



Patent dodatkowy  
do patentu \_\_\_\_\_

Kl. 12p,10/01

Zgłoszono: 03.12.1970 (P. 150248)

Pierwszeństwo: 05.12.1969 Stany Zjednoczone  
Ameryki dla  
zastrz. 2—5  
26.08.1970 Szwecja dla  
zastrz. 1 i 6—13

MKP C07d 51/48

Zgłoszenie ogłoszono: 10.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 10.09.1975

CZYTELNIJA

Urzędu Patentowego  
Wzrostu 300 mm, 100 g

Twórcy wynalazku: Lloyd P. Gabel, William R. J. Simpson

Uprawniony z patentu: Sandoz A. G. Bazylea (Szwajcaria)

## Sposób wytwarzania 4-amino-6, 7, 8-trójalkoksychinazolin

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania 4-amino-6,7,8-trójalkoksychinazolin o wzorze 1, w którym Y, Y<sub>1</sub> i Y<sub>2</sub> mogą być takie same lub różne i oznaczają rodnik alkoksylowy o 1—3 atomach węgla, R i R<sub>1</sub> oznaczają atom wodoru, rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla albo grupy o wzorze 10, wzorze 11, lub wzorze 12, przy czym R<sub>2</sub> oznacza atom wodoru lub rodnik —(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>—CH<sub>3</sub> ewentualnie grupę —(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>—OH, n oznacza liczbę 1—6, zwłaszcza 3—5, m oznacza liczbę 0—4, y oznacza liczbę 1—4, a z oznacza liczbę 1—4, przy czym jednakże obecne są jedna, a najwyżej dwie grupy hydroksylowe, jeden z podstawników R i R<sub>1</sub> oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy, podczas gdy drugi oznacza grupę o wzorze 11, przy ewentualnie obecnej grupie o wzorze 11 podstawnik R<sub>2</sub> ma inne znaczenie niż atom wodoru, suma n i m nie przewyższa 6, a suma n i y nie jest większa od 7, albo w którym R i R<sub>1</sub> razem z atomem azotu tworzą grupę o wzorze 13, w którym z ma wyżej podane znaczenie.

Znane są z opisu patentowego St. Zjedn. Am. nr 3 449 489 4-aminoalkiloaminochinazoliny stosowane jako substancje czynne do wytwarzania preparatów farmaceutycznych. Wymienione tam związki różnią się jednak znacznie od związków otrzymywanych sposobem według wynalazku zarówno pod względem budowy strukturalnej, jak i pod względem działania farmakologicznego.

Sposób według wynalazku polega na tym, że

2

odpowiednio podstawioną w pozycji 4 6,7,8-trójalkoksychinazolinę o wzorze 2, w którym Y, Y<sub>1</sub> i Y<sub>2</sub> mają wyżej podane znaczenie, a Q oznacza atom chloru, bromu lub grupę —WZ, w której W oznacza atom tlenu lub siarki, a Z oznacza rodnik alkilowy, fenyłowy, lub benzyłowy, poddaje się reakcji z aminami o wzorze 3, w którym R i R<sub>1</sub> mają wyżej podane znaczenie.

Reakcję korzystnie prowadzi się w obojętnym rozpuszczalniku organicznym. Jako rozpuszczalniki stosuje się rozpuszczalniki aromatyczne, jak benzen, cykliczne etery, jak dioksan lub niższe alkanole, jak propanol, przy czym ostatni z wymienionych jest najkorzystniejszy. Ewentualnie można również stosować w nadmiarze związki o wzorze 3, jeśli ten jest cieczą w warunkach reakcji. Reakcję korzystnie prowadzi się w temperaturze 20—150°C, zwłaszcza 50—100°C, i w obecności środka wiążącego kwasy, na przykład węglanu sodowego.

Stosowane jako związki wyjściowe odpowiednio podstawione w pozycji 4 6,7,8-trójalkoksychinazoliny o wzorze 2 można otrzymać przez reakcję 6,7,8-trójalkoksychinazolin-4(3H)-onu o wzorze 4, w którym Y, Y<sub>1</sub> i Y<sub>2</sub> mają wyżej podane znaczenie, z typowym środkiem chlorującym lub bromującym, takim jak tlenochlorek fosforu lub tlenobromek fosforu, przy czym otrzymuje się 4-chloro-ewentualnie 4-bromo-6,7,8-trójalkoksychinazolinę o wzorze 2a, w którym Y, Y<sub>1</sub> i Y<sub>2</sub> mają wyżej podane znaczenie, a X' oznacza atom chloru lub

bromu, albo przez reakcję 4-chloro- ewentualnie 4-bromo-6,7,8-trójalkoksychinazoliny o wzorze 2a z pochodną hydroksylową o wzorze 5, w którym Z ma wyżej podane znaczenie, otrzymując podstawioną tlenem w pozycji 4 6,7,8-trójalkoksychinazolinę o wzorze 2b, w którym Y, Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub> i Z mają wyżej podane znaczenie, albo 6,7,8-trójalkoksychinazolino-4(3H)-tion o wzorze 6, w którym Y, Y<sub>1</sub> i Y<sub>2</sub> mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z pochodnymi chlorowcowymi o wzorze 7, w którym Z ma wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom chloru, bromu lub jodu, otrzymując tiopodstawioną w pozycji 4 6,7,8-trójalkoksychinazolinę o wzorze 2c, w którym Y, Y<sub>1</sub>, Y<sub>2</sub> i Z mają wyżej podane znaczenie.

Związki wyjściowe o wzorze 4 można otrzymać przez kondensację związków o wzorze 8, w którym Y, Y<sub>1</sub> i Y<sub>2</sub> mają wyżej podane znaczenie, z formamidem.

Reakcję prowadzi się w znany sposób, na przykład ogrzewając mieszaninę reakcyjną w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną.

Związki o wzorze 6 są znane albo można je otrzymać w znany sposób, na przykład przez reakcję związków o wzorze 4 z pięciosiarczkiem fosforu w obojętnym rozpuszczalniku organicznym.

Związki o wzorze 8 są znane albo można je otrzymać w znany sposób. Otrzymuje się je na przykład drogą redukcji związków o wzorze 9, w którym Y, Y<sub>1</sub> i Y<sub>2</sub> mają wyżej podane znaczenie. Reakcję prowadzi się w znany sposób, na przykład przez katalityczne owodornianie, na przykład w obecności katalizatora palladowego osadzonego na węglu.

Związki o wzorze 9 są znane albo można je otrzymać w znany sposób.

Związki o wzorze 1 są farmakologicznie czynne, dlatego można je stosować jako środki lecznicze. Działają one szczególnie obniżając ciśnienie krwi, a poza tym jako środki rozszerzające naczynia wieńcowe.

Związek podany niżej w przykładzie I działa dodatkowo przeciw arytmii. Stosowana dawka dzienna wynosi na przykład 20—600 mg, zwłaszcza stosuje się dawki 5—300 mg 2—4 razy dziennie lub w postaci o opóźnionym działaniu.

Podany niżej w przykładzie I związek wykazuje ponadto czynność przeciwko anginie, dlatego można go stosować jako środek przeciwko anginie oraz jako odpowiedni środek profilaktyczny. Stosowana przy tym dawka dzienna wynosi 2—150 mg, zwłaszcza aplikuje się dawki 0,5—75 mg 2—4 razy dziennie lub w postaci o opóźnionym działaniu.

Wymienione związki można stosować w postaci wolnych zasad lub w postaci ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami. Dopuszczalnymi solami addycyjnymi z kwasami są na przykład fumarany, maleiniany, metylosulfoniany, azotany lub siarczany.

Wymienione wyżej związki można podawać doustnie lub pozajelitowo i można podawać przebieżczo z typowymi substancjami pomocniczymi i dodatkowymi w celu otrzymania odpowiedniej postaci leczniczej. Odpowiednia tabletkę składa się na przykład z 25 mg związku o wzorze 1, na

przykład z 4-[3-dwu-(2-hydroksyetylo)-aminopropyl]amino-6,7,8-trójmetoksychinazoliny, 10 mg trąkantu, 197,5 mg laktozy, 25 mg skrobi kukurydzianej, 15 mg talku i 2,5 mg stearynianu magnezu.

Z powodu szczególnie korzystnego działania z farmakologicznego punktu widzenia szczególnie korzystny jest związek podany w przykładzie I.

Przykład I. 4-[3-dwu-(2-hydroksyetylo)-aminopropyl]amino-6,7,8-trójmetoksychinazolina.

a) benzoesan 2-amino-3,4,5-trójmetoksymetylowy.

Mieszaninę 39 g benzoesanu 2-nitro-3,4,5-trójmetoksymetylowego, 100 ml kwasu octowego i 2,5 g 5% palladu osadzonego na węglu wytrząsa się z wodorem w temperaturze 60°C w ciągu 25 godzin pod ciśnieniem 3,5 kg/cm<sup>2</sup>. Następnie odsącza się i zateża pod próżnią. Otrzymaną pozostałość rozdziela się pomiędzy chlorkiem metylenu a nadmiarem roztworu węglanu sodowego. Roztwór chlorku metylenu suszy się i odparowuje pod próżnią i po przedestylowaniu go (105°C 5 × 10<sup>-3</sup> mm) otrzymuje się benzoesan 2-amino-3,4,5-trójmetoksymetylowy w postaci oleju.

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

Roztwór 24,2 g benzoesanu 2-amino-3,4,5-trójmetoksymetylowego w 80 ml 99% formamidu ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w temperaturze wrzenia w ciągu 1,25 godziny. Mieszaninę reakcyjną chłodzi się, traktuje ją 200 ml wody z lodem, odsącza się ciało stałe, przemywa wodą i suszy, otrzymując 6,7,8-trójmetoksychinazolino-4(3H)-on o temperaturze topnienia 220—222°C.

c) 4-chloro-6,7,8-trójmetoksychinazolina.

Mieszaninę 11,6 g 6,7,8-trójmetoksychinazolino-4(3H)-onu i 40 ml tlenochlorku fosforu ogrzewa się w ciągu 20 minut pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę reakcyjną chłodzi się i w temperaturze 0°C dodaje się w nadmiarze rozcieńczony roztwór amoniaku. Wytrząsa się otrzymaną mieszaninę w temperaturze 0°C z 350 ml chloroformu, suszy fazę organiczną i przesącza przez żel krzemowy. Po usunięciu rozpuszczalnika pod próżnią otrzymuje się 4-chloro-6,7,8-trójmetoksychinazolinę o temperaturze topnienia 110°C.

d) 4-[3-dwu-(2-hydroksyetylo)aminopropyl]amino-6,7,8-trójmetoksychinazolina.

Mieszaninę 6 g 4-chloro-6,7,8-trójmetoksychinazoliny, 4,2 g 2-dwu-(2-hydroksyetylo)-aminopropylaminy i 3,5 g węglanu sodowego w ciągu 35 minut ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w 50 ml wrzącego izopropanolu.

Mieszaninę reakcyjną przesącza się, rozpuszczalnik usuwa się pod próżnią, a krystaliczną pozostałość przekrystalizowuje się z octanu etylowego, przy czym otrzymuje się 4-[3-dwu-(2-hydroksyetylo)aminopropyl]amino-6,7,8-trójmetoksychinazolinę o temperaturze topnienia 142—144°C.

Przykład II. Analogicznie jak w przykładzie I (jeśli nie podano inaczej) stosując odpowiednie produkty wyjściowe w odpowiedniej ilości otrzymuje się następujące związki:

a) 4-(6-hydroksyheksylo)amino-6,7,8-trójmetoksychinazolinę o temperaturze topnienia 143—144°C (krystalizacja z octanu etylowego)

b) 4-(5-hydroksypentylo)amino-6,7,8-trójmetoksy-

chinazolina o temperaturze topnienia 143—144°C (krystalizacja z octanu etylowego)

c) 4-(4-hydroksybutylo)amino-6,7,8-trójetoksychinazolina o temperaturze topnienia 174—174,5°C. (krystalizacja z octanu etylowego)

d) 4-[4-(2-hydroksyetylo)-1-piperazyno]-6,7,8-trójetoksychinazolina o temperaturze topnienia 100—102°C.

e) 4-(5-hydroksypentylo)amino-6,7,8-trójetoksychinazolina o temperaturze topnienia 109—110,5°C.

f) 4-[3-dwu-(2-hydroksyetylo)-aminopropilo]amino-6,7,8-trójetoksychinazolina o temperaturze topnienia 93—94°C.

g) 4-[3-dwu-(3-hydroksypropilo)aminopropilo]amino-6,7,8-trójetoksychinazolina o temperaturze topnienia 117—118°C

h) 4-[4-dwu-(2-hydroksyetylo)aminobutylo]amino-6,7,8-trójetoksychinazolina o temperaturze topnienia 159—160°C

i) 4-[(4-hydroksymetylo-5-hydroksy)-pentylo]amino-6,7,8-trójetoksychinazolina o temperaturze topnienia 155—160°C

j) 4-{N-metylo-N-[3-dwu-(2-hydroksyetylo)aminopropilo]amino}-6,7,8-trójetoksychinazolina o temperaturze topnienia 89—91°C

k) 4-dwu-(2-hydroksyetylo)amino-6,7,8-trójetoksychinazolina o temperaturze topnienia 110—113°C

l) 4-(2,3-dwuhydroksypropilo)amino-6,7,8-trójetoksychinazolina o temperaturze topnienia 185—186°C

m) 4-[2-dwu-(2-hydroksyetylo)aminoetylo]amino-6,7,8-trójetoksychinazolina o temperaturze topnienia 153—154°C.

#### Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 4-amino-6,7,8-trójetoksychinazolin o wzorze 1, w którym Y, Y<sub>1</sub> i Y<sub>2</sub> mogą być takie same lub różne i oznaczają rodnik alkoksylowy o 1—3 atomach węgla, R i R<sub>1</sub> oznaczają atom wodoru, rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla lub grupy o wzorze 10, o wzorze 11, lub o wzorze 12, przy czym R<sub>2</sub> oznacza atom wodoru lub rodnik -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-CH<sub>3</sub> lub -(CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-OH, n oznacza liczbę 1—6, zwłaszcza 3—5, m oznacza liczbę 0—4, y oznacza liczbę 1—4, a z oznacza liczbę 1—4, w którym jednakże obecna jest jedna, a najwyżej dwie grupy hydroksylowe, jeden z podstawników R i R<sub>1</sub> oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy, gdy inny stanowi grupę o wzorze 11, przy ewentualnej obecnej grupie o wzorze 11 podstawnik R<sub>2</sub> ma inne znaczenie niż atom wodoru, suma n i m nie przewyższa 6 i suma n i y nie jest większa od 7, albo w którym R i R<sub>1</sub> razem z atomem azotu tworzą grupę o wzorze 13, w którym z ma wyżej podane znaczenie, **znamienny tym**, że odpowiednio podstawioną w pozycji 4 6,7,8-trójetoksychinazolinę o wzorze 2, w którym Y, Y<sub>1</sub> i Y<sub>2</sub> mają wyżej podane znaczenie, a Q oznacza atom chloru, bromu lub grupę -WZ, przy czym W oznacza atom tlenu lub siarki, a Z oznacza rodnik alkilowy, fenyłowy lub benzylowy, poddaje się reakcji z aminami o wzorze 3, w którym R i R<sub>1</sub> mają wyżej podane znaczenie.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 4-[3-dwu-(2-hydroksy-

etylo)-aminopropilo]-amino-6,7,8-trójetoksychinazolin, 4-chloro-6,7,8-trójetoksychinazolinę poddaje się reakcji z 3-dwu-(2-hydroksyetylo)-aminopropiloaminą.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 4-(6-hydroksyheksylo)-amino-6,7,8-trójetoksychinazolin, 4-chloro-6,7,8-trójetoksychinazolinę poddaje się reakcji z 6-hydroksyheksyloaminą.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 4-(5-hydroksypentylo)-amino-6,7,8-trójetoksychinazolin, 4-chloro-6,7,8-trójetoksychinazolinę poddaje się reakcji z 5-hydroksypentyloaminą.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 4-(4-hydroksybutylo)-amino-6,7,8-trójetoksychinazolin, 4-chloro-6,7,8-trójetoksychinazolinę poddaje się reakcji z 4-hydroksybutyloaminą.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 4-[4-(2-hydroksyetylo)-1-piperazyno]-6,7,8-trójetoksychinazolin, 4-chloro-6,7,8-trójetoksychinazolinę poddaje się reakcji z 4-(2-hydroksyetylo)-1-piperazyną.

7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 4-(5-hydroksypentylo)-amino-6,7,8-trójetoksychinazolin, 4-chloro-6,7,8-trójetoksychinazolinę poddaje się reakcji z 5-hydroksypentyloaminą.

8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 4-[3-dwu-(2-hydroksyetylo)-aminopropilo]-amino-6,7,8-trójetoksychinazolin, 4-chloro-6,7,8-trójetoksychinazolinę poddaje się reakcji z 3-dwu-(2-hydroksyetylo)-aminopropiloaminą.

9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 4-[3-dwu-(3-hydroksypropilo)-aminopropilo]-amino-6,7,8-trójetoksychinazolin, 4-chloro-6,7,8-trójetoksychinazolinę poddaje się reakcji z 3-dwu-(3-hydroksypropilo)-aminopropiloaminą.

10. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 4-[4-dwu-(2-hydroksyetylo)-aminobutylo]-amino-6,7,8-trójetoksychinazolin, 4-chloro-6,7,8-trójetoksychinazolinę poddaje się reakcji z 4-dwu-(2-hydroksyetylo)-aminobutyloaminą.

11. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 4-[(4-hydroksymetylo-5-hydroksy)-pentylo]-amino-6,7,8-trójetoksychinazolin, 4-chloro-6,7,8-trójetoksychinazolinę poddaje się reakcji z (4-hydroksymetylo-5-hydroksy)-pentyloaminą.

12. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 4-{N-metylo-N-[3-dwu-(2-hydroksyetylo)-aminopropilo]-amino}-6,7,8-trójetoksychinazolin, 4-chloro-6,7,8-trójetoksychinazolinę poddaje się reakcji z N-metylo-N-[3-dwu-(2-hydroksyetylo)aminopropilo]-aminą.

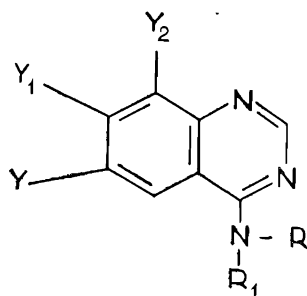
13. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 4-dwu-(2-hydroksyetylo)-amino-6,7,8-trójetoksychinazolin, 4-chloro-6,7,8-trójetoksychinazolinę poddaje się reakcji z (2-hydroksyetylo)-aminą.

14. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że

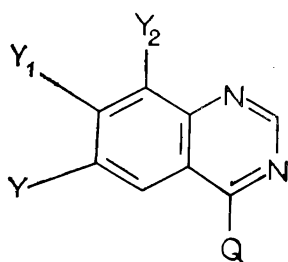
w przypadku wytwarzania 4-(2,3-dwuhydroksypropylo)-amino-6,7,8-trójetoksychinazoliny, 4-chloro-6,7,8-trójetoksychinazolinę poddaje się reakcji z 2,3-dwuhydroksypropyloaminą.

15. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że 5

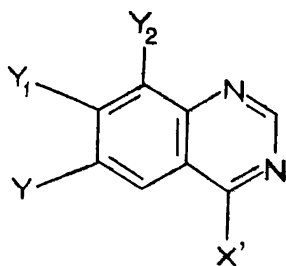
w przypadku wytwarzania 4-[2-dwu-(2-hydroksyetylo)-aminoetylo]-amino-6,7,8-trójetoksychinazoliny, 4-chloro-6,7,8-trójetoksychinazolinę poddaje się reakcji z 2-dwu-(2-hydroksyetylo)-aminoetyloaminą.



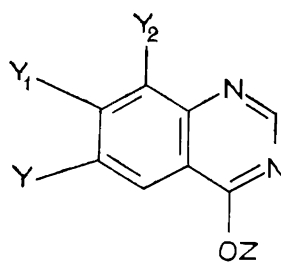
WZÓR 1



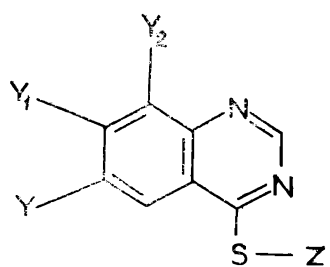
WZÓR 2



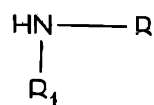
WZÓR 2a



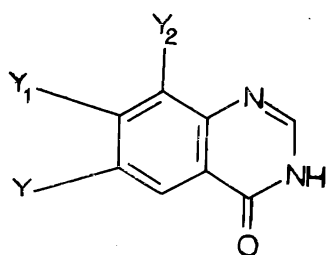
WZÓR 2b



WZÓR 2c

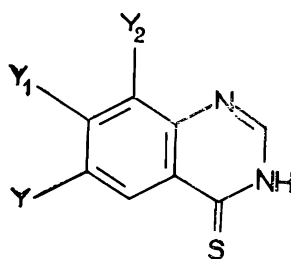


WZÓR 3



WZÓR 4

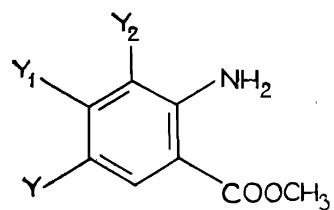
ZOH



WZÓR 5

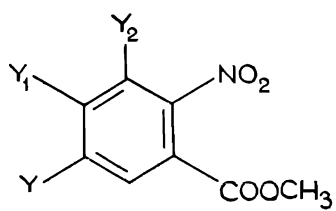
WZÓR 6

Zx

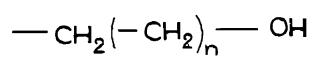


WZÓR 7

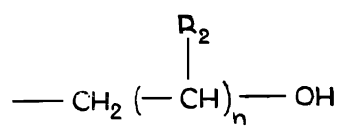
WZÓR 8



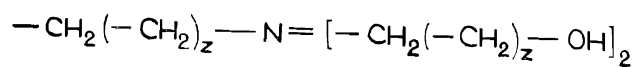
WZÓR 9



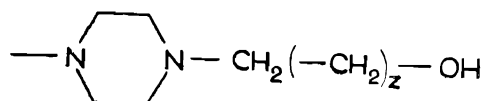
WZÓR 10



WZÓR 11



WZÓR 12



WZÓR 13