



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

218028
(11) (B1)

{51} Int. Cl.³
C 07 D 401/04

[22] Přihlášeno 11 03 81
[21] (PV 6718-81)

[40] Zveřejněno 28 05 82

[45] Vydáno 15 02 85

[75]

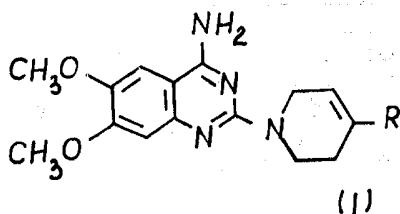
Autor vynálezu

KÖNIG JAN ing., RAJŠNER MIROSLAV ing. CSc.,
TRČKA VÁCLAV doc. dr. DrSc., MÁCOVÁ SVĚTLUŠE dr., PRAHA

[54] Substituované 1-(4-amino-6,7-dimethoxychinazolin-2-yl)-3,4-dehydropiperidiny a způsob jejich přípravy

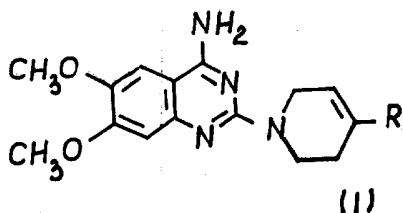
1

Vynález se týká nových, antihypertenzivně účinných substituovaných 1-(4-amino-6,7-dimethoxychinazolin-2-yl)-3,4-dehydropiperidinů obecného vzorce I



v němž substituent R představuje fenyl nebo fenyl substituovaný v o-, m- nebo p-poloze chlorem, fluorem, methyl- nebo terc.butylskupinou, jejich adičních solí a způsobu jejich přípravy, který spočívá v kondenzaci 2-chlor-4-amino-6,7-dimethoxychinazolinu s příslušnými deriváty 3,4-dehydropiperidinu.

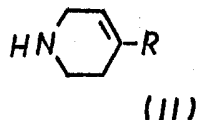
Vynález se týká substituovaných 1-[4-amino-6,7-dimethoxychinazolin-2-yl]-3,4-dehydropiperidinů obecného vzorce I



ve kterém substituent R je fenyl, 2-, 3- a 4-chlorfenyl-, m- a p-tolyl-, 4-fluorfenyl- nebo 4-terc.butylfenylskupina, jejich adičních solí s farmaceuticky vhodnými anorganickými nebo organickými kyselinami a způsobu jejich přípravy.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou nové látky, které vykazují při farmakologických testech na DOCA hypertenzních krysách i na normotenzních opicích pozoruhodnou dále trvající hypotenzní účinnost v perorálních dávkách 1 až 5 mg/kg, přičemž jejich toxicita je relativně nízká (LD 50 od 300 do 4000 mg/kg p. o. na myších). Mají tedy předpoklady pro využití při léčení některých forem hypertenzní choroby u lidí.

Vynález se týká též způsobu přípravy sloučenin obecného vzorce I, který spočívá v kondenzaci známého 2-chlor-4-amino-6,7-dimethoxychinazolinu (USA pat. spis č. 3 511 836; Chem. Abstr. 71, 91519 /1969/) s derivátem 3,4-dehydropiperidinu obecného vzorce II



v němž substituent R má stejný význam jako ve vzorci I. Reakce se provádí v alkanolu se 4 nebo 5 atomy uhlíku v molekule, s výhodou v isoamylalkoholu, po dobu 4 až 6 h při teplotě varu reakční směsi. Ochlazením vykristaluje hydrochlorid produktu obecného vzorce I, který se izoluje odsátím. Čistí se krystalizací z nižšího alkanolu, například methanolu nebo vodného ethanolu, nebo se převede na bázi alkalizací vodné suspenze, například vodným roztokem hydroxidu sodného. Báze obecného vzorce I se izoluje vytřepáním do vhodného, s vodou nemísitelného rozpouštědla, například chloroformu a odpařením rozpouštědla. Surová báze se může překrystalovat například z ethanolu a neutralizací anorganickými nebo organickými kyselinami v bezvodém nebo vodném alkanolu převést na adiční soli, s výhodou hydrochloridy, které obvykle krystalují z vodného ethanolu ve formě hydrátů.

Substituované 3,4-dehydropiperidiny obecného vzorce II jsou převážně látky známé.

Syntéza 4-fenyl-3,4-dehydropiperidinu je popsána v práci C. J. Schmidle a R. C. Mansfield: J. Am. Chem. Soc. 78, 1702 (1956), příprava 3,4-dehydropiperidinů substituovaných v poloze 4 p-tolyl-, 4-terc.butylfenyl- a 4-chlorfenylskupinou je popsána v britském pat. spise č. 881 893 a příprava 4-fluorfenyl- a 3-chlorfenylderivátů byla publikována v práci P. A. Jansen a spol.: J. Med. Pharm. Chem., 281 /1959/.

Nový 4-m-tolyl-3,4-dehydropiperidin se může připravit analogicky podle postupu popsaného pro přípravu 4-p-tolyl-3,4-dehydropiperidinu v britském pat. spise číslo 881 893. Reakcí m-tolylmagnesiumbromidu s acetone v absolutním etheru se připraví 2-m-tolylpropan-2-ol, který se dehydratuje kaliumhydrogensulfátem při 200 °C. Získaný 2-m-tolylpropen vyčištěný destilací za sníženého tlaku se pak převede na 4-m-tolyl-3,4-dehydropiperidin zahříváním s 37% vodným roztokem formaldehydu a chloridem amonným v methanolu k varu po dobu 20 h, okyselením reakční směsi kyselinou chlorovodíkovou a dalším varem po dobu 4 hodin. 4-m-tolyl-3,4-dehydropiperidin se izoluje alkalizací reakční směsi vodným roztokem hydroxidu sodného, vytřepáním do vhodného organického rozpouštědla, například benzenu a destilací.

Nový 4-(2-chlorfenyl)-3,4-dehydropiperidin se připraví jiným způsobem. Reakcí 2-chlorfenylmagnesiumbromidu s 1-ethoxykarbonyl-4-piperidinem (K. Šindelář a spol.: Collection Czechoslov. Chem. Commun. 38, 3891, /1973/) se získá 1-ethoxykarbonyl-4-(2-chlorfenyl)-4-piperidinol, který se hydrolyzuje varem s roztokem hydroxidu draselného v ethanolu. Získaný 4-(2-chlorfenyl)-4-piperidinol se v dalším stupni dehydratuje zahříváním s 85% kyselinou fosforečnou a 4-(2-chlorfenyl)-3,4-dehydropiperidin se izoluje alkalizací ochlazené reakční směsi a vytřepáním do etheru.

Podrobnosti způsobu přípravy podle vynálezu a přípravy nových meziproduktů jsou uvedeny v příkladech provedení, které jsou ovšem jen ilustrací možností vynálezu, aniž by všechny tyto možnosti vyčerpávaly.

Příklad 1

1-[4-Amino-6,7-dimethoxychinazolin-2-yl]-4-fenyl-3,4-dehydropiperidin

Směs 2,4 g 2-chlor-4-amino-6,7-dimethoxychinazolinu a 1,7 g 4-fenyl-3,4-dehydropiperidinu v 50 ml isoamylalkoholu se zahřívá za míchání k varu 4 h. Po ochlazení se z reakční směsi vyloučí 2,9 g (72,5 %) surového hydrochloridu produktu, který krystaluje z vodného ethanolu ve formě hydrátu a taje za rozkladu při 240 až 242 °C. Analogickým způsobem se připraví:

1-[4-amino-6,7-dimethoxychinazolin-2-yl]-4-[4-fluorfenyl]-3,4-dehydropiperidin,

- t. t. hydrochloridu hydrátu 232 °C za rozkladu (75 % ethanol),
- 1-(4-amino-6,7-dimethoxychinazolin-2-yl)-4-(4-chlorfenyl)-3,4-dehydropiperidin, t. t. hydrátu hydrochloridu 260 °C za rozkladu (75 % ethanol),
- 1-(4-amino-6,7-dimethoxychinazolin-2-yl)-4-(3-chlorfenyl)-3,4-dehydropiperidin, t. t. hydrátu hydrochloridu 225 až 230 °C za rozkladu (75 % ethanol),
- 1-(4-amino-6,7-dimethoxychinazolin-2-yl)-4-(2-chlorfenyl)-3,4-dehydropiperidin, t. t. hydrátu hydrochloridu 252 až 253 °C za rozkladu (50 % ethanol),
- 1-(4-amino-6,7-dimethoxychinazolin-2-yl)-4-m-tolyl-3,4-dehydropiperidin, hydrát hydrochloridu mění asi při 195 °C krystalovou modifikaci a taje při 215 až 220 °C za rozkladu (85 % ethanol),
- 1-(4-amino-6,7-dimethoxychinazolin-2-yl)-4-p-tolyl-3,4-dehydropiperidin, hydrochlorid krystaluje z methanolu ve formě solvátu s molekulou methanolu a taje při 246 až 248 °C za rozkladu, a
- 1-(4-amino-6,7-dimethoxychinazolin-2-yl)-4-(4-terc.butylfenyl)-3,4-dehydropiperidin, t. t. hydrátu hydrochloridu 210 až 220 °C za rozkladu (50 % ethanol).

Příklad 2

1-(4-amino-6,7-dimethoxychinazolin-2-yl)-4-p-tolyl-3,4-dehydropiperidin

Směs 4,8 g 2-chlor-4-amino-6,7-dimethoxychinazolinu a 3,7 g 4-p-tolyl-3,4-dehydropiperidinu ve 150 ml isoamylalkoholu se zahřívá k varu za míchání 5 h. Po ochlazení vykřystaluje ze směsi jemný krystalický hydrochlorid produktu, který se odsaje, suspenduje v 50 ml chloroformu a suspenze se rozmíchá s roztokem 2 g hydroxidu sodného ve 20 ml vody. Oddělený chloroformový roztok se vysuší bezvodým uhlíčitánem draselným a chloroform se oddestiluje za sníženého tlaku. Odparek (5,2 g, 69 %) je surovou bází produktu. Převeďte se na hydrochlorid rozpuštěním v methanolu a okyselením roztoku uváděním chlorovodíku. Vyloučený hydrochlorid krystaluje z methanolu ve formě solvátu s molekulou methanolu a má t. t. 246 až 248 °C za rozkladu.

Příklad 3

1-ethoxykarbonyl-4-(2-chlorfenyl)-4-piperidinol

K 3,2 g hořčičku v 30 ml absolutního etheru se přidá zrnko jódu a asi pětina roztoku 25,2 g 2-bromchlorbenzenu ve 170 ml absolutního etheru. Po zahájení reakce, projevující se odbarvením a zahřátím směsi se přikape za míchání zbytek roztoku 2-bromchlorbenzenu tak, aby směs mírně refluxovala. Pak se směs zahřívá asi 1 hodinu k varu, až zreaguje všechno hořčičk. K ochlaze-

nému roztoku se za míchání a chlazení studenou vodou přikape během 30 minut roztok 18 g 1-ethoxykarbonyl-4-piperidonu v 55 ml absolutního etheru. Směs se pak míchá při teplotě místnosti 30 minut, ochladí se ledem a vodou a za míchání a chlazení ledem se rozloží přikapáním roztoku 21 g chloridu amonného v 80 ml vody. Etherový roztok se oddělí, vysuší bezvodým uhlíčitánem draselným a ether se odpaří. Získá se 24 g (80,4 %) surového produktu, který po překrystalování z 60% ethanolu má t. t. 156 až 158 °C.

Příklad 4

4-(2-Chlorfenyl)-4-piperidinol

Směs 24 g 1-ethoxykarbonyl-4-(2-chlorfenyl)-4-piperidinolu, 25 g hydroxidu draselného a 37 ml ethanolu se za míchání zahřívá v lázni vyhřáté na 120 °C 2 h. Po ochlazení se přidá 230 ml vody a 150 ml chloroformu. Po důkladném rozmíchání se chloroformový roztok oddělí a vodná vrstva se vytřepe 150 ml chloroformu. Spojené chloroformové roztoky se vysuší bezvodým uhlíčitánem draselným a chloroform se oddestiluje. Odparek představující surový produkt se překrystaluje z benzenu. Získá se 11,6 g (81,8 %) produktu s t. t. 165 až 167 °C.

Příklad 5

4-(2-chlorfenyl)-3,4-dehydropiperidin

Směs 5,8 g 4-(2-chlorfenyl)-4-piperidinolu a 30 ml 85% kyseliny fosforečné se zahřívá za míchání 45 minut na 135 °C. Po ochlazení se směs zředí 100 ml vody a alkalizuje se vodným roztokem hydroxidu sodného. Vyloučený olejovitý produkt se vytřepe do etheru. Etherový roztok se vysuší bezvodým uhlíčitánem draselným. Okyselením roztokem chlorovodíku v etheru se získá hydrochlorid (5,2 g, 82,4 %), t. t. 212 až 215 °C (aceton — ether). Z hydrochloridu se uvolní báze alkalizací vodného roztoku hydroxidem sodným, vytřepáním do etheru a odpařením.

Příklad 6

2-m-tolylpropen

K 11,8 g hořčičku v 50 ml absolutního etheru se přidá zrnko jódu a část roztoku 83 g 3-bromtoluenu ve 100 ml absolutního etheru. Po rozběhnutí reakce, projevující se odbarvením a zahřátím roztoku, se přikape za míchání zbytek roztoku 3-bromtoluenu. Reakční směs se pak míchá a zahřívá k varu až zreaguje prakticky všechno hořčičk. Roztok se ochladí a za chlazení vodou se k němu přikape 28,2 g suchého acetonu. Reakční směs se ponechá při teplotě místnosti 16 hodin a za míchání a chlazení vodou a le-

dem se rozloží přikapáním 600 ml 10% kyseliny chlorovodíkové. Etherový roztok se oddělí a vodná vrstva se vytřepe etherem. Spojené etherové roztoky se protřepou s 5% vodným roztokem hydroxidu sodného, vysuší bezvodým uhličitánem draselným a ether se odpaří. Získá se 83 g surového 2-m-tolyl-2-propanolu, který se přikape k 5 g kaliumhydrogensulfátu vyhřátého v lázni teplé 200 °C. Při uvedené teplotě vydestiluje směs reakční vody a produktu. Destilát se zředí etherem, vysuší bezvodým síranem sodným a ether se odpaří. Odparek představuje surový 2-m-tolylpropan, který se čistí destilací za sníženého tlaku. Jímá se frakce v rozmezí 70 až 85 °C/1,3 kPa [37,6 g].

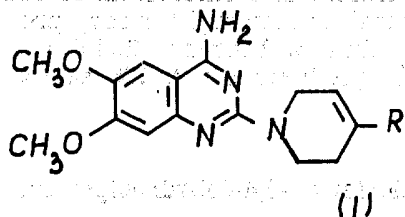
Příklad 7

4-m-tolyl-3,4-dehydropiperidin

30,7 g chloridu amonného se rozpustí ve

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

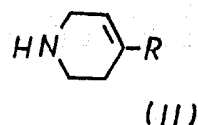
1. Substituované 1-(4-amino-6,7-dimethoxychinazolin-2-yl)-3,4-dehydropiperidiny o-
becného vzorce I



ve kterém substituent R je fenyl-, 2-, 3- a 4-chlorfenyl-, m- a p-tolyl-, 4-fluorfenyl- nebo 4-terc.butylfenylskupina, a jejich adiční soli s farmaceuticky vhodnými anorganickými a organickými kyselinami.

2. Způsob přípravy substituovaných 1-(4-amino-6,7-dimethoxychinazolin-2-yl)-3,4-dehydropiperidinů podle bodu 1 obecného vzorce I, kde R má výše uvedený význam vyznačující se tím, že se kondenzuje 2-chlor-4-amino-6,7-dimethoxychinazolin s derivátem 3,4-dehydropiperidinu obecného vzorce II

107 ml 37% vodného roztoku formaldehdu, roztok se vyhřeje za míchání na 60 °C a při této teplotě se za míchání přikape 37,6 g 2-m-tolylpropenu. Ke směsi se přidá 70 ml methanolu a reakční směs se míchá a zahřívá na 40 °C 20 h. Methanol se oddestiluje za sníženého tlaku a ke zbývajícimu roztoku se přidá 107 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Směs se pak míchá a zahřívá 4 hodiny na 100 °C. Po ochlazení se zředí vodou, alkalizuje vodným roztokem hydroxidu sodného a vytřepe benzenem. Benzenový roztok se vysuší bezvodým síranem sodným, benzen se odpaří a zbytek představující surový 4-m-tolyl-3,4-dehydropiperidin se frakcinuje za sníženého tlaku. Jímá se frakce vroucí při 100 až 110 °C/90 až 133 Pa.



ve kterém substituent R má stejný význam jako ve vzorci I, v alkanolu se 4 až 5 atomy uhlíku v molekule při teplotě varu reakční směsi a hydrochlorid produktu obecného vzorce I, vyloučený ochlazením reakční směsi, se buď čistí krystalizací z bezvodého nebo vodného alkanolu, s výhodou ethanolu nebo se převádí alkalizací vodné suspenze na bázi, která se, je-li to žádoucí, neutralizuje farmaceuticky nezávadnými anorganickými nebo organickými kyselinami.

3. Způsob podle bodu 2 vyznačující se tím, že se reakce 2-chlor-4-amino-6,7-dimethoxychinazolinu s derivátem piperidinu obecného vzorce II provádí v isoamylalkoholu při teplotě varu reakční směsi po dobu 4 až 5 hodin.