

(19) **DANMARK**



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) **FREMLÆGGELSESSKRIFT**



(11) **158514 B**

(21) Patentansøgning nr.: 5142/83

(51) Int.Cl.⁵ **C 07 D 239/84**

(22) Indleveringsdag: 10 nov 1983

(41) Alm. tilgængelig: 13 maj 1984

(44) Fremlagt: 28 maj 1990

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 12 nov 1982 CH 6614/82

(71) Ansøger: *SANDOZ A.G.; 4002 Basel, CH

(72) Opfinder: Peter *Neumann; CH

(74) Fuldmægtig: Plougmann & Vingtoft Patentbureau

(54) **Analogifremgangsmåde til fremstilling af piperaziny- eller homopiperazinylderivater**

(56) Fremdragne publikationer

DK ans. nr. 5192/84 (PL § 2.2.3.)
DK freml.skrift nr. 127599
US pat. nr. 3435036, 3585193
Andre publikationer. J. Med. Chem. 1972, vol. 15, no. 3,
side 295-300

(57) Sammendrag:

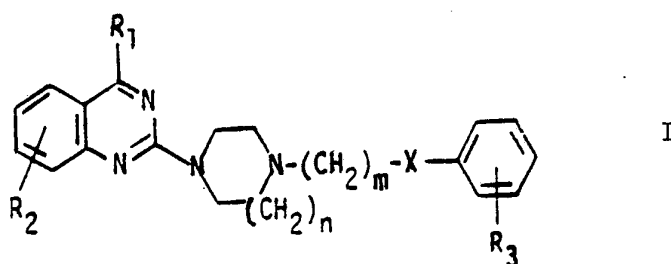
5142-83

2-Phenylalkyl-, N-benzoylalkyl- eller N-phenoxyalkyl-piperazino- eller -homopiperazino)quinazolin eller syreadditionssalte deraf fremstilles ved, at en hensigtsmæssig quinazolin med en fraspaltelig enhed i 2-stillingen omsættes med en hensigtsmæssig N-phenylalkyl-, N-benzoylalkyl- eller N-phenoxyalkyl-piperazin eller -homopiperazin, og den resulterende forbindelse isoleres i form af den frie base eller i syreadditionssaltform. Disse forbindelser kan anvendes som neuroleptika og antihypertensiva.

DK 158514 B

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af visse hidtil ukendte 2-piperazinyll- eller homopiperazinyllquinazoliner, med hvilke der kan fremstilles farmaceutiske præparater.

- 5 Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstilles forbindelser med den almene formel I



- 10 hvor

R_1 betegner hydrogen, C_{1-6} -alkyl eller phenyl,

R_2 betegner hydrogen, halogen eller C_{1-6} -alkyl,

n er 1 eller 2,

R_3 betegner hydrogen, halogen, C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -alkoxy, C_{2-4} -acyl

- 15 eller trifluormethyl, og

X betegner $-CO-$, og m er 1, 2 eller 3, eller

X betegner $-O-$, og m er 2 eller 3,

eller syreadditionssalte deraf.

- 20 Et eventuelt alkylradikal med 1-6 carbonatomer har fortrinsvis 1-4 carbonatomer, især 1-2 carbonatomer. Et eventuelt alkyl- eller alkoxyradikal med 1-4 carbonatomer har fortrinsvis 1-3 carbonatomer, især 1 eller 2 carbonatomer. Halogen betegner fluor, chlor, brom eller iod, især fluor eller chlor. Acyl betegner især acetyl.

- 25 R_3 sidder fortrinsvis i para-stillingen i forhold til X -delen. R_3 betegner fortrinsvis halogen, især fluor. X betegner hensigtsmæssigt $-O-$, men især $-CO-$. Særlige hensigtsmæssige værdier for m er 2 eller 3, fortrinsvis 3. En foretrukken værdi for n er 1.

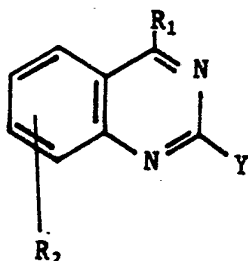
Fra USA-patentskrift nr. 3.585.193 kendes 1-(quinazolin-2-yl)-4-(3",4"-methylenedioxybenzyl)piperaziner, der udviser karudvidende og bronchodilatatoriske virkninger.

5 Fra USA-patentskrift nr. 3.435.036 og *J. Med. Chem.*, 1972, bind 15, 295-301 kendes henholdsvis di- og triphenylpropylpiperaziner, som på piperazinnitrogenet er substitueret med 2-quinazolinyl, og som udviser antihypertensive, analgetiske og karudvidende virkninger.

De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser adskiller sig fra de kendte forbindelser ved, at de udviser neurolep-
10 tiske virkninger.

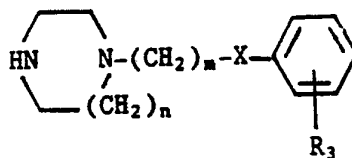
Fra dansk patentansøgning nr. 5192/84 kendes visse fra de ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse forskellige 2-piperazinyl-quinazoliner med neuroleptisk og antihypertensiv virkning.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at en for-
15 bindelse med den almene formel III



III

hvor R_1 og R_2 har den ovenfor anførte betydning, og Y betegner en
20 fraspaltelig enhed, omsættes med en forbindelse med den almene formel IV



IV

hvor R_3 , X, m og n har den ovenfor anførte betydning, og forbindelsen med den almene formel I isoleres i form af den frie base eller et
25 syreadditionssalt deraf.

Fremgangsmåden kan udføres på sædvanlig måde for analoge reaktioner.

- Omsætningen af en forbindelse med den almene formel III, hvor den fraspaltelige enhed Y fx betegner C_{1-4} -alkoxy eller C_{1-4} -alkylthio, p-nitrobenzylthio eller fortrinsvis halogen, især chlor, udføres
- 5 hensigtsmæssigt i et inert organisk opløsningsmiddel såsom isopropanol, toluen, dimethylformamid eller dimethylsulfoxid ved en temperatur i området 50-200°C, fortrinsvis 80-140°C. Omsætningen udføres hensigtsmæssigt i nærværelse af et syrebindende middel, fx kaliumcarbonat, pyridin eller triethylamin. Der kan som syrebindende middel
- 10 også anvendes et overskud af N-phenylalkyl-, N-benzoylalkyl- eller N-phenoxyalkyl-piperazin eller -homopiperazin, især en forbindelse med den almene formel IV.

- Til fremstilling af en forbindelse med den almene formel I, hvor X betegner -CO-, kan det være hensigtsmæssigt at beskytte -CO-gruppen i
- 15 udgangsmaterialet. En hensigtsmæssig -CO-beskyttelsesgruppe er fx en dialkylketalgruppe såsom dimethyl- eller diethylketal eller en alkylenketalgruppe såsom ethylen- eller n-propylenketal. Fjernelsen af en sådan gruppe kan udføres på kendt måde.

Udgangsmaterialerne kan fremstilles på kendt måde.

- 20 For så vidt som fremstillingen af udgangsmaterialer ikke specifikt er beskrevet, er disse forbindelser kendte eller kan fremstilles analogt med kendte forbindelser eller analogt med en i nærværende beskrivelse beskrevet fremgangsmåde.

- Forbindelserne fremstillet ifølge opfindelsen kan omdannes til syre-
- 25 additionssalte deraf på sædvanlig måde og omvendt. Egnede syrer omfatter fx saltsyre, brombrintesyre, ravsyre, maleinsyre og fumar-syre.

I nedenstående eksempler er alle temperaturer ukorrigerede.

EKSEMPEL 1

4-[4-(Quinazolin-2-yl)-1-piperazinyl]-1-(4-fluorphenyl)-1-butanon

- 2,25 g 2-chlorquinazolin, 4,2 g 1-(3-[2-(4-fluorphenyl)-1,3-dioxolan-2-yl]propyl)piperazin og 2 ml triethylamin i 8 ml isopropanol omrøres
5 og opvarmes i 2,5 timer ved 80°C. Opløsningsmidlet afdampes derefter i vakuum, og remanensen optages i hexan. Hexanopløsningen behandles med trækul, filtreres og koncentrerer, hvorved ketalen af titelforbindelsen udkrystalliserer. Det resulterende bundfald opløses i 40 ml vandig 1N saltsyre. Efter 1 time gøres den sure opløsning basisk med
10 vandig ammoniak. Det resulterende bundfald frafiltreres og omkrystalliseres af ethylacetat, hvorved fås titelforbindelsen, smeltepunkt 129-131°C.

EKSEMPEL 2

2-{4-[3-(4-Fluorphenoxy)propyl]-1-piperazinyl}-quinazolin

- 15 2,5 g 2-chlorquinazolin, 3,8 g 1-[3-(4-fluorphenoxy)propyl]piperazin og 2,5 ml triethylamin i 15 ml isopropanol omrøres under tilbagesvaling i 5 timer. Opløsningsmidlet afdampes derefter i vakuum, og remanensen deles mellem vand og methylenchlorid. Den organiske fase tørres og inddampes. Remanensen omkrystalliseres af ethanol, hvorved
20 fås titelforbindelsen, smeltepunkt 126-128°C.

EKSEMPEL 3

Analogt med den i eksempel 1 eller 2 beskrevne metode fremstilles følgende forbindelser med den almene formel I, hvor n er 1, og m er 3.

Eks.	R ₁	R ₂	X	R ₃	Smeltepunkt °C
a	methyl	H	CO	4-F	101-103
b	i-propyl	H	CO	4-F	100,5-102
5 c	n-butyl	H	CO	4-F	69,5-71,5
d	phenyl	H	CO	4-F	120-122
e	phenyl	6-Cl	CO	4-F	143-145
f	phenyl	7-CH ₃	CO	4-F	129,5-131,5

- 10 Forbindelserne fremstillet ifølge opfindelsen har farmakologisk virkning og er derfor indikeret til anvendelse som pharmaceutika, fx til terapi. Forbindelserne har navnlig neuroleptisk virkning som vist i standardtests, fx ved at inhibere bevægelser hos mus. I denne test fik grupper på 3 hanmus (18-24 g, OF-1, Sandoz, Basel) 3,2, 10, 32, 15 100 og 320 mg testforbindelse peroralt. En time efter lægemiddeladministration undersøgtes musene hver for sig og deres bevægelser blev sammenlignet med bevægelser hos kontroldyr.

- Forbindelserne fremstillet ifølge opfindelsen binder endvidere til ³H-spiperonbindingssteder i hjernen (modificeret metode ifølge J. Leysen et al., *Biochem. Pharmac.*, 27, 1978, s. 307). Testen blev udført som følger: frisk striateret hjernevæv fra kalve blev homogeniseret i 25 gange så meget trispuffer (pH-værdi 7,4, 50 mM, 120 mM natriumchlorid) og centrifugeret. Pellets blev suspenderet i et 22 gange så stort volumen trispuffer, inkuberet i 15 minutter ved 37°C 25 og centrifugeret. Pellets blev suspenderet i et 3 gange så stort volumen trispuffer. Sammensætningen af assayblandingerne var som følger: 45 mM trispuffer, pH-værdi 7,7, 108 mM natriumchlorid, membraner svarende til 6 mg af den oprindelige vævsvægt, 0,1 nM ³H-spiperon, 5 x 10⁻⁷ M cinanserin for at eliminere bidraget fra 5-HT₂ 30 receptorer og 1 µm umærket spiperon til bestemmelse af ikke-specifik binding. For at bestemme inhiberingen af den specifikke binding af ³H-spiperon blev testforbindelserne tilsat således, at man fik fra 5 til 9 forskellige koncentrationer mellem 1 nM og 10 µm, hver in duplo. Efter inkubation i 40 minutter ved stuetemperatur blev as-

sayblandingerne hurtigt filtreret gennem Whatman GF/B filter, og filtrerne blev vasket 2 gange med 5 ml iskold trispuffer og scintillationstalt.

Ved disse forsøg blev der for en række af de i eksemplerne fremstillede forbindelser opnået de i nedenstående tabel anførte resultater sammenlignet med den kendte neuroleptiske forbindelse, Clozapin.

TABEL

10	Eksempel Nr.	Receptor-binding
		IC ₅₀ nM ³ H-spiperon
15	1	344
	3a	253
	3b	52
	3c	265
	3d	342
	3e	532
	3f	460
	Clozapin	990

20

Endvidere forøger forbindelserne ved administration af 2-20 mg/kg peroralt til rotter søvnfase II og nedsætter den paradokse søvn i søvn/vågen-cyclen udført i overensstemmelse med de af H. Kleinlogel et al., *European J. Pharmacol.*, 33, 1975, s. 159-163, beskrevne principper. Endvidere udviser den resulterende søvnfase II atypiske kvalitative karakteristika.

Forbindelserne er derfor indikeret til anvendelse som neuroleptiske midler. Til denne anvendelse er en indikeret daglig dosis på ca. 25 - ca. 600 mg af forbindelserne, der hensigtsmæssigt administreres i delte doser 2-4 gange dagligt i enhedsdosisform indeholdende ca. 6 - ca. 300 mg eller i retardform.

Forbindelserne fremstillet ifølge opfindelsen er endvidere nyttige som antihypertensiva, hvilket er påvist i standardtests, fx i ³H-Prazosinbindingsassayet for α_1 -receptorer (modificeret metode ifølge

Greengrass P. et al., *Eur. J. Pharmac.* 55, 1979, s. 323-326). Testen blev udført som følger: Frisk hjernebarkvæv fra kalve homogeniseres i et 20 gange så stort volumen tris-HCl-puffer (50 mM, pH-værdi 7,7) under anvendelse af en polytron PT 20 og centrifugeret ved 30.000 x g i 25 minutter. Pellets gensuspenderes i et 13 gange så stort volumen af den samme puffer, inkuberes i 15 minutter ved 37°C og centrifugeres igen ved 50.000 x g i 11 minutter. Pellets fra denne centrifugering fryses ved -20°C og gensuspenderes i et 60 gange så stort volumen af den samme puffer som anvendt ovenfor før anvendelse i bindingsforsøget. Sammensætningen af assayblandingerne (samlet volumen 2 ml) er som følger: 50 millimol tris-HCl-puffer, pH-værdi 7,7, membraner svarende til 30 mg af den oprindelige vævsvægt og 0,3 nM ³H-prazosin. Assays til bestemmelse af ikke-specifik binding indeholder endvidere phentolamin i en koncentration på 10 µM. For at bedømme styrken af lægemidlerne til inhibering af specifik ³H-prazosinbinding (forskellen mellem total og ikke-specifik binding) til sættes testforbindelserne således, at man får fra 5 til 9 forskellige koncentrationer mellem 1 nM og 10 µM, hver in duplo. Efter inkubation i 40 minutter ved stuetemperatur titreres assayblandingerne hurtigt gennem Whatman GF/B filtre og vaskes to gange med 5 ml iskold tris-puffer. Filtrenes radioaktivitet bestemmes ved scintillationstalling.

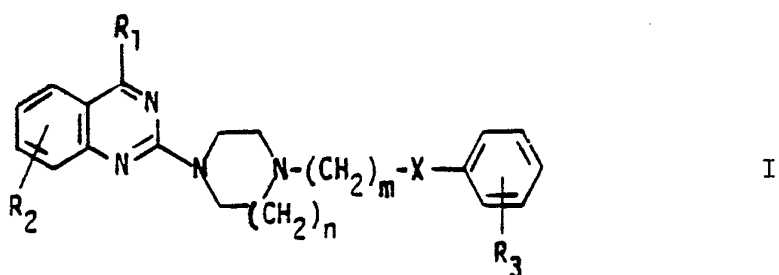
Forbindelserne er derfor indikeret til anvendelse som antihypertensiva. Til denne anvendelse er en indikeret daglig dosis på ca. 5 - ca. 100 mg af forbindelserne, som hensigtsmæssigt administreres i delte doser 2-4 gange dagligt i enhedsdosisform indeholdende ca. 1 - ca. 50 mg eller i retardform.

Forbindelserne fremstillet ifølge opfindelsen kan administreres i form af farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf. Sådanne syreadditionssalte har samme virkningsgrad som de frie baseformer. Der kan fremstilles farmaceutiske præparater, der omfatter en forbindelse fremstillet ifølge opfindelsen eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt deraf sammen med en farmaceutisk bærer eller et farmaceutisk fortyndingsmiddel. Sådanne præparater kan fx foreligge i form af en opløsning eller en tablet.

Den neuroleptiske virkning er den foretrukne indikation for forbindelserne fremstillet ifølge opfindelsen. Ved denne indikation er de foretrukne forbindelser de ifølge eksempel 1 og 3d fremstillede forbindelser.

5 PATENTKRAV

Analogifremgangsmåde til fremstilling af en forbindelse med den almene formel I



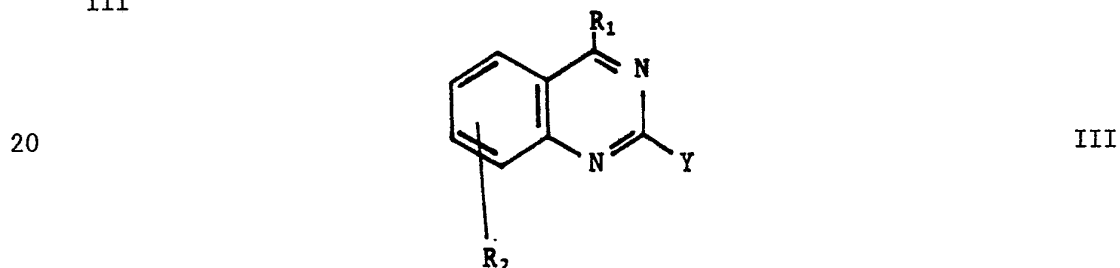
hvor

- | | | |
|----|-------|---|
| 10 | R_1 | betegner hydrogen, C_{1-6} -alkyl eller phenyl, |
| | R_2 | betegner hydrogen, halogen eller C_{1-6} -alkyl, |
| | n | er 1 eller 2, |
| | R_3 | betegner hydrogen, halogen, C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -alkoxy, C_{2-4} -acyl eller trifluormethyl, og |
| 15 | X | betegner -CO-, og m er 1, 2, eller 3, eller |
| | X | betegner -O-, og m er 2 eller 3, |

eller et syreadditionssalt deraf,

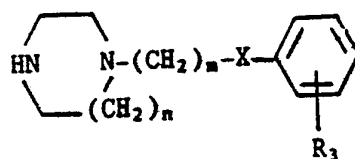
kendetegnet ved, at en forbindelse med den almene formel

III



hvor R_1 og R_2 har den ovenfor anførte betydning, og Y betegner en fraspaltelig enhed, omsættes med en forbindelse med den almene formel

IV



IV

hvor R_3 , X , m og n har den ovenfor anførte betydning, og forbindelsen med den almene formel I isoleres i form af den frie base eller et syreadditionssalt deraf.