



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

214797
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 401/04

(22) Přihlášeno 16 05 79

(21) [PV 3910-80]

(32) (31) (33) Právo přednosti od 18 05 78
[20351/78] Velká Británie

(40) Zveřejněno 10 09 81

(45) Vydáno 15 09 84

(72)
Autor vynálezu

(73)

Majitel patentu

CAMPBELL SIMON FRAZER, DEAL, DANILEWICZ JOHN CHRISTOPHER,
NR. CANTERBURY, GREENGRASS COLIN WILLIAM, SANDWICH, PLEWS
RHONA MARGARET, CANTERBURY (Velká Británie)

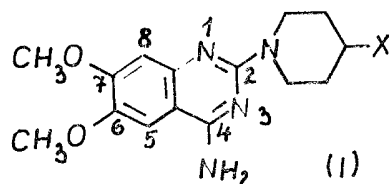
PFIZER CORPORATION, COLON (Panama) s obchodním sídlem v Bruselu
(Belgie)

(54) Způsob výroby nových derivátů 4-amino-2-piperidinochinazolinu

1

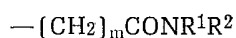
Vynález se týká způsobu výroby terapeutických činidel, jimiž jsou nové deriváty 4-amino-2-piperidinochinazolinu. Tyto sloučeniny jsou užitečné jako regulátory kardiovaskulárního systému a jsou upotřebitelné zejména při léčbě hypertenze.

Nové sloučeniny podle vynálezu odpovídají obecnému vzorci I



ve kterém

X znamená zbytek obecného vzorce



nebo



kde

m má hodnotu 0, 1 nebo 2,

2

Ph představuje fenylovou skupinu,
R¹ znamená atom vodíku a

R² představuje alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, substituovanou fenylovou skupinou, monosubstituovanou či disubstituovanou fenylovou skupinou, cykloalkylovou skupinou se 3 až 7 atomy uhlíku, halogenem, hydroxyskupinou, alkoxykupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinou se 2 až 6 atomy uhlíku, alkinylou skupinou se 2 až 6 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo fenoxyskupinou, přičemž substituenty shora uvedené fenylové skupiny jsou vybrány ze skupiny zahrnující alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykupiny s 1 až 6 atomy uhlíku a atomy halogenů, nebo zbytkem vzorce $-NR^3R^4$, kde každý ze symbolů R³ a R⁴ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkanoylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, s tím, že kterýkoli z atomů kyslíku, dusíku nebo halogenu ve zbytku R² je oddělen nejméně 2 atomy uhlíku od dusíkového atomu, na který je navázán zbytek R²,
nebo

R^1 a R^2 spolu s dusíkovým atomem, na který jsou navázány, tvoří morfolinoskupinu nebo 1,2,3,4-tetrahydroisochinolylovou skupinu, popřípadě substituovanou na benzenovém kruhu dvěma alkoxy skupinami s 1 až 6 atomy uhlíku.

Do rozsahu vynálezu rovněž spadají farmaceuticky upotřebitelné bioprekursory těchto sloučenin a farmaceuticky upotřebitelné adiční soli těchto sloučenin s kyselinami.

V tomto textu se výrazem „halogen“ míní fluor, chlor, brom nebo jod. Uváděnými alkylovými alkoxylovými, alkanoylovými, alkenylovými nebo alkinyllovými skupinami se míní shora uvedené skupiny obsahující do 6 atomů uhlíku, s výhodou do 4 atomů uhlíku, kteréžto skupiny mohou být popřípadě přímé nebo rozvětvené.

Výrazem „fenylová skupina“, používaným v tomto textu [včetně fenylové skupiny v seskupení $-OCH(Ph)CONR^1R^2$], se míní fenylová skupina, která může být popřípadě substituována 1 nebo 2 substituenty vybranými ze skupiny zahrnující alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku a atomy halogenů.

Farmaceuticky upotřebitelnými adičními solemi s kyselinami se míní soli vytvořené s kyselinami tvořícími netoxické adiční soli obsahující farmaceuticky upotřebitelné anionty, jako jsou hydrochloridy, hydrobromidy, sulfáty či bisulfáty, fosfáty nebo hydrogenfosfáty, acetáty, maleáty, fumaráty, laktáty, tartráty, citráty, glukonáty, sacharáty nebo p-toluensulfonáty.

Sloučeniny podle vynálezu, obsahující jedno nebo několik center asymetrie, mohou existovat ve formě jednoho nebo několika párů enantiomerů, kteréžto páry nebo individuální isomery je možno oddělovat fyzikálními metodami, například frakční krystalizací vhodných solí. Vynález zahrnuje oddělené páry, jakož i jejich směsi, stejně jako racemické směsi nebo separované opticky aktivní d- a l-isomerní formy.

Výhodnými látkami vyráběnými způsobem podle vynálezu jsou sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém

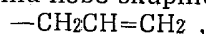
symbol X představuje

(a) zbytek vzorce $-CONR^1R^2$, kde R^1 znamená atom vodíku a R^2 představuje alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 6 atomy uhlíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, substituovanou fenylovou skupinou (jak je definována výše), cykloalkylovou skupinou se 3 až 6 atomy uhlíku, hydroxy skupinou, alkoxy skupinou s 1 nebo 2 atomy uhlí-

ku, skupinou $-CH=CH_2$, $-C=CH_2$, $-C\equiv CH$,
 $\begin{array}{c} | \\ CH_3 \end{array}$

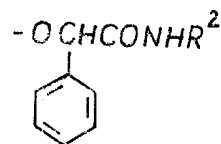
alkoxykarbonylovou skupinou s 1 nebo 2 atomy uhlíku v alkoxylové části, fenoxyskupinou, skupinou $-N(CH_3)_2$, $-NHCOCH_3$, $-NHSO_2CH_3$ nebo halogenem s tím, že kterýkoli z atomů kyslíku, dusíku nebo halogenu ve zbytku R^2 je oddělen nejméně 2 atomy uhlíku od dusíkového atomu, na který je navázán zbytek R^2 , nebo R^1 a R^2 spolu s dusíkovým atomem, na který jsou navázány, tvoří morfolinoskupinu nebo 1,2,3,4-tetrahydroisochinolylovou skupinu, popřípadě substituovanou na benzenovém kruhu dvěma methoxyskupinami,

(b) zbytek vzorce $-CH_2CONHR^2$, kde R^2 znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, benzylovou skupinu, cyklopropylmethylovou skupinu nebo skupinu



(c) zbytek vzorce $-CH_2CH_2CONHR^2$, kde R^2 znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo benzylovou skupinu, nebo

(d) zbytek vzorce



kde R^2 znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, benzylovou skupinu nebo cyklopropylmethylovou skupinu.

Nejvýhodnější sloučeniny vyráběné způsobem podle vynálezu odpovídají shora uvedenému obecnému vzorci I, v němž symbol X představuje skupinu

- $-COHNC_2H_5$,
- $-CONH(CH_2)_3CH_3$,
- $-CONHCH_2$, cyklopropyl,
- $-CONH$, benzyl,
- $-CONH$, $CH_2CH=CH_2$,
- $-CH_2CONH(CH_2)_2CH_3$,
- $-CH_2CONHCH_2$, cyklopropyl.

Shora použitý výraz „farmaceuticky použitelný bioprekursor“ vyžaduje určitého vysvětlení. Ve farmaceutické chemii je obvyklou praxí překonávat určité nežádoucí fyzikální nebo chemické vlastnosti léčiv konverzí tohoto léčiva na chemický derivát, který tuto nežádoucí vlastnost nemá, jenž se však po aplikaci zvířeti nebo člověku přeměňuje zpět na původní léčivo.

Tak např. v případě, že se léčivo při orálním podání zvířeti nebo člověku dobře neabsorbuje, je možno jej převést na chemický derivát, který se absorbuje dobře a jenž se v séru nebo tkáních přeměňuje opět na původní léčivo. V jiném případě, je-li léčivo v roztoku nestálé, je možno jej převést na chemický derivát, který je stálý a který je možno aplikovat v roztoku, jenž se však v těle přeměňuje na původní léčivo. Odborníkům ve farmaceutické chemii jsou dobře známy možnosti překonávání nežádoucích

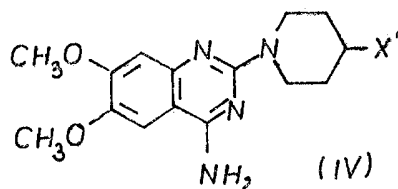
vlastností léčiv jejich chemickými modifikacemi, které jsou pouze přechodné a po aplikaci zvířeti nebo člověku reversibilní.

Pro účely tohoto vynálezu se výrazem „farmaceuticky upotřebitelný bioprekurzor“ sloučeniny obecného vzorce I míní sloučenina strukturního vzorce odlišného od obecného vzorce I, která se však po aplikaci zvířeti nebo člověku znovu přeměňuje v těle pacienta na sloučeninu obecného vzorce I.

Předmětem vynálezu je způsob výroby nových derivátů 4-amino-2-piperidinochinazolinu shoda uvedeného obecného vzorce I a jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se amin obecného vzorce



ve kterém R^1 a R^2 mají shora uvedený význam, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce IV



ve kterém

X' znamená zbytek vzorce $(CH_2)_mCOCH$ nebo



kde

m a Ph mají výše uvedený význam, nebo s funkčním ekvivalentem této sloučeniny působícím jako acylační činidlo, a získaný produkt obecného vzorce I se popřípadě převede reakcí s netoxickou kyselinou na farmaceuticky upotřebitelnou adiční sůl s kyselinou.

Jako vhodné funkční ekvivalenty sloučenin obecného vzorce IV, působící jako acylační činidla, lze uvést například chloridy, bromidy, aktivované estery, smíšené anhydridy nebo imidazolidy sloučenin obecného vzorce IV.

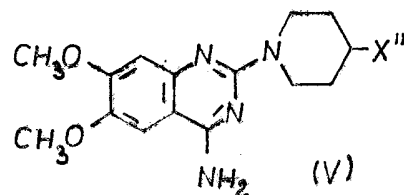
Pokud se používá volná kyselina shora uvedeného obecného vzorce IV, je třeba reakci obecně provádět v přítomnosti dehydratačního činidla, jako dicyklohexylkarbodiimidu.

Chloridy a bromidy kyselin je možno připravovat běžnými postupy, například reakcí volné kyseliny s thionylchloridem, resp. thionylbromidem.

Výhodnými aktivovanými estery jsou sukcinimido- a ftalimidoestery, které je rovněž možno připravit běžnými postupy, například reakcí volné kyseliny s N-hydroxysukcinimidem nebo N-hydroxyftalimidem v přítom-

nosti dehydratačního činidla, například dicyklohexylkarbodiimidu.

Vhodné smíšené anhydridy odpovídají obecnému vzorci V



ve kterém

X'' znamená zbytek vzorce $(CH_2)_mCO.O.CO.Alk$

nebo



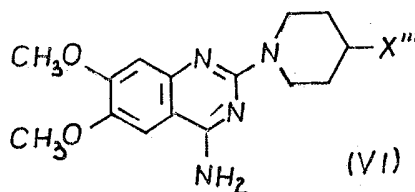
kde

Alk znamená alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, a

m a Ph mají shora uvedený význam.

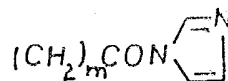
Tyto sloučeniny je možno připravit běžným způsobem, například reakcí volné kyseliny s příslušným alkanoylchloridem (například pivaloylchloridem) v přítomnosti báze, jako triethylaminu.

Imidazoly obecného vzorce VI

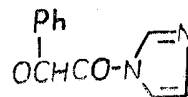


ve kterém

X''' představuje zbytek vzorce



nebo



kde

m a Ph mají shora uvedený význam, je možno připravit běžným způsobem reakcí volné kyseliny shora uvedeného obecného vzorce IV ve vhodném rozpouštědle, například v dimethylformamidu, s N,N'-karbonyldiimidazolem.

V soulase s typickým provedením je možno postupovat tak, že se N,N'-karbonyldiimidazol přidá k roztoku volné kyseliny obecného vzorce IV ve vhodném rozpouštědle, například v dimethylformamidu, popřípadě v přítomnosti molekulárního síta, při teplotě 50 až 100 °C. Po dvou- až čtyřhodinové míchání roztoku při této teplotě se přidá amin obecného vzorce R^1R^2NH a roztok se nechá reagovat při teplotě ve shora uvedeném rozmezí až do 10 hodin. Po ochlazení je možno molekulární síto odfiltrovat a

důkladně promýt chloroformem. Chloroform z promývání je možno spojit s filtrátem, promýt vodou a po vysušení odpařit ve vakuu. Tímto způsobem se získá surový produkt, který je možno vyčistit běžným způsobem.

Adiční sůl s kyselinou je možno připravit tak, že se surový produkt vyjme minimálním množstvím vhodného rozpouštědla, například chloroformu, a k roztoku se přidá roztok příslušné kyseliny ve vhodném rozpouštědle, například etherický chlorovodík. Vzniklou vysráženou adiční sůl s kyselinou je možno odfiltrovat a v případě potřeby překrystalovat z vhodného rozpouštědla, například ze směsi isopropanolu a methanolu.

Volné kyseliny shora uvedeného obecně-

ho vzorce IV je možno připravit obvyklými postupy, například reakcí příslušného 4-amino-6,7-di(nižší)alkoxy-2-chlorchinazolinu s odpovídajícím substituovaným piperidinem.

Antihypertenzivní účinnost sloučenin podle vynálezu dokládá jejich schopnost snižovat při orálním podání v dávkách od 5 mg/kg krevní tlak bdících, spontánně hypertenzivních krys a bdících, renálně hypertenzivních psů.

Konkrétní hodnoty této účinnosti pro reprezentativní sloučeniny podle vynálezu jsou uvedeny v následujícím přehledu. Pokles krevního tlaku v %, vyvolaný orální aplikací testované sloučeniny, se vypočítává podle následujícího vztahu:

$$\text{pokles krevního tlaku v \%} = \frac{\text{maximální pokles}}{\text{kontrolní krevní tlak} - 130} \times 100$$

Produkt z příkladu číslo	Maximální pokles krevního tlaku v % po orální aplikaci krysám v dávce 5 mg/kg	Měřeno po níže uvedeném počtu hodin
1	73	4
2	83	6
3	62	2
4	57	4
5	64	4
6	31	1
7	44	6
8	39	6
9	34	4
10	36	1
11	38	4
12	63	4
13	30	6
14	43	4
15	23	4
16	90	6
17	27	6
18	23	4
19	42	6
20	78	2
21	42	2
22	82	1
23	46	2
24	41	6
25	53	4
26	59	6
27	78	6
28	62	4
29	42	4
30	47	6
31	55	4
32	49	6
33	45	6
34	33	6
35	64	6
36	33	6
37	27	6
38	40	4
39	45	4
40	69	4

Sloučeniny podle vynálezu je možno aplikovat samotné, obecně se však podávají ve směsi s farmaceutickým nosičem vybraným s přihlédnutím k zamýšlenému způsobu podání a standardní farmaceutické praxi. Tak například je možno tyto látky aplikovat orálně ve formě tablet obsahujících jako nosiče například škrob nebo laktózu, nebo ve formě kapslí, v nichž jsou obsaženy buď samotné, nebo ve směsi s nosiči, nebo ve formě elixírů či suspenzí obsahujících chuťové přísady nebo barviva. Zmíněné látky je možno rovněž podávat parenterálně injekční cestou, například intramuskulárně, intravenózně nebo subkutánně.

K parenterální aplikaci se sloučeniny podle vynálezu nejvýhodněji používají ve formě sterilního vodného roztoku, který může obsahovat ještě další rozpustné látky, například chlorid sodný nebo glukózu v množství postačujícím k isotonizaci roztoku.

Vynález tedy rovněž popisuje farmaceutické prostředky obsahující sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinami, spolu s farmaceuticky upotřebitelným ředidlem nebo nosičem.

Sloučeniny podle vynálezu je možno k léčbě hypertenze podávat lidem buď orálně, nebo parenterálně, obvykle v jednotkové dávkovací formě. Orálně je možno tyto látky aplikovat v množství pohybujícím se v případě průměrného dospělého pacienta (hmotnost 70 kg) v rozmezí zhruba od 0,5 do 50

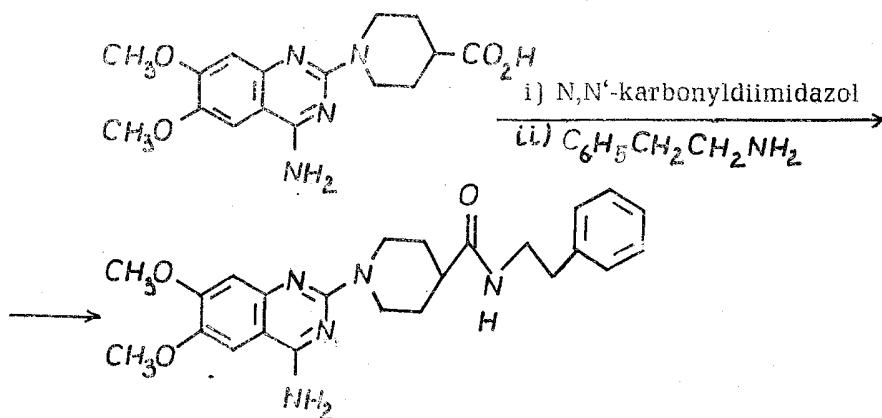
mg/den, přičemž tato celková dávka se podává buď jednorázově, nebo ve formě až tří dílčích dávek. Je možno očekávat, že dávkování při intravenózní aplikaci se bude pohybovat od 1/5 do 1/10 denní dávky používané při orálním podání. Tableta nebo kapsle pro individuální orální podání průměrnému dospělému pacientovi bude tedy obsahovat zhruba od 0,25 do 25 mg účinné látky. V praxi pochopitelně dojde k odchylkám od shora uvedeného dávkování v závislosti na hmotnosti a stavu ošetřovaného pacienta a na zvoleném způsobu podání, jak je v daném oboru běžně známe.

Vynález rovněž popisuje způsob léčení živočichů, včetně lidí, trpících hypertensí, který se vyznačuje tím, že se živočichovi podá antihypertenzivně účinné množství sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I, její farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinou nebo shora definovaného farmaceutického prostředku.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje. V těchto příkladech jsou všechny teploty udávány ve stupních Celsia.

Příklad 1

Příprava 4-amino-6,7-dimethoxy-2-[4-(N-fenethylkarbamoyl)piperidino]-chinazolin-hydrochloridu



K 2,0 g 4-amino-2-(4-karboxypiperidino)-6,7-dimethoxychinazolinu ve 100 ml dimethylformamidu se v přítomnosti molekulárního síta ($3 \cdot 10^{-10}$ m) při teplotě 70° přidá 2,0 g N,N'-karbonyldiimidazolu. Roztok se 2 hodiny míchá při teplotě 70°, pak se k němu přidá 1,0 g 2-fenylethylaminu, reakční směs se dalších 5 hodin zahřívá na 70°, pak se nechá přes noc stát při teplotě místnosti, načež se ještě 3 hodiny míchá při teplotě 70°. Po ochlazení se molekulární síto odfiltruje a důkladně se promyje chloroformem. Filtrát se spojí s chloroformovými podíly z promývání, získaný roztok se promyje vodou a po vysušení síranem sodným se od-

paří ve vakuu. Zbytek se vyjme minimálním objemem chloroformu, k roztoku se přidá etherický chlorovodík, vyloučený pevný produkt se odfiltruje a po promytí etherem se krystaluje ze směsi isopropanolu a methanolu. Získá se 0,81 g 4-amino-6,7-dimethoxy-2-[4-(N-fenethylkarbamoyl)piperidino]-chinazolin-hydrochloridu tajícího při 284 až 285°.

Analýza: pro $C_{24}H_{29}N_5O_3 \cdot HCl$

vypočteno:

61,1 % C, 6,4 % H, 14,8 % N,

nalezeno:

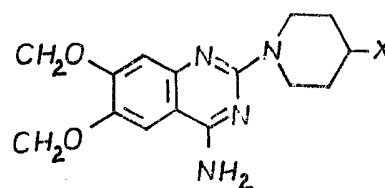
61,0 % C, 6,5 % H, 14,5 % N.

Příklady 2 až 25

Analogickým postupem jako v příkladu 1 se za použití vždy příslušného chinazolinu obsahujícího karboxylovou skupinu, N,N'-karbonyldiimidazolu a odpovídajícího aminu obecného vzorce R^1R^2NH jako výchozích látek získají níže uvedené sloučeniny. V příkladech 2 až 4, 7, 9 až 12, 16 a 22 až 25 se surový produkt čistí chromatografií na sil-

kagelu za použití směsi chloroformu a methanolu jako elučního činidla.

Sloučeniny připravené tímto způsobem jsou shrnuty do následujícího přehledu a odpovídají obecnému vzorci

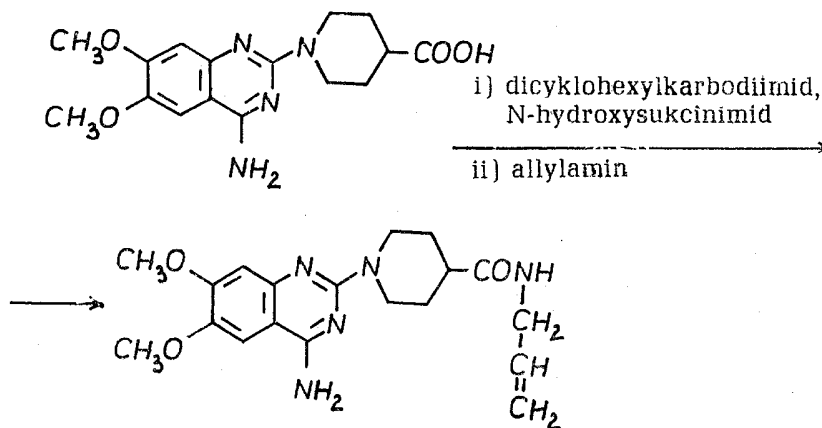


Příklad číslo	X	Izolovaná forma a teplota tání (°C)	Analýza (%)		
			nalezeno C	(vypočteno) H	(vypočteno) N
2	—CONHC ₂ H ₅	hydrochlorid- -hemihydrát 287 až 288	53,7 (53,4)	6,7 6,7	17,4 17,3
3	—CONHCH(CH ₃) ₂	hydrochlorid- -hemihydrát 281 až 282	54,6 (54,5)	6,9 7,0	16,9 16,7
4	—CONH.cyklopentyl	hydrochlorid- -hydrát 263 až 264	55,5 (55,6)	6,8 7,1	15,4 15,4
5		hydrochlorid > 300°	54,6 (54,9)	6,3 6,4	16,0 16,0
6	—CONHCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	dihydrochlorid-1 1/2 hydrát 244 až 245	47,5 (48,0)	6,4 6,7	16,5 16,8
7		hydrochlorid 242 až 243	56,7 (56,7)	7,2 7,1	16,9 16,5
8		hydrochlorid 238 až 239	61,8 (61,8)	6,3 6,6	14,1 14,4
9		hydrochlorid 219 až 220	58,1 (58,5)	7,5 7,6	15,6 15,5
10		hydrochlorid- -hemihydrát 238 až 239	54,6 (54,5)	7,0 7,0	16,5 16,7
11		hydrochlorid- -hemihydrát 254 až 255	59,6 (59,9)	6,3 6,5	14,8 14,6
12		hydrochlorid- -hemihydrát 247 až 249	56,6 (56,7)	7,0 7,0	15,6 15,7
13		hydrochlorid- -hemihydrát 256 až 257	53,3 (53,0)	6,6 6,8	18,0 17,7
14		volná báze 210 až 212	63,4 (63,8)	6,7 6,5	15,3 15,5
15		hemihydrát volné báze 252 až 255	56,8 (56,5)	6,7 6,9	19,5 19,8
16		hydrochlorid- -hemihydrát 239 až 241	56,0 (55,7)	6,6 6,8	16,7 16,3

Příklad číslo	13 X	Izolovaná forma a teplota tání [°C]	14 Analýza [%]		
			nalezeno C	(vypočteno) H	N
17		hydrochlorid- -hemihydrát 250 až 251	51,8 (51,9)	6,0 6,3	15,2 15,1
18		hydrochlorid- -hemihydrát 256 až 258	59,6 (59,8)	6,5 6,4	14,2 13,9
19		hydrochlorid- -hemihydrát 242 až 243	58,3 (58,4)	7,3 7,5	14,6 14,8
20		hydrochlorid 256 až 258	59,6 (59,8)	6,5 6,4	14,2 13,9
21		hydrochlorid- -hydrát 175 až 180	61,2 (61,9)	6,1 6,2	11,8 12,0
22		hydrochlorid- -hemihydrát 195 až 198	60,1 (60,2)	6,7 6,9	13,0 13,0
23		hydrochlorid 210 až 213	61,0 (61,4)	6,6 6,5	13,7 13,3
24	$-\text{CONH}(\text{CH}_2)_3\text{Cl}$	hydrát volné báze 251 až 253	53,6 (53,6)	6,4 6,6	16,7 16,4
25	$-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OC}_2\text{H}_5$	hydrochlorid- -hemihydrát 255 až 258	53,6 (53,5)	6,8 7,0	15,8 15,6

Příklad 26

Příprava 4-amino-2-[4-(N-allylkarbamoyl)-
piperidino]-6,7-dimethoxychinazolin-
-hydrochloridu



2,3 g 4-amino-2-[4-karboxypiperidino]-6,7-dimethoxychinazolinu, 1,4 g dicyklohexylkarbodiimidu a 0,8 g N-hydroxysukcinimidu se v suchém dimethylformamidu 2 hodiny míchá při teplotě 60°. K výsledné suspenzi se přidá 0,4 g allylaminu a v zahřívání na 60° se pokračuje ještě 6 hodin. K ochlazené směsi se přidá nejprve 50 ml 5 N kyseliny chlorovodíkové a pak 50 ml chloroformu. Výsledná směs se protřepe a fáze se oddělí. Vodná fáze se 5 N roztokem hydroxidu sodného zalkalizuje na pH 12 a extrahuje se dvakrát vždy 50 ml chloroformu. Chloroformový extrakt se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu. Získá se 1,4 g žlutého pryskyřičnatého zbytku, který se vyjme minimálním množstvím isopropanolu a do roztoku se až do mírného nadbytku uvádí suchý plynný chlorovodík. Překrystalováním produktu ze směsi ethylacetátu a methanolu se získá 0,6 g čistého 4-amino-2-[4-(N-allylkarbamoyl)piperidino]-6,7-dimethoxychinazolin-hydrochlorid-hemihydrátu o teplotě tání 277°.

Analýza: pro $C_{19}H_{25}N_5O_3 \cdot HCl \cdot 1/2 H_2O$

vypočteno:

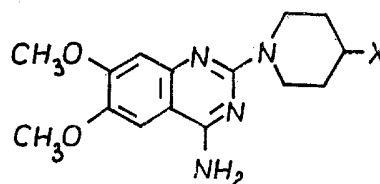
54,6 % C, 6,6 % H, 16,8 % N,

nalezeno:

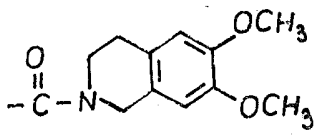
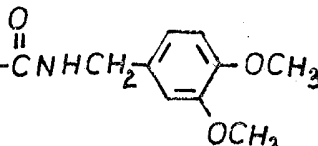
54,9 % C, 6,5 % H, 16,9 % N.

Příklady 27 až 37

Analogickým způsobem jako v předchozím příkladu se vždy z odpovídajícího piperidinochinazolinu obsahujícího karboxylovou skupinu, N-hydroxysukcinimidu, dicyklohexylkarbodiimidu a příslušného aminu obecného vzorce R^1R^2NH získají následující sloučeniny:



Příklad číslo	X	Izolovaná forma a teplota tání (°C)	Analýza (%)		
			nalezeno C	(vypočteno) H	N
27		hydrochlorid- -hemihydrát 270 až 272	55,5 (55,7)	6,6 6,8	16,3 16,3)
28		oxalát-monohydrát 242°	53,5 (53,5)	5,8 6,3	14,4 14,2)
29		oxalát . 1/4 H2O 249 až 250	54,3 (54,4)	5,5 5,5	14,7 15,1)
30		hydrochlorid- -monohydrát 260°	57,4 (57,0)	6,2 6,4	13,6 13,8)
31		hydrochlorid- -monohydrát 241 až 242	57,8 (57,7)	6,3 6,6	13,8 13,5)
32		hydrochlorid- -seskvihydrát 250 až 251 (jihne při 180°)	54,9 (55,1)	5,9 6,5	13,0 12,9)
33		hydrochlorid- -dihydrát 250 až 251	56,8 (56,7)	6,2 6,8	13,8 13,8)
34		hydrochlorid- -seskvihydrát 215 až 216	53,2 (53,2)	5,9 5,8	13,6 13,5)
35		hydrochlorid- -hemihydrát 290 až 292	59,6 (59,9)	6,6 6,5	14,7 14,6)

Příklad číslo	X	Izolovaná forma a teplota tání [°C]	Analýza (%)		
			nalezeno	{vypočteno}	
			C	H	N
36		hydrochlorid- -dihydrát 210 až 212	56,3 (55,9)	6,2 6,6	12,3 12,1)
37		hydrochlorid- -hemihydrát 266 až 267	57,1 (57,0)	6,3 6,3	13,6 13,3)

Příklad 38

Příprava 4-amino-2-[4-(N-n-butylkarbamoylmethyl)piperidino]-6,7-dimethoxychinazolin-hydrochloridu

3,0 g 4-amino-2-[4-karboxymethylpiperidino]-6,7-dimethoxychinazolinu, 1,83 g N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu a 1,04 g N-hydroxysukcinimidu se v 50 ml suchého dimethylformamidu 2 hodiny míchá při teplotě 70°, pak se přidá 10 ml n-butylaminu, reakční směs se 4 hodiny míchá při teplotě 50°, načež se ochladí a zfiltruje. K filtrátu se přidá 50 ml 5 N roztoku kyseliny chlorovodíkové a směs se extrahuje třikrát vždy 50 ml chloroformu. Chloroformový extrakt se vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Olejovitý zbytek se vyjme 10 ml 2 N kyseliny chlorovodíkové a protřepe se s ethylacetátem. Vodná fáze se oddělí, přidáním roztoku hydroxidu sodného se zalikalizuje na pH 11 a extrahuje se třikrát vždy 20 ml chloroformu. Chloroformový extrakt se vysuší a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Zbytek se rozmíchá s dioxanem, směs se zfiltruje a filtrát se odpaří ve vakuu. Získaný produkt se chromatografuje na 100 g silikagelu, který se vymývá nejprve chloroformem a pak směsí chloroformu a methanolu (30 : 1). Frakce obsahující žádaný produkt se spojí, zahustí se, zbytek se rozpustí v chloroformu a přidáním etherického chlorovodíku se převede na hydrochlorid. Po překrystalování ze směsi methanolu a dioxanu se získá 0,25 g 4-amino-2-[4-(N-n-butylkarbamoylmethyl)piperidino]-6,7-dimethoxychinazolin-hydrochlorid-hemihydrátu o teplotě tání 238 až 239°.

Analýza: pro $C_{21}H_{31}N_5O_3 \cdot HCl \cdot 1/2 H_2O$

vypočteno:

56,4 % C, 7,4 % H, 15,7 % N,

nalezeno:

56,5 % C, 7,3 % H, 15,4 % N.

Příklad 39

Příprava 4-amino-6,7-dimethoxy-2-[4-(N-/2,2-dimethylpropyl)-

karbamoylmethyl)piperidino]-chinazolin-hydrochloridu

3,0 g 4-amino-2-[4-(karboxymethyl)piperidino]-6,7-dimethoxychinazolinu, 1,83 g N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu a 1,04 g N-hydroxysukcinimidu se v suchém dimethylformamidu 2,5 hodiny míchá při teplotě 70°, načež se přidá 0,78 g 2,2-dimethylpropylaminu a směs se 4 hodiny míchá při teplotě 50°. Ochladená reakční směs se zfiltruje a filtrát se zahusí ve vakuu. Odparek se vyjme 50 ml chloroformu, extrahuje se roztokem kyselého uhličitánu sodného, organická vrstva se vysuší síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Zbytek se chromatografuje na 120 g silikagelu, který se vymývá nejprve chloroformem a pak směsí chloroformu a methanolu (20 : 1). Frakce obsahující žádaný produkt se spojí, zahustí se, zbytek se rozpustí v chloroformu a přidáním etherického chlorovodíku se převede na hydrochlorid. Překrystalováním pevného materiálu nejprve ze směsi methanolu a dioxanu a potom ze směsi methanolu a acetonitrilu se získá 0,45 g 4-amino-6,7-dimethoxy-2-[4-(N-/2,2-dimethylpropyl)karbamoylmethyl)piperidino]chinazolin-hydrochlorid-hemihydrátu o teplotě tání 228 až 231°.

Analýza: pro $C_{22}H_{33}N_5O_3 \cdot HCl \cdot 1/2 H_2O$

vypočteno:

57,3 % C, 7,7 % H, 15,2 % N,

nalezeno:

57,3 % C, 7,8 % H, 15,3 % N.

Příklad 40

Příprava 4-amino-6,7-dimethoxy-2-[4-(N-n-propylkarbamoyl)piperidino]-chinazolin-hydrochloridu

Tento produkt se připraví z 4-amino-2-[4-karboxypiperidino]-6,7-dimethoxychinazolinu a n-propylaminu analogickým postupem jako v předcházejícím příkladu s tím, že se neprovádí chromatografické čištění. Žádaný hydrochlorid-hemihydrát se překrystaluje nejprve ze směsi methanolu a isopro-

panolu a pak z ethanolu, a má teplotu tání 263 až 264°.

Analýza: pro $C_{19}H_{27}N_5O_3 \cdot HCl \cdot 1/2 H_2O$

vypočteno:

54,5 % C, 7,0 % H, 16,7 % N,

nalezeno:

54,4 % C, 6,6 % H, 16,8 % N.

Následující přípravy, v nichž jsou všechny teploty udávány ve stupních Celsia, ilustrují přípravu některých výchozích materiálů používaných v předcházejících příkladech.

Příprava A

Příprava 4-amino-2-(4-karboxypiperidino)-6,7-dimethoxychinazolin-monohydrátu

Shora uvedená sloučenina, tající při 295°, se připraví reakcí 4-amino-2-chlor-6,7-dimethoxychinazolinu s 4-karboxypiperidinem.

Analýza: pro $C_{16}H_{20}N_4O_4 \cdot H_2O$

vypočteno:

54,8 % C, 6,4 % H, 16,0 % N,

nalezeno:

54,9 % C, 6,0 % H, 16,1 % N.

Příprava B

Příprava 4-amino-2-(4-karboxymethylpiperidino)-6,7-dimethoxychinazolin-hydrochloridu

17,3 g 4-amino-2-chlor-6,7-dimethoxychinazolinu, 12,0 g hydrochloridu piperidin-4-octové kyseliny a 200 ml triethylaminu se v 500 ml n-butanolu 20 hodin zahřívá za míchání k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí na 0 až 4°, vyloučený produkt se odfiltruje, rozmíchá se se 100 ml acetonu, směs se zfiltruje, pevný materiál se rozmíchá se 100 ml chloroformu, načež se odfiltruje a promyje etherem. Získá se 19,0 g 4-amino-2-(4-karboxymethylpiperidino)-6,7-dimethoxychinazolin-hydrochloridu. Vzorek produktu taje po překrystalování z kyseliny octové při 250 až 252°.

Analýza: pro $C_{17}H_{22}N_4O_4 \cdot HCl$

vypočteno:

53,3 % C, 6,1 % H, 14,6 % N,

nalezeno:

53,1 % C, 6,4 % H, 14,2 % N.

Příprava C

Příprava 4-amino-2-[4-(2-karboxyethyl)piperidino]-6,7-dimethoxychinazolin-hydrochloridu

24,9 g 4-amino-2-chlor-6,7-dimethoxychina-

zolinu a 20 g hydrochloridu 3-(4-piperidinyl)propionové kyseliny se v 1000 ml n-butanolu 20 hodin zahřívá za míchání k varu pod zpětným chladičem. Horká suspenze se zfiltruje a nerozpustný materiál se odloží. Filtrát se ochladí ve vodě s ledem, vyloučený pevný produkt se odfiltruje a filtrát se odpaří ve vakuu. Pevný zbytek se spojí s vyloučeným pevným produktem a krystaluje se z isopropanolu. Získá se 27,0 g 4-amino-2-[4-(2/n-butoxykarbonyl)ethyl]piperidino]-6,7-dimethoxychinazolin-hydrochloridu o teplotě tání 250 až 252°.

Analýza: pro $C_{22}H_{32}N_4O_4 \cdot HCl$

vypočteno:

58,3 % C, 7,3 % H, 12,4 % N,

nalezeno:

58,0 % C, 7,3 % H, 12,5 % N.

20 g tohoto n-butylesteru se v 50 ml methanolu a 50 ml 5N roztoku hydroxidu sodného 4 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Organické rozpouštědlo se odpaří, vodný zbytek se okyslí 2N kyselinou chlorovodíkovou a ochladí se. Vysrážený pevný materiál se odfiltruje, vysuší se, rozmíchá se s etherem a znovu se odfiltruje. Získá se 17,9 g 4-amino-2-[4-(2-karboxyethyl)piperidino]-6,7-dimethoxychinazolin-hydrochloridu. Vzorek produktu taje po překrystalování nejprve z vody a pak z dimethylformamidu při 238 až 241°.

Analýza: pro $C_{18}H_{24}N_4O_4 \cdot HCl$

vypočteno:

54,5 % C, 6,4 % H, 14,1 % N,

nalezeno:

54,2 % C, 6,3 % H, 14,3 % N.

Příklad D

A. Příprava ethyl-2-(1-acetylpiperidin-4-oxy)fenylacetátu

K suspenzi 25 g natriumhydridu (50% disperze v minerálním oleji) ve 150 ml dimethylformamidu a 10 ml dimethoxyethanu se za míchání pozvolna přidá 27,5 g N-acetyl-4-hydroxypiperidinu ve 100 ml suchého dimethylformamidu. Výsledná suspenze se 3 hodiny míchá při teplotě místnosti, načež se k ní za chlazení vodou s ledem pozvolna přidá 45 g 2-bromfenyloctové kyseliny ve 250 ml dimethylformamidu. Reakční směs se 20 hodin míchá při teplotě místnosti, načež se k ní přidá isopropanol a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Odparek se vyjme vodou, okyslí se 2N kyselinou chlorovodíkovou na pH 1 a extrahuje se čtyřikrát 300 ml chloroformu.

Spojené chloroformové extrakty se promyjí vodou a roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Zbytek se ve 450

mililitrech bezvodého ethanolu 8 hodin zahřívá s 9 ml koncentrované kyseliny sírové k varu pod zpětným chladičem. Ochladený roztok se opatrně neutralizuje vodným roztokem uhličitanu sodného a organické rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Vodný odpařek se zalkalizuje roztokem uhličitanu sodného na pH 10 a dvakrát se extrahuje chloroformem. Spojené chloroformové extrakty se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu. Destilací zbytku se získá 37,2 g ethyl-2-[1-acetylpiperidin-4-oxyl]fenylacetátu vroucího při 190 až 194°/24 Pa.

Analýza: pro $C_{17}H_{23}NO_4$

vypočteno:

66,9 % C, 7,6 % H, 4,6 % N,

nalezeno:

66,4 % C, 7,8 % H, 4,5 % N.

B. Příprava hydrochloridu 2-[piperidin-4-oxyl]fenyloctové kyseliny

10,0 g ethyl-2-[1-acetylpiperidin-4-oxyl]fenylacetátu se v 50 ml methanolu a 30 ml 5N roztoku hydroxidu sodného 5 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Organické rozpouštědlo se odpaří ve vakuu, vodný zbytek se okyslí roztokem kyseliny chlorovodíkové na pH 2 a zfiltruje se. Filtrát se odpaří ve vakuu, odpařek se rozmíchá s toluenem a znovu se odpaří ve vakuu. K zbytku se přidá 50 ml isopropanolu, směs se zfiltruje a pevný materiál se promyje isopropanolem. Filtrát se spojí s kapalinami z promývání a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Zbytek se trituruje s acetone, bílý pevný produkt se odfiltruje a krystaluje se z isopropanolu. Získá se 5,05 g hydrochloridu 2-[piperidin-4-oxyl]fenyloctové kyseliny o teplotě tání 180 až 182°.

Analýza: pro $C_{13}H_{17}NO_3 \cdot HCl$

vypočteno:

57,5 % C, 6,7 % H, 5,2 % N,

nalezeno:

57,4 % C, 6,8 % H, 5,5 % N.

C. Příprava 4-amino-2-[4-(1-karboxy-1-fenylmethoxy)piperidino]-6,7-dimethoxychinazolinu

4,8 g 4-amino-2-chlor-6,7-dimethoxychinazolinu, 4,9 g hydrochloridu 2-(piperidin-4-oxyl]fenyloctové kyseliny a 5 ml triethylaminu se ve 100 ml n-butanolu 20 hodin za-

hřívá k varu pod zpětným chladičem. Směs se ochladí, vyloučený pevný materiál se odfiltruje a promyje se etherem. Vzorek tohoto pevného materiálu (0,7 g) se překrystaluje z kyseliny octové a výsledný pevný produkt se promyje etherem. Získá se 0,56 g 4-amino-2-[4-(1-karboxy-1-fenylmethoxy)piperidino]-6,7-dimethoxychinazolin-acetátu tajícího při 271 až 274°.

Analýza: pro $C_{23}H_{26}N_4O_5 \cdot CH_3CO_2H$

vypočteno:

60,2 % C, 6,1 % H, 11,2 % N,

nalezeno:

60,0 % C, 6,0 % H, 11,3 % N.

Zbýlý produkt se suspenduje v horkém isopropanolu, směs se zfiltruje a pevný produkt se promyje isopropanolem a etherem. Získá se 6,46 g 4-amino-2-[4-(1-karboxy-1-fenylmethoxy)piperidino]-6,7-dimethoxychinazolinu.

Příprava E

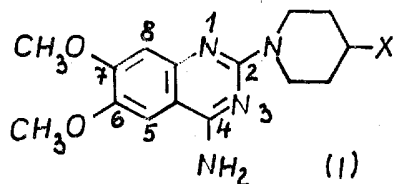
Příprava mono-N-(methansulfonyl)ethylen-diaminu

K roztoku 15 g mono-N-acetylethylen-diaminu a 15 ml triethylaminu ve 25 ml suchého chloroformu se za míchání při teplotě 0° přikape 16,8 g methansulfonylchloridu ve 25 ml suchého chloroformu. Výsledný roztok se 60 hodin míchá při teplotě místnosti, načež se reakční směs extrahuje třikrát vždy 50 ml vody. Spojené vodné frakce se protřepou s chloroformem, oddělí se, vodný podíl se odpaří ve vakuu, zbytek se rozpustí ve 100 ml methanolu a 50 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové a směs se 12 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se rozpustí ve vakuu a zbytek se povaří s methanolem k varu pod zpětným chladičem. Nerozpustný pevný materiál se odfiltruje a odloží. Filtrát se odpaří ve vakuu a zbytek se zahřeje s chloroformem k varu pod zpětným chladičem. Po oddekan-tování rozpouštědla se získá hydrochlorid N-monomethansulfonylethylen-diaminu ve formě polotuhé látky obsahující rovněž triethylamin-hydrochlorid. Získaný produkt se bez dalšího čištění používá k přípravě produktu postupem podle příkladu 18.

Aminy používané v předchozích příkladech jsou známé, s výjimkou aminu používaného v příkladu 18, jehož příprava je popsána výše.

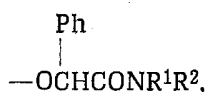
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových derivátů 4-amino-2-piperidinochinazolinu, obecného vzorce I



ve kterém

X znamená zbytek obecného vzorce



kde

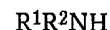
m má hodnotu 0, 1 nebo 2,

Ph představuje fenylovou skupinu,

R¹ znamená atom vodíku a

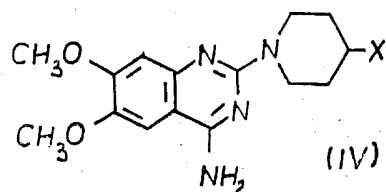
R² představuje alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, substituovanou fenylovou skupinou, monosubstituovanou či disubstituovanou fenylovou skupinou, cykloalkylovou skupinou se 3 až 7 atomy uhlíku, halogenem, hydroxyskupinou, alkoxykupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, alkenylovou skupinou se 2 až 6 atomy uhlíku, alkinylovou skupinou se 2 až 6 atomy uhlíku, alkoxykarbonylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxylové části nebo fenoxyskupinou, přičemž substituenty shora uvedené fenylové skupiny jsou vybrány ze skupiny zahrnující alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykupiny s 1 až 6 atomy uhlíku a atomy halogenů, nebo zbytkem vzorce $-\text{NR}^3\text{R}^4$, kde každý ze symbolů R³ a R⁴ znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkanoylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku s tím, že kterýkoli z atomů kyslíku, dusíku nebo halogenu ve zbytku R² je oddělen nejméně 2 atomy uhlíku od dusíkového atomu, na který je navázán zbytek R², nebo

R¹ a R² spolu s dusíkovým atomem, na který jsou navázány, tvoří morfolinoskupinu, nebo 1,2,3,4-tetrahydroisochinolonylovou skupinu, popřípadě substituovanou na benzenovém kruhu dvěma alkoxykupinami s 1 až 6 atomy uhlíku, a jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se amin obecného vzorce



ve kterém

R¹ a R² mají shora uvedený význam, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce IV



ve kterém

X' znamená zbytek vzorce $(\text{CH}_2)_m\text{COOH}$ nebo

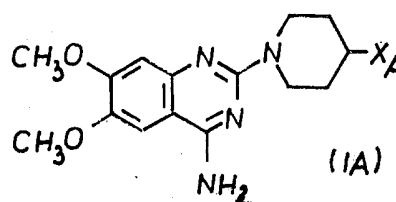


kde

m a Ph mají výše uvedený význam, nebo s funkčním ekvivalentem této sloučeniny působícím jako acylační činidlo a získaný produkt obecného vzorce I se popřípadě převede reakcí s netoxickou kyselinou na farmaceuticky upotřebitelnou adiční sůl s kyselinou.

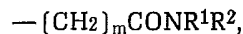
2. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že se jako funkční ekvivalent, působící jako acylační činidlo, použije chlorid či bromid, aktivovaný ester, smíšený anhydrid nebo imidazolid kyseliny obecného vzorce IV.

3. Způsob podle bodu 1, k výrobě sloučenin obecného vzorce IA



ve kterém

X_A znamená skupinu obecného vzorce



kde

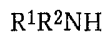
m má hodnotu 0, 1 nebo 2,

R¹ znamená atom vodíku a

R² představuje alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylovou skupinu se 3 až 7 atomy uhlíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, substituovanou fenylovou skupinou, monosubstituovanou či disubstituovanou fenylovou skupinou, cykloalkylovou skupinou se 3 až 7 atomy uhlíku, halogenem, hydroxyskupinou, alkoxykupinou s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenoxysku-

pinou, přičemž substituenty shora uvedené fenylové skupiny jsou vybrány ze skupiny zahrnující alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku a atomy halogenů, nebo zbytkem vzorce $-NR^3R^4$, kde každý ze symbolů R^3 a R^4 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkanoylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku s tím, že kterýkoli z atomů kyslíku, dusíku nebo halogenu ve zbytku R^2 je oddělen nejméně 2 atomy uhlíku od dusíkového atomu, na který je navázán zbytek R^2 , nebo

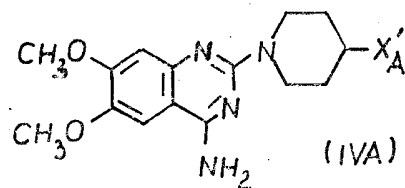
R^1 a R^2 spolu s dusíkovým atomem, na který jsou navázány, tvoří morfolinoskupinu nebo 1,2,3,4-tetrahydroisochinolylovou skupinu, popřípadě substituovanou na benzenovém kruhu dvěma alkoxy skupinami s 1 až 6 atomy uhlíku, a jejich farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami, vyznačující se tím, že se amin obecného vzorce



ve kterém

R^1 a R^2 mají v tomto bodu uvedený vý-

znam, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce IVA



ve kterém

X_A' znamená skupinu obecného vzorce $(CH_2)_mCOOH$, kde

m má shora uvedený význam, nebo s funkčním ekvivalentem této sloučeniny působícím jako acylační činidlo, a získaný produkt obecného vzorce IA se popřípadě převede reakcí s netoxickou kyselinou na svoji farmaceuticky upotřebitelnou adiční sůl s kyselinou.

4. Způsob podle bodu 3 vyznačující se tím, že se jako funkční ekvivalent působící jako acylační činidlo použije chlorid, bromid, aktivovaný ester, smíšený anhydrid nebo imidazolid sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce IVA.