

⑪



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 647 518 A5

⑤① Int. Cl.4: C 07 D 401/14

// A 61 K 31/495, (C 07 D 401/14,
221:02, 239:49)

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

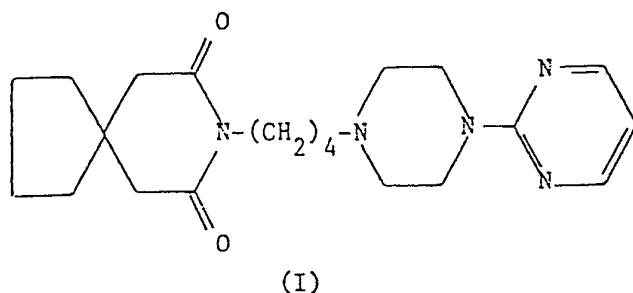
②① Gesuchsnummer:	7842/81	⑦③ Inhaber:	Bristol-Myers Company, New York/NY (US)
②② Anmeldungsdatum:	08.12.1981		
③⑩ Priorität(en):	11.12.1980 US 215214	⑦② Erfinder:	Covington, Robert R., Evansville/IN (US) Temple, Davis L., jun., Evansville/IN (US)
②④ Patent erteilt:	31.01.1985		
④⑤ Patentschrift veröffentlicht:	31.01.1985	⑦④ Vertreter:	Bovard AG, Bern 25

⑤④ Verfahren zur Herstellung von Buspiron.

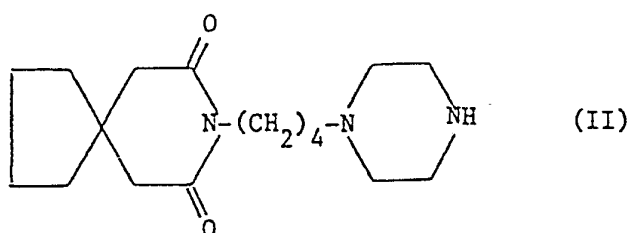
⑤⑦ Die Herstellung von Buspiron erfolgt durch direkte Alkylierung von 8-[4-(1-Piperaziny)butyl]-8-azaspiro-[4.5]-decan-7,9-dion mit einem 2-Halogenpyrimidin. Die Reaktion wird in einem inerten Lösungsmittel bei 80 - 170°C ausgeführt. Verwendung von markierten 2-Halogenpyrimidinen, wie ¹⁴C-2-Chlorpyrimidin und ¹⁵N₂-2-Chlorpyrimidin, führt auf bequeme und wirtschaftliche Weise zu radioaktiv markiertem Buspiron. Buspiron ist ein USAN für 8-[4-[4-(2-Pyrimidinyl)-1-piperaziny]butyl]-8-azaspiro[4.5]decan-7,9-dion. Markiertes Buspiron ist für klinische Untersuchungen der Absorption und der metabolischen Verteilung dieses anxiolytischen Mittels brauchbar.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von 8-{4-[4-(2-Pyrimidinyl)-1-piperazinyl]butyl}-8-azaspiro[4,5]decan-7,9-dion der Formel I:



dadurch gekennzeichnet, dass man 8-[4-(1-Piperazinyl)-butyl]-8-azaspiro[4,5]-decan-7,9-dion der Formel II



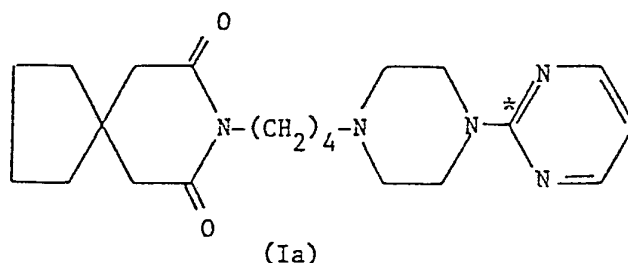
mit einem 2-Halogenpyrimidin der Formel III



worin X für ein Brom-, Jod- oder Chloratom steht, in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel bei einer Temperatur von 80 bis 170°C alkyliert.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als 2-Halogenpyrimidin 2-Chlorpyrimidin verwendet.

3. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von ¹⁴C-markiertem 8-{4-[4-(2-Pyrimidinyl)-1-piperazinyl]butyl}-8-azaspiro[4,5]decan-7,9-dion-¹⁴C der Formel Ia:

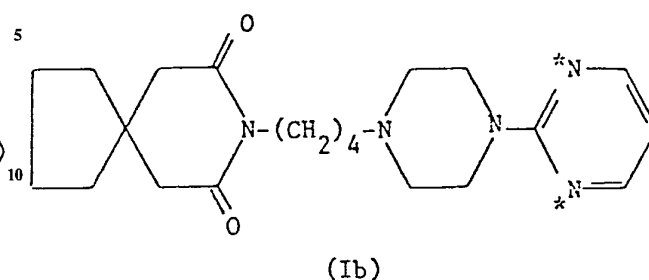


dadurch gekennzeichnet, dass man ¹⁴C-markiertes 2-Chlorpyrimidin der Formel IIIa:



verwendet.

4. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von ¹⁵N₂-markiertem 8-{4-[4-(2-Pyrimidinyl)-1-piperazinyl]butyl}-8-aza-spiro[4,5]decan-7,9-dion der Formel Ib:



dadurch gekennzeichnet, dass man ¹⁵N₂-markiertes 2-Chlorpyrimidin der Formel IIIb:



verwendet.

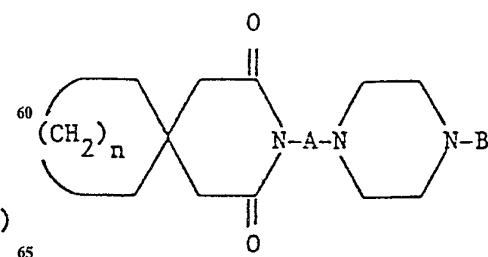
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man ein geschlossenes Reaktionsgefäß verwendet.

Verfahren zur Herstellung von Buspiron

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von Buspiron und insbesondere auch von Buspiron, das radioaktive ¹⁴C-Kohlenstoff-(¹⁴C) und stabile ¹⁵Stickstoff-(¹⁵N)-isotope in bestimmten Positionen der Pyrimidinylkomponente aufweist. Buspiron ist ein USAN für 8-{4-[4-(2-Pyrimidinyl)-1-piperazinyl]butyl}-8-azaspiro[4,5]decan-7,9-dion (vgl. auch J. Amer. Med. Assoc., 225, 520; 1973).

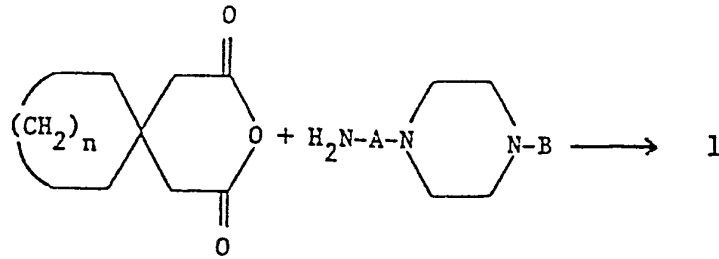
Markiertes Buspiron ist für klinische Untersuchungen der Absorption und der metabolischen Verteilung dieses anxiolytischen Mittels brauchbar.

Yao Hua Wu, et al., U.S. PS 3 717 634, beschreibt die Synthese von N-(heterocyclischen)Piperazinylalkylazaspiroalkanoniden der Formel 1:

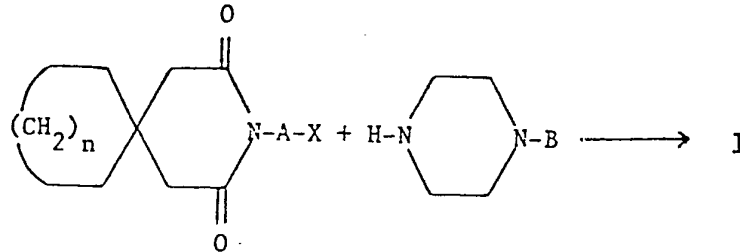


nach einer der folgenden Methoden:

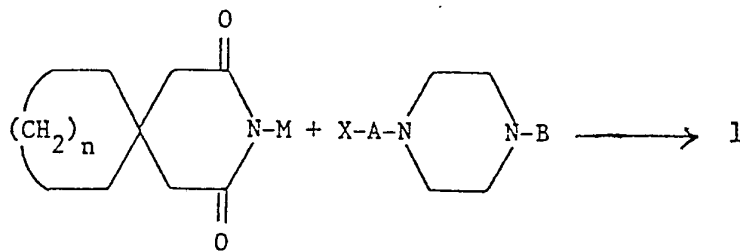
Methode A



Methode B



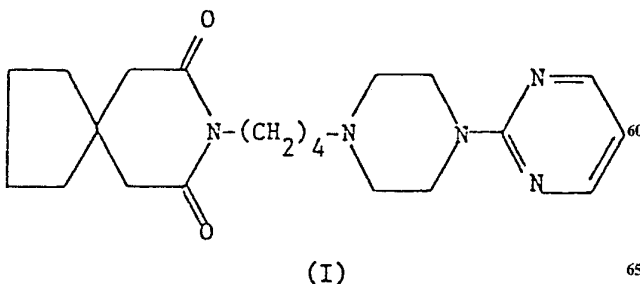
Methode C



Im obigen Reaktionsschema steht n für die ganze Zahl 4 oder 5, A für einen geradkettigen oder verzweigten, zweiwertigen Alkylrest mit 2 bis 6 C-Atomen, einschliesslich, B unter anderem für verschiedene heterocyclische Reste einschliesslich des 2-Pyrimidinyl-Restes, X unter anderem für ein Chlor-, Brom- oder Jodatome und M für ein Alkalimetall, wie Natrium oder Kalium.

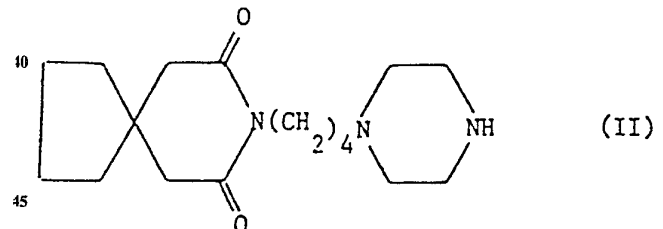
Das erfindungsgemässe Verfahren unterscheidet sich von den von Wu et al. beschriebenen Methoden dadurch, dass als letzter Schritt der 2-Pyrimidinylrest durch direkte Alkylierung des 8-[4-(1-piperazinyl)-butyl]-8-azaspiro[4,5]decan-7,9-dions mit einem 2-Halogenpyrimidin eingeführt wird.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist demnach ein Verfahren zur Herstellung von 8-{4-[4-(2-Pyrimidinyl)-1-piperazinyl]-butyl}-8-azaspiro[4,5]decan-7,9-dion der Formel I:



das dadurch gekennzeichnet ist, dass man 8-[4-(1-Piper-

azinyl)-butyl]-8-azaspiro[4,5]decan-7,9-dion der Formel II:



mit einem 2-Halogenpyrimidin der Formel III:



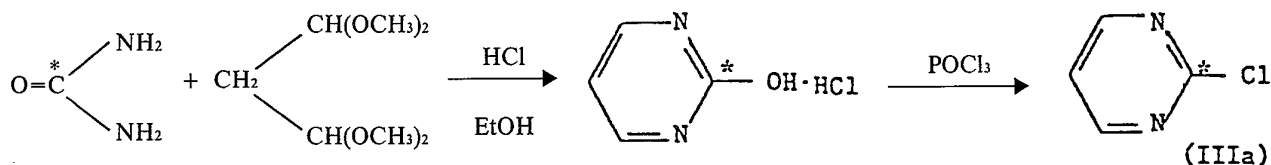
worin X ein Brom-, Jod- oder Chloratom bedeutet, in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel bei einer Temperatur von 80 bis 170°C alkylert.

Dieses Verfahren erlaubt auch eine wirtschaftliche und bequeme Herstellung von radioaktiv markiertem Buspiron. Der Ausdruck «markiert» bezieht sich auf radioaktive ¹⁴C- und stabile ¹⁵N-Isotope, die an bestimmten Stellen des Buspirons eingeführt sind. Vorzugsweise ist das Verfahren zur Herstellung von markiertem Buspiron dadurch gekennzeichnet, dass man ein in 2-Stellung ¹⁴C-isotopenmarkiertes 2-Chlorpyrimidin verwendet.

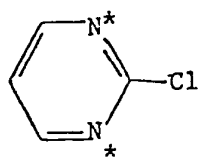
In einer Ausführungsform des erfindungsgemässen Ver-

fahrens verwendet man zur Herstellung von markiertem Buspiron 2-Chlorpyrimidin, dessen 1,3-Stickstoffatome mit ^{15}N -Isotopen markiert sind.

Die markierten 2-Halogenpyrimidine der Formel III erhält man beispielsweise durch Kondensation von entsprechend markiertem Harnstoff mit Malonaldehyd-bis-dimethylacetal oder Malonaldehyd-bis-diäthylacetal in Gegenwart einer



Die gleiche Reaktion, ausgehend von $^{15}\text{N}_2$ -Harnstoff führt zu $^{15}\text{N}_2$ -2-Chlorpyrimidin der Formel (IIIb):



Zur Durchführung des erfindungsgemässen Verfahrens kann jedes Lösungsmittel, das die Reaktion nicht nachteilig beeinflusst und sowohl die Reaktanten als auch das Buspiron nicht verändert, verwendet werden. Bevorzugte Lösungsmittel sind Alkanole, wie Äthanol, n-Propanol, Isopropanol und dergleichen.

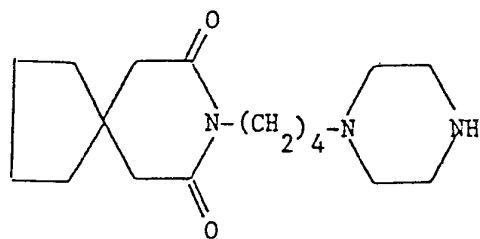
Die Reaktionstemperatur liegt im Bereich von 80 bis 170°C, wobei der bevorzugte Temperaturbereich 110 bis 120°C beträgt. Bei Reaktionstemperaturen unter 80°C verlängert sich die Reaktionszeit übermässig und die Kondensation erfolgt nicht entsprechend. Bei Temperaturen über 170°C hingegen zersetzen sich die Reaktanten teilweise. Zur Durchführung des Verfahrens bei Temperaturen, die über dem Siedepunkt des Lösungsmittels liegen, verwendet man vorzugsweise ein geschlossenes Reaktionsgefäss.

Der im Laufe der Reaktion freiwerdende Halogenwasserstoff wird zweckmässig mit einem Säureakzeptor gebunden, um zu verhindern, dass das basische 8-[4-(1-Piperazinyl)-butyl]-8-azaspiro[4,5]decan-7,9-dion der Formel II der Reaktion entzogen wird. Hierzu verwendet man vorzugsweise ein tertiäres Amin, wie Triäthylamin.

Das erfindungsgemässe Verfahren wird durch die nachfolgenden Beispiele erläutert.

Beispiel 1

Herstellung von 8-[4-(1-Piperazinyl)butyl]-8-azaspiro[4,5]decan-7,9-dion (II)



a) 8-(4-Brombutyl)-8-azaspiro[4,5]decan-7,9-dion

Eine Mischung von 3,3-Tetramethylglutarimid (33,4 g; 0,2 Mol), 1-4-Dibrombutan (86,4 g; 0,4 Mol) und mikropulverisiertem Kaliumcarbonat (88,6 g; 0,6 Mol) in 500 ml trockenem Toluol wird unter Rühren 20 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wird heiss filtriert und unter vermindertem Druck eingedunstet. Das zurückblei-

Säure. Die so erhaltenen 2-Hydroxypyrimidine werden anschliessend mit einem Phosphoroxhalogenid, wie Phosphoroxchlorid oder Phosphoroxbromid, in die entsprechende Halogenverbindung überführt. Das nachfolgende Formelschema erläutert beispielsweise die Herstellung von ^{14}C -2-Chlorpyrimidin der Formel IIIa, ausgehend von ^{14}C -Harnstoff:

bende Öl wird unter vermindertem Druck destilliert, wobei die Fraktion mit einem Siedepunkt von 165–170°C bei 0,13 m bar 32,0 g (52%) 8-(4-Brombutyl)-8-azaspiro[4,5]decan-7,9-dion als Öl ergibt.

b) 8-[4-(1-Piperazinyl)butyl]-8-azaspiro[4,5]decan-7,9-dion

Eine Mischung von 8-(4-Brombutyl)-8-azaspiro[4,5]decan-7,9-dion (32,0 g; 0,105 Mol), Piperazin (50 g; 0,58 Mol) und mikropulverisiertem Kaliumcarbonat (80,0 g; 0,58 Mol) in 500 ml trockenem Toluol wird unter Rühren 18 Stunden lang unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wird heiss filtriert, und unter vermindertem Druck eingedunstet. Der Rückstand wird mit 100 ml Äther gerührt. Überschüssiges Piperazin, das sich als Hydrochlorid absetzt, wird abfiltriert, und das Filtrat unter vermindertem Druck eingedunstet. Die Destillation des öligen Rückstandes unter vermindertem Druck liefert 13,5 g (42%) 8-[4-(1-Piperazinyl)-butyl]-8-azaspiro[4,5]decan-7,9-dion, vom Siedepunkt 180 bis 200°C bei 0,13 m bar in Form der freien Base.

Überführung dieses Materials in das Hydrochlorid und dessen Umkristallisation aus Äthanol liefert analysenreines 8-[4-(1-Piperazinyl)-butyl]-8-azaspiro[4,5]decan-7,9-dion-hydrochlorid vom Schmelzpunkt 235 bis 237°C.

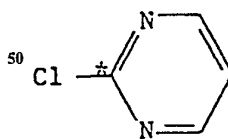
Analyse $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl} \cdot \frac{1}{4}\text{H}_2\text{O}$:

Ber.: C 53,06; H 8,25; N 10,92%

Gef.: C 53,06; H 8,05; N 10,96%

Beispiel 2

Herstellung von markiertem ^{14}C -2-Chlorpyrimidin (IIIa)



a) ^{14}C -markiertes 2-Hydroxypyrimidin-hydrochlorid
165 mg Harnstoff (0,002 Mol), der 43 mg ^{14}C -Harnstoff (0,0007 Mol; 30 Millicurie) enthält, und Malonaldehyd-bis-(dimethylacetal) (443 mg; 0,0027 Mol) werden in 1,0 ml Äthanol gelöst und mit 0,5 ml konzentrierter Salzsäure behandelt. Die angesäuerte Lösung wird 2 h lang auf einem Dampfbad erwärmt und anschliessend abgekühlt. Isolierung des gelben Niederschlages liefert 274 mg (77%) ^{14}C -2-Hydroxypyrimidin-hydrochlorid, das ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wird.

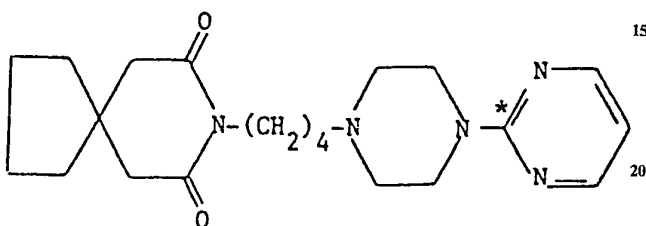
b) ^{14}C -markiertes 2-Chlorpyrimidin

Eine Mischung von ^{14}C -2-Hydroxypyrimidin-hydrochlorid (274 mg; 0,002 Mol) und 10 ml Phosphoroxchlorid

wird unter Rühren 6 Stunden lang auf 110°C erhitzt. Überschüssiges Phosphoroxychlorid wird unter vermindertem Druck abgezogen, den verbleibenden öligen Rückstand löst man in 15 ml Wasser. Die wässrige Lösung wird mit 10%igem Natriumbicarbonat behandelt, bis sie gegen Lackmus leicht basisch reagiert, und mit Chloroform extrahiert. Einengen des getrockneten Chloroformextraktes liefert ¹⁴C-2-Chlorpyrimidin (190 mg; 83%), das ohne weitere Reinigung in Beispiel 3 verwendet wird.

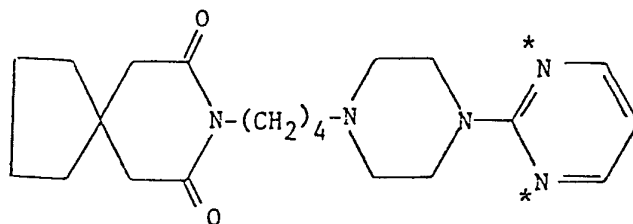
Beispiel 3

¹⁴C-markiertes 8-[4-[4-(2-Pyrimidinyl)-1-piperazinyl]-butyl]-8-azaspiro[4,5]decan-7,9-dion (Ia)



Eine Mischung von ¹⁴C-2-Chlorpyrimidin (190 mg; 0,0016 Mol), erhalten nach Beispiel 2, 8-[4-(1-Piperazinyl)-butyl]-8-azaspiro[4,5]decan-7,9-dion (509 mg; 0,0016 Mol) und Triäthylamin (162 mg; 0,0016 Mol) in 15 ml Äthanol wird in einem geschlossenen Reaktionsgefäß 72 Stunden lang auf 110 bis 120°C erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck eingengt, den Rückstand nimmt man in 10 ml Isopropanol auf. Man gibt eine stöchiometrische Menge einer Lösung von Chlorwasserstoff in Äthanol zu der Isopropanollösung und kühlt die Mischung. Es scheiden sich farblose Kristalle ab, die isoliert und aus Isopropanol umkristallisiert 281 mg (42%) des markierten Produkts in Form des Hydrochlorids ergeben.

Man löst das Salz in Wasser und gibt unter Kühlen Natriumbicarbonat zu, bis die Mischung basisch ist. Es bildet sich ein Niederschlag, der isoliert und aus Isopropanol umkristallisiert 125 mg (35%) der freien Base liefert. Das Produkt erweist sich anhand des Dünnschichtchromatogramms, das in zwei verschiedenen Lösungsmittelsystemen [CHCl₃-EtOH (4:1) und CHCl₃-MeOH-HOAc (10:3:1)] entwickelt wurde, als radiochemisch rein. Es wurde radiochemisch in einem Varien-Aerograph-Berthold-Radioscanner vermessen. Die spezi-



Eine Mischung von ¹⁵N₂-2-Chlorpyrimidin (3,0 g; 0,026 Mol), 8-[4-(1-Piperazinyl)-butyl]-8-azaspiro[4,5]decan-7,9-dion (8,07 g; 0,026 Mol) und Triäthylamin (2,6 g; 0,026 Mol) in 25 ml Äthanol wird in einem geschlossenen Reaktionsgefäß 72 Stunden lang in einem Ölbad auf 110 bis 120°C erhitzt. Nach dem Abkühlen engt man die Reaktionsmischung unter vermindertem Druck ein und nimmt den öligen Rückstand in heissem Isopropanol auf. Beim Abkühlen fallen 7,0 g (70%) des gewünschten Produkts vom Schmelzpunkt 101–102°C aus. Man behandelt dieses Material mit 1 Äquivalent konzentrierter Salzsäure in Isopropanol und

fische Aktivität des ¹⁴C-markierten 8-[4-[4-(2-Pyrimidinyl)-1-piperazinyl]-butyl]-8-azaspiro[4,5]decan-7,9-dions liegt im allgemeinen bei etwa 20 Microcurie/mg.

5

Analyse C₂₁H₃₁N₅O₂:

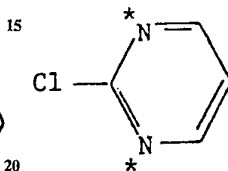
Ber.: C 65,43; H 8,11; N 18,17%

Gef.: C 65,60; H 8,10; N 18,24%.

10

Beispiel 4

Herstellung von ¹⁵N₂-markiertem 2-Chlorpyrimidin (IIIb)



a) ¹⁵N₂-2-Hydroxypyrimidin-hydrochlorid

Eine Lösung von N¹⁵-Harnstoff (3,0 g; 0,049 Mol; 90 Atom-% N¹⁵) und Malonaldehyd-bis-(diethylacetal) (8,2 g; 0,049 Mol) in 10 ml Äthanol wird mit 10 ml konzentrierter Salzsäure angesäuert. Man erwärmt die Lösung 2 Stunden lang auf einem Dampfbad und isoliert den gelben Niederschlag. Man erhält 5,1 g (80%) N¹⁵-2-Hydroxypyrimidin-hydrochlorid vom Schmelzpunkt 210 bis 212°C, das ohne weitere Reinigung weiterverwendet wird.

b) ¹⁵N₂-2-Chlorpyrimidin

Eine Suspension von ¹⁵N₂-Hydroxypyrimidinhydrochlorid (5,1 g; 0,038 Mol) in 30 ml Phosphoroxychlorid wird 6 Stunden lang unter Rühren auf 110°C erhitzt. Man zieht überschüssiges Phosphoroxychlorid unter vermindertem Druck ab und löst den öligen Rückstand in 15 ml Wasser. Man behandelt die wässrige Lösung mit 10%igem Natriumbicarbonat bis zur leicht basischen Reaktion und extrahiert die freie Base mit Chloroform. Einengen der getrockneten Chloroformphase liefert 3,0 g (68%) ¹⁵N₂-2-Chlorpyrimidin, das ohne weitere Reinigung entsprechend Beispiel 5 eingesetzt wird.

Beispiel 5

¹⁵N₂-markiertes 8-[4-[4-(2-Pyrimidinyl)-1-piperazinyl]-butyl]-8-azaspiro[4,5]decan-7,9-dion (Ib)

erhält so ¹⁵N₂-markiertes 8-[4-[4-(2-Pyrimidinyl)-1-piperazinyl]-butyl]-8-azaspiro[4,5]decan-7,9-dion-hydrochlorid in Form von weissen Kristallen vom Schmelzpunkt 185 bis 186°C. Nach der massenspektrometrischen Analyse wies das Material eine ¹⁵N-Isotopenreinheit von 80% auf.

Analyse C₂₁H₃₁N₅O₂·HCl:

65 Ber.: C 59,55; H 7,61; N 16,91%

Gef.: C 59,73; H 7,60; N 16,54%.