



PATENTDIREKTORATET
KØBENHAVN



(21) Patentansøgning nr.: 0503/83

(51) Int.Cl.⁴ C 07 D 239/84

(22) Indleveringsdag: 07 feb 1983

(41) Alm. tilgængelig: 09 aug 1983

(44) Fremlagt: 16 jan 1989

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 08 feb 1982 FR 8201988

(71) Ansøger: *SANOFI; 40 Avenue George V; 75008 Paris, FR

(72) Opfinder: Kathleen *Biziere; FR, Andre *Hallot; FR, Jean-Paul *Kan; FR

(74) Fuldmægtig: Hofman-Bang & Boutard A/S

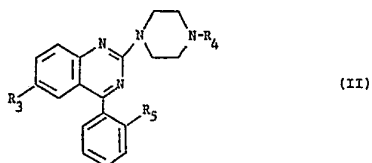
(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 2-piperaziny-4-phenyl-quinazolin-derivater

(56) Fremdragne publikationer

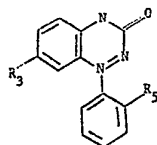
US pat. nr. 3509141

(57) Sammendrag: 503-83

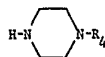
4-piperaziny-4-phenyl-quinazolin-derivater med formlen



hvor R_3 = halogen, fortrinsvis Cl, eller nitro, R_4 = H eller C_1 - C_4 alkyl, og R_5 = halogen, fortrinsvis Cl eller F, eller syreadditionssalte deraf, fremstilles ved omsætning af en tilsvarende quinazolon med formlen



med et chlorholdigt phosphorderivat, fortrinsvis phosphoroxychlorid, og videreomsætning med en amin med formlen

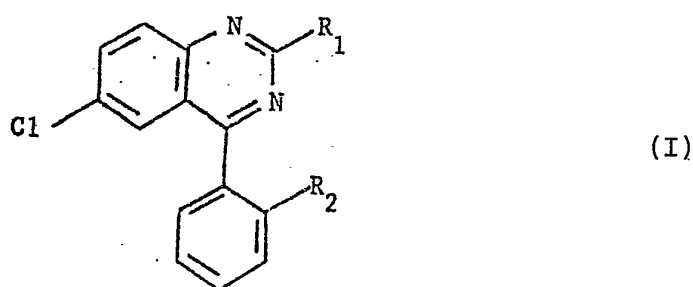


samt, om ønsket, saltdannelse med organiske eller uorganiske syrer.

Forbindelserne udviser kraftige antidepressive virkninger samtidigt med, at de kun er lidt toksiske og har beskeden cholinerg bivirkning.

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte 2-piperazinyl-4-phenyl-quinazolin-derivater.

5 Man har i et tidligere patentansøgningsskrift (fransk patentansøgningsskrift nr. 81/19767) beskrevet 4-phenyl-quinazolin-derivater med den almene formel:



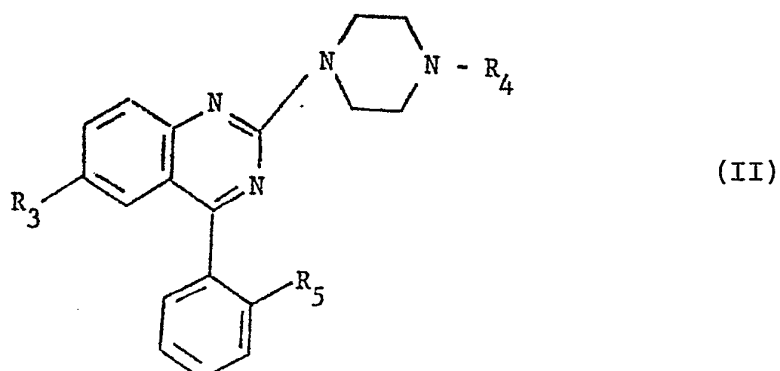
hvor R_1 betegner en cyclisk eller ikke-cyclisk tertiær amingruppe, der i sig selv bærer en hydroxylgruppe, og hvor R_2 betegner et chloratom eller et fluoratom.

10 Forbindelserne med formlen (I) besidder antikonvulsive og narkosepotentialiserende egenskaber, således at de lader sig anvende som medikamenter i form af anxiolytiske, hypnotiske og anti-epileptiske midler.

I beskrivelsen til USA-patent nr. 3 509 141 nævnes blandt en række antiinflammatoriske forbindelser 2-(4-methylpiperazinyl)-4-phenyl-6-chlor-quinazolin (eksempel 6).

15 Det har nu overraskende vist sig, at de hidtil ukendte forbindelser med formlen (II) er i besiddelse af anti-depressive egenskaber af meget stor interesse.

De hidtil ukendte forbindelser svarer til den almene formel:



hvor:

R_3 betegner et halogenatom, fortrinsvis chloratom, eller en nitrogruppe,

R_4 betegner et hydrogenatom eller alkyl indeholdende
5 1-4 carbonatomer,

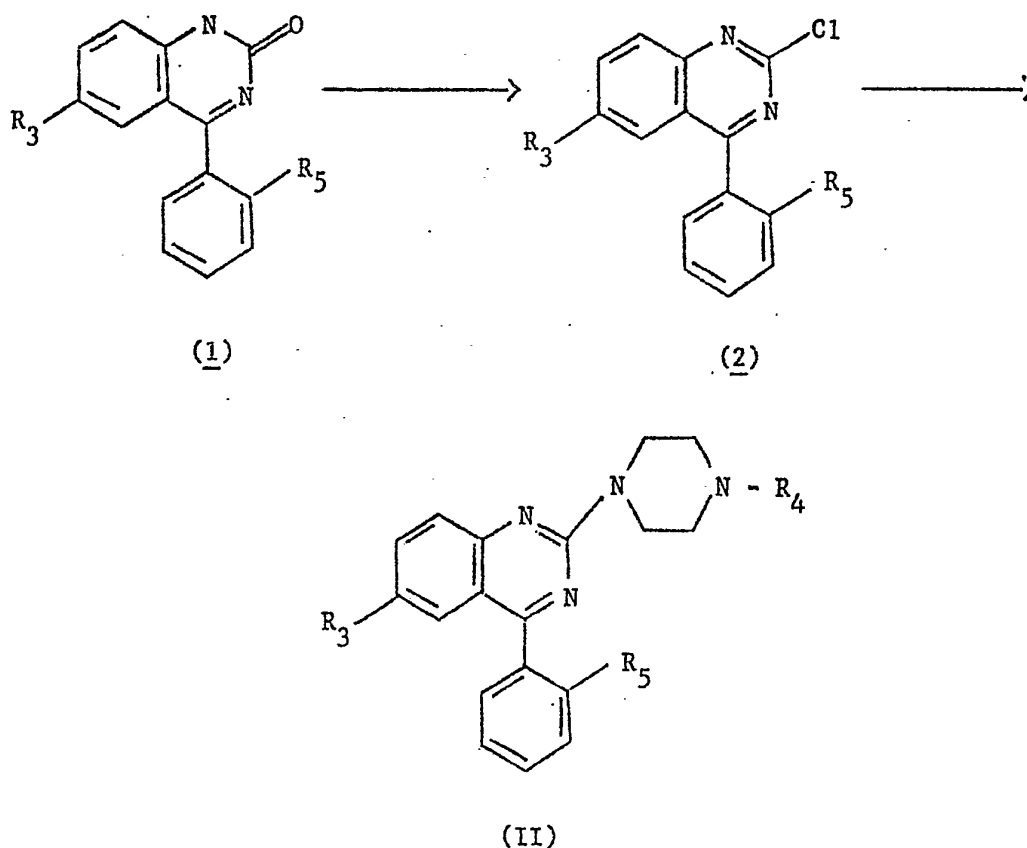
R_5 betegner et halogenatom, fortrinsvis et chloratom eller et fluoratom.

Forbindelserne med formel (II) danner med organiske eller uorganiske syrer opløselige salte. Fremstillingen af
10 disse salte dannet med farmaceutisk acceptable syrer udgør en del af opfindelsen.

Det skal bemærkes, at der i spansk patentskrift nr. 453 982 beskrives en fremgangsmåde til fremstilling af 2-amino-quinazolin-derivater, som er substitueret blandt
15 andet i 4-stillingen med en phenylgruppe, der eventuelt er substitueret. De ved denne fremgangsmåde fremstillede produkter, som de er beskrevet i omtalte spanske patentskrift, adskiller sig fra de produkter, som er omtalt i forbindelse med den foreliggende opfindelse. I det spanske patentskrift angives iøvrigt ingen som helst an-
20 vendelige oplysninger angående de farmakologiske egenskaber af de produkter, som fremstilles ved den pågældende

fremgangsmåde.

De omhandlede forbindelser med formel (II) kan fremstilles ud fra på passende måde substituerede 4-phenyl-quinazol-2-on (1) i overensstemmelse med følgende reaktions-
 5 skema:



Man opnår ved omsætning mellem quinazolonen (1) og et chlorholdigt phosphorderivat forbindelsen (2), som er chloreret i 2-stillingen. Man anvender hyppigst phosphoroxychlorid. Man kan arbejde i et inert opløsnings-
 10 middel, såsom et aromatisk carbonhydrid (benzen eller toluen), men man foretrækker hyppigst at anvende et overskud af oxychloridet som opløsningsmiddel. Omsætningen gennemføres ved en temperatur på 60 - 120°C, hyppigst ved kogepunktstemperaturen for det anvendte opløsningsmiddel.

15 Man opnår ud fra det chlorerede derivat (2) ved omsæt-

ning med en amin $\text{H} - \text{N} \begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \diagdown \quad \diagup \end{array} \text{N} - \text{R}_4$ i overskud i et inert opløsningsmiddel, såsom ethanol, den tilsvarende forbindelse (II). Man arbejder almindeligvis under opvarmning til opløsningsmidlets kogepunktstemperatur.

- 5 Saltene af forbindelserne (II) opnås på sædvanlig måde ved omdannelse i varmen af basen til et salt med en støkiometrisk mængde af syren i et opløsningsmiddel, der bekvemt er valgt således, at det dannede salt udkrystalliserer ved afkøling.
- 10 De som udgangsmaterialer anvendte quinazoloner (1) er velkendte forbindelser. Når R_3 betegner halogen, kan de især fremstilles ved omsætning mellem kaliumcyanat og en på passende måde substitueret 2-amino-5-halogen-benzophenon.

- Når R_3 betegner nitrogruppen, kan man opnå forbindelserne (1) ved omsætning mellem urinstof og en på passende måde substitueret 2-amino-5-nitrobenzophenon.
- 15

De efterfølgende eksempler belyser nærmere fremstilling af forbindelser med formel (II) i overensstemmelse med den anførte fremgangsmåde.

20

EKSEMPEL 1

2-(1-methyl-4-piperaziny1)-4-(2-chlorphenyl)-6-nitro-quinazolin (CM 40498)

(II) $\text{R}_3 = \text{NO}_2$; $\text{R}_4 = \text{CH}_3$; $\text{R}_5 = \text{Cl}$

(a) 2-chlor-4-(2-chlorphenyl)-6-nitro-quinazolin

- 25 Man opvarmer til tilbagesvaling i 4 timer en blanding af 40 g 4-(2-chlorphenyl)-6-nitro-quinazol-2-on og 600 ml phosphoroxychlorid. Phosphoroxychloridet afdampes under vakuum til tørhed, hvorpå inddampningsresten hældes ud i en blanding af is og vand. Der gøres alkalisk med en 10·

procentig natriumhydroxidopløsning. Bundfaldet afsuges, og det vaskes med acetonitril. Reaktionsproduktet renses ved chromatografi over en siliciumoxidkolonne. Man isolerer det forventede reaktionsprodukt ved at eluere med en blanding af chloroform og methanol (95/5 rumfang/rumfang). Vægt: 27 g; smeltepunkt: 228°C (isopropanol).

(b) CM_40498

Man opvarmer under tilbagesvaling i 3 timer en blanding af 3,2 g af det ovenfor opnåede chlorerede derivat og 3 g N-methylpiperazin i 120 ml absolut ethanol. Opløsningsmidlet afdampes til tørhed under vakuum, hvorpå inddampningsresten genopløses i ethylacetat. Opløsningen vaskes med en vandig natriumcarbonatopløsning og derpå med vand. Opløsningen tørres over natriumsulfat og inddampes derpå til tørhed. Inddampningsresten omkrystalliseres i en blanding af methanol og dichlormethan. Man opnår krystaller. Vægt: 3,1 g; smeltepunkt: 204°C.

EKSEMPEL 2 til 6

- (a) Idet man går frem analogt med eksempel 1 (a), men idet man varierer den anvendte quinazolon, opnår man på samme måde:
- 2-chlor-4-(2-fluorphenyl)-6-nitro-quinazolin; smeltepunkt: Højere end 260°C (isopropanol);
 - 2,6-dichlor-4-(2-chlorphenyl)-quinazolin; smeltepunkt: 175 - 176°C (ethanol);
 - 2,6-dichlor-4-(2-fluorphenyl)-quinazolin; smeltepunkt: 208 - 210°C (acetonitril).

(b) Man opnår analogt med den i eksempel 1 (b) angivne

fremgangsmåde ud fra de forskellige ovenfor nævnte derivater, som er chloreret i 2-stillingen, og idet man varierer den anvendte amin $H - N \text{ (cyclohexyl) } N - R_4$, de forskellige forbindelser med formlen (II), der er anført i efterfølgende tabel I.

Man har underkastet de omhandlede produkter farmakologiske afprøvninger med henblik på at bestemme deres aktivitet over for centralnervesystemet.

I det efterfølgende er anført de forskellige afprøvninger, som man har underkastet produkterne. I samtlige disse tilfælde er de undersøgte produkter blevet indgivet peroralt.

A - PORSOLT's TEST

Denne test blev gennemført på hunmus, CDI (Charles Rivers, France), der vejede 18 - 23 g, i overensstemmelse med den metode, som er beskrevet af Porsolt (Archives Internationales de Pharmacologie, 1977, 229, 327-336).

Denne tests princip er som følger: Når en mus anbringes i en snæver beholder, der er fyldt med vand, spræller den, hvorpå den efter 2 til 4 minutters forløb bliver ubevægelig og flyder på maven med rundet ryg og med bagpoterne ført ind under kroppen; den udfører kun de få bevægelser, der er nødvendige for at holde hovedet uden for vandet. Denne reaktion kan betegnes som en opgivelsesreaktion (despair reaction).

Visse psykotropiske midler, især antidepressiva, forlænger den tid, igennem hvilken musen spræller.

Man valgte følgende forsøgssystem:

De produkter, der skal undersøges, indgives peroralt til hold på ti mus. En time senere anbringes musene i en snæ-

ver beholder (10 x 10 x 10 cm), der er fyldt med vand til en højde af 6 cm, og med vandtemperaturen 24°C. Dyrene anbringes i 6 minutter i vandet, og man måler den tid, hvor dyret forbliver ubevægeligt mellem det andet og det sjette minut. Jo kortere denne tid er, desto mere aktivt er det pågældende produkt.

Resultaterne udtrykkes som tidsformindskelsen for ubevægeligheden i forhold til en kontrolgruppe.

B - ANTAGONISME OVER FOR PTOSE FREMKALDT AF RESERPIN

- 10 Størstedelen af de antidepressive midler modvirker ptose fremkaldt af reserpin. Denne test, der er omtalt af Gouret [Journal de Pharmacologie (Paris), 1973, 4 (1), 105-128] blev gennemført på hunmus CDI (Charles Rivers, France), der vejede 18-23 g. Reserpin medfører en ptose
- 15 en time efter intravenøs indgift deraf; visse antidepressiva, især af imipramin-typen, modvirker denne ptose.

Man valgte følgende forsøgssystem:

- De forbindelser, der skulle undersøges, blev indgivet peroralt til hold på ti mus. Samtidigt blev indgivet intravenøst reserpin i en dosis på 2 mg/kg. Man konstaterede en time efter indgiften af reserpin antallet af dyr, som ikke udviste ptose.

C - ANTAGONISME OVER FOR HYPOTHERMI FREMKALDT AF RESERPIN

- 25 Størstedelen af antidepressiva modvirker hypothermi fremkaldt af reserpin. Denne test blev gennemført efter den metode, der er omtalt af HINO et Coll [Chem Pharm Bull 28 (9), 2618-2622, 1980] på hunmus CDI (Charles Rivers, France), der vejede 18-23 g.

Man valgte følgende forsøgssystem:

- 30 De produkter, der skulle undersøges, indgives peroralt til grupper på ti mus, idet kontrolgrupper kun modtager opløs-

ningsmidlet, og samtidigt indgives reserpin interperitonealt i en dosering på 5 mg/kg. Man tager temperaturen på hvert dyr umiddelbart før indgiften af de produkter, der skal undersøges, samt 4 timer senere. For hvert dyr
5 beregnes forskellen på temperaturen før og efter behandlingen. Resultaterne udtrykkes som en procentdel af den antagonisme over for hypothermi, som blev iagttaget i kontrolgruppen.

D - POTENTIALISERING AF YOHIMBIN'S TOXICITET

10 Størstedelen af antidepressiva potentialiserer yohimbins toxicitet. Denne test blev gennemført i overensstemmelse med den metode, som er beskrevet af MALICK (i Antidepressants: Neurochemical Behavioural and Clinical Perspectives. redaktører S.J. ENNA, J.B. MALICK, E. RICHELSON, Raven
15 Press, New York, side 141-155) på hunmus CDI (Charles Rivers, France).

De produkter, der skal undersøges, indgives peroralt til hold på ti mus. Yohimbin indgives interperitonealt en time senere i en dosis på 30 mg/kg. Mortaliteten optegnes
20 18 timer senere.

E - ANTAGONISME OVER FOR RYSTELSER FREMKALDT AF OXOTREMORIN

De cholinergiske virkninger af imipramin anses som værende ansvarlige for visse generende, sekundære bivirkninger af denne forbindelse. Disse virkninger påvises ved antagonisme over for rystelser fremkaldt af oxotremorin. Denne test
25 blev gennemført på hunmus CDI (Charles Rivers, France), der vejede 18-23 g.

Man anvendte følgende forsøgssystem:

De produkter, der skulle undersøges, indgives på tidspunktet 0 peroralt til hold på ti mus. På tidspunktet 60 minutter indgives peroralt oxotremorin i en dosering på 1 mg/kg. Man noterede sig det antal mus, der ikke ryster
30

30 minutter efter indgift af oxotremorin.

Alle de farmakologiske resultater, som er opnået under anvendelse af forskellige af de omhandlede forbindelser, er anført i efterfølgende tabel II. I denne tabel er
5 ligeledes anført de resultater, som er opnået på den ene side med imipramin, en forbindelse, hvis antidepressive egenskaber i stort omfang anvendes inden for terapien, og på den anden side forbindelsen CM 40 331 eller hydro-
10 genchloridsaltet af 6-chlor-4-(2-chlorphenyl)-2-(4-hydroxy-1-piperidiny1)-quinazolin, som er den forbindelse, som er omtalt i fransk patentansøgningsskrift nr. 81/19767.

De i tabel II anførte resultater viser klart, at de omhandlede produkter besidder en kraftig antidepressiv aktivitet. Denne aktivitet er i langt de fleste tilfælde
15 kraftigere end aktiviteten af imipramin, og den ledsages af en toxicitet samt af bivirkninger af den cholinerge type, der klart er mindre end de tilsvarende for imipramin.

Det skal i øvrigt bemærkes, at det undersøgte produkt
20 CM 40 331 er praktisk talt inaktivt ved de gennemførte tests.

De omhandlede produkter kan således anvendes til terapi af mennesker ved behandlingen af neuropsykiske sygdoms-
tilstande, såsom depressionstilstande, der kan være en-
25 dogene, reaktionsfremkaldte eller neurotiske, såvel som ved meget gamle menneskers degenerations-depression.

De omhandlede produkter kan foreligge i galeniske former svarende til peroral indgift (tabletter, gelatinøse pil-
ler etc.) og til parenteral indgift (ampuller af injicer-
30 bare forbindelser).

Posologien, som varierer med de sygdomstilstande, der

skal behandles, samt med indgivningsmetoden, er progressiv og befinder sig på mellem 50 og 300 mg om dagen for voksne individer.

Man kan som eksempel anføre følgende galeniske præparation, som indeholder et af de omhandlede produkter:

GELATINØSE PILLER

	CM 40468	0,025 g
	Stivelse STA RX 1500	0,140 g
	Aerosil 200	0,0005 g
10	Magnesiumstearat	0,0015 g
	til en gelatinøs pille nr. 3	

TABEL I

Eks. nr.	Produktets kodenummer	R ₃	R ₄	R ₅	Base eller salt Smeltepunkt (opløsningsmiddel)
2	40460	Cl	CH ₃	Cl	Hydrogenchloridsalt Smp.: > 260°C (methanol)
3	40468	Cl	CH ₃	F	Base Smp.: 146-148°C (methanol)
4	40508	NO ₂	CH ₃	F	Base Smp.: 220-222°C (ethanol)
5	41125	Cl	H	F	Hydrogenchloridsalt Smp.: > 260°C (isopropanol)
6	41128	Cl	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Base 130-132°C (ethanol)

TABEL II

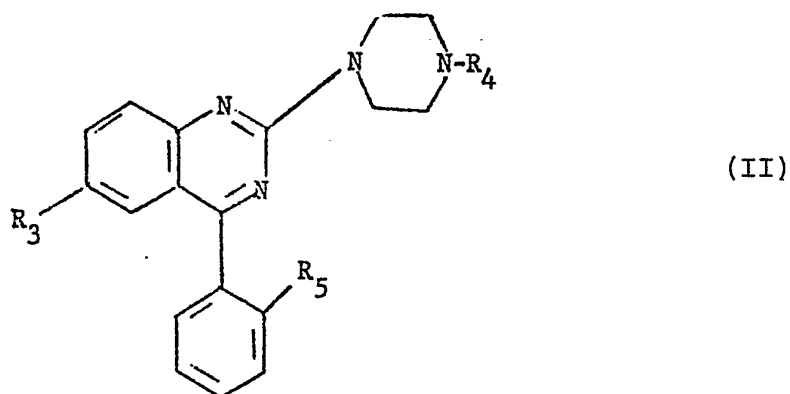
Produkt nr.	Toxicitet	Porsolt's test (dosis i mg/kg)	Antagonisme over for ptose fra reserpin DE 50 (mg/kg)	Antagonisme over for hypothermi fra reserpin (ved 10 mg/kg)	Potentia- liserig af yohimbin DE 50 (mg/kg)	Antagonisme over for oxotremorin DE 50 (mg/kg)
40 498	Atoxisk ved 1 g/kg	- 31% (10)	2,8	+ 68% 88	7,8	43,5
40 460	DL 80 = 1 g/kg	- 11% (10)	2,1	+ 71% 88 (ved 20 mg/kg)	5,4	142
40 468	Atoxisk ved 1 g/kg	- 61% (10)	0,98	+ 73% 88	1,65	50
41 125	DL 40 = 1 g/kg	- 46% (5)	0,48	+ 81% 88	0,74	9,5
41 128	Atoxisk ved 1 g/kg	- 31% (5)	6,2	+ 62% 88	1,7	-
Imipra- min 40 331	DL 50 = 453 mg/kg Atoxisk ved 500 mg/kg	- 30% (10) -	2,4 0% ved 100 mg/kg	+ 59% 88 - 20% ved 100 mg/kg	9,1 10% ved 100 mg/kg	12 -

* P < 0,05

* P < 0,01

P a t e n t k r a v :

Analogifremgangsmåde til fremstilling af 2-piperazinyl-4-phenyl-quinazolin-derivater med den almene formel:



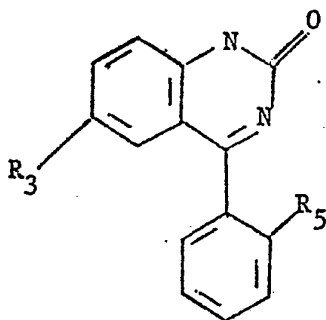
hvor

5 R_3 betegner halogen, fortrinsvis chlor, eller nitro,

R_4 betegner hydrogen eller C_1 - C_4 alkyl, og

R_5 betegner halogen, fortrinsvis chlor eller fluor, eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte af sådanne forbindelser,

10 k e n d e t e g n e t ved, at man omsætter en 4-phenyl-quinazolon med den almene formel:



hvor R_3 og R_5 har den ovenfor anførte betydning, med et chlorholdigt phosphorderivat, fortrinsvis phosphoroxychlorid, hvorpå man omsætter det således opnåede chlorederivat med en amin med formlen:



til dannelse af en forbindelse med formel (II), der, om ønsket, omdannes til det tilsvarende farmaceutisk acceptable syreadditionssalt.