

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT



(11) 158352 B

- (21) Patentansøgning nr.: 0426/80
(22) Indleveringsdag: 31 jan 1980
(41) Alm. tilgængelig: 01 aug 1980
(44) Fremlagt: 07 maj 1990
(86) International ansøgning nr.: -
(30) Prioritet: 31 jan 1979 FI 790320

(51) Int.Cl.⁵ C 07 D 405/12

- (71) Ansøger: *ORION-YHTYMAE OY; Nilsiaenkatu 10-14; SF-00510 Helsingfors 51, FI
(72) Opfinder: Erkki Juhani *Honkanen; FI, Aino Kyllikki *Pippuri; FI, Pekka Juhani *Kairisalo; FI, Heinrich *Thaler; FI, Maija Katriina *Koivisto; FI, Sirpa Anneli *Tuomi; FI

(74) Fuldmægtig: Ingeniørfirmaet Lehmann & Ree

(54) Fremgangsmåde til fremstilling af 6,7-dimethoxy-4-amino-2-(4-(2-furoyl)-1-piperaziny)kinazolinhydrochlorid

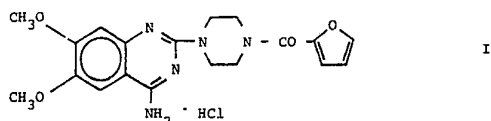
(56) Fremdragne publikationer

omsættes med et stort overskud af ammoniumchlorid i et passende opsningsmiddel. Herved opnås umiddelbart et godt udbytte af prazosinhydrochlorid med en renhedsgrad på 99,5%. Efter en enkelt omkrystallisation i en vand/ethanol-blanding opnås den som lægemiddel beregnet renhedsgrad på 99,7-99,8% under opretholdelse af et udbytte på 35-36

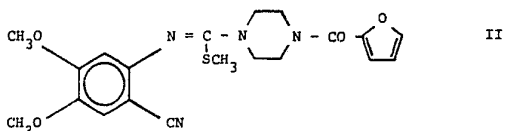
(57) Sammendrag:

426-80

Den antihypertensivt virkende forbindelse 6,7-dimethoxy-4-amino-2-[4-(2-furoyl)-1-piperaziny]kinazolinhydrochlorid, dvs. prazosinhydrochlorid, med formlen



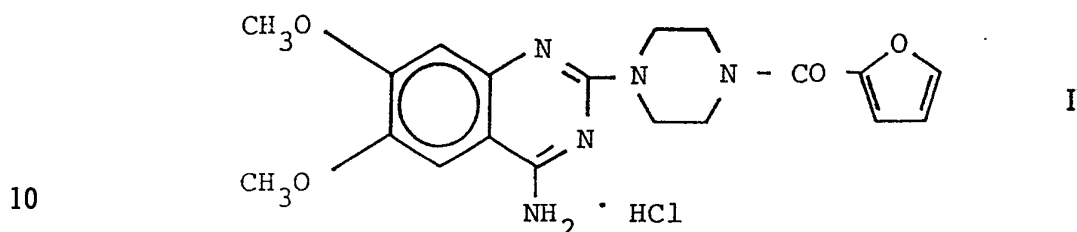
fremstilles ved, at methyl-N-(3,4-dimethoxy-6-cyanophenyl)-[4-(2-furoyl)-1-piperaziny]thioformamidat med formlen



DK 158352 B

Den foreliggende opfindelse angår en særlig fremgangsmåde til fremstilling af 6,7-dimethoxy-4-amino-2-[4-(2-furoyl)-1-piperaziny]kinazolinhydrochlorid, også kaldet prazosinhydrochlorid med antihypertensiv virkning, hvilken forbindelse har formelen

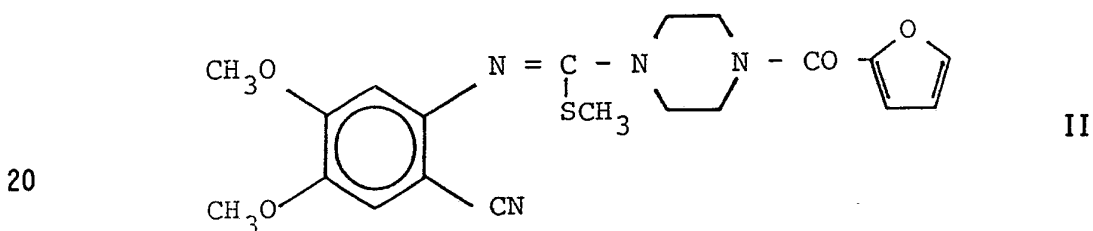
5



10

hvorved der gennemføres en intramolekylær ringslutning af methyl-N-(3,4-dimethoxy-6-cyanphenyl)-[4-(2-furoyl)-1-piperaziny]thioformamidat med formelen

15



20

Forskellige, tidligere kendte fremgangsmåder til fremstilling af prazosin er beskrevet i US patentskrift nr. 3.511.836, DE offentliggørelsesskrift nr. 24 57 911 og NL patentansøgning nr. 7206067.

25

Der er imidlertid mange tekniske besværligheder forbundet med den praktiske udøvelse af disse kendte fremgangsmåder. Desuden er udbyttet ved disse fremgangsmåder temmelig lavt, og oprensningen af den opnåede forbindelse er besværlig. Ved den i svensk fremlæggeskrift nr. 435.284 beskrevne fremgangsmåde til fremstilling af prazosin har man i betydelig grad kunnet reducere de forstyrrende faktorer, der optræder ved de nævnte, tidligere fremgangsmåder, og samtidig opnået et bedre udbytte.

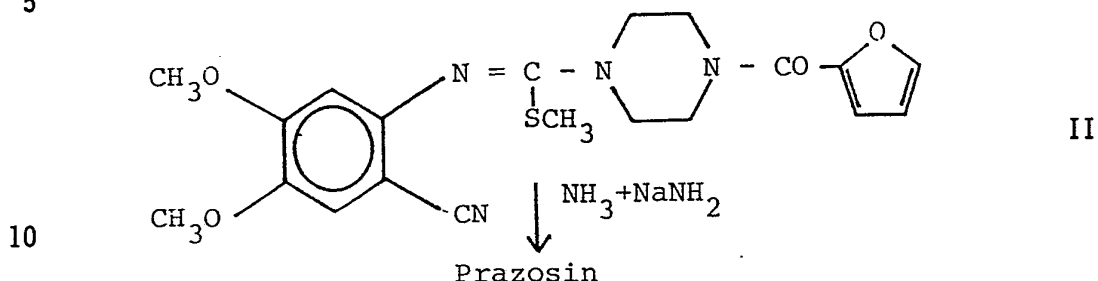
30

35

Ved fremgangsmåden ifølge SE nr. 435.284 til fremstilling af prazosin udføres ringslutningen til dannelse af kinazolinringen intramolekylært under anvendelse af methyl-N-(3,4-dimethoxy-6-cyanphenyl)-

[4-(2-furoyl)-1-piperaziny]thioformamidat med den nedenstående formel II som udgangsmateriale. Denne forbindelse omsættes med ammoniak i formamid i nærvær af en basisk katalysator, såsom natriumamid, ifølge følgende reaktionsskema:

5



10

Udbyttet af prazosin ved denne fremgangsmåde beløber sig til 40-50% råprodukt med en renhedsgrad på 95-97%. Produktet bør derefter yderligere omdannes til hydrochloridet, som udgør det egentlige lægemiddel, samt omkrystalliseres et antal gange inden man opnår den som lægemiddel krævede renhedsgrad (99,7-99,8%). Det totale udbytte falder herved til ca. 35%.

15

Det har nu overraskende vist sig, at udbyttet af prazosin og samtidigt produktets renhed i betragtelig grad kan forbedres, samt at fremstillings- og oprensningmetoderne kan forenkles, hvis man ved ovennævnte reaktion til ringslutning af methyl-N-(3,4-dimethoxy-6-cyanphenyl)-[4-(2-furoyl)-1-piperaziny]thioformamidat ifølge den foreliggende opfindelse anvender et stort overskud ammoniumchlorid i stedet for ammoniakgas.

25

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at forbindelsen med formlen II ved en temperatur på fra 100 til 140°C, fortrinsvis 120°C, omsættes med et stort overskud af ammoniumchlorid i et polært opløsningsmiddel, f.eks. formamid.

30

Til udøvelsen af reaktionen kræves slet ikke nogen basisk katalysator (natriumamid eller lignende). Ved reaktionen dannes desuden direkte det ønskede prazosinhydrochlorid i højt udbytte (93-95%). Råproduktet har endog en meget højere renhedsgrad, dvs. ca. 99,5%. Gennem en eneste omkrystallisation af dette råprodukt opnås den krævede renhedsgrad (99,7-99,8%). Det totale udbytte herved er 85-86%.

35

Ved fremgangsmåden til fremstilling af prazosinhydrochlorid ifølge den foreliggende opfindelse opnår man således en meget betydelig forbedring i forhold til de hidtil kendte fremgangsmåder. Den praktiske gennemførelse af reaktionen, isolering samt oprensning af produktet bliver væsentligt enklere end tidligere. Desuden eliminerer man anvendelse af det i større mængder svært håndterlige natriumamid.

Ved anvendelse af ammoniak og natriumamid sker reaktionen i alkalisk miljø, hvorved der som følge af det som opløsningsmiddel anvendte formamids indvirkning sker en vis substitution af den i prazosinmolekylet indgående furoylgruppe med en formylgruppe. Derimod er ammoniumchloridopløsning svagt sur, og derfor sker der næppe overhovedet den nævnte om-acylering. Dette er en fordel, da en fuldstændig fjernelse af nævnte, i små mængder forekommende forbindelse har vist sig at være besværlig i praksis.

Det som udgangsmateriale anvendte methyl-N-(3,4-dimethoxy-6-cyanphenyl)-[4-(2-furoyl)-1-piperazinyll]thioformamidat med formlen (II) kan fremstilles med et udbytte på 70 til 75% ved at omsætte 3,4-dimethoxy-6-[4-(2-furoyl)-1-piperazinyll]thiocarbamido]benzoesnitrid med methyljodid ved den i svensk fremlæggeskrift nr. 435.284 beskrevne fremgangsmåde.

Følgende eksempel illustrerer opfindelsen.

EKSEMPEL

6,7-Dimethoxy-4-amino-2-[4-(2-furoyl)-1-piperazinyll]kinazolinhydrochlorid

275 g (0,66 mol) methyl-N-(3,4-dimethoxy-6-cyanphenyl)-[4-(2-furoyl)-1-piperazinyll]thioformamidat opløstes i 3000 ml formamid, og under omrøring tilsættes 1375 g (25,7 mol) ammoniumchlorid. Reaktionsblandingen opvarmedes derefter under omrøring i 15 til 20 timer ved 120°C under samtidig tilledning af nitrogen til fjernelse af den fremkomne methanthiol (kan absorberes i natriumhypochloritopløsning). Det dannede prazosinhydrochlorid udkrystalliserer lidt efter lidt fra reaktionsblandingen. Efter afslutning af reaktionen

tilsattes 3 til 4 kg is. Produktet filtreredes, vaskedes med koldt vand og acetone samt tørredes. Udbytte 254-259 g (93-95%). Renhedsgrad 99,5% (HPLC). Produktet omkrystalliseredes fra ca. 10 liter vand-ethanol-blanding (15:50). Udbytte 232-235 g (85-86%).
5 Renhedsgrad 99,7-99,8% (HPLC). Produktets IR-, NMR- og massespektre er identiske med modsvarende spektre for prazosinhydrochlorid, som er fremstillet ved de tidligere nævnte, fra litteraturen kendte fremgangsmåder.

10

15

20

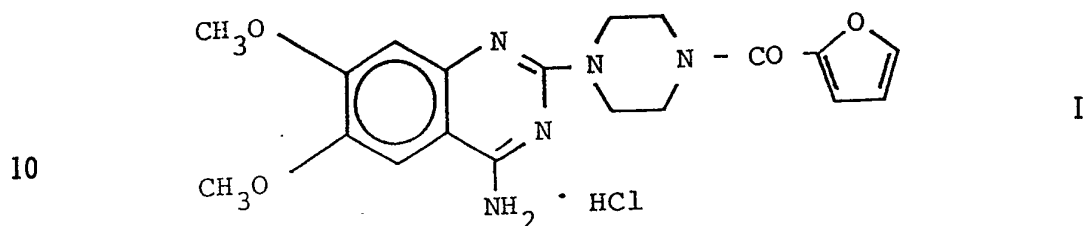
25

30

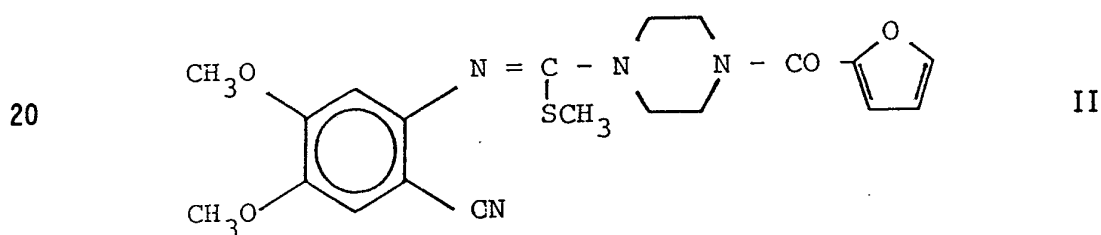
35

P a t e n t k r a v.

1. Fremgangsmåde til fremstilling af 6,7-dimethoxy-4-amino-2-[4-(2-furoyl)-1-piperaziny]kinazolinhydrochlorid med antihypertensiv
5 virkning, hvilken forbindelse har formlen



- hvorved der gennemføres en intramolekylær ringslutning af methyl-N-(3,4-dimethoxy-6-cyanphenyl)-[4-(2-furoyl)-1-piperaziny]thioforma-
15 midat med formlen



- 25 k e n d e t e g n e t ved, at forbindelsen med formlen II ved en temperatur på fra 100 til 140°C, fortrinsvis 120°C, omsættes med et stort overskud af ammoniumchlorid i et polært opløsningsmiddel, f.eks. formamid.

- 30 2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at der anvendes 30 til 40 mol NH_4Cl pr. mol af forbindelsen med formlen II.

- 35 3. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g n e t ved, at reaktionen gennemføres med en reaktionstid på fra 15 til 20 timer.