

NORGE

[B] (II) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 131075



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

(51) Int. Cl. C 07 d 51/48

(52) Kl. 12p-7/01

(21) Patentsøknad nr. 3595/73

(22) Inngitt 14.9.1973

(23) Løpedag 28.8.1970

(41) Søknaden alment tilgjengelig fra 8.6.1971

(44) Søknaden utlagt og
utlegningsskrift utgitt 23.12.1974

(30) Prioritet begjært fra: 5.12.1969 USA,
nr. 870439

(62) Avdelt fra søknad nr. 3285/70

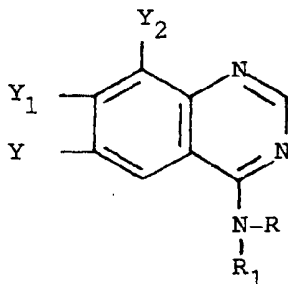
(71)(73) Sandoz A.G.,
Lichtstrasse 35, Basel, Sveits.

(72) Lloyd P. Gabel, 27/1/A Mt. Pleasant Village Morris Plains,
N.J. og William R.J. Simpson, 269 River Road, Hanover,
N.J., begge: USA.

(74) Siv.ing. Audun Kristensen.

(54) Analogifremgangsmåte for fremstilling
av terapeutisk aktive 4-amino-kinazolin-derivater.

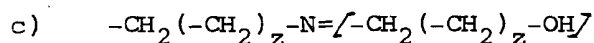
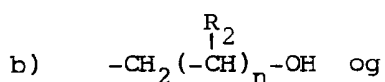
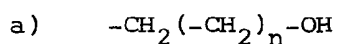
Foreliggende oppfinnelse vedrører en analogifremgangsmåte for
fremstilling av terapeutisk aktive 4-amino-kinazolin-derivater
med den generelle formel I



(I)

131075

hvor Y , Y_1 og Y_2 som er like eller forskjellige, hver betyr et alkoksyradikal med 1 til 3 karbonatomer, hver av R og R_1 betyr et hydrogenatom, et alkylradikal med 1 til 4 karbonatomer eller et radikal valgt fra gruppen bestående av



hvor R_2 betyr et hydrogenatom eller et radikal $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_3$ eller $-(\text{CH}_2)_y-\text{OH}$,

n betyr et tall fra 1 til 6, foretrukket 3 til 5,

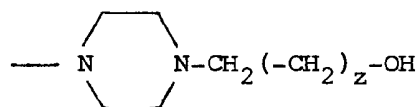
m betyr et tall fra 0 til 4,

y betyr et tall fra 1 til 4, og

z betyr et tall fra 1 til 4,

med den betingelse at

- (i) minst 1 og høyst 2 hydroksygrupper er til stede,
 - (ii) en av R og R_1 betyr et hydrogenatom eller alkylradikal når den annen betyr et radikal angitt under b) ovenfor,
 - (iii) i de radikaler som er definert under b) ovenfor og som kan være til stede, har bare en substituent R_2 en annen betydning enn hydrogen,
 - (iv) summen av n og m overstiger ikke 6, og
 - (v) summen av n og y overstiger ikke 7,
- eller R og R_1 betyr sammen med det nitrogenatom hvortil de er knyttet, et radikal



131075

hvor z har den ovennevnte betydning.

Det særegne ved fremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen er at en forbindelse med den generelle formel II



hvor Y , Y_1 og Y_2 har den ovennevnte betydning, og Q betegner et klor- eller brom-atom, eller et radikal $-WZ$, hvor W betyr et oksygen eller svovelatom og Z betyr et alkyl-, fenyl-, benzyl-radikal, omsettes med en forbindelse med den generelle formel III



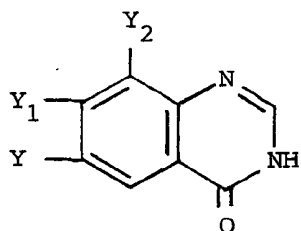
hvor R og R_1 har den ovennevnte betydning.

Omsetningen gjennomføres foretrukket i et organisk løsningsmiddel som er inert under reaksjonsbetingelsene. Passende løsningsmidler omfatter aromatiske løsningsmidler som f.eks. benzen, cykliske etere som f.eks. dioksan og lavere alkanoler som f.eks. isopropanol, fortrinnsvis den sistnevnte forbindelse.

Alternativt, hvis forbindelsen med formel III er flytende under reaksjonsbetingelsene kan et overskudd derav anvendes som løsningsmiddel. Fremgangsmåten kan fordelaktig gjennomføres ved en temperatur på fra 20 til 150°C, fortrinnsvis fra 50 til 100°C og gjennomføres fordelaktig i nærvær av et syrebindende middel som f.eks. natriumkarbonat.

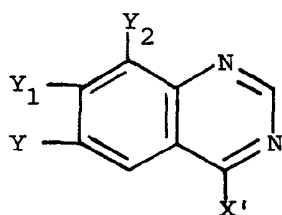
Forbindelsene med formel II som anvendes som utgangsmaterialer kan f.eks. fremstilles ved å omsette en forbindelse med formel IV

131075



(IV)

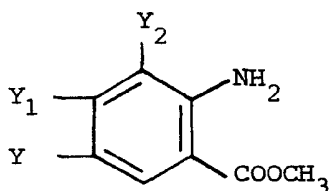
hvor Y , Y_1 og Y_2 har den ovennevnte betydning, med et konvensjonelt klorerings- eller bromerings-middel som f.eks. fosfor-oksylorid eller oksybromid, for å oppnå en forbindelse med formel IIa



(IIa)

hvor Y , Y_1 og Y_2 har den ovennevnte betydning, og X' betyr et klor- eller brom-atom.

Forbindelsene med formel IV kan fremstilles ved å kondensere en forbindelse med formel V



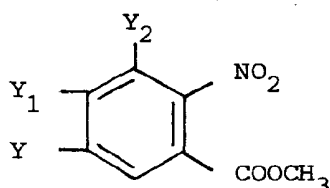
(V)

hvor Y , Y_1 og Y_2 har den ovennevnte betydning, med formamid.

131075

Fremgangsmåten gjennomføres på konvensjonell måte, f.eks. ved tilbakeløpstemperaturen for reaksjonsblandingen.

Forbindelsene med formel V er enten kjente eller kan fremstilles på i og for seg kjent måte. De kan f.eks. fremstilles ved å redusere en forbindelse med formel VI



(VI)

hvor Y, Y₁ og Y₂ har den ovennevnte betydning.

Fremgangsmåten kan gjennomføres på konvensjonell måte, f.eks. ved katalytisk hydrogenering f.eks. ved å anvende en palladium/karbon-katalysator.

Forbindelsene med formel VI er enten kjente eller kan fremstilles på i og for seg kjent måte.

Forbindelsene med formel I har farmakologisk aktivitet og har spesielt hypotensiv/anti-hypertensiv aktivitet, påvist ved en senking av blodtrykket ved intravenøs tilførsel til anestetisert hund, og kan derfor anvendes som hypotensive/anti-hypertensive midler. De vil også kunne anvendes som koronar-dilatorer ved behandling av kardial-insuffisiens, som antydnet ved intravenøs tilførsel til anestetisert hund og måling av blodstrømmen gjennom den forreste nedstigende gren av den venstre koronararterie.

For hypotensiv/anti-hypertensiv bruk av forbindelsene med formel I er en indikert passende daglig dose fra 10 til 750 mg, foretrukket tilført i deldoser på fra 2,5 til 375 mg, 2 til 4 ganger daglig, eller i retard-form.

131075

Forbindelsen i det følgende eksempel Id har også antiarytmisk aktivitet påvist ved dens evne til i anestetisert hund å hindre kardialarytmia bevirket ved intravenöse injeksjoner av "Oubain" ($10 \mu/\text{kg}$) med 10 minutters mellomrom inntil det opptrer konstant forekommende ventrikulære ektopiske hjerteslag, og kan derfor anvendes som anti-arytmisk middel. En passende daglig dose er fra 0,1 til 1500 mg, foretrukket tilført i deldoser på fra 0,05 til 75 mg, 2 til 4 ganger daglig, eller i retard-form.

Forbindelsene er også indikert for bruk som antianginale midler, ved at de bevirker koronardilatering ved intravenös tilførsel i anestetiserte hunder, målt ved blodstrømmen gjennom den forreste nedstigende gren av den venstre koronararterie, og ved å vise en reduksjon i oksygenforbruket og økning i den koronare blodstrøm i den kjente prøve som går ut på å bestemme de myokardiale oksygenforbruk i anestetiserte hunder.

Som angitt er derfor forbindelsene indikert for bruk som anti-anginale midler og for tilsvarende profylaktisk bruk. En indikert passende daglig dose er fra 3,5 til 600 mg passende tilført etter behov, eller i deldoser på fra 0,75 til 300 mg to til fire ganger daglig, eller i retardform.

Forbindelsene kan anvendes i fri form eller i form av farmasøytisk tålbare syreaddisjonssalter. Passende syrer for fremstilling av syreaddisjonssalter omfatter fumarsyre, maleinsyre, metylsulfonsyre, salpetersyre og svovelsyre.

Som anvendt i det foregående betegner uttrykket "på i og for seg kjent måte" fremgangsmåter som er vanlig brukt eller beskrevet i litteraturen om angjeldende emne.

De følgende utførelseseksempler illustrerer oppfinnelsen. Fra et farmakologisk aktivitets-synspunkt synes det som om forbindelsen i eksempel Id er den mest fordelaktige.

131075

Eksempel 1: 4- β -bis(2-hydroksyetyl)aminopropyl/amino-
6,7,8-trimetoksykinazolin.

a) 2-amino-3,4,5-trimetoksy-metyl-benzoat.

En blanding av 39 g 2-nitro-3,4,5-trimetoksy-metyl-benzoat, 100 ml eddiksyre og 2,5 g 5% palladium på trekull, rystes med hydrogen ved en temperatur på 60°C og et hydrogentrykk på 3,5 kg/cm² i 25 timer. Den resulterende blanding filtreres og konsentreres under vakuum. Den resulterende rest ekstraheres mellom metylenklorid og et overskudd av natriumkarbonatlösning. Metylenkloridløsningen tørres, konsentreres i vakuum og den resulterende olje destilleres (105°C, 5 x 10⁻³ mm) og gir en olje av 2-amino-3,4,5-trimetoksy-metyl-benzoat.

b) 6,7,8-trimetoksykinazolin-4(3H)-on.

En lösning av 24,2 g 2-amino-3,4,5-trimetoksy-metyl-benzoat i 80 ml 99% formamid kokes under tilbaketilbake i 1 1/4 time. Reaksjonsblandingen avkjøles, tilsettes 200 ml isblandet vann og det faste stoff fraskilles ved filtrering, vaskes med vann og tørres og gir 6,7,8-trimetoksykinazolin-4(3H)-on med et smeltepunkt 220-222°C.

c) 4-klor-6,7,8-trimetoksykinazolin.

En blanding av 11,6 g 6,7,8-trimetoksykinazolin-4(3H)-on og 40 ml fosfor-oksyklorid kokes under tilbaketilbake i 20 minutter. Reaksjonsblandingen avkjøles og tilsettes til et overskudd av fortynnet ammoniakklösning ved 0°C. Den resulterende blanding rystes ved 0°C med 350 ml kloroform og den organiske fase tørres og føres gjennom silika-gel. Lösningssmidet fjernes i vakuum og gir 4-klor-6,7,8-trimetoksykinazolin med et smeltepunkt 110°C.

131075

- d) 4- $\sqrt{3}$ -bis(2-hydroksyetyl aminopropyl)amino-6,7,8-trimetoksykinazolin.

En blanding av 6 g 4-klor-6,7,8-trimetoksykinazolin, 4,2 g 3-bis(2-hydroksyetyl)aminopropylamin og 3,5 g natriumkarbonat oppvarmes i 50 ml tilbakeløps-isopropanol i 35 minutter. Reaksjonsblandingen filtreres, løsningsmidlet fjernes i vakuum og den krystallinske rest omkrystalliseres fra etylacetat og gir 4- $\sqrt{3}$ -bis(2-hydroksyetyl)aminopropylamino-6,7,8-trimetoksykinazolin med et smeltepunkt 142-144°C.

Eksempel 2.

På tilsvarende måte som i eksempel I (unntatt hvor dette er spesielt angitt) og ved å anvende passende utgangsmaterialer i passende ekvivalente mengder oppnås følgende forbindelse:

- a) 4-(6-hydroksyheksyl)amino-6,7,8-trimetoksykinazolin med et smeltepunkt 143-144°C (krystallisering fra etylacetat).

- b) 4-(5-hydroksypentyl)amino-6,7,8-trimetoksykinazolin med et smeltepunkt 143-144°C (krystallisering fra etylacetat).

- c) 4-(4-hydroksybutyl)amino-6,7,8-trimetoksykinazolin med et smeltepunkt 174-174,5°C (krystallisering fra etylacetat).

- d) 4- $\sqrt{4}$ -(2-hydroksyetyl)-1-piperazino-6,7,8-trimetoksykinazolin med et smeltepunkt 100-102°C.

- e) 4-(5-hydroksypentyl)amino-6,7,8-trimetoksykinazolin med et smeltepunkt 109-110,5°C.

- f) 4- $\sqrt{3}$ -bis(2-hydroksyetyl)aminopropylamino-6,7,8-trimetoksykinazolin med et smeltepunkt 93-94°C.

131075

- g) 4-/3-bis(3-hydroksypropyl)aminopropyl/amino-6,7,8-trimetoksykinazolin med et smeltepunkt 117-118°C.
- h) 4-/4-bis(2-hydroksyetyl)aminobutyl/amino-6,7,8-trimetoksykinazolin med et smeltepunkt 159-160°C.
- i) 4-/(4-hydroksymetyl-5-hydroksy)pentyl/amino-6,7,8-trimetoksykinazolin med et smeltepunkt 155-160°C.
- j) 4-N-metyl-N-/3-bis(2-hydroksyetyl)aminopropyl/amino-6,7,8-trimetoksykinazolin med et smeltepunkt 89-91°C.
- k) 4-di(2-hydroksyetyl)amino-6,7,8-trimetoksykinazolin med et smeltepunkt 110-113°C.
- l) 4-(2,3-dihydroksypropyl)amino-6,7,8-trimetoksykinazolin med et smeltepunkt 185-186°C.
- m) 4-/2-bis(2-hydroksyetyl)aminoetyl/amino-6,7,8-trimetoksykinazolin med et smeltepunkt 153-154°C.

Eksempel 3: 4-/3-bis(2-hydroksyetyl)aminopropyl/amino-6,7,8-trimetoksykinazolin.

a) 4,6,7,8-tetrametoksykinazolin.

En blanding av 10 g 4-klor-6,7,8-trimetoksykinazolin og 75 ml metanol kokes under tilbaketiløp i en time. Reaksjonsblandingen inndampes deretter til et brunt fast stoff som oppløses i en 1:1 blanding av 30 ml benzen og 30 ml metylenklorid og føres gjennom silikagel. Løsningsmidlet fjernes i vakuum og gir 4,6,7,8-tetrametoksykinazolin, som ved oppvarming til 98-100°C gir en uklar smelte, ved 101°C en klar smelte og ved fortsatt oppvarming blir uklar på nytt og gir til slutt ved 190°C en sort smelte.

131075

- b) 4- β -bis(2-hydroksyetyl)aminopropyl/mino-6,7,8-trimetoksykinazolin.

På analog måte med eksempel 1 d), men ved å erstatte 4-klor-6,7,8-trimetoksykinazolin med en ekvivalent mengde 4,6,7,8-tetrametoksykinazolin fås den forbindelse som er angitt i overskriften, smeltepunkt 142-144°C.

Eksempel 4: 4- β -bis(2-hydroksyetyl)aminopropyl/mino-6,7,8-trimetoksykinazolin

På analog måte med eksempel 1, men ved å erstatte 4-klor-6,7,8-trimetoksykinazolin med en ekvivalent mengde av henholdsvis

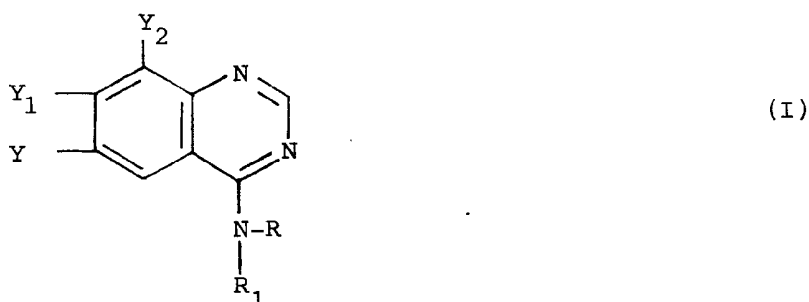
- a) 4-metyltio-6,7,8-trimetoksykinazolin, smeltepunkt 119°C.
- b) 4-fenoksy-6,7,8-trimetoksykinazolin.
- c) 4-fenyltio-6,7,8-trimetoksykinazolin, smeltepunkt 144-147°C.
- d) 4-benzyloksy-6,7,8-trimetoksykinazolin.
- e) 4-benzyltio-6,7,8-trimetoksykinazolin, smeltepunkt 88-93°C
- og
- f) 4-brom-6,7,8-trimetoksykinazolin, smeltepunkt 107-108°C

oppnås på nytt den forbindelse som er angitt i overskriften, smeltepunkt 142 - 144°C.

131075

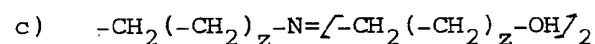
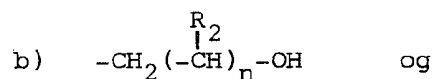
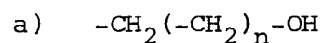
PATENTKRAV.

Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive 4-amino-kinazolin-derivater med den generelle formel I



hvor Y , Y_1 og Y_2 er like eller forskjellige, og hver betyr et alkoksyradikal med 1 til 3 karbonatomer,

og hver av R og R_1 enten betyr et hydrogenatom, et alkylradikal med 1 til 4 karbonatomer eller et radikal valgt fra gruppen bestående av



hvor R_2 betyr et hydrogenatom eller et radikal $-(\text{CH}_2)_m-\text{CH}_3$ eller $-(\text{CH}_2)_y-\text{OH}$

n betyr et tall fra 1 til 6,

m betyr et tall fra 0 til 4,

y betyr et tall fra 1 til 4,

z betyr et tall fra 1 til 4,

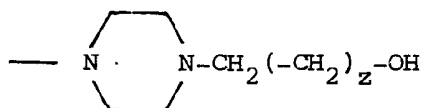
med den betingelse at

- (i) minst 1 og høyst 2 hydroksygrupper er tilstede,
- (ii) en av R og R_1 betyr et hydrogenatom eller alkylradikal når den annen betyr et radikal ang. tt under b) ovenfor,

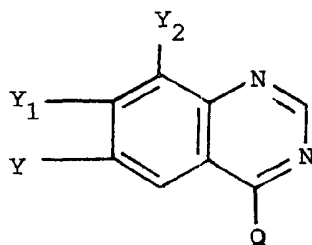
131075

- (iii) i radikaler angitt under b) ovenfor som kan være til stede, har bare en substituent R_2 en annen betydning enn hydrogen,
- (iv) summen av n og m overstiger ikke 6, og
- (v) summen av n og y overstiger ikke 7,

eller R og R_1 betyr sammen med det nitrogenatom hvortil de er knyttet, et radikal

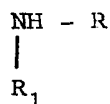


hvor z har den ovennevnte betydning,
 k a r a k t e r i s e r t v e d at en forbindelse med den generelle formel II



(II)

hvor Y , Y_1 og Y_2 har den ovennevnte betydning,
 og Q betegner et klor- eller brom-atom, eller et radikal-WZ,
 hvor W betegner et oksygen- eller svovel-atom, og
 Z betegner et alkyl-, fenyl- eller benzyl-radikal,
 omsettes med en forbindelse med den generelle formel III



(III)

hvor R og R_1 har den ovennevnte betydning.