



(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 148481 B

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(21) Patentansøgning nr.: 4337/81

(22) Indleveringsdag: 30 sep 1981

(41) Alm. tilgængelig: 17 apr 1982

(44) Fremlagt: 15 jul 1985

(86) International ansøgning nr.: —

(30) Prioritet: 16 okt 1980 US 197416

(51) Int.Cl.⁴: C 07 D 471/10
C 07 D 487/10
C 07 D 401/12

(71) Ansøger: *BRISTOL-MYERS COMPANY; New York, US.

(72) Opfinder: Jack C. *Simms; US.

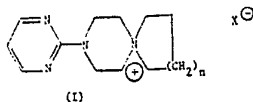
(74) Fuldmægtig: Th. Ostenfeld Patentbureau A/S

(54) **Azaspiro-kvarternære ammoniumhalogenider og en fremgangsmåde, ved hvilken disse anvendes til fremstilling af N-(2-pyrimidinyl)-piperaziny-alkylazaspiroalkandioner**

(57) Sammendrag:

4337-81

Hidtil ukendte spiro-kvarternære ammoniumhalogenider med form-
len

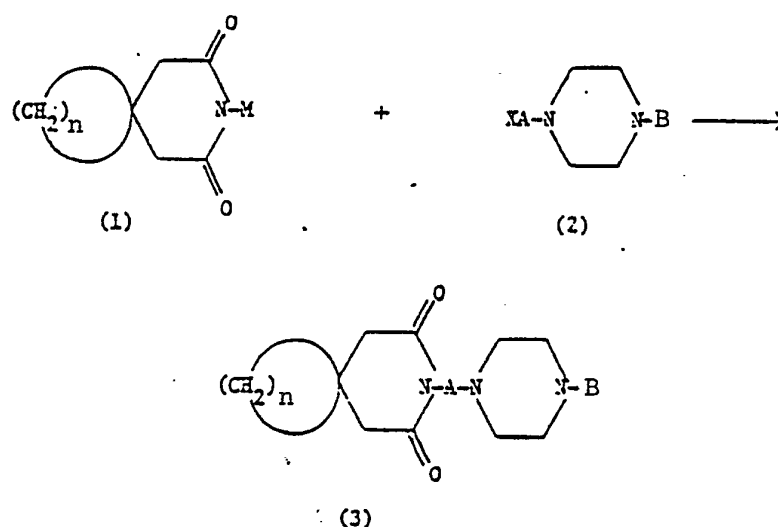


hvor n er 1 eller 2, og X er chlor, brom eller iod. Forbindelserne er navnlig værdifulde som mellemprodukter ved fremstilling af N-(2-pyrimidinyl)piperazinyalkylderivater af azaspiroalkandioner, såsom det psykofarmakologiske middel 8-[4-{4-(2-pyrimidinyl)-1-piperaziny]butyl]-8-azaspiro[4.5]decan-7,9-dion.

DK 148481 B

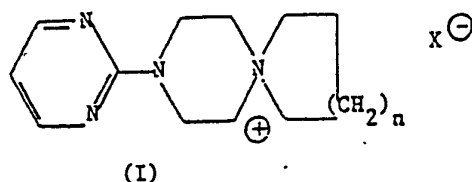
Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte azaspiro-kvarternære ammoniumhalogenider og en fremgangsmåde, ved hvilken disse anvendes til fremstilling af N-(2-pyrimidinyl)piperazinyalkylazospiroalkandioner. Sidstnævnte forbindelser kendes fra US-patentskrift nr. 3.717.634 og er værdifulde som psykofarmakologiske midler.

I US-patentskrift nr. 3.717.634 beskrives fremgangsmåder til fremstilling af N-(heteroarcyklisk)piperazinyalkylazaspairoalkandioner, herunder følgende:



I ovenstående reaktionsskema er n det hele tal 4 eller 5, M omfatter et alkalimetalsalt, såsom natrium eller kalium, X er bl.a. chlor, brom, iod, og symbolet A, der forbinder spiroglutarimidet med N-(heteroarcyklisk)piperazin, repræsenterer en divalent alkylenkæde med ialt 2 til 6 carbonatomer. Symbolet B repræsenterer bl.a. forskellige heterocykliske radikaler, herunder 2-pyrimidinyl.

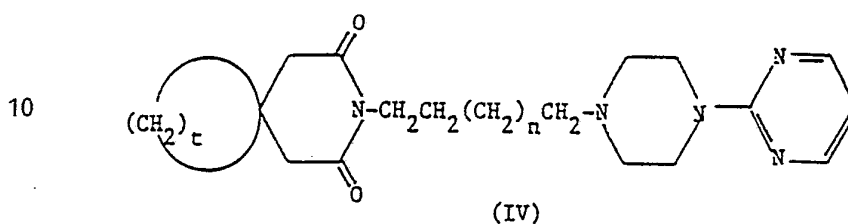
De hidtil ukendte azaspiro-kvarternære ammoniumhalogenider ifølge den foreliggende opfindelse har formlen



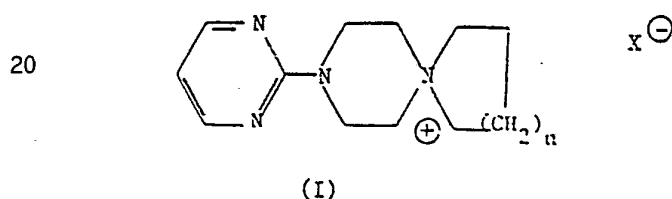
hvor n er 1 eller 2, og X er chlor, brom eller iod.

Det har uventet vist sig, at disse azaspiro-kvarternære ammoniumhalogenider direkte i nærværelse af base kan anvendes til alkylering af et spiroglutarimid uden forudgående dannelse af det i ovenstående skema viste spiroglutarimid-metalsalt (1).

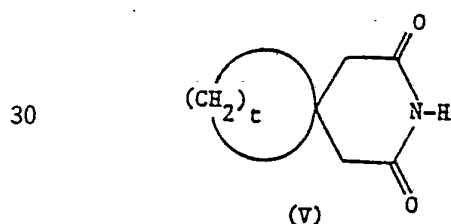
05 Således angår opfindelsen også en fremgangsmåde til fremstilling af N-(2-pyrimidinyl)piperazinylalkylazaspiroalkandioner med formel IV



15 hvori n er lig med 1 eller 2 og t er lig med 4 eller 5, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved, at man kondenserer en azaspiro-kvarternær ammoniumhalogenidforbindelse med formel I



25 hvori n er lig med 1 eller 2 og X er chlor, brom eller iod, med et spiro-substitueret glutarimid med formel V



35 hvori t er 4 eller 5, i et flydende reaktionsmedium i nærværelse af en stærk base.

Kondensationen af en spiro-kvaternær ammoniumhalogenidforbindelse med formel (I) med et glutarimid med formel V gennemføres

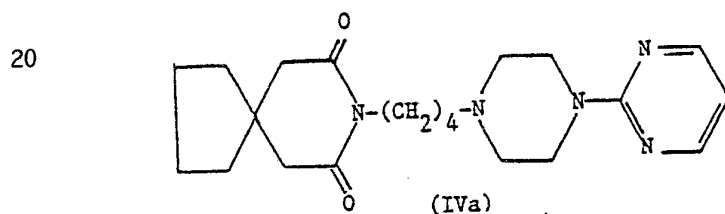
fortrinsvis i i det væsentlige ækvimolære mængder i et reaktionsinert flydende medium, og som den stærke base kan f.eks. anvendes et alkalimetaloxyd, -hydroxyd, -amid, -alkoholat eller -carbonat med natriumcarbonat og kaliumcarbonat som særligt foretrukne. Flydende reaktionsmedier, der koger i intervallet fra 80°C til 160°C foretrak-

05 kes, og reaktionen gennemføres hensigtsmæssigt ved det udvalgte mediums kogepunkt. Blandt egnede reaktionsinerte medier er dimethylformamid samt sådanne flydende carbonhydrider, carbonhydridnitriler, carbonhydridether og alkanoler som xylen, acetonitril, di-

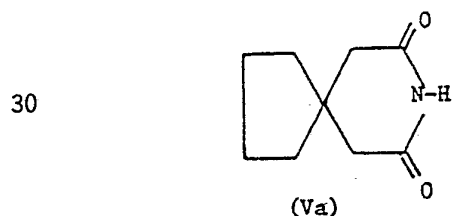
10 butylether, isopropanol, n-butanol o.l. Egnede reaktionstidsrum strækker sig fra 2 til 24 timer, idet reaktionsperiodens varighed i nogen udstrækning afhænger af temperaturen og reaktionsopløsningsmidlet, der vælges. Reaktionsbetingelserne kan iøvrigt svare til de nedenfor anførte for fremstillingen af de spiro-kvarternære ammoniumhalogenider med formel (I).

15

En foretrukket udførelsesform af den foreliggende opfindelse er en fremgangsmåde til fremstilling af 8-[4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-piperaziny]butyl]-8-azaspiro[4.5]decan-7,9-dion med formel IVa

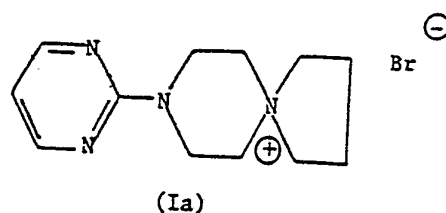


25 hvilken fremgangsmåde omfatter, at man kondenserer et spiro-glutarimid med formel Va



35 med et spiro-kvaternært ammoniumhalogenid med formel Ia

05



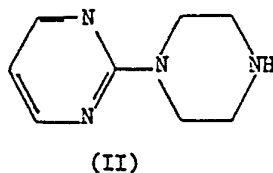
10

i et flydende reaktionsmedium i nærværelse af en stærk base. Yderligere foretrukne udførelsesformer af den foregående fremgangsmåde til fremstilling af 8-[4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]butyl]-8-azaspiro[4.5]decan-7,9-dion er sådanne, hvori reaktionen gennemføres i dimethylformamid i nærværelse af kaliumcarbonat.

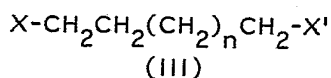
15

Den ovenfor viste forbindelse med formel (IVa) kaldes Buspiron, og den markedsføres i form af hydrochloridsaltet som et psykofarmakologisk middel.

20



25 med en dihalogenalkan med formel III



30 hvori n er lig med 1 eller 2 og X og X' uafhængigt af hinanden er udvalgt blandt chlor, brom og iod.

Ved gennemførelse af fremgangsmåden kombineres reaktanterne i et reaktionsinert flydende medium i nærværelse af en stærk base, såsom et alkalimetaloxyd, -hydroxyd, -amid, -alkoholat eller -carbonat med natriumcarbonat og kaliumcarbonat som særligt foretrukne. Flydende reaktionsmedier, der koger i intervallet fra ca. 80 til 160°C, foretrækkes og omsætningen gennemføres hensigtsmæssigt ved koge-

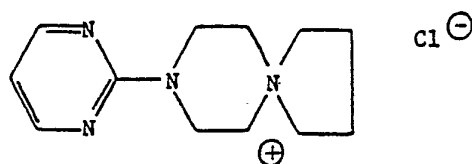
punktet for det udvalgte medium. Blandt passende reaktionsinerte medier er dimethylformamid samt flydende carbonhydrider, carbonhydridnitriler, carbonhydridethere og alkanoler som xylen, acetonitril, dibutylether, isopropanol, n-butanol o.l. Passende reaktionstider strækker sig fra 2 til 24 timer, idet reaktionsperiodens varighed i nogen udstrækning afhænger af temperaturen og reaktionsopløsningsmidlet, der vælges. I almindelighed letter højere temperaturer dannelse af de kvaternære ammoniumhalogenider med formel I.

Opfindelsen illustreres nærmere i det følgende ved hjælp af eksempler.

Eksempel 1

8-(2-pyrimidinyl)-8-aza-5-azoniaspiro[4.5]decanchlorid

15



20

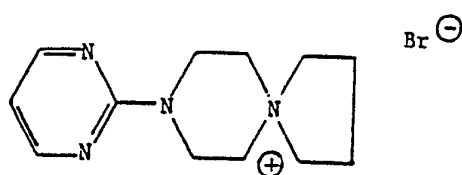
En blanding af 1-(2-pyrimidinyl)piperazin (32,8 g, 0,2 mol), 1,4-dichlorbutan (76,2 g, 0,6 mol) og fint pulveriseret natriumcarbonat (44,5 g, 0,42 mol) i 300 ml acetonitril omrøres og tilbagesvales i et tidsrum på 12 timer. Den varme reaktionsblanding filtreres, og filterkagen vaskes med 50-100 ml varm acetonitril. De kombinerede filtrater holdes ved stuetemperatur indtil krystallisation indtræffer, køles så og filtreres, og opsamlet materiale vaskes med acetone, hvilket giver 8-(2-pyrimidinyl)-8-aza-5-azoniaspiro[4.5]decanchlorid i 70-90% udbytte. Dette materiale er hygroskopisk og giver efter tørring i vakuum ved stuetemperatur monohydratformen, der smelter ved ca. 90°C, hvilken ved fortsat tørring i vakuum ved 90°C i flere timer giver det vandfri produkt med et smeltepunkt på ca. 210°C.

30

Eksempel 2

8-(2-pyrimidinyl)-8-aza-5-azoniaspiro[4.5]decanbromid

35



Omsætning af 1-(2-pyrimidinyl)piperazin og 1,4-dibrombutan

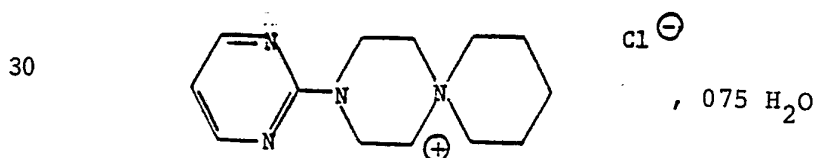
En blanding af 1-(2-pyrimidinyl)piperazin (32,8 g, 0,2 mol), 1,4-dibrombutan (108 g, 0,5 mol) og fint pulveriseret natriumcarbonat (21,2 g, 0,2 mol) i 400 ml isopropanol omrøres og tilbagesvales i et tidsrum på 16 timer. Den varme reaktionsblanding filtreres, og filtratet giver efter henstand ved stuetemperatur 50,3 g produkt (84% udbytte). Krystallisation af dette materiale fra isopropanol giver analytisk rent 8-(2-pyrimidinyl)-8-aza-5-azoniaspiro[4.5]decanbromid, smp. 241,5-242,5°C (korr.).

Analyse. Beregnet for $C_{12}H_{19}N_4 \cdot Br$ (procent):
C, 48,17; H, 6,40; N, 18,72; Br, 26,71
Fundet (procent):
C, 48,39; H, 6,53; N, 18,64; Br, 26,60.

15 Omsætning af 1-(2-pyrimidinyl)piperazin og 1,4-dichlorbutan

En blanding af 1-(2-pyrimidinyl)piperazin (16,4 g, 0,1 mol), 1,4-dichlorbutan (23,8 g, 0,19 mol), natriumcarbonat, monohydrat (30,8 g, 0,25 mol) og kaliumbromid (44,6 g, 0,375 mol) i 150 ml isopropanol omrøres og tilbagesvales i et tidsrum på 8 timer. Den varme reaktionsblanding filtreres, og uopløseligt materiale vaskes med varm isopropanol. Koncentrering af de kombinerede filtrateter under reduceret tryk og triturering af resterende materiale med acetone giver 8-(2-pyrimidinyl)-8-aza-5-azoniaspiro[4.5]decanbromid i udbytte på 50-90%.

25

Eksempel 33-(2-pyrimidinyl)-3-aza-6-azoniaspiro[5.5]undecanchlorid, hydrat

Omsætning af 1-(2-pyrimidinyl)piperazin (16,4 g, 0,1 mol), 1,5-dichlorpentan (28,2 g, 0,2 mol) og natriumcarbonat (21,2 g, 0,2 mol) i 300 ml isopropanol i overensstemmelse med fremgangsmåden i eksempel 2 giver den i overskriften anførte forbindelse, smeltepunkt 270°C (dek) som et hvidt fast stof.

Analyse. Beregnet for $C_{13}H_{21}N_4Cl \cdot 0,75 H_2O$ (procent):
C, 55,31; H, 8,03; N, 19,85; H_2O , 4,75;

Fundet (procent):

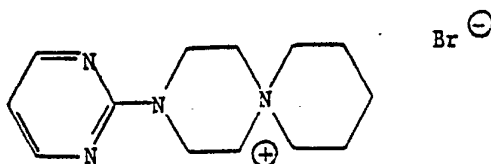
C, 55,50; H, 7,87; N, 19,54; H_2O , 4,36

05 Opløselighed i H_2O : 1 mg/ml

Forbindelsen analyseredes også ved hjælp af infrarød spektroskopi, 1H - og ^{13}C -NMR og massespektroskopi, ved hvilke den ovenfor angivne struktur bekræftedes.

Eksempel 4

10 3-(2-pyrimidinyl)-3-aza-6-azoniaspiro[5.5]undecanbromid



15

En blanding af 1-(2-pyrimidinyl)piperazin (24,6 g, 0,15 mol), 1,5-dibrompentan (100 g, 0,43 mol) og pulveriseret natriumcarbonat (31,8 g, 0,3 mol) i 400 ml isopropanol tilbagesvales i et tidsrum på 18 timer og filtreres så. Ved henstand giver det kølede filtrat 44,1 g produkt (94% udbytte), smp. 225-230°C. Krystallisation fra isopropanol giver analytisk rent 3-(2-pyrimidinyl)-3-aza-6-azoniaspiro[5.5]undecanbromid, smp. 232-233°C.

25 Analyse. Beregnet for $C_{13}H_{21}N_4.Br$ (procent):

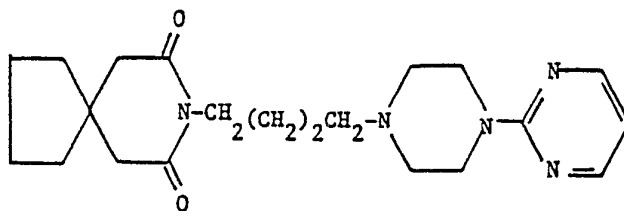
C, 49,85; H, 6,76; N, 17,89; Br, 25,51

Fundet (procent):

C, 50,03; H, 6,87; N, 17,84; Br, 25,44.

Eksempel 5

30 8-[4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]butyl]-8-azaspiro[4.5]decan-7,9-dion



35

Omsætning i n-butanol

En blanding af 3,3-tetramethylglutarimid (7,5 g, 0,045 mol), 8-(2-pyrimidinyl)-8-aza-5-azoniaspiro[4.5]decanbromid (15,4 g, 0,045 mol), kaliumcarbonat (6,2 g, 0,045 mol) i 250 ml n-butanol tilbagesvales i et tidsrum på 21 timer, filtreres og inddampes til tørhed. Resterende materiale varmes 45 minutter med eddikesyre-anhydrid og inddampes til tørhed. Vand sættes til remanensen, og blandingen gøres basisk med vandig natriumhydroxid. Uopløseligt materiale opsamles og vaskes med vand, hvilket giver 11,5 g 8-[4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-piperaziny]butyl]-8-azaspiro[4.5]decan-7,9-dion (66,5% udbytte) som den fri base, smp. 90-98°C.

Den fri base optages i isopropanol og behandles med koncentreret saltsyre, hvorved hydrochloridsaltet fås. Krystallisation fra isopropanol giver analytisk rent 8-[4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-piperaziny]butyl]-8-azaspiro[4.5]decan-7,9-dion, hydrochlorid.

Analyse. Beregnet for $C_{21}H_{31}N_5O_2 \cdot HCl$ (procent):

C, 59,;77 H, 7,65; N, 16,60; Cl, 8,40

Fundet (procent):

C, 60,07; H, 7,72; N, 16,74; Cl, 8,27.

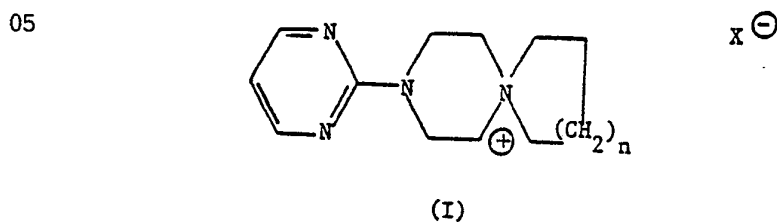
Omsætning i dimethylformamid

En blanding af 3,3-tetramethylglutarimid (16,7 g, 0,1 mol), 8-(2-pyrimidinyl)-8-aza-5-azoniaspiro[4.5]decanbromid (29,9 g, 0,1 mol) og kaliumcarbonat (16,6 g, 0,12 mol) i 190 ml dimethylformamid holdes ved 150-155°C i et reaktionstidsrum på 24 timer, og inddampes så til tørhed under reduceret tryk. Det resulterende faste stof tritureres med 90 ml vand, optages i 10% saltsyre og filtreres. Det sure filtrat gøres basisk med 10% vandig natriumhydroxid, og udfældet fri base opsamles og tørres, hvorved man får 8-[4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-piperaziny]butyl]-8-azaspiro[4.5]decan-7,9-dion.

Ved at følge ovenstående fremgangsmåde, men anvende 8-(2-pyrimidinayl)-8-aza-5-azoniaspiro[4.5]decanchloridmonohydrat (27,3 g, 0,1 mol) i stedet for det tilsvarende kvaternære bromid, fås den i overskriften anførte forbindelse som den fri base i et udbytte på ca. 80%, smp. 100°C.

PATENTKRAV

1. Azaspiro-kvarternære ammoniumhalogenider, KENDETEGNET ved, at de har formel I



10

hvor

n er 1 eller 2, og

X er chlor, brom eller iod.

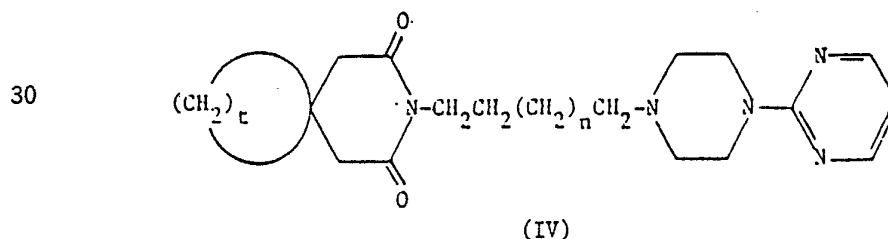
2. Forbindelse ifølge krav 1, KENDETEGNET ved, at n er 1 og X er chlor, hvilken forbindelse er 8-(2-pyrimidinyl)-8-aza-5-azonia-spiro[4.5]decanchlorid.

3. Forbindelse ifølge krav 1, KENDETEGNET ved, at n er 1 og X er brom, hvilken forbindelse er 8-(2-pyrimidinyl)-8-aza-5-azonia-spiro[4.5]decanbromid.

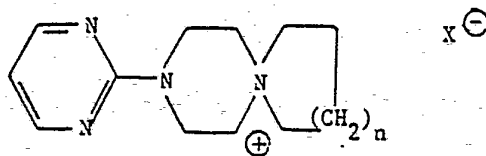
20 4. Forbindelse ifølge krav 1, KENDETEGNET ved, at n er 2 og X er chlor, hvilken forbindelse er 3-(2-pyrimidinyl)-3-aza-6-azonia-spiro[5.5]undecanchlorid.

5. Forbindelse ifølge krav 1, KENDETEGNET ved, at n er 2 og X er brom, hvilken forbindelse er 3-(2-pyrimidinyl)-3-aza-6-azonia-spiro[5.5]undecanbromid.

25 6. Fremgangsmåde til fremstilling af en N-(2-pyrimidinyl)piperazinyalalkylazaspiroalkandion med formel IV

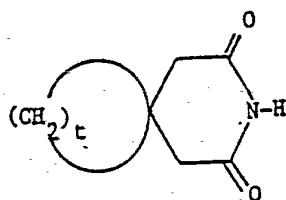


35 hvori n er lig med 1 eller 2, og t er lig med 4 eller 5, KENDETEGNET ved, at man kondenserer en azaspiro-kvaternær ammoniumhalogenidforbindelse med formel I



(I)

hvor n er lig med 1 eller 2, og X er chlor, brom eller iod, med et spiro-substitueret glutarimid med formel V



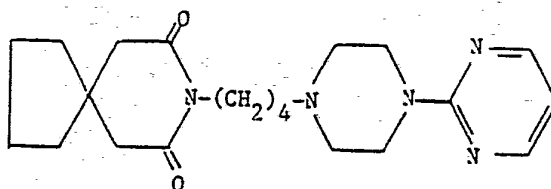
(V)

hvor t er 4 eller 5, i et flydende reaktionsmedium i nærværelse af en stærk base.

7. Fremgangsmåde ifølge krav 6, KENDETEGNET ved, at man som den azaspiro-kvarternære ammoniumhalogenidforbindelse med formel I anvender 8-(2-pyrimidinyl)-8-aza-5-azoniaspiro[4.5]decanchlorid.

8. Fremgangsmåde ifølge krav 6, KENDETEGNET ved, at man som den azaspiro-kvarternære ammoniumhalogenidforbindelse med formel I anvender 8-(2-pyrimidinyl)-8-aza-5-azoniaspiro[4.5]decanbromid.

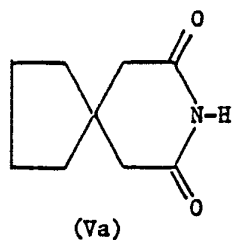
9. Fremgangsmåde ifølge krav 6 til fremstilling af 8-[4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]butyl]-8-azaspiro[4.5]decan-7,9-dion med formel IVa



(IVa)

KENDETEGNET ved, at man kondenserer et spiro-glutarimid med formel Va

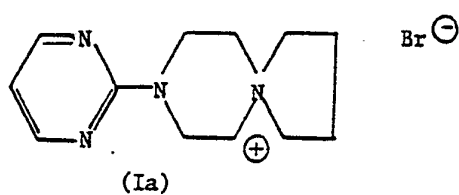
11



05

med et spiro-kvaternært ammoniumhalogenid med formel Ia

10



15

i et flydende reaktionsmedium i nærværelse af en stærk base.

Fremdragne publikationer:
