

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
KØBENHAVN

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 152432 B



(21) Patentansøgning nr.: 5306/86

(51) Int.Cl.⁴ C 07 D 471/04

(22) Indleveringsdag: 06 nov 1986

(24) Løbedag: 24 jun 1977

(41) Alm. tilgængelig: 06 nov 1986

(44) Fremlagt: 29 feb 1988

(86) International ansøgning nr.: -

(62) Stamansøgning nr.: 2827/77

(30) Prioritet: 25 jun 1976 HU CI 1673

(71) Ansøger: *CHINOIN GYOGYSZER ES VEGYESZETI TERMEKEK GYARA R.T.; 1-5; To utca; Budapest IV, HU

(72) Opfinder: Zoltan *Meszaros; HU, Jozsef *Knoll; HU, Peter *Szentmiklosi; HU, Istvan *Hermeecz; HU, Agnes *Horvath; HU, Gabor *Nagy; HU, Sandor *Virag; HU, Lelle *Vasvari; HU, Agoston *David; HU

(74) Fuldmægtig: Ingeniørfirmaet Budde, Schou & Co.

(54) **Analogifremgangsmåde til fremstilling af 1,6eq- eller 1,6ax-dimethyl-4-oxo-1,6,7,8,9,9a-hexahydro-4H-pyrido(1,2-a)pyrimidin-3-carboxamid eller optisk aktive isomere eller farmaceutisk acceptable salte deraf**

(56) Fremdragne publikationer

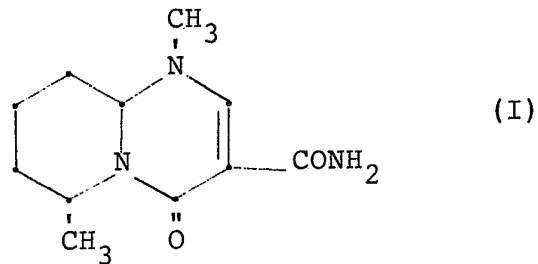
DE freml.skrift nr. 1795769 B2

DK 152432 B

0

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af det hidtil ukendte 1,6_{eq}- eller 1,6_{ax}-dimethyl-4-oxo-1,6,7,8,9,9a-hexahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carboxamid med formel (I)

5



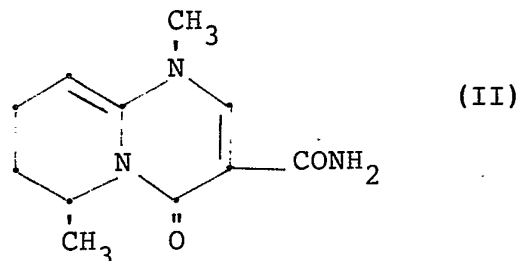
10

eller optisk aktive isomere eller farmaceutisk acceptable salte deraf.

15

Den her omhandlede analogifremgangsmåde er karakteriseret ved, at man reducerer det tilsvarende 1,6_{eq}- eller 1,6_{ax}-dimethyl-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carboxamid med formel (II)

20



25

eller en optisk aktiv isomer eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf, hvorefter man, om ønsket, omdanner det opnåede produkt til optisk aktive isomere og/eller til et farmaceutisk acceptabelt salt deraf.

30

Reduktionsreaktionen ved den omhandlede fremgangsmåde kan gennemføres med hydrogen i nærværelse af en katalysator eller med et metalkomplekshydrid ved en temperatur på 0-150°C.

35

Den katalytiske hydrogenering kan gennemføres under atmosfærisk tryk eller ved et let overtryk, fortrinsvis mellem 1 og 15 atm, og i et hensigtsmæssigt op-

0

løsningsmiddel. Som katalysator kan der anvendes palladium-på-benkul eller Raney-nikkel.

Typiske eksempler på egnede metalkomplekshydri-
der er natriumborhydrid, natrium-bis-(2-methoxyethoxy)-
5 -aluminiumhydrid, kaliumborhydrid og lithiumaluminium-
hydrid. Opløsningsmidlet er afhængigt af reduktions-
midlet. Reduktionsreaktionen med et metalkomplekshydrid
kan således gennemføres i vand, alkanol, fortrinsvis me-
thanol og ethanol, aromatiske carbonhydrider, fortrins-
10 vis benzen og toluen, ethere, fortrinsvis diethylether,
tetrahydrofuran (THF) og dioxan.

Det på denne måde fremstillede pyrido[1,2-a]py-
rimidin-3-carboxamid skilles fra reaktionsblandingen ved
en metode, der vælges i overensstemmelse med reduktions-
15 typen. Når der anvendes katalytisk hydrogenering, fra-
filtreres katalysatoren, og reaktionsblandingen inddam-
pes. Når reduktionen gennemføres med et metalkompleks-
hydrid, sønderdeles overskuddet af reduktionsmiddel, og
det organiske opløsningsmiddel afdampes, eller ved anven-
20 delse af vand som opløsningsmiddel omrystes den vandige
reaktionsblanding med et organisk opløsningsmiddel, for-
trinsvis chloroform eller benzen, og den organiske fase
inddampes.

Ved fremgangsmåden kan som udgangsmateriale med
25 formel (II) anvendes en optisk aktiv isomer eller et far-
maceutisk acceptabelt salt, fortrinsvis f.eks. chloridet,
bromidet eller metylsulfatet, af pyrido[1,2-a]pyrimidin-
-3-carboxamidet.

Som udgangsmaterialer til fremstillingen af py-
rido[1,2-a]pyrimidin-3-carboxamiderne med formel (I) kan
30 der med lige gode resultater anvendes racemiske pyrido-
[1,2-a]pyrimidin-3-carboxamider med formel (II) eller
optisk aktive isomere deraf.

Udgangsmaterialerne med formel (II) er omhandlet
35 i HU-patentskrift 156.119, 158.085, 162.384, 162.373 og
166.577 samt i NL-patentskrift 7.212.286, eller de er kend-

0

te materialer [Arz. Forsch. 22, 815 (1972)], eller de kan fremstilles ved kendte metoder.

5

Forbindelser med formel (I) har værdifuld farmakologisk aktivitet. De er således f.eks. nyttige som analgetika, antiphlogistika, PG-antagonistiske og anti-

depressive midler og/eller de har CNS- eller antilyphemisk aktivitet.

10

Den farmakologiske aktivitet af de omhandlede forbindelser illustreres ved forsøg, der gennemføres under anvendelse af 1,6-dimethyl-4-oxo-1,6,7,8,9,9a-hexahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carboxamid (CH-127) som et typisk repræsentativt eksempel på disse forbindelser.

15

Toksikologiske resultater, der er karakteriseret ved LD₅₀-værdier er angivet i tabel I, og de kan sammenlignes med de data, der er opnået intravenøst med en analgetisk standardforbindelse "PROBON" [®] (kendt fra DE-offentliggørelsesskrift nr. 1.795.769), og som er angivet i tabel II. På grund af de forskellige molvægte af "PROBON" [®] og af den her omhandlede forsøgsforbindelse er molvægtene ligeledes angivet i tabel II.

20

Tabel I

25

Toksikologiske data for 1,6-dimethyl-4-oxo-1,6,7,8,9,9a-hexahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carboxamid (CH-127)

30

Art	Indgiftsvej	LD ₅₀ (mg/kg)
rotter	oralt	370
	intravenøst	210
	subcutant	280
mus	oralt	360

35

0

Tabel II

Toksikologiske data for "PROBON"® og CH-127

Forbindelse	LD ₅₀ mg/kg	Molvægt	Molærtoksicitet mM/kg
"PROBON"®	220	362,41	0,60
CH-127	210	223,27	0,94

10 Det fremgår af tabellerne, at den molære toksicitet af CH-127 er ca. 1,5 gange større end de tilsvarende data for "PROBON"® ved intravenøs indgift, dvs. den her omhandlede forbindelse har en lavere toksicitet.

15 I tabel III er vist data for den analgetiske aktivitet af den her omhandlede forsøgsforbindelse (CH-127) og af "PROBON"®, hvilke data er opnået under anvendelse af et "varmeplade"-forsøg [J. Pharm. Exp. Ther. 80, 130 (1944), Kiserleti Orvostudomány 2, 295 (1950)]. Forsøgsdyrene er mus.

20

Tabel III

Resultater af analgetisk aktivitet fremkommet under anvendelse af et varmepladeforsøg på mus

Forbindelse	Indgiftsvej	ED ₅₀ (mg/kg)	Molær ED ₅₀ (mM/kg)
"PROBON"®	intravenøst	52	0,14
	subcutant	66	0,18
CH-127	intravenøst	13	0,058
	subcutant	25	0,11

35 I tabel IV sammenlignes den analgetiske aktivitet, der opnås ved et "vridnings"-forsøg med de to ovenfor anførte forbindelser [Fed. Proc. 15, 494 (1956), J. Pharm. Exp. Ther. 133, 400 (1961)].

0

Tabel IV

Resultater af analgetisk aktivitet fremkommet ved anvendelse af et vridningsforsøg på mus.

5	Forbindelse	Indgiftsvej	ED ₅₀	Molær ED ₅₀	Terapeutisk indeks
			(mg/kg)	(mM/kg)	(LD ₅₀ /ED ₅₀)
	"PROBON" ^R	oralt	380	1,05	2,9
		intravenøst	140	0,38	-
		subcutant	215	0,59	-
10	CH-127	oralt	58	0,26	6,2
		intravenøst	34	0,15	-
		subcutant	43	0,19	-

15

I tabel V sammenlignes den antiphlogistiske aktivitet af CH-127 og Phenylbutazone. Den antiphlogistiske aktivitet afprøves ved en metode, der inden for teknikken er kendt som "rottepotødem"-metoden, og præparaterne indgives oralt.

20

Tabel V

25	Carrageenin-ødem	ED ₃₀ = 15 mg/kg CH-127
	[Proc.Soc.exp.Biol., <u>111</u> , 544 (1962)]	ED ₃₀ = 60 mg/kg Phenylbutazone
	Kaolin-ødem	ED ₃₀ = 33 mg/kg CH-127
	[Arch.Int.Pharmacodyn., <u>132</u> , 16 (1961)]	ED ₃₀ = 95 mg/kg Phenylbutazone
30	Dextran-ødem	ED ₃₀ = 51 mg/kg CH-127
	[Arch.Int.Pharmacodyn., <u>102</u> , 33 (1955)]	ED ₃₀ = 220 mg/kg Phenylbutazone

35

0

I nedenstående tabel VI er det illustreret, at den inhiberende virkning af CH-127 er uændret på adrenaletomiserede rotter, dvs. den antiphlogistiske virkning er uafhængig af endogene steroider.

5

Tabel VI

Virkning af CH-127 på normale og adrenaletomiserede rotter (Carrageenin-ødem, oral indgift)

Dosis (mg/kg)	Ødem-inhibering (%)	
	normale rotter	adrenaletomise- rede rotter
25	29	25
75	50	44

15

Den synergistiske virkning af CH-127 ved blanding med andre antiphlogistiske lægemidler er illustreret i tabel VII.

20

Tabel VII

Forbindelse	Dosis (mg/kg)	Ødem-inhibering (%) (Carrageenin-ødem, oralt)
CH-127	6,25	18
CH-127	25	30,4
Indomethacine	2,5	24
Suprophene	1,25	26,4
CH-127 + Indomethacine } }	6,25 } 2,5 }	41
CH-127 + Indomethacine } }	25 } 2,5 }	83
CH-127 + Suprophene } }	25 } 1,25 }	65,7

35

Med de i ovenstående tabeller anførte forsøgsresultater er det påvist, at CH-127 er mere effektiv på mus end "PROBON" [®], samt at den ved oral indgift har et bedre terapeutisk indeks.

0

Endelig er det påvist, at de omhandlede forbindelser med formel (I) har en overraskende høj antiinflammatorisk virkning sammenlignet med lignende, kendte forbindelser, hvilket er vist i nedenstående tabel VIII.

5

10

15

20

25

30

35

Tabel VIII

Forbindelse	MgSO ₄ -vridnings- forsøg på mus, ED ₅₀ , mg/kg	Northover-forsøg på mus, ED ₃₀ , mg/kg	Carrageenin- oedem på rotter ED ₅₀ p.o., mg/kg	Rotte	LD ₅₀ , mg/kg Mus
CH-127 (±)	30	32,4	15	370 (p.o.) ^a	360 (p.o.) ^b
CH-127 (+)			17		
CH-127 (-)			11,5		
MZ-396 (±)			70	590 (p.o.)	
MZ-396 (+)			85	440 (p.o.)	
MZ-396 (-)			75	590 (p.o.)	
"PROBON"	120	410	290	220 (i.v.)	
D			100		205 (p.o.)
E			100		390 (p.o.)

a = 210 mg/kg (i.v.) og 280 mg/kg (s.c.)

b = 220 mg/kg (i.v.) og 250 mg/kg (s.c.)

0

Afprøvede forbindelser:CH-127 (\pm): Se side 5.

CH-127 (+): Ifølge eksempel 4.

CH-127 (-): Ifølge eksempel 5.

5 MZ-396 (\pm): Ifølge eksempel 1.

MZ-396 (+): Ifølge eksempel 3.

MZ-396 (-): Ifølge eksempel 2.

"PROBON": 1,6-Dimethyl-3-carbethoxy-4-oxo-6,7,8,9-
-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyridiniummethyl-
10 sulfat (kendt fra DE-offentliggørelsesskrift
nr. 1.795.769).

D: 2,6-Dimethyl-4-oxo-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin (kendt
fra DE-PS nr. 1.670.480).

E: 6-Methyl-4-oxo-3-carbamoyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin
15 (kendt fra DE-PS nr. 1.670.480).

DE i tabel VIII anførte data viser, at såvel
CH-127- som MZ-396-forbindelserne har en overraskende
større antiinflammatorisk aktivitet end de kendte for-
20 bindelser, og at de har mindst lige så gode toksicitetse-
genskaber.

De omhandlede forbindelser kan formuleres til
præparater indeholdende en forbindelse med formel (I)
eller en optisk aktiv isomer eller et farmaceutisk ac-
25 ceptabelt salt deraf sammen med en farmaceutisk accep-
tabel bærer. Bæreren kan være enten et faststof eller
en væske, og præparaterne kan foreligge i fast form,
f.eks. i form af tabletter, kapsler og dragées, eller
i væskeform, f.eks. i form af opløsninger, suspensioner
30 eller emulsioner. De bærere, der kan anvendes ved frem-
stillingen af de her omhandlede produkter, er de kon-
ventionelle materialer, der er kendt til dette formål,
således f.eks. talkum, calciumcarbonat, magnesiumstea-
rat, vand og polyethylenglycol.

35 Om ønsket kan præparaterne indeholde de konven-
tionelle strækkemidler, såsom emulgeringsmidler og dis-
integreringsmidler.

0 Forbindelserne kan også kombineres med andre aktive bestanddele, f.eks. med andre analgetiske eller antiphlogistiske forbindelser. De præparater, der er fremstillet på denne måde, har synergistisk virkning. De her omhandlede forbindelser har f.eks. synergistisk 5 virkning, når de kombineres med morfin, 1,4-hydroxy-azidomorphin, phentanine, indomethacin, azidomorphin og azidocodein. Dette meget vigtige træk ved de her omhandlede forbindelser har vist sig at være særlig nyttigt ved operationsanæstesiologi.

10 Fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse illustreres ved hjælp af nedenstående eksempler.

Eksempel 1.

15 6,6 g 1,6_{ax}-dimethyl-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carboxamid i 300 ml methanol hydrogeneres under atmosfærisk tryk og ved stuetemperatur i nærværelse af 4,5 g 10 vægtprocents palladium-på-benkul-katalysator. Efter optagelse af 1 mol hydrogen frafiltreres katalysatoren, og filtratet koncentrerer 20 under formindsket tryk. Remanensen omkrystalliseres dernæst tre gange fra ethanol. Der fås 2,6 g 1,6_{eq}-dimethyl-4-oxo-1,6,7,8,9,9a_{ax}-hexahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carboxamid, der smelter ved 205-206°C.

Analyse:

Beregnet: C = 59,18%, H = 7,67%, N = 18,82%.

Fundet: C = 59,07%, H = 7,68%, N = 18,85%.

Eksempel 2.

30 Ved den i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde, men under anvendelse af (-)-1,6_{ax}-dimethyl-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carboxamid ($\frac{[\alpha]_D^{20}}{c} = -70^\circ$, c = 2, methanol) som udgangsforbindelse fås (-)-1,6_{eq}-dimethyl-4-oxo-1,6,7,8,9,9a_{ax}-hexahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carboxamid. Smp. 221-222°C. Udbytte: 40%.

0

Analyse:

Beregnet: C = 58,18%, H = 7,67%, N = 18,82%.

Fundet: C = 59,31%, H = 7,71%, N = 18,80%.

5

Eksempel 3.

Ved den i eksempel 1 beskrevne fremgangsmåde, men idet der gås ud fra (+)-1,6_{ax}-dimethyl-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carboxamid ($[\alpha]_D^{20} = +70^\circ$, c = 2, methanol), fås (+)-1,6_{eq}-dimethyl-10
-4-oxo-1,6,7,8,9,9a_{ax}-hexahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carboxamid, smp. 220-222°C. Udbytte: 41%.

Analyse:

Beregnet: C = 59,18%, H = 7,67%, N = 18,82%.

15

Fundet: C = 59,19%, H = 7,80%, N = 18,75%.

Eksempel 4.

14,5 g (+)-1,6_{ax}-dimethyl-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carboxamid-svovlsyre-20
monomethylester ($[\alpha]_D^{20} = +37,5^\circ$; c = 2, methanol) opløses i 150 ml vand og afkøles til under 20°C. En opløsning af 1,82 g natriumborhydrid i 13 ml vand sættes dråbevis til opløsningen, og reaktionsblandingen omrøres dernæst ved stuetemperatur i 2 timer. Blandingen indstilles 25
på en pH-værdi på 7 og omrystes med to portioner chloroform à 50 ml. Den kombinerede chloroformopløsning tørres over natriumsulfat og koncentrerer under formindsket tryk. Remanensen omkrystalliseres fra ethanol. Der fås 7,8 g (+)-1,6_{ax}-dimethyl-4-oxo-1,6,7,8,9,9a_{ax}-hexahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carboxamid ($[\alpha]_D^{30} = +268^\circ$, c = 1, 30
ethanol), der smelter ved 209-210°C.

Analyse:

Beregnet: C = 59,18%, H = 7,67%, N = 18,82%.

35

Fundet: C = 59,02%, H = 7,65%, N = 18,84%.

0

Eksempel 5.

På den i eksempel 4 beskrevne måde, men idet der gås ud fra (-)-1,6_{ax}-dimethyl-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carboxamid-svovlsyremonomethylester ($[\alpha]_D^{20} = -37,5^\circ$, c = 2, methanol), fås (-)-1,6_{ax}-dimethyl-4-oxo-1,6,7,8,9,9a_{ax}-hexahydro-4H-pyrido-
5 /1,2-a/ pyrimidin-3-carboxamid ($[\alpha]_D^{30} = -261^\circ$, c = 1, ethanol). Smp.: 209-210°C. Udbytte: 79%.

10

Analyse:

Beregnet: C = 59,18%, H = 7,67%, N = 18,82%.

Fundet: C = 59,25%, H = 7,71%, N = 18,78%.

15

20

25

30

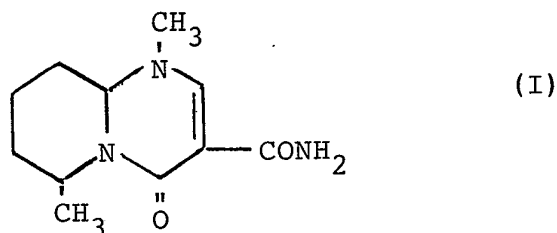
35

0

P a t e n t k r a v .

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af 1,6_{eq}- eller 1,6_{ax}-dimethyl-4-oxo-1,6,7,8,9,9a-hexahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carboxamid med formel (I)

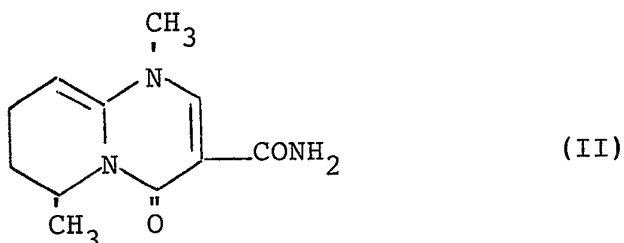
5



10

eller optisk aktive isomere eller farmaceutisk acceptable salte deraf, k e n d e t e g n e t ved, at man reducerer det tilsvarende 1,6_{eq}- eller 1,6_{ax}-dimethyl-4-oxo-1,6,7,8-tetrahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carboxamid med formel (II)

15



20

eller en optisk aktiv isomer eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf, hvorefter man, om ønsket, omdanner det opnåede produkt til optisk aktive isomere og/eller til et farmaceutisk acceptabelt salt deraf.

25

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at reduktionen gennemføres med hydrogen i nærværelse af en egnet katalysator.

30

3. Fremgangsmåde ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t ved, at katalysatoren er palladium-på-trækul eller Raney-nikkel.

35

4. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af kravene 1-3, k e n d e t e g n e t ved, at reduktionen gennemføres ved atmosfærisk tryk eller overtryk, fortrinsvis ved 1-15 atm.

0

5. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g -
n e t ved, at reduktionen gennemføres med et metalkom-
plekshydrid.

5

6. Fremgangsmåde ifølge krav 5, k e n d e t e g -
n e t ved, at der som metalkomplekshydrid anvendes na-
triumborhydrid, natrium-bis-(2-methoxyethoxy)-aluminium-
hydrid, kaliumborhydrid eller lithiumaluminiumhydrid.

10

7. Fremgangsmåde ifølge et hvilket som helst af
kravene 1-6, k e n d e t e g n e t ved, at reduktionen
gennemføres ved en temperatur på 0-150°C.

15

20

25

30

35