

(19) DANMARK



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN



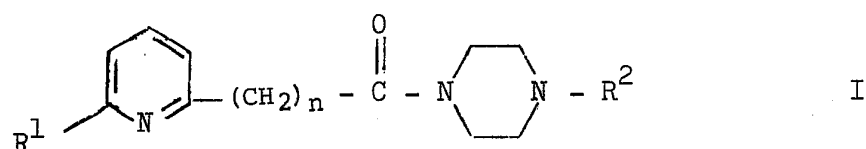
(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 143500 B

- (21) Ansøgning nr. 1542/72 (51) Int.Cl.³ C 07 D 213/56
(22) Indleveringsdag 29. mar. 1972 C 07 D 213/81
(24) Løbedag 29. mar. 1972
(41) Alm. tilgængelig 1. okt. 1972
(44) Fremlagt 31. aug. 1981
(86) International ansøgning nr. -
(86) International indleveringsdag -
(85) Videreførelsesdag -
(62) Stamansøgning nr. -
(30) Prioritet 31. mar. 1971, EE 1907, HU
- (71) Ansøger EGYT GYOGYSZERVEGYESZETI GYAR, Budapest X., HU.
- (72) Opfinder Jenoe Koeroesi, HU: Lujza Erdelyi, HU: Ibolya Balla,
HU: Aranka Lay, HU: Gabriella Szabo, HU: Enikoe Kiszelly, HU.
- (74) Fuldmægtig Plougmann & Vingtoft Patentbureau.
-
- (54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af pyridinderivater.

DK 143500 B

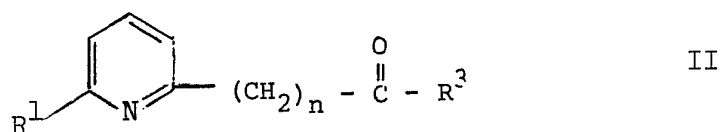
Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte pyridinderivater med den almene formel I

5



10 hvor R^1 betegner hydrogen eller methyl, R^2 betegner hydrogen, alkyl med 1 - 3 carbonatomer, alkyl med 1 - 3 carbonatomer substitueret med hydroxy, benzyl eller med halogen substitueret benzyl, og n betegner 0 eller 1, eller syreadditionssalte deraf, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved, at et pyridinderivat med den almene formel II

15



20

hvor R^1 og n har de ovenfor anførte betydninger, og R^3 betegner halogen, hydroxy, amino eller ligekædet eller forgrenet alkoxy med 1 - 4 carbonatomer, eller et syreadditionssalt deraf, omsættes med et piperazinderivat med den almene formel III

25



30

hvor R^2 har den ovenfor anførte betydning, eller med et syreadditionssalt deraf, hvorefter om ønsket,

35 a) den resulterende forbindelse med den almene formel I, hvor R^2 er et hydrogenatom, omdannes til en forbindelse med den almene formel I, der som substituenten R^2 har et alkalimetallatom, fortrinsvis ved behandling

med et alkalimetal, og den resulterende forbindelse med formlen I, hvor R^2 er et alkalimetalatom, ved behandling med et alkylerings- eller aralkyleringsmiddel omdannes til en forbindelse med den almene formel I, hvor R^2 er alkyl med 1 - 3 carbonatomer, hydroxyalkyl med 1 - 3 carbonatomer, benzyl eller halogensubstitueret benzyl, eller, om ønsket,

- b) den vundne forbindelse med den almene formel I omdannes til et syreadditionssalt ved omsætning med en syre, eller, om ønsket,
- 10 c) det vundne syreadditionssalt af forbindelsen med formlen I omdannes til den frie base med formlen I ved omsætning af saltet med en stærk base.

De frie baser med den almene formel I kan renses før dannelse af saltene, fortrinsvis ved omkrystallisation eller vakuumdestillation, men de rå baser med den almene formel I kan også anvendes til saltannelsen.

Hvis der anvendes forbindelser med den almene formel II, hvor R^3 er hydrogen, amino eller alkoxy indeholdende 1 - 4 carbonatomer, som udgangsmateriale, omsættes disse forbindelser fortrinsvis ved en temperatur mellem 140 og 250°C med forbindelserne med den almene formel III. Omsætningen kan udføres i fraværelse af opløsningsmiddel eller i nærværelse af et opløsningsmiddel med højere kogepunkt, f.eks. ethylenglycol, formamid, dimethylformamid, benzylalkohol eller en eutektisk blanding af diphenyl og diphenylether.

Hvis der ved fremstillingen af forbindelserne med den almene formel I går ud fra forbindelser med den almene formel II indeholdende et halogenatom som substituenten R^3 , udføres omsætningen fortrinsvis ved 0 - 100°C og i fraværelse af et opløsningsmiddel eller i et neutralt opløsningsmiddel, f.eks. ether, dioxan, benzen eller carbontetrachlorid.

35 Udgangsmaterialerne med de almene formler II og III er kendte forbindelser (USA patent nr. 2.415.785; J. Chem. Soc. 1927, 47; 1959, 3634; C.A. 45, 5954/1951/; 47, 617/1953/).

De ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse fremstillede forbindelser har vist sig at være antidepressive midler med betydelig terapeutisk værdi. Forbindelser med lignende struktur er beskrevet i den tekniske litteratur i en enkelt sammenhæng (Pharmacia/Bukarest/10, 5 35, 81/1962/; C.A. 58, 522 11359/1963/). De kendte forbindelser blev fremstillet ved omsætning af N-methyl-piperazin og nicotin- eller iso-nicotinsyrechlorid, og deres cardiovaskulære effekt blev undersøgt. Ifølge ansøgernes egne forsøg har disse kendte forbindelser ingen mærkbar antidepressiv effekt.

10

Forbindelserne med den almene formel I har ifølge farmakologiske forsøg en stærk tetrabenazin- og reserpin-antagonistisk effekt.

15

Virkingen og toxicitetsdataene for dihydrochloriderne af forbindelserne med den almene formel I er sammenfattet i nedenstående tabel I. De tilsvarende data for de kendte 5-(γ -dimethylamino-propyliden)-dibenz(a,d)1,4-cycloheptadien (Amitryptilin) med antidepressiv effekt er anført til sammenligning. Forsøgene er udført på mus, og forbindelserne er indgivet oralt.

20

Tabel I

Forbindelse (eksempel nr.)	LD ₅₀ mg/kg	ED ₅₀ mg/kg	
		Tetrabenazin- antagoniserende effekt	Reserpin-antagoni- serende effekt
1 eller 2	3000	22,5	200
3	3000	60	>400
4 eller 5	860	25	39
6	3000	17	190
7	3000	15	>400
8	3000	11	200
9	3000	18	200
10	700	12,5	12
11	360	30	30
12	680	70	47

30

35

Tabel I fortsat

	13	435	20	>100
	14	1100	23,5	108
5	-----			
	Amitryptilin	185	13	65

10 Det terapeutiske indeks (LD_{50}/ED_{50}) for en del af forbindelserne med den almene formel I er mere fordelagtigt, og det er i nogle tilfælde størrelsesordner højere end for sammenligningsforbindelsen. Desuden har forbindelserne med den almene formel I katalepsiinhiberende, lokal-

15

anæstetiserende og/eller sedativ effekt.

Forbindelserne med den almene formel I kan som aktiv ingrediens formuleres til farmaceutiske kompositioner sammen med egnede farmaceutiske excipienser.

20

Fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse belyses nærmere ved nedenstående eksempler:

Eksempel 1.

25

Fremstilling af N-picolinoyl-piperazin.

30

En blanding af 27,4 g (0,2 mol) picolinsyre-metylester (eller af 30,2 g (0,2 mol) picolinsyre-ethylester eller af 35,8 g (0,2 mol) picolinsyre-n-butylester) og 51,6 g (0,6 mol) vandfrit piperazin holdes i 25 timer ved 135 - 145°C, hvorefter den overskydende mængde piperazin destilleres af på et oliebad ved 240°C. Remanensen destilleres fraktioneret under et tryk på 0,1 mm Hg. Der fås på denne måde 21 - 23 g (55 - 60%) N-picolinoyl-piperazin med smeltepunkt 152 - 155°C (0,01 mm Hg; produktet krystalliseres ved henstand; smeltepunkt 72 - 73°C).

35

Analyse: (molvægt 191,24)

Beregnet for: N 21,97

Fundet: N 21,65

Det hvide krystallinske N-picolinoyl-piperazin-dihydrochlorid smelter efter omkrystallisation af methanol ved 210°C under sønderdeling.

Analyse: (molvægt 264,17)

Beregnet for: N 15,91 Cl 26,84

Fundet: N 15,95 Cl 26,36

Eksempel 2.

Fremstilling af N-picolinoyl-piperazin.

En blanding af 8,6 g (0,1 mol) vandfrit piperazin og 12,2 g (0,1 mol) picolinsyreamid koges under tilbagesvaling i 20 timer i et oliebad ved 150 - 160°C, hvorefter blandingen destilleres fraktioneret ved et tryk på 0,1 mm Hg. Derved fås 21 g (55% af det teoretiske) N-picolinoyl-piperazin. Produktet er identisk med det produkt, som fremstilles ved fremgangsmåden, som er beskrevet i eksempel 1.

Eksempel 3.

Fremstilling af N-(6-methylpicolinoyl)-N'-methylpiperazin.

En blanding af 33,0 g (0,2 mol) 6-methylpicolinsyre-ethylester (eller 38,6 g (0,2 mol) 6-methylpicolinsyre-n-butylester) og 20,0 g (0,2 mol) N-methylpiperazin koges under tilbagesvaling i 20 timer på oliebad ved 170 - 200°C, hvorefter blandingen afdestilleres fraktioneret under et tryk på 0,4 mm Hg. Herved fås 19,5 - 22 g (45 - 50%) lysegult, olieagtigt N-(6-methylpicolinoyl)-N'-methylpiperazin som hovedprodukt.

Analyse: (molvægt 219,29)

Beregnet for: N 19,16

Fundet: N 19,10

Efter omkrystallisation af ethanol smelter det hvide krystallinske N-(6-methylpicolinoyl)-N'-methylpiperazin-dihydrochlorid ved 247 - 248°C under sønderdeling.

Analyse: (molvægt 292,22)

Beregnet for: N 14,38 Cl 24,27

Fundet: N 14,28 Cl 24,57

Eksempel 4.

Fremstilling af N-picolinoyl-N'-benzylpiperazin.

En blanding af 15,95 g (0,1 mol) picolinsyre-hydrochlorid og 17,6 g (0,1 mol) N-benzylpiperazin holdes i et apparatur i 5 timer ved 160 - 170°C. Den vundne N-picolinoyl-N'-benzylpiperazin-monohydrochlorid opløses i 200 ml varmt absolut ethanol, og opløsningen syrnes ved 50 - 70°C med absolut ethanol mættet med hydrogenchlorid. Opløsningens pH-værdi undersøges med indikatorpapir. Blandingen holdes i nogle timer i køleskab, hvorefter de udskilte krystaller frafiltreres, vaskes to gange med hver gang 20 ml ethanol og tørres. På denne måde fås 20,3 g (58%) N-picolinoyl-N'-benzylpiperazin-dihydrochlorid, som smelter ved 214 - 215°C under sønderdeling. Efter omkrystallisation af absolut ethanol hæves sønderdelingspunktet til 216 - 217°C.

Analyse: (Molvægt 354,29).

Beregnet for: N 11,86 Cl 20,01
Fundet: N 11,91 Cl 19,70.

N-Picolinoyl-N'-benzylpiperazin-maleatet ($C_{17}H_{19}N_3O \cdot C_4H_4O_4$) smelter ved 169 - 170°C, medens N-picolinoyl-N'-benzylpiperazin-fumaratet ($C_{17}H_{19}N_3O \cdot C_4H_4O_4$) smelter ved 165°C.

Eksempel 5.

Fremstilling af N-picolinoyl-N'-benzylpiperazin.

Til en varm opløsning af 19,1 g (0,1 mol) N-picolinoyl-piperazin (fremstillet som beskrevet i eksempel 1) i 150 ml absolut dioxan sættes 2,3 g metallisk natriumpulver portionsvis i løbet af 1 time under omrøring. Blandingen lades henstå ved stuetemperatur 1 dag. I løbet af 1 time tildryppes 0,1 mol benzylchlorid til det resulterende N-picolinoyl-piperazin-natrium under ydre afkøling med vand, hvorefter blandingen opvarmes til kogning. Det udskilte natriumchlorid frafiltreres, opløsningsmidlet afdestilleres, og remanensen destilleres fraktioneret under vakuum. På denne måde fås 18,2 g (65%) N-picolinoyl-N'-benzylpiperazin med smeltepunkt 218 - 220°C/0,1 mm Hg. Produktet er identisk med det ifølge eksempel 4 fremstillede.

Eksempler 6 - 12.

De i tabel II anførte forbindelser, hvor $n = 0$, er fremstillet som beskrevet i de ovenstående eksempler.

Tabel II

Eksempel nr.	R ¹	R ²	Fremstilles som beskrevet i eksempel nr.	Udbytte %	Basens kogepunkt/mm Hg	Dihydrochloridets smeltepunkt, °C (omkrystallisationsmiddel)
6	CH ₃	H	1	55 - 60	137 - 139/0,05	160 - 162 (b)
7	H	CH ₃	3	45 - 50	130 - 133/0,1	202 - 204 d. (e)
8	H	CH ₂ -CH ₂ -OH	3	50 - 55	209 - 212/0,4	210 - 213 d. (c)
9	CH ₃	CH ₂ -CH ₂ -OH	3	45 - 50	197 - 199/0,2	222 - 223 (c)
10	CH ₃	CH ₂ -C ₆ H ₅	3	70 - 75	240 - 242/0,8	200 - 202 (c)
11	H	CH ₂ -(p-Cl)-C ₆ H ₄	3	45 - 50	253 - 256/0,8	242 - 243 d. (c)
12	CH ₃	CH ₂ -(p-Cl)-C ₆ H ₄	3	60 - 65	252 - 253/0,6	220 - 230 (c)

Bemærkninger: d = sønderdeling

(b) = omkrystallisation: Produktet opløses i methanol og udfældes derefter med acetone

(c) = omkrystalliseres af 96% ethanol

(e) = omkrystalliseres af absolut ethanol.

Eksempel 13.

Fremstilling af N-(pyridyl-2-acetyl)-N'-methylpiperazin.

En blanding af 30,2 g (0,2 mol) pyridyl-2-eddikesyre-methylester (eller 38 g (0,2 mol) pyridyl-2-eddikesyre-n-butylester) og 20 g (0,2 mol) N-methylpiperazin koges under tilbagesvaling i 10 timer på et oliebad ved 180 - 200°C, hvorefter blandingen afdestilleres fraktioneret under et tryk på 0,2 mm Hg. På denne måde fås 22 - 24 g (50 - 55%) lysegult, olieagtigt N-(pyridyl-2-acetyl)-N'-methylpiperazin.

Analyse: (Molvægt 219,29).

Beregnet for: N 19,16

Fundet: N 19,19.

Dihydrochloridet af N-(pyridyl-2-acetyl)-N'-methylpiperazin smelter efter omkrystallisation af 96%'s ethanol ved 176 - 177°C.

Analyse: (Molvægt 292,22).

Beregnet for: N 14,38 Cl 24,27

Fundet: N 14,23 Cl 23,98.

Eksempel 14.

Fremstilling af N-(pyridyl-2-acetyl)-N'-benzylpiperazin.

Til en opløsning af 17,6 g (0,1 mol) N-benzylpiperazin sættes 19,25 g (0,1 mol) pyridyl-2-acetylchlorid-hydrochlorid portionsvis under omrøring ved 5 - 10°C i løbet af 30 - 60 minutter. Reaktionsblandingen koges i 1 time, hvorefter den afkøles og indstilles på alkalisk reaktion ved tilsætning af en opløsning af 10 g natriumhydroxid i 60 ml vand. Benzenfasen indeholdende det ønskede produkt fraskilles, hvorefter benzenet afdestilleres, og remanensen destilleres fraktioneret under vakuum. På denne måde fås 12,7 g (43%) grønligt gult, olieagtigt N-(pyridyl-2-acetyl)-N'-benzylpiperazin med kogepunkt 222 - 225°C/3 mm Hg.

Analyse: (Molvægt 295,39).

Beregnet for: N 14,23

Fundet: N 14,30.

5

Efter omkrystallisation af ethanol smelter det hvide, krystallinske N-(pyridyl-2-acetyl)-N'-benzylpiperazin-dihydrochlorid ved 190 - 192°C under sønderdeling.

10

Analyse: (Molvægt 368,32).

Beregnet for: N 11,41 Cl 19,25

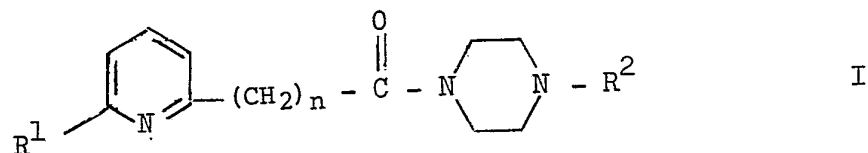
Fundet: N 11,16 Cl 18,80.

15

Patentkrav.

Analogifremgangsmåde til fremstilling af pyridinderivater med den almene formel I

20



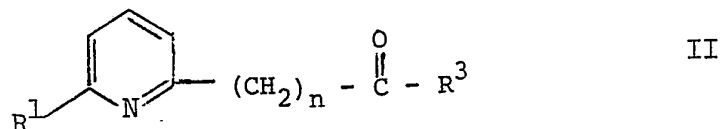
25

hvor R¹ betegner hydrogen eller methyl, R² betegner hydrogen, alkyl med 1 - 3 carbonatomer, alkyl med 1 - 3 carbonatomer substitueret med hydroxy, benzyl eller benzyl substitueret med halogen, og n er 0

30

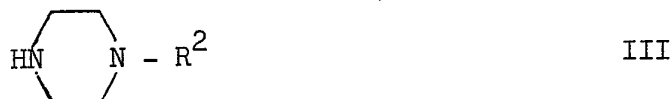
eller 1, eller syreadditionssalte deraf, k e n d e t e g n e t ved, at et pyridinderivat med den almene formel II

35



hvor R^1 og n har de ovenfor anførte betydning, og R^3 betegner halogen, hydroxy, amino eller ligekædet eller forgrenet alkoxy med 1 - 4 carbonatomer, eller et syreadditionssalt deraf, omsættes med et piperazinderivat med den almene formel III

5



10

hvor R^2 har den ovenfor anførte betydning, eller med et syreadditionssalt deraf, hvorefter om ønsket,

15

a) den resulterende forbindelse med den almene formel I, hvor R^2 er et hydrogenatom, omdannes til en forbindelse med den almene formel I, der som substituenten R^2 har et alkalimetallatom, fortrinsvis ved behandling med et alkalimetallatom, og den resulterende forbindelse med formel I, hvor R^2 er et alkalimetallatom ved behandling med et alkylerings- eller aralkyleringsmiddel omdannes til en forbindelse med den almene formel I, hvor R^2 er alkyl med 1 - 3 carbonatomer, hydroxyalkyl med 1 - 3 carbonatomer, benzyl eller halogensubstitueret benzyl, eller, om ønsket,

20

b) den vundne forbindelse med den almene formel I omdannes til et syreadditionssalt ved omsætning med en syre, eller, om ønsket,

25

c) det vundne syreadditionssalt af forbindelsen med formel I omdannes til den frie base med formel I ved omsætning af saltet med en stærk base.

30

Fremdragne publikationer:
