

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

264 950

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 471/04

(21) PV 4417-88.R
(22) Přihlášeno 23 06 88

(40) Zveřejněno 15 12 88
(45) Vydáno 13 06 90

(75)
Autor vynálezu

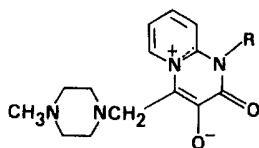
HULINSKÁ HANA RNDr., PROTIVA MIROSLAV dr. ing. DrSc., PRAHA

(54) Způsob přípravy nových 4-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-
-2-oxopyrido/1,2-a/pyrimidin-5-ium-3-olátů a jejich solí

(57) Řešení spadá do oboru syntézy léčiv. Jeho předmětem je způsob přípravy nových 4-[(4-methyl-1-piperazinyl)methyl]-2-oxopyrido/1,2-a/pyrimidin-5-ium-3-olátů a jejich solí, které představují nový typ heterocyklických betainů, vznikají zcela neočekávaným způsobem a jsou potenciálními meziprodukty syntézy nových látek s farmakodynamickou účinností různého typu. Způsob přípravy uvedených látek sestává ze dvou stupňů, přičemž první spočívá v reakci N-substituovaných 2-aminopyridinů s chloracetylchloridem, provedené s výhodou v benzenu za přítomnosti N,N-dimethylacetamidu. Ve druhém stupni se vzniklé 4-(chloromethyl)-2-oxopyrido/1,2-a/pyrimidin-5-ium-3-oláty podrobí substitučním reakcím s 1-methylpiperazinem, provedeným s výhodou v chloroformu při 30 až 60 °C. Získané báze konečných produktů se převedou neutralizací kyselinami, s výhodou kyselinou maleinovou a kyselinou fumarovou, na příslušné soli.

CS 264 950 B1

Vynález se týká způsobu přípravy nových 4-((4-methyl-1-piperazinyl)methyl)-2-oxopyrido/-1,2-a/pyrimidin-5-ium-3-olátů obecného vzorce I

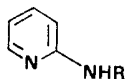


(I)

ve kterém R značí fenyl, cyklohexyl, n-butyl, benzyl a 2-fenylethyl, a jejich soli s farmaceuticky nezávadnými organickými kyselinami.

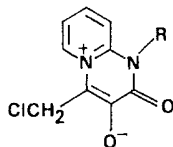
Látky obecného vzorce I jsou novým typem heterocyklických betainů, vznikají zcela neočekávaným způsobem a představují potenciální meziprodukty syntézy nových látek s farmakodynamickou účinností různého typu.

Způsob přípravy látek obecného vzorce I podle tohoto vynálezu sestává ze dvou stupňů. V prvním se přivedou k reakci N-substituované 2-aminopyridiny obecného vzorce II



(II),

ve kterém R značí totéž jako ve vzorci I, s chloracetylchloridem. Reakce nevede k očekávaným N-(chloracetyl)derivátům, avšak k novým 4-(chloromethyl)-2-oxopyrido/1,2-a/pyrimidin-5-ium-3-olátům obecného vzorce III



(III),

ve kterém R značí rovněž totéž jako ve vzorci I. Tyto produkty vznikají za různých reakčních podmínek, avšak nejvýhodnější se ukázalo použít 100% přebytek chloracetylchloridu a reakci provést v benzenu za přítomnosti dvou ekvivalentů N,N-dimethylacetamidu při mírně zvýšené teplotě (30 až 60 °C). Látky obecného vzorce III jsou krystalické a jejich identita byla potvrzena spektrálními metodami (hlavně ¹H NMR, ¹³C NMR a hmotová spektra). Jak je patrné, vznik látek obecného vzorce III vyžaduje dvou molekul chloracetylchloridu na jednu molekulu výchozího aminopyridinu obecného vzorce II. Je nutné si představit, že reakce začíná současným atakem chlorkarboxylových skupin dvou molekul chloracetylchloridu na obou dusíkových atomech molekul výchozích látek obecného vzorce II, což je následováno cyklizací vzniklých intermediátů, přičemž odštěpená voda vede k náhradě jednoho atomu chloru hydroxylem a následujícím odštěpením chlorovodíku vzniká velmi pevné dipolové seskupení, patrné v molekulách látek obecného vzorce III.

Ve druhém stupni se látky obecného vzorce III podrobí substitučním reakcím s 1-methylpiperazinem. Tyto reakce probíhají opět za různých podmínek: bez použití rozpouštědla nebo ve vhodném netečném rozpouštědle, s výhodou v chloroformu, při teplotách 30 až 60 °C, případně až při teplotě varu tohoto rozpouštědla (61 °C). Těmito reakcemi resultují látky obecného vzorce I, které jsou většinou již ve formě bází krystalické; pokud jsou olejovité, k jejich charakterizaci jsou vhodné soli s alifatickými dikarboxylovými kyselinami, vzniklé neutralizačními reakcemi. Příprava těchto solí, které jsou vhodnější než báze k farmakologic-

kému testování, je zahrnuta do předmětu vynálezu. Dále uvedené příklady jsou pouze ilustrací přípravy látek podle vynálezu a není jejich účelem popisovat všechny možnosti vynálezu, definované předmětem vynálezu.

P ř í k l a d 1

1-fenyl-4-((4-methyl-1-piperaziny)methyl)-2-oxopyrido/1,2-a/pyrimidin-5-ium-3-olát
(I, R = C₆H₅)

K míchanému roztoku 4,0 g 2-anilinopyridinu (Ito Y. et al., Chem. Pharm. Bull. 20, 2 678, 1972) ve 20 ml benzenu se přidá 4,5 g N,N-dimethylacetamidu a potom se přikape během 10 minut 5,84 g chloracetylchloridu. Směs se míchá 1 h při 50 °C, odpaří se ve vakuu, zbytek se rozpustí ve 200 ml chlormformu a roztok se promyje vodou. Sušením a odpařením se získá 7,0 g polotuhého zbytku, z kterého se krystalizací z ethanolu získá 4,15 g (62 %) 1-fenyl-4-(chlormethyl)-2-oxopyrido/1,2-a/pyrimidin-5-ium-3-olátu (III, R = C₆H₅), který taje při 193,5 až 195,5 °C.

Směs 1,0 g předešlé látky, 1,05 g 1-methylpiperazinu a 5 ml chloroformu se míchá 2,5 h při 50 °C. Potom se zředí 75 ml chloroformu a roztok se promyje vodou. Vysušením, odpařením a krystalizací odparku ze směsi ethanolu a petroletheru se získá 0,7 g žádané látky I (R = C₆H₅), která taje při 155 až 158 °C.

P ř í k l a d 2

1-cyklohexyl-4-((4-methyl-1-piperaziny)methyl)-2-oxopyrido/1,2-a/pyrimidin-5-ium-3-olát
(I, R = cyklohexyl)

Analogicky jako v příkladu 1 se provede reakce 18 g 2-(cyklohexylamino)pyridinu (Bergstrom F. W. et al., J. Org. Chem. 11, 239, 1946) s 11,5 g chloracetylchloridu v 50 ml benzenu za přítomnosti 20 ml N,N-dimethylacetamidu a získá se 12,4 g (42 %) 1-cyklohexyl-4-(chlormethyl)-2-oxopyrido/1,2-a/pyrimidin-5-ium-3-olátu (III, R = cyklohexyl), který krystalizuje ze směsi ethanolu a petroletheru a taje při 191,5 až 195 °C.

Tato látka (4,0 g) poskytne reakcí se 4,0 g 1-methylpiperazinu ve 20 ml chloroformu 3,2 g (66 %) žádané látky I (R = cyklohexyl), která krystalizuje ze směsi hexanu a etheru a taje při 165 až 168,5 °C. Neutralizací kyselinou maleinovou v ethanolu poskytuje krystalický dimaleinát, který za rozkladu taje při 194,5 až 197,5 °C (ethanol).

P ř í k l a d 3

1-(n-butyl)-4-((4-methyl-1-piperaziny)methyl)-2-oxopyrido/1,2-a/pyrimidin-5-ium-3-olát
(I, R = n-C₄H₉)

Analogicky jako v příkladu 1 se provede reakce 1,0 g 2-(n-butylamino)pyridinu (Vajda I., Kovács K., Rec. Trav. Chim. Pays Bas 80, 47, 1961) s 1,2 ml chloracetylchloridu v 10 ml benzenu za přítomnosti 1,35 ml N,N-dimethylacetamidu a získá se 0,55 g (31 %) 1-(n-butyl)-4-(chlormethyl)-2-oxopyrido/1,2-a/pyrimidin-5-ium-3-olátu (III, R = n-C₄H₉), který krystalizuje ze směsi toluenu a etheru a taje při 97 až 98,5 °C.

Tato látka (1,0 g) poskytne reakcí s 3,0 g 1-methylpiperazinu v 5 ml chloroformu 1,1 g (89 %) olejovité žádané látky I (R = n-C₄H₉), která neutralizací kyselinou maleinovou ve vodném ethanolu poskytuje krystalický hemihydrát dimaleinátu, t.t. 166 až 170 °C (ethanol-ether).

P ř í k l a d 4

1-benzyl-4-((4-methyl-1-piperazinyl)methyl)-2-oxopyrido/1,2-a/pyrimidin-5-ium-3-olát
(I, R = CH₂C₆H₅)

Analogicky jako v příkladu 1 se provede reakce 4,0 g 2-(benzylamino)pyridinu (Kemal Ö., Reese, C. B., J. Chem. Soc., Perkin Trans. I 1981, 1 569) s 5,42 g chloracetylchloridu ve 20 ml benzenu za přítomnosti 4,2 g N,N-dimethylacetamidu a získá se 5,0 g (76 %) surového 1-benzyl-4-(chloromethyl)-2-oxopyrido/1,2-a/pyrimidin-5-ium-3-olátu (III, R = CH₂C₆H₅), který krystalizuje z ethanolu a taje při 147,5 až 151 °C.

Tato látka (2,5 g) poskytne reakcí s 1,83 g 1-methylpiperazinu ve 20 ml chloroformu 2,50 g (83 %) žádané báze I (R = CH₂C₆H₅), která krystalizuje ze směsi ethanolu a hexanu a taje při 155,5 až 158 °C. Neutralizací kyselinou fumarovou v ethanolu poskytuje difumarát, t.t. 100 až 103 °C (ethanol), a neutralizací kyselinou maleinovou v ethanolu poskytuje krystalický seskvimaleinát, t.t. 146,5 až 150,5 °C (ethanol).

P ř í k l a d 5

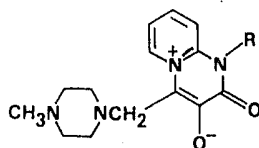
1-(2-fenylethyl)-4-((1-methyl-4-piperazinyl)methyl)-2-oxopyrido/1,2-a/pyrimidin-5-ium-3-olát (I, R = CH₂CH₂C₆H₅).

Analogicky jako v příkladu 1 se provede reakce 4,0 g 2-(2-fenylethylamino)pyridinu (Biniecki S., Modrzejewska W., Acta Polon. Pharm. 19, 103, 1962) s 5,0 g chloracetylchloridu ve 20 ml benzenu za přítomnosti 3,9 g N,N-dimethylacetamidu a získá se 1,7 g (27 %) 1-(2-fenylethyl)-4-(chloromethyl)-2-oxopyrido/1,2-a/pyrimidin-5-ium-3-olátu (III, R = CH₂CH₂C₆H₅), který krystalizuje z benzenu a taje při 184 až 187 °C.

Tato látka (6,0 g) poskytne reakcí se 4,4 g 1-methylpiperazinu v 30 ml chloroformu 5,6 g (78 %) žádané látky I (R = CH₂CH₂C₆H₅), která krystalizuje z ethanolu a taje při 164 až 166,5 °C. Neutralizací kyselinou maleinovou v ethanolu poskytuje dimaleinát, t.t. 157 až 164 °C (ethanol).

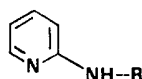
P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

Způsob přípravy nových 4-((4-methyl-1-piperazinyl)methyl)-2-oxopyrido/1,2-a/pyrimidin-5-ium-3-olátů obecného vzorce I



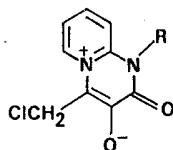
(I),

ve kterém R značí fenyl, cyklohexyl, n-butyl, benzyl a 2-fenylethyl, a jejich soli s farmaceuticky nezávadnými organickými kyselinami, vyznačující se tím, že se přivedou k reakci N-substituované 2-aminopyridiny obecného vzorce II



(II),

ve kterém R značí totéž jako ve vzorci I, s chloracetylchloridem, s výhodou v benzenu za přítomnosti N,N-dimethylacetamidu, načež se získané 4-(chlormethyl)-2-oxopyrido/1,2-a/pyrimidin-5-ium-3-oláty obecného vzorce III



(III),

ve kterém R značí totéž jako ve vzorci I, podrobí substituční reakci s 1-methylpiperazinem, s výhodou v chloroformu při teplotách 30 až 60 °C, a získané báze obecného vzorce I se převedou neutralizací kyselinou maleinovou nebo kyselinou fumarovou na příslušné soli.