



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

203172
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 405/14

(22) Přihlášeno 13 09 77
(21) [PV 5951-77]
(32) (31) (33) Právo přednosti od 20 09 76
(724707) Spojené státy americké
(40) Zveřejněno 30 05 80
(45) Vydáno 15 10 83

(72)
Autor vynálezu HAMMEN PHILIP DIETRICH, EAST LYME (Sp. st. a.)
(73)
Majitel patentu PFIZER INC., NEW YORK (Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby 2-(4-furoylpiperazin-1-yl)-4-amino-6,7-dimethoxychinazolinových derivátů

1

Vynález se týká nového způsobu výroby 2-(4-furoylpiperazin-1-yl)-4-amino-6,7-dimethoxychinazolinových derivátů s hypotenzivním účinkem, jejichž použití bylo popsáno v US patentu č. 3 511 836. Tyto látky snižují krevní tlak u savců se zvýšeným krevním tlakem.

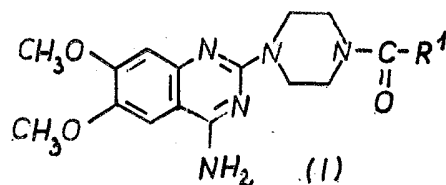
V US pat. číslo 3 511 836 je popsáno několik způsobů výroby 2-(4-substituovaných piperazin-1-yl)-4-amino-6,7-dimethoxychinazolinových derivátů. Například jde o reakci 2-chlor-4-amino-6,7-dimethoxychinazolinu s příslušně 1-substituovaným piperazinem, o reakci 2-(4-substituovaného piperazin-1-yl)-4-chlor-6,7-dimethoxychinazolinu s amoniakem nebo po alkylaci, alkanoylaci, aroylaci nebo alkoxykylaci 2-(1-piperaziny)-4-amino-6,7-dimethoxychinazolinu. V US patentu číslo 3 669 968 je popsán způsob výroby 2-(4-substituovaných piperazin-1-yl)-4-amino-6,7,8-trimethoxychinazolinů reakcí 2-chlor-4-amino-6,7,8-trimethoxychinazolinu a příslušným 1-substituovaným piperazinem.

V US patentu číslo 3 935 213 jsou popsány postupy, jimiž je možno získat 2-(4-substituované piperazin-1-yl)-4-amino-6,7-dimethoxychinazolinové deriváty několika způsoby: 1) reakcí příslušného 4,5-dimethoxy-substituovaného nebo 3,4,5-trimethoxy-substituovaného 2-aminobenzonitrilu s některými 1,4-disubstituova-

2

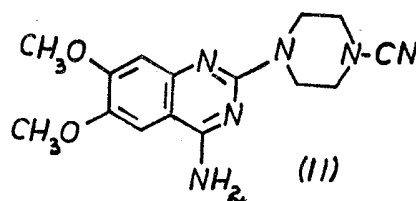
nými piperaziny a 2) reakcí příslušného 4,5-dimethoxy- nebo 3,4,5-trimethoxy-substituovaného 2-aminobenzamidinu s 1,4-disubstituovaným piperazinem. Tímto způsobem je možno získat i odpovídající 6,7,8-trimethoxychinazolinové deriváty.

Předložený způsob výroby 2-(4-furoylpiperazin-1-yl)-4-amino-6,7-dimethoxychinazolinových derivátů obecného vzorce I



kde

R¹ znamená 2-furyl, se vyznačuje tím, že se uvede v reakci 1 mol sloučeniny vzorce II



s 1 až 3 moly sloučeniny obecného vzorce



kde

R^1 znamená 2-furyl, za bezvodých podmínek za přítomnosti organického rozpouštědla, inertního za reakčních podmínek při teplotě -80 až $65^\circ C$ s následnou hydrolýzou takto vzniklé reakční směsi.

Výhoda způsobu podle vynálezu spočívá především v tom, že jej lze provádět za výhodných podmínek. Známé způsoby vyžadují použití teplot až $160^\circ C$ a ve většině případů je nutno pracovat pod tlakem.

Způsob podle vynálezu je velmi výhodný zejména k výrobě 2-[4-(2-furoyl)piperazin-1-yl]-4-amino-6,7-dimethoxychinazolinu, který je znám pod běžným názvem Prazosin. Prazosin má léčebné použití u lidí, jak bylo popsáno v publikaci Cohen, *Jornal of Clinical Pharmacology*, **10**, 408 (1970).

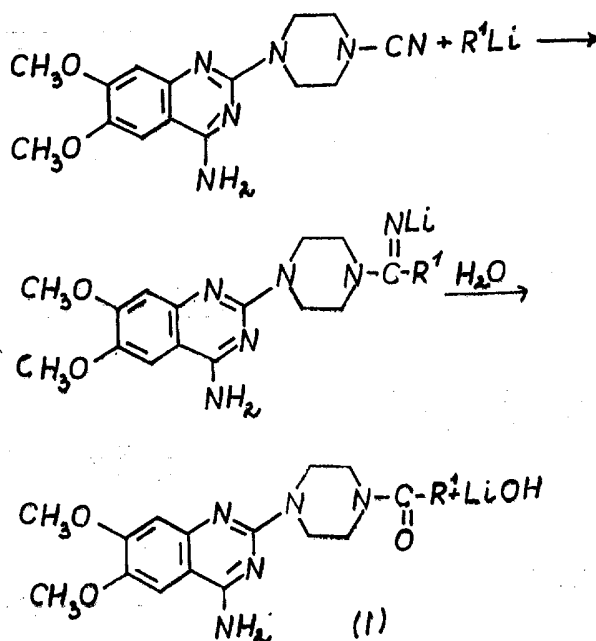
Vhodné rozpouštědlo je takové, které rozpustí nebo disperguje reakční složky, avšak

neovlivní nepříznivě ani reakční složky, ani výtěžek reakce. Příkladem vhodných rozpouštědel jsou ethery, například diethylether, diisopropylether, di-n-butylether, methylisobutylether, tetrahydrofuran, tetrahydropyran, dioxan, ethylenglykoldimethylether, diethylenglykoldimethylether a anisol, uhlovodíky jako hexan, heptan, cyklohexan, 1-dekan, benzen a xylen a terciární aminy jako triethylamin a směsi těchto rozpouštědel.

Reakci je možno provádět v širokém teplotním rozmezí, je však výhodné užít rozmezí -80 až $65^\circ C$. Zvláště výhodnou teplotou je -60 až $-20^\circ C$.

Doba, již je zapotřebí k přezkoušení reakce, závisí na různých faktorech. Reakce je obvykle ukončena během několika minut až několika hodin. Je samozřejmé, že při nižší teplotě trvá reakce déle a při vyšší teplotě je ukončena dříve.

Při reakci se vytváří meziprodukt, který se hydrolyzuje za vzniku žádaného produktu obecného vzorce I. Reakce je znázorněna následujícím reakčním schématem.



Při následné hydrolýze se rovněž rozloží jakýkoli zbytek reakčního činidla vzorce R^1Li .

Hydrolýzu je možno provádět vodou za vzniku alkalické směsi, nebo je možno ji provádět přidáním zředěného vodného roztoku kyseliny, například kyseliny chlorovodíkové, sírové, fosforečné a octové nebo vodných roztoků kyselých solí, jako jsou chlorid amonný, bromid amonný, hydrofosforečnan amonný, dihydrofosforečnan amonný, dihydrofosforečnan sodný, a triethylaminhydrochlorid. Hydrolýzu je možno provádět při širokém teplotním rozmezí, například při teplotě -20 až $100^\circ C$. Pro jednoduchost se

však hydrolýza obvykle provádí při teplotě místnosti nebo v blízkosti této teploty. V tomto případě je často žádoucí reakční směs chladiť v průběhu přidávání vody, vodného roztoku kyseliny nebo vodného roztoku soli, protože hydrolýza je v některých případech exothermní.

Doba, již je zapotřebí k hydrolýze reakční směsi, je nepřímo závislá na teplotě. Při teplotě místnosti nebo v blízkosti této teploty je hydrolýza obvykle ukončena v několika minutách až ve 2 hodinách.

Po skončení hydrolýzy se reakční směs zpracovává běžným způsobem, který je odborníkům znám. Například při použití kyse-

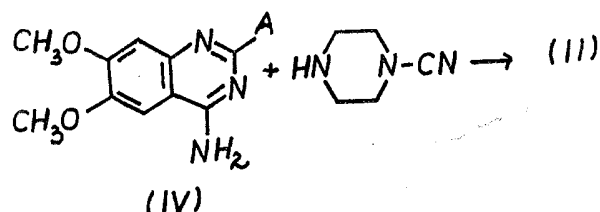
lé hydrolýzy se vodná vrstva extrahuje rozpouštědlem nemísitelným s vodou, jímž může být rozpouštědlo užitě k provádění reakce, nebo některé jiné rozpouštědlo jako chloroform, methylenchlorid ethylacetát, methylosobutylketon a podobně. Tato reextrakce odstraní neutrální materiál, protože výsledný produkt je rozpustný ve zředěném vodném roztoku kyseliny. Vodná fáze se pak alkalizuje například přidáním hydroxidu sodného, hydroxidu draselného nebo uhličitanu sodného a pak se znovu extrahuje, extrakty se odpaří na malý objem a vysráží se vhodným činidlem, například hexanem, heptanem nebo petroletherem. Vysrážený produkt se pak oddělí filtrací a je možno jej dále čistit standardními metodami, jako překrystalová-

ním nebo chromatografií na sloupci silikagelu. V případě, že se hydrolýza provádí pouze vodou, je výsledná směs alkalická a vodnou vrstvou je možno přímo extrahovat některým ze svrchu uvedených rozpouštědel a extrakty s obsahem produktu se pak zpracovávají stejně, jako po kyselé hydrolýze.

Reakční složka vzorce R^1Li se obvykle připravuje z halogenovaných sloučenin R^1X , v nichž X znamená atom chloru, bromu nebo jodu. Z těchto sloučenin se běžně dodává fenyllithiumbromid.

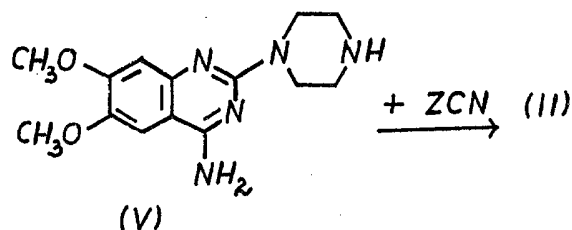
Sloučeniny obecného vzorce II, je možno získat způsobem A popsaným v US patentu číslo 3 511 836.

Způsob A:



(A = Cl nebo Br)

Způsob B:



(Z = Cl nebo Br)

V případě, že se užije způsobu A, uvede se v reakci 1-substituovaný piperazin, který je možno získat z obchodních zdrojů a sloučeniny vzorce IV v ekvimolárním množství za přítomnosti rozpouštědla, inertního za reakčních podmínek.

V případě, že se užije způsobu B, uvádí se v reakci sloučenina vzorce V s ekvimolárním množstvím sloučeniny vzorce ZCN za přítomnosti organického rozpouštědla, inertního za reakčních podmínek. Reakce se s výhodou provádí při teplotách -20 až $+50$ stupňů Celsia.

Vynález bude osvětlen následujícím příkladem.

Příklad

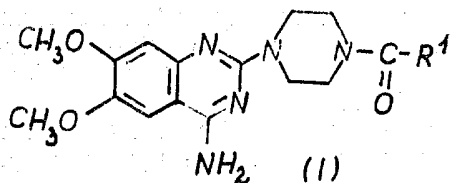
2-[4-(2-Furoyl)piperazin-1-yl]-4-amino-6,7-dimethoxychinazolin

Do baňky o obsahu 100 ml, opatřené teploměrem a sušicí trubicí se vnese 10 ml bezvodého tetrahydrofuranu a 0,5 ml (6,2 mmol) furanu. Roztok se zchladí na -20°C , načež se přidá 2,8 ml (6,2 mmol) *n*-butyllithia v hexanu. Výsledná světlehnědá směs se smísí se 400 mg 1,24 mmol 2-[4-kyanpiperazin-1-yl]-4-amino-6,7-dimethoxychinazolinu v roztoku ve 30 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Po skončení přidávání se reakční směs nechá zteplat na teplotu místnosti a pak se míchá přes noc. Pak se reakční směs smísí s 88 ml 2 N kyseliny chlorovodíkové, promyje se 100 ml chloroformu, pH se upraví na 10 vodným roztokem hydroxidu sodného a směs se extrahuje 2×100 ml chloroformu. Vodná fáze se zahustí ve vakuu na objem 2 ml a zfiltruje, čímž se získá 15 mg výsledné látky, bod tání 263 až 264°C . Spektrum v infračerveném světle a chromatografie na tenké vrstvě byly v souladu s autentickým vzorkem výsledné látky.

V případě, že byl svrchu uvedený postup opakován při použití ekvimolárního množství všech reakčních složek, tj. 6,2 mol 2-[4-kyanpiperazin-1-yl]-4-amino-6,7-dimethoxychinazolinu, byla získána výsledná látka ve výtěžku 37 %.

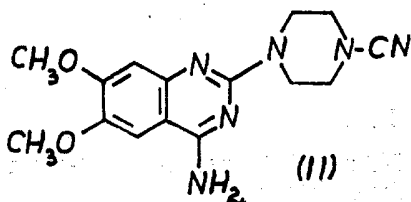
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby 2-(4-furoylpiperazin-1-yl)-4-amino-6,7-dimethoxychinazolinových derivátů obecného vzorce I



kde

R¹ znamená 2-furyl, vyznačující se tím, že se uvede v reakci 1 mol sloučeniny vzorce II



s 1 až 3 moly sloučeniny obecného vzorce

R¹Li,

kde

R¹ znamená 2-furyl, za bezvodých podmínek za přítomnosti organického rozpouštědla, inertního za reakčních podmínek při teplotě -80 až 65°C s následnou hydrolýzou takto vzniklé reakční směsi.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce provádí při teplotě -60 až -20°C .

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se užije ekvimolárního množství reakčních složek.