(19) DANMARK

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 155939 B

PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 4936/81

(22) Indleveringsdag: 09 nov 1981

(41) Alm. tilgængelig: 11 maj 1982

(44) Fremlagt: 05 jun 1989

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 10 nov 1980 GB 8036025

(51) Int.Cl.[4] C 07 D 487/04
C 07 D 239/95

(71) Ansøger: *ROUSSEL-UCLAF S.A.; 35, Boulevard des Invalides; 75007 Paris, FR

(72) Opfinder: Wilfred Roger *Tully; GB

(74) Fuldmægtig: Patentbureauet Magnus Jensens Eftf.

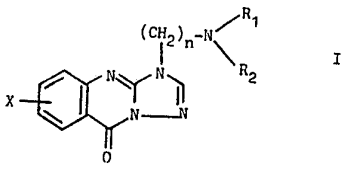
(54) Fremgangsmåde til fremstilling af 4-(4-(1,5-dihydro-7-methyl-5-oxo-1,2,4-triazolo(5,1-b)quinazolin-l-yl)-alkyl)-piperazin-1-carboxylsyreestere eller deres additionssalte

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

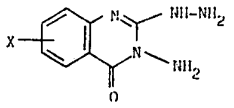
4936-81

En særlig fremgangsmåde til fremstilling af triazoloquinazolinonderivater med den almene formel I



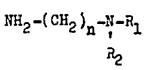
I

hvor X betegner hydrogen, fluor, chlor, brom, nitro, CF_3, methyl eller methoxy, n er 2,3,4 eller 5, og R_1 og R_2 er hydrogen, alkyl eller hydroxyalkyl med 1-5 carbonatomer eller sammen med nitrogenatomet danner en mættet heterocyklisk ring, som eventuelt indeholder et andet heteroatom, eventuelt substitueret med en eller flere af grupperne hydroxy, alkyl, hydroxyalkyl, cycloalkyl, acyl, alkoxycarbonyl eller aryl, hvilke sidste eventuelt er substitueret med halogen eller CF_3, eller deres salte med syrer, består i, at man omsætter en forbindelse med formlen II



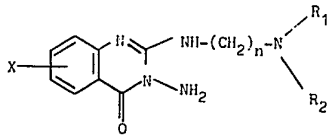
(II)

med en forbindelse III



(III)

til dannelse af en hidtil ukendt forbindelse med formlen IV



(IV)

som derefter omsættes med et formyleringsmiddel og eventuelt omdannes til et salt.

DK 155939 B

Opfindelsen angår en hidtil ukendt fremgangsmåde til fremstilling af 4-(4-(1,5-dihydro-7-methyl-5-oxo-1,2,4-triazolo(5,1-b)quinazolin-1-yl)-alkyl)-piperazin-1-carboxylsyreestere med den i krav 1's indledning angivne almene formel I eller deres additionssalte med uorganiske eller organiske syrer samt hidtil ukendte mellemprodukter til brug i forbindelse dermed.

Forbindelserne med formlen I og deres additionssalte med syrer samt en fremgangsmåde til deres fremstilling er beskrevet i europæisk patentansøgning nr. 81 400204-4 indleveret 10 februar 1981 og offentliggjort under nr. 0034529.

Som det fremgår af denne patentansøgning har forbindelserne med formlen I især bemærkelsesværdige antihistaminiske og bronchospasmolytiske egenskaber og finder navnlig anvendelse ved behandlingen af astma, bronchitis og allergiske forstyrrelser.

Den hidtil ukendte fremgangsmåde til fremstilling af forbindelserne med formlen I er ifølge opfindelsen ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del anførte.

Under foretrukne betingelser for iværksættelse af fremgangsmåden ifølge opfindelsen gælder følgende:

a) Omsætningen af forbindelsen med formlen II med forbindelsen med formlen III udføres ved en temperatur på ca. 180°C.

b) Formyleringsmidlet er et alkyl-, navnlig methyl- eller ethylorthoformiat, og reaktionen udføres i dimethylformamid eller også myresyre eller dimethyl- eller diethylacetal af dimethylformamid eller dimethylformamid i kombination med et syrechlorid såsom benzoylchlorid.

c) Formyleringen udføres i nærværelse af et surt middel, f.eks. p-toluensulfonsyre under tilbagesvaling i et indifferent opløsningsmiddel som f.eks. toluen.

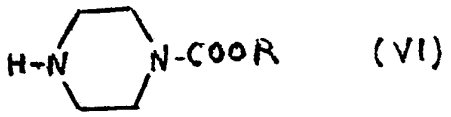
De forbindelser med formlen IV, som fås ved iværksættelsen af fremgangsmåden ifølge opfindelsen, er hidtil ukendte, og opfindelsen angår ligeledes disse forbindelser som hidtil ukendte mellemprodukter, som især er nyttige til iværksættelse af fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

Udgangsforbindelserne med formlen II kan fremstilles efter den fremgangsmåde, som er beskrevet i offentliggjort europæisk patentansøgning nr. 0034529.

Forbindelserne med formlen III kan fremstilles ud fra forbindelser med formlen V

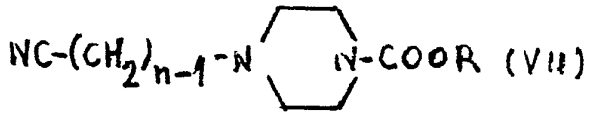
$$Cl-(CH_2)_{n-1}-C\equiv N \qquad (V)$$

ved omsætning med en forbindelse med formlen VI



(VI)

hvor R har samme betydning som i krav 1, i nærværelse af triethylamin i toluen efterfulgt af reduktion af den opnåede forbindelse med formlen VII



(VII)

hvor R har samme betydning som i krav 1, med natriumborhydrid i nærværelse af cobaltchlorid i en alkohol såsom methanol eller ved katalytisk hydrogenering. Denne reduktion ved katalytisk hydrogenering kan udføres i en eller flere etaper. Det kan således være fordelagtigt at udføre denne reduktion i nærværelse af eddikesyreanhydrid og at hydrolysere det således opnåede acylerede derivat.

Nedenstående eksempler illustrerer fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

Eksempel.

4-(4-(1,5-dihydro-7-methyl-5-oxo-1,2,4-triazolo(5,1-b)quinazolin-1-yl)-butyl)-piperazin-1-carboxylsyreethylester.

a) 4-(3-cyanpropyl)-piperazin-1-carboxylsyreethylester.

Man opløser 124 g 4-chlorbutyronitril i 600 ml toluen og opvarmer derefter til tilbagesvaling i 1 time under eliminering af det dannede vand. Man afkøler opløsningen og tilsætter derefter 158 g piperazin-1-carboxylsyreethylester og 170 ml triethylamin. Man opvarmer til tilbagesvaling i 24 timer. Den fremkomne suspension afkøles til 20°C, og derefter tilsætter man 1 liter ether og filtrerer den dannede udfældning af hydrochlorid af triethylamin.

Filtratet behandles med aktivkul og inddampes derefter til tørhed.

Man destillerer resten under formindsket tryk og får 200 g af den forventede forbindelse, kp. 140-150°C/0,05 ml Hg.

b) 4-(4-aminobutyl)-piperazin-1-carboxylsyreethylester.

b_1) Ved reduktion ved hjælp af cobaltchlorid.

Man opløser 200 g af den ovenfor fremstillede forbindelse og 20 g cobaltchlorid i form af hexahydratet i 2 liter methanol, afkøler i et isbad, tilsætter 125 g natriumborhydrid i småportioner under omrøring og ved en temperatur under 10°C.

Man omrører derpå blandingen ved 20°C i 16 timer og tilsætter derpå 300 ml koncentreret saltsyre (suspensionen skifter farve fra sort til blåt), man eliminerer opløsningsmidlet under formindsket tryk og opløser derpå resten i 2 liter vand og filtrerer. Man indstiller opløsningens pH-værdi på 8 ved tilsætning af kaliumcarbonat og vasker derpå opløsningen med carbontetrachlorid. Man indstiller opløsningens pH-værdi på 9-10 ved tilsætning af kaliumcarbonat, og derpå tilsætter man natriumchlorid indtil mætning og ekstraherer med chloroform.

Man tørrer chloroformekstrakterne, inddamper til tørhed og destillerer derefter resten under formindsket tryk. Der fås 30 g af den forventede forbindelse, kp. 135-140°C/0,3 mm Hg.

b_2) Ved katalytisk reduktion (1 trin).

Man opløser 60 g 4-(3-cyanpropyl)-piperazin-1-carboxylsyreethylester i en 10%'s ammoniakopløsning i ethanol. Man tilsætter 6 g rhodium på aluminiumoxid (5%) og hydrogenerer derefter den fremkomne blanding ved 40°C under et tryk på 4 atmosfære indtil afsluttet hydrogenabsorption.

Man afkøler blandingen til stuetemperatur, frafiltrerer katalysatoren og fordamper opløsningsmidlet under formindsket tryk.

Man destillerer den fremkomne resterende olie under formindsket tryk og får 20 g af den forventede forbindelse, kp. 126-130°C/0,15-0,20 mm Hg.

b_3) Ved katalytisk reduktion (2 trin).

1) 4-(4-acetamidobutyl)-piperazin-1-carboxylsyreethylester.

Man vasker 20 g Raney-nikkel T-1 2 gange med eddikesyreanhydrid og indfører det derpå i en opløsning af 100 g 4-(3-cyanpropyl)-piperazin-1-carboxylsyreethylester i 300 ml eddikesyreanhydrid. Man tilsætter 30 g natriumacetat og hydrogenerer derefter den fremkomne blanding under et tryk på 4 atmosfære ved 50°C indtil afsluttet hydrogenabsorption. Man afkøler den fremkomne blanding til stuetemperatur og hælder den derpå i vand. Når reaktionen er afsluttet (forøgelse af temperaturen til 60°C), filtrerer man katalysatoren fra og vasker den med vand. Til filtratet sætter man natriumhydroxidopløsning indtil en pH-værdi på 8-9, hvorpå man filtrerer. Filtratet vaskes med vand og med chloroform. Man ekstraherer filtratet med chloroform, tørrer og inddamper til tørhed og krystalliserer endelig resten af ether. Der fås 105 g af den forventede forbindelse.

2) 4-(4-aminobutyl)-piperazin-1-carboxylsyreethylester.

Man opløser 6 g 4-(4-acetamidobutyl)-piperazin-1--carboxylsyreethylester i en blanding indeholdende 12 ml koncentreret saltsyre og 24 ml vand og opvarmer derpå den fremkomne opløsning til tilbagesvaling i 5 timer. Man afkøler derpå til stuetemperatur, tilsætter kaliumcarbonat indtil opnåelse af en basisk pH-værdi og ekstraherer med chloroform.

Man tørrer den organiske fase og inddamper derefter til tørhed. Der fås 4 g af den forventede forbindelse.

c) 4-(4-(3-amino-6-methylquinazolin-2-ylamino)-butyl)-piperazin-1-carboxylsyreethylester.

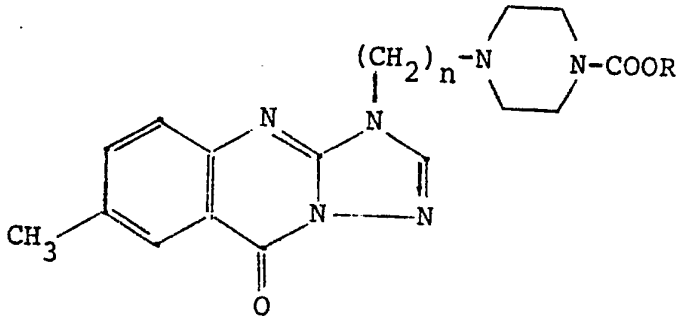
Man opvarmer til 180°C i 4 timer en blanding af 10 g 4-(4-aminobutyl)-piperazin-1-carboxylsyreethylester, 5 g 3-amino-2-hydrazino-6-methylquinazolin-4-(3H)-on og 0,5 g p-toluensulfonsyre. Man afkøler derpå til 100°, opløser reaktionsblandingen i toluen og vasker derpå med vand og filtrerer. Toluenopløsningen af den forventede forbindelse anvendes umiddelbart i det næste trin.

d) 4-(4-(1,5-dihydro-7-methyl-5-oxo-1,2,4-triazolo(5,1-b)quinazolin-1-yl)-butyl)-piperazin-1-carboxylsyreethylester.

Man sætter 0,25 g p-toluensulfonsyre til den i trin c) ovenfor fremkomne opløsning og opvarmer derpå blandingen til tilbagesvaling i 30 minutter, idet man eliminerer det dannede vand. Man afkøler derpå opløsningen lidt og tilsætter derefter 7,5 ml ethylorthoformiat og opvarmer atter til tilbagesvaling i 20 timer. Man afkøler opløsningen og inddamper den derefter til 25 ml under formindsket tryk. Man udriver resten med ether, frafiltrerer de dannede krystaller, vasker dem atter med ether og tørrer dem derpå under formindsket tryk. Der fås 6,3 g af den forventede forbindelse.

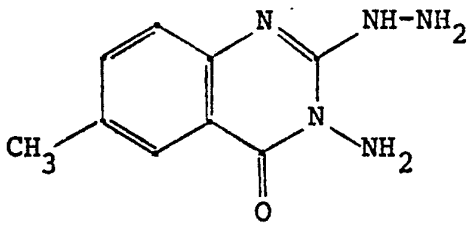
P a t e n t k r a v

1. Fremgangsmåde til fremstilling af 4-(4-(1,5-dihydro-7-methyl-5-oxo-1,2,4-triazolo(5,1-b)quinazolin-1-yl)-alkyl)-piperazin-1-carboxylsyreestere med den almene formel I,



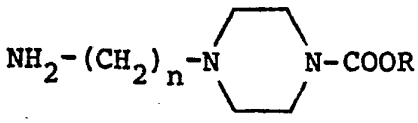
(I)

hvor n betegner et helt tal 2,3,4 eller 5, og R betegner en alkylgruppe med 1-6 carbonatomer, eller deres additionssalte med uorganiske eller organiske syrer, k e n d e t e g n e t ved, at man omsætter en forbindelse med formlen II



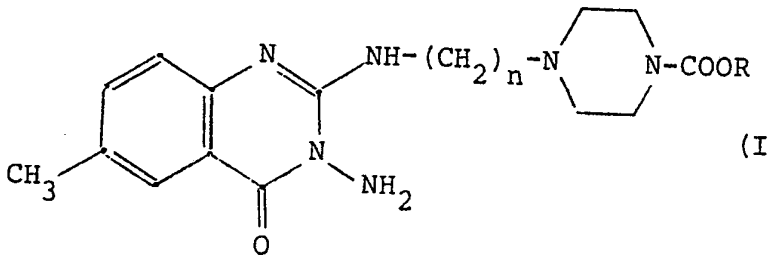
(II)

med en forbindelse med formlen III



(III)

hvor n og R har samme betydning som ovenfor, til opnåelse af en forbindelse med formlen IV



(IV)

hvor n og R har samme betydning som ovenfor, som man omsætter med et formyleringsmiddel til opnåelse af en forbindelse med formlen I, som man om ønsket omsætter med en uorganisk eller organisk syre til dannelse af saltet deraf.

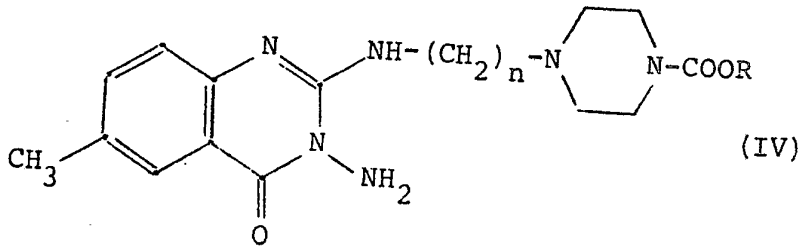
2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved,

a) at omsætningen af forbindelsen med formlen II med forbindelsen med formlen III udføres ved en temperatur på ca. 180°C,

b) at formyleringsmidlet er et alkyl- især methyl- eller ethylorthoformiat, og at reaktionen udføres i dimethylformamid eller myresyre eller dimethyl- eller diethylacetal af dimethylformamid eller dimethylformamid i kombination med et syrechlorid, især benzoylchlorid,

c) at formyleringen udføres i nærværelse af et surt middel, især p-toluensulfonsyre under tilbagesvaling i et indifferent opløsningsmiddel, fortrinsvis toluen.

3. Forbindelser til brug ved iværksættelse af fremgangsmåden ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at forbindelserne har formlen IV



(IV)

hvor n og R har samme betydning som i krav 1.