: С 58,43; Н 6,54;
№ 9,09

Пример 17. Аналогично описанному в примере 13, используя в качестве исходного соединения 9-этоксикарбонил-4-оксо-4Н-пиридо(1,2-а)пиримидин-3-карбонитрил, получают с выходом 75% 9-этоксикарбонил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо(1,2-а)пиримидин-3-карбонитрил, который после перекристаллизации из этанола плавится при 197-200°C.

Найдено, %: С 58,15; Н 5,28;

№ 16,91

$C_{12}H_{13}N_2O_3$

Вычислено, %: С 58,29; Н 5,30;
№ 17,00

Пример 18. Аналогично описанному в примере 13, используя в качестве исходного соединения 3,8-диэтоксикарбонил-4-оксо-4Н-пиридо(1,2-а)пиримидин, получают 3,8-диэтоксикарбонил-6,7,8,9-тетрагидро-4-оксо-4Н-пиридо(1,2-а)пиримидин, который после перекристаллизации из этанола плавится при 136-137°C, выход 71%.

Найдено, %: С 57,05; Н 6,21; Н 9,65

$C_{14}H_{18}N_2O_5$

Вычислено, %: С 57,13; Н 6,16;
№ 9,52

Пример 19. Аналогично описанному в примере 13, используют в качестве исходного соединения 3-ацетил-9-этоксикарбонил-4-оксо-4Н-пиридо(1,2-а)пиримидин получают 3-ацетил-9-этоксикарбонил-4-оксо-6,7,8,9-тетрагидро-4Н-пиридо(1,2-а)пиримидин, который после перекристаллизации из этанола плавится при 200-202°C, выход 82%.

Найдено, %: С 59,05; Н 6,12;

№ 10,50

$C_{13}H_{16}N_2O_4$

Вычислено, %: С 59,08; Н 6,10;
№ 10,60.

Составитель А. Орлов

Редактор П. Макаревич Техред Т. Фанта

Корректор О. Билак

Заказ 4081/51

Тираж 418

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ППП "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4