



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

202069

(11) (83)

/22/ Přihlášeno 15 06 77
/21/ /PV 3960-77/
/32//31//33/ Právo přednosti
od 15 06 76 /696201/
Spojené státy americké

(51) Int. Cl.³
C 07 D 403/04

(40) Zveřejněno 31 03 80

(45) Vydáno 15 03 83

(72) Autor vynálezu HAMMEN PHILIP DIETRICH, EAST LYME /Sp. st. a./

(73) Majitel patentu PFIZER INC., NEW YORK /Sp. st. a./

(54) Způsob přípravy 2-(4-substituovaných piperazin-1-yl)-4-amino-6,7-dimethoxychinazolinů

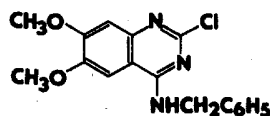
1

Předložený vynález se týká nového způsobu přípravy substituovaných derivátů aminochinazolinu. Konečné produkty připravené postupem podle předloženého vynálezu jsou sloučeniny známé, cenné z hlediska jejich schopnosti snižovat krevní tlak u hypertenzních savců. Přesněji tyto hypotenzní sloučeniny jsou určité 2-(4-substituované piperazin-1-yl)-4-amino-6,7-dimethoxychinazolinu a 2-(4-substituované piperazin-1-yl)-4-amino-6,7,8-trimethoxychinazolinu, které jsou nárokovány v US patentech č. 3 511 836 a 3 669 968.

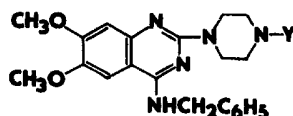
US patent č. 3 511 836 nárokuje určité postupy pro přípravu 2-(4-substituovaných piperazin-1-yl)-4-amino-6,7-dimethoxychinazolinů, například reakcí 2-chlor-4-amino-6,7-dimethoxychinazolinu s příslušným 1-substituovaným piperazinem reakcí 2-(4-substituovaného piperazin-1-yl)-4-chlor-6,7-dimethoxychinazolinu s amoniakem nebo alkylací, alkenoylací, aroylací nebo alkoxyací 2-(1-piperazinyl)-4-amino-6,7-dimethoxychinazolinu. US patent č. 3 669 968 uvádí přípravu 2-(4-substituovaných piperazin-1-yl)-4-amino-6,7,8-trimethoxychinazolinů reakcí 2-chlor-4-amino-6,7,8-trimethoxychinazolinu s příslušným 1-substituovaným piperazinem.

US patent č. 3 935 213 nárokuje přípravu 2-(4-substituovaných piperazin-1-yl)-4-amino-6,7-dimethoxychinazolinů a odpovídajících 6,7,8-trimethoxychinazolinů postupem, který zahrnuje buď 1) reakci příslušného 4,5-dimethoxysubstituovaného nebo 3,4,5-trimethoxysubstituovaného 2-aminobenzonitrilu s určitými 1,4-disubstituovanými piperaziny nebo 2) reakci příslušného 4,5-dimethoxy- nebo 3,4,5-trimethoxy substituovaného 2-aminobenzamidu se stejnými 1,4-disubstituovanými piperaziny.

Sloučeniny vzorců:



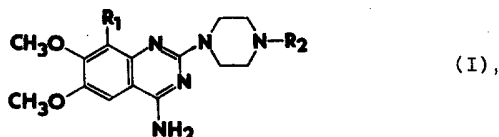
a



kde Y je atom vodíku, alkyl s 1 až 5 atomy uhlíku, hydroxyalkyl s 2 až 5 atomy uhlíku, alkenoyl s 2 až 7 atomy uhlíku, allyl, propargyl, 2-methallyl, fenyl, benzyl, benzoyl, chlorbenzoyl, brombenzoyl, trifluormethyl, methoxyfenyl, methylfenyl, methylbenzoyl, trifluormethylbenzoyl, furoyl, benzofuroyl, thenoyl, pyridinkarbonyl, 3,4,5-trimethoxybenzoyl, alkoxykarbonyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkoxyly a alkenyloxykarbonyl s 3 až 6 atomy uhlíku v alkenyloxyskupině jsou uvedeny v US patentu č. 3 511 836.

Avšak ostatní meziprodukty používané při postupu podle předloženého vynálezu jsou sloučeniny nové.

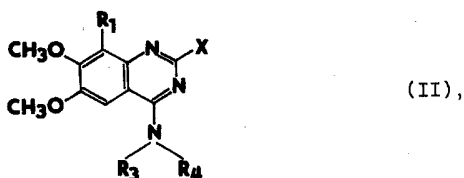
Předmětem předloženého vynálezu je způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I



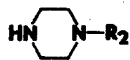
kde R₁ je atom vodíku nebo methoxyl a

R₂ je alkenyl s 3 až 5 atomy uhlíku, benzoyl, furoyl, thienylkarbonyl, alkoxykarbonyl s 2 až 5 atomy uhlíku, alkenyloxykarbonyl s 4 až 5 atomy uhlíku nebo (2-hydroxyalkoxy)-karbonyl s 4 až 5 atomy uhlíku,

nebo jejich hydrochloridů nebo hydrobromidů, který se vyznačuje tím, že se jeden mol sloučeniny obecného vzorce II,



kde R_1 má výše uvedený význam a X je atom chloru nebo bromu R_3 je atom vodíku a R_4 je skupina $-\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{R}_5$, $-\text{COR}_6$, $-\text{COCF}_3$, $-\text{CHO}$ nebo COOR_6 , R_5 je atom vodíku, atom chloru nebo bromu methyl, methoxyl nebo nitroskupina a R_6 je alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupina $-\text{C}_6\text{H}_4\text{R}_5$, se nechá reagovat s jedním až dvěma moly druhé reakční složky obecného vzorce III



(III).

kde R_2 má výše uvedený význam v inertním organickém rozpouštědle při teplotě od 50 do 200 °C.

Zejména výhodné rozmezí teplot je od 80 do 130 °C.

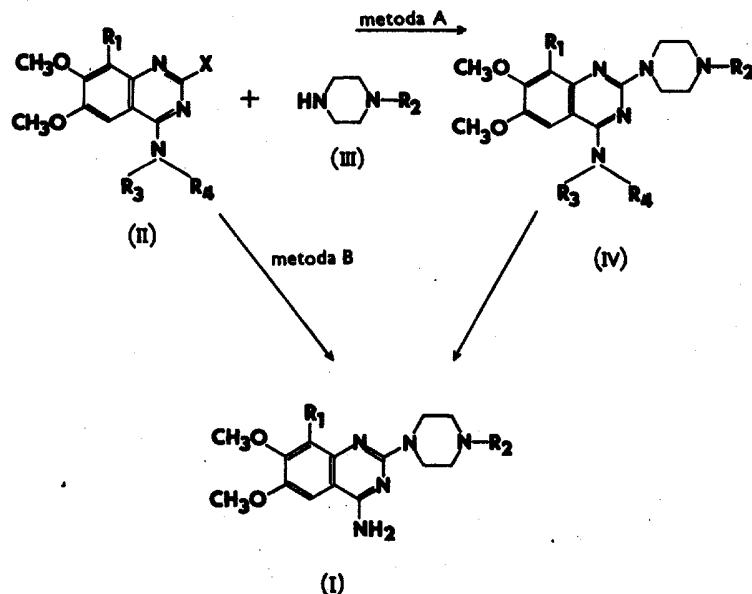
Jestliže se postup podle předloženého vynálezu provádí se sloučeninou vzorce II, kde R_3 je atom vodíku a R_4 je skupina $-\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{R}_5$, $-\text{COR}_6$, $-\text{COCF}_3$, $-\text{CHO}$ nebo COOR_6 , kde R_5 a R_6 mají význam uvedený výše, připraví se přímo požadovaná sloučenina vzorce I nebo její hydrochlorid nebo hydrobromid. V posledně uvedeném případě se s výhodou nechá reagovat sloučenina vzorce II se dvěma moly druhé reakční komponenty vzorce III.

Zatímco postup podle předloženého vynálezu je použitelný pro přípravu uvedených známých hypotensivních činidel vzorce I, je zejména použitelný pro přípravu dvou zejména cenných sloučenin vzorce I, jmenovitě 2-[4-(2-furoyl)piperazin-1-yl]-4-amino-6,7-dimethoxychinazolinu a 2-[4-(2-hydroxy-2-methylprop-1-yloxykarbonyl)-piperazin-1-yl]-4-amino-6,7,8-trimethoxychinazolinu, známého jako prazosin a trimazosin. 2-[4-(2-methylprop-2-enyloxykarbonyl)piperazin-1-yl]-4-amino-6,7,8-trimethoxychinazolin je cenným výchozím materiálem pro přípravu trimazosinu (US patent č. 3 669 968). Prazosin a trimazosin mají podle nedávno uveřejněné práce terapeutický účinek u lidí (Cohen, Journal of Clinical Pharmacology, 10, 408 (1970), De Guia, aj., Current Therapeutic Research, 15, 339 /1973/).

Reakce sloučenin vzorců II a III se provádí v přítomnosti vhodného inertního organického rozpouštědla.

Jako vhodné rozpouštědlo se používá takové, které dostatečně rozpouští reakční komponenty a nepříznivě neovlivňuje reakční složky nebo produkty reakce. Příklady těchto rozpouštědel jsou alkanoly, jako je isopropanol, butanol, isobutanol, isoamylalkohol, 2-methyl-2-pentanol a 3,3-dimethyl-1-butanol, glykoly, jako je ethylenglykol a diethylenglykol, glykolethery, jako je ethylenglykol monomethylether, diethylenglykol, monoethylether, 1,2-dimethoxyethan a diethylenglykoldimethylether, terciární amidy, jako je N,N-dimethylformamid, N,N-diethylacetamid a N-methylpyrrolidon, dimethylsulfoxid a pyridin. Zatímco se může reakce provádět v širokém rozmezí teplot, je teplota 50 až 200 °C výhodná. Zejména výhodné rozmezí teplot je teplota od 80 do 130 °C. Doba požadovaná pro úplný průběh reakce závisí na několika faktorech, jako jsou například teplota reakce, reaktivita příslušných výchozích materiálů a koncentrace reakčních složek. Při nižší teplotě je zapotřebí delší reakční doba, zatímco při vyšší teplotě je reakce ukončena během kratší doby. Obecně je dostačující doba od 15 minut do 50 hodin.

V určitých případech reakce sloučeniny vzorce II se sloučeninou vzorce III se tvoří meziprodukt vzorce IV, který se pak dále nechá reagovat za vzniku požadované sloučeniny vzorce I. Příprava sloučenin podle předloženého vynálezu se může provádět kteroukoli ze dvou metod označených metoda A a metoda B, jak je znázorněno na následujícím reakčním schématu:



Postup podle předloženého vynálezu se provádí podle metody B.

Sloučeniny vzorců II a III použité jako reakční komponenty při postupu podle předloženého vynálezu jsou ty, kde X je atom chloru nebo bromu a zejména výhodné jsou sloučeniny, kde X je atom chloru, R_1 je atom vodíku nebo methoxyl, R_2 je alkenyl se třemi až pěti atomy uhlíku, benzoyl, furoyl, thienylkarbonyl, alkoxykarbonyl se dvěma až pěti atomy uhlíku, alkenyloxykarbonyl se čtyřmi až pěti atomy uhlíku nebo (2-hydroxyalkoxy)karbonyl s čtyřmi nebo pěti atomy uhlíku, R_3 je atom vodíku a R_4 je skupina $-\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{R}_5$, $-\text{COR}_6$, $-\text{COCF}_3$, $-\text{CHO}$ nebo $-\text{COOR}_6$, R_5 je atom vodíku, chloru, bromu, methyl, methoxyl nebo nitroskupina a R_6 je alkyl s jedním až čtyřmi atomy uhlíku nebo skupina $-\text{C}_6\text{H}_4\text{R}_5$.

Jestliže se sloučenina vzorce II, kde R_1 je atom vodíku nebo methyl, R_3 je atom vodíku a R_4 je skupina $-\text{COOCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{R}_5$, $-\text{COR}_6$, $-\text{COCF}_3$, $-\text{CHO}$ nebo $-\text{COOR}_6$, kde R_5 a R_6 mají význam uvedený výše, nechá reagovat s 1-substituovaným piperazinem vzorce III při postupu podle předloženého vynálezu, pak reakce probíhá přímo za vzniku požadované sloučeniny vzorce I, jak je uvedeno v metodě B ve výše uvedeném schématu. Tak u sloučeniny vzorce II, 1-substituovaný piperazin vzorce III reaguje jak v poloze 2 chinazolinu vzorce II za odštěpení atomu halogenu ($X = \text{Cl}$ nebo Br), tak za odštěpení R_4 skupiny, jestliže R_3 je atom vodíku a R_4 je jedna z výše uvedených skupin obsahujících karbonylovou skupinu. Získá se tak sloučenina vzorce I v jednom stupni.

Zatímco metoda B se provádí použitím běžných molárních poměrů sloučeniny vzorce II ke sloučenině vzorce III od 1 : 1 do 1 : 3 nebo i níže, je výhodné, jestliže se nechá reagovat sloučenina vzorce II se sloučeninou vzorce III v molárním poměru 1:2, a to z důvodů účinnosti a ekonomie.

Jestliže se postup podle předloženého vynálezu provádí podle metody B, pak požadovaný produkt vzorce I se snadno izoluje standardními metodami, a to buď ve formě hydrochloridu (jestliže X je atom chloru), hydrobromidu (jestliže X je atom bromu) nebo ve formě volné base. Například jestliže se sloučenina vzorce II, kde X je zejména atom chloru, nechá reagovat se dvěma moly sloučeniny vzorce III, pak se získaný hydrochlorid izoluje filtrací reakční směsi a promytím produktu. Jestliže je zapotřebí získat produkt sloučeniny vzorce I ve formě volné base, pak se reakční směs po skončení reakce zpracuje s přebytkem vodného

roztoku silně alkalického reakčního činidla, jako je hydroxid sodný, hydroxid draselný nebo uhličitán sodný a volná base se extrahuje rozpouštědlem nemísitelným s vodou, jako je chloroform, methylenchlorid, 1,2-dichlorethan nebo benzen. Produkt se pak může získat například odpařením rozpouštědla a dalším čištěním.

Zatímco meziprodukty vzorce II, kde R_1 je atom vodíku, R_3 je atom vodíku a R_4 je benzyl, jsou uvedené v US patentu č. 3 511 836 a v tomtéž patentu jsou uvedené meziprodukty vzorce IV se stejnými významy pro R_1 , R_3 a R_4 a R_2 , jak jsou uvedeny výše, jsou určité zbývající sloučeniny vzorců II a IV sloučeniny nové.

Výše popsané meziprodukty vzorců II se připravují z příslušných 2,4-dihalogen-6,7-dimethoxychinazolinů nebo 2,4-halogen-6,7,8-trimethoxychinazolinů, kde atom halogenu je atom chloru nebo bromu. Příprava těchto dihalogensloučenin byla již popsána v US patentech č. 3 511 836 a 3 669 968 a v práci Curd aj., J. Chem. Soc. (London) 777 (1947) a J. Chem. Soc. 1759 (1948).

Následující příklady vynález blíže objasňují.

P ř í k l a d

4-Benzoylamino-2-chlor-6,7-dimethoxychinazolin

V 100 ml tříhrdlé kulaté baňce opatřené zpětným chladičem, teploměrem a sušicí trubicí se umístí 32 ml bezvodého tetrahydrofuranu, 10 ml bezvodého N,N-dimethylformamidu, 6,48 g (0,025 mol) 2,4-dichlor-6,7-dimethoxychinazolinu (připraveného postupem podle Curd aj., J. Chem. Soc. 1759 (1948), 3,03 g (0,025 mol) benzamidu a 2,4 g (0,50 mol) 50 % hmot/hmot hydridu sodného, přičemž hydrid se přidá poslední. Vzniklá směs se zahřívá 24 hodin k varu, ochladí se na teplotu místnosti, přefiltruje, promyje tetrahydrofuranem a získá se 6,0 g (66 %) sodné soli sloučeniny uvedené v nadpisu, t. t. 315 °C.

Po suspendování 1,0 g sodné soli v 20 ml vody se směs okyslí 2 N kyselinou chlorovodíkovou na pH 3 až 4, míchá se 15 minut při 20 až 25 °C, přefiltruje se a vysuší přes noc. Získá se 0,67 g sloučeniny uvedené v nadpise, t. t. 235 až 240 °C. Krystalizací z isoamylalkoholu je teplota tání 236 až 238 °C. Hmotnostní spektrum vykazuje pásy při M/e 342 a 344.

P ř í k l a d 2

4-acetylamino-2-chlor-6,7-dimethoxychinazolin

Do 100 ml reakční nádoby se umístí 6,48 g (0,025 mol) 2,4-dichlor-6,7-dimethoxychinazolinu, 1,5 g (0,025 mol) acetamidu, 32 ml bezvodého N,N-dimethylformamidu a 2,4 g (0,050 mol) 50 % hydridu sodného. Po zahřátí na 40 °C započne exothermní reakce a teplota rychle stoupne na 120 °C za značného pění. Během exothermní reakce se reakční směs nejprve zbarví purpurově a pak zčervená. Směs se pak ochladí na 90 °C a udržuje se dvě hodiny při této teplotě. Po ochlazení na teplotu místnosti se směs nalije do 150 ml vody, promyje se dvěma 100 ml dávkami chloroformu a vodná fáze se přidáním koncentrované kyseliny chlorovodíkové upraví na pH 2. Vysrážený produkt se odfiltruje, vysuší a v 86 % výtěžku se získá sloučenina uvedená v nadpisu, t. t. 275 °C. Při chromatografii na tenké vrstvě silikagelu ve směsi ethylacetát diethylamin 95:5 je patrná pouze jedna skvrna. Hmotnostní spektrum vykazuje molekulární ion při M/e 281.

P ř í k l a d 3

4-Ethoxykarbonylamino-2-chlor-6,7-dimethoxychinazolin

2,4-dichlor-6,7-dimethoxychinazolin (6,48 g, 0,025 mol), 32 ml tetrahydrofuranu, ethylkarbamátu (2,23 g, 0,025 mol) a 50 % hydridu sodného (2,4 g, 0,050 mol) se umístí do 100 ml reakční baňky opatřené teploměrem, zpětným chladičem a sušicí trubicí. Reakční směs se zahřívá dvě hodiny k varu, načež se pomalu přidá 70 ml methanolu a vzniklá směs se zahřívá na 60 °C a za horka zfiltruje. Filtrát se zahustí na hustou suspenzi, pevný podíl se odfiltruje, promyje 5 ml chloroformu a získá se 5,4 g (70 %) sloučeniny uvedené v nápisu. Vzorek po krystalizaci ze směsi tetrahydrofuranu a hexanu (2:3) taje při 212 °C.

Analýza pro $C_{13}H_{14}N_3O_4Cl$

vypočteno: 50,09 % C, 4,53 % H, 13,48 % N;
nalezeno: 49,95 % C, 4,46 % H, 13,54 % N.

P ř í k l a d 4

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

Do 50 ml baňky opatřené míchadlem, zpětným chladičem, sušicí trubicí se přidá 160 mg (0,66 mmol) 4-benzoylamino-2-chlor-6,7-dimethoxychinazolinu připraveného postupem podle příkladu 1, 244,2 mg (1,32 mmol) 1-(2-furoyl)piperazinu a 4 ml isoamylalkoholu. Vzniklá směs se zahřívá 4 hodiny na 100 °C, pak se chladí 4 hodiny na teplotu místnosti a sraženina se odfiltruje, vysuší a získá se 60 mg surového produktu. Produkt byl identifikován jako 2-[4-(2-furoyl)piperazin-1-yl]-4-amino-6,7-dimethoxychinazolin chromatografií na tenké vrstvě (ethylacetát/diethylamin 90:10). Surový materiál se čistí na koloně silikagelu (1,3 cm x 22,9 cm elucí směsí benzenu, acetonu, kyseliny mravenčí a vody (100:100:20:5 - objemově) a získá se 35 mg sloučeniny t. t. 275 °C.

Jestliže se výše uvedený postup opakuje za použití uvedeného rozpouštědla místo isoamylalkoholu a reakce se provede použitím teploty a doby uvedené v tabulce, získá se analogickým způsobem sloučenina uvedená v nápisu.

Rozpouštědlo	Reakční teplota °C	Reakční doba hodiny
2-butanol	50	50
2-methoxyethanol	80	18
2-methyl-2-pentanol	130	2
diethylenglykol	200	0,25

P ř í k l a d 5

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

4-Ethoxykarbonylamino-2-chlor-6,7-dimethoxychinazolin (2,0 g, 0,0064 mmol) a 23 ml isoamylalkoholu se smísí v reakční baňce. Přidá se roztok 1-(2-furoyl)piperazinu (2,54 g, 0,014 mol) v 18 ml isoamylalkoholu a směs se zahřívá 4 hodiny při 130 °C. Vysrážené pevné podíly se odfiltrují, promyjí isoamylalkoholem, načež se míchají se 100 ml 10 % vodného roztoku hydroxidu sodného. Přidá se stejný objem chloroformu a směs se míchá 15 minut. Organická fáze se oddělí, zahustí na asi 25 ml a přidá se 50 ml tetrahydrofuranu. Pevné podíly se odfiltrují a pak dále čistí chromatografií na koloně silikagelu (2,5 cm x 45,7 cm), přičemž eluce se provádí nejprve ethylacetátem a pak methanolem. Frakce obsahující sloučeninu uvedenou v nápisu se spojí a odpaří k suchu. Odparek se vytřepe do 10 ml chloroformu, přidá se hexan až do zákalu, reakční směs se míchá 15 minut a krystaly se odfiltrují.

Jestliže se výše uvedená reakce provádí 18 hodin při 80 °C, zůstávají výsledky nezměněné.

Analýza pro $C_{19}H_{21}N_5O_4$

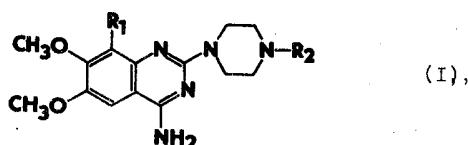
vypočteno: 59,51 % C, 5,52 % H, 18,26 % N;

nalezeno: 59,25 % C, 5,46 % H, 18,40 % N.

Produkt byl dále charakterizován chromatografií na tenké vrstvě a srovnán s autentickým vzorkem prazosinu.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy 2-(4-substituovaných piperazin-1-yl)-4-amino-6,7-dimethoxychinazolinů obecného vzorce I

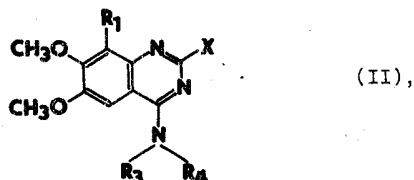


kde

R_1 je atom vodíku nebo methoxyl a

R_2 je alkenyl s 3 až 5 atomy uhlíku, benzoyl, furoyl, thienylkarbonyl, alkoxykarbonyl s 2 až 5 atomy uhlíku, alkenyloxykarbonyl s 4 až 5 atomy uhlíku nebo (2-hydroxyalkoxy)-karbonyl s 4 až 5 atomy uhlíku

nebo jejich hydrochloridů nebo hydrobromidů, vyznačený tím, že jeden mol první reakční složky obecného vzorce II



kde

R_1 má výše uvedený význam,

X je atom chloru nebo bromu

R_3 je atom vodíku a

R_4 je skupina $-COOCH_2C_6H_4R_5$, $-COR_6$, $-COCF_3$, $-CHO$ nebo $-COOR_6$,

R_5 je atom vodíku, atom chloru nebo bromu, methyl, methoxyl nebo nitroskupina a

R_6 je alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo skupina $-C_6H_4R_5$,

se nechá reagovat s jedním až dvěma moly druhé reakční složky obecného vzorce III



kde R_2 má výše uvedený význam, v inertním organickém rozpouštědle při teplotě od 50 do 200 °C.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se reakce provádí při teplotě od 80 do 130 °C.

3. Způsob podle bodu 1 nebo 2, vyznačený tím, že se jeden mol první reakční složky obecného vzorce II nechá reagovat se dvěma moly druhé reakční složky obecného vzorce III za vzniku konečného produktu obecného vzorce I.

4. Způsob podle bodů 1 až 3, vyznačený tím, že se jako výchozí látky použijí sloučeniny obecných vzorců II a III, kde R_1 je atom vodíku, R_2 je 2-furoyl a X, R_3 a R_4 mají výše uvedený význam.

5. Způsob podle bodů 1 až 4, vyznačený tím, že se jako výchozí látky použijí sloučeniny obecných vzorců II a III, kde R_1 je methoxyl, R_2 je 2-methyl-2-hydroxyprop-1-yloxy-karbonyl a X, R_3 a R_4 mají výše uvedený význam.

6. Způsob podle bodů 1 až 4, vyznačený tím, že se jako výchozí látky použijí sloučeniny obecných vzorců II a III, kde R_1 je methoxyl, R_2 je 2-methylprop-2-enyloxykarbonyl a X, R_3 a R_4 mají výše uvedený význam.

7. Způsob podle bodů 1 až 6, vyznačený tím, že se jako výchozí látka použije sloučenina obecného vzorce II, kde X je atom chloru a R_1 , R_3 a R_4 mají výše uvedený význam.