

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET  
KØBENHAVN

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 153878 B



(21) Patentansøgning nr.: 0959/79

(51) Int.Cl.<sup>4</sup> C 07 D 295/20

(22) Indleveringsdag: 08 mar 1979

(41) Alm. tilgængelig: 19 nov 1979

(44) Fremlagt: 19 sep 1988

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 18 maj 1978 US 907082

(71) Ansøger: \*PFIZER INC.; 235 East 42nd Street; New York; New York 10017, US

(72) Opfinder: Irving Maurice \*Goldman; US, Donald Ernest \*Kuhla; US, Constantine \*Sklavounos; US

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af 2<sup>1</sup>-methyl-2<sup>1</sup>-hydroxy-propyl-piperazin-1-carboxylatforbindelser

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

959-79

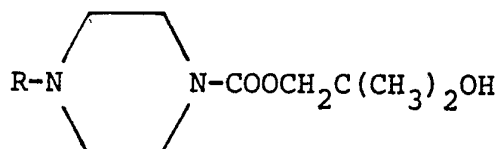
Fremstilling af 2<sup>1</sup>-methyl-2<sup>1</sup>-hydroxypropyl-4-(substitueret)-piperazin-1-carboxylatforbindelser ved omsætning af en kun ved det ene N-atom substitueret piperazin med isobutylencarbonat, enten (i) uden opløsningsmiddel i en smelte, (ii) i et polært, protisk opløsningsmiddel mellem stuetemperatur og tilbagesvalingstemperatur eller (iii) i et aprotisk opløsningsmiddel mellem 70°C og tilbagesvalingstemperaturen.

Herved opnås den ønskede forbindelse i en ca. 9 gange så stor mængde som den uønskede tilsvarende 1,1'-dimethyl-2<sup>1</sup>-hydroxyethylisomer.

DK 153878 B

Opfindelsen angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af 2'-methyl-2'-hydroxypropyl- eventuelt 4-(substitueret)-piperazin-1-carboxylatforbindelser med formlen I

5



I

10 hvori R betegner hydrogen, cyan, 4-amino-6,7,8-trimethoxyquinazolin-2-yl eller 4-amino-6,7-dimethoxyquinazolin-2-yl.

En del af forbindelserne med formel I er kendte forbindelser, der for quinazolinderivaternes vedkommende er beskrevet som havende en kraftig hypotensiv virkning  
15 jvf. U.S. patentskrifterne 3.980.650, 3.769.286, 3.669.968, 3.663.706, 3.635.979 og 3.511.836.

Kendte syntesemetoder til fremstilling af de foretrukne quinazolinderivater såsom 2'-methyl-2'-hydroxypropyl-4-(4-amino-6,7,8-trimethoxyquinazolin-2-yl)piperazin-1-carboxylat eller den tilsvarende 6,7-dimethoxyanaloge anvender alle hydratisering af en tilsvarende methallylcarboxylatdel til dannelselse af den ønskede 2-methyl-2-hydroxy-propylcarboxylatgruppe (U.S. patentskrift  
20 3.663.706 og 3.769.286). Der er beskrevet adskillige syntesevarianter for denne reaktionsvej, men i alle tilfælde er udbyttet af 2'-methyl-2'-hydroxypropyl-piperazin-1-carboxylatdelen ringe som følge af konkurrerende hydrolyse af carbamatgruppen under hydratiseringen af methallylgruppen.  
25

30 En anden metode til syntese af molekyldelen anvender omsætning af carbonater med aminer til dannelselse af de tilsvarende carbamater. Denne reaktion er undersøgt nøje, og de forskellige carbonater og aminer, som anvendes, er beskrevet i følgende litteratur: J.Katzhendler et al.,  
35 J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 1972, 2019; U.S. patentskrift 3.703.538; M. Baizer et al., J. Org. Chem., 22, 1706 (1957); fransk

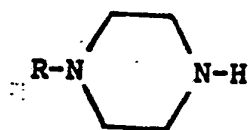
patentskrift nr. 1.096.204 og fransk tillægspatent nr. 62617.

Ved carbonatmetoden kræves der isobutylencarbonat til en syntese af 2'-methyl-2'-hydroxypropyl-piperazin-1-carboxylatdelen. Imidlertid er dets reaktion med amin i stand til at danne 2 isomerer. Denne metode kan derfor ikke forventes at være en effektiv vej til forbindelserne med formlen I som følge af, at der sker væsentlig forurening med den uønskede isomer.

Den kendte teknik danner et forvirrende billede. Ifølge ovennævnte franske tillægspatent giver omsætning af et lignende asymmetrisk carbonat, propylencarbonat, med aminer i vand 2-hydroxyprop-1-yl-carbamaterforbindelsen i stedet for 1-hydroxyprop-2-yl-isomeren. Disse resultater bestrides af Beizer og Katzhendler, som viser, at der fås blandinger af de to mulige isomerer i forhold mellem 70:30 og 40:60.

Det er derfor overraskende at konstatere at den ønskede 2'-methyl-2'-hydroxypropyl-piperazin-1-carboxylatforbindelse fremkommer i et forhold på mindst 9:1 i forhold til den uønskede isomer, når isobutylencarbonat omsættes med den pågældende piperazinforbindelse ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen omsætter man en piperazinforbindelse med formlen II



II

hvor i R har den ovenfor anførte betydning, med isobutylencarbonat i et polært, protisk opløsningsmiddel ved en temperatur i området mellem stuetemperatur og tilbagesvalingstemperatur, indtil der er opnået et forhold på mindst 9:1 mellem 2-methyl-2-hydroxypropylcarboxylatforbindelsen med formlen I og den tilsvarende 1',1'-dimethyl-2'-hydroxyethyl- eventuelt 4-(substitueret)-piperazin-1-carboxylat-strukturisomer, hvorpå den dannede for-

bindelse med formlen I isoleres på i sig selv kendt måde.

I nærværende beskrivelse og krav anvendes ordet "protisk" som omfattende også deuteriumforbindelser.

Under de reaktionsbetingelser, som anvendes i frem-  
5 gangsmåden ifølge opfindelsen, dannes der først en rå-  
blanding af 2-methyl-2-hydroxypropyl-carboxylatforbin-  
delsen og den tilsvarende 1,1-dimethyl-2'-hydroxyethyl-  
eventuelt 4-(substitueret)-piperazin-1-carboxylatisomer,  
men denne blanding omdannes spontant under reaktionsbe-  
10 tingelserne til en blanding med et forhold på mindst 9:1  
mellem den ønskede carboxylatforbindelse og den struktu-  
relle, uønskede isomer.

Som eksempler på passende polære, protiske opløs-  
ningsmidler kan nævnes vand, methanol og ethanol.

15 Den tid der kræves til dannelse af mindst 9:1 forholdet  
af den ønskede carboxylatforbindelse afhænger af opløs-  
ningsmidlet og af temperaturerne. Der anvendes den tid,  
der kræves til at tilvejebringe termodynamisk ligevægt.  
Derfor er det sædvanligt at måle forøgelsen i koncen-  
20 trationen af den ønskede carboxylatforbindelse i for-  
hold til koncentrationen af strukturisomeren og at  
standse reaktionen, når der ikke sker yderligere forø-  
gelse.

Rækkefølgen af blandingen af udgangsmaterialerne  
25 er uden betydning. Begge reaktionsmaterialer kan være  
tilstede i reaktionsbeholderen før denne eventuelt opvar-  
mes, eller aminen kan opvarmes til en passende reaktions-  
temperatur, hvorpå isobutylencarbonatet kan tilsættes.

Reaktionsforløbet kan følges ved enhver prøveud-  
30 tagningsteknik, som giver de relative koncentrationer af  
carboxylatforbindelsen og strukturisomeren. F.eks. kan  
forholdet mellem 2-methyl-2-hydroxypropyl-carboxylat-  
forbindelsen og 1,1-dimethyl-2-hydroxyethyl-isomeren  
bestemmes ved at sammenligne NMR-absorptioner fremkaldt  
35 af gem-dimethylgrupperne. Andre metoder, såsom højtryks-  
væskrokromatografi, tyndlagskromatografi og gaskromatogra-  
fi kan også anvendes til at fastslå de relative mængder  
af de to isomerer.

Isolering af den ønskede carboxylatforbindelse sker på sædvanlig måde. F.eks. kan man fordele reaktionsblandingen mellem et vandigt og et organisk lag, gøre det vandige lag surt om nødvendigt, isolere det vandige lag, indstille dette til en basisk pH-værdi, ekstrahere med et organisk opløsningsmiddel og inddampe under reduceret tryk efterfulgt af omkrystallisation af remanensen.

Forbindelserne, som fremstilles ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen, kan som nævnt anvendes som lægemidler eller som mellemprodukter, der kan omdannes til lægemidler ved kendte fremgangsmåder som beskrevet i ovennævnte patentskrifter. Fremgangsmåden muliggør fremstilling af mellemprodukterne eller lægemidlerne i stort udbytte under anvendelse af billige, ikke-toksiske udgangsmaterialer, og fremgangsmåden kræver ikke anvendelse af phosgen.

Eksemplerne viser, at fremgangsmåden ifølge opfindelsen giver et forhold på mindst 9:1 mellem den ønskede 2-methyl-2-hydroxypropyl-carboxylatforbindelse og den strukturelle isomer. NMR-analyse angiver, at der kinetisk dannes en grovblanding af de to isomerer, men som fremgangsmåden skrider frem, frembringes den ønskede carboxylatforbindelse termodynamisk i en overraskende mængde.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere ved hjælp af nedenstående Eksempler. NMR-spektraldata blev opnået på et "Varian T-60" spektrometer, og er angivet i  $\delta$  ppm. I almindelighed er de reaktionstemperaturer, som er anført i Eksemplerne, badtemperaturer, og de er ukorrigerede. Når temperaturen ikke er anført, er denne stuetemperatur, hvilket vil sige 15-30°C.

De i eksemplerne beskrevne reaktionsforløb blev bestemt ved anvendelse af NMR-spektroskopi. Der blev taget prøver, som blev afkølet og målt til bestemmelse af det relative forhold mellem isomererne. Alternativt blev reaktionen udført i et givet tidsrum, hvorpå blandingen blev afkølet og analyseret ved NMR-spektroskopi.

## Eksempel 1

Fremstilling af 2'-hydroxy-2'-methylpropyl-piperazin-1-carboxylat (1).

Til en opløsning af 1,74 g, 20 mmol, piperazin i 5 2,0 ml vand blev sat 0,58 g, 5 mmol, isobutylencarbonat. Den resulterende opløsning blev omrørt ved stuetemperatur i 45 minutter, mættet med natriumchlorid og ekstraheret med 20 ml methylenchlorid. Det organiske lag blev tørret ( $MgSO_4$ ) og den i overskriften nævnte forbindelse 10 (1) blev krystalliseret ved tilsætning af toluen til opnåelse af et udbytte på 75%, smp. 78-80°C.

Smp. 77-79; NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  1,23 (s, 6, gem ( $CH_3$ )),  $\delta$  2,8 (m, 4, piperazinprotoner),  $\delta$  3,43 (m, 4, piperazinprotoner) og  $\delta$  3,39 ppm (s, 2,  $CH_2$ ).

15

## Eksempel 2

Fremstilling af 2'-hydroxy-2'-methylpropyl-piperazin-1-carboxylat (1).

Til en opløsning af 174 mg, 2 mmol, piperazin i 20 1 ml deuteriumoxid blev sat 58 mg, 0,5 mmol, isobutylencarbonat. Blandingen blev analyseret periodisk under anvendelse af NMR-spektroskopi til at fastslå tilstedeværelsen af og koncentrationen af (a) isobutylencarbonat, (b) tertiær alkohol, forbindelse (1); (c) primær alkohol, 25 1',1'-dimethyl-2'-hydroxyethyl-piperazin-1-carboxylat (2); og (d) isobutylenglycol, hydrolyseprodukt af isobutylencarbonat. De relative mængder af disse forbindelser i blandingen blev bedømt ud fra intensiteterne af NMR-absorptionerne af gem-dimethylgrupperne.

30 Resultaterne er anført nedenfor.

Tid (min)	Forbindelse (1) ( $\delta$ 1,23ppm)	Forbindelse (2) ( $\delta$ 1,40ppm)	isobutylencarbonat ( $\delta$ 1,50 ppm)	isobutylenglycol ( $\delta$ 1,18 ppm)
10	62,5	12,9	10,9	13,6
35 17	73,4	8,2	4,8	13,5
24	78,9	3,7	1,8	15,5
31	80,7	1,8	0,9	16,5
38	82,6	0,8	0,0	16,5

Forbindelsen (1) isoleres som beskrevet i Eksempel 1.

## Eksempel 3

5 Til en opløsning af 174 mg, 2 mmol, piperazin i 1 ml CH<sub>3</sub>OD blev sat 58 mg, 0,5 mmol, isobutylencarbonat. Blandingen blev analyseret periodisk som i eksempel 2. Analysens resultater er anført nedenfor.

10	Tid (timer)	Forbin- delse (1) ( $\delta$ 1,20ppm)	Forbin- delse (2) ( $\delta$ 1,40ppm)	isobutylencarbonat ( $\delta$ 1,50 ppm)
	0,25	2,1	22,1	54,7
	0,75	34,4	35,0	30,6
15	1,33	39,8	40,0	20,2
	1,83	43,0	42,0	15,0
	17,17	68,9	28,6	2,4
	24,25	74,8	23,6	1,6
	41,67	82,9	15,5	1,5
20	65,50	92,1	7,9	0,0
	100,00	96,5	3,5	0,0

25 (1) = 2'-hydroxy-2'-methylpropyl-piperazin-1-carboxylat

(2) = 1',1'-dimethyl-2'-hydroxyethyl-piperazin-1-carboxylat.

Forbindelsen (1) isoleres som i Eksempel 1.

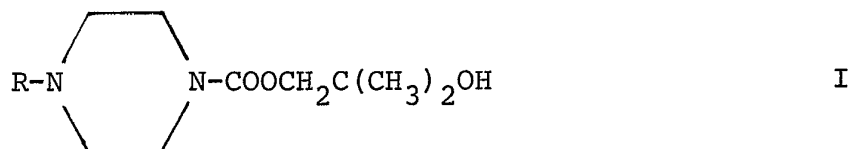
30

35

## P A T E N T K R A V

1. Fremgangsmåde til fremstilling af 2'-methyl-2'-hydroxypropyl- eventuelt 4-(substitueret)-piperazin-1-carboxylatforbindelser med formlen I

5



10 hvori R betegner hydrogen, cyan, 4-amino-6,7,8-trimethoxyquinazolin-2-yl eller 4-amino-6,7-dimethoxyquinazolin-2-yl, k e n d e t e g n e t ved, at man omsætter en piperazinformbindelse med formlen II

15



20 hvori R har den ovenfor anførte betydning, med isobutylencarbonat i et polært, protisk opløsningsmiddel ved en temperatur i området mellem stuetemperatur og tilbagesvalingstemperatur, indtil der er opnået et forhold på mindst 9:1 mellem 2'-methyl-2'-hydroxypropylcarboxylatforbindelsen med formlen I og den tilsvarende 1',1'-dimethyl-2'-hydroxyethyl- eventuelt 4-(substitueret)-piperazin-1-carboxylat-strukturisomer, hvorpå den dannede 25 forbindelse med formlen I isoleres på i sig selv kendt måde.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at det polære, protiske opløsningsmiddel vælges blandt vand, methanol eller ethanol.

30

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den 2-methyl-2-hydroxypropylcarboxylatforbindelse som fremstilles er 2'-methyl-2'-hydroxypropylpiperazin-1-carboxylat.

35

4. Fremgangsmåde ifølge krav 3, k e n d e t e g n e t ved, at der anvendes 2-3 molækvivalenter piperazin pr. molækvivalent isobutylencarbonat.

5. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendet eg-  
net ved, at 2-methyl-2-hydroxypropyl-carboxylatfor-  
bindelsen, som fremstilles, er 2-methyl-2-hydroxypropyl-  
4-(4-amino-6,7,8-trimethoxyquinazolin-2-yl)piperazin-1-  
carboxylat.