



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 18.07.75 (P. 193421)

Pierwszeństwo: 25.07.74 Wielka Brytania

Zgłoszenie ogłoszono: 24.04.78

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1979

Int. Cl.² C07D 401/04

CZYTELNIA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Pfizer Corporation, Colon (Republika Panama)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych chinazoliny

2

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych chinazoliny o ogólnym wzorze 1, w którym R² oznacza atom wodoru, grupę hydroksylową lub niższą grupę alkoksylową, podstawnik Y jest przyłączony do atomu węgla w pozycji 4 pierścienia C i oznacza grupę o wzorze —NHCOR⁸, w którym R⁸ oznacza niższy rodnik alkilowy podstawiony grupą aminową o wzorze 2, w którym R⁸ oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, a R⁹ oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, ewentualnie podstawiony rodnikiem arylowym, albo R⁸ i R⁹ razem z atomem azotu, z którym są związane, tworzą nasycony, jednopierścieniowy rodnik heterocykliczny, np. rodnik piperidynowy, a R⁹ oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy i podstawnik ten jest przyłączony do tego samego atomu węgla co podstawnik Y.

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 alkoksylowych, oznacza, że rodniki te mają najwyżej 6, a korzystnie najwyżej 4 atomy węgla, przy czym mogą to być rodniki proste lub rozgałęzione. Określenia „rodnik arylowy” i „rodnik heteroarylowy” oznaczają rodniki aryłowe lub heteroaryłowe ewentualnie zawierające takie podstawniki jak niższe rodniki

alkilowe lub alkoksylowe, grupy hydroksylowe lub grupy acetamidowe.

Zgodnie z wynalazkiem, związki o wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, wytwarza się w ten sposób, że pochodną chinazoliny o ogólnym wzorze 3, w którym R i R² mają wyżej podane znaczenie, a Q oznacza niższy rodnik alkilowy podstawiony chlorem lub bromem, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 4, w którym R⁸ i R⁹ mają wyżej podane znaczenie. Reakcję prowadzi się zwykle w pokojowej temperaturze, w środowisku obojętnego rozpuszczalnika organicznego, np. chloroformu i w obecności zasady, np. trójetyloaminy, albo w obecności nadmiaru związku o wzorze 4, w ciągu kilku godzin. Zawarte w produktach wyjściowych grupy mogące wpływać na przemieszczanie się podstawnika Q, np. grupy hydroksylowe, pierwszorzędowe i drugorzędowe grupy aminowe, należy przed reakcją ochronić w znany sposób, a po zakończeniu reakcji grupy ochronne odszczepia się w znany sposób.

Otrzymane związki o wzorze 1 wyosobnia się i oczyszcza znanymi sposobami i ewentualnie przeprowadza w addycyjne sole z farmakologicznie dopuszczalnymi kwasami, takimi jak np. 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 znanymi metodami fizycznymi, np. przez frakcjonowaną krystalizację lub chromatograficznie.

Pochodne chinazoliny o wzorze 3, stosowane jako produkty wyjściowe, są związkami znanymi, albo można je wytwarzać sposobami analogicznymi do znanych, np. podanymi w brytyjskim opisie patentowym nr 1 199768.

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 uspionego psa z wszczepionym do lewej komory cewnikiem i próbę zwiększania skurczów mięśnia sercowego u psa przytomnego, z wszczepionym do lewej komory transduktorem. W próbach tych porównywano działanie badanych związków o wzorze 1 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 A. Wytwarzanie 4-[-(α-bromoacetamido)piperidyno]-6,7-dwumetoksychinazoliny.

2,9 g 4-(4-aminopiperidyno)-6,7-dwumetoksychinazoliny i 1,5 g trójetyloaminy w 20 ml bezwodnego chloroformu traktuje się 2,3 g bromku α-bromoacetylu, otrzymując zawiesinę zawierającą 4-[-(α-bromoacetamido)piperidyno]-6,7-dwumetoksychinazolinę.

B. Wytwarzanie dwuwiniianu 4-[4-(α-piperidy-

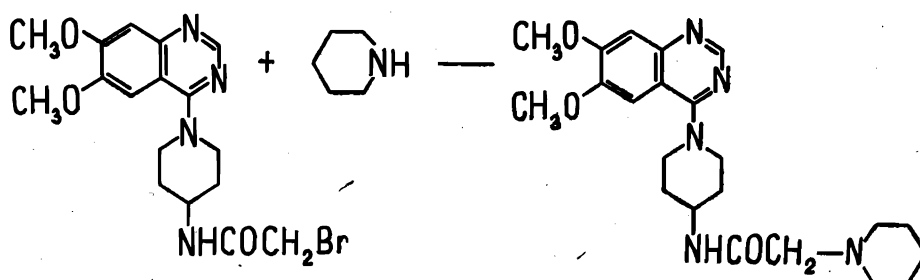
noacetamido)piperidyno]-6,7-dwumetoksychinazoliny (patrz schemat podany na rysunku).

Mieszaninę otrzymaną w części A miesza się w ciągu 30 minut w temperaturze pokojowej, a następnie dodaje 1,0 g piperidyny i miesza w temperaturze pokojowej w ciągu 3 godzin, po czym dodaje się roztworu węglanu sodu, oddziela warstwę chloroformową, przemywa ją wodą, suszy i odparowuje pod obniżonym ciśnieniem, otrzymując oleistą substancję. Produkt ten rozpuszcza się w izopropanolu i produkt przeprowadza się w dwuwiniian na drodze reakcji z kwasem winowym. Po przekrystalizowaniu z etanolu otrzymuje się 1,35 g dwuwiniianu 4-[4-(α-piperidynoacetamido)piperidyno]-6,7-dwumetoksychinazoliny o temperaturze topnienia 138—141°C.

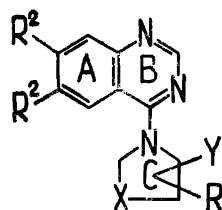
Analiza:	%C	%H	%N
Obliczono dla $C_{22}H_{31}N_5O_3 \cdot 2C_4H_6O_6$:	50,5	6,1	9,8
Znaleziono:	50,9	6,3	9,9

Zastrzeżenie patentowe

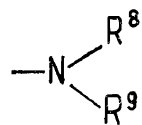
Sposób wytwarzania nowych pochodnych chinazoliny o ogólnym wzorze 1, w którym R^2 oznacza atom wodoru, grupę hydroksylową lub niższą grupę alkoksyłową, podstawnik Y jest przyłączony do atomu węgla w pozycji 4 pierścienia C i oznacza grupę o wzorze $-NHCOR^3$, w którym R^3 oznacza niższy rodnik alkilowy podstawiony grupą aminową o wzorze 2, w którym R^8 oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, a R^9 oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy ewentualnie podstawiony rodnikiem arylowym, albo R^8 i R^9 razem z atomem azotu, z którym są związane, tworzą nasycony, jednopierścieniowy rodnik heterocykliczny, a R oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy i podstawnik ten jest przyłączony do tego samego atomu węgla co podstawnik Y, **znamienny tym**, że pochodną chinazoliny o ogólnym wzorze 3, w którym R i R^2 mają wyżej podane znaczenie, a Q oznacza niższy rodnik alkilowy podstawiony chlorem lub bromem, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 4, w którym R^8 i R^9 mają wyżej podane znaczenie, po czym otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się znanym sposobem w addycyjną sól z farmakologicznie dopuszczalnym kwasem.



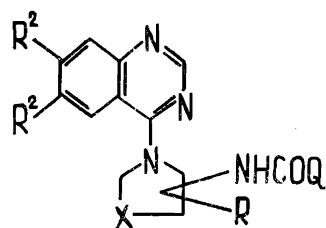
Schemat



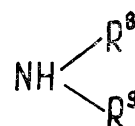
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4