



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.³: C 07 D 471/04

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



(12) PATENTSCHRIFT A5

(11)

635 101

(21) Gesuchsnummer:	6468/81	(73) Inhaber:	Chinoïn Gyógyszer- és Vegyészeti Termékek Gyara RT, Budapest IV (HU)
(62) Teilgesuch von:	7780/77		
(22) Anmeldungsdatum:	24.06.1977	(72) Erfinder:	Dr. Zoltan Meszaros, Budapest (HU) Dr. Jozsef Knoll, Budapest (HU) Dr. Peter Szentmiklosi, Budapest (HU) Dr. Istvan Hermecz, Budapest (HU) Agnes Horvath, Budapest (HU) Dr. Gabor Nagy, Budapest (HU) Dr. Sandor Virag, Budapest (HU) Lelle Vasvari-Debreczy, Budapest (HU) Agoston David, Budapest (HU)
(30) Priorität(en):	25.06.1976 HU CI 1673		
(24) Patent erteilt:	15.03.1983	(74) Vertreter:	Kirker & Cie, Genève
(45) Patentschrift veröffentlicht:	15.03.1983		

(54) Verfahren zur Herstellung neuer Pyrido (1,2-a) pyrimidin-Derivate, deren optisch aktiver Isomere und physiologisch verträglicher Salze.

(57) Die Verbindungen der allgemeinen Formel I, worin

R Wasserstoff oder C₁- bis C₆-Alkyl,

R¹ C₁- bis C₆-Alkyl,

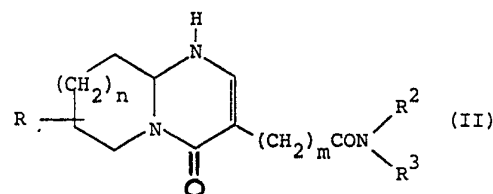
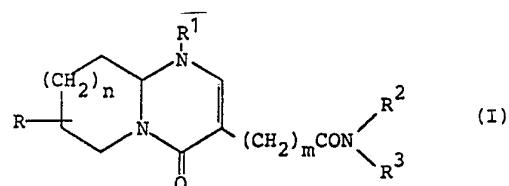
R² und R³ unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁- bis C₆-Alkyl bedeuten,

m für 0 und

n für 1 stehen,

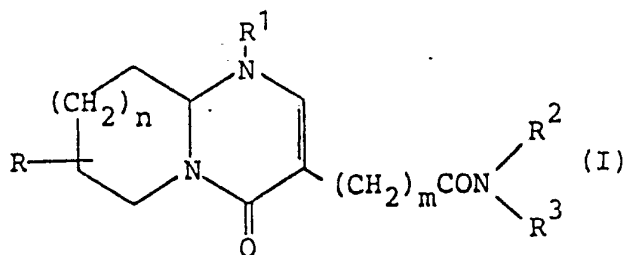
weisen analgetische, entzündungshemmende PG-antagonistische und antidepressive Wirkungen auf.

Man stellt diese Verbindungen her, indem man ein kondensiertes Pyrimidinderivat der allgemeinen Formel II mit einem Halogenid der Formel R¹-Hal oder ein Sulfat der Formel (R¹)₂SO₄ oder ein Phosphat der Formel (R¹)₃PO₄ umsetzt.



PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung neuer Pyrido[1,2-a]pyrimidin-Derivate der allgemeinen Formel



worin

R Wasserstoff oder C₁- bis C₆-Alkyl,

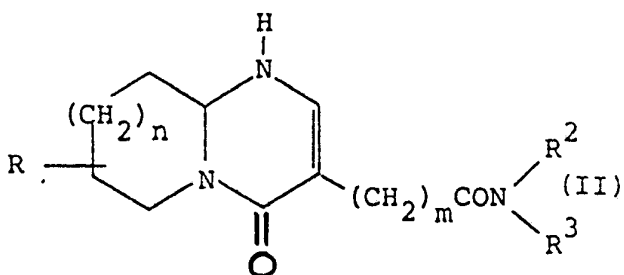
R¹ C₁- bis C₆-Alkyl,

R² und R³ unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁- bis C₆-Alkyl bedeuten,

m für 0 und

n für 1 stehen,

und der physiologisch verträglichen Salze dieser Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass man ein kondensiertes Pyrimidinderivat der allgemeinen Formel



worin R, R², R³, m und n die obige Bedeutung haben, mit Halogeniden der allgemeinen Formel

R¹-X

, (IIIa)

worin R¹ obige Bedeutung hat und X für Halogen steht, oder mit Sulfaten der allgemeinen Formel

(R¹)₂SO₄

, (IIIb)

worin R¹ obige Bedeutung hat, oder mit Phosphaten der allgemeinen Formel

(R¹)₃PO₄

, (IIIc)

worin R¹ wie oben definiert ist, umgesetzt und gegebenenfalls eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre physiologisch verträglichen Salze überführt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Reaktion in Gegenwart eines Säurebindemittels ausführt.

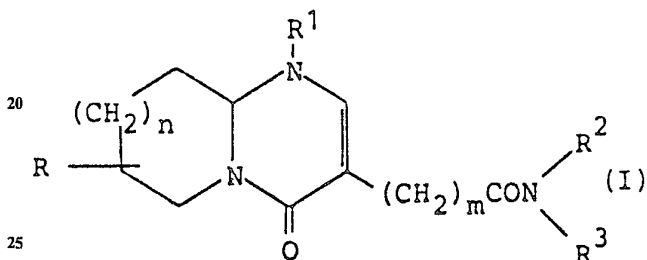
3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man als Säurebindemittel Alkalihydroxide, vorzugsweise Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkalihydrogencarbonate, vorzugsweise Natrium- oder Kaliumhydrogencarbonat, oder Alkalicarbonate, vorzugsweise Natriumcarbonat

oder Kaliumcarbonat verwendet.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass man die Reaktion bei Temperaturen zwischen 20 und 250°C ausführt.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man ein erhaltenes Racemat einer Verbindung der allgemeinen Formel I einer Racemattrennung unterzieht.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Pyrido[1,2-a]pyrimidin-Derivate der allgemeinen Formel



worin

R Wasserstoff oder C₁- bis C₆-Alkyl,

R¹ C₁- bis C₆-Alkyl,

R² und R³ unabhängig voneinander Wasserstoff oder C₁- bis C₆-Alkyl bedeuten,

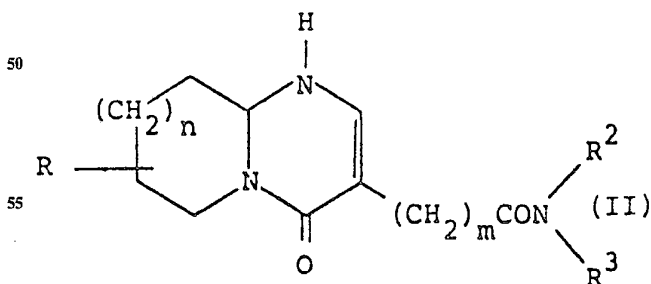
m für 0 und

n für 1 stehen,

und der physiologisch verträglichen Salze dieser Verbindungen.

Die erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen weisen wertvolle pharmakologische Wirkungen, so z.B. analgetische, entzündungshemmende, PG-antagonistische und antidepressive Wirkungen auf. Ein Teil der Verbindungen verfügt ausserdem über weitere günstige Wirkungen auf das Nervensystem und über antilipämische Wirkungen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I werden erfindungsgemäss hergestellt, indem man ein kondensiertes Pyrimidinderivat der allgemeinen Formel



worin R, R², R³, m und n die obige Bedeutung haben, mit Halogeniden der allgemeinen Formel

R¹-X

, (IIIa)

worin R¹ obige Bedeutung hat und X für Halogen steht, oder mit Sulfaten der allgemeinen Formel

(R¹)₂SO₄ , (IIIb)

worin R¹ obige Bedeutung hat, oder mit Phosphaten der allgemeinen Formel

(R¹)₃PO₄ , (IIIc)

worin R¹ wie oben definiert ist, umgesetzt und gegebenenfalls eine erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihre physiologisch verträglichen Salze überführt. Als Pyrimidinderivat der Formel II kann sowohl ein optisch aktives Isomeres als auch das Racemat verwendet werden.

Bei dem erfindungsgemässen Verfahren werden kondensierte Pyrimidinderivate der allgemeinen Formel II mit zum Einführen des Restes R¹ geeigneten Mitteln behandelt. So können z.B. alle Halogenide der allgemeinen Formel IIIa verwendet werden. Vorzugsweise werden Chloride, Bromide oder Jodide eingesetzt. Die Gruppe R¹ kann auch durch Umsetzen mit den Sulfaten der allgemeinen Formel IIIb oder den Phosphaten der allgemeinen Formel IIIc eingeführt werden. Zum Einführen der Gruppe R¹ wird vorteilhaft bei Temperaturen von 20 bis 250°C und in Gegenwart eines Verdünnungsmittels gearbeitet. Die Reaktion wird vorzugsweise in Gegenwart eines Säureakzeptors ausgeführt. Als Säureakzeptor kommen zweckmässig Alkalihydroxide, vorzugsweise Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, Alkalicarbonate, vorzugsweise Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, Alkalihydrogencarbonate, vorzugsweise Natriumhydrogencarbonat oder Kaliumhydrogencarbonat in Frage. Als Lösungsmittel kann ein Überschuss der Halogenide IIIa bzw. der Sulfate IIIb bzw. der Phosphate IIIc verwendet werdend, oder man arbeitet in Anwesenheit von Wasser, Alkoholen, Ketonen, Dimethylformamid, aromatischen Kohlenwasserstoffen, Formamid, Hexamethylphosphortriamid, Acetonitril oder Gemischen der aufgezählten Lösungsmittel.

Nach einer besonders bevorzugten Ausführungsform des erfindungsgemässen Verfahrens wird eine gegebenenfalls racemische oder optisch aktive Verbindung der allgemeinen Formel II, in der m für 0 und n für 1 stehen, R Methyl sowie R² und R³ Wasserstoff bedeuten, mit einem Halogenid der Formel IIIa oder einem Sulfat der Formel IIIb oder einem Phosphat der Formel IIIc, wobei R¹ in den Formeln IIIa, IIIb und IIIc für Methyl steht, umgesetzt.

Zur Isolierung der erhaltenen Pyrido[1,2-a]pyrimidin-Derivate der allgemeinen Formel I wird das Reaktionsgemisch in an sich bekannter Weise aufgearbeitet.

Die kondensierten Pyrimidinderivate der allgemeinen Formel (II) können insbesondere dann in stereomeren Formen auftreten, wenn R nicht die Bedeutung Wasserstoff hat.

Die als Ausgangsstoffe zu verwendenden kondensierten Pyrimidinderivate der allgemeinen Formel II sind aus den HU-PSen 156 119, 158 085, 162 384, 162 373 und 166 577, der NL-OS 72 12286 sowie aus der Literatur (Arz. Forsch. 22 815 [1972]), bekannt oder sie können auf die dort beschriebene Weise hergestellt werden. Die Verbindungen der allgemeinen Formeln IIIa, IIIb und IIIc sind handelsübliche Chemikalien.

Die neuen Pyrido[1,2-a]pyrimidin-Derivate der allgemeinen Formel I verfügen – wie bereits eingangs erwähnt – über wertvolle pharmakologische Wirkungen und können deshalb in der Arzneimittelindustrie verwendet werden.

Die pharmakologischen Ergebnisse werden an einem typischen Vertreter der Verbindungsgruppe, dem 1,6_{ax}-Dimethyl-4-oxo-1,6,7,8,9,9_{ax}-hexahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carboxamid (CH-127) demonstriert. In Tabelle I sind die Ergebnisse der Toxizitätsuntersuchung zusammengefasst.

Tabelle 1

Toxizitätsdaten von 1,6_{ax}-Dimethyl-4-oxo-1,6,7,8,9,9_{ax}-hexahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carboxamid (CH-127)

Species	Art der Applikation	LD ₅₀ (mg/kg)
Ratten	per os	370
	i.v.	210
	s.c.	280
Mäuse	per os	360

Die bei intravenöser Applikation erhaltenen Toxizitäten werden in Tabelle 2 mit jenen eines bekannten Analgetikums, des PROBON^R, verglichen, wobei wegen des unterschiedlichen Molgewichtes der beiden Verbindungen auch die molaren Werte der intravenösen Toxizität angegeben wurden. Aus der Tabelle ist ersichtlich, dass die Verbindung CH-127 bei intravenöser Applikation um etwa das Eineinhalbfache weniger toxisch ist als PROBON^R.

Tabelle 2

Toxizitätswerte von PROBON^R und CH-127 bei intravenöser Applikation

Verbindung	LD ₅₀ (mg/kg)	Molgew.	molare Toxizität mM/kg
PROBON ^R	220	362,41	0,60
CH-127	210	223,27	0,94

In Tabelle 3 wird die analgetische Wirkung von CH-127 mit der des PROBON^R im Heissplattentest (J. Pharm. Exp. Ther. 80, 130, 1944; Kisérletes Orvostudomány 2 295, 1950), in Tabelle 4 im «writhing» Test (Fed. Proc. 15 494, 1956; J. Pharm. Exp. Ther. 133 400, 1961) an Mäusen verglichen.

Tabelle 3

Vergleich der analgetischen Wirkung von PROBON^R und CH-127 im Heissplattentest an Mäusen

Verbindung	Applikation	ED ₅₀ (mg/kg)	ED ₅₀ (molar) (mM/kg)
PROBON ^R	i.v.	52	0,14
	s.c.	66	0,18
CH-127	i.v.	13	0,058
	s.c.	25	0,11

Tabelle 4

Vergleich der analgetischen Wirkung von PROBON^R und CH-127 im writhing Test an Mäusen

Verbindung	Appl.	ED ₅₀ (mg/kg)	ED ₅₀ (mM/kg)	Therap. Index (LD ₅₀ /ED ₅₀)
PROBON ^R	p.os	380	1,05	2,9
	i.v.	140	0,38	–
	s.c.	215	0,59	–
CH-127	p.os	58	0,26	6,2
	i.v.	34	0,15	–
	s.c.	43	0,19	–

Tabelle 5

Vergleich der entzündungshemmenden Wirkung von CH-127 und Phenylbutazon in unterschiedlichen Ödemtesten am Fussballen der Ratte (Appl.: per os)

Carrageenin-Ödem, (Proc. Soc. Exp. Biol. 111, 544, 1962)	CH-127: ED ₃₀ = 15 mg/kg Phenylbutazon: ED ₃₀ = 60 mg/kg
Kaolin-Ödem (Arch. Int. Pharmacodyn 132 16, 1961)	CH-127: ED ₃₀ = 33 mg/kg Phenylbutazon: ED ₃₀ = 95 mg/kg
Dextran-Ödem (Arch. Int. Pharmacodyn 102 33, 1955)	CH-127: ED ₃₀ = 51 mg/kg Phenylbutazon: ED ₃₀ = 220 mg/kg

Die Hemmwirkung von CH-127 ändert sich bei adrenaletomisierten Ratten nicht (s. Tabelle 6), d.h. die entzündungshemmende Wirkung ist von den endogenen Steroiden unabhängig.

Tabelle 6

Die entzündungshemmende Wirkung von CH-127 an normalen und an adrenaletomisierten Ratten (Carrageenin-Ödem, Appl. per os)

Dosis mg/kg	Ödem-Hemmung in % an normalen Ratten	adrenaletomisierten Ratten
25	29	25
75	50	4

Tabelle 7

Die synergistische Wirkung von CH-127 zusammen mit anderen entzündungshemmenden Stoffen

Verbindung	Dosis	Ödem-Hemmung in % (Carrageenin-Ödem, Appl.: p.o.)
CH-127	6,25	18
CH-127	25	30,4
Indometacin	2,5	24
Suprofen	1,25	26,4
Suprofen + CH-127	1,25 + 25	65,7
Indometacin + CH-127	2,5 + 6,25	41
Indometacin + CH-127	2,5 + 25	83

Wie aus den Versuchsdaten hervorgeht, ist in per os Applikation die Verbindung CH-127 wirksamer als das Analgetikum PROBON^R, und auch der therapeutische Index ist günstiger.

Auch die analgetische und entzündungshemmende Wirkung der übrigen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) ist ähnlich gut.

Die Pyrido[1,2-a]pyrimidin-Derivate der allgemeinen Formel (I) sind in Kombination mit anderen analgetisch, entzündungshemmend oder in sonstiger Weise wirkenden Verbindungen anwendbar. So zeigen die Verbindungen z.B. mit Morphin, 14-Hydroxyazidomorphin, Phentanol, Indome-

tacin, Azidomorphin, Azidokodein usw. eine synergistische Wirkung. Diese Eigenschaft der Verbindungen hat z.B. für die Anästhesie bei Operationen Bedeutung.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können als Wirkstoffe in Arzneimittelpreparaten verwendet werden, wobei die Präparate die üblichen nichttoxischen, inerten, festen oder flüssigen Streckmittel und Trägersubstanzen enthalten.

Die Präparate können fest (z.B. Tabletten, Kapseln, Dragees usw.) oder flüssig (z.B. Lösungen, Suspensionen, Emulsionen) sein. Als geeignete Trägersubstanzen für diesen Zweck kommen z.B. Talkum, Calciumcarbonat, Magnesiumstearat, Wasser, Polyäthylenglycol usw. in Frage.

Die Präparate können gewünschtenfalls die üblichen Hilfsstoffe und Zusatzstoffe, z.B. Emulgiermittel, zerfallsfördernde Mittel usw., enthalten.

Die Erfindung wird durch folgende Beispiele näher erläutert.

Beispiel 1

10,2 g 6_{ax}-Methyl-4-oxo-1,6,7,8,9,9_{ax}-hexahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carboxamid werden in der Lösung von 2 g Natriumhydroxid in 65 ml Wasser suspendiert. Während des Suspendiervorganges werden nacheinander Lösungen von 4 g Natriumhydroxid in 25 ml Wasser und 9,5 g Dimethylsulfat zu dem Gemisch getropft. Nach einstündigem Rühren wird der pH-Wert der Lösung mit 10%iger Salzsäure neutral gestellt, die wässrige Lösung wird mit Chloroform ausgeschüttelt. Die organischen Phasen werden vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und dann unter vermindertem Druck eingedampft. Man erhält 10,8 g 1,6_{ax}-Dimethyl-4-oxo-1,6,7,8,9,9_{ax}-hexahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäureamid. Das zweimal aus Äthanol umkristallisierte Produkt schmilzt bei 185 bis 186°C.

35 Analyse:

Ber.: C 59,18% H 7,67% N 18,82%
Gef.: C 58,95% H 7,69% N 18,85%

Beispiel 2

10,2 g 6_{ax}-Methyl-4-oxo-1,6,7,8,9,9_{ax}-hexahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäureamid werden in einer Lösung von 2 g Natriumhydroxid in 65 ml Wasser suspendiert. Gleichzeitig werden getrennt voneinander 11,55 g Diäthylsulfat und eine Lösung von 4 g Natriumhydroxid in 25 ml Wasser zu dem Reaktionsgemisch getropft. Nach einstündigem Nachrühren wird der pH-Wert der Lösung mit 10%iger Salzsäure neutral gestellt, die Lösung wird mit Chloroform ausgeschüttelt. Die organische Phase wird unter vermindertem Druck eingedampft. Auf diese Weise erhält man 9,9 g 1-Äthyl-6_{ax}-methyl-4-oxo-1,6,7,8,9,9_{ax}-hexahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäureamid, welches nach Umkristallisieren aus Isopropanol bei 162 bis 163°C schmilzt.

55 Analyse:

Ber.: C 60,74% H 8,07% N 17,71%
Gef.: C 60,58% H 8,08% N 17,85%

Beispiel 3

10,2 g 6_{ax}-Methyl-4-oxo-1,6,7,8,9,9_{ax}-hexahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäureamid werden bei 235°C in Gegenwart von 6,4 g Kaliumcarbonat mit 27,3 g Triäthylphosphat vermischt. Nach Beendigung der Gasentwicklung wird das Reaktionsgemisch in 150 ml Wasser gegossen und mehrmals mit Chloroform ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden unter vermindertem

Druck eingedampft. Man erhält 8,5 g 1-Äthyl-6_{ax}-methyl-4-oxo-1,6,7,8,9,9a-hexahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäureamid, das nach Umkristallisieren aus Isopropanol bei 163°C schmilzt und, vermischt mit dem Produkt gemäss Beispiel 2, keine Schmelzpunktdepression aufweist.

Beispiel 4

10,2 g 6_{ax}-Methyl-4-oxo-1,6,7,8,9,9a-hexahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäureamid, 25 g n-Butylbromid und 7,5 g Kaliumcarbonat werden in 125 ml Äthanol

wird das Reaktionsgemisch filtriert und das Filtrat bei vermindertem Druck eingedampft. Man erhält 8,5 g 1-n-Butyl-6_{ax}-methyl-4-oxo-1,6,7,8,9,9a-hexahydro-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-3-carbonsäureamid, das bei 160 bis 162°C schmilzt.

Analyse:

10	Ber.:	C 63,37%	H 8,74%	N 15,84%
	Gef.:	C 63,08%	H 8,83%	N 15,78%.