



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBYVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

228944

(11)

(B2)

(22) Přihlášeno 07 02 83
(21) (PV 846-83)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 08 02 82
(82/01988) Francie

(40) Zveřejněno 15 09 83

(45) Vydáno 15 08 86

(51) Int. Cl.³
C 07 D 403/04

(72)
Autor vynálezu

BIZIERE KATHLEEN, CLAPIERS, HALLOT ANDRÉ, SAINT-GELY-DU-FESC,
KAN JEAN-PAUL, CLAPIERS (Francie)

(73)
Majitel patentu

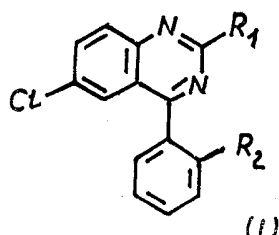
SANOFI S. A., PAŘÍŽ (Francie)

(54) Způsob výroby derivátů 4-piperaziny-4-fenylchinazolinu

1

Vynález se týká způsobu přípravy derivátů 4-piperaziny-4-fenylchinazolinu.

Jsou popsány deriváty 4-fenylchinazolinu odpovídající následujícímu obecnému vzorci I



ve kterém

R₁ znamená cyklickou terciární aminovou skupinu, která případně nese hydroxylovou skupinu a

R₂ znamená atom chloru nebo atom fluoru.

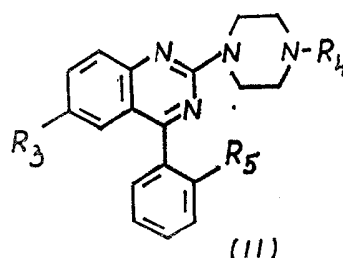
Uvedené sloučeniny obecného vzorce I mají antikonvulzivní vlastnosti a schopnost potencializovat narkózu, což činí tyto látky použitelnými v medicíně jako anxiolytika, hypnotika a antiepileptika.

Nyní bylo s překvapením zjištěno, že jestliže se změní charakter substituentu R₁, potom produkty obecného vzorce I ztrácí své

2

farmakologické vlastnosti a vykazují velmi výrazné antidepresivní vlastnosti.

Tyto nové sloučeniny odpovídají následujícímu obecnému vzorci II



ve kterém

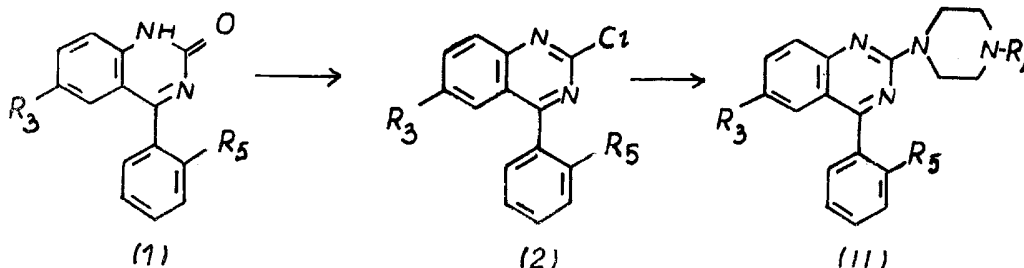
R₃ znamená halogen, s výhodou chlor, nebo nitroskupinu,

R₄ znamená vodík nebo nižší alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy,

R₅ znamená atom halogenu, s výhodou chlor nebo fluor.

Sloučeniny obecného vzorce II poskytují s minerálními nebo organickými kyselinami rozpustné soli. Tyto soli s farmaceuticky přijatelnými kyselinami spadají rovněž do rozsahu vynálezu.

Je třeba ještě poznamenat, že ve španělském patentovém spise 453 982 je popsán způsob přípravy derivátů 2-amino-chinazolinů, které jsou kromě jiného substituovány v poloze 4, případně substituovány fenylovým zbytkem. Produkty získané tímto způsobem a popsané v uvedeném španělském patentovém spise jsou odlišné od produktů, které jsou předmětem této přihlášky vynálezu;



Působením chlorovaného derivátu fosforu na chinazolon (1) se získá chlorovaný derivát substituovaný chlorem v poloze 2. Nejčastěji se používá oxychloridu fosforečného. Může se pracovat v prostředí inertního rozpouštědla, jakým je aromatický uhlovodík (benzen nebo toluen), přičemž se však obvykle používá jako rozpouštědla přebytek oxychloridu fosforečného. Reakce se provádí při teplotě 60 až 120 °C, s výhodou při teplotě varu použitého rozpouštědla.

Z chlorovaného derivátu (2) se působením aminu obecného vzorce



v přebytku inertního rozpouštědla, jakým je například ethanol, získá odpovídající sloučenina obecného vzorce II. Obvykle se pracuje při teplotě varu rozpouštědla.

Soli sloučenin obecného vzorce II se získají obvyklým způsobem zahřátím báze se stechiometrickým množstvím kyseliny v rozpouštědle, které se vhodně zvolí tak, aby vytvořená sůl vykristalizovala ochlazením.

Výchozí chinazolony (1) jsou známými sloučeninami. V případě, že R₃ znamená halogen, mohou být tyto sloučeniny připraveny zejména působením kyanatanu draselného na 2-amino-5-halogenbenzofenon, který je vhodně substituován.

V případě, že R₃ znamená nitroskupinu, mohou být sloučeniny (1) připraveny působením močoviny na vhodně substituovaný 2-amino-5-nitrobenzofenon.

Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce II podle vynálezu bude v následujícím popisu objasněn příklady provedení.

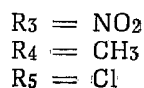
kromě toho v uvedeném španělském patentu není žádná použitelná zmínka týkající se farmakologických vlastností připravených produktů.

Sloučeniny obecného vzorce II mohou být podle vynálezu připraveny z vhodně substituovaného 4-fenyl-2-chinazolonu 1 podle následujícího reakčního schématu:

Příklad 1

2-[1-methyl-4-piperazinyl]-4-(2-chlorfenyl)-6-nitrochinazolin (CM 40498)

Obecný vzorec II:



a) 2-chlor-4-(2-chlorfenyl)-6-nitrochinazolin

Po dobu 4 hodin se zahřívá k varu pod zpětným chladičem směs 40 g 4-(2-chlorfenyl)-6-nitrochinazolonu a 600 ml oxychloridu fosforečného. Oxychlorid fosforečný se potom odpaří za vakua k suchu a zbytek se nalije do směsi led — voda. Směs se zalizuje 10% roztokem uhličitanu sodného. Vyloučená sraženina se odstředí a promyje acetonitrilem. Získaný produkt se potom vyčistí chromatograficky na sloupci silikagelu. Po eluci soustavou chloroform/methanol (objemově 95 : 5) se izoluje požadovaný produkt.

Výtěžek: 27 g;

teplota tání: 228 °C (isopropanol).

b) CM 40498

Po dobu 3 hodin se zahřívá k varu směs 3,2 g chlorovaného derivátu získaného v předcházejícím stupni a 3 g N-methylpiperazinu ve 120 ml absolutního ethanolu. Rozpouštědlo se odpaří za vakua k suchu a zbytek se vyjme octanem ethylnatým. Roz-

tok se promyje vodným roztokem uhličitanu sodného a potom vodou. Roztok se vysuší nad síranem sodným a odpaří k suchu. Zbytek se nechá vykrytalizovat ve směsi methanol-dichlormethan. Získané krystaly mají hmotnost 3,1 g.

Teplota tání produktu: 204 °C.

Příklady 2 až 6

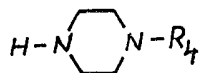
a) Postupuje se stejně jako v příkladu 1a) s výjimkou, že se obměňuje charakter chinazonu tak, že se získají:

-2-chlor-4-(2-fluorfenyl)-6-nitrochinazolin s teplotou tání nad 206 °C (isopropanol);

-2,6-dichlor-4-(2-chlorfenyl)chinazolin s teplotou tání 175 až 176 °C (ethanol);

-2,6-dichlor-4-(2-fluorfenyl)chinazolin s teplotou tání 208 až 210 °C (acetonitril).

b) Z jednotlivých výše uvedených derivátů chlorovaných v poloze 2 a obměňování aminu



se získají postupem popsaným ve stupni 1b) sloučeniny obecného vzorce II shrnuté v dále uvedené tabulce I.

Produkty získané způsobem podle vynálezu byly podrobeny farmakologickým testům za účelem stanovení jejich účinnosti na centrální nervový systém.

V následující části popisu budou jednotlivé testy detailněji popsány. Ve všech případech byly studované produkty aplikovány perorálně.

A) Porsoltův test

Tento test byl proveden s myšimi samičkami CDI (Charles Rivers, Francie) o hmotnosti 18 až 23 g postupem popsaným Porsoltem (Archives Internationales de Pharmacologie, 1977, **229**, 327 až 336).

Princip tohoto testu je následující: když se myš umístí do těsné nádoby naplněné vodou, zpočátku sebou hází a teprve potom asi po dvou až 4 minutách znehybní a plave na břiše s vyhrbenými zády a zadními tlakpaky ztaženými pod tělem; myš koná jen několik nezbytných pohybů, aby si udržela hlavu nad vodou. Tato reakce je označena jako beznadějná (despair reaction).

Některé psychotropní látky, zejména antidepressiva, prodlužují dobu, po kterou sebou myš zpočátku hází. Bylo použito následujících konkrétních podmínek testu: Studované produkty byly podávány perorálně skupinám 10 myších samiček. Po jedné ho-

dině od aplikace byla zvířata umístěna do těsné nádoby (10 X 10 X 10 cm) naplněné vodou do výšky 6 cm. Zvířata se nechala ve vodě po dobu 6 minut, přičemž se měřil čas, po který zvířata zůstala nehybná během druhé a šesté minuty. Čím byl tento čas kratší, tím účinnější byla testovaná látka.

Získané výsledky jsou vyjádřeny jako snížení času nehybnosti vzhledem ke skupině kontrolních zvířat, kterým testovaný produkt podán nebyl.

B) Antagonismus ptosy indukované reserpinem

Většina antidepressiv antagonizuje ptosu indukovanou reserpinem. Tento test popsal Gouret [Journal de Pharmacologie (Paříž), 1973, **4** (1), 105 až 128]; test byl proveden s myšimi samičkami CDI (Charles Rivers, Francie) o hmotnosti 18 až 23 g. Reserpin způsobuje ptosu 1 hodinu po intravenósní aplikaci; některá antidepressiva, zejména imipraminová antidepressiva, potlačují tuto ptosu. Při testu bylo použito následujících konkrétních podmínek: testované látky byly podávány perorálně skupinám 10 myší. Současně byl myším podán intravenósně reserpin v dávce 2 mg/kg. Jednu hodinu po podání reserpinu byl určen počet zvířat, které neměly příznaky ptosy.

C) Antagonismus hypotermie indukované reserpinem

Většina antidepressiv antagonizují hypotermii indukovanou reserpinem. Tento test byl proveden metodou popsanou Hino-em a kol. [Chem. Pharm. Bull. **28** (9), 2618 až 2622, 1980] za použití myších samiček CDI (Charles Rivers, Francie) o hmotnosti 18 až 23 g.

Při tomto testu bylo použito následujících konkrétních podmínek: studované sloučeniny byly podávány perorálně skupinám 10 myší, přičemž skupina kontrolních myší dostala pouhé rozpouštědlo. Současně byl myším intravenósně aplikován reserpin v dávce 5 mg/kg. U každého zvířete byla změněna teplota bezprostředně před podáním testovaných sloučenin a 4 hodiny po tomto podání. Pro každé zvíře byl potom vypočten rozdíl teplot před a po aplikaci studované sloučeniny. Získané výsledky jsou vyjádřeny jako procentický antagonismus hypotermie pozorované u skupiny kontrolních myší.

D) Potencializace toxicity yohimbinu

Většina antidepressiv potencializuje toxicitu yohimbinu. Tento test byl proveden metodou popsanou Malickem (Antidepressants: Neurochemical Behavioural and Clinical Perspectives, C. J. Enna, J. B. Malick, E. Richelson, Raven Press, New York, str.

141 až 155) za použití myších samic CDI (Charles Rivers, Francie).

Studovaná sloučenina byla podávána perorálně skupinám 10 myší. Yohimbin byl aplikován intraperitoneálně 1 hodinu později v dávce 30 mg/kg. 18 hodin později byla určena úmrtnost zvířat.

E) Antagonismus třesu indukovaného oxotremorinem

Předpokládá se, že za nežádoucí vedlejší účinky této látky je zodpovědný cholinergický účinek imipraminu. Účinek sloučenin podle vynálezu bude ilustrován antagonismem třesu indukovaného oxotremorinem. Tento test byl proveden za použití myších samic CDI (Charles Rivers, Francie) o hmotnosti 18 až 23 g.

Při testu bylo použito těchto konkrétních podmínek: testované produkty byly podávány v čase 0 perorálně skupinám 10 myší. V čase 60 minut byl perorálně myším podán oxotremorin v dávce 1 mg/kg. 30 minut po podání oxotremorinu se určí počet myší, které nemají třes.

Veškeré výsledky farmakologických testů s použitím jednotlivých sloučenin připravených způsobem podle vynálezu jsou shrnuty v dále uvedené tabulce II. V této tabulce jsou uvedeny také výsledky získané jednak za použití imipraminu, který představuje sloučeninu, jejíž antidepresivní vlastnosti jsou v terapii dalekosáhle využívány, a jednak za použití sloučeniny CM 40 331 [chlorhydrát 6-chlor-4-(2-chlorfenyl)-2-(4-hydroxy-1-piperidinyl)chinazolin, což je sloučenina již popsaná.

Výsledky uvedené v tabulce II jasně uka-

zuje, že produkty podle vynálezu vykazují silnou antidepresivní účinnost. Tato účinnost je ve většině případů silnější než účinnost imipraminu, přičemž toxicita a sekundární účinek cholinergického typu jsou v případě sloučenin podle vynálezu nižší než u imipraminu.

Přitom lze konstatovat, že produkt CM 40 331, který byl testován jako srovnávací produkt, byl při uvedených testech shledán prakticky neúčinným.

Vzhledem k uvedeným vlastnostem mohou být sloučeniny připravené způsobem podle vynálezu použity v humánní medicíně při léčení neuropsychických poruch, jakými jsou endogenní deprese (reakční nebo neurotické) a involuční deprese starých osob.

Tyto produkty mohou být použity v galenických formách vhodných pro perorální aplikaci (tablety, tobolky a podobně) a pro parenterální aplikaci (injekční ampula).

Dávka sloučenin podle vynálezu bude záviset na druhu léčené choroby a způsobu aplikace, přičemž se bude zpravidla pohybovat mezi 50 a 300 mg na den pro dospělého jedince.

Jakožto příklad lze uvést přípravu želatinových tobolek obsahujících produkt podle vynálezu:

Želatinová tobolka

CM 40468	0,025 g
Škrob STA RX 1500	0,140 g
Aerosil 200	0,0005 g
Stearát hořečnatý	0,0015 g

(pro jednu tobolku č. 3)

Tabulka I

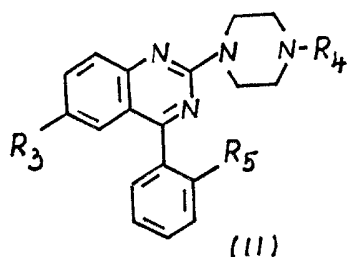
příklad číslo	Číslo kódu produktu	R ₃	R ₄	R ₅	Báze nebo sůl Teplota tání (rozpouštědlo)
2	40460	Cl	CH ₃	Cl	Chlorhydrát vyšší než 260 °C (methanol)
3	40468	Cl	CH ₃	F	Báze 146 až 148 °C (methanol)
4	40508	NO ₂	CH ₃	F	Báze 220 až 222 °C (ethanol)
5	41125	Cl	H	F	Chlorhydrát vyšší než 260 °C (isopropanol)
6	41128	Cl	—CH ₂ CH ₂ CH ₃	F	Báze 130 až 132 °C (ethanol)

Tabulka

Číslo kódu produktu	Toxicita	Porsoltův test (dávka v mg/kg)	Antagonismus ptosy po reserpinu DE 50 (mg/kg)	Antagonismus hypotermie po reserpinu [při 10 mg/kg]	Potencializace yohimbinu ED 50 (mg/kg)	Antagonismus oxotremorinu DE 50 (mg/kg)
40498	Netoxický při 1 g/kg	-31 % ⁺⁺ (10)	2,8	+68 % ⁺⁺	7,8	43,5
40460	DL 80 = 1 g/kg	-11 % ⁺ (10)	2,1	+71 % ⁺⁺ (při 20 mg/kg)	5,4	142
40468	Netoxický při 1 g/kg	-61 % ⁺⁺ (10)	0,98	+73 % ⁺⁺	1,65	50
41125	DL 40 = 1 g/kg	-46 ⁺⁺ (5)	0,48	+81 % ⁺⁺	0,74	9,5
41128	Netoxický při 1 g/kg	-31 ⁺⁺ (5)	6,2	+62 % ⁺⁺	1,7	—
Imipramin	DL = 50 453 mg/kg	-30 % ⁺⁺ (10)	2,4	+59 % ⁺⁺	9,1	12
40331	Netoxický při 500 mg/kg	—	0 % při 100 mg/kg	—20 % při 100 mg/kg	10 % při 100 mg/kg	—
		+p < 0,05		+p < 0,01		

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby derivátů 4-piperaziny-4-fenylchinazolinu obecného vzorce II



ve kterém

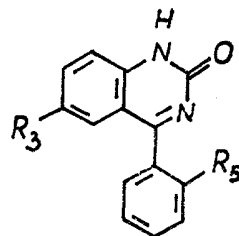
R₃ znamená halogen, s výhodou chlor, nebo nitroskupinu,

R₄ znamená H nebo alkylovou skupinu s 1 až 4 uhlíkovými atomy

a

R₅ znamená halogen, s výhodou chlor nebo fluor,

a soli těchto derivátů s kyselinami, vyznačený tím, že se jako výchozího produktu použije chinazolinu obecného vzorce



ve kterém

R₃ a R₅ mají výše uvedený význam, na který se působí chlorovaným derivátem fosforu, s výhodou oxychloridem fosforečným, načež se získaný chlorovaný derivát uvede v reakci s aminem obecného vzorce



ve kterém

R₄ má výše uvedený význam.