



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 281 384 A5

5(51) C 07 D 401/14

PATENTAMT der DDR

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	AP C 07 D / 313 196 0	(22)	25.02.88	(44)	08.08.90
(31)	716/87	(32)	25.02.87	(33)	HU
	717/87		25.02.87		
	718/87		25.02.87		

(71)	siehe (73)
(72)	Budai, Zoltán, Dr.; Gregor, Livia; Mezei, Tibor, Dr.; Reiter, Klára, Dr.; Tajthy, Eva, HU
(73)	EGIS GYÓGYSZERGYÁR, Budapest X., HU
(74)	Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

(54) Verfahren zur Herstellung von Piperazinderivaten

(55) Verfahren; Herstellung; Piperazinderivate; pharmazeutisch geeignete Säureadditionssalze; anxioselektiver Wirkstoff

(57) Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von Piperazinderivaten der Formel I und pharmazeutisch geeigneter Säureadditionssalze davon, wonach man eine Verbindung der allgemeinen Formel II (worin A die Gruppe $-C\equiv C-$ oder $-CH=CH-$ bedeutet) hydriert und erwünschtenfalls die so erhaltene Verbindung der Formel I in ein pharmazeutisch geeignetes Säureadditionssalz überführt. Die Verbindung der Formel I ist ein bekannter anxioselektiver Wirkstoff. Die Erfindung betrifft weiterhin Verfahren zur Herstellung der beim oben genannten Verfahren verwendeten Zwischenprodukte.

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung des 8-{4-[4-(2-Pyrimidinyl)-1-piperazinyl]-butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dions der Formel I und pharmazeutisch geeigneter Säureadditionssalze davon, **dadurch gekennzeichnet**, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel II (worin A die Gruppe $-C\equiv C-$ oder $-CH=CH-$ bedeutet) hydriert und erwünschtenfalls die so erhaltene Verbindung der Formel I in ein pharmazeutisch geeignetes Säureadditionssalz überführt.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Verbindung der Formel IIA hydriert.
3. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Verbindung der Formel IIB hydriert.
4. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Verbindung der Formel IIA in Gegenwart eines Metallkatalysators hydriert.
5. Verfahren nach Anspruch 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß man einen Palladium oder Raney-Nickel-Katalysator verwendet.
6. Verfahren nach Anspruch 5, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Hydrierung bei atmosphärischem Druck und bei Raumtemperatur durchführt.
7. Verfahren nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Hydrierung in einem inerten organischen Lösungsmittel durchführt.
8. Verfahren nach Anspruch 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß man als inertes organisches Lösungsmittel einen niederen aliphatischen Alkohol – vorzugsweise Methanol oder Äthanol – verwendet.
9. Verfahren nach Anspruch 1 oder 3, **dadurch gekennzeichnet**, daß man die Verbindung der Formel IIB in Gegenwart eines Metallkatalysators hydriert.
10. Verfahren nach Anspruch 9, **dadurch gekennzeichnet**, daß man einen Palladiumkatalysator verwendet.

Hierzu 3 Seiten Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Das erfindungsgemäße Verfahren findet in der pharmazeutischen Industrie Anwendung.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Die durch das erfindungsgemäße Verfahren hergestellte Verbindung der Formel I ist ein bekannter, wertvoller, anxiosелеktiver Wirkstoff (britische Patentschrift Nr. 1332 194).

Zur Herstellung der Verbindung der Formel I sind mehrere Verfahren bekannt.

Nach der britischen Patentschrift Nr. 1332 194 wird die Verbindung der Formel I so hergestellt, daß man das 8-Oxa-spiro[4,5]-decan-7,9-dion mit 1-[4-Aminobutyl]-4-[2'-pyrimidinyl]-piperazin umsetzt. Die Reaktion wird in Pyridin beim Siedepunkt des Reaktionsgemisches durchgeführt. Die gewünschte Verbindung der Formel I wird in Form eines Rohproduktes, mit mittelmäßigen Ausbeuten erhalten. Das Rohprodukt wird in Form der freien Base entweder durch Kristallisierung oder durch fraktionierte Vakuumdestillation gereinigt. Der Nachteil der ersten obigen Reinigungsmethode liegt in den hohen Verlusten. Die fraktionierte Destillation wird bei hoher Temperatur (240–265°C) unter niedrigem Druck (13,3 Pa) durchgeführt und stellt eine schwere thermische Belastung dar und führt zu einer Beschädigung des Produktes.

Nach einer anderen, in der britischen Patentschrift Nr. 1332 194 beschriebenen Methode wird 8-[4-Chlor-butyl]-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion mit N-[2-Pyrimidinyl]-piperazin in Gegenwart von Natriumcarbonat in n-Butanol beim Siedepunkt des Reaktionsgemisches 3 Tage lang umgesetzt. Die sehr lange Reaktionszeit schließt eine ökonomische Anwendung dieses Verfahrens im Betrieb aus. Ein weiterer Nachteil besteht darin, daß die Reinigung des Produktes sehr kompliziert und kostspielig ist. Ein noch weiterer Nachteil des Verfahrens liegt darin, daß das bei der Herstellung des 8-[4-Chlor-butyl]-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion verwendete 1-Brom-4-chlor-butan sehr schwer zugänglich ist.

Nach einer weiteren, in der britischen Patentschrift Nr. 1332 194 beschriebenen Methode wird aus 8-Oxa-spiro[4,5]decan-7,9-dion zuerst das 8-Aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion hergestellt. Durch Umsetzung von N-[2-Pyrimidinyl]-piperazin und 1-Brom-4-chlor-butan wird 1-[4-Chlor-butyl]-4-[2-pyrimidinyl]-piperazin hergestellt, welches auf die obige Weise mit 8-Aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion zur Reaktion gebracht wird. Dieser Syntheseweg enthält mehrere, chemisch nur schwer durchführbare Stufen. Das gewünschte Endprodukt der Formel I kann in zur pharmazeutischen Anwendung geeigneter Form nur nach mehreren Reinigungsstufen erhalten werden. Ein weiterer Nachteil besteht in der schweren Zugänglichkeit des als Ausgangsstoff eingesetzten 1-Brom-4-chlor-butans.

Das 1-[4-Aminobutyl]-4-[2-pyrimidinyl]-piperazin kann so hergestellt werden, daß man 1-[2-Pyrimidinyl]-piperazin mit 3-Chlor-propion-nitril in n-Butanol als Medium am Siedepunkt des Reaktionsgemisches während einer längeren Zeit (etwa 16 Stunden)

erhitzt. Das erhaltene Zwischenprodukt muß durch Kristallisierung gereinigt werden (Ausbeute 70%). Das als Zwischenprodukt erhaltene Nitril wird mit einer Ausbeute von etwa 70% katalytisch hydriert (britische Patentschrift Nr. 1 332 194).

Nach der ungarischen Patentschrift Nr. 187 999 wird die Verbindung der Formel I folgendermaßen hergestellt: aus dem 1-(4-Chlor-butyl)-4-(2-pyrimidinyl)-piperazin wird zuerst das spiro-quaternäres Ammonium-piperazin-Derivat der Formel IX gebildet, welches in Gegenwart einer starken Base mit 8-Aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion umgesetzt wird. Dieses Verfahren ist mit schwerwiegenden Nachteilen verbunden. Die Ausbeute ist niedrig, die Synthese besteht aus viel Stufen und die Reinigung des Produktes stößt gegen Schwierigkeiten.

Nach der schweizerischen Patentschrift Nr. 647 518 wird das 8-Aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion zuerst mit 1,4-Dibrom-butan umgesetzt, worauf das erhaltene 4-Brom-butyl-Derivat mit Piperazin behandelt und das erhaltene Produkt schließlich mit 2-Chlor-pyrimidin zur Reaktion gebracht wird. Das Ziel dieses Verfahrens ist die Herstellung der mit ^{14}C -Isotop bezeichneten Verbindung und das Verfahren ist zur Verwirklichung im Betrieb ungeeignet.

Nach der spanischen Patentschrift Nr. 536 286 wird das Kaliumsalz des 8-Aza-spiro[4,5]decan-7,9-dions mit 4-Chlor-butylaldehyd umgesetzt, worauf das erhaltene Produkt unter reduktiven Bedingungen mit N-(2-Pyrimidinyl)-piperazin behandelt wird. Dieses Verfahren ist bloß von theoretischer Wichtigkeit und spielt bei der Produktion im Betrieb keine Rolle.

Ziel der Erfindung

Das Ziel der vorliegenden Erfindung ist die Behebung der obigen Nachteile der bekannten Verfahren und die Schaffung eines neuen Verfahrens zur Herstellung der Verbindung der Formel I, welches auch im Betrieb günstig, einfach und ökonomisch durchführbar ist, leicht zugängliche Ausgangsstoffe verwendet und die Verbindung der Formel I mit guten Ausbeuten und in reinem Zustand liefert.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein neues Herstellungsverfahren für Verbindungen der Formel I bereitzustellen. Gegenstand der Erfindung ist ein neues und verbessertes Verfahren zur Herstellung des 8-(4-[(2-Pyrimidinyl)-1-piperazinyl]-butyl)-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dions der Formel I und pharmazeutisch geeigneter Säureadditionssalze davon, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel II (worin A die Gruppe $-\text{C}\equiv\text{C}-$ oder $-\text{CH}=\text{CH}-$ bedeutet) hydriert und erwünschtenfalls die so erhaltene Verbindung der Formel I in ein pharmazeutisch geeignetes Säureadditionssalz überführt.

Nach einer Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird die Verbindung der Formel II A hydriert. Die Hydrierung kann in Gegenwart eines Metallkatalysators mit Wasserstoff durchgeführt werden. Als Katalysator kann Palladium oder Raney-Nickel Verwendung finden. Man kann besonders vorteilhaft verfahren, indem man die Hydrierung in Gegenwart eines auf Kohle aufgetragenen Palladiumkatalysators durchführt. Die Hydrierung der Verbindung der Formel II A kann in einem inerten organischen Lösungsmittel verwirklicht werden. Als Reaktionsmedium kommen in erster Reihe niedrige aliphatische Alkohole (z. B. Methanol oder Äthanol) in Betracht.

Die Hydrierung kann vorzugsweise unter atmosphärischem Druck, bei Raumtemperatur durchgeführt werden.

Die erhaltene Verbindung der Formel I kann aus dem Reaktionsgemisch auf bekannte Weise ganz einfach isoliert werden. Man kann so verfahren, daß man den Katalysator filtriert und das Filtrat eindampft. Der Katalysator kann in das Hydrierungsverfahren ohne weitere Behandlung zurückgeführt werden.

Die gewünschte Verbindung der Formel I wird in einem sehr reinem Zustand erhalten und ist zu pharmazeutischen Zwecken ohne weitere Reinigung geeignet.

Nach einer weiteren Ausführungsform des erfindungsgemäßen Verfahrens wird die Verbindung der Formel II B hydriert. Die Reduktion kann in Gegenwart eines Metallkatalysators (vorteilhaft Palladium) durch katalytische Hydrierung verwirklicht werden. Die Reaktion kann in einem inerten organischen Lösungsmittel als Medium durchgeführt werden. Zu diesem Zweck eignen sich in erster Reihe niedere aliphatische Alkohole (z. B. Methanol oder Äthanol). Die Hydrierung der Verbindung der Formel II B erfolgt vorteilhaft bei Raumtemperatur unter atmosphärischem Druck.

Die so erhaltene Verbindung der Formel II kann auf übliche Weise durch Umsetzung mit der entsprechenden Säure in einem inerten Lösungsmittel in ein Säureadditionssalz überführt werden. Zur Salzbildung eignen sich pharmazeutisch annehmbare anorganische Säuren (z. B. Salzsäure, Bromwasserstoff, Schwefelsäure, Salpetersäure) oder organische Säuren: (z. B. Maleinsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Apfelsäure, Weinsäure, Bernsteinsäure usw.).

Die als Ausgangsstoff verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formel II sind neu.

Gegenstand der Erfindung sind weiterhin neue Verbindungen der allgemeinen Formel II (worin A die Gruppe $-\text{C}\equiv\text{C}-$ oder $-\text{CH}=\text{CH}-$ bedeutet) und Säureadditionssalze davon.

Die allgemeine Formel II umfaßt die folgenden Verbindungen:

8-(4-[4-(2-Pyrimidinyl)-1-piperazinyl]-but-2-ynyl)-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion der Formel II A und

8-(4-[4-(2-Pyrimidinyl)-1-piperazinyl]-but-2-enyl)-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion der Formel II B.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel II sind einerseits bei der Herstellung der Verbindungen der Formel I verwendbare wertvolle Zwischenprodukte und besitzen andererseits selbst wertvolle pharmakologische Eigenschaften.

Gegenstand der Erfindung sind weiterhin pharmazeutische Präparate, welche als Wirkstoff eine Verbindung der allgemeinen Formel II oder ein pharmazeutisch geeignetes Säureadditionssalz davon und geeignete inerte feste oder flüssige Träger enthalten.

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel II (worin A die Gruppe $-C\equiv C-$ oder $-CH=CH-$ bedeutet) und Säureadditionssalzen davon, dadurch gekennzeichnet, daß man

- a) zur Herstellung der Verbindung der Formel IIA das Propinderivat der Formel III mit dem Amin der Formel IV einer Mannich-Kondensation unterwirft, oder
- b) zur Herstellung der Verbindung der Formel IIA das Propinderivat der Formel III mit einem Alkylmagnesiumhalogenid der allgemeinen Formel V umsetzt (worin R eine 1-4 Kohlenstoffatome enthaltende Alkylgruppe bedeutet und Hlg Chlor, Jod oder Brom ist); die erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel VI (worin Hlg die obige Bedeutung hat) mit mindestens einer moläquivalenten Menge von Trioxymethylen oder Formaldehyd umsetzt; den erhaltenen substituierten Aminoalkohol der Formel VII in einen reaktionsfähigen Ester der allgemeinen Formel VIII überführt (worin X eine reaktionsfähige Estergruppe bedeutet) und die erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel VIII mit einem Amin der Formel IV umsetzt, oder
- c) zur Herstellung der Verbindung der Formel IIB die Verbindung der Formel IIA einer partiellen Hydrierung unterwirft, und erwünschtenfalls eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel II in ein Säureadditionssalz überführt oder aus einem Salz freisetzt.

Nach der Verfahrensvariante a) wird die Verbindung der Formel IIA so hergestellt, daß man das Propinderivat der Formel III mit einem Amin der Formel IV einer Mannich-Kondensation unterwirft. Die Mannich-Kondensation wird auf an sich bekannte Weise durchgeführt (Calvin A. Buehler, Donald E. Pearson: Survey of Organic Syntheses [USA 1970] Vol. 1, Seite 465). Man kann vorteilhaft so vorgehen, daß man das Formaldehyd in Form von Paraformaldehyd verwendet. Die Reaktion kann vorzugsweise in einem inerten organischen Lösungsmittel durchgeführt werden. Als Reaktionsmedium eignen sich in erster Reihe Äther (z. B. Diäthyläther, Dioxan, Tetrahydrofuran). Die gewünschte Verbindung der Formel IIA kann aus dem Reaktionsgemisch in bekannter Weise (z. B. durch Extraktion mit einem geeigneten Lösungsmittel) isoliert werden.

In der ersten Stufe der Verfahrensvariante b) wird das Propinderivat der Formel III mit einem Alkylmagnesiumhalogenid der allgemeinen Formel V umgesetzt. R steht für eine 1-4 Kohlenstoffatome enthaltende, geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe (z. B. Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, Isobutyl usw.). Als Grignardverbindung der allgemeinen Formel V kann vorzugsweise Methylmagnesiumjodid, Methylmagnesiumbromid, Methylmagnesiumchlorid, Äthylmagnesiumjodid, Äthylmagnesiumbromid oder Äthylmagnesiumchlorid Verwendung finden. Die Umsetzung der Verbindungen der Formeln III und V kann vorteilhaft in wasserfreiem Äther als Medium verwirklicht werden.

Die so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel VI wird – vorzugsweise ohne Isolierung – mit mindestens einer moläquivalenten Menge von Trioxymethylen oder Formaldehyd umgesetzt. Das Formaldehyd kann vorzugsweise in Form von gasförmigem Formaldehyd zugesetzt werden. Das Trioxymethylen oder Formaldehyd wird vorzugsweise in einer Menge von 1–1,1 Molen (vorzugsweise 1–1,05 Molen) – auf 1 Mol der Verbindung der allgemeinen Formel VI gerechnet – verwendet. Die erhaltene Verbindung der Formel VII kann durch Einengen der ätherischen Lösung erhalten werden.

Die so erhaltene Verbindung der Formel VII wird in an sich bekannter Weise in einen reaktionsfähigen Ester der allgemeinen Formel VIII überführt. X steht vorzugsweise für Halogen (z. B. Chlor, Brom oder Jod), Alkylsulfonyloxy (z. B. Methansulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy (z. B. Phenylsulfonyloxy, p-Brom-phenylsulfonyloxy oder p-Toluolsulfonyloxy). Nach einer besonders vorteilhaften Ausführungsform dieser Verfahrensstufe wird die Verbindung der Formel VII mit p-Toluolsulfonylchlorid umgesetzt. Die Reaktion kann bei Raumtemperatur oder unter leichtem Erwärmen durchgeführt werden.

Die so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel VIII kann – nachteilig oder vorteilhaft ohne Isolierung – mit dem Amin der Formel IV in an sich bekannter Weise umgesetzt werden. Diese Reaktion wird vorteilhaft in einem inerten organischen Lösungsmittel durchgeführt. Als Reaktionsmedium eignen sich in erster Reihe aromatische Kohlenwasserstoffe (z. B. Benzol, Toluol oder Xylol). Die Reaktion kann vorzugsweise unter Erwärmen verwirklicht werden und man kann besonders vorteilhaft beim Siedepunkt des Reaktionsgemisches arbeiten.

Die so erhaltene Verbindung der Formel IIA kann aus dem Reaktionsgemisch nach bekannten Methoden (z. B. Einengen) isoliert werden.

Nach der Verfahrensvariante c) wird die Verbindung der Formel IIA durch partielle Hydrierung in die Verbindung der Formel IIB überführt. Die partielle Hydrierung wird katalytisch, vorteilhaft in Gegenwart eines vergifteten Metallkatalysators, durchgeführt. Nach einer besonders vorteilhaften Ausführungsform dieser Verfahrensvariante wird ein mit Chinolin, Calciumcarbonat oder Bleiazetat vergifteter Palladiumkatalysator eingesetzt (Org. Synt. Coll. Vol. 3, 629 [1955]). Die erfindungsgemäße partielle Hydrierung kann vorzugsweise unter atmosphärischem Druck, bei Raumtemperatur durchgeführt werden. Die Reaktion kann vorzugsweise in einem inerten organischen Lösungsmittel verwirklicht werden. Zu diesem Zweck eignen sich insbesondere niedere aliphatische Alkohole (z. B. Methanol oder Äthanol). Die gebildete Verbindung der Formel IIB kann nach bekannten Methoden isoliert werden (z. B. durch Filtrieren des Katalysators und Einengen des Filtrats).

Die erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel II kann nach bekannten Methoden in Säureadditionssalze überführt werden. Zur Salzbildung eignen sich vorteilhaft pharmazeutisch annehmbare anorganische oder organische Säuren (z. B. Salzsäure, Bromwasserstoff, Schwefelsäure, Salpetersäure bzw. Maleinsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Apfelsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure usw.). Die Salzbildung kann im allgemeinen so verwirklicht werden, daß man die Base der allgemeinen Formel II in einem inerten Lösungsmittel mit einer moläquivalenten Menge der entsprechenden Säure umsetzt.

Die Verbindung der allgemeinen Formel II kann aus den Säureadditionssalzen auf bekannte Weise (z. B. durch Behandlung mit einer Base) freigesetzt werden.

Das als Ausgangsstoff verwendete 8-Aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-8-prop-2-in der Formel III ist eine bekannte Verbindung. Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung des 8-Aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-8-prop-2-ins der Formel III, dadurch gekennzeichnet, daß man das 8-Aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion der Formel X in einem inerten Lösungsmittel, in Gegenwart eines Säurebindemittels mit einem Propargylhalogenid der allgemeinen Formel XI umsetzt (worin Hal Brom, Chlor oder Jod bedeutet).

Nach einem bekannten Verfahren wird das 8-Aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-8-prop-2-in der Formel III so hergestellt, daß das 8-Oxa-spiro[4,5]decan-7,9-dion und Propargylamin in Pyridin 15 Stunden lang zum Sieden erhitzt werden, wonach das dünne Reaktionsgemisch eingengt und der Rückstand durch Destillation unter vermindertem Druck gereinigt wird (Yao-Hua Wu und Mitarbeiter: J. Med. Chem. 12, 876–881 [1969]). Die gewünschte Verbindung der Formel III wird mit einer Ausbeute von 76% erhalten.

Das obige bekannte Verfahren ist mit mehreren Nachteilen verbunden, welche besonders im Betrieb schwerwiegend sind. Die Reaktionszeit ist sehr lang (15 Stunden), die Reaktionstemperatur ist hoch (über 115°C). Die spezifische Ausnutzung des Reaktorvolumens ist ungünstig, die Handhabung, Behandlung, Regenerierung und Vernichtung des als Lösungsmittel verwendeten Pyridins ist problematisch und umweltunfreundlich. Ein weiterer Nachteil liegt darin, daß das als Ausgangsstoff verwendete Propargylamin kostspielig und schwer zugänglich ist.

Ein weiteres Ziel der Erfindung ist die Behebung der obigen Nachteile des bekannten Verfahrens und die Schaffung eines, auch im Betrieb günstig durchführbaren Verfahrens zur Herstellung der Verbindung der Formel III.

Die Erfindung beruht auf der Erkenntnis, daß die gewünschte Verbindung der Formel III durch Umsetzung des 8-Aza-spiro[4,5]decan-7,9-dions der Formel X mit einem Propargylhalogenid der allgemeinen Formel XI unter einfachen Bedingungen auf eine, auch im Betrieb leicht verwirklichte Weise hergestellt werden kann.

Als Ausgangsstoff der allgemeinen Formel XI kann vorzugsweise Propargylbromid eingesetzt werden.

Die Ausgangsstoffe der allgemeinen Formel X und XI können vorzugsweise in äquimolaren Mengen verwendet werden, das Propargylhalogenid der allgemeinen Formel XI kann jedoch auch in einem geringen Überschuß von etwa 10-20 Mol eingesetzt werden.

Die Reaktion kann in einem inerten organischen Lösungsmittel durchgeführt werden. Als Reaktionsmedium ist ein jedes organisches Lösungsmittel geeignet, welches unter den verwendeten Bedingungen mit den Reaktionskomponenten nicht reagiert und den Reaktionsablauf in einer ungünstigen Weise nicht beeinflußt. Als Reaktionsmedium können vorzugsweise Äther (z. B. Tetrahydrofuran, Dioxan), Ester (z. B. Äthylacetat), Nitrile (z. B. Acetonitril) oder Ketone (z. B. Aceton oder Methyläthylketon) oder ein Gemisch davon Verwendung finden.

Die Reaktion wird in Gegenwart eines Säurebindemittels durchgeführt. Zu diesem Zweck eignen sich in erster Reihe Alkalicarbonate (z. B. Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat). Andere anorganische Basen können ebenfalls verwendet werden, z. B. Erdalkalicarbonate (z. B. Calciumcarbonat), Alkalibicarbonate (z. B. Natriumbicarbonat, Kaliumbicarbonat), Alkalihydride (z. B. Natriumhydrid) oder Alkaliamide (z. B. Natriumamid usw.). Tertiäre Amine können die Rolle des Säurebindemittels ebenfalls spielen (z. B. Trialkylamine, wie Triäthylamin).

Die Reaktion kann in einem breiten Temperaturbereich verwirklicht werden. Man kann im allgemeinen bei 45-110°C - vorzugsweise zwischen 55°C und 100°C - arbeiten. Die Reaktionstemperatur hängt vor allem vom angewendeten Lösungsmittel ab.

Die Umsetzung findet sehr schnell statt und die Reaktionszeit beträgt nur einige Stunden.

Das Reaktionsgemisch kann auf eine sehr einfache Weise aufgearbeitet werden. Man kann so verfahren, daß man das Reaktionsgemisch abkühlt, die unlöslichen Stoffe (Alkalicarbonat, Alkalihalogenid) durch Filtrieren oder Zentrifugieren entfernt und das Filtrat einengt. Die gewünschte Verbindung der Formel III wird in einer solchen Reinheit erhalten, daß eine weitere Reinigung sich erübrigt. Ein Muster analytischer Reinheit kann durch fraktionierte Destillation unter vermindertem Druck erhalten werden.

Die Vorteile des erfindungsgemäßen Herstellungsverfahrens der Verbindungen der Formel (I) können wie folgt zusammengefaßt werden:

- keine lange Reaktionszeit ist notwendig;
- die Anwendung einer 100°C überschreitenden Reaktionstemperatur erübrigt sich;
- die mit der Regenerierung und Vernichtung des Pyridins verbundenen Nachteile werden behoben;
- das Verfahren ist viel mehr umweltfreundlich als die bekannte Methode;
- das Verfahren ist auch in Betrieb günstig und ökonomisch durchführbar;
- die spezifische Ausnutzung der Vorrichtungen ist günstig;
- hohe Ausbeute;
- hoher Reinheitsgrad;
- Anwendung von leicht zugänglichen Ausgangsstoffen;
- das erhaltene Zwischenprodukt kann ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet werden.

Weitere Einzelheiten des erfindungsgemäßen Verfahrens sind den nachstehenden Beispielen zu entnehmen, ohne den Schutzzumfang auf diese Beispiele einzuschränken.

Ausführungsbeispiele

Herstellung der Verbindung der Formel I

Beispiel 1

8-(4-[4-(2-Pyrimidinyl)-1-piperazinyl]-butyl)-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion

Einer Lösung von 38,15 g (0,1 Mol) 8-(4-[4-(2-Pyrimidinyl)-1-piperazinyl]-but-2-ynyl)-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion und 150 ml Äthanol wird 1 g eines Palladium/Knochenkohle-Katalysators zugegeben, worauf die Mischung bei Raumtemperatur unter atmosphärischem Druck unter intensivem Rühren so lange hydriert wird, bis die Wasserstoffaufnahme zu einem Stillstand kommt (2 Äquivalente Wasserstoff, etwa 5 l). Der Katalysator wird durch Filtrieren entfernt und kann zur weiteren Hydrierung ohne irgendwelche Behandlung eingesetzt werden. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt. Es werden 36,85 g der in Titel gesetzten Verbindung erhalten, Ausbeute 95,6%, F.: 91-99°C (der in der Literatur angegebene Schmelzpunkt ist 90-98°C).

Analyse: auf Formel $C_{21}H_{31}N_5O_2$ (385,52)

gerechnet: C % = 65,43,	H % = 8,11,	N % = 18,17
gefunden: C % = 65,01,	H % = 8,00,	N % = 18,15.

Aus der obigen Base wird mit einer äquivalenten Menge Chlorwasserstoff enthaltendem salzsaurem Äthanol das Hydrochlorid gebildet. Das Salz schmilzt bei 200–202°C (der in der Literatur angegebene Schmelzpunkt beträgt 201,5–202,5°C).

Analyse: auf die Formel $C_{21}H_{27}N_5O_2 \cdot HCl$ (421,98)

	gerechnet:	C % = 59,77,	H % = 7,65,	
		N % = 4,30,	Cl % = 8,40;	
gefunden:		C % = 59,51,	H % = 7,50,	
		N % = 4,26,	Cl % = 8,37.	

Herstellung der Verbindung der Formel II A

Beispiel 2

8-(4-[4-(2-Pyridinyl)-1-piperazinyl]-but-2-ynyl)-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion

In einen mit Rührer und Rückflußkühler versehenen 250-ml-Rundkolben werden 20,5 g (0,1 Mol) 8-Aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-8-prop-2-in, 25 ml Dioxan, 17,2 g (0,105 Mol) 1-(2-Pyrimidinyl)-piperazin, 3,6 g Paraformaldehyd und 0,2 g Kupfer(II)-acetat eingewogen. Das Reaktionsgemisch wird 3 Stunden lang zum Sieden erhitzt, danach auf Raumtemperatur gekühlt, ins Wasser gegossen und dreimal mit je 50 ml Benzol extrahiert. Die vereinigten Benzollösungen werden mit Aktivkohle geklärt und auf einem heißen Wasserbad eingeeengt. Es werden 33,95 g der im Titel genannten Verbindungen erhalten, Ausbeute 89%, F.: 78–80°C (Petroläther).

Analyse: auf die Formel $C_{21}H_{27}N_5O_2$ (381,49)

gerechnet:	C % = 66,12,	H % = 7,13,	N % = 18,36;
gefunden:	C % = 66,02,	H % = 7,22,	N % = 18,30.

Beispiel 3

8-(4-[4-(2-Pyridinyl)-1-piperazinyl]-but-2-ynyl)-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion

Aus 15,6 g (0,11 Mol) Methyljodid und 2,68 g (0,11 g-Atom) Magnesium wird in 170 ml wasserfreiem Äther eine Grignard-Verbindung hergestellt, der unter kräftigem Rühren eine Lösung von 20,5 g (0,1 Mol) 8-Aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-8-prop-2-in und 50 ml wasserfreiem Äther tropfenweise zugegeben wird. Das Reaktionsgemisch wird so lange zum Sieden erhitzt, bis die Methangasentwicklung aufhört, wonach 3 g (0,1 Mol) Trioxymethylen (oder 0,1 Mol wasserfreies gasförmiges Formaldehyd) zugegeben bzw. eingeführt wird. Das Reaktionsgemisch wird weitere 4 Stunden lang zum Sieden erhitzt und danach in eine Lösung von 10 g Ammoniumchlorid und 35 ml eiskaltem Wasser gegossen. Die ätherische Lösung wird getrennt, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt.

Der ölige Rückstand (22,8 g, 96%) wird ohne Reinigung mit einer Suspension von 4,9 g (0,1 Mol) Natriumamid und 70 ml wasserfreiem Benzol vermischt, wonach nach Aufhören der Ammoniakgasentwicklung bei Raumtemperatur 19 g (0,1 Mol) p-Toluolsulfonylchlorid zugegeben werden. Nach Beendigung der Zugabe wird das Reaktionsgemisch einige Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt und nacheinander mit 40 ml Wasser, 40 ml einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung und 40 ml Wasser gewaschen, und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Der Benzollösung werden 17,2 g (0,105 Mol) 1-(2-Pyrimidinyl)-piperazin zugegeben, worauf das Reaktionsgemisch zum Sieden erhitzt wird. Das Gemisch wird mit einer wäßrigen Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen und die Benzollösung wird unter vermindertem Druck eingeeengt. Die ausgeschiedenen Kristalle werden filtriert. Es werden in Form von weißen Kristallen 23,65 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 62%, F.: 78–79°C.

Analyse: auf die Formel $C_{21}H_{27}N_5O_2$ (381,49)

gerechnet:	C % = 66,12,	H % = 7,13,	N % = 18,36;
gefunden:	C % = 65,85,	H % = 7,02,	N % = 18,10.

Herstellung der Verbindung der Formel II B

Beispiel 4

8-(4-[4-(2-Pyrimidinyl)-1-piperazinyl]-but-2-enyl)-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion

In einen Hydrierungsapparat werden 38,15 g (0,1 Mol) 8-(4-[4-(2-Pyrimidinyl)-1-piperazinyl]-but-2-ynyl)-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion, 150 ml Äthanol, 1 g eines Palladium/Knochenkohle Katalysators und 1 ml „Chinolin S“ Desaktivator eingewogen. Das Gemisch wird bei Raumtemperatur bis zur Aufnahme der theoretischen Wasserstoffmenge (1 Moläquivalent) hydriert. Der Katalysator wird filtriert und das Filtrat eingeeengt. Es werden 37,2 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 97%.

Analyse: auf die Formel $C_{21}H_{29}N_5O_2$ (383,5)

gerechnet:	C % = 65,77,	H % = 7,62,	N % = 18,26;
gefunden:	C % = 65,18,	H % = 7,47,	N % = 18,15.

Herstellung der Verbindung der Formel III

Beispiel 5

8-Aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion-8-prop-2-in

In einem mit Rührer, Tropftrichter und Rückflußkühler versehenen Rundkolben werden 167,2 g (100 Mol) 8-Aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion, 130,86 g (1,1 Mol) Propargylbromid, 138,2 g (1,0 Mol) Kaliumcarbonat und 250 ml Azetonitril eingewogen. Das Reaktionsgemisch wird einige Stunden lang unter Rühren zum Rückfluß erhitzt, dann auf Raumtemperatur gekühlt, filtriert und das Filtrat wird eingedampft. Es werden 178,6 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 87%. Der Siedepunkt des erhaltenen farblosen viskosen Öls beträgt 150°C/53,31 Pa.

Analyse: auf die Formel $C_{12}H_{15}NO_2$ (205,26)

gerechnet:	C % = 70,22,	H % = 7,36,	N % = 6,82;
gefunden:	C % = 71,10,	H % = 7,42,	N % = 6,80.

Beispiel 6

Man verfährt wie im Beispiel 5, mit dem Unterschied, daß man das Kaliumcarbonat durch 105,9 g (1,0 Mol) Natriumcarbonat ersetzt. Es werden 162,2 g der im Beispiel 5 genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 79%, Siedepunkt: 150°C/53,31 Pa.

Beispiel 7

Man verfährt wie im Beispiel 5, mit dem Unterschied, daß man das Azetonitril durch 250 ml Tetrahydrofuran ersetzt. Es werden 149,84 g der im Beispiel 5 genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 73 %, Siedepunkt 150°C/53,31 Pa.

Beispiel 8

Man verfährt wie im Beispiel 5, mit dem Unterschied, daß man das Azetonitril durch 240 ml Dioxan ersetzt. Es werden 170,4 g der im Beispiel 5 genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 83 %, Siedepunkt: 150°C/53,32 Pa.

Beispiel 9

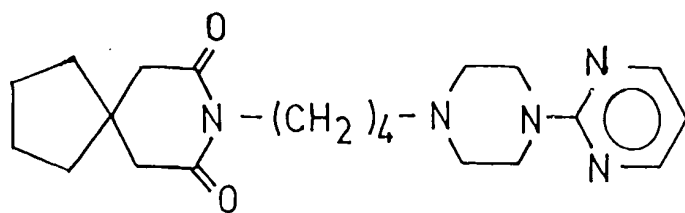
Man verfährt wie im Beispiel 5, mit dem Unterschied, daß man das Azetonitril durch 320 ml Äthylacetat ersetzt. Es werden 145,7 g der im Beispiel 5 genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 71 %, Siedepunkt: 150°C/53,32 Pa.

Beispiel 10

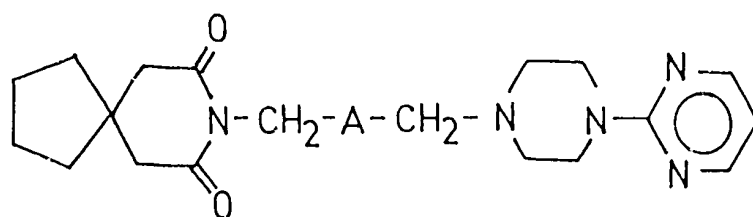
Man verfährt wie im Beispiel 5, mit dem Unterschied, daß man das Azetonitril durch 290 ml Azeton ersetzt. Es werden 153,95 g der im Beispiel 5 genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 75 %, Siedepunkt: 150°C/53,32 Pa.

Beispiel 11

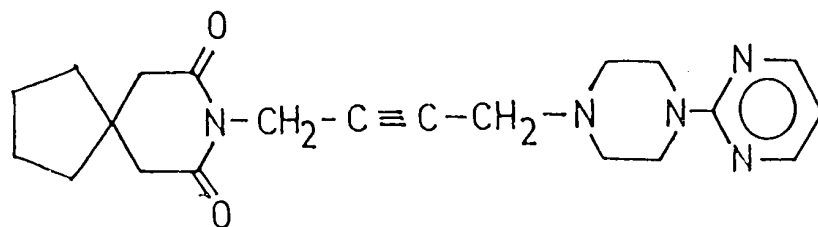
Man verfährt wie im Beispiel 5, mit dem Unterschied, daß man als Ausgangsstoff das Azetonitril durch 250 ml Methyläthylketon ersetzt. Es werden 178,6 g der im Beispiel 5 genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 87 %, Siedepunkt: 150°C/53,32 Pa.



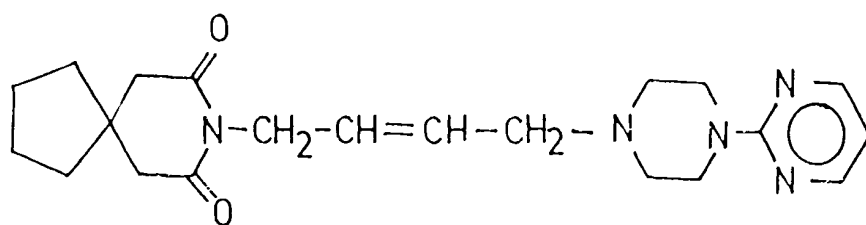
(I)



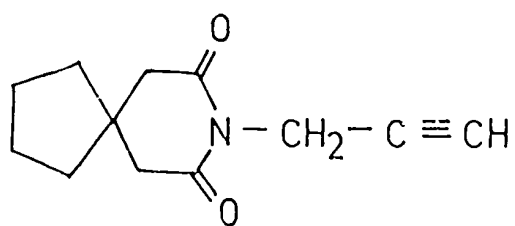
(II)



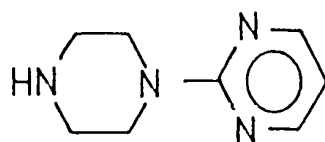
(IIA)



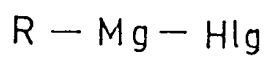
(IIB)



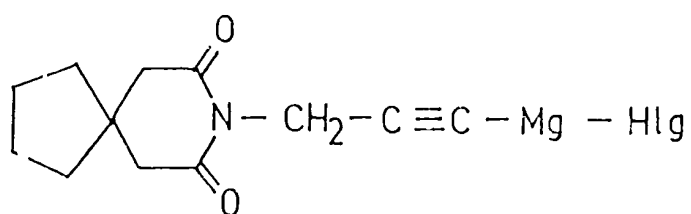
(III)



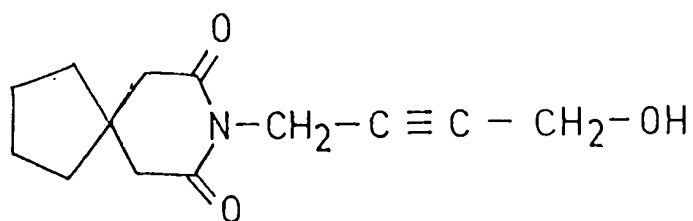
(IV)



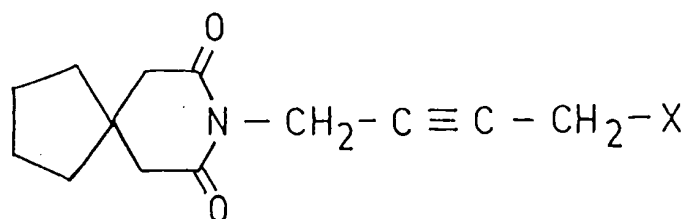
(V)



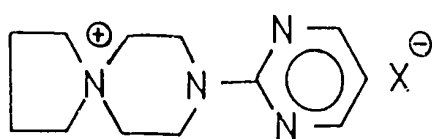
(VI)



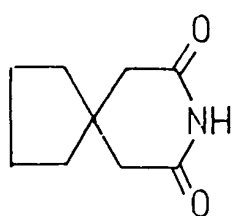
(VII)



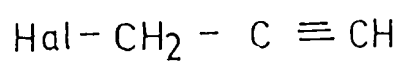
(VIII)



(IX)



(X)



(XI)