



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

PATENTSCHRIFT

(19) DD (11) 217 802 A1

 4(51) C 07 D 239/70
 C 07 D 239/78
 C 07 D 239/84

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	WP C 07 D / 255 355 5	(22)	03.10.83	(44)	23.01.85
(71)	Akademie der Wissenschaften der DDR, 1199 Berlin, Rudower Chaussee 5, DD				
(72)	Burkhardt, Udo, Dr. Dipl.-Chem.; Johne, Siegfried, Prof. Dr. sc. Dipl.-Chem.; Ermisch, Christine, DD				
(54)	Verfahren zur Herstellung von 2-Hydroxyalkyl-perimidinen und Azacycloalkono[1,2-a]perimidinen sowie deren Salzen				

(57) Ziel der Erfindung ist es, biologisch aktive 2-(ω -Hydroxyalkyl)-perimidine und Azacycloalkano[1,2-a]perimidine sowie deren Salze der medizinischen und pharmazeutischen Praxis zur Verfügung zu stellen. Erfindungsgemäß setzt man ein 1,8-Diaminonaphthalin der allgemeinen Formel I mit einem Lacton der allgemeinen Formel II in der Schmelze, gegebenenfalls in Gegenwart eines sauren Katalysators, zu Verbindungen der allgemeinen Formel III und/oder IV um, wobei A, R¹ bis R⁴ und X die in der Erfindungsbeschreibung angegebene Bedeutung besitzen. Beide Verbindungstypen lassen sich mit Mineral- bzw. Carbonsäuren in ihre Salze der allgemeinen Formeln IIIa bzw. IVa überführen. Die erfindungsgemäß synthetisierten Verbindungen sind neu. Unter ihnen befinden sich solche, die eine blutdrucksenkende Wirkung zeigen. Formel I bis IVa



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

PATENTSCHRIFT

(19) DD (11) 217 802 A1

4(51) C 07 D 239/70
C 07 D 239/78
C 07 D 239/84

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	WP C 07 D / 255 355 5	(22)	03.10.83	(44)	23.01.85
(71)	Akademie der Wissenschaften der DDR, 1199 Berlin, Rudower Chaussee 5, DD				
(72)	Burkhardt, Udo, Dr. Dipl.-Chem.; John, Siegfried, Prof. Dr. sc. Dipl.-Chem.; Ermisch, Christine, DD				
(54)	Verfahren zur Herstellung von 2-Hydroxyalkyl-perimidinen und Azacycloalkono[1,2-a]perimidinen sowie deren Salzen				

(57) Ziel der Erfindung ist es, biologisch aktive 2-(ω -Hydroxyalkyl)-perimidine und Azacycloalkano[1,2-a]perimidine sowie deren Salze der medizinischen und pharmazeutischen Praxis zur Verfügung zu stellen. Erfindungsgemäß setzt man ein 1,8-Diaminonaphthalin der allgemeinen Formel I mit einem Lacton der allgemeinen Formel II in der Schmelze, gegebenenfalls in Gegenwart eines sauren Katalysators, zu Verbindungen der allgemeinen Formel III und/oder IV um, wobei A, R¹ bis R⁴ und X die in der Erfindungsbeschreibung angegebene Bedeutung besitzen. Beide Verbindungstypen lassen sich mit Mineral- bzw. Carbonsäuren in ihre Salze der allgemeinen Formeln IIIa bzw. IVa überführen. Die erfindungsgemäß synthetisierten Verbindungen sind neu. Unter ihnen befinden sich solche, die eine blutdrucksenkende Wirkung zeigen. Formel I bis IVa

ISSN 0433-6461

8 Seiten

Zur PS Nr. 217.802.

ist eine Zweitschrift erschienen.

(Teilweise bestätigt gem. § 18 Abs. 4 d. Änd.Ges.z.Pat.Ges.)

KORRIGIERT

23 2

Verfahren zur Herstellung von 2-Hydroxyalkyl-perimidinen und Azacycloalkano[1,2-a]perimidinen sowie deren Salzen

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formeln III und IV bzw. deren Salzen der allgemeinen Formeln IIIa und IVa.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Perimidine und hydrierte Perimidine können in der Medizin zur Bekämpfung von Krankheiten der Psyche, des Herz-Kreislauf-Systems und des Magen-Darm-Traktes eingesetzt werden. Die Erfindung ist deshalb für die Medizin und die pharmazeutische Industrie von Interesse.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es ist bekannt, daß man zu ketosubstituierten Azacycloalkano[1,2-a]perimidinen und zu ketosubstituierten benz- bzw. naphthokondensierten Azacycloalkano[1,2-a]perimidinen kommt, wenn man 1,8-Diaminonaphthalin mit Dicarbonsäuren bzw. deren Anhydriden umsetzt. Auch ringoffene Verbindungen, die als Carbonsäuren anfallen, werden aus diesen Ausgangsstoffen hergestellt (F. SACHS, Liebigs Ann. Chem. 365, 53 (1909)). 2-(ω -Hydroxyalkyl)-perimidine und Azacycloalkano[1,2-a]perimidine der allgemeinen Formel III bzw. IV sowie deren Salze der allgemeinen Formeln IIIa und IVa sind bisher nicht bekannt.

Ziel der Erfindung

Es ist das Ziel der Erfindung, der pharmazeutischen und medizinischen Praxis biologisch aktive 2-(ω -Hydroxyalkyl)-perimidine und Azacycloalkano[1,2-a]perimidine sowie deren Salze zur Verfügung zu stellen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein einfaches, technisch gut durchführbares Verfahren zur Herstellung von 2-(ω -Hydroxyalkyl)-perimidinen und Azacycloalkano[1,2-a]perimidinen sowie deren Salzen zu entwickeln.

Erfindungsgemäß setzt man ein 1,8-Diaminonaphthalin der allgemeinen Formel I mit einem Lacton der allgemeinen Formel II in der Schmelze, gegebenenfalls in Gegenwart eines sauren Katalysators, unter Wasserabspaltung zu Verbindungen der allgemeinen Formeln III und/oder IV um, welche sich auf im Prinzip bekannte Weise durch Behandlung mit anorganischen oder organischen Säuren in polar-protischen oder dipolar-aprotischen Lösungsmitteln oder einem Gemisch aus beiden in die Salze der allgemeinen Formeln IIIa bzw. IVa überführen lassen.

In den allgemeinen Formeln symbolisiert A eine unsubstituierte oder substituierte Alkylenkette, die gesättigt ist oder Doppelbindungen aufweist, aber auch alicyclische bzw. aromatische Ringe oder Ringsysteme enthalten kann. Die Zahl der Kettenglieder beträgt 3 bis 12. Wasserstoffatome der gesättigten oder ungesättigten Alkylenkette A können durch folgende Gruppen substituiert sein: OH, OR, Acetyl, NH₂, NHR, NR₂, SH, SR, Halogen, niederes Alkyl (C₁-C₅), Aryl, wobei die R für niederes Alkyl (C₁-C₅) oder Aryl stehen. R¹ bis R⁴ bedeuten unabhängig voneinander H, Alkyl (C₁-C₅), Halogen, Nitro, NR⁵R⁶ (mit R⁵, R⁶ = unabhängig voneinander H, Alkyl (C₁-C₅) oder Aryl), Hydroxy, Alkoxy (C₁-C₅), Aryloxy, Mercapto, Alkylthio (C₁-C₅), Arylthio, Sulfonyl, Carboxyl, und X steht für das Anion einer anorganischen oder organischen Säure.

Die Schmelze wird im allgemeinen unter Inertgas durchgeführt. Man arbeitet vorzugsweise in einem Temperaturbereich zwischen 100 und 300 °C.

Wird die bevorzugte Herstellung von 2-(ω -Hydroxyalkyl)-perimidinen der allgemeinen Formel III angestrebt, so sind nur kurze Reaktionszeiten und keine Katalysatoren erforderlich. Dabei ist es zweckmäßig, den Reaktionsverlauf zu kontrollieren (z.B. mittels Dünnschichtchromatographie), um den optimalen Zeitpunkt für den Abbruch der Umsetzung festzulegen. Soll dagegen das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der Azacycloalkano[1,2-a]perimidine der allgemeinen Formel IV dienen, so wählt man etwas längere Reaktionszeiten und setzt in Gegenwart eines sauren Katalysators um, wenn es die Stabilität der herzustellenden Produkte zuläßt. Als saure Katalysatoren finden vorzugsweise Metallhalogenide, z.B. Eisen(III)-chlorid, Aluminiumchlorid, Zinkchlorid, oder Mineralsäuren Verwendung.

Die Reinigung der 2-(ω -Hydroxyalkyl)-perimidine bzw. der Azacycloalkano[1,2-a]perimidine erfolgt entweder durch fraktionierte Kristallisation oder chromatographisch an Kieselgel oder Glaspulver.

Um als pharmazeutische Wirkstoffe die Salze IIIa bzw. IVa zu verwenden, setzt man die Verbindungen der allgemeinen Formeln III bzw. IV mit physiologisch verträglichen Säuren um. Solche Säuren sind z.B. Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Jodwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure, Essigsäure, Dichloressigsäure, Propionsäure, Benzilsäure, Salicylsäure, Oxalsäure, Malonsäure, Adipinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Ascorbinsäure, Gluconsäure, Milchsäure, Nicotinsäure.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist einfach, technisch gut durchführbar und liefert Verbindungen der allgemeinen Formeln III, IIIa, IV und IVa in hoher Reinheit. Die hergestellten Verbindungen sind neu. Unter ihnen befinden sich solche, die biologisch aktiv sind und beispielsweise eine blutdrucksenkende Wirkung zeigen.

Die Erfindung wird nachstehend durch einige Ausführungsbeispiele erläutert.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

8H-9,10-Dihydro-pyrrolidino[1,2-a]perimidin

6,32 g (40 mMol) zweimal frisch destilliertes 1,8-Diaminonaphthalin und 3 ml γ -Butyrolacton werden unter Stickstoff und Hinzugabe von einem Tropfen konz. Schwefelsäure 2,5 Stunden auf 230 °C erhitzt. Nach dem Erkalten der gläsern erstarrten Schmelze wird mit Aceton verrieben und abgesaugt. Ausbeute roh 7,1 g (87 % d. Th.). Nach Chromatographie an Kieselgel mit Chloroform/Methanol 98/2 v/v Ausbeute: 4,26 g (60 % d. Th.). Fp.: 145-145,5 °C (CHCl₃). C₁₄H₁₂N₂ 208,10. MS (m/z): 208 (100,0 %) M⁺, 182 (15,2 %).

Beispiel 2

1-(Perimidin-2-yl)-propandiol-(1,3) und 8-Hydroxy-8H-9,10-dihydro-pyrrolo[1,2-a]perimidin

6,32 g (40 mMol) 1,8-Diaminonaphthalin (zweimal frisch destilliert) und 4,32 g (40 mMol) α -Hydroxy- γ -butyrolacton werden unter Stickstoff 45 Minuten auf 230 °C erhitzt. Die Schmelze erstarrt nach dem Abkühlen gläsern. Nach dem Verreiben mit Aceton wird abgesaugt und

- A. entweder fraktioniert kristallisiert, d.h. man löst in Chloroform/Methanol 75/25 v/v, fällt mit Petrolether und erhält das 1-(Perimidin-2-yl)-propandiol-(1,3) als blaß-gelbes Pulver. (In der Mutterlauge bleibt das 8-Hydroxy-8H-9,10-dihydro-pyrrolo[1,2-a]perimidin zurück.) oder
- B. an Kieselgel 60 chromatographiert. Chloroform/Methanol mit Gradienten.

1-(Perimidin-2-yl)-propandiol-(1,3). Ausbeute: 2,1 g (21,7%). Fp.: 193-195 °C. C₁₄H₁₄N₂O₂ 242,14. MS (m/z): 242 (56,19 %) M⁺, 194 (100 %), 168 (48,5 %).

255355 5

8-Hydroxy-8H-9,10-dihydro-pyrrolo[1,2-a]perimidin. Ausbeute:⁵
1,1 g (11,7 % d. Th.). Fp.: 225 °C. $C_{14}H_{12}N_2O$ 224,10
MS (m/z): 224 (95,2 %) M^+ , 196 (50,3 %), 168 (100,0 %)

Beispiel 3

8-Acetyl-8H-9,10-dihydro-pyrrolo[1,2-a]perimidin

3 g (19 mMol) 1,8-Diaminonaphthalin und 2,4 g α -Acetyl- δ -butyrolacton werden nach dreimaligem Sekurieren drei Stunden auf 230 °C und eine halbe Stunde auf 300 °C erhitzt. Die erkaltete, gläsern erstarrte Schmelze wird mit Chloroform verrieben, die entstandene hellgelbe feste Substanz abgesaugt und an Kieselgel 60 mit Chloroform/Methanol von 95/5 zu 90/10 v/v chromatographiert. Ausbeute: 600 mg (12,6 % d. Th.). Fp.: 205-210 °C Zers. $C_{16}H_{14}N_2O$ 250,131. MS (m/z): 250 (36,9 %) M^+ , 208 (100 %), 182 (59,1 %), 168 (49,7 %).

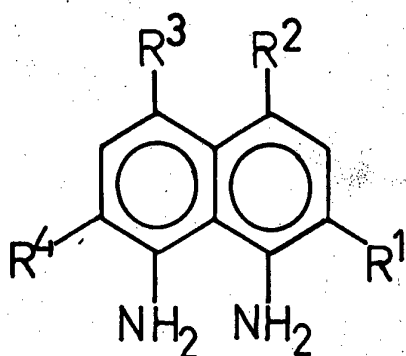
Nebenprodukt:

2-Methylperimidin

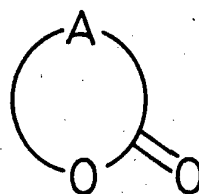
180 mg. Fp.: 123-125 °C. $C_{12}H_{10}N_2$ 182,09. MS (m/z): 182 (100 %) M^+ , 167 (16,4 %).

Erfindungsanspruch

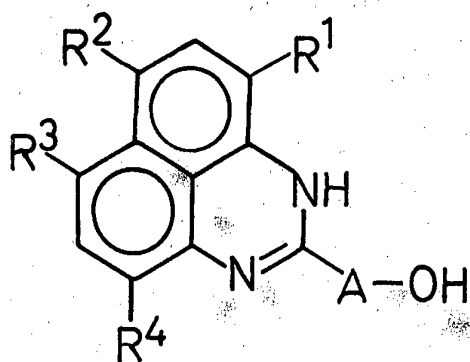
1. Verfahren zur Herstellung von 2-(ω -Hydroxyalkyl)-perimindinen und Azacycloalkano[1,2-a]perimidinen sowie deren Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man ein 1,8-Diaminonaphthalin der allgemeinen Formel I mit einem Lacton der allgemeinen Formel II in der Schmelze mit oder ohne sauren Katalysator unter Wasserabspaltung zu Verbindungen der allgemeinen Formeln III und/oder IV umsetzt und diese ggf. durch Behandlung mit anorganischen oder organischen Säuren in polar-protischen oder dipolar-aprotischen Lösungsmittel oder einem Gemisch aus beiden in die Salze der allgemeinen Formeln IIIa bzw. IVa überführt, wobei in den Formeln R^1 bis R^4 unabhängig voneinander H, Alkyl (C_1-C_5), Halogen, NR^5R^6 (mit R^5 , R^6 = unabhängig voneinander H, Alkyl (C_1-C_5) oder Aryl), Hydroxy, Alkoxy (C_1-C_5), Aryloxy, Mercapto, Alkylthio (C_1-C_5), Arylthio, Sulfonyl oder Carboxyl bedeuten, X für das Anion einer anorganischen oder organischen Säure steht und A eine Alkylenkette symbolisiert, die gesättigt ist oder Doppelbindungen aufweist, aber auch alicyclische bzw. aromatische Ringe oder Ringsysteme enthalten kann, unsubstituiert ist oder OH, OR, Acetyl, NH_2 , NHR , NR_2 , SH, SR, Halogen, niederes Alkyl (C_1-C_5) bzw. Aryl (mit R = niederes Alkyl (C_1-C_5) oder Aryl) als Substituenten enthält und deren Kettengliederzahl 3 bis 12 beträgt.
2. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Schmelze in einem Temperaturbereich zwischen 100 und 300 °C durchführt.
3. Verfahren nach Punkt 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß man die Schmelze unter Inertgas durchführt.
4. Verfahren nach Punkt 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man als saure Katalysatoren Metallhalogenide oder Mineralsäuren verwendet.



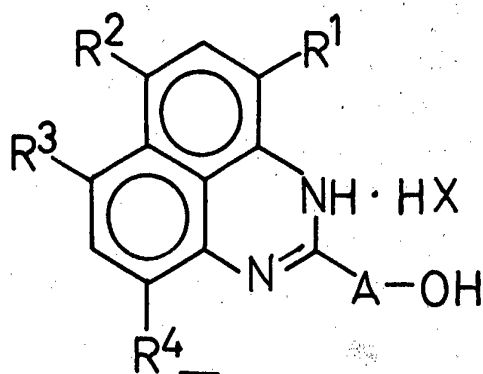
I



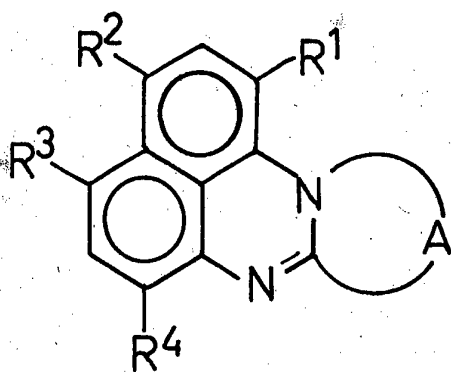
II



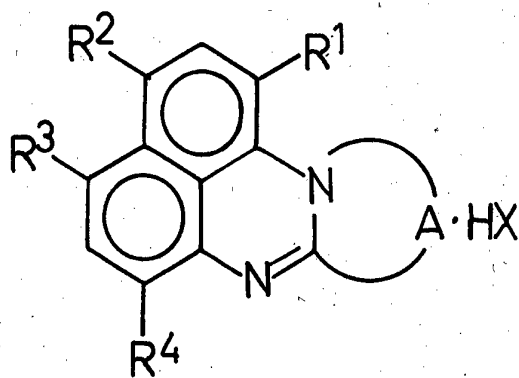
III



III a



IV



IV a