



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 15.06.77 (P. 211797)

Pierwszeństwo: 15.06.76 Stany Zjednoczone
Ameryki

Int. Cl.² C07D 403/12

Zgłoszenie ogłoszono: 10.04.78

Opis patentowy opublikowano: 20.02.1982

Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Pfizer Inc., Nowy Jork (Stany Zjednoczone
Ameryki)

Sposób wytwarzania 2-/4-podstawionych piperazynylo-1-/4- -aminochinazolin

1

Przedmiotem wynalazku jest nowy sposób wytwarzania 2-/4-podstawionych piperazynylo-1-/4-aminochinazolin, obniżających ciśnienie krwi u ssaków cierpiących na nadciśnienie. Ściślej, tym środkiem obniżającym ciśnienie jest 2-/4-podstawiona piperazynylo-1-/4-amino-6,7-dwumetoksychinazolina, której użycie podają opisy patentowe St. Zjedn. Am. nr nr 3 511 836 i 3 669 968.

Jako związek pośredni w sposobie według wynalazku stosuje się nową 2-chlorowco-6,7-dwumetoksy-4-podstawioną amino/chinazolinę.

Opis patentowy St. Zjedn. Am. nr 3 511 836 podaje kilka sposobów wytwarzania 2-/4-podstawionych piperazynylo-1-/4-amino-6,7-dwumetoksychinazolin. Na przykład, przez reakcję 2-chloro-4-amino-6,7-dwumetoksychinazolin z odpowiednią 1-podstawioną piperazyną, przez reakcję 2-/4-podstawionych piperazynylo-1-/4-chloro-6,7-dwumetoksychinazolin z amoniakiem lub przez alkilowanie, alkanoilowanie, aroilowanie albo alkoksylowanie 2-/1-piperazynylo-/4-amino-6,7-dwumetoksychinazoliny.

Sposób znany z opisu patentowego St. Zjedn. Am. nr 3 511 836 wymaga przeprowadzenia czterostopniowej reakcji w przeciwieństwie do sposobu według wynalazku, w którym reakcję prowadzi się w dwóch etapach.

Sposób według wynalazku zapewnia uzyskanie

2

wydajności w pierwszym i drugim etapie odpowiednio 73,7% i 56%, co stanowi łączną wydajność 28,6%. Wydajność znanego procesu nie została wprowadzić wyczerpująco zilustrowana, ale wiadomo, że dwa pierwsze etapy mają odpowiednio wydajność 70% i 60%. Aby całkowita wydajność znanego sposobu była porównywalna z wydajnością sposobu według wynalazku dwa ostatnie etapy musiałyby przebiegać z wydajnością nie mniejszą niż 90%. Na tej podstawie można przypuszczać, że wydajność nowego sposobu jest wyższa a ponadto nowy sposób jest prostszy, ponieważ wymaga przeprowadzenia tylko dwóch etapów.

15 Związek o wzorze 1 i związek o wzorze 2, w którym Y oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—5 atomach węgla, hydroksyalkilową o 2—5 atomach węgla, alkanokarbonylową o 2—7 atomach węgla, alilopropargilową, 2-metyloalilową, fenylową, benzylową, benzoiłową, chlorobenzoiłową, bromobenzoiłową, trójfluorometylową, metoksyfenylową, metylofenylową, metylobenzoiłową, trójfluorometylobenzoiłową, furoilową, benzofuroilową, tenoilową, pirydynokarbonylową, 3,4,5-trójmetoksybenzoiłową, grupę estru alkilowego kwasu karboksylowego, w której grupa alkilowa zawiera 1—6 atomów węgla i grupę estru alkenylowego kwasu karboksylowego, w której grupa alkenylowa zawiera 3—6 atomów węgla, są znane z opisu patentowego St. Zjedn. Am. nr 3 511 836. Jed-

nak inne związki pośrednie, użyteczne w sposobie według wynalazku, są związkami nowymi.

Sposób według wynalazku wytwarzania związku o wzorze 3, polega na poddaniu reakcji równomolowych ilości związku o wzorze 4 i związku o wzorze 5, w obojętnym wobec reagentów rozpuszczalniku, w temperaturze 50—200°C, przy czym otrzymuje się produkt pośredni. We wzorach 3, 4 i 5 X oznacza atom chloru lub bromu, R₁ oznacza atom wodoru, R₂ oznacza grupę fuorilową, R₃ oznacza atom wodoru a R₄ oznacza grupę o wzorze —CH₂C₆H₄N₃, w którym R₅ oznacza atom wodoru, chloru lub bromu, grupę metylową, metoksylową lub nitrową. W wyniku reakcji otrzymuje się związek o wzorze 6, w którym R₁, R₂, R₃ i R₄ mają wyżej podane znaczenie. Związki pośrednie o wzorze 6 poddaje się z kolei katalitycznej hydrogenolizie.

Szczególnie korzystny zakres temperatur reakcji związku o wzorze 4 ze związkiem o wzorze 5 zawiera się w granicach 80—130°C, a szczególnie korzystnym katalizatorem hydrogenolizy jest pallad.

Związek wytwarzany sposobem według wynalazku, czyli 2-[4-(2-fuorilo/piperazynylo-1)-4-amino-6,7-dwumetoksychinazolinę, czyli prozasin. Prozasin został niedawno opisany jako środek terapeutyczny dla ludzi (Cohen, Journal of Chemical Pharmacology, 10, 408 (1970), De Guia i in. Current Therapeutic Research, 15, 339, (1973)).

Sposób według wynalazku dotyczy wytwarzania związków o wzorze 3 i ich soli z chlorowodorem lub bromowodorem na drodze reakcji związku o wzorze 4 ze związkiem o wzorze 5. Początkowo otrzymuje się produkt pośredni o wzorze 6 lub jego sól, a następnie poddaje się go dalszej reakcji w celu otrzymania związków o wzorze 3. Reakcję związków o wzorach 4 i 5 prowadzi się w obecności odpowiedniego, obojętnego wobec reagentów rozpuszczalnika organicznego. Odpowiedni jest taki rozpuszczalnik, który będzie służył do rozpuszczania reagentów, a nie będzie niekorzystnie oddziaływał na reagenty lub produkty reakcji.

Przykładami takich rozpuszczalników są alkohole, takie jak izopropanol, butanol, izobutanol, alkohol izoamylowy, 2-metylopentanol-2 i 3,3-dwumetylobutanol-1, glikole, takie jak glikol etylenowy i glikol dwuetylenowy, etery glikoli, takie jak eter jednometylowy glikolu etylenowego, eter jednoetylowy glikolu dwuetylenowego, 1,2-dwumetoksyetan i eter dwumetylowy glikolu dwuetylenowego, trzeciorzędowe amidy, takie jak N,N-dwumetyloformamid, N,N-dwumetyloacetamid i N-metylopirolidon, dwumetylosulfotlenek i pirydyna. Mimo, że reakcję można prowadzić w szerokim zakresie temperatur, to korzystne temperatury te zawierają się w zakresie 50—200°C, przy czym szczególnie korzystne są temperatury zawarte w zakresie 80—130°C. Czas potrzebny do przeprowadzenia procesu i osiągnięcia praktycznie całkowitej przemiany zależy od kilku parametrów, takich jak, na przykład temperatura reakcji, reaktywność poszczególnych związków wyjściowych w

procesie i stężenie reagentów. Dla znających zagadnienie będzie oczywiste, że w niższych temperaturach potrzebny jest dłuższy czas reakcji, natomiast w wyższych temperaturach reakcja przebiega w krótszym czasie. Zazwyczaj jednak czas reakcji od 15 minut do 50 godzin jest wystarczający.

Reakcja związków o wzorze 4 ze związkami o wzorze 5 prowadzi do związku pośredniego o wzorze 6, który poddaje się hydrogenolizie, aby otrzymać odpowiednie związki o wzorze 3.

Przebieg procesu ilustruje schemat na rysunku. Zgodnie z tym co podano poprzednio, związki o wzorach 4 i 5 stosowane jako reagenty w procesie prowadzonym sposobem według wynalazku są to związki, w których X oznacza atom chloru lub bromu, przy czym szczególnie korzystny jako X jest atom chloru, a R₁, R₂, R₃ i R₄ mają wyżej podane znaczenie.

W wyniku reakcji otrzymuje się, jak wspomniano związki pośrednie o wzorze 6, ich chlorowodorki lub bromowodorki. Korzystne jest prowadzenie reakcji przy użyciu w przybliżeniu równomolowych ilości reagentów ze względów ekonomicznych i z uwagi na wydajność. Jednakże nie ma to zasadniczego wpływu na pomyślny przebieg reakcji, gdyż można stosować jednego z reagentów. Związki o wzorze 6 można dogodnie oddzielać w postaci soli chlorowodorkowej lub bromowodorkowej, które są zazwyczaj nierozpuszczalne w stosowanym rozpuszczalniku, a zatem mogą być po prostu otrzymane przez odsączenie i przemycie.

Alternatywnie wymienione sole można podczas obróbki mieszaniny reakcyjnej poddać działaniu reagenta alkalicznego, takiego jak na przykład wodorotlenek sodu, wodorotlenek potasu, węglan potasu lub alkohol sodu, a następnie wyekstrahować wolną zasadę nie mieszącą się z wodą rozpuszczalnikiem, takim jak na przykład chloroform, dwuchlorometan lub benzen i odparować do sucha. W razie potrzeby albo związek o wzorze 6 albo sole tego związku można dalej oczyszczać zwykłymi metodami, takimi jak krystalizacja lub chromatografia kolumnowa. Jednakże związki te są często dostatecznie czyste dla dalszej reakcji, w której tworzą się związki o wzorze 3, bez dalszego oczyszczania.

Jak wspomniano, poprzednio związki o wzorze 6 lub sole chlorowodorkowe poddaje się dalszej reakcji w celu usunięcia podstawnika 4-aminowego R₄ i otrzymania związków o wzorze 3. Usunięcie grupy benzylovej zachodzi korzystnie na drodze katalitycznej hydrogenolizy. Określenie „katalityczna hydrogenoliza” stosowane w niniejszym tekście jest dobrze zrozumiałe dla znawców zagadnienia hydrogenowania i zostało zilustrowane w podanych przykładach.

Katalityczną hydrogenolizę można prowadzić różnymi metodami dobrze znanymi w odniesieniu do przekształceń tego typu, takich jak opisane przez Augustine w „Catalytic Hydrogenation”, Marcel Dekker Inc., Nowy Jork, 1965, str. 139—142. Szczę-

gólnie dogodny sposób postępowania polega na kontaktowaniu związku o wzorze 6, w którym R_3 oznacza atom wodoru, a R_4 oznacza grupę $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{R}_5$, z wodorem w obecności rozpuszczalnika organicznego obojętnego wobec reagentów i w obecności odpowiedniego katalizatora, w odpowiedniej temperaturze i pod odpowiednim ciśnieniem do czasu zakończenia hydrogenolizy. Otrzymany produkt o wzorze 3 można następnie odzyskać zwykłymi metodami, przez usunięcie katalizatora i odzyskanie produktu ze środowiska rozpuszczalnikowego.

Stosowane w tekście określenie „środowisko rozpuszczalnika obojętnego wobec reagentów” oznacza dowolne środowisko, którym jest rozpuszczalnik lub odpowiednia substancja nadająca się do tworzenia zawiesiny reagentów, trwała w warunkach hydrogenolizy i nie kolidująca z działaniem katalizatora ani nie oddziałująca na reagent lub produkt. Polarne rozpuszczalniki organiczne są na ogół odpowiednie i obejmują one niższe alkohole, takie jak metanol, etanol, butanol, pierścieniowe i prostolaneuchowe, rozpuszczalne w wodzie etery, takie jak dioksan, czterowodorofuran, eter jednometylowy glikolu dwuetylenowego, 2-etoksyetanol, niższe kwasy alkilowe, takie jak kwas octowy lub propionowy, środowiska wodne, takie jak rozcieńczony wodny roztwór kwasu solnego. Jest oczywiste, że wymienione rozpuszczalniki i inne są zwykle stosowane w znanych technikach hydrogenolizy i dlatego nie mają istotniejszego znaczenia.

Temperatura nie ma bardziej istotnego znaczenia niż w innych znanych procesach hydrogenolizy. Tak więc, temperatury 0–100°C mogą być stosowane z dobrymi wynikami. Korzystny zakres temperatur zawiera się jednak w granicach 10–60°C, a temperatura pokojowa jest szczególnie korzystna ze względu na wygodę. W temperaturach poniżej 0°C reakcja jest niezwykle powolna, natomiast w temperaturach powyżej 100°C może nastąpić rozkład związku wyjściowego. Im wyższa temperatura tym większa szybkość reakcji, przy czym zazwyczaj reakcja jest zakończona w ciągu 1–24 godzin.

Odpowiednimi katalizatorami reakcji wytwarzania produktów o wzorze 3 w reakcji hydrogenolizy są platyna, pallad, rod i ruten na nośniku albo bez nośnika, jak również ich związki o działaniu katalitycznym, takie jak tlenki lub chlorki. Przykładami odpowiednich nośników katalizatora są węgiel, krzemionka i siarczany baru. Szczególnie korzystnym katalizatorem jest platyna ze względów ekonomicznych i z powodu dużej efektywności.

Katalizator stosuje się w ilości 10–100% wagowych w stosunku do związku wyjściowego o wzorze 6.

Ciśnienie stosowane w procesie hydrogenolizy nie ma większego znaczenia, na przykład dobre wyniki można otrzymać przy ciśnieniu zmieniającym się w zakresie od ciśnienia atmosferycznego do 100 barów.

Związki pośrednie o wzorze 4 otrzymuje się z odpowiednich 2,4-dwuchlorowco-6,7-dwumetoksychinazolin, w których chlorowcem jest atom chloru lub bromu. Wytwarzanie wspomnianych związków zostało podane w opisach patentowych St. Zjedn. Am. Nr 3511836 i 3669968 i przez Curda i in. Jour. Chem. Soc. (London), 777 (1947); tamże, 1759 (1948).

Następujące przykłady ilustrują sposób według wynalazku.

Przykład I. 4-benzyloamino-2-chloro-6,7-dwumetoksychinazolina.

W 200 ml okrągłodennej kolbie z trzema szklanymi umieszcza się 6,48 g (0,025 mola) 2,4-dwuchloro-6,7-dwumetoksychinazoliny i 104 ml czterowodorofuranu. Kolbę ogrzewa się na łaźni olejowej utrzymywanej w temperaturze 70°C. Do kolby dodaje się następnie 2,68 g (0,025 mola) benzyloaminy i otrzymaną mieszaninę ogrzewa się mieszając 1 godzinę.

Dodatkową porcję 2,68 benzyloaminy dodaje się do kolby i ogrzewanie kontynuuje się w ciągu 1 godziny, po czym dodaje się następną porcję 2,68 g benzyloaminy. Mieszaninę ogrzewa się dalsze 2 godziny, a następnie sączy się na gorąco w celu usunięcia wytrąconego chlorowodoru benzyloaminy. Przesącz zateża się do połowy objętości, dodaje się dwie objętości heksanu i otrzymaną mieszaninę powoli miesza się w ciągu 30 minut w celu spowodowania granulacji.

Po przesączeniu i wysuszeniu otrzymuje się 6,0 g (73%) tytułowego związku o temperaturze topnienia 190–195°C. Budowę sprawdza się na drodze spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR) i spektroskopii masowej.

Przykład II. 2-[4-(2-furoilo)piperazynylo-1]-4-benzyloamino-6,7-dwumetyloksychinazolina.

W 200 ml okrągłodennej kolbie z trzema szklanymi zaopatrzonej w termometr, chłodnicę i rurkę suszącą umieszcza się w 66 ml alkoholu izoamylowego i 6,0 g (0,018 mola) 4-benzyloamino-2-chloro-6,7-dwumetoksychinazoliny. Do kolby dodaje się roztwór 3,6 g (0,020 mola) 1-2-furoilo/piperazyny w 50 ml alkoholu izoamylowego. Otrzymaną mieszaninę ogrzewa się w temperaturze wrzenia (130°C) w ciągu 4 godzin, chłodzi się do temperatury 20°C, sączy, przemywa eterem etylowym i suszy na powietrzu otrzymując chlorowodorek tytułowego związku. Związek ten przekształca się w wolną zasadę przez rozpuszczenie w 150 ml gorącego metanolu, dodanie 1,4 g metanolanu sodu, mieszanie w temperaturze 50°C w ciągu 10 minut, ochłodzenie do temperatury 20°C, dodanie 100 ml wody, a następnie ekstrakcję dwiema 100 ml porcjami chloroformu. Po zateżeniu ekstraktów do sucha otrzymuje się 6,0 g (70%) tytułowego związku o temperaturze topnienia 220–225°C.

Jeżeli postępowanie prowadzi się w temperaturze 80°C w ciągu 24 godzin, to wyniki są w zasadzie takie same.

Jeżeli reakcję powtarza się stosując karbitol (eter jednoetylowy glikolu dwuetylenowego) jako

rozpuszczalnika i ogrzewa albo w temperaturze 200°C w ciągu 20 minut albo w temperaturze 50°C w ciągu 48 godzin, to również otrzymuje się tytułowy związek.

Przykład III. 2-[4-/2-furoilo/piperazynylo-1]-4-amino-6,7-dwumetoksychinazolina (Prazosin).

W butli Paara umieszcza się 1,0 g (2,1 milimola) 2-[4-/2-furoilo/piperazynylo-1]-4-benzyloamino-6,7-dwumetoksychinazoliny i 15 ml etanolu. Wodę (około 5 ml) dodaje się do czasu zmętnienia, a następnie 400 mg katalizatora palladowego na węglu (50% wilgotności). Otrzymaną mieszaninę wytrąca się w aparacie Paara do hydrogenolizy pod ciśnieniem 3,5 bara w ciągu 18 godzin, sączy się i przesącz zawiesza się w 50 ml chloroformu i ponownie sączy.

Przesącz zateża się pod obniżonym ciśnieniem do objętości 10 ml, granuluje 15 minut i sączy, otrzymując 450 mg (56%) tytułowego związku o temperaturze topnienia 263—265°C, zidentyfikowanego metodą chromatografii cienkowarstwowej na płycie żelu krzemionkowego (octan etylu — dwuetyloamina 95:5 jako układ rozpuszczalnikowy) i przez porównanie widma w podczerwieni z otrzymanym z autentycznej próbki prazosinu.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania 2-/4-podstawionych piperazynylo-1-/4 aminochinazolin o wzorze 3, w którym R_1 oznacza atom wodoru a R_2 oznacza grupę furoilową, lub kwasowej soli addycyjnej tego związku z kwasem chlorowodorowym lub bromowodorowym, **znamienny tym**, że równomolowe ilości związku o wzorze 4, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, X oznacza atom chloru lub bromu, R_3 oznacza atom wodoru, a R_4 oznacza grupę o wzorze $CH_2C_6H_4R_5$, w którym R_5 oznacza atom wodoru, chloru lub bromu, grupę metylową, metoksyłową lub nitrową, i związku o wzorze 5, w którym R_2 ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji w obojętnym wobec reagentów rozpuszczalniku, w temperaturze 50—200°C i otrzymany związek pośredni o wzorze 6, w którym R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, poddaje się katalitycznej hydrogenolizie.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję związku o wzorze 4 ze związkiem o wzorze 5 prowadzi się w temperaturze 80—130°C.

3. Sposób według zastrz. 1 albo 2, **znamienny tym**, że katalityczną hydrogenolizę prowadzi się w obecności katalizatora palladowego.



