

DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

PATENTSCHRIFT

(19) DD (11) 216 018 A5

3(51) C 07 D 417/14

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	AP C 07 D / 259 680 5	(22)	13.05.83	(44)	28.11.84
(31)	8214206	(32)	15.05.82	(33)	GB

(71)	siehe (73)
(72)	Campbell, Simon F.; Roberts, David A.; Stubbs, John K., GB
(73)	Pfizer Co., Colon, PA

(54) Verfahren zur Herstellung von Chinazolin-Herzstimulantien

(57) Verfahren zur Herstellung eines Chinazolin-Herzstimulans der Formel VI oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes hiervon, worin X eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit insgesamt 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist und R^2 und R^3 jeweils unabhängig H oder CH_3 sind, der Formel V, worin X wie oben definiert ist, mit einem Heterocyclus der Formel A $C_2H_5O_2C-N=N-CO_2C_2H_5$ und entweder Ph_3P oder $(n-Bu)_3P$ umgesetzt wird, worauf gegebenenfalls Umwandlung des Produkts in ein pharmazeutisch annehmbares Salz nach einer herkömmlichen Methode folgt. Formeln VI, V und A

ISSN 0433-6461

11 Seiten

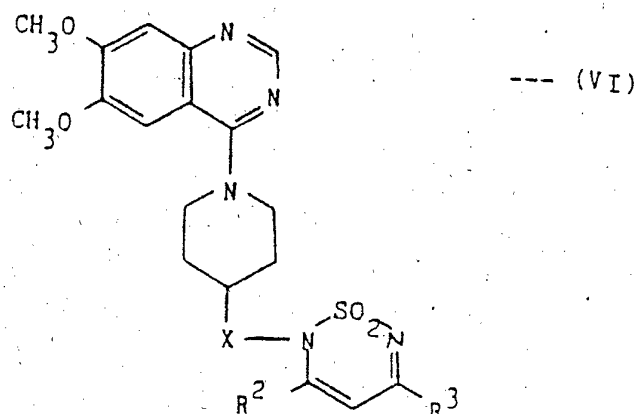
Verfahren zur Herstellung von Chinazolin-Herzstimulantien

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung bezieht sich auf Piperidinochinazoline, die Phosphodiesterase-Inhibitoren und Herzstimulantien sind, von denen eine bevorzugte Klasse die Herzmuskel-Kontraktionskraft selektiv erhöht, ohne wesentliche Steigerungen der Herzschlaggeschwindigkeit hervorzurufen. Die Verbindungen sind brauchbar bei der heilenden und prophylaktischen Behandlung von Herzzuständen, insbesondere Herzversagen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Erfindungsgemäß werden neue Chinazolin-Verbindungen der Formel



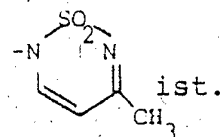
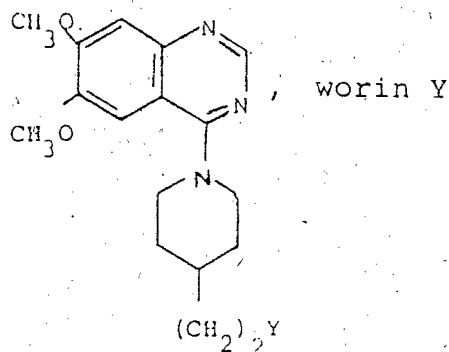
oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz hiervon, worin X eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit insgesamt 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist und R^2 und R^3 jeweils unabhängig H oder CH_3 sind, zur Verfügung gestellt.

Vorzugsweise ist X $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH(C_2H_5)-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)-$ oder $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$.

C_3 - und C_4 -Alkylgruppen können gerade oder verzweigt sein.

Am meisten bevorzugt ist X $-(CH_2)_2-$.

Die am meisten bevorzugten Einzelverbindungen haben die Formel



Die pharmazeutisch annehmbaren Salze der Verbindungen der Formel (VI) sind vorzugsweise Säureadditionssalze mit Säuren, die nicht-toxische Säureadditionssalze bilden, die pharmazeutisch annehmbare Anionen enthalten, wie das Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydrojodid, Sulfat oder Bisulfat, Phosphat oder saure Phosphat, Acetat, Maleat, Fumarat, Lactat, Tartrat, Citrat, Gluconat und p-Toluolsulfonat. Die Hydrochloride sind bevorzugt.

Die herzstimulierende Aktivität der Verbindungen der Formel (VI) zeigt sich in ihrer Wirksamkeit bei einem oder mehreren der folgenden Tests: (a) Erhöhung der Kontraktionskraft in den isolierten, spontan schlagenden Meerschweinchen-Doppelvorhöfen oder rechten und linken Atriumpräparaten von Kätzchen; (b) Erhöhung der Herzmuskel-Kontraktilität (dp/dt max. des linken Ventrikels) bei der anästhesierten Katze oder dem anästhesierten Hund mit einem linksventrikulären Katheter; (c) Erhöhung der Herzmuskelkontraktilität beim bewußten Hund mit einem implantierten linksventrikulären Meßwandler (dp/dt max.) oder einer exteriorisierten Karotisarterienschleife (systolische Zeitintervalle).

Beim Test (a) werden die positiven inotropen und chronotropen Reaktionen der Vorhöfe auf die Testverbindung bei mehreren Dosen gemessen und mit den durch Isoprenalin ausgelösten Reaktionen verglichen. Der Vergleich der erhaltenen Dosis-abhängigen Kurven gibt ein Maß der Selektivität der Kraft gegen die Schlagrate der Testverbindung.

Beim Test (b) wird die positive inotrope Wirkung der Testverbindung nach intravenöser Verabreichung bei der anästhesierten Katze oder dem anästhesierten Hund gemessen. Größe und Dauer dieser Wirkung und die Selektivität zur Erhöhung der Kraft gegen die Frequenz der Kontraktion der Testverbindung werden erhalten, wie auch die peripheren Wirkungen, z.B. der Einfluß auf den Blutdruck.

Beim Test (c) wird die positive inotrope Wirkung der Testverbindung nach intravenöser oder oraler Verabreichung an einen be-

wußten Hund mit implantiertem, linksventrikulärem Transducer (dp/dt max.) oder einer exteriorisierten Karotisarterienschleife (systolische Zeitintervalle) gemessen. Die Größe der inotropen Wirkung, die Selektivität zur Erhöhung der Kraft gegen die Kontraktionsfrequenz und die Dauer der Wirkung des inotropen Effekts der Testverbindung werden erhalten.

Die Verbindungen der Formel (VI) können alleine verabreicht werden, werden aber im allgemeinen im Gemisch mit einem pharmazeutischen Träger, ausgewählt unter Berücksichtigung des beabsichtigten Verabreichungsweges und pharmazeutischer Standardpraxis, verabreicht. Beispielsweise können sie oral in Form von Tabletten verabreicht werden, die solche Exzipientien, wie Stärke oder Lactose enthalten, oder in Kapseln, entweder alleine oder im Gemisch mit Exzipientien, oder in Form von Elixieren oder Suspensionen, die aromatisierende oder färbende Mittel enthalten. Sie können parenteral injiziert werden, z.B. intravenös, intramuskulär oder subkutan. Für parenterale Verabreichung werden sie am besten in Form einer sterilen wässrigen Lösung verwendet, die weitere gelöste Stoffe enthalten kann, z.B. genügend Salze oder Glucose, um die Lösung isotonisch zu machen.

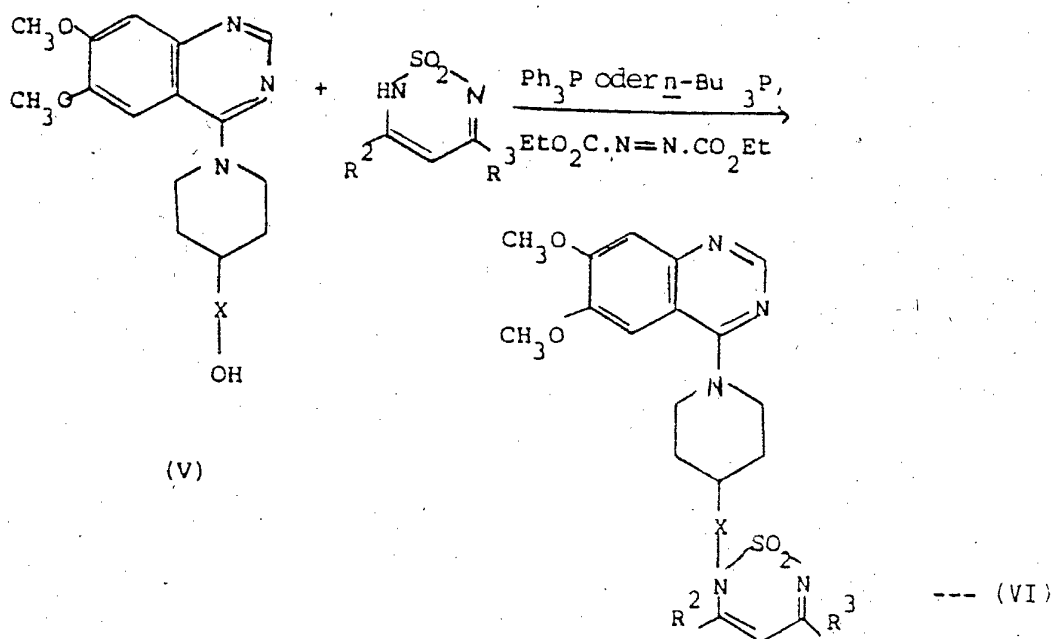
Zur Verabreichung an den Menschen bei der heilenden oder prophylaktischen Behandlung von Herzzuständen, wie kongestivem Herzversagen, sollten orale Dosierungen der erfindungsgemäßen Verbindungen typischerweise von 10 mg bis 1 g täglich, genommen in zwei bis vier unterteilten Dosen pro Tag, für einen durchschnittlichen erwachsenen Patienten (70 kg) sein. Dosierungen für intravenöse Verabreichung, typischerweise durch Infusion, sollten typischerweise von 1 bis 700 mg pro Tag für einen typischen erwachsenen Patienten sein, z.B. bei der Behandlung von akutem Herzversagen. So werden für einen typischen erwachsenen Patienten Einzeltabletten oder -kapseln typischerweise 10 bis 250 mg aktiver Verbindung in einem geeigneten, pharmazeutisch annehmbaren Träger enthalten.

So liefert die Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung der Formel (I), wie oben definiert, oder pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz hiervon zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger umfaßt.

Die Erfindung schafft auch ein Verfahren zum Anregen des Herzens eines Tieres, den Menschen eingeschlossen, bei dem dem Tier eine Verbindung der Formel (I) oder ein Salz hiervon, wie oben definiert, oder eine pharmazeutische Zusammensetzung, wie oben definiert, in einer zur Stimulierung des Herzens des Tieres ausreichenden Menge verabreicht wird.

Die Erfindung schafft ferner eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz von dieser zur Verwendung bei der Behandlung eines Tieres, den Menschen eingeschlossen, zur Herzstimulierung des Tieres.

Die Verbindungen der Formel (VI) werden erfindungsgemäß wie folgt hergestellt:



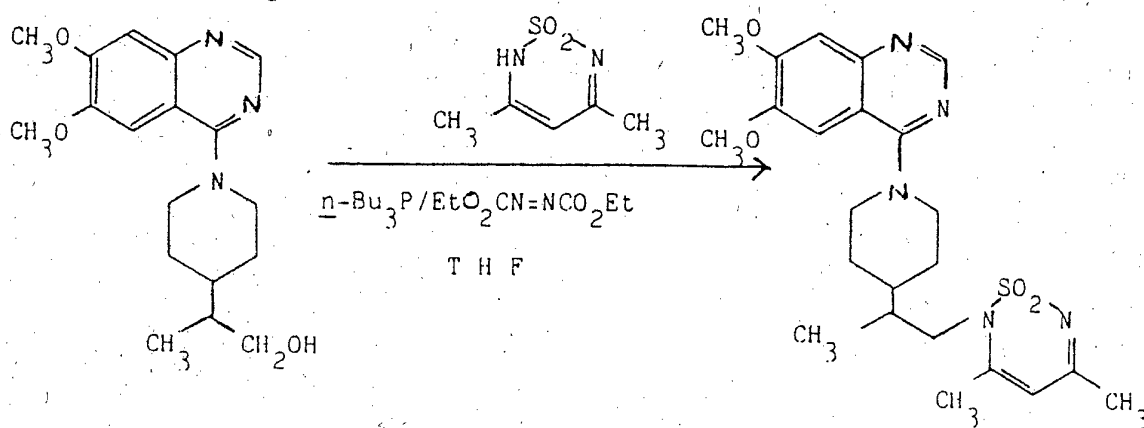
worin X eine geradkettige oder verzweigte C₁₋₄-Alkylengruppe ist und R² und R³ jeweils unabhängig H oder CH₃ sind.

Die Umsetzung kann in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, z.B. THF, bei Raumtemperatur durchgeführt werden. Wenn nötig, kann auf Rückflußtemperatur erwärmt werden, um die Reaktion zu beschleunigen.

Die folgenden Beispiele veranschaulichen die Erfindung (alle Temperaturen in °C).

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1



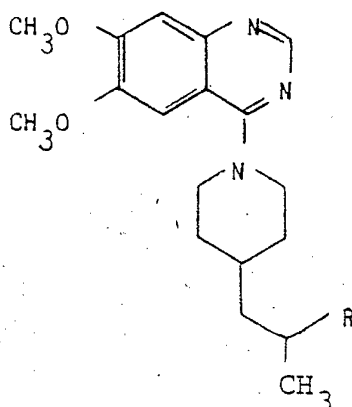
Ein Gemisch von 1-(6,7-Dimethoxychinazolin-4-yl)-4-(1-hydroxyprop-2-yl)piperidin (0,99 g), Tri-n-butylphosphin (1,5 ml) und 2H-3,5-Dimethyl-1,2,6-thiadiazin-1,1-dioxid (0,96 g) in THF (30 ml) wurde bei Raumtemperatur mit Diethylazodicarboxylat (0,94 ml) behandelt. Nach 24 h Rühren wurden die Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der Rückstand an Kieselgel (Merck 60. 9385) unter Elution mit Chloroform:Methanol (50:1) zu einem Schaum chromatographiert. Kristallisieren aus Methanol/Ethylacetat lieferte 1-(6,7-Dimethoxychinazolin-4-yl)-4-((1,1-dioxo-3,5-dimethyl-1,2,6-thiadiazin-2-yl)prop-2-yl)piperidin als weiße Mikrokristalle, Schmp. 169-172° (0,338 g).

Analyse für $C_{23}H_{31}N_5O_4S$, %:

ber.: C 58,3, H 6,6, N 14,8

gef.: C 58,4, H 6,8, N 14,5

Die folgende Verbindung wurde ähnlich dem vorhergehenden Beispiel hergestellt, ausgehend von 1-(6,7-Dimethoxychinazolin-4-yl)-4-(2-hydroxyprop-1-yl)piperidin, Triphenylphosphin, Diethylazodicarboxylat und dem geeigneten Heterocyclus und unter 24stündigem Erwärmen auf 50° .



Beisp.	R	isolierte Form und Schmp. ($^\circ C$)	Analyse, % (theoretisch in Klam.)		
			C	H	N
2		freie Base, 158-160 $^\circ$	57.5 (57.5)	6.5 6.4	15.2 15.2)

Aktivitätsdaten

Testmethode

Nachfolgend werden die Testarbeitsweisen, die an anästhesierten Hunden zur Auswertung der Verbindungen auf herzstimulierende Ak-

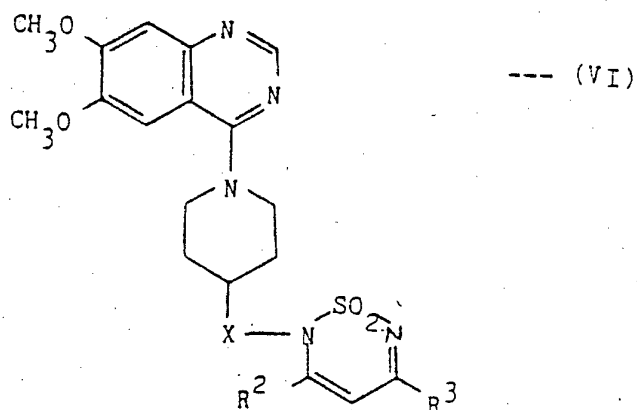
tivität durchgeführt wurden, genau beschrieben. Der linksventrikuläre Druck (LVP) eines mit Nembutal (30 mg/kg, i.v.) anästhesierten männlichen oder weiblichen Beagle-Hundes wird mit Hilfe eines in den linken Ventrikel über die linke gemeine Karotis-Arterie eingeführten Millar-Meßwandlers gemessen. Ein Devices 4-Kanal-Bandschreiber wird zum Aufzeichnen des Drucks des linken Ventrikels verwendet, und ein Differentiator wird zum Ableiten der Maximalrate der Änderung des linken Ventrikeldrucks vom LVP nach Verabreichung der Testverbindung herangezogen. Die Testverbindung, gelöst in einem inerten Lösungsmittel, wird in die Oberschenkelvene injiziert. Die Maximalrate der Änderung des linksventrikulären Drucks (dp/dt (max.)) ist ein Maß für die maximale Zunahme in Prozent der Herzkontraktilität (Kraft der Herzkontraktion), die durch die Testverbindung bewirkt wird. Da jeder Hund in seinem Reaktionswert auf ein Herzstimulans schwanken kann, sollte jedes Testergebnis mit dem Ergebnis verglichen werden, das beim gleichen Hund mit dem bekannten Herzstimulans 4-(4-{3-n-Butylureido}piperidino)-6,7-dimethoxychinazolin, allgemein bekannt als Buquineran, erhalten wird, welches Gegenstand von Beispiel 1 der US-PS 4 001 422 ist. Dieses bekannte Herzstimulans in einem geeigneten Lösungsmittel wird auch in die Oberschenkelvene injiziert und das Ergebnis wie oben aufgezeichnet, und dieses Chinazolin wird dem Hund wenigstens 30 min vor der Verabreichung der Testverbindung verabreicht.

Unter Anwendung der angegebenen Testmethode wurden die folgenden Ergebnisse erhalten:

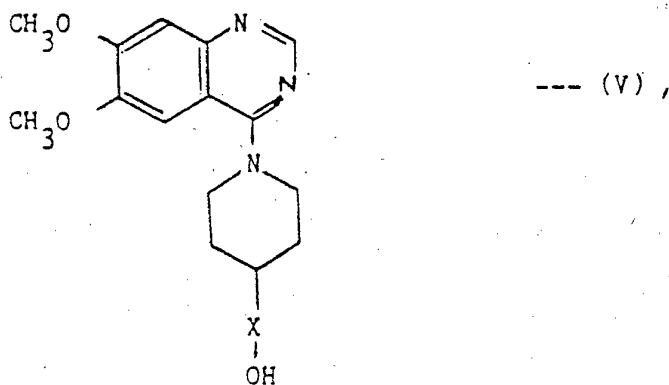
Produkt des Beispiels	Max. Steigerung in % der Herz-Kontraktilität aufgrund der Testverbindung beim angegebenen Dosiswert	Entsprechendes Ergebnis, erhalten beim gleichen Hund mit dem bekannten Herzstimulans Buquineran bei 0,25 mg/kg
1	55% "	35%
2	62% "	30%

Erfindungsanspruch

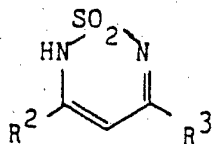
1. Verfahren zur Herstellung eines Chinazolin-Herzstimulans der Formel



oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes hiervon, worin X eine geradkettige oder verzweigte Alkylengruppe mit insgesamt 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist und R^2 und R^3 jeweils unabhängig H oder CH_3 sind, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung der Formel



worin X wie oben definiert ist, mit einem Heterocyclus der Formel



$C_2H_5O_2C-N=N-CO_2C_2H_5$ und entweder Ph_3P oder $(n-Bu)_3P$ umgesetzt wird, worauf gegebenenfalls Umwandlung des Produkts in ein pharmazeutisch annehmbares Salz nach einer herkömmlichen Methode folgt.

2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß es für X in der Bedeutung $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-CH(CH_3)-$, $-CH(C_2H_5)-$, $-CH(CH_3)CH_2-$, $-CH_2CH(CH_3)-$ oder $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$ durchgeführt wird.