



Patent dodatkowy

do patentu nr _____

Zgłoszono: 18.07.75 (P. 193422)

Pierwszeństwo: 25.07.74 Wielka Brytania

Zgłoszenie ogłoszono: 05.06.78

Opis patentowy opublikowano: 15.11.1979

Int. Cl.² C07D 401/04

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Pfizer Corporation, Colon (Panama)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych chinazoliny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych chinazoliny o ogólnym wzorze 1, w którym R^2 oznacza niższy rodnik alkilowy, X oznacza grupę o wzorze $-CH=CH-$ lub grupę o wzorze $-CH_2-CH_2-$, podstawnik Y jest przyłączony do atomu węgla w pozycji 4 pierścienia C i oznacza grupę o wzorze $-NHCONR^4R^5$, $-NHCSNR^4R^5$, lub $-CH_2CONR^4R^5$, w których to wzorach R^4 i R^5 oznaczają atomy wodoru, niższe rodniki alkilowe albo alkenylowe, lub też R^4 i R^5 razem z atomem azotu, w którym są związane, tworzą nasycony, jednopierścieniowy rodnik heterocykliczny, a R oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, przyłączony do tego samego atomu węgla co podstawnik Y, przy czym gdy X oznacza grupę $-CH=CH-$, wówczas podstawnik R oznacza atom wodoru i Y oznacza grupę o wzorze $-CH_2CONR^4R^5$, w którym R^4 i R^5 mają wyżej podane znaczenie i Y jest przyłączony do atomu węgla mającego wiązanie nienasycone.

Związki te, jak również ich addycyjne sole z farmakologicznie dopuszczalnymi kwasami, mają cenne właściwości farmakologiczne jako leki nasercowe.

Określenie „niższy”, stosowane w odniesieniu do rodników alkilowych i alkenylowych, oznacza, że rodniki te zawierają najwyżej 6, a korzystnie najwyżej 4 atomy węgla, przy czym mogą to być rodniki proste lub rozgałęzione. Określenia „rodnik aryłowy” i „rodnik heteroaryłowy” oznaczają rod-

2

niki aryłowe lub heteroaryłowe, ewentualnie zawierające takie podstawniki jak niższe rodniki alkilowe lub alkoksylowe, grupy hydroksylowe, atomy chlorowca lub grupy acetylowe.

Zgodnie z wynalazkiem, związki o wzorze 1, w którym R i R^2 mają wyżej podane znaczenie, X oznacza grupę o wzorze $-CH_2-CH_2-$ i Y oznacza grupę o wzorze $-NHCONR^4R^5$ lub $-NHCSNR^4R^5$, w których to wzorach R^4 i R^5 mają wyżej podane znaczenie, wytwarza się ze związków o ogólnym wzorze 2, w którym R, R^2 i X mają wyżej podane znaczenie przez reakcję z fosgenem lub tiofosgenem w obecności zasady, np. trójetyloaminy i obojętnego rozpuszczalnika organicznego, np. chloroformu lub toluenu, przy czym grupa $-NH_2$ w pierścieniu C ulega przekształceniu w grupę $-NCO$ lub $-NCS$. To stadium procesu prowadzi się zwykle w temperaturze pokojowej, mieszając w ciągu kilku godzin i następnie pozostawia do odstania. Otrzymany produkt pośredni można wyosobniać w znany sposób w celu oczyszczenia go, albo też do mieszaniny reakcyjnej dodaje się bezpośrednio aminę o wzorze NHR^4R^5 , w którym R^4 i R^5 mają wyżej podane znaczenie. Amina ta reaguje w drugim stadium procesu z grupą $-NCO$ lub $-NCS$ produktu pośredniego, dając związek o wzorze 1. Drugie stadium procesu prowadzi się również w temperaturze pokojowej.

Związki o wzorze 1, w którym R i R^2 mają wyżej podane znaczenie, X oznacza grupę o wzo-

rze $-\text{CH}_2\text{-CH}_2-$ a Y oznacza grupę o wzorze $-\text{CH}_2\text{CONR}^4\text{R}^5$, w którym R^4 i R^5 mają wyżej podane znaczenie, wytwarza się zgodnie z wynalazkiem ze związków o ogólnym wzorze 3, w którym R, R^2 i X mają wyżej podane znaczenie, a Q oznacza grupę dającą się łatwo odszczepiać, taką jak niższa grupa alkoksylowa, atom chloru lub bromu, przez reakcję z aminą o wzorze NHR^4R^5 , w którym R^4 i R^5 mają wyżej podane znaczenie. Reakcję prowadzi się zwykle bezużycia rozpuszczalników, ogrzewając składniki reakcji, korzystnie zamknięte w bombie z nierdzewnej stali, w temperaturze 50–200°C w ciągu do około 48 godzin. Jeżeli jednak podstawnik Q jest tak łatwy do usunięcia jak np. atom chloru lub bromu, wówczas ogrzewanie jest zbędne, natomiast korzystnie jest stosować dodatek organicznego rozpuszczalnika i zasady, np. trójetiloaminy, albo nadmiar aminy o wzorze NHR^4R^5 . Produkt wyosobnia się znanymi sposobami.

Związki o wzorze 1, w którym X oznacza grupę o wzorze $-\text{CH}=\text{CH}-$, Y oznacza grupę o wzorze $-\text{CH}_2\text{CONR}^4\text{R}^5$, w którym R^4 i R^5 mają wyżej podane znaczenie, R oznacza atom wodoru, a R^2 ma wyżej podane znaczenie, wytwarza się zgodnie z wynalazkiem z pochodnej chinazoliny o wzorze 4, w którym R, R^2 i X mają wyżej podane znaczenie, poddając ją działaniu środka odwadniającego, takiego jak dwucykloheksylokarbodiimid lub N-hydroksymid kwasu bursztynowego, przy czym otrzymuje się łatwiej reagujący ester zawierający grupę o wzorze 5. Reakcję tę prowadzi się korzystnie w temperaturze pokojowej, w środowisku obojętnego rozpuszczalnika organicznego, np. chloroformu, w ciągu kilku godzin, po czym do mieszaniny wprowadza się aminę o wzorze NHR^4R^5 , w którym R^4 i R^5 mają wyżej podane znaczenie i pozostawia w temperaturze pokojowej na okres kilku godzin, po czym wyosobnia się produkt znanymi sposobami.

We wszystkich opisanych reakcjach należy uprzednio zabezpieczyć w wyjściowych pochodnych chinazoliny te grupy, które mogłyby wchodzić w niepożądane reakcje. Tak np. w związkach o wzorze 2 trzeba zabezpieczać ewentualnie obecne grupy hydroksylowe, pierwszorzędowe grupy aminowe, oczywiście poza grupą $-\text{NH}_2$ w pierścieniu C, jak również drugorzędowe grupy aminowe. Podobnie też postępuje się ze związkami o wzorach 3 i 4, zabezpieczając grupy, które mogłyby reagować z grupą $-\text{CH}_2\text{COQ}$ lub z grupą $-\text{CH}_2\text{COOH}$. Po zakończeniu reakcji grupy ochronne odszczepia się w znany sposób.

Otrzymane związki o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w znany sposób w sole addycyjne z farmakologicznie dopuszczalnymi kwasami, np. takimi jak kwas solny, bromowodorowy, jodowodorowy, siarkowy, fosforowy, octowy, maleinowy, szczawiowy, mlekowy, winowy, cytrynowy, glikonowy, cukrowy lub p-toluenosulfonowy.

Związki o wzorze 1 mające środek lub środki asymetrii mogą występować w postaci enancjomerów, przy czym poszczególne izomery można rozdzielać w znany sposób metodami fizycznymi, np. przez frakcjonowaną krystalizację lub na drodze

chromatograficznej. Związki o wzorze 1, w którym pierścień C zawiera wiązanie nienasycone, mogą występować w odmianach tautomerycznych, jak to uwidoczniają wzory 6 i 7.

Pochodne chinazoliny o wzorach 2, 3 i 4 stosowane jako produkty wyjściowe, są związkami znanymi lub wytwarza się je sposobami analogicznymi do znanych, np. podanymi w brytyjskim opisie patentowym nr 1 199 768.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku pobudzają działanie serca, a mianowicie zwiększają siłę skurczów mięśnia sercowego bez równoczesnego zwiększania tętna. Związki te mogą być stosowane profilaktycznie lub do leczenia mięśnia sercowego, przy wadach ukrwienia serca, dusznicy bolesnej, arytmii i ostrych niedomogach serca.

W celu określenia właściwości związków o wzorze 1 jako środków pobudzających działanie serca wykonano szereg prób, a mianowicie próbę zwiększania siły skurczów w wyosobnionym, samorzutnie bijącym preparacie serca świnki morskiej, próbę zwiększania skurczliwości mięśnia sercowego lewej komory serca u uśpionego psa z wszczepionym do lewej komory cewnikiem i próbę zwiększania skurczów mięśnia sercowego u psa przytomnego, z wszczepionym do lewej komory transduktorem. We wszystkich tych próbach prowadzono porównanie działania badanych związków z działaniem izoprenaliny.

Preparaty lecznicze zawierające związki wytwarzane sposobem według wynalazku wytwarza się znanymi sposobami. Dzienna dawka doustna związku o wzorze 1 dla osoby dorosłej wynosi 20–1000 mg, korzystnie podzielona na 2–4 dawki, zaś przy wstrzykiwaniu dożylnym pojedyncza dawka wynosi 1–300 mg.

Przykład I. Przykład ten ilustruje proces przebiegający według schematu 1, w którym skrót Et-N oznacza trójetiloaminę.

5,8 g 4-(4-aminopiperidyno)-6,7-dwumetoksychinazoliny, 14 ml trójetiloaminy i 100 ml chloroformu dodaje się powoli do 48 ml roztworu fosgeny w toluenie o stężeniu 12,5% wagowo-objętościowych i miesza w temperaturze pokojowej podczas dodawania, po czym pozostawia na noc do odstania. Następnie dodaje się powoli 5,23 g 1-aminopentanu i pozostawia do odstania na dalsze 24 godziny, po czym dodaje się 200 ml 2n HCL, oddziela fazę organiczną i odparowuje pod obniżonym ciśnieniem do sucha, otrzymując oleistą substancję, którą rozpuszcza się w wodzie, alkalizuje 5n NaOH i ekstrahuje chloroformem. Ekstrakt suszy się i odparowuje pod obniżowym ciśnieniem, otrzymując substancję oleistą, która po odstaniu w eterze naftowym zestala się. Po przekrystalizowaniu z acetonitrylu otrzymuje się 1,5 g 4-[4-(3-n-pentyloureido)piperidyno]-6,7-dwumetoksychinazoliny o temperaturze topnienia 192–194°C.

Analiza	C%	H%	N%
obliczono dla $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3$:	62,8	7,8	17,4
znaleziono:	62,4	8,0	17,8

Przykłady II–VII. Sposobem analogicznym do opisanego w przykładzie I z 4-(4-aminopiperidyno)-6,7-dwumetoksychinazoliny, fosgeny i odpo-

wiedniej aminy otrzymuje się związku o wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru, R² oznacza grupę metylową, X oznacza grupę o wzorze

-CH₂-CH₂-, a Y ma znaczenie podane w tabelicy. W tabelicy tej podano również właściwości fizyczne produktu i wyniki analizy.

Tabela

Numer przykładu	Y	Sól/wolna zasada/wodzian temperatura topnienia	Analiza (w nawiasach podano wartości znalezione)		
			C%	H%	N%
II	-NHCONHCH ₂ CH(CH ₃) ₂	winian 122—135°C	53,62 (53,39)	6,56 6,68	13,03 (13,31)
III	wzór 8	dwuchlorowodurek 196—201	53,39 (53,87)	6,61 6,48	14,82 (15,54)
IV	-NHCONH(CH ₂) ₄ OH	wolna zasada 131—145°C	59,54 (58,96)	7,24 7,04	17,36 (16,97)
V	-NHCONH(CH ₂) ₂ (2-pirydył	wolna zasada 199—201°C	63,29 (63,26)	6,47 6,37	19,25 (18,96)
VI	-NHCONHCH ₂ CH=CH ₂	wolna zasada 211—214°C	61,44 (61,13)	6,78 6,81	18,85 (18,85)
VII	-NHCONHCH ₂ C≡CH	wodzian 187—190°C	58,90 (59,55)	6,50 6,30	18,07 (17,91)

Przykład VIII. Przykład ten ilustruje proces przebiegający według schematu 2.

5 g 4-[4-(etoksykarbonylometylo)-6,7-dwumetoksychinazoliny i 10 ml n-butyloaminy ogrzewa się w temperaturze 78°C w ciągu 22 godzin, po czym chłodzi, alkalizuje i ekstrahuje chloroformem. Ekstrakt suszy się i odparowuje do sucha pod obniżonym ciśnieniem, otrzymując oleistą substancję, którą miesza się z eterem, powodując krystalizację. Produkt o barwie białej przekształca się z octanu etylu, otrzymując 710 mg 4-[4-(n-butylokarbamoilometylo)piperidyno]-6,7-dwumetoksychinazoliny o temperaturze topnienia 142—144°C.

Analiza
obliczono dla C₂₁H₃₀N₄O₃:
znaleziono:

C%	H%	N%
65,3	7,8	14,5
64,9	8,01	14,25

Przykład IX. Przykład ten ilustruje proces przebiegający według schematu 3, w którym skrót DCCD oznacza dwucykloheksylokarbodiimid.

0,92 g chlorowodoru 4-[4-(karboksymetylo)-1,2,3,6-czterowodoropirydylo]-6,7-dwumetoksychinazoliny w 20 ml bezwodnego chloroformu zawierającego 0,3 g trójetyloaminy miesza się aż do całkowitego rozpuszczenia. Następnie dodaje się 0,63 g dwucykloheksylokarbodiimidu i 0,35 g N-hydroksymidu kwasu bursztynowego i pozostawia do odstania na noc, przy czym wytrąca się substancja stała barwy białej. Do mieszaniny dodaje się 0,22 g n-butyloaminy i pozostawia do odstania w ciągu 5 godzin, po czym roztwór sączy

się, płucze wodą i organiczną fazę odparowuje pod obniżonym ciśnieniem do sucha. Pozostałość rozciera się z acetonitrylem, przesącza i przesącz z kwasza się eterowym roztworem chlorowodoru wytrącony chlorowodorek 4-[4-(n-butylokarbamoilometylo)-1,2,3,6-czterowodoropirydylo]-6,7-dwumetoksychinazoliny po rekrystalizacji z etanolu daje 340 mg produktu o temperaturze topnienia 196°C (w postaci półwodzienu).

Analiza
obliczono dla C₂₁H₂₈N₄O₃ · $\frac{1}{2}$ H₂O
znaleziono:

C%	H%	N%
58,65	7,0	13,0
58,2	6,6	12,9

Zastrzeżenia patentowe

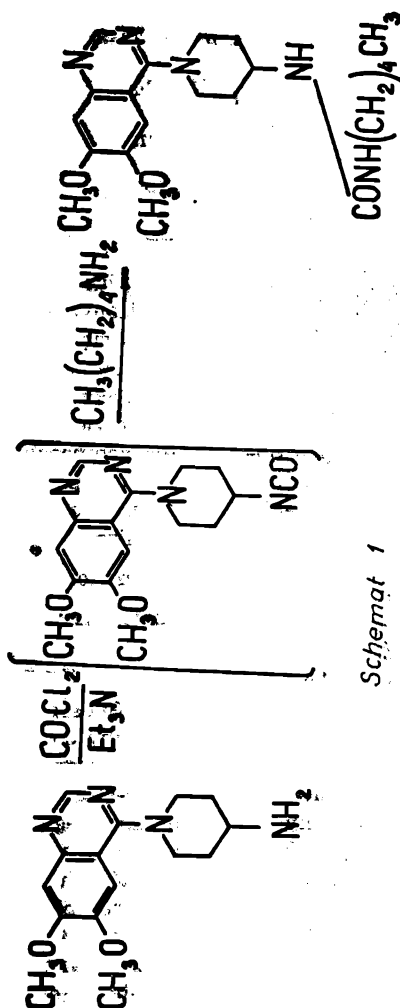
1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych chinazoliny o ogólnym wzorze 1, w którym R² oznacza niższy rodnik alkilowy, X oznacza grupę o wzorze -CH₂-CH₂-, podstawnik Y jest przyłączony do atomu węgla w pozycji 4 pierścienia C i oznacza grupę o wzorze -NHCONR⁴R⁵ lub -NHCSNR⁴R⁵, w których to wzorach R⁴ i R⁵ oznaczają atomy wodoru, niższe rodniki alkilowe albo alkenylowe, lub też R⁴ i R⁵ razem z atomem azotu, z którym są związane, tworzą nasycony, jednopierścieniowy rodnik heterocykliczny, a R oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, przyłączony do tego samego atomu węgla co podstawnik Y, **znamienny** tym, że pochodną chinazoliny o ogólnym wzorze 2, w którym R, R² i X mają wyżej podane znaczenie,

poddaje się w obecności zasady i obojętnego rozpuszczalnika organicznego reakcji z fosgenem lub tiofosgenem i otrzymany produkt pośredni, ewentualnie bez wyosobniania go, poddaje się reakcji z aminą o ogólnym wzorze NHR^4R^5 , w którym R^4 i R^5 mają wyżej podane znaczenie, po czym otrzymamy związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się znanym sposobem w addycyjną sól z farmakologicznie dopuszczalnym kwasem.

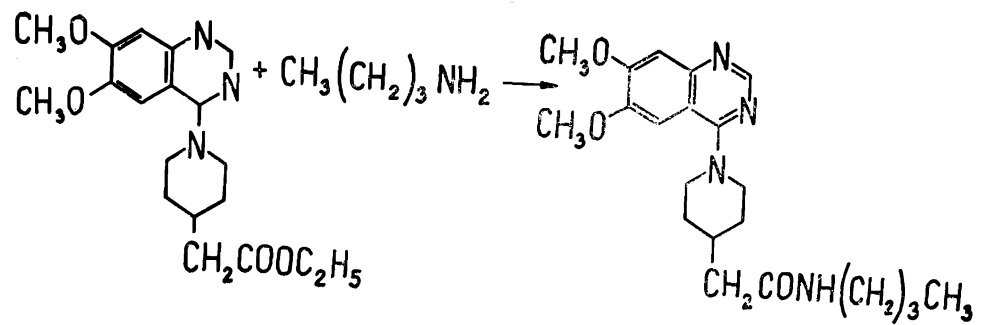
2. Sposób wytwarzania nowych pochodnych chinazoliny o ogólnym wzorze 1, w którym R^2 oznacza niższy rodnik alkilowy, X oznacza grupę o wzorze $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, Y oznacza grupę o wzorze $-\text{CH}_2\text{CONR}^4\text{R}^5$ w którym R^4 i R^5 oznaczają atomy wodoru, niższe rodniki alkilowe albo alkenylowe, lub też R^4 i R^5 razem z atomem azotu, z którym są związane, tworzą nasycony, jednopierscieniowy rodnik heterocykliczny, a R oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, przyłączony tak jak i podstawnik Y w pozycji 4 pierścienia C, znamienny tym, że pochodną chinazoliny o ogólnym wzorze 3, w którym R, R^2 i X mają wyżej podane znaczenie, a Q oznacza grupę dającą się łatwo odszczepiać taką jak atom chloru, atom bromu lub niższy rodnik alkilowy, poddaje się reakcji z aminą o ogólnym

wzorze NHR^4R^5 , w którym R^4 i R^5 mają wyżej podane znaczenie, po czym otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się znanym sposobem w addycyjną sól z farmakologicznie dopuszczalnym kwasem.

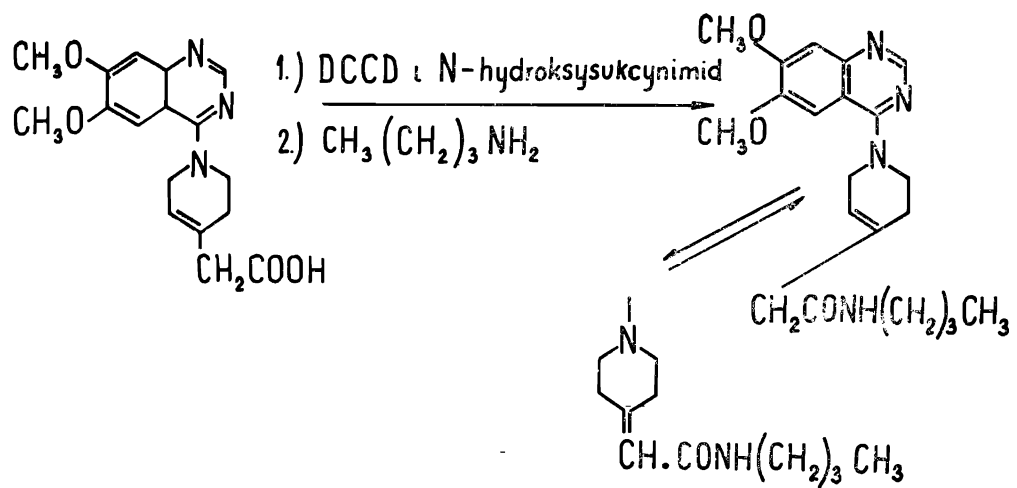
3. Sposób wytwarzania nowych pochodnych chinazoliny o ogólnym wzorze 1, w którym R^2 oznacza niższy rodnik alkilowy, X oznacza grupę o wzorze $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, Y oznacza grupę o wzorze $-\text{CH}_2\text{CONR}^4\text{R}^5$, w którym R^4 i R^5 oznaczają atomy wodoru, niższe rodniki alkilowe albo alkenylowe, lub też R^4 i R^5 razem z atomem azotu, z którym są związane, tworzą nasycony, jednopierscieniowy rodnik heterocykliczny, a R oznacza atom wodoru, znamienny tym, że pochodną chinazoliny o ogólnym wzorze 4, w którym R, R^2 i X mają wyżej podane znaczenie, poddaje się działaniu środka odwadniającego, takiego jak dwucykloheksylokarbodwuimid lub N-hydroksyimid kwasu bursztynowego i otrzymany ester poddaje się reakcji z aminą o ogólnym wzorze NHR^4R^5 , w którym R^4 i R^5 mają wyżej podane znaczenie, po czym otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się znanym sposobem w addycyjną sól z farmakologicznie dopuszczalnym kwasem.



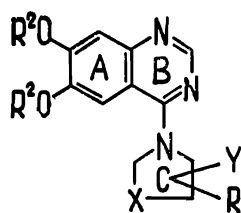
Schemat 1



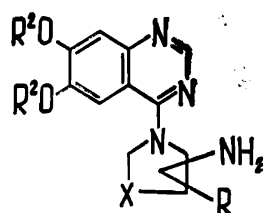
Schemat 2



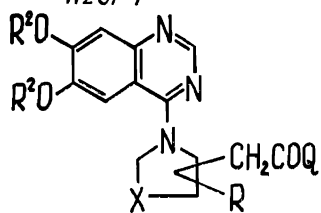
Schemat 3



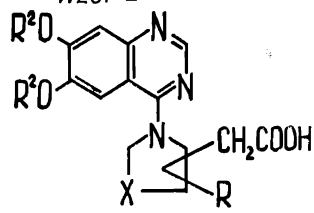
Wzór 1



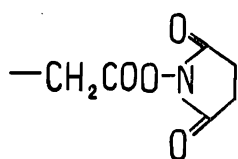
Wzór 2



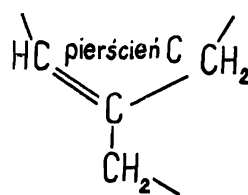
Wzór 3



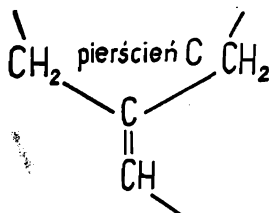
Wzór 4



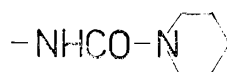
Wzór 5



Wzór 6



Wzór 7



Wzór 8