



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETA' INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UIBM

DOMANDA NUMERO	101996900510686
Data Deposito	10/04/1996
Data Pubblicazione	10/10/1997

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		
Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
C	07	D		

Titolo

CHINAZOLINE-4-AMINO-2-(PIPERIDINO-1-IL-4-SOSTITUIITE) AD ATTIVITA' ANTI-IPERTENSIVA, PROCEDIMENTO PER LA LORO PREPARAZIONE E LORO USO FARMACEUTICO.

Descrizione dell'invenzione industriale dal titolo:

**"NUOVE CHINAZOLINE-4-AMINO-2-(PIPERIDINO-1-IL-4-
SOSTITUITE) AD ATTIVITA' ANTI-IPERTENSIVA,
PROCEDIMENTO PER LA LORO PREPARAZIONE E LORO USO
FARMACEUTICO"**

di: Rotta Research Laboratorium S.p.A.,
nazionalità italiana, Via Valosa di Sopra 7/9
20052 Monza (Milano)

Inventori designati: Francesco Makovec, Walter Peris, Lucio Rovati e
Luigi Rovati

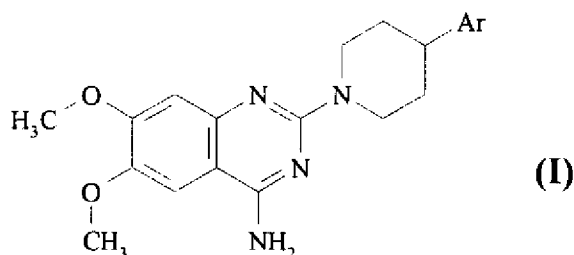
Depositata il: 10 aprile 1996

TO 96A000273

JACOBACCI & PERANI S.p.A.

DESCRIZIONE

La presente invenzione ha per oggetto nuovi derivati 2-piperidino(4-sostituiti) della 4-ammino-6,7-dimetossi-chinazolina che possono essere rappresentati dalla formula generale (I) sottoindicata ed in cui:



Ar è

- un gruppo fenile semplice o monosostituito con il gruppo metossi, etossi oppure metile
- un gruppo piridile (2,3 oppure 4-il) semplice o monosostituito con il gruppo metossi o metile
- un gruppo furile (2 oppure 3-il) semplice o sostituito con il gruppo metossi o metile
- un gruppo benzofurile (2 oppure 3-il)
- un gruppo indolile (2 oppure 3-il)
- un gruppo tiofenile (2 oppure 3-il)
- un gruppo naftile (1 oppure 2-il)

I composti della presente invenzione dimostrano di essere dei potenti antagonisti recettoriali noradrenergici (sottotipo recettoriale α_{1A} e α_{1B}) e serotoninergici e possono quindi essere usati con vantaggio nella terapia di diverse malattie dell'uomo, sia a livello dell'apparato cardiovascolare, in particolare nel trattamento dell'ipertensione, che dell'apparato genito-urinario

come ad esempio nella terapia della ipertrofia prostatica, di disturbi vari delle vie urinarie ed in genere le manifestazioni patologiche indotte da iperattività o disfunzione dei recettori adrenergici.

L'attività ipotensiva di una varietà di derivati quinazolin-piperazinicici è ben nota. Ad esempio nel brevetto US N° 3511836 si descrive l'attività ipotensiva delle 4-ammino-6,7-dialcossi-2-(piperazin-(4-sostituite)-1-il) chinazoline, dove il sostituito in posizione 4 della piperazina è un gruppo benzoile o furile; nel brevetto US N° 4,001,237 si descrive l'attività ipotensiva di derivati analoghi in cui il 4-sostituito è il gruppo oxazolil, tiazolil, isooxazolil o isotiazolil; nel brevetto US N° 4188390 si descrive l'attività ipotensiva di derivati analoghi in cui il 4-sostituito è tra gli altri un gruppo come il 1,4-benzodiossan-2-carbonilico.

Uno dei vantaggi di questi nuovi derivati piperidin-chinazolinici oggetto dell'invenzione sui composti piperazin-chinazolinici ad attività ipotensiva precedentemente noti, è che, non contenendo nella loro struttura chimica il nucleo piperazinicico, il loro impiego dovrebbe consentire di eliminare il potenziale pericolo di manifestazioni neurotossiche nei pazienti con insufficienza renale e nei pazienti con disturbi del sistema nervoso centrale.

Altro vantaggio è la mancanza nella loro struttura chimica del legame carbonil-piperazinicico suscettibile di idrolisi enzimatiche in vivo. In effetti si sono ottenuti dei composti con elevata biodisponibilità e durata d'azione. Ciò consentirà di ridurre, a parità di efficacia, il dosaggio terapeutico e di conseguenza anche gli eventuali effetti collaterali indesiderati saranno diminuiti.

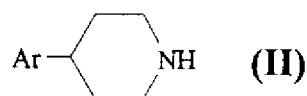
Al potente effetto ipotensivo dimostrato dai composti oggetto dell'invenzione legato al blocco recettoriale α_1 adrenergico, può anche concorrere l'attività

antagonista che essi esplicano sui recettori della serotonina, ampiamente diffusi in alcuni tessuti periferici come la muscolatura vascolare e nelle piastrine, bloccando così anche l'effetto di amplificazione che la serotonina svolge sull'azione vasocostrittiva ed aggregante piastrinica delle catecolamine.

Forme farmaceutiche dei composti oggetto dell'invenzione possono essere preparate secondo tecniche convenzionali come ad esempio compresse, capsule, sospensioni, soluzioni, suppositori o cerotti e possono essere somministrate per via orale, parenterale, rettale o transdermica od altre forme adeguate per ottenere l'effetto terapeutico, come ad esempio preparazioni solide per uso orale ad azione protratta che permettano il rilascio controllato nel tempo della sostanza attiva.

L'ingrediente attivo viene somministrato al paziente di norma con una dose di riferimento variabile da 0,001 a 1 mg/kg di peso corporeo per dose. Per la somministrazione per via parenterale è preferibile l'impiego di una sale idrosolubile dei composti in oggetto come il cloridrato oppure un altro sale non tossico e farmaceuticamente accettabile. Come ingredienti inattivi si possono usare sostanze comunemente impiegate in tecnica farmaceutica come eccipienti, leganti, aromatizzanti, disaggreganti, coloranti, umettanti ecc.

Il procedimento per la preparazione dei derivati oggetto dell'invenzione (I) consiste nel far reagire i derivati piperidinici di formula (II):

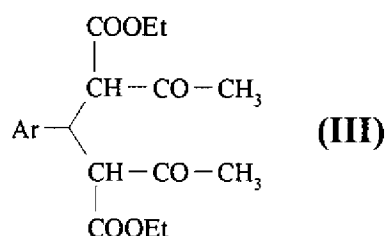


in cui Ar ha il significato sopra riportato con la 2-Cl-4-ammino-6,7-dimetossi chinazolina in un solvente altobollente, preferibilmente l'alcool isoamilico, in presenza od in assenza di una base terziaria inerte che funzioni come accettore

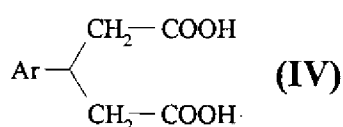
protonico, ad una temperatura compresa tra i 70-150°C per un tempo compreso tra le 1-48 ore ed isolare i composti di formula (I) dall'ambiente di reazione per filtrazione, preferibilmente sotto forma di cloridrati.

Gli intermedi piperidinici di formula (II) usati nella presente invenzione, che sono dei composti in parte già noti, sono stati preparati in analogia con quanto già descritto in US 2,891,066. Tale metodo consiste in una serie di reazioni che comprendono:

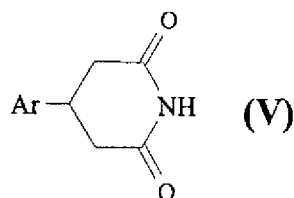
a) far reagire le aldeidi aromatiche Ar-CHO, in cui Ar ha il significato sopra riportato con l'acetoacetato di etile a dare il composto di formula (III):



b) idrolizzare il composto di formula (III) con NaOH a dare il derivato glutarico di formula (IV):



c) trattare (IV) con ammoniaca in eccesso ed ad elevata temperatura a dare le immidi di formula (V):



d) ridurre le immidi (V) con LiAlH₄ a dare le piperidine di formula (II) desiderate.

I seguenti esempi vengono riportati per meglio illustrare l'invenzione.

Esempio 1

Preparazione del 4-(2-piridil)-bis-acetoacetato di etile (Composto A di formula III)

Si miscelano in sequenza, 30 ml di etanolo, 50 ml di 2-piridilcarbossialdeide (0.5256 moli), 133 ml di acetoacetato di etile (1.0513 moli) e 10.4 ml di piperidina (0.1051 moli).

Al termine delle aggiunte si lascia procedere la reazione sotto agitazione a 35-40°C per 8 h. Si evaporano i solventi ed i reagenti sotto vuoto, ottenendo 166 g di un olio residuo scuro che non friabilizza.

Formula: $C_{18}H_{23}NO_6$. Resa: 0.475 moli (90%)

TLC: Rf 0.20 (toluene/AcOEt 7:3).

Il composto si utilizza tal quale nella reazione successiva, senza ulteriore purificazione.

Esempio 2

Preparazione dell'acido 3-(2-piridil) glutarico (cloridrato) (Composto B di formula IV)

Ad una soluzione contenente 800 ml di etanolo e 290 g di NaOH al 65% in H_2O (4.7303 moli) si aggiungono gocciolando 166 g di Composto A (esempio 1) (0.475 moli). Al termine del gocciolamento si lascia procedere la reazione all'ebollizione per circa 2 h. Dopo raffreddamento, il residuo pastoso formatosi viene ripreso con 400 ml di alcool isopropilico e filtrato. Il solido viene sciolto in 500 ml di H_2O e dopo raffreddamento la soluzione ottenuta è acidificata con HCl 37%. La soluzione acida è evaporata a secco sotto vuoto, il residuo è ripreso con metanolo e il solido precipitato (NaCl) viene scartato. La soluzione metanolica evaporata a secchezza da 74 g di un olio denso che non friabilizza

e che viene usato come tale nel passaggio successivo.

Formula: $C_{10}H_{11}NO_4 \cdot HCl$. Resa: 0.301 moli (63%)

TLC: Rf 0.49 (n-BuOH/A. acetico/ H_2O 5:2:2).

Esempio 3

Preparazione della 3-(2-piridil)-glutarimmide (Composto C di formula V)

70 g di acido 3-(2-piridil) glutarico·HCl (Composto B) (0.2849 moli) è sciolto in 80 ml di ammoniaca al 28% (1.1398 moli). Si riscalda sotto agitazione fino ad 80°C, dove la maggior parte dell'ammoniaca in eccesso evapora. Quando la temperatura sale a 100-110°C evapora anche l' H_2O . La massa vischiosa semisolida risultante è quindi riscaldata fino a 180°C dove si ha la completa eliminazione di ammoniaca. Cessata l'evoluzione di ammoniaca si raffredda, si riprende il residuo con etile acetato e si lava con $NaHCO_3$ per eliminare (B) non reagito. La fase organica è lavata quindi con acqua, anidrificata ed evaporata. Il residuo solido ottenuto è ripreso con etere isopropilico e filtrato. Dopo essiccamento, si ottengono 32 g di prodotto (C).

Formula $C_{10}H_{10}N_2O_2$. Resa: 0.1682 moli (59%)

TLC: Rf 0.62 (MeOH/AcOEt 9:1)

Punto di fusione: 126-127°C.

Esempio 4

Preparazione della 4-(2-piridil)-piperidina (Composto D di formula II)

25 g di $LiAlH_4$ (0.63 moli) sono sospesi in 600 ml di tetraidrofurano (THF) anidro. Si riscalda a 40°C ed a questa temperatura vengono aggiunti a porzioni 30 g di 3-(2-piridil)-glutarimmide (Composto C) (0.1578 moli).

Si riscalda a riflusso per 12 h. Al termine si raffredda a -10°C e sempre raffreddando, si idrolizza per aggiunta in sequenza di 25 ml di H_2O , 25 ml di

NaOH al 30% e 50 ml di H₂O. Dopo riposo di qualche ora i sali sono filtrati via e la soluzione di THF è evaporata a secchezza sotto vuoto. L'olio residuo è sciolto in etere e convertito in cloridrato per trattamento con HCl gassoso. Dopo essiccamento, si ottengono 26 g di un solido color rosa pallido (Composto D), che va impiegato quanto prima perchè igroscopico.

Formula: C₁₀H₁₄N₂·2HCl. Resa: 0.11 moli (70%)

TLC: R_f 0.19 (n-BuOH/A. Acetico/H₂O 5:2:2)

Punto di fusione 252-255°C.

Esempio 5

Preparazione della 1-(4-ammino-6,7-dimetossi-2-chinazolinil)-4-(2-piridil) piperidina (cloridrato) (Composto 7 di Tabella 1)

20 g di 4-(2-piridil)-piperidina·2HCl (Composto D) (0.085 moli) sono sciolti in 100 ml di H₂O. La soluzione è basificata con 50 ml di NaOH 2N ed estratta per 2 volte con 100 ml di etile acetato. Le fasi organiche riunite sono evaporate a secchezza, il residuo oleoso viene ripreso con 300 ml di alcool isoamilico a cui si aggiungono 20.4 g di 2-cloro-4-ammino-6,7-dimetossi-chinazolina (0.085 moli). Si riscalda all'ebollizione per 5 ore e dopo raffreddamento il precipitato formatosi viene filtrato e lavato con acetone. Dopo essiccamento si ottengono 24 g di Composto 7.

Formula: C₂₀H₂₃N₅O₂·HCl. Resa: 0.06 moli (71%).

TLC: R_f 0.35 (n-BuOH/A. Acetico/H₂O 5:2:2)

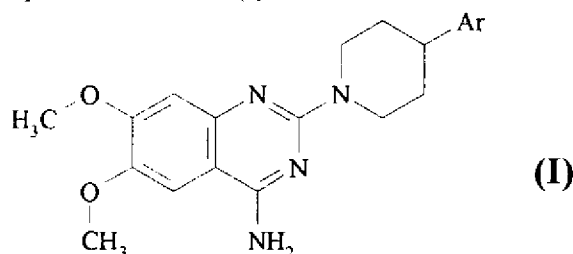
HPLC: (r.t.) 23.8 min (vedi nota 2 di Tabella 1)

Punto di fusione: 275.7°C (come DSC)

Tutti i composti di formula (I) vengono sintetizzati impiegando la procedura descritta nell'esempio 5 e cioè facendo reagire la 2-cloro-4-ammino-6,7-

dimetossichinazolina con l'opportuna piperidina di formula (II). Nella seguente Tabella 1 vengono riportati alcuni derivati di formula (I), secondo l'invenzione, così ottenuti, con alcune caratteristiche chimico-fisiche che li identificano, senza che per questo essi limitino in alcun modo lo spirito e la scopo dell'invenzione stessa.

Tabella 1: Composti di formula (I)

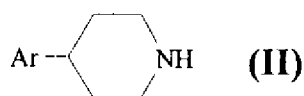


Composti	Formula	Ar	TLC ¹ (r.f)	HPLC ² (r.t) min	DSC ³ onset (°C)
1	C ₂₁ H ₂₄ N ₄ O ₂ ·HCl	fenil	0.71	12.3	291.9
2	C ₂₂ H ₂₆ N ₄ O ₃ ·HCl	2-metossifenil	0.74	14.8	297.3
3	C ₂₃ H ₂₈ N ₄ O ₃ ·HCl	2-etossifenil	0.78	15.6	299.6
4	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O ₃ ·HCl	2-furil	0.82	10.1	287.3
5	C ₂₀ H ₂₄ N ₄ O ₃ ·HCl	2-(5-metilfuril)	0.80	12.2	274.1
6	C ₁₉ H ₂₂ N ₄ O ₂ S·HCl	2-tiofenil	0.71	11.7	291.5
7	C ₂₀ H ₂₃ N ₅ O ₂ ·HCl	2-piridil	0.35	23.8	275.7
8	C ₂₃ H ₂₄ N ₄ O ₃ ·HCl	2-benzofuril	0.78	14.5	286.3
9	C ₂₃ H ₂₅ N ₅ O ₂ ·HCl	3-indolil	0.73	9.4	258.5
10	C ₂₅ H ₂₆ N ₄ O ₂ ·HCl	1-naftil	0.77	17.3	311.9

Note: (1): Eluente: n-BuOH/A. Acetico/H₂O (5/2/2:v/v)
 (2): Fase Mobile: Tampone fosfato+MeOH (25/75)/Acetonitrile (80/20:v/v)
 Fase Stazionaria: Adsorbosphere C18
 (3): DSC = Scansione calorimetrica differenziale

Nella Tabella 2 vengono riportate alcune caratteristiche chimico-fisiche dei composti intermedi di formula (II) ottenuti secondo quanto precedentemente descritto, e nel caso dei composti già noti anche i rispettivi "Chemical Abstract Registry Numbers".

Tabella 2: Composti di formula (II)



Composti	Formula	Punto di fusione (°C)	TLC ⁽¹⁾ (r.f.)	Registry Number
4-(2-piridil)-piperidina·2HCl ⁽²⁾	C ₁₀ H ₁₄ N ₂ ·2HCl	252-255	0.19	30532-37-7
4-fenil-piperidina	C ₁₁ H ₁₅ N·HCl	286-287	0.64	771-99-3
4-(2-metossifenil)-piperidina	C ₁₂ H ₁₇ NO·HCl	258-200	0.71	58333-75-8
4-(2-ctossifenil)-piperidina	C ₁₃ H ₁₉ NO·HCl	250	0.80	100617-80-9
4-(2-furil)piperidina	C ₉ H ₁₃ NO·HCl	151-152	0.64	-
4-(2-furil-5metil)-piperidina ⁽³⁾	C ₁₀ H ₁₅ NO	-	0.71	-
4-(2-tiofenil)-piperidina ⁽³⁾	C ₉ H ₁₃ NS	-	0.52	-
4-(2-benzofuril)-piperidina	C ₁₃ H ₁₅ NO·HCl	235-236	0.56	54477-05-3
4-(3-indolil)-piperidina ⁽⁴⁾	C ₁₃ H ₁₆ N ₂	224-226	0.55	17403-09-7
4-(2-naftil)-piperidina	C ₁₅ H ₁₇ N·HCl	329 ⁽⁵⁾	0.62	-

Note: (1) Eluente: n-BuOH/A. Acetico/H₂O (5/2/2:v/v)
 (2) Vedi esempio 4
 (3) Utilizzate direttamente come basi e non isolate
 (4) Preparata per similitudine con DE3026365A
 (5) DSC onset

DESCRIZIONE DELL'ATTIVITA' FARMACOLOGICA

1) Attività anti adrenergica (α_1 -antagonista) in vitro

Per valutare l'affinità dei composti oggetto dell'invenzione verso i differenti sottotipi recettoriali α_1 adrenergici, si è utilizzato negli studi di binding il [^3H]-prazosin come ligando marcato e le ghiandole sottomascellari di ratto (GSM) come tessuto a prevalente componente recettoriale α_{1A} adrenergica, il fegato di ratto come tessuto a prevalente componente recettoriale α_{1B} adrenergica, e la prostata umana come tessuto a componente mista α_{1A} ed α_{1C} . E' da notare tuttavia che sulla classificazione di questo sottotipo recettoriale, che per altro è stato già clonato, vi sono ancora delle controversie [vedi ad esempio Pimoule et al. Eur. J. Pharmacol. 290 (1995), 49-53 e Yamada et al., Life Sci. 54 (1994), 1845-1854].

a) Per la valutazione del binding del [^3H]-prazosin nelle GSM di ratto si è utilizzato il metodo di Michel et al (Br. J. Pharmacol.) 88 (1989), 883-889, con leggere modifiche. Si sono utilizzate 2 ghiandole simmetriche di ratto in modo da ottenere un pellet finale avente una concentrazione proteica di circa 400 $\mu\text{g}/250 \mu\text{l}$. Le condizioni sperimentali utilizzate sono state: attività specifica del tracciante: 74.4 Ci/mole; tempo di incubazione 45 min (25°C); tampone TRIS+EDTA pH 7.4.

b) Per la valutazione del binding del [^3H]-prazosin su fegato di ratto si è utilizzato il metodo di Michel precedentemente citato e le stesse condizioni sperimentali di binding. Si è utilizzato un pellet finale avente una concentrazione proteica di circa 600 $\mu\text{g}/250 \mu\text{l}$.

c) Per la valutazione del binding del [^3H]-prazosin sulla prostata umana si è utilizzato il metodo di Yamada et al. (Life Sci.) 50 (1992), 127-135,

leggermente modificato. Si è ottenuto un pellet finale avente una concentrazione proteica di circa 350-400 µg/250 µl. Tempo di incubazione 30 min (25°C); tampone Tris+MgCl₂ pH 7.5.

I risultati ottenuti con alcuni dei composti oggetto dell'invenzione sono riportati in Tabella 3, in cui vengono riportate le IC₅₀, cioè la concentrazione (in nanomoli/litro) dell'antagonista capace di spiazzare per il 50% il [³H]-prazosin dal recettore.

Tabella 3: Inibizione del binding del (³H)-Prazosin (IC₅₀×10⁻⁹M) in:
ghiandole sottomascellari di ratto (GSM) (sottotipo recettoriale alpha_{1A})
fegato di ratto (sottotipo recettoriale alpha_{1B})
prostata umana (sottotipo recettoriale alpha_{1A}+alpha_{1C})

Composti	GSM ratto	fegato ratto	prostata umana
	sottotipo alpha _{1A}	sottotipo alpha _{1B}	sottotipo (alpha _{1A} +alpha _{1C})
1	6.1	13.0	2.0
2	18.8	7.7	7.8
3	10.7	14.0	10.8
4	3.1	1.7	3.8
5	3.5	2.1	1.7
6	4.1	6.0	4.5
7	3.1	8.2	5.0
8	18.4	5.2	20
9	5.7	2.9	2.5
10	88.0	62.0	IN (>100)
Prazosin	3.9	3.3	2.3
WB-4101	16.5	12.0	NT
Ketanscrina	48.2	29.9	270

NT: Non Testato

Dai dati riportati in Tabella 3 si evince come molti dei composti oggetto dell'invenzione sono dei potenti antagonisti dei sottotipi recettoriali adrenergici α_{1A} , α_{1B} ed α_{1C} . Ad esempio mediamente i composti 4, 5, 7 e 9 esplicano un'attività paragonabile a quella del prazosin, mentre gli altri 2 composti di riferimento prescelti, il WB-4101 [J. Med. Chem. 12, (1969), p. 326] un potente α_{1A} antagonista e la ketanserina, un potente 5-HT₂ ed α_1 antagonista adrenergico, impiegata quest'ultima come il prazosin nella terapia umana dell'ipertensione, sono in media da circa 10 volte a 30 volte meno potenti.

2) Attività antiserotoninica in vitro: aorta di coniglio

A titolo esemplificativo viene qui riportata l'attività antagonista che alcuni dei composti oggetto dell'invenzione esercitano sulla attività contrattile della serotonina, mediata principalmente attraverso i recettori 5-HT₂, sull'aorta isolata di coniglio. Si è impiegato il metodo di Feniuk et al. [Br. J. Pharmacol. (1985), 86, 697-704] leggermente modificato. 4 anelli ricavati dall'aorta di un coniglio sono legati assieme in modo da formare una catena; il preparato è posto in un bagno per organi isolati in presenza di Krebs a 37°C ed è poi fissato ad un trasduttore isometrico, applicando una tensione di 2 g ed ossigenando continuamente con O₂-CO₂ (95-5 v/v). Si è impiegata una concentrazione di serotonina (0.3 μ M) capace di indurre una contrazione sub-massimale del preparato. Il composto da saggiare è somministrato 10 minuti prima della stimolazione dell'agonista; impiegando differenti concentrazioni di farmaco si può determinare il valore di IC₅₀, cioè la concentrazione in μ g/ml di farmaco capace di antagonizzare del 50% l'effetto contratturante dell'agonista. I risultati così ottenuti sono riportati nella seguente Tabella 4, dove le IC₅₀ di alcuni dei

composti oggetto dell'invenzione sono state calcolate con il metodo della regressione su un set di almeno 2 esperienze a 5 concentrazioni diverse per ognuno dei composti esaminati e confrontate con i valori ottenuti con alcuni composti di riferimento.

Tabella 4: Effetto inibitorio (IC_{50} $\mu\text{g/ml}$) sulla contrazione indotta da serotonina $0.3 \mu\text{M}$ nella muscolatura liscia vasale dell'aorta isolata di coniglio

Composti	IC_{50} (limiti fiduciali - $p < 0.05$) ($\mu\text{g/ml}$)	
1	6.0	(4.6-7.8)
2	14.7	(9.5-22.6)
3	30.0	(17.2-52.5)
4	11.6	(5.6-23.9)
5	3.1	(2.2-4.1)
6	32.7	(25.4-42.1)
7	20.0	(10.8-37.4)
8	6.7	(4.3-10.4)
9	13.0	(8.4-19.9)
10	inattivo (>50)	
Prazosin	inattivo (>50)	
WB-4101	inattivo (>50)	
Ketanserina	0.09	(0.07-0.12)

Dai dati riportati in Tabella 4 si vede come alcuni composti oggetto dell'invenzione, oltre alla estremamente potente attività anti-adrenergica (α_1) da loro posseduta ed illustrata precedentemente, dimostrano anche una buona attività 5-HT₂-antagonista. Ad esempio il Composto 5 ha una IC_{50} di $3.1 \mu\text{g/ml}$ ($7.6 \mu\text{M}$) che è circa 30 volte inferiore a quella di un antagonista estremamente potente e specifico come la ketanserina (IC_{50} $0.09 \mu\text{g/ml}$). Gli altri antagonisti adrenergici di riferimento esaminati come prazosin e WB-4101 sono risultati inattivi fino alle dose più alta impiegata ($50 \mu\text{g/ml}$).

3) Attività ipotensiva nel ratto normoteso anestetizzato

Per valutare l'attività in vivo, alcuni dei composti oggetto dell'invenzione sono stati somministrati IV in bolus nel ratto normoteso anestetizzato con uretano più ketamina. I composti sono stati somministrati ad almeno 3 dosi in esperimenti ripetuti in doppio, in modo da poter calcolare una ED₃₀, cioè la dose in mg/kg che diminuisce del 30% la pressione arteriosa media basale. I composti oggetto dell'invenzione, così come alcuni standards di riferimento, sono stati sciolti con acido cloridrico diluito ad un pH fisiologicamente accettabile e soluzione fisiologica e somministrati in un volume di 3 ml/kg. Sono stati valutati due intervalli di tempo e cioè l'intervallo 0-30 min e 30-60 min dalla somministrazione. I valori così ottenuti sono riportati nella seguente Tabella 5.

Tabella 5: Diminuzione della pressione arteriosa media (ED₃₀ mg/kg) nel ratto anestetizzato normoteso, indotta dalla somministrazione IV in bolus dei composti indicati ed oggetto dell'invenzione.

Composti	Intervallo 0-30 min	Intervallo 30-60 min
1	0.19	0.31
2	0.50	0.55
3	0.32	0.35
4	0.08	0.10
5	0.03	0.03
6	0.06	0.08
7	0.08	0.09
8	0.07	0.09
9	0.10	0.19
10	1.00	1.83
Prazosin	0.02	0.05
WB-4101	0.13	0.29
Verapamil	0.63	1.06

Dai dati riportati in tabella, si vede che alcuni dei composti oggetto dell'invenzione come i composti 4, 5, 6, 7, ed 8 hanno una attività ipotensiva paragonabile a quella del prazosin. Gli altri 2 composti di riferimento impiegati, Verapamil e WB-4101 sono meno attivi.

4) Attività anti-ipertensiva nel ratto iperteso spontaneo SHR

Alcuni dei composti oggetto dell'invenzione sono stati somministrati per via orale al ratto SHR impiegando diverse concentrazioni di prodotto in modo da poter calcolare una ED_{20} , cioè la dose in mg/kg che induce una riduzione del 20% della pressione sistolica basale media nell'intervallo 0-120 min dalla somministrazione. Sono stati utilizzati animali aventi una pressione sistolica basale media non inferiore a 180 mmHg.

I valori così ottenuti sono mostrati nella Tabella 6, dove viene anche riportato per ciascun prodotto esaminato il massimo effetto prodotto sulla pressione dalla dose di 3 mg/kg, nonché l'effetto che questa dose provoca sulla frequenza cardiaca.

Tabella 6: Diminuzione della pressione arteriosa sistolica nel ratto iperteso spontaneo SHR indotta dalla somministrazione orale dei composti indicati ed oggetto dell'invenzione.

Composti	Pressione sistolica		Frequenza cardiaca
	Effetto max a 3 mg/kg: % vs basale	ED ₂₀ (0-120 min) (mg/kg)	Effetto max a 3 mg/kg % vs basale
1	-7.5	NC ¹	-0.8
2	-6.4	NC	+2.1
4	-15.5	13.1	+0.6
5	-22.1	2.0	-0.2
6	-8.4	NC	+2.7
7	-22.7	2.2	+0.9
8	-20.2	2.6	-5.2
Prazosin	-20.0	2.8	+9.7 ²
Verapamil	-9.0	NC	+2.8
WB-4101	-2.6	INATTIVO	-5.7

Nota (1): NC: non calcolabile
(2): statisticamente significativo ($p < 0.05$)

Dai dati riportati in tabella, si evince che molti dei composti oggetto dell'invenzione esplicano una potente azione anti-ipertensiva nel ratto iperteso spontaneo.

Così ad esempio i composti 5, 7 ed 8 dimostrano in questo esperimento di essere circa equipotenti del prazosin, antagonista α_1 -adrenergico di riferimento. Inoltre i composti oggetto dell'invenzione nel range di dosi saggiate 0.3-10 mg/kg, non sembrano indurre tachicardia riflessa indotta dalla diminuzione pressoria esercitata. Il prazosin invece alla dose 3 mg/kg produce un aumento significativo della frequenza di circa il 10% rispetto al basale. Degli

altri 2 composti di riferimento provati il WB-4101 è inattivo perchè probabilmente poco assorbito per via orale, mentre il calcio antagonista verapamil è meno attivo in quanto non riesce a diminuire la pressione arteriosa per più del 9% alla dose di 3 mg/kg.

Un'altra importante e vantaggiosa caratteristica dei composti oggetto dell'invenzione è l'elevato grado di assorbimento che essi dimostrano dopo somministrazione orale ed il lungo tempo di emivita da essi posseduto. Ciò è ben evidenziato dai dati ottenuti con il Composto 7, somministrato nel ratto rispettivamente a 1 mg/kg IV e 15 mg/kg OS. Questi risultati sono riassunti nella seguente Tabella 7.

Tabella 7: Concentrazione plasmatica nel ratto ($\mu\text{g/ml}$) del Composto 7

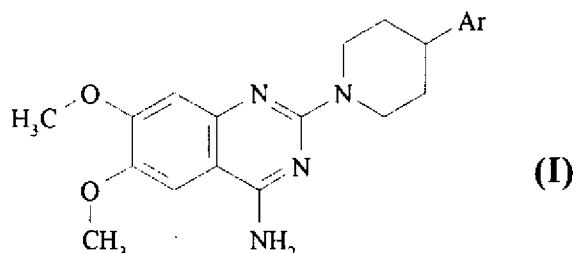
	Tempi (ore)											AUC ($\mu\text{g/ml-ora}$)
	0.083	0.25	0.5	1	2	3	4	6	8	12	24	
IV	0.42	0.30	0.18	0.10	0.04	0.02	0.01	0	-	-	-	0.30
OS	-	0.23	0.36	0.48	0.39	0.34	0.32	0.28	0.18	0.08	0.02	3.62

Dai dati riportati si vede che la biodisponibilità relativa del Composto 7 (cioè il rapporto AUC_{OS}/AUC_{IV}), apportando le dovute correzioni che tengono conto delle differenti dosi usate per le 2 vie di somministrazione, è estremamente elevata (80% circa).

Anche il tempo di emivita calcolato per la fase di eliminazione terminale è elevato (circa 6 ore), molto maggiore quindi di quello riportato in letteratura ad esempio per il prazosin [circa 2 ore - Martindale - 29^a Ed. - pag 496]. Tale risultato fa ritenere che questo ed altri composti oggetto dell'invenzione possano essere vantaggiosamente somministrati nell'uomo in una o al massimo in due dosi giornaliere.

RIVENDICAZIONI

- 1) Composti che possono essere rappresentati dalla formula generale (I) sottoindicata ed in cui:



Ar è

- un gruppo fenile semplice o monosostituito con il gruppo metossi, etossi oppure metile
- un gruppo piridile (2,3 oppure 4-il) semplice o monosostituito con il gruppo metossi o metile
- un gruppo furile (2 oppure 3-il) semplice o sostituito con il gruppo metossi o metile
- un gruppo benzofurile (2 oppure 3-il)
- un gruppo indolile (2 oppure 3-il)
- un gruppo tiofenile (2 oppure 3-il)
- un gruppo naftile (1 oppure 2-il)

ed i loro sali ottenuti da acidi inorganici od organici farmaceuticamente accettabili.

- 2) Composti secondo la rivendicazione 1 di formula generale (I) in cui Ar è un gruppo piridile (2, 3 oppure 4-il) semplice o monosostituito con il gruppo metossi o metile ed i loro sali farmaceuticamente accettabili.

- 3) Composto secondo la rivendicazione 2 in cui Ar è il gruppo 2-piridil ed

i suoi sali farmaceuticamente accettabili.

4) Composti secondo la rivendicazione 1 di formula generale (I) in cui Ar è un gruppo furile (2 oppure 3-il) semplice o sostituito con il gruppo metossi o metile ed i loro sali farmaceuticamente accettabili.

5) Composto secondo la rivendicazione 4 in cui Ar è il gruppo 2-furile ed i suoi sali farmaceuticamente accettabili.

6) Preparato farmaceutico comprendente come sostanza attiva almeno uno dei composti secondo la rivendicazione 1 o un loro sale farmaceuticamente accettabile.

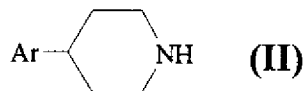
7) Preparato farmaceutico secondo la rivendicazione 6 per l'impiego in terapia in funzione della sua attività nel trattamento dell'ipertensione arteriosa a varia eziologia.

8) Preparato farmaceutico secondo la rivendicazione 6 per l'impiego in terapia in funzione della sua attività nel trattamento dell'insufficienza cardiaca congestizia da solo o in associazione ad altri farmaci come diuretici o glicosidi cardioattivi.

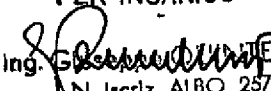
9) Preparato farmaceutico secondo la rivendicazione 6 per l'impiego in terapia in funzione della sua attività nel trattamento dell'ipertrofia prostatica, di disturbi vari delle vie urinarie ed in genere le manifestazioni patologiche indotte da iperattività o disfunzione del sistema neuronale noradrenergico.

10) Preparato farmaceutico secondo la rivendicazione 6 comprendente inoltre ingredienti inattivi farmaceuticamente accettabili, scelti dal gruppo che consiste di veicoli, leganti, aromatizzanti, disgreganti, conservanti, umettanti, e miscele di questi, o ingredienti che facilitano l'assorbimento transdermico o che permettano il rilascio controllato nel tempo della sostanza attiva.

11) Procedimento per la preparazione di un derivato di formula generale (I), in cui Ar ha il significato riportato nella rivendicazione (1) che consiste nel far reagire i derivati piperidinici di formula (II):



in cui Ar ha il significato sopra riportato con la 2-Cl-4-ammino-6,7-dimetossi chinazolina in un solvente altobollente, preferibilmente l'alcool isoamilico, in presenza od in assenza di una base terziaria come accettore protonico, ad una temperatura compresa tra i 70-150°C, per un tempo compreso tra le 1-48 ore ed isolare i composti di formula (I) dall'ambiente di reazione per filtrazione come tali o preferibilmente sotto forma di sali farmaceuticamente accettabili, e purificarli con metodi convenzionali.

PER INCARICO
Ing.  **GIACOBACCI**
N. iscriz. ALBO 287
Ha proprio e per gli altri

