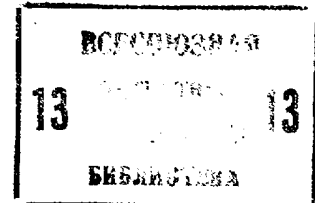




ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

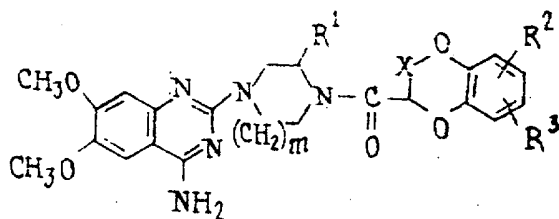
ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ



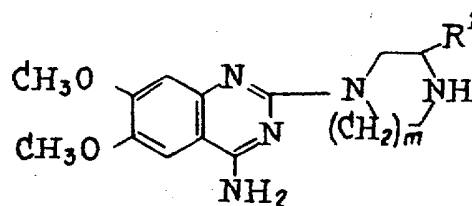
- (21) 2831254/23-04
- (62) 2679598/23-04
- (22) 17.10.79
- (23) 31.10.78
- (46) 15.06.84. Бюл. № 22
- (72) Саймон Фрейзер Кэмпбелл (Великобритания)
- (71) Пфайзер Корпорейшн (Панама)
- (53) 547.863.1(088.8)
- (56) 1. Вейганд-Хильгетат. Методы эксперимента в органической химии. М., "Химия", 1968, с. 431.
- 2. Патент США № 3663706, кл. 424-251, опублик. 1972.

- (54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНАЗОЛИНА ИЛИ ИХ СОЛЕЙ
- (57) Способ получения производных хиначолина общей формулы

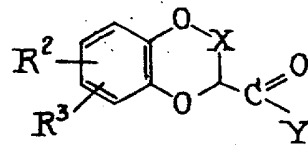


где m - 1 или 2,
 R^1 - водород или метил,
 X - $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$ или $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$,
 R^2 и R^3 - каждый независимо друг от друга атом водорода, алкильная группа, содержащая 1-4

атома углерода, алкоксильная группа, содержащая 1-4 атома углерода, алканоильная группа, содержащая 2-4 атома углерода, галоид, или их солей, отличающийся тем, что хиначолин формулы



где m и R^1 имеют указанные значения, подвергают взаимодействию с соединением формулы

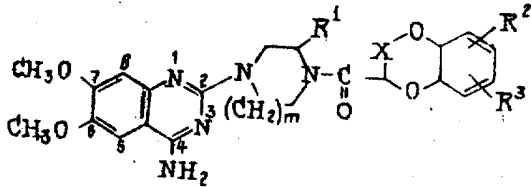


где Y - хлор или группа $-\text{ON}$ $\begin{matrix} \diagup \text{CO}-\text{CH}_2 \\ \diagdown \text{CO}-\text{CH}_2 \end{matrix}$

X , R^2 и R^3 имеют указанные значения, с последующим выделением целевого продукта в свободном виде или в виде соли.

Изобретение относится к терапевтическим агентам, которые являются новыми производными 4-амино-2-(пиперазолин-1-ил- или гомопиперазин-1-ил)хиназолина. Такие соединения можно использовать в качестве регуляторов деятельности сердечно-сосудистой системы и, в частности, при лечении гипертонии.

Новые соединения имеют общую формулу



где m представляет собой число, равное 1 или 2,

R^1 - водород или метил,

X - $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_2)_2-$ или $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$,

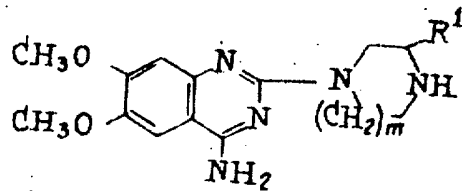
R^2 и R^3 - каждый независимо друг от друга атом водорода, алкильная группа, содержащая 1-4 атома углерода, алкоксильная группа, содержащая 1-4 атома углерода, алканоильная группа, содержащая 2-4 атома углерода, галоид, или их солей.

К приемлемым с фармацевтической точки зрения присоединенным солям кислот соединений относятся те, которые получаются при помощи кислот, образующих нетоксичные соли, содержащие приемлемые с фармацевтической точки зрения анионы такие, как хлорид, бромид, сульфат или бисульфат, фосфат или кислый фосфат, ацетат, малеат, фумарат, сукцинат, лактат, тартрат, цитрат, глюконат, сахарат и паратолуол сульфонаты.

Известна реакция ацилирования аминов с использованием в качестве ацилирующего агента галогенангидридов кислот [1].

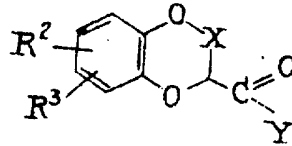
Цель изобретения - получение новых производных хиназолина, обладающих ценными фармакологическими свойствами.

Поставленная цель достигается способом получения производных хиназолина общей формулы I, заключающимся в том, что хиназолин формулы II



где m и R^1 имеют указанные выше значения,

подвергают взаимодействию с соединением формулы III



где Y - хлор или группа $-\text{ON}(\text{CO}-\text{CH}_2)_2$

X , R^2 и R^3 имеют указанные значения,

с последующим выделением целевого продукта в свободном виде или в виде соли.

Противогипертоническая активность предлагаемых соединений доказывается их способностью снижать кровяное давление у крыс, страдающих самопроизвольным повышением кровяного давления и у собак, страдающих повышенным кровяным давлением из-за нарушения нормальной деятельности почек, при стоматическом использовании дозы составляют до 5 мг/кг.

Соединения можно использовать как таковые, но, в общем случае, используются в смеси с фармацевтическим носителем, который выбирается с точки зрения выбранного способа применения и стандартной фармацевтической практики. Например, их можно применять стоматическим способом в виде таблеток, содержащих такие ингредиенты, как крахмал или лактозу, или в виде капсул, содержащих предлагаемые соединения как таковые, либо в смеси с наполнителями, либо в виде эликсиров, либо в виде суспензий, содержащих душистые или окрашивающие агенты. Их можно вводить в форме инъекций, например, внутримышечных, внутривенных или подкожных. При таком применении соединения используются в форме стерильных водных растворов, которые могут содержать другие растворенные вещества, например достаточное количество соли или глюкозы, чтобы сделать раствор изотоническим.

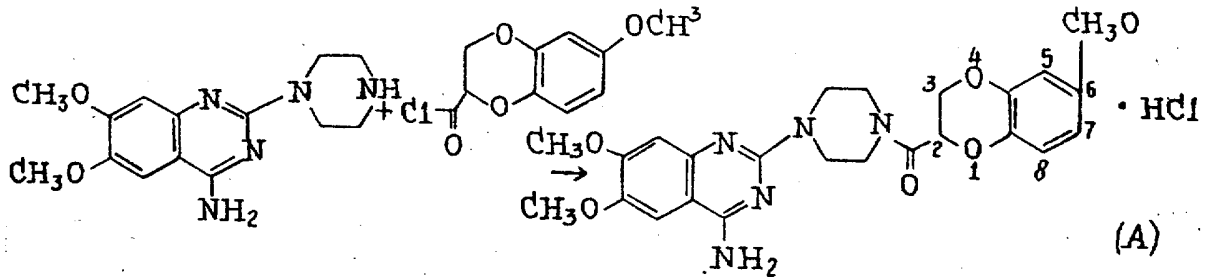
Таким образом, изобретение, кроме того, обеспечивает фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы (1) или приемлемую с фармацевтической точки зрения его присоединенную соль кислоты вместе с приемлемым с фармацевтической точки зрения разбавителем или носителем.

Предлагаемое соединение можно применять к человеку с целью лечения гипертонии либо стоматическим, либо внутривенным способами, причем при стоматическом использовании доза составляет примерно 1-20 мг/день для пациента со средним весом (70 кг); эта доза принимается либо за один раз, либо подразделяется на три отдельные дозы. При внутривенном применении, как ожидается, доза должна составлять примерно 1/5-1/10 ежедневной дозы при стоматическом применении. Таким образом, для пациента со средним весом при стоматическом применении отдельные дозы в таблетках или капсулах сос-

тавляют приблизительно 1-50 мг активного соединения. Разумеется, возможны различные вариации в зависимости от веса пациента и условий применения препарата, а также конкретного способа применения лекарственного препарата, который при этом выбирается, все эти вариации и варианты известны каждому специалисту в этой области.

Кроме того, в соответствии с предлагаемым способом обеспечивается способ лечения животных, включая человека, страдающих гипертонией, который содержит применение к животному противогипертонического количества соединения формулы I или приемлемой с фармацевтической точки зрения его присоединенной соли, кислоты или фармацевтической композиции, которая была определена выше.

Пример 1. 4-амино-2-[4-(6-метокси-1,4-бензодиоксан-2-карбонил)пиперазин-1-ил]-6,7-диметоксихиназолин



Раствор 6-метокси-1,4-бензодиоксан-2-карбонил хлорида (2,17 г), который приготавливают из кислоты и тионил хлорида в дихлорметане (25 мл), по капельно добавляют в перемешиваемую суспензию 4-амино-2-пиперазин-1-ил-6,7-диметокси-хиназолина (2,48 г) в метилен хлориде (50 мл) при комнатной температуре. После того, как добавление завершено, смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч, затем фильтруют, а твердый материал суспендируют в водном растворе карбоната калия и экстрагируют хлороформом. Соединенные экстракты промывают водой, сушат над сульфатом натрия и выпаривают под вакуумом, в результате чего образуется твердый остаток 4 (15 г), который подвергают хроматографии на силикагеле (160 г) и элюируют хлороформом, а затем хлороформом-метанолом.

Одинаковые фракции (ТСХ) соединяют, выпаривают под вакуумом, затем остаток растворяют в смеси этил аце-

тат-метанол и обрабатывают эфирным хлористым водородом. Далее снова добавляют простой эфир, смесь охлаждают, в результате чего образуется твердый материал, который собирают и перекристаллизовывают из метанола, при этом получается 4-амино-2-[4-(6-метокси-1,4-бензо-диоксан-2-карбонил)пиперазин-1-ил]-6,7-диметоксихиназолин хлоргидрат (0,95 г) с т.пл. 220-222°C.

Данные анализа, %.

Найдено: С 53,5, Н 5,5, N 13,4.

$C_{24}H_{27}N_5O_6 \cdot HCl \cdot H_2O$.

Вычислено: С 53,8, Н 5,6, N 13,1.

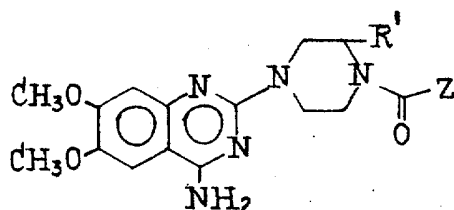
Примеры 2-20. Следующие соединения получены в соответствии с примером 5, исходя из 4-амино-2-пиперазин-1-ил или 2-(3-метил-пиперазин-1-ил)-6,7-диметокси-хиназолина и соответствующего карбонил хлорида.

Пример 21. 4-Амино-6,7-диметокси-2-[4-(смесь-6 и 7-карбонил-1,4-бензодиоксан-2-карбонил)пиперазин] хиназолин хлоргидрат.

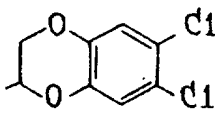
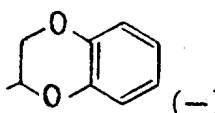
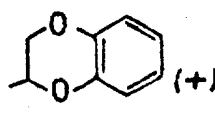
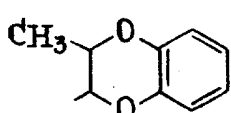
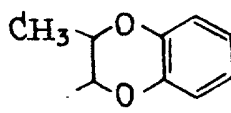
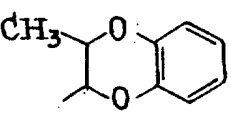
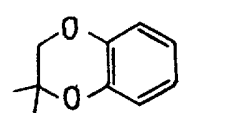
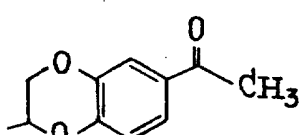
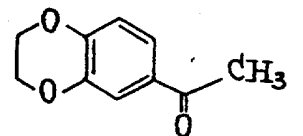
Дидиклогексилкарбодимид (2,06 г) и *N*-оксисукцинимид (1,15 г) добавляют в перемешиваемый раствор смеси 6- и 7-карбамоил-1,4-бензодиоксан-2-карбонной кислоты (2,23 г) в диметилформамиде (70 мл) при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч, а затем в нее добавляется 4-амино-6,7-диметокси-2-пиперазин-хиназолин (2,8 г) и полученную в результате смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч. Далее реакционную смесь фильтруют, фильтрат разбавляют простым эфиром (500 мл) и полученный в результате маслянистый осадок собирают. Затем полученный продукт делят между раствором хлоро-

форм (изопропанол) бикарбонат натрия, слой хлороформа отделяют, промывают водой и выпаривают под вакуумом. Остаток подвергают хроматографии на силикагеле и элюируют смесью хлороформ-метанол, в результате чего образуется неочищенный продукт, который после обработки эфирным (эфир простой) раствором хлористого водорода и перекристаллизовывания из смеси метанол (вода) простой эфир диметил формамид, а затем из смеси метанол (вода) диметилформамид дает 4-амино-6,7-диметокси-2-[4-(6- и 7-(смесь)-карбамоил-1,4-бензодиоксан-2-карбонил) пиперазин] хиназолин хлоргидрат гидрат с т.пл. 228-235°C (разлож.) (табл.1).

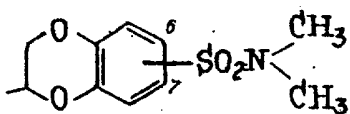
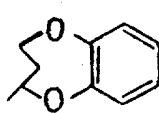
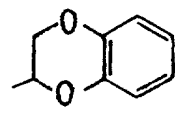
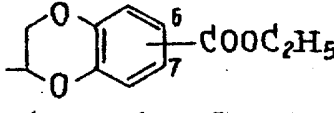
Т а б л и ц а 1



Пример, №	Z	R ¹	Выделенная форма и т.пл., °C	Элементарный анализ, % (теоретическое значение)		
				C	H	N
2	 (Смесь 8- и 5-изомеров)	H	Хлоргидрат, гемигидрат 238-240	56,2 (56,4)	5,4 (5,7)	13,9 (13,7)
3	 (Смесь 8- и 5-изомеров)	H	Хлоргидрат, гемигидрат 225-230	58,0 (57,9)	6,2 (6,2)	13,3 (13,0)
4	 (Смесь 8- и 5-изомеров)	H	Хлоргидрат, гемигидрат 286-288	57,5 (57,2)	5,8 (6,0)	13,3 (13,3)
5	 (Смесь 8- и 5-изомеров)	H	Хлоргидрат, гемигидрат 268-270	54,1 (54,7)	5,5 (5,5)	13,9 (13,3)
6	 (Смесь 8- и 5-изомеров)	H	Хлоргидрат, гидрат 230 (разлож.)	53,4 (53,8)	5,3 (5,6)	12,8 (13,1)
7	 (Смесь 6- и 7-изомеров)	H	Хлоргидрат, гидрат 280-281	52,3 (52,1)	4,8 (4,9)	12,8 (13,2)

Пример, №	Z	R ¹	Выделенная форма и т.пл., °C	Элементарный анализ, % (теоретическое значение)		
				C	H	N
8		H	Гемигидрат 242-243	52,5 (52,2)	4,3 (4,6)	13,2 (13,2)
9	 (-)	H	Хлоргидрат 279-280	56,5 (56,6)	5,6 (5,4)	14,1 (14,4)
10	 (+)	H	$\alpha_D = -99,3^\circ$ (0,4% в ДМФ) Хлоргидрат 284-286	56,2 (56,6)	5,4 (5,4)	14,5 (14,4)
11	 цис, транс-смесь	H	Хлоргидрат, гидрат 237-240	55,0 (55,4)	5,5 (5,8)	13,6 (13,5)
12		H	Хлоргидрат, гидрат 242-243	55,8 (55,4)	5,7 (5,8)	13,1 (13,5)
13	 цис	H	Хлоргидрат, гидрат 214-215	54,0 (53,6)	5,5 (6,0)	12,7 (13,0)
14		H	Хлоргидрат, гидрат 234-237	55,6 (55,4)	5,4 (5,8)	13,3 (13,5)
15		H	Хлоргидрат, 272	55,6	5,2	13,0
			Гемигидрат 272	(55,7)	5,4	(13,0)
16		H	Хлоргидрат, гидрат 230	54,4 (54,8)	5,2 (5,5)	12,8 (12,8)

Продолжение табл. 1

Пример, №	Z	R ¹	Выделенная форма и т.пл. С	Элементарный анализ, % (теоретическое значение)		
				С	Н	Н
17		Н	Хлоргидрат, гидрат 232-234	48,6 (49,0)	5,3 5,4	13,5 13,7)
	(Смесь 6- и 7-изомеров)		(разлож.)			
18		Н	Хлоргидрат сес-кви-метанолат 205-207	55,3 (55,7)	6,1 6,2	12,9 12,7)
19		CH ₃	Оксалат, сес-кви-гидрат 176-179	53,8 (53,6)	5,4 5,5	11,6 12,0)
20		Н	Хлоргидрат, дигидрат 208-210	52,2 (52,4)	5,2 5,8	11,4 11,8)
	(смесь 6- и 7-изомеров)		(гигроскопичный)			

Последующее перекристаллизование дает аналитический образец с т.пл. 245-248°C.

Результаты анализа, %.

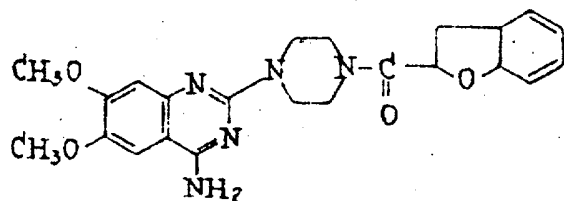
Найдено: С 52,6, Н 5,5, N 14,6.

C₂₄H₂₆N₆O₆·HCl·H₂O.

Вычислено: С 52,5, Н 5,3, N 15,3.

Жидкостная хроматография под высоким давлением указывает на то, что продукт является смесью 6- и 7-изомеров в пропорции 7:3.

Наиболее близкими к предлагаемому являются соединения, отвечающие следующей формуле



Эти соединения обладают активностью в качестве средств против повышенного давления, соответствующей только 33% при 5 мг/кг веса тела при испытании на крысах [2].

Предлагаемые соединения превосходят имеющийся уровень техники.

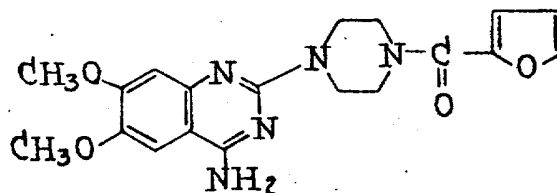
В табл.2 приведены данные по активности соединений. Использованные для опытов крысы имели повышенное

давление, т.е. их систологическое кровяное давление составляло 170 мм

(кровяное давление - контрольное значение) по сравнению с 130 мм для крыс с нормальным кровяным давлением. Если предположить, что максимальное падение давления составляет 40 мм, то активность вещества в качестве средства против повышенного давления можно вычислить по следующей формуле

$$\frac{40 \cdot 100\%}{170-130}$$

В медицинской практике имеются соединения для борьбы против повышенного давления, которые в меньшей степени аналогичны предлагаемому соединению, чем отмеченные выше соединения. Это соединение, которое известно под общим названием класса как Празозин, отвечает следующей формуле



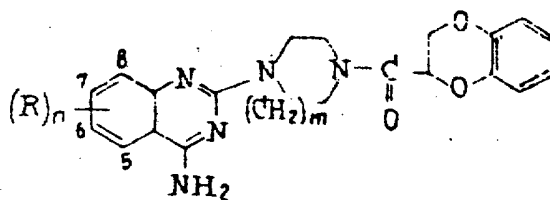
Указанное соединение является хорошим средством для понижения повышенного давления и имеет 100%-ную активность при 5 мг/кг веса тела.

Однако у него есть недостаток, состоящий в том, что его следует употреблять 2 или 3 раза в сутки. Этот недостаток не распространяется по крайней мере на одно предлагаемое соединение, для которого X представляет собой CH₂, m равно 1, а каждый из радикалов R¹, R² и R³ - атом водорода. Однако следует отметить, что средствами для лечения повышенного давления являются соединения, которые следует принимать в течение продолжительных промежутков времени. Однако всегда возможно, что разные пациенты обладают различной реакцией на продолжительный прием лекарственных средств, и особенно важным является тот факт, что подобные эффекты становятся очевидными только после продолжительного промежутка времени использования лекарственного средства. Таким образом, при борьбе с повышенным давлением желательно иметь значительное количество лекарственных средств для лечения пациентов на тот случай, если будет наблюдаться отрицательная реакция на то соединение, которое первоначально казалось удачно подобранным для данного случая. Из приведенных данных ясно, что все соединения, входящие в предмет настоящего изобретения, являются весьма эффективными средствами для борьбы с повышенным давлением, превосходящим соединения современного уровня техники.

Метод испытаний.

Соединения вводились перорально в количестве 5,0 мг/кг веса тела группам по 6 крыс с повышенным давлением. Регистрация систологического давления и скорости сокращений сердца осуществлялась посредством надуваемой манжеты, надеваемой на хвост и многодиапазонного преобразователя, соединенного с осциллографом. Крыс помещают в ящик с искусственным климатом, температура в котором поддерживается на уровне 33°C, на 20-30 мин перед измерением кровяного давления, для того, чтобы было возможным точное измерение пульса в хвостовой артерии. Давление крови и скорость сокращений сердца измеряют до введения дозы препарата и затем спустя 1, 2, 4 и 6 ч после перорального введения испытуемого соединения. Контрольное значение систологического давления для всех используемых животных превышает 160 мм рт. ст.

При использовании указанного метода испытаний получены следующие результаты



(R) _n	m	Максимальное падение (%) кровяного давления (мм рт.ст.), рассчитанное по формуле: (макс.) действительное падение кровяного давления 100%
6, 7-диметокси	1	77
6, 7-диметокси	2	72

При использовании указанного метода испытаний получены следующие результаты, которые представлены в табл. 2.

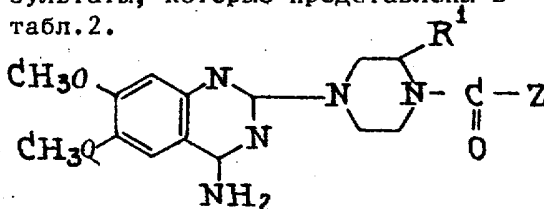
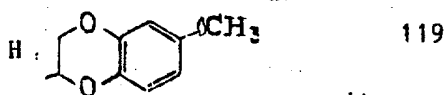
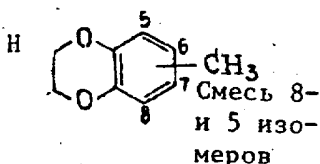


Таблица 2

R ¹	Z	Максимальное падение кровяного давления, рассчитанное по формуле: действительное падение кровяного давления 100%
		контрольное кровяное давление - 130



119

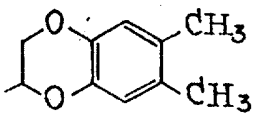
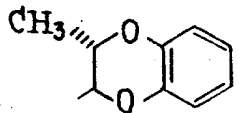
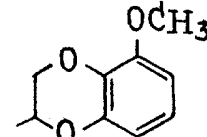
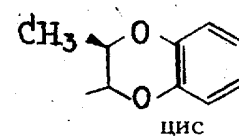
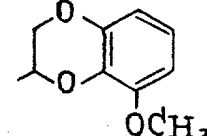
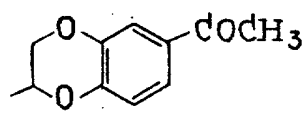
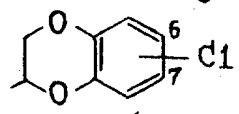
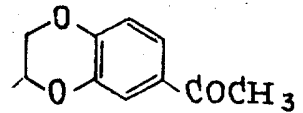
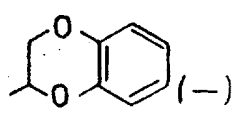
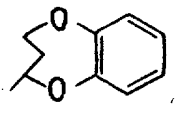
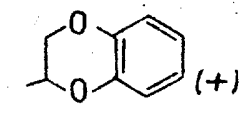
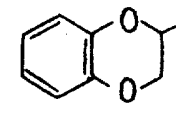
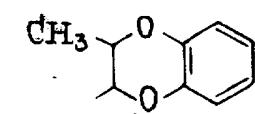


81

Продолжение табл. 2

Продолжение табл. 2

R^1	Z	Максимальное падение кровяного давления, рассчитанное по формуле: действительное падение кровяного давления 100%	R^1	Z	Максимальное падение кровяного давления, рассчитанное по формуле: действительное падение кровяного давления 100%
		контрольное кровяное давление - 130			контрольное кровяное давление - 130

H		67		72
H		116		90
H		58		92
H		100		85
	(смесь 6- и 7-изомеров)			
H		83		79
H		109		56
H		102		
	(смесь цис-транс-изомеров)			

Составитель Т. Раевская

Редактор П. Макаревич Техред Л. Мартяшова

Корректор М. Шароши

Заказ 4228/46

Тираж 410

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР
по делам изобретений и открытий
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ПИИ "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4.