



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

202070

(11) (B3)

/22/ Přihlášeno 15 06 77
/21/ /PV 3863-79/
/32//31//33/ Právo přednosti
od 15 06 76 /696201/
Spojené státy americké

(51) Int. Cl.³
C 07 D 403/04

(40) Zveřejněno 31 03 80

(45) Vydáno 15 03 83

(72) Autor vynálezu HAMMEN PHILIP DIETRICH, EAST LYME /Sp. st. a./

(73) Majitel patentu PFIZER INC., NEW YORK /Sp. st. a./

(54) Způsob přípravy 2-(4-substituovaných piperazin-1-yl)-4-amino-6,7-dimethoxychinazolinů

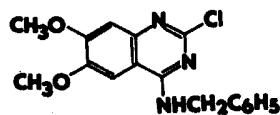
1

Předložený vynález se týká nového způsobu přípravy 2-(4-substituovaných piperazin-1-yl)-4-amino-6,7-dimethoxychinazolinů. Konečné produkty připravené postupem podle předloženého vynálezu jsou sloučeniny známé, cenné z hlediska jejich schopnosti snižovat krevní tlak u hypertensních savců. Přesněji tyto hypotensní sloučeniny jsou určité 2-(4-substituované piperazin-1-yl)-4-amino-6,7-dimethoxychinazolinu a 2-(4-substituované piperazin-1-yl)-4-amino-6,7,8-trimethoxychinazolinu, které jsou nárokovány v US patentech č. 3 511 836 a 3 669 968.

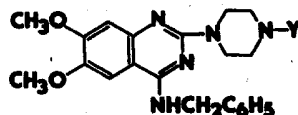
US patent č. 3 511 836 nárokuje určité postupy pro přípravu 2-(4-substituovaných piperazin-1-yl)-4-amino-6,7-dimethoxychinazolinů, například reakcí 2-chlor-4-amino-6,7-dimethoxychinazolinu s příslušným 1-substituovaným piperazinem reakcí 2-(4-substituovaného piperazin-1-yl)-4-chlor-6,7-dimethoxychinazolinu s amoniakem nebo alkylací alkanoylací, aroylací nebo alkoxyací 2-(1-piperazinyl)-4-amino-6,7-dimethoxychinazolinu. US patent č. 3 669 968 uvádí přípravu 2-(4-substituovaných piperazin-1-yl)-4-amino-6,7,8-trimethoxychinazolinů reakcí 2-chlor-4-amino-6,7,8-trimethoxychinazolinu s příslušným 1-substituovaným piperazinem.

US patent č. 3 935 213 nárokuje přípravu 2-(4-substituovaných piperazin-1-yl)-4-amino-6,7-dimethoxychinazolinů a odpovídajících 6,7,8-trimethoxychinazolinů postupem, který zahrnuje buď 1) reakci příslušného 4,5-dimethoxy-substituovaného nebo 3,4,5-trimethoxy-substituovaného 2-amino-benzonitrilu s určitými 1,4-disubstituovanými piperaziny nebo 2) reakcí příslušného 4,5-dimethoxy- nebo 3,4,5-trimethoxy substituovaného 2-aminobenzamidu se stejnými 1,4-disubstituovanými piperaziny.

Sloučeniny vzorec:

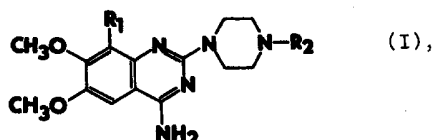


a



kde Y je atom vodíku, alkyl s 1 až 5 atomy uhlíku, hydroxyalkyl s 2 až 5 atomy uhlíku, alkenyl s 2 až 7 atomy uhlíku, allyl, propargyl, 2-methallyl, fenyl, benzyl, benzoyl, chlorbenzoyl, brombenzoyl, trifluormethyl, methoxyfenyl, methylfenyl, methylbenzoyl, trifluormethylbenzoyl, furoyl, benzofuroyl, thenoyl, pyridinkarbonyl, 3,4,5,-trimetoxibenzoyl, alkoxykarbonyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxyloxy a alkenyloxykarbonyl s 4 až 6 atomy uhlíku v alkenyloxy skupině jsou uvedeny v US patentu č. 3 511 836. Avšak ostatní meziprodukty používané při postupu podle předloženého vynálezu jsou sloučeniny nové.

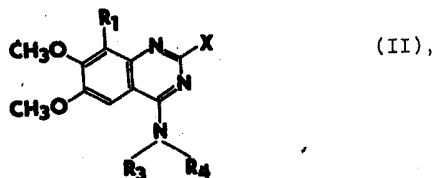
Předmětem předloženého vynálezu je způsob přípravy 2-(4-substituovaných piperazin-1-yl)-4-amino-6,7-dimethoxychinazolinů obecného vzorce I



kde R_1 je atom vodíku nebo methoxyl

R_2 je alkenyl s 3 až 5 atomy uhlíku, benzoyl, furoyl, thienylkarbonyl, alkoxykarbonyl s 2 až 5 atomy uhlíku, alkenyloxykarbonyl s 4 až 5 atomy uhlíku nebo (2-hydroxyalkoxy)-karbonyl s 4 až 5 atomy uhlíku,

který vyznačuje tím, že se jeden mol sloučeniny obecného vzorce II



kde X je atom chloru nebo bromu

R_3 je atom vodíku

R_4 je skupina $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{R}_5$ a kde

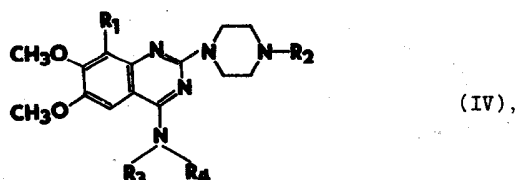
R_5 je atom vodíku, chloru, bromu, methyl, methoxyl nebo nitroskupina a

R_1 má význam uvedený výše,

nechá reagovat s jedním molem sloučeniny obecného vzorce III



kde R_2 má význam uvedený výše,
v inertním organickém rozpouštědle při teplotě od 50 do 200 °C, za vzniku meziprodktu,
sloučeniny obecného vzorce IV



kde R_1 , R_2 , R_3 a R_4 mají význam uvedený výše, a tento meziprodukt se dále podrobí katalytické hydrogenolyse za vzniku konečného produktu obecného vzorce I.

Zejména výhodné rozmezí teplot pro provedení postupu podle předloženého vynálezu reakcí mezi sloučeninou vzorce II a vzorce III je 80 až 130 °C.

Zejména výhodným katalyzátorem pro hydrogenolysu je paládium..

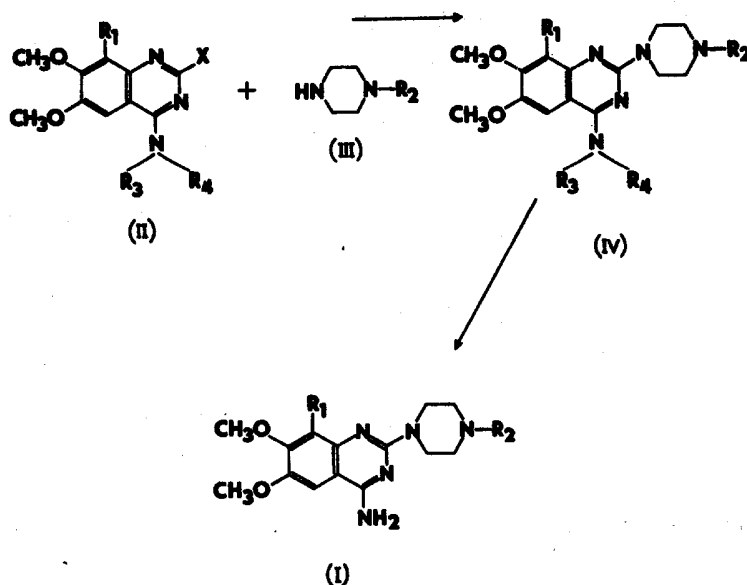
Zatímco postup podle předloženého vynálezu je použitelný pro přípravu uvedených známých hypotenzivních činidel vzorce I, je zejména použitelný pro přípravu dvou zejména cenných sloučenin vzorce I, jmenovitě 2-[4-(2-furoyl)piperazin-1-yl]-4-amino-6,7-dimethoxychinazolinu a 2-[4-(2-hydroxy-2-methylpropyl-1-yloxykarbonyl)piperazin-1-yl]-4-amino-6,7,8-trimethoxychinazolinu, známého jako prazosin a trimazosin. 2-[4-(2-methylprop-2-enyloxykarbonyl)piperazin-1-yl]-4-amino-6,7,8-trimethoxychinazolin je cenným výchozím materiálem pro přípravu trimazosinu (US pat. č. 3 669 968). Prazosin a trimazosin mají podle nedávno uveřejněné práce terapeutický účinek u lidí (Cohen, Journal of Clinical Pharmacology, 10, 408 /1970/, De Guia, aj., Current Therapeutic Research, 15, 339 /1973/).

Předložený vynález se týká způsobu přípravy sloučeniny vzorce I nebo hydrochloridu nebo hydrobromidu, reakcí sloučeniny vzorce II se sloučeninou vzorce III, při kterém se nejprve získá meziprodukt, sloučenina vzorce IV nebo její sůl s kyselinou, který se dále nechá reagovat za vzniku sloučeniny vzorce I. Reakce sloučenin vzorce II a III se provádí v přítomnosti vhodného inertního, organického rozpouštědla.

Jako vhodné rozpouštědlo se používá takové, které dostatečně rozpouští reakční komponenty a nepříznivě neovlivňuje reakční složky nebo produkty reakce. Příklady těchto rozpouštědel jsou alkanoly, jako je isopropanol, butanol, isobutanol, isoamylalkohol, 2-methyl-2-pentanol a 3,3-dimethyl-1-butanol, glykoly, jako je ethylenglykol a diethylenglykol, glykolethery, jako je ethylenglykol monomethylester, diethylenglykol monoethylether, 1,2-dimethoxyethan a diethylenglykoldimethylether, terciární amidy, jako je N,N-dimethylformamid, N,N-diethylacetamid a N-methylpyrrolidon, dimethylsulfoxid a pyridin.

Zatímco se může reakce provádět v širokém rozmezí teplot, je teplota 50 až 200 °C výhodná. Zejména výhodné rozmezí teplot je teplota od 80 do 130 °C. Doba požadovaná pro úplný průběh reakce závisí na několika faktorech, jako jsou například teplota reakce, reaktivita příslušných výchozích materiálů a koncentrace reakčních složek. Při nižší teplotě je zapotřebí delší reakční doba, zatímco při vyšší teplotě je reakce ukončena během kratší doby. Obecně je dostačující doba od 15 minut do 50 hodin.

Reakce sloučeniny vzorce II se sloučeninou vzorce III tvoří meziprodukt vzorce IV, který se pak dále nechá reagovat za vzniku požadované sloučeniny vzorce I. Tak postup podle předloženého vynálezu se může provádět podle následujícího reakčního schématu:



Sloučeniny vzorců II a III použité jako reakční komponenty při postupu podle předloženého vynálezu jsou ty, kde X je atom chloru nebo bromu a zejména výhodné jsou sloučeniny, kde X je atom chloru a R₁, R₂, R₃ a R₄ mají význam uvedený výše.

Při provádění postupu podle předloženého vynálezu, jak je znázorněno na výše uvedeném schématu, se s výhodou používají sloučeniny vzorce II, kde X je atom chloru nebo bromu, R₁ je atom vodíku nebo methoxyl a R₃ je atom vodíku a R₄ je -CH₂C₆H₄R₅, kde R₅ má význam uvedený výše. Tyto sloučeniny vzorce II reagují s výše popsanou sloučeninou vzorce III za vzniku meziproductů vzorce IV ve formě hydrochloridu nebo hydrobromidu. Jestliže tyto sloučeniny vzorce IV jsou požadovány, pak je výhodné, jestliže se reakce provádí za použití přibližně ekvimolárních množství reakčních komponent, a to z důvodů ekonomie a účinnosti. Avšak pro úspěšný průběh reakce to není podstatné a může se také použít přebytek kterékoliv z reakčních složek. Meziproduct-sloučenina vzorce IV se s výhodou může izolovat ve formě hydrochloridu nebo hydrobromidu, z nichž každý je v podstatě nerozpustný v reakčním rozpouštědle a tak se může získat pouhou filtrací a promytím. Alternativně se výše uvedené soli mohou nechat reagovat během zpracování reakční směsi s alkalickým reakčním činidlem, jako je například hydroxid sodný, hydroxid draselný, uhličitán draselný nebo methoxid sodný, načež se volná base extrahuje do rozpouštědla nemísitelného s vodou, jako je například chloroform, dichlormethan nebo benzen a izoluje se odpařením k suchu. V případě potřeby se buď sloučenina vzorce IV nebo její sůl může dále čistit standardními metodami, jako je krystalisace nebo chromatografie na koloně. Avšak často se získají v dostatečně čistotě tak, že se mohou použít pro další reakci na sloučeniny vzorce I bez dalšího čištění.

Jak bylo uvedeno výše, sloučeniny vzorce IV nebo jejich hydrohalogenidy se mohou dále nechat reagovat tak, že se odstraní 4-aminosubstituenty, R₃ a R₄ a získá se požadovaná sloučenina vzorce I. Výhodný význam R₂ je benzoyl, furoyl, thienylkarbonyl, alkoxykarbonyl se dvěma až pěti atomy uhlíku a (2-hydroxyalkoxy)karbonyl se čtyřmi nebo pěti atomy uhlíku. Je výhodné, jestliže se benzylskupina R₄ odstraní katalytickou hydrogenolysou. Výraz "katalytická hydrogenolysa", jak je zde použit, je běžně znám odborníkům používajícím hydrogenaci a je objasněn v následujících příkladech.

Katalytická hydrogenolysa se může provádět různými dobře známými postupy, jako jsou postupy například diskutované Augustinem v "Catalytic Hydrogenation", Marcel Dekker, Inc., New York, 1965, str. 139 až 142. Zejména výhodný postup se vyznačuje tím, že uvede ve styk

sloučeninu vzorce IV, kde R_3 je atom vodíku a R_4 je $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{R}_5$ s vodíkem v inertním rozpouštědle v přítomnosti vhodného katalyzátoru při příslušné teplotě a tlaku, a to na dobu dostatečně dlouhou pro úplnou hydrogenolysu. Pak se požadovaný produkt vzorce I může izolovat běžnými metodami, které zahrnují odstranění katalyzátoru a izolaci produktu z rozpouštědla.

Použitý výraz "inertní rozpouštědlo" zde znamená jakékoli médium, které je rozpouštědlem nebo vhodným suspensním činidlem pro reakční komponenty, které je stále za podmínek hydrogenolysy a které neolivňuje účinnost katalyzátoru nebo nereaguje s reakční komponentou nebo reakčním produktem. Polární organická rozpouštědla jsou obecně vhodná a zahrnují nižší alkanoly, jako je methanol, ethanol a butanol, cyklické a necyklické ethery rozpustné ve vodě, jako je dioxan, tetrahydrofuran, diethylenglykol monoethylether, 2-ethoxyethanol, nižší alkanové kyseliny, jako je kyselina octová nebo kyselina propionová, vodná média obsahující předcházející rozpouštědla a zředěná vodná kyselina chlorovodíková. Tato rozpouštědla a ostatní jsou běžně známá při hydrogenacích a nejsou tedy rozhodující.

Teplota není také rozhodující stejně jako u ostatních hydrogenolytických reakcí. Tak se s dobrými výsledky může použít teplota od 0 do 100 °C. Výhodné teplotní rozmezí se pohybuje od 10 do 60 °C a zejména výhodná teplota je teplota místnosti, a to zejména z hlediska pohodlnosti. Při teplotě pod 0 °C reakce probíhá příliš pomalu, zatímco při teplotě nad 100 °C může probíhat rozklad výchozího materiálu. Čím vyšší teplota, tím je větší reakční rychlost. Avšak reakce je běžně dokončena během 1 až 24 hodin.

Vhodnými katalyzátory pro přípravu požadovaných produktů vzorce I hydrogenolysou je platina, paládium, rhenium, rhodium a ruthenium buď nanesené na nosiči, nebo nenanesené jakož i odpovídající katalytické sloučeniny těchto kovů, jako jsou kysličníky nebo chloridy. Příklady vhodných nosičů pro katalyzátory jsou uhlí, kysličník křemičitý a síran barnatý. Zejména výhodným katalyzátorem je paládium, a to z hlediska ekonomie a účinku.

Katalyzátor se běžně používá v množství od 10 do 100 % hmotnostních, vztaženo na použité výchozí sloučeniny vzorce IV.

Tlak použitý během hydrogenolysy není rozhodující, například dostatečné výsledky se mohou získat při tlacích v rozmezí od atmosférického tlaku do 10 MPa.

Meziprodukty vzorce II, kde R_1 je atom vodíku, R_3 je atom vodíku a R_4 je benzyl, jsou uvedené v US patentu č. 3 511 836 a v tomtéž patentu jsou uvedené meziprodukty vzorce IV se stejnými významy pro R_1 , R_3 , R_4 a R_2 , jak jsou uvedeny výše.

Meziprodukty vzorce II se připravují z příslušných 2,4 dihalogen-6,7-dimethoxychinazolinů nebo 2,4-dihalogen-6,7,8-trimethoxychinazolinů, kde atom halogenu je atom chloru nebo bromu. Příprava těchto dihalogensloučenin byla již popsána v US patentech č. 3 511 836 a 3 669 968 a v práci Curd aj., J. Chem. Soc. (London) 777 (1947) a J. Chem. Soc. 1759 (1948).

Předložený vynález je blíže popsán v následujících příkladech.

P ř í k l a d 1

4-Benzylamino-2-chlor-6,7-dimethoxychinazolin

Do 200 ml tříhrdlé kulaté baňky se umístí 6,48 g (0,025 mmol) 2,4-dichlor-6,7-dimethoxychinazolinu a 104 ml tetrahydrofuranu. Baňka se zahřívá na olejové lázni udržované při 70 °C. K baňce se pak přidá 2,68 g (0,025 mol) benzylaminu a vzniklá směs se za míchání zahřívá jednu hodinu. Přidá se další dávka 2,68 g benzylaminu a v zahřívání se pokračuje jednu hodinu, načež se přidá dalších 2,68 g benzylaminu. Směs se pak zahřívá další dvě hodiny, pak se filtruje za horka a odstraní se tak vysrážený benzylamin hydrochlorid. Filtrát se

zahustí na polovinu objemu, přidají se dva objemy hexanu a vzniklá směs se pomalu míchá 30 minut, aby proběhla granulace. Po filtraci a sušení se získá 6,0 g (73 %) sloučeniny uvedené v nadpisu, t. t. 190 až 195 °C. Struktura byla ověřena NMR spektroskopí a hmotnostním spektrem.

P ř í k l a d 2

2-[4-(2-Furoyl)piperazin-1-yl]-4-benzylamino-6,7-dimethoxychinazolin

Do 200 ml tříhrdlé kulaté baňky opatřené teploměrem, chladičem a sušicí trubicí se umístí 66 ml isoamylalkoholu a 6,0 g (0,18 mol) 4-benzylamino-2-chlor-6,7-dimethoxychinazolinu. K této směsi se přidá roztok 3,6 g (0,020 mol) 1-(2-furoyl)piperazinu v 50 ml isoamylalkoholu. Vzniklá směs se zahřívá k varu (130 °C) po 4 hodiny, ochladí se na 20 °C, přefiltruje, promyje ethyletherem a vysuší na vzduchu. Získá se hydrochlorid sloučeniny uvedené v nadpisu. Tato sloučenina se převede na volnou bási rozpuštěním v 150 ml horkého methanolu, přidá se 1,3 g methoxidu sodného, míchá se 10 minut při 50 °C, ochladí se na 20 °C, přidá se 100 ml vody, načež se provede extrakce dvěma 100 ml dávkami chloroformu. Po zahuštění extraktů k suchu se získá 6,0 g (70 %) sloučeniny uvedené v nadpisu, t. t. 220 až 225 °C.

Jestliže se výše uvedený postup provádí při 80 °C 24 hodin, jsou získané výsledky v podstatě nezměněné.

Jestliže se reakce opakuje za použití karbitolu (diethylen glykolmonoethylether) jako rozpouštědla a zahřívání se provádí buď 20 minut na 200 °C, nebo 48 hodin na 50 °C, získá se obdobně sloučenina uvedená v nadpisu.

Protonové NMR spektrum (perdeuterovaný dimethylsulfoxid) vykazuje ppp (delta): 3,9 (singlet, 8H, CH₂), 4,0 (singlet, 6H, CH₃O), 4,9 (dublet, 2H, benzyl CH₂), 6,6 - 8,1 (multiplet, 10H, aromatické protony).

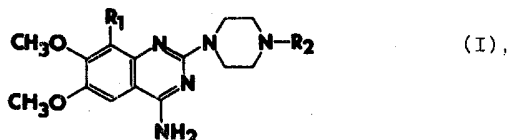
P ř í k l a d 3

2-[4-(2-Furoyl)piperazin-1-yl]-4-amino-6,7-dimethoxychinazolin (Prazosin)

Do Paarovy baňky se umístí 1,0 g (2,1 milimol) 2-[4-(2-furoyl)piperazin-1-yl]-4-benzylamino-6,7-dimethoxychinazolinu a 15 ml ethanolu, přidá se voda (asi 5 ml) až do zákalu a pak 400 mg katalyzátoru paládía na uhlí (50 % vlhký). Vzniklá směs se třepe v Paarově hydrogenační aparatuře 18 hodin při 0,35 MPa přefiltruje se a filtrát se suspenduje v 50 ml chloroformu a znovu filtruje. Filtrát se zahustí ve vakuu na 10 ml, granuluje se 15 minut a filtrací se získá 450 mg (56 %) sloučeniny uvedené v nadpisu, b. t. 263 až 265 °C, identifikované chromatografií na tenké vrstvě na silikagelových deskách (ethylacetát/diethylamin 95:5) a srovnáním infračerveného spektra se spektrem autentického vzorku prazosinu.

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

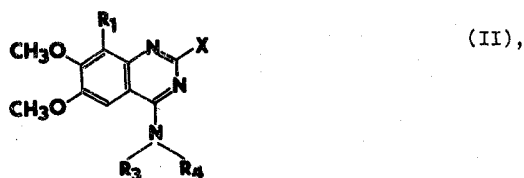
1. Způsob přípravy 2-(4-substituovaných piperazin-1-yl)-4-amino-6,7-dimethoxychinazolinů obecného vzorce I



kde R_1 je atom vodíku nebo methoxyl a

R_2 je alkenyl s 3 až 5 atomy uhlíku, benzoyl, furoyl, thienylkarbonyl, alkoxykarbonyl s 2 až 5 atomy uhlíku, alkenyloxykarbonyl se 4 až 5 atomy uhlíku nebo (2-hydroxy-alkoxy)karbonyl se 4 až 5 atomy uhlíku

nebo jejich hydrochloridů nebo hydrobromidů,
vyznačený tím, že jeden mol první reakční složky obecného vzorce II,



kde X je atom chloru nebo bromu,

R_3 je atom vodíku a

R_4 je skupina $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{R}_5$, kde R_5 je atom vodíku, chloru, bromu, methyl, methoxyl nebo nitroskupina a

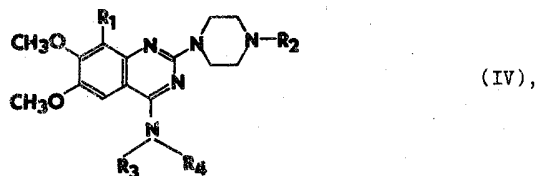
R_1 má význam uvedený výše,

se nechá reagovat s ekvimolárním množstvím druhé reakční složky obecného vzorce III



kde R_2 má význam uvedený výše,

v inertním organickém rozpouštědle při teplotě od 50 do 200 °C za vzniku meziproductu obecného vzorce IV



kde R_1 , R_2 , R_3 a R_4 mají význam uvedený výše a tento meziproduct se dále katalyticky hydrogenuje.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že reakce mezi sloučeninami vzorce II a sloučeninou vzorce III se provádí při teplotě od 80 do 130 °C.

3. Způsob podle bodů 1 nebo 2, vyznačený tím, že se jako výchozí sloučeniny použijí sloučeniny výše uvedených vzorců II a III, kde R_1 je atom vodíku a R_2 je 2-furoyl a R_3 , R_4 a X mají výše uvedený význam.

4. Způsob podle bodů 1 nebo 2, vyznačený tím že se jako výchozí sloučeniny použijí sloučeniny výše uvedených vzorců II a III, kde R_1 je methoxyl a R_2 je 2-methyl-2-hydroxy-1-propyloxykarbonyl a R_3 , R_4 a X mají výše uvedený význam.

5. Způsob podle bodu 1 nebo 2, vyznačený tím, že se jako výchozí sloučeniny použijí sloučeniny výše uvedených vzorců II a III, kde R_1 je methoxyl a R_2 je 2-methyl-2-propenyl-oxykarbonyl a R_3 , R_4 a X mají výše uvedený význam.

6. Způsob podle bodů 1 až 5, vyznačený tím, že se jako výchozí sloučenina použije sloučenina obecného vzorce II, kde X je atom chloru a R_1 , R_3 a R_4 mají výše uvedený význam.