

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 146510 B



DIREKTORATET FOR  
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(21) Patentansøgning nr.: 4415/80

(51) Int.Cl.<sup>3</sup>: C 07 D 405/14

(22) Indleveringsdag: 17 okt 1980

(24) Løbedag: 01 jun 1977

(41) Alm. tilgængelig: 17 okt 1980

(44) Fremlagt: 24 okt 1983

(86) International ansøgning nr.: -

(62) Stamansøgning nr.: 2408/77

(30) Prioritet: 15 Jun 1976 US 696201

(71) Ansøger: \*PFIZER INC.; New York, US.

(72) Opfinder: Phillip Dietrich \*Hammen; US.

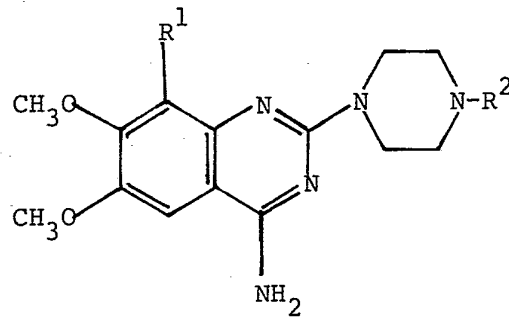
(74) Fuldmægtig: Patentbureauet Hofman-Bang & Boutard

(54) 2-(4-(2-furoyl)piperazin-1-yl)-4-phthalimido-6,7-dimethoxyquinazolin til anvendelse som mellemprodukt ved fremstilling af 2-(4-(2-furoyl)piperazin-1-yl)-4-amino-6,7-dimethoxyquinazolin

Opfindelsen angår den hidtil ukendte forbindelse 2-[4-(2-furoyl)piperazin-1-yl]-4-phthalimido-6,7-dimethoxyquinazolin til anvendelse som mellemprodukt ved fremstilling af 2-[4-(2-furoyl)piperazin-1-yl]-4-amino-6,7-dimethoxyquinazolin, kaldet prazosin. Forbindelsen ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at den har den i kravets kendetegnende del angivne formel (VI) eller er et syreadditionssalt deraf.

2-piperazino-4-aminoquinazolinderivater med den almene formel:

DK 146510 B



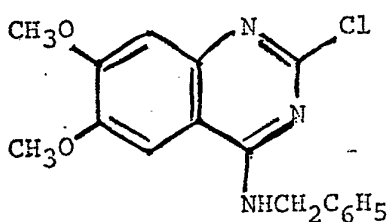
(I)

hvori  $R^1$  betyder hydrogen eller methoxy, og  $R^2$  betyder alkenyl med 3-5 carbonatomer, benzoyl, furoyl, thienylcarbonyl, alkoxy carbonyl med 2-5 carbonatomer, alkenyloxy carbonyl med 4 eller 5 carbonatomer eller (2-hydroxyalkoxy) carbonyl med 4 eller 5 carbonatomer, er kendte kemiske forbindelser, som er værdifulde på grund af deres evne til at sænke blodtryk hos hypertensive pattedyr. Nærmere betegnet er disse hypotensive forbindelser visse 2-(4-substitueret-piperazin-1-yl)-4-amino-6,7-dimethoxyquinazoliner og 2-(4-substitueret-piperazin-1-yl)-4-amino-6,7,8-trimethoxyquinazoliner, som er angivet i US patentskrifterne nr. 3 511 836 og 3 669 968.

US patentskrift nr. 3 511 836 angiver flere fremgangsmåder til fremstilling af 2-(4-substitueret-piperazin-1-yl)-4-amino-6,7-dimethoxyquinazoliner, for eksempel ved omsætning af 2-chlor-4-amino-6,7-dimethoxyquinazolin med den passende 1-substituerede piperazin, ved omsætning af en 2-(4-substitueret-piperazin-1-yl)-4-chlor-6,7-dimethoxyquinazolin med ammoniak eller ved alkylering, alkanoylering, aroylering eller alkoxylering af 2-(1-piperazinyl)-4-amino-6,7-dimethoxyquinazolin. US patentskrift nr. 3 669 968 angiver fremstillingen af 2-(4-substitueret-piperazin-1-yl)-4-amino-6,7,8-trimethoxyquinazoliner ved omsætning af 2-chlor-4-amino-6,7,8-trimethoxyquinazolin med den passende 1-substituerede piperazin.

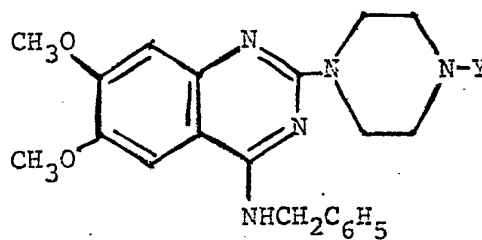
US patentskrift nr. 3 935 213 angiver fremstillingen af 2-(4-substitueret-piperazin-1-yl)-4-amino-6,7-dimethoxyquinazoliner og de tilsvarende 6,7,8-trimethoxyquinazoliner ved fremgangsmåden, som omfatter enten (1) omsætning af den passende 4,5-dimethoxy-substituerede eller 3,4,5-trimethoxy-substituerede 2-aminobenzonitril med visse 1,4-disubstituerede piperaziner, eller (2) omsætning af den passende 4,5-dimethoxy- eller 3,4,5-trimethoxy-substituerede 2-aminobenzamidin med de samme 1,4-disubstituerede piperaziner.

Forbindelser med formlerne:



(II)

og



(IV)

hvor Y betyder hydrogen, alkyl med 1-5 carbonatomer, hydroxyalkyl med 2-5 carbonatomer, alkanoyl med 2-7 carbonatomer, allyl, propargyl, 2-methallyl, phenyl, benzyl, benzoyl, chlorbenzoyl, brombenzoyl, trifluormethyl, methoxyphenyl, methylphenyl, methylbenzoyl, trifluormethylbenzoyl, furoyl, benzofuroyl, thenoyl, pyridincarbonyl, 3,4,5-trimethoxybenzoyl, carboxylsyre-alkylester, hvor alkyl har 1-6 carbonatomer, og carboxylsyrealkenylester, hvor alkenyl har 3-6 carbonatomer, er angivet i US-patentskrift nr. 3 511 836.

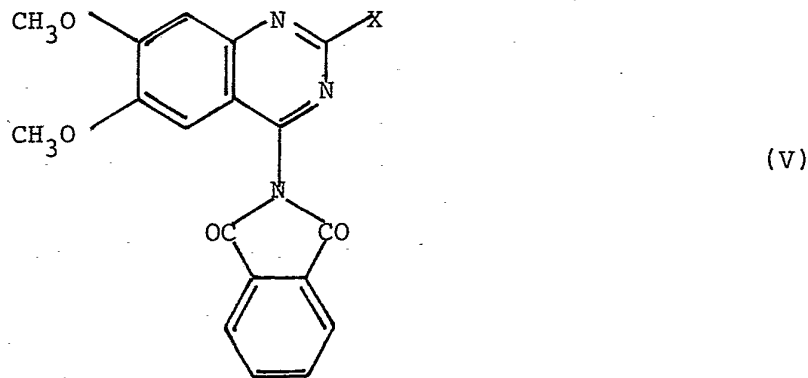
En særlig værdifuld forbindelse med formlen I, nemlig 2-[4-(2-furoyl)piperazin-1-yl]-4-amino-6,7-dimethoxyquinazolin, der kendes under navnet prazosin, er for nylig blevet rapporteret at have terapeutisk anvendelighed hos mennesker (Cohen, *Journal of Clinical Pharmacology*, 10, 408 [1970]; De Guia, et al., *Current Therapeutic Research*, 15, 339 [1973]).

Fremgangsmåden ifølge US patentskrift nr. 3 511 836 er den eneste fremgangsmåde, der i den kendte teknik er eksemplificeret til fremstilling af prazosin; og dette eksempel kræver 4 trin til fremstilling af den ønskede forbindelse ud fra det kommercielt tilgængelige udgangsmateriale, 2,4-dichlor-6,7-dimethoxyquinazolin. Der er ikke angivet noget udbytte for denne reaktionsfølge. I princippet vil prazosin imidlertid også kunne fremstilles via det kendte mellemprodukt med formlen (IV), hvori Y er 2-furoyl.

Den hidtil ukendte forbindelse ifølge opfindelsen med formlen (VI) adskiller sig væsentligt fra den kendte forbindelse med formlen (IV) i betragtning af forskellene i de fremgangsmåder, hvorved de 4-amino-beskyttende grupper fjernes til opnåelse af den ønskede forbindelse prazosin. For at fjerne benzylgruppen må forbin-

delsen med formlen (IV) underkastes katalytisk hydrogenolyse. Forbindelsen med formlen (VI), giver derimod den ønskede forbindelse prazosin ved hydrolyse eller omsætning med hydrazin som beskrevet i det følgende.

Anvendeligheden af forbindelsen ifølge opfindelsen med formlen (VI) som mellemprodukt ligger i en fremgangsmåde til fremstilling af den ønskede forbindelse prazosin, hvorved en forbindelse med formlen:



hvor X betyder chlor eller brom, omsættes med en tilnærmelsesvis ækvimolær mængde 1-(2-furoyl)piperazin med formlen



i et reaktionsinert organisk opløsningsmiddel ved en temperatur på 50-200 °C, fortrinvis 80-130 °C til dannelselse af mellemproduktet ifølge opfindelsen med formlen (VI), hvorefter dette omsættes yderligere ved en temperatur på 0 - 100 °C, fortrinvis 20 - 50 °C, til dannelselse af slutproduktet, prazosin, enten (a) ved hydrolyse eller (b) ved omsætning med en ækvimolær mængde hydrazin i nærvær af et reaktionsinert organisk opløsningsmiddel.

Når der anvendes hydrolyse, foretrækkes det, at den gennemføres i nærvær af saltsyre, hydrogenbromidsyre, svovlsyre eller fosforsyre.

Omsætningen af forbindelserne med formlerne (V) og (III) udføres som nævnt i nærvar af et passende reaktionsinert organisk opløsningsmiddel. Et passende opløsningsmiddel er et, der vil tjene til i det væsentlige at opløse reaktanterne og ikke vil indvirke skadeligt på reaktanterne eller produkterne ved reaktionen. Eksempler på sådanne opløsningsmidler er alkanoler, såsom isopropanol, butanol, isobutanol, isoamylalkohol, 2-methyl-2-pentanol og 3,3-dimethyl-1-butanol, glycoler, såsom ethylenglycol og diethylenglycol, glycolethere, såsom ethylenglycol-monomethylether, diethylenglycol-monoethylether, 1,2-dimethoxyethan og diethylenglycol-dimethylether, tertiære amider, såsom N,N-dimethylformamid, N,N-diethylacetamid og N-methylpyrrolidon, dimethylsulfoxid og pyridin. Selv om reaktionen kan gennemføres over et bredt temperaturområde, foretrækkes en temperatur i området 50-200°C. Et særlig foretrukket temperaturområde er 80-130°C. Den tid, der kræves for processen til at nå væsentlig fuldførelse, varierer efter flere faktorer, som for eksempel reaktionstemperaturen, reaktiviteten af de bestemte anvendte udgangsmaterialer og koncentrationen af reaktanterne. Ved lavere temperaturer kræves længere reaktionstider, medens reaktionen ved højere temperaturer fuldføres på kortere tid. En reaktionstid på fra 15 minutter til 50 timer er almindeligvis tilfredsstillende.

I forbindelserne med formlen (V) er X som nævnt chlor eller brom, og særlig foretrukne er forbindelser, hvori X er chlor. Det foretrækkes at udføre reaktionen til dannelsen af mellemproduktet med formlen (VI) eller hydrochlorid- eller hydrobromidsaltet deraf under anvendelse af tilnærmelsesvis ækvimolære mængder af reaktanterne (V) og (III) af hensyn til økonomi og effektivitet. Imidlertid er dette ikke nødvendigt for reaktionens gennemførelse, og et overskud af den ene eller den anden reaktant kan være til stede. Mellemproduktet med formlen (VI) kan hensigtsmæssigt isoleres i form af hydrochloridsaltet eller hydrobromidsaltet, som begge almindeligvis er uopløselige i reaktionsopløsningsmidlet og således kan opnås blot ved filtrering og vaskning. Alternativt kan de ovennævnte salte under oparbejdningen af reaktionsblandingen behandles med et alkalisk reagens, som f.eks. natriumhydroxid, kaliumhydroxid, kaliumcarbonat eller natriummethoxid, efterfulgt af ekstraktion af den frie base ind i et med vand ublandbart opløsningsmiddel, som for eksempel chloroform, dichlormethan eller benzen, og inddampning til tørhed. Om ønsket kan enten forbindel-

sen med formlen (VI) eller saltet deraf renses yderligere ved standardmetoder, såsom krystallisation eller søjlekromatografi. Imidlertid er de ofte tilstrækkeligt rene til yderligere omsætning til dannelsen af prazosin uden nogen yderligere rensning.

Som nævnt ovenfor omsættes forbindelsen med formlen (VI) eller hydrohalogenidsaltet deraf yderligere til spaltning af den 4-amino-beskyttende phthalimidogruppe ved hydrolyse eller med hydrazin til opnåelse af det ønskede produkt, prazosin. Den nævnte hydrolyse kan udføres under alkaliske betingelser i nærvær af for eksempel natriumhydroxid eller kaliumhydroxid, eller under sure betingelser under anvendelse af en egnet syre. Eksempler på sådanne egnede syrer er saltsyre, hydrogenbromidsyre, svovlsyre, phosphorsyre, hydrogeniodsyre, dichloreddikesyre og trifluoreddikesyre. Til hydrolyse af mellemprodukterne med formlen (VI) har det vist sig at være særligt hensigtsmæssigt og effektivt at anvende saltsyre, hydrogenbromidsyre, svovlsyre eller phosphorsyre. Det foretrakkes at gennemføre hydrolysen med en af disse syrer ved en temperatur i området 0-100 °C, idet et særlig foretrukket temperaturområde for hydrolysen er 20-50 °C. Ved temperaturer under 0 °C er hydrolysehastigheden uforholdsmæssigt lav. Ved temperaturer over 100 °C dannes der overdrevne mængder nedbrydningsprodukter.

Molforholdet mellem den ovennævnte syre og forbindelsen med formlen (VI) kan variere over et bredt område, og således kan der anvendes molforhold på fra 1:1 til 200:1 med tilfredsstillende resultater. Den tid, der kræves til væsentlig fuldførelse af hydrolysen, vil variere efter reaktionstemperaturen, og hvis der arbejdes ved 100°C, er nogle få minutter almindeligvis tilstrækkeligt, og hvis der arbejdes ved 0°C, kan der kræves op til 24 timer for at nå fuldførelse. Hydrolysen kan udføres i et vandigt medium eller et vandigt-organisk medium under anvendelse af et med vand ublandbart organisk opløsningsmiddel, som f.eks. chloroform, methyldichlorid, benzen eller toluen. Efter fuldførelse af hydrolysen, som let kan bestemmes ved tyndtlagskromatografi på silica-gel under anvendelse af et opløsningssystem af for eksempel 95-5 ethylacetat/diethylamin, kan det ønskede produkt, prazosin, isoleres som et salt af den syre, som er anvendt ved hydrolysen, under anvendelse af metoder, som er velkendte inden for teknikken. Imidlertid er det almindeligvis mere hensigtsmæssigt at indstille reaktionsblandingen til en alkalisk pH-værdi ved tilføjelse af for eksempel natriumhydroxid, kaliumhydroxid eller

natriumcarbonat, efterfulgt af ekstraktion af prazosinet som den frie base, med for eksempel et af de ovennævnte organiske opløsningsmidler, der eventuelt kunne anvendes ved hydrolysen. Produktet isoleres derpå let ved inddampning.

Alternativt kan, som nævnt ovenfor, mellemproduktet med formlen (VI) omsættes yderligere med hydrazin til dannelselse af slutproduktet, prazosin. Anvendelsen af hydrazin til at fjerne phthaloylgruppen fra phthalimidocyrcer eller de tilsvarende lavere alkylestere er kendt, se for eksempel Boissannas, *Advances in Org. Chem.*, 3, 179-183 (1963) og Sheehan et al., *Jour. Amer. Chem. Soc.*, 76, 6329 (1954). Det har nu vist sig, at det ovennævnte mellemprodukt med formlen (VI) også reagerer til dannelselse af det ønskede produkt prazosin. Reaktionen udføres i nærvær af et reaktionsinert organisk opløsningsmiddel. Eksempler på organiske opløsningsmidler, der kan anvendes ved denne reaktion, er de lavere alkanoler, såsom ethanol, propanol, isopropanol, butanol og isoamylalkohol; N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, dimethylsulfoxid, diethylenglycol-dimethylether og diethylenglycolmonoethylether.

Det anvendte hydrazin kan være i det væsentlige ren hydrazin eller et derivat, såsom hydrazin-hydrat, hydrazin-hydrochlorid eller hydrazin-sulfat. Når syreadditionssaltene anvendes, frembringes hydrazinet in situ ved tilsætning af en egnet base til neutralisering af syren. Eksempler på sådanne egnede baser er natriummethoxid, kaliumcarbonat, triethylamin, triethanolamin og natriumhydroxid. Selv om der med held kan anvendes et molært overskud af hydrazin på op til 5 mol pr. mol mellemprodukt (VI) ved denne reaktion, foretrækkes det at anvende en ækvimolær mængde hydrazin for at formindske eventuelle sidereaktioner og af økonomiske grunde. Det foretrækkes at gennemføre reaktionen med hydrazin ved temperaturer fra 0 til 100°C. Et særlig foretrukket temperaturområde er 20-50°C. Ved temperaturer over 100°C sker der uønskede sidereaktioner, medens reaktionshastigheden ved temperaturer under 0°C er uforholdsmæssigt lav.

Den tid, som kræves til væsentlig fuldførelse af reaktionen, vil selvfølgelig variere med temperaturen og den nøjagtige art af reaktanterne og opløsningsmidlet. Almindeligvis vil imidlertid reaktionen med hydrazin til dannelselse af slutproduktet prazosin

være i det væsentlige fuldført i løbet af 1-48 timer. Omsætningen af hydrazin med den ovennævnte phthalimidoforbindelse danner også et cyklisk hydrazid-biprodukt, phthaloylhydrazid. Reaktionsblandingen kan befries fra dette biprodukt, og det ønskede produkt, prazosin, kan isoleres ved metoder, som er velkendte inden for teknikken, som for eksempel inddampning til tørhed i vakuum, udrivning af remanensen med fortyndet stærk mineralsyre, såsom saltsyre eller svovlsyre, hvori det cykliske hydrazid sædvanligvis kun er tungtopløseligt, filtrering og indstilling af filtratet til en alkalisk pH-værdi, hvorpå det ønskede produkt isoleres ved ekstraktion eller filtrering.

De ovenfor beskrevne mellemprodukter med formlen (V) fremstilles ud fra de passende 2,4-dihalogen-6,7-dimethoxyquinazoliner, hvori halogenet er chlor eller brom. Fremstillingen af de nævnte dihalogenforbindelser er tidligere beskrevet i US patentskrifterne nr. 3 511 836 og 3 669 968 og af Curd et al., Jour. Chem. Soc. (London), 777, (1947); *ibid.*, 1759 (1948).

Til fremstilling af de hidtil ukendte mellemprodukter med formlen (V) omsættes en af de ovennævnte 2,4-dihalogenquinazoliner med phthalimid i et reaktionsinert organisk opløsningsmiddel og i nærvær af en stærk base, som f.eks. natriumhydrid, kaliumhydrid, calciumhydrid, natriummethoxid, kaliummethoxid, lithiumbutoxid eller butyllithium, under vandfrie betingelser. Efter at reaktionen er i det væsentlige fuldført, isoleres forbindelsen med formlen (V) ved standardmetoder, f.eks. ved kvælning af reaktionsblandingen i et overskud af vand eller fortyndet syre og filtrering, vaskning og tørring til opnåelse af produktet.

Eksempler på reaktionsinerte organiske opløsningsmidler, som kan anvendes, er N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, N-methylpyrrolidon, ethylether, tetrahydrofuran, 1,2-dimethoxyethan, dimethylsulfoxid, toluen og benzen. Foretrukne reaktionsinerte organiske opløsningsmidler er N,N-dimethylformamid og tetrahydrofuran.

Ved udførelsen af reaktionen til fremstilling af de hidtil ukendte mellemprodukter med formlen (V) er den foretrukne stærke base af hensyn til økonomi og effektivitet natriumhydrid. Der anvendes

almindeligvis et molforhold mellem denne stærke base og 2,4-dihalogenuinazolin på mindst 1:1, og molforhold på fra 1:1 til 2:1 foretrækkes.

Selv om den ovennævnte reaktion kan gennemføres over et bredt temperaturområde, foretrækkes en temperatur i området 0 - 150°C og især i området 65 - 100 °C. Ved under 0 °C er reaktionen uforholdsmæssigt langsom, medens der ved temperaturer over 150°C fås overdrevne mængder af uønskede biprodukter. Reaktionshastigheden er hurtigere ved højere temperaturer, og den tid, som kræves til fuldførelse, vil variere med temperaturen såvel som med reaktanternes og opløsningsmidlets nøjagtige art. Imidlertid fuldføres reaktionen almindeligvis på 2-24 timer.

De følgende eksempler tjener til nærmere belysning af opfindelsen, idet eksempel 1 belyser fremstillingen af mellemproduktet ifølge opfindelsen med formel (VI) og eksempel 2 og 3 belyser dets anvendelse til fremstilling af det ønskede slutprodukt prazosin.

#### EKSEMPEL 1

##### 2-Chlor-4-phthalimido-6,7-dimethoxyquinazolin

I en 100 ml trehalset rundbundet kolbe, forsynet med termometer, omrører og tørrerør, anbragtes 50 ml N,N-dimethylformamid, 1,47 g (0,010 mol) phthalimid og 0,48 g (0,010 mol) 50 vægtprocent natriumhydrid. Efter omrøring ved stuetemperatur i 30 minutter blev der opnået en klar opløsning. Til denne sættes 2,59 g (0,010 mol) 2,4-dichlor-6,7-dimethoxyquinazolin, og den resulterende blanding blev afkølet til stuetemperatur, hvorefter der tilsættes 150 ml vand, og det udfældede produkt blev isoleret ved filtrering og tørret i vakuum, hvorved der blev opnået 3,1 g af den ovenstående forbindelse, smp.: 255°C. Strukturen blev bekræftet ved NMR- og massespektral-data. Udbytte: 84 pct.

##### 2-[4-(2-Furoyl)piperazin-1-yl]-4-phthalimido-6,7-dimethoxyquinazolin

I en 35 ml enhalset rundbundet kolbe, forsynet med tilbagesvaler og tørrerør, anbragtes 1,0 g (0,0027 mol) 2-chlor-4-phthalimido-6,7-dimethoxyquinazolin, 10 ml isoamylalkohol og en opløsning af 0,550 g (0,003 mol) 1-(2-furoyl)piperazin. Den resulterende blanding blev opvarmet til 130°C i 4 timer og derpå afkølet til stue-

temperatur. Til reaktionsblandingen sættes 35 ml hexan, og det udfældede produkt blev opsamlet ved filtrering og tørret til opnåelse af 0,70 g (47 %) af hydrochloridsaltet af den ovenstående forbindelse. Den rensede frie base blev opnået ud fra saltet ved silica-gel-kromatografi på en 5 x 30 cm kolonne under eluering med ethylacetat/diethylamin (90:10). Det rensede produkt smeltede ved 305°C.

Når den ovenstående procedure gentages, men under anvendelse af det angivne opløsningsmiddel i stedet for isoamylalkohol og den angivne temperatur og reaktionstid, opnås på samme måde den ovenstående forbindelse.

<u>Opløsningsmiddel</u>	<u>Reaktionstemperatur, °C</u>	<u>Reaktionstid, timer</u>
Isobutanol	50	48
1,2-Dimethoxyethan	80	30
Diethylenglycol-monoethylether	200	1

#### EKSEMPEL 2

En opløsning af 95 mg (0,185 millimol) 2-[4-(2-furoyl)piperazin-1-yl]-4-phthalimido-6,7-dimethoxyquinazolin i 2,0 ml koncentreret saltsyre blev omrørt ved stuetemperatur i 2 timer. Derpå tilsættes 4,0 ml chloroform, og blandingen blev indstillet til pH 10 ved tilsætning af natriumcarbonatopløsning. Chloroformlaget blev skilt fra og inddampet til tørhed, hvorved der blev opnået 55 mg (77,6 %) 2-[4-(2-furoyl)piperazin-1-yl]-4-amino-6,7-dimethoxyquinazolin, smp.: 270°C. Strukturen blev bekræftet ved sammenligning af det infrarøde spektrum med spektret af en autentisk prøve og ved tyndtlagskromatografi på silica-gel under anvendelse af 95:5 ethylacetat/diethylamin som opløsningsystem.

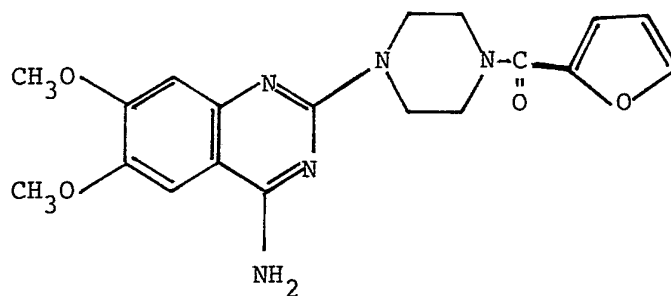
#### EKSEMPEL 3

En suspension af 5,14 g (0,01 mol) 2-[4-(2-furoyl)piperazin-1-yl]-4-phthalimido-6,7-dimethoxyquinazolin i 200 ml isoamylalkohol opvarmes til frembringelse af opløsning, og der tilsættes 0,55 g (0,011 mol) hydrazin-hydrat. Den resulterende opløsning opbevares ved 20°C i 18 timer og inddampes derpå til tørhed under formind-

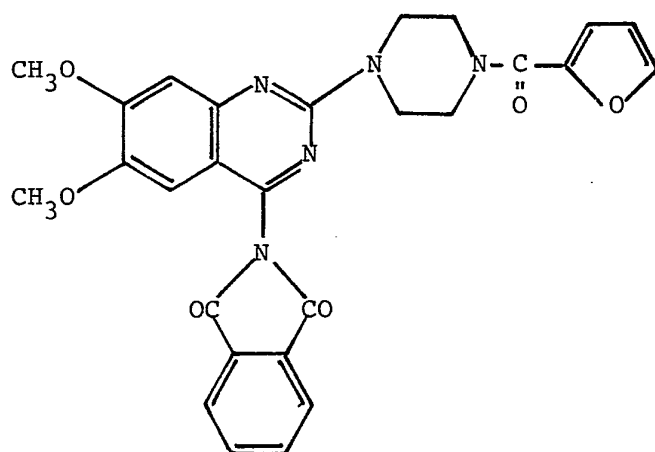
sket tryk. Remanensen udrives med 30 ml 0,5N saltsyre og holdes ved 4°C i 2 timer. Opløsningen filtreres for at fjerne det udfældede phthalhydrazid. Filtratet gøres alkalisk (pH 10) med natriumhydroxidopløsning, ekstraheres med chloroform, og ekstrakterne koncentrerer til tørhed, hvorved der opnås 2-[4-(2-furoyl)piperazin-1-yl]-4-amino-6,7-dimethoxyquinazolin. Strukturen blev bekræftet på samme måde som i eksempel 2.

P a t e n t k r a v :

2-[4-(2-furoyl)piperazin-1-yl]-4-phthalimido-6,7-dimethoxyquinazolin til anvendelse som mellemprodukt ved fremstilling af 2-[4-(2-furoyl)piperazin-1-yl]-4-amino-6,7-dimethoxyquinazolin med formlen:



k e n d e t e g n e t ved, at den har den almene formel:



(VI)

eller er et syreadditionssalt deraf.

Fremdragne publikationer: