

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 146625 B



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(21) Patentansøgning nr.: 2408/77
(22) Indleveringsdag: 01 jun 1977
(41) Alm. tilgængelig: 16 dec 1977
(44) Fremlagt: 21 nov 1983
(86) International ansøgning nr.: -
(30) Prioritet: 15 jun 1976 US 696201

(51) Int.Cl.³: C 07 D 239/95
C 07 D 403/04
// C 07 D 405/12

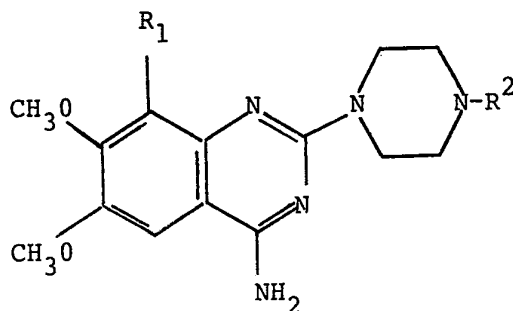
(71) Ansøger: *PFIZER INC.; New York, US.
(72) Opfinder: Philip Dietrich *Hammen; US.

(74) Fuldmægtig: Patentbureauet Hofman-Bang & Boutard

(54) 2-Halogen-4-(beskyttet-amino)quinazolinderivater til anvendelse som mellemprodukter ved fremstilling af 2-[4-(2-furoyl)piperazin-1-yl]-4-amino-6,7-dimethoxyquinazolin

Opfindelsen angår hidtil ukendte 2-halogen-4-(beskyttet-amino)-quinazolinderivater til anvendelse som mellemprodukter ved fremstilling af 2-[4-(2-furoyl)piperazin-1-yl]-4-amino-6,7-dimethoxyquinazolin, kaldet prazosin.

2-Piperazino-4-aminoquinazolinderivater med den almene formel



(I)

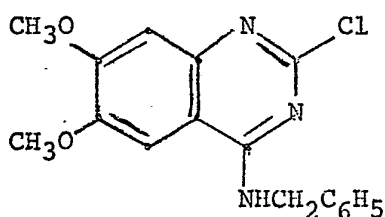
DK 146625 B

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, alkenyloxycarbonyl 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.

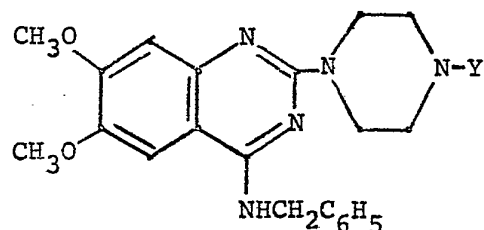
US patentskrift nr. 3 935 213 angiver fremstillingen af 2-(4-substitueret-piperazin-1-yl)-4-amino-6,7-dimethoxyquinazoliner og de tilsvarende 6,7,8-trimethoxyquinazoliner ved fremgangsmåden, som omfatter enten (1) omsætning af den passende 4,5-dimethoxy-substituerede eller 3,4,5-trimethoxy-substituerede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

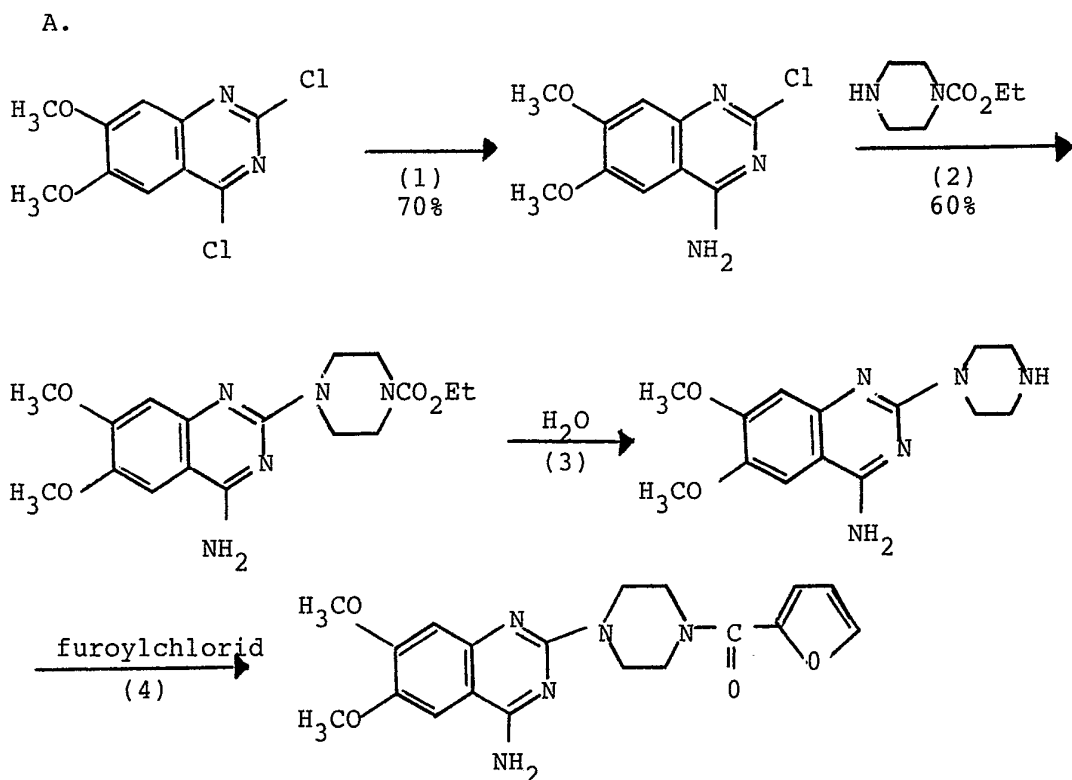


(IV)

hvori 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, trofluormethylbenzoyl, 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 som mellemprodukter i US patentskrift nr. 3 511 836.

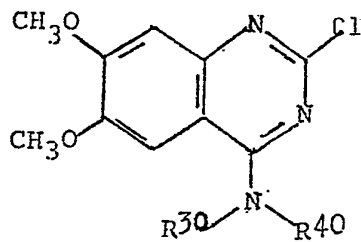
En særlig værdifuld forbindelse med formelen I, nemlig 2-[4-(2-furoyl)piperazin-1-yl]-4-amino-6,7-dimethoxyquinazolin, er for nylig blevet rapporteret at have terapeutisk anvendelighed hos mennesker (Cohen, *Journal of Clinical Pharmacology*, 10, 408 (1970); De Guia, et al., *Current Therapeutic Research*, 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 de involverede reaktioner belyses i det følgende reaktionsskema A:



Det ses, at denne kendte teknik 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.

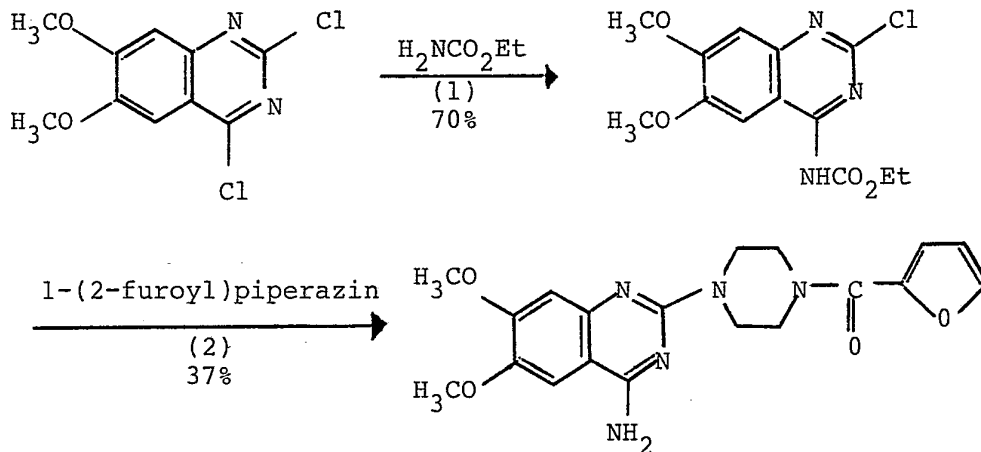
Det har vist sig, at anvendelsen af hidtil ukendte forbindelser med formlen



... (V)

hvor R^{30} betyder hydrogen, og R^{40} betyder $-\text{COCH}_3$, $-\text{COC}_6\text{H}_5$ eller $-\text{COOC}_2\text{H}_5$, som mellemprodukter giver mulighed for at fremstille den ønskede forbindelse i to trin ud fra det samme udgangsmateriale, som belyst ved det følgende reaktionsskema B:

B.

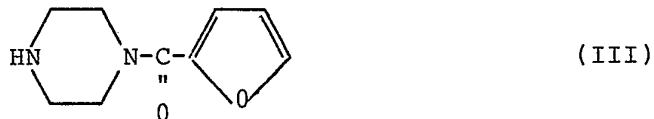


$$\text{Samlet udbytte: } \frac{70 \times 37}{100} = 26\%$$

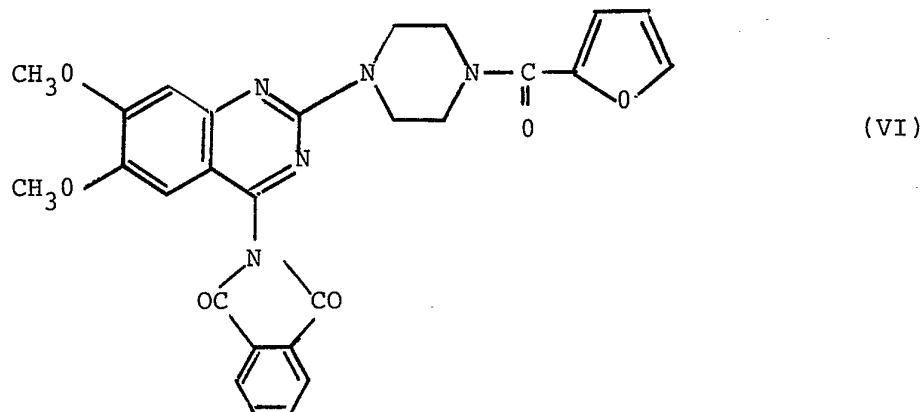
Når R^{30} og R^{40} i formlen (V) sammen med nitrogenatomet, hvortil de er knyttet, danner en phthalimidogruppe, kan den ønskede forbindelse fremstilles i tre trin som forklaret i det følgende, hvor det sidste trin er en simpel hydrolyse eller spaltning med hydrazin, som kan gennemføres med højt udbytte.

I overensstemmelse hermed er forbindelserne ifølge opfindelsen ejendommelige ved, at de har den i kravets kendetegnende del angivne formel (V) eller er syreadditionssalte deraf.

Disse forbindelser er nyttige som mellemprodukter ved en fremgangsmåde til fremstilling af prazosin, hvorved forbindelserne (V) omsættes med 1-2 mol 1-(2-furoyl)piperazin med formlen



Når fremgangsmåden udføres med en første reaktant med formlen (V), hvori R^{30} og R^{40} sammen med nitrogenatomet, hvortil de er knyttet, danner en phthalimidogruppe, foretrækkes det at anvende ækvimolære mængder af reaktanterne til dannelselse af et mellemprodukt med formlen (VI)



Det nævnte mellemprodukt omsættes yderligere ved en temperatur på 0-100 °C til dannelse af slutproduktet prazosin: (a) ved hydrolyse eller (b) ved omsætning med en ækvimolær mængde hydrazin i nærvær af et reaktionsinert organisk opløsningsmiddel.

En særlig foretrukken temperatur for den yderligere omsætning af mellemproduktet med formlen (VI) ved hydrolyse eller med hydrazin er 20-50 °C.

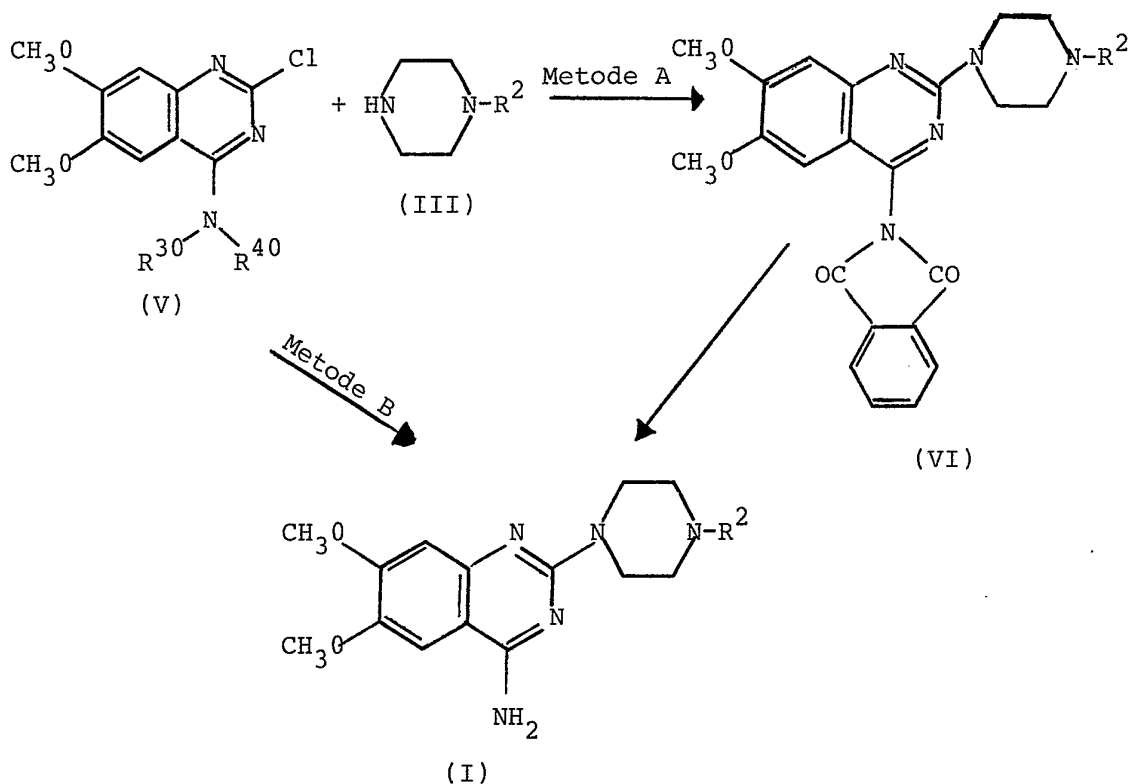
Når der anvendes hydrolyse, foretrækkes det, at den gennemføres i nærvær af saltsyre, hydrogenbromidsyre, svovlsyre eller phosphorsyre.

Når fremgangsmåden udføres med en forbindelse med formlen (V), hvori R³⁰ er hydrogen, og R⁴⁰ er COCH₃, -COC₆H₅ eller -COOC₂H₅, opnås direkte den ønskede forbindelse, prazosin, eller hydrochlorid- eller hydrobromid-syreadditionssaltet deraf. I det sidstnævnte tilfælde foretrækkes det at omsætte ét mol af den første reaktant med formlen (V) med 2 mol 1-(2-füroyl)piperazin (III).

Omsætningen af forbindelserne med formlerne (V) og (III) udføres i nærvær 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 visse tilfælde dannes ved omsætningen af en forbindelse med formlen (V) med 1-(2-furoyl)piperazin (III) et mellemprodukt med formlen (VI), som derpå omsættes yderligere til opnåelse af den ønskede forbindelse, prazosin. Således kan fremgangsmåden gennemføres enten i et eller i to trin som vist i det følgende reaktionsskema, hvori R^2 står for 2-furoyl, og hvor i tilfælde af metode A R^{30} og R^{40} sammen med nitrogenatomet, hvortil de er knyttet, danner en phthalimidogruppe, og i tilfælde af metode B R^{30} er hydrogen, og R^{40} er COCH_3 , COC_6H_5 eller $-\text{COOC}_2\text{H}_5$.



Når omsætningen udføres i to trin, som vist ved metode A i det ovenstående reaktionsskema, anvendes som vist forbindelser med formlen (V), hvori R^{30} og R^{40} sammen med nitrogenatomet, hvortil de er knyttet, danner en phthalimidogruppe. Sådanne forbindelser med formlen (V) reagerer som nævnt med 1-(2-furoyl)piperazin (III) til dannelse af et mellemprodukt med formlen (VI) eller hydrochlorid- eller hydrobromidsalte deraf. Det foretrækkes at udføre reaktionen under anvendelse af tilnærmelsesvis ækvimolære mængder af reaktanterne 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 f.eks. chloroform, dichlormethan eller benzen, og inddampning til tørhed. Om ønsket kan enten forbindelsen med formlen (VI) eller saltet deraf renses yderligere ved standardmetoder, såsom krystallisation eller søjlekromatografi. Imidlertid er de ofte tilstrækkeligt rene til yderligere omsætning til dannelse af prazosin uden nogen yderligere rensning.

Som nævnt ovenfor omsættes forbindelsen med formlen (VI) eller hydrohalogenidsaltet deraf yderligere til fjernelse af phthalimidogruppen ved hydrolyse eller med hydrazin til opnåelse af den ønskede forbindelse, prazosin.

Den nævnte hydrolyse kan udføres under alkaliske betingelser i

nærvær af f.eks. 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. Det har vist sig at være særlig hensigtsmæssigt og effektivt at anvende saltsyre, hydrogenbromidsyre, svovlsyre eller phosphorsyre. Det foretrækkes at gennemføre hydrolysen med én af disse syrer ved en temperatur i området 0-100 °C, idet et særlig foretrukket temperaturområde for hydrolysen er 20-50 °C. Ved temperaturer inder 0 °C er hydrolysehastigheden uforholdsmæssig lav. Ved temperaturer over 100 °C dannes der overdrevne mængder nedbrydningsprodukter.

Molforholdet mellem den ovennævnte syre og forbindelsen med formelen (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 f.eks. 95-5 ethylacetat/diethylamin, kan prazosinet 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 tilsætning af f.eks. natriumhydroxid, kaliumhydroxid eller natriumcarbonat, efterfulgt af ekstraktion af prazosinet som den frie base, med f.eks. ét 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 alkyl-estere er kendt, se f.eks. 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 rent 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 (VI) danner også et cyclisk hydrazid-biprodukt, phthaloylhydrazid. Reaktions-

blandingen kan befries fra dette cycliske hydrazid-biprodukt, og det ønskede produkt, prazosin, kan isoleres ved metoder, som er velkendte inden for teknikken, som f.eks. inddampning til tørhed i vakuum, udrijving af remanensen med fortyndet stærk mineralsyre, såsom saltsyre eller svovlsyre, hvori det cycliske hydrazid sædvanligvis kun er tungtopløseligt, filtrering og indstilling af filtratet til en alkalisk pH-værdi, hvorpå det ønskede produkt isoleres ved ekstraktion eller filtrering.

Når en forbindelse med formlen (V), hvori R^{30} er hydrogen, og R^{40} er $-\text{COCH}_3$, $-\text{COC}_6\text{H}_5$ eller $-\text{COOC}_2\text{H}_5$, omsættes med 1-(2-furoyl)piperazin med formlen (III), foregår reaktionen direkte til dannelse af den ønskede forbindelse prazosin i et trin som vist ved metode B i det ovenstående reaktionsskema. Med en sådan forbindelse med formlen (V) reagerer den 1-substituerede piperazin (III) således både i 2-stillingen af quinazolinen (V) til udskiftning af chloratomet og under fjernelse af R^{40} -gruppen, når R^{30} er hydrogen, og R^{40} er en af de ovennævnte carbonylholdige grupper, til dannelse af prazosin i et enkelt trin.

Selv om et-trins-fremgangsmåden hensigtsmæssigt kan udføres under anvendelse af molforhold mellem forbindelse (V) og forbindelse (III) på fra 1:1 til 3:1 eller derover, foretrækkes det at omsætte forbindelsen med formlen (V) med forbindelsen med formlen (III) i et molært forhold på 2:1 af hensyn til effektivitet og økonomi.

Det ønskede produkt, prazosin, isoleres let ved standardmetoder, enten i form af hydrochloridsaltet eller i form af den frie base. Hvis f.eks. forbindelsen med formlen (V) omsættes med 2 mol af forbindelsen med formlen (III), opnås hydrochloridsaltet af prazosin almindeligvis let ved filtrering af reaktionsblandingen og vaskning af produktet. Hvis man ønsker den frie prazosinbase, behandles reaktionsblandingen efter fuldførelse af reaktionen med et overskud af en vandig opløsning af et stærkt alkalisk reagens, såsom natriumhydroxid, kalium-

hydroxid eller natriumcarbonat, og den frie base ekstraheres med et med vand ublandbart opløsningsmiddel, såsom chloroform, methylenchlorid, 1,2-dichlorethan eller benzen. Produktet kan derpå f.eks. opnås ved afdampning af opløsningsmidlet, om ønsket, renses yderligere.

De hidtil ukendte mellemprodukter med formlen (V) adskiller sig patenterbart fra den kendte tilsvarende forbindelse med formlen (II) i betragtning af de ovennævnte forskelle i de fremgangsmåder, hvorved beskyttelsesgrupperne fjernes til opnåelse af de ønskede forbindelser med formlen (I). Den kendte forbindelse, som har den til (V) svarende formel (II), hvori R^{30} er hydrogen, og R^{40} er benzyl, reagerer med forbindelsen med formlen (III) til dannelselse af de kendte forbindelser med formlen (IV). For at fjerne benzylgruppen underkastes denne forbindelse hydrogenolyse. Derimod reagerer de hidtil ukendte forbindelser med formlen (V), hvori R^{30} er hydrogen, og R^{40} er $-\text{COCH}_3$, $-\text{COC}_6\text{H}_5$ eller $-\text{COOC}_2\text{H}_5$, med forbindelsen med formlen (III) til dannelselse af det ønskede produkt, prazosin, direkte. Den forbindelse med formlen (V), hvori R^{30} og R^{40} sammen med nitrogenatomet, hvortil de er knyttet, danner en phthalimido-gruppe, reagerer med forbindelsen med formlen (III) til dannelselse af det hidtil ukendte mellemprodukt med formlen (IV), som igen giver den ønskede forbindelse prazosin ved hydrolyse eller omsætning med hydrazin som beskrevet i det foregående.

Forbindelserne ifølge opfindelsen med den almene formel (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. 3 511 386 og 3 669 968 og af Curd et al., Jour. Chem. Soc. (London), 777 (1947); *ibid.*, 1759 (1948).

Ved fremstillingen af den hidtil ukendte forbindelse med formlen (V), hvori R^{30} og R^{40} sammen med nitrogenatomet, hvortil de er knyttet, danner en phthalimidogruppe, omsættes en af de oven-

nævnte 2,4-dihalogenquinazoliner med phthalimid i et reaktionsinert organisk opløsningsmiddel og i nærvær af en stærk base, som f.eks. natriumhydrid, kaliumhydrid, calciumhydrid, natriummethoxid, kaliumethoxid, lithiumbutoxid eller butyllithium, under vandfrie betingelser. Efter at reaktionen er i det væsentlige fuldført, isoleres forbindelsen med formlen (V) ved standardmetoder, f.eks. ved udslukning af reaktionsblandingen i et overskud af vand eller fortyndet syre og filtrering, vaskning og tørring til opnåelse af produktet. Udslukning i fortyndet syre foretrækkes, når amidet eller urethanen anvendes.

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.

Den foretrukne base er af hensyn til økonomi og effektivitet natriumhydrid. Der anvendes almindeligvis et molforhold mellem den stærke base og 2,4-dihalogenquinazolinen 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 1-4 belyser fremstillingen af forbindelserne med formlen (V), og eksempel 5-7 belyser deres anvendelse som mellemprodukter ved fremstilling af prazosin.

EKSEMPEL 12-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 sattes 2,59 g (0,010 mol) 2,4-dichlor-6,7-dimethoxyquinazolin, og den resulterende blanding blev afkølet til stuetemperatur, hvorefter der tilsattes 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.

EKSEMPEL 24-Benzoylamino-2-chlor-6,7-dimethoxyquinazolin

I en 100 ml trehalset rundbundet kolbe, forsynet med tilbagesvaler, termometer og tørrerør, anbragtes 32 ml tørt tetrahydrofuran, 10 ml tørt N,N-dimethylformamid, 6,48 g (0,025 mol) 2,4-dichlor-6,7-dimethoxyquinazolin [fremstillet ifølge Curd et al., J. Chem. Soc., 1759 (1948)], 3,03 g (0,025 mol) benzamid og 2,4 g (0,050 mol) 50 vægtprocent natriumhydrid, idet hydridet tilsattes sidst. Den resulterende blanding blev opvarmet under tilbagesvaling i 24 timer, afkølet til stuetemperatur, filtreret og vasket med tetrahydrofuran, hvorved der blev opnået 6,0 g (66 %) af natriumsaltet af den ovenstående forbindelse, smp.: 315°C.

Efter opslæmning af 1,0 g af natriumsaltet i 20 ml vand, syring til pH 3-4 med 2N saltsyre, omrøring i 15 minutter ved 20-25°C, filtrering og tørring natten over blev der opnået 0,67 g af den ovenstående forbindelse, smp.: 235-240°C. Efter omkrystallisation fra isoamylalkohol var smeltepunktet 236 - 238°C. Massespektret viste maxima ved M/e 342 og 344.

EKSEMPEL 34-Acetylamino-2-chlor-6,7-dimethoxyquinazolin

I en 100 ml reaktionsbeholder anbragtes 6,48 g (0,025 mol) 2,4-dichlor-6,7-dimethoxyquinazolin, 1,5 g (0,025 mol) acetamid, 32 ml tørt N,N-dimethylformamid og 2,4 g (0,050 mol) 50 % natriumhydrid. Efter opvarmning til 40° begyndte en exotherm reaktion, og temperaturen steg hurtigt til 120°C under betydelig skumning. Under denne exotherme periode blev reaktionsblandingen purpurfarvet og derpå rød. Blandingen blev afkølet til 90°C og holdt ved denne temperatur i 2 timer. Blandingen blev derefter afkølet til stuetemperatur, hældt ud i 150 ml vand, vasket med to 100 ml portioner chloroform, og den vandige fase blev indstillet til pH 2 ved til sætning af koncentreret saltsyre. Det udfældede produkt blev opsamlet ved filtrering og tørret til opnåelse af et 86 % udbytte af den ovenstående forbindelse, smp.: 275°C. Kun én plet blev opnået ved tyndtlagskromatografi på silica-gel under eluering med 95:5 ethylacetat/diethylamin. Massespektret viste en molekylær ion ved M/e 281.

EKSEMPEL 44-Ethoxycarbonylamino-2-chlor-6,7-dimethoxyquinazolin

2,4-dichlor-6,7-dimethoxyquinazolin (6,48 g, 0,025 mol), 32 ml tetrahydrofuran, ethylcarbammat (2,23 g, 0,025 mol) og 50 % natriumhydrid (2,4 g, 0,050 mol) anbragtes i en 100 ml reaktionskolbe forsynet med termometer, tilbagesvaler og tørrerør. Reaktionsblandingen blev opvarmet under tilbagesvaling i 2 timer, hvorefter der langsomt tilsattes 70 ml methanol. Den resulterende blanding blev opvarmet til 60°C og filtreret varm, filtratet blev koncentreret til en tyk opslæmning, det faste stof blev opsamlet ved filtrering og vasket med 5 ml chloroform, hvorved der blev opnået 5,4 g (70 %) af den ovenstående forbindelse. En prøve, omkrystalliseret fra en blanding af tetrahydrofuran og hexan (2:3), smeltede ved 212°C.

Analyse beregnet for $C_{13}H_{14}N_3O_4Cl$ (%): C 50,09 - H 4,53 - N 13,48
 fundet: C 49,95 - H 4,46 - N 13,54.

EKSEMPEL 52-[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 stuetemperatur. 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

2-[4-(2-furoyl)piperazin-1-yl]-4-amino-6,7-dimethoxyquinazolin ved hydrolyse

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 opløsningssystem.

2-[4-(2-furoyl)piperazin-1-yl]-4-amino-6,7-dimethoxyquinazolin ved omsætning med hydrazin

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 formindsket 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.

EKSEMPEL 6

2-[4-(2-furoyl)piperazin-1-yl]-4-amino-6,7-dimethoxyquinazolin

I en 50 ml kolbe, forsynet med omrører, tilbagesvaler og tørre-rør, anbragtes 160 mg (0,66 mol) 4-benzoylamino-2-chlor-6,7-dimethoxyquinazolin, fremstillet ved proceduren i eksempel 2, 244,2 mg (1,32 mmol) 1-(2-furoyl)piperazin og 4 ml isoamylalkohol. Den resulterende blanding blev opvarmet til 100°C i 4 timer og derpå afkølet til stuetemperatur. Det udfældede faste stof blev opsamlet ved filtrering og tørret, hvorved der blev opnået 60 mg rå produkt. Det blev identificeret som 2-[4-(2-furoyl)-piperazin-1-yl]-4-amino-6,7-dimethoxyquinazolin ved silica-gel-tyndtlagskromatografi (ethylacetat/diethylamin 90:100). Det rå materiale blev rensset på en 1,3 x 23 cm kolonne af silica-gel under eluering med benzen/acetone/myresyre/vand (volumenforhold 100:100:20:5), hvorved der blev opnået 35 mg, smp.: 275°C.

Når den ovenstående procedure gentages, men under anvendelse af det angivne opløsningsmiddel i stedet for isoamylalkohol og gennemførelse af reaktionen under anvendelse af den angivne temperatur og det angivne tidsrum i hvert tilfælde, opnås på lignende måde den ovenstående forbindelse.

<u>Opløsningsmiddel</u>	<u>Reaktionstemperatur, °C</u>	<u>Reaktionstid, timer</u>
2-Butanol	50	50
2-Methoxyethanol	80	18
2-Methyl-2-pentanol	130	2
Diethylenglycol	200	0,25

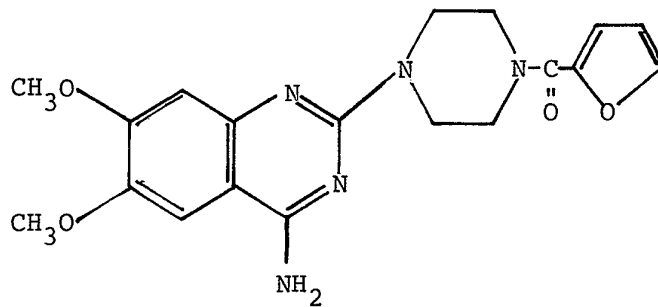
EKSEMPEL 72-[4-(2-furoyl)piperazin-1-yl]-4-amino-6,7-dimethoxyquinazolin

4-Ethoxycarbonylamino-2-chlor-6,7-dimethoxyquinazolin (2,0 g, 0,0064 mol) og 23 ml isoamylalkohol blev kombineret i en reaktionskolbe. Der tilsattes en opløsning af 2,54 g (0,014 mol) 1-(2-furoyl)-piperazin i 18 ml isoamylalkohol, og blandingen blev opvarmet til 130°C i 4 timer. Det udfældede faste stof blev opsamlet på en filtertragt, vasket med isoamylalkohol og derpå omrørt med 100 ml 10 % vandig natriumhydroxidopløsning. Der tilsattes et lige så stort volumen chloroform, og blandingen blev omrørt i 15 minutter. Det organiske lag blev skilt fra, koncentreret til omkring 25 ml, og der tilsattes 50 ml tetrahydrofuran. Det faste stof blev opsamlet ved filtrering og derpå rensset yderligere ved kromatografi på en silica-gel-kolonne (2,5 x 46 cm) under eluering først med ethylacetat og derpå med methanol. Fraktionerne indeholdende den ovenstående forbindelse blev kombineret og inddampet til tørhed. Remanensen blev optaget i 10 ml chloroform, der tilsattes hexan til uklarhedspunktet, omrørtes i 15 minutter, og de udfældede krystaller blev opsamlet ved filtrering, smp.: 265°C, udbytte 900 mg (37%).

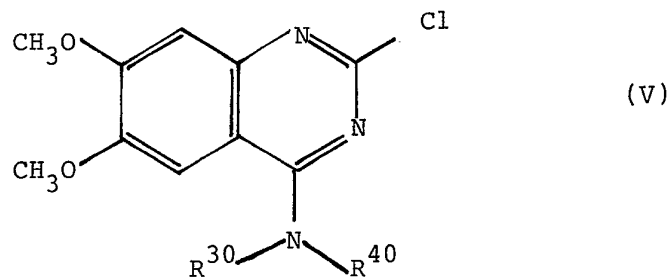
Når den ovenstående reaktion gentages ved 80°C i 18 timer, er resultaterne i det væsentlige uændret.

P a t e n t k r a v :

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



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



hvor R^{30} betyder hydrogen, og R^{40} betyder $-\text{COCH}_3$, $-\text{COC}_6\text{H}_5$ eller $-\text{COOC}_2\text{H}_5$, eller R^{30} og R^{40} sammen med nitrogenatomet, hvortil de er knyttet, danner en phthalimidogruppe, eller er syreadditionssalte deraf.

Fremdragne publikationer:
