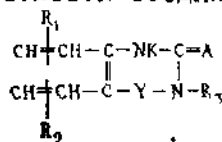




ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ
ПРИ ГИИТ СССР

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

- (21) 4028362/23-04
(22) 03.10.86
(31) 8524663
(32) 07.10.85
(33) GB
(46) 23.08.90. Бюл. № 31
(71) Фудзисава Фармасьютикал Ко.,
Лтд. (JP)
(72) Масаси Хасимото, Терио Оку, Еси-
куно Ито, Такаюки Намики, Козо Сава-
да, Чиеси Касахара и Юкихиза Баба (JP)
(53) 547.856.1.07 (088.8)
(56) Патент ФРГ № 2652144,
кл. С 07 D 239/96, опублик. 18.05.78.
Бюлер К., Пирсон Д. Органические
синтезы. Т. 2. - М.: Мир, 1973,
с. 223-227.
(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ХИ-
НАЗОЛИНА ИЛИ ИХ СОЛЕЙ
(57) Изобретение касается производных
хиназолина, в частности соединений
общей формулы



Изобретение относится к способу
получения новых производных хиназоли-
на, которые обладают ингибирующей ак-
тивностью по отношению к альдозредук-
тазе.

Целью изобретения является созда-
ние производных хиназолина, проявляю-
щих активность, не характерную для
данного ряда соединений.

Пример 1. Получают следующие
соединения.

где R_1 - в положении 7 или 8 - H, галоген, -
низшая алкоксигруппа и CF_3 ; R_2 - в
положении 5 или 6 - H, галоген, низ-
шая алкоксигруппа; R_3 - нафтил (низ-
ший) алкил, фенил (низший) алкил, моно-
или дизамещенный галогеном, нижней
алкоксигруппой или CF_3 ; K - Z-C(O)-OH;
A - сера или кислород; Y - >C(O);
>C(S), сульфонил; Z - низший алкилен,
обладающих ингибирующей активностью
по отношению к альдозредуктазе, и мо-
жет быть использовано в медицине.
Цель изобретения - создание новых ве-
ществ с активностью, не характерной
для данного класса. Синтез ведут гид-
ролизом защищенного карбоксила в сое-
динении указанной формулы с последую-
щим выделением целевого продукта в
свободном виде или в виде соли. Но-
вые соединения малотоксичны (LD_{50} =
= 1000 мг/кг) и могут быть использо-
ваны для лечения диабетических ослож-
нений - заживления ран, роговицы,
катаракты, нейропатии, ретинопатии
и нефропатии. 2 табл.

1. Смесь этилового эфира 2-[3-
(3,4-дихлорбензил)-1,2,3,4-тетрагид-
ро-2,4-диоксохиназолин-1-ил]уксусной
кислоты (1,2 г) и 3 мл водного 1 н.
раствора гидроксида натрия в 25 мл
метанола кипятят с обратным холодиль-
ником в течение 1 ч. После охлажде-
ния растворитель удаляют при понижен-
ном давлении, получая остаток, кото-
рый подкисляют водной 1 н. хлористо-
водородной кислотой и экстрагируют

этилацетатом. Экстракт промывают раствором, сушат и выпаривают. Полученный таким образом продукт очищают путем перекристаллизации из диизопропилового эфира, получая 1,075 г 2-[3-(3,4-дихлорбензил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диоксохиназолин-1-ил]уксусной кислоты. Т.пл. 225-227°C.

ИК-спектр (нуджол), см⁻¹: 1695, 1650, 1600.

ЯМР-спектр (DMSO дейтерированный), м.д.: 4,88 (2H, синглет); 5,13 (2H, синглет); 7,17-8,20 (7H, мультиплет).

2. 2-[3-(4-Бром-2-фторбензил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диоксохиназолин-1-ил]уксусная кислота. Т.пл. 208-210°C.

ИК-спектр (нуджол), см⁻¹: 1730, 1700, 1660, 1610.

ЯМР-спектр (DMSO дейтерированный), м.д.: 4,90 (2H, синглет); 5,17 (2H, синглет); 6,9-8,1 (7H, мультиплет).

3. 2-(3-Вензил-1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диоксохиназолин-1-ил)уксусная кислота. Т.пл. 222-223°C.

ИК-спектр (нуджол), см⁻¹: 1725, 1700, 1655, 1605, 1480.

ЯМР-спектр (DMSO дейтерированный), м.д.: 4,87 (2H, синглет); 5,15 (2H, синглет); 7,17-8,23 (9H, мультиплет).

4. 2-[3-(3,4-Дихлорфенил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диоксохиназолин-1-ил]уксусная кислота. Т.пл. 268°C.

ИК-спектр (нуджол), см⁻¹: 1730, 1720, 1670, 1640, 1610.

ЯМР-спектр (DMSO-дейтерированный), м.д.: 4,88 (2H, синглет); 7,18-8,17 (7H, мультиплет).

5. 2-[3-(3,4-Дихлорбензил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диоксохиназолин-1-ил]пропионовая кислота. Т.пл. 93°C.

ИК-спектр (нуджол), см⁻¹: 1700, 1655, 1605.

ЯМР-спектр (дейтерохлороформ), м.д.: 1,70 (3H, дублет, J = 7 Гц); 5,15 (2H, синглет); 5,38 (1H, кваттет, J = 7 Гц); 7,00-8,37 (7H, мультиплет).

6. 2-[3-(3,4-Дихлорбензил)-1,2,3,4-тетрагидро-2-оксо-4-тиоксохиназолин-1-ил]уксусная кислота. Т.пл. 253,5-254,5°C.

ИК-спектр (нуджол), см⁻¹: 1705, 1680, 1660, 1600, 1585.

ЯМР-спектр (DMSO дейтерированный), м.д.: 4,95 (2H, синглет); 5,80 (2H, синглет); 7,20-8,70 (7H, мультиплет).

7. 2-[3-(4-Хлорбензил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диоксохиназолин-1-ил]уксусная кислота. Т.пл. 229-230°C.

ИК-спектр (нуджол), см⁻¹: 1725, 1705, 1660, 1600, 1480.

ЯМР-спектр (DMSO дейтерированный), м.д.: 4,90 (2H, синглет); 5,13 (2H, синглет); 7,23-8,23 (8H, мультиплет).

8. 2-[3-(2,6-Дихлорбензил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диоксохиназолин-1-ил]уксусная кислота. Т.пл. 273-275°C.

ИК-спектр (нуджол), см⁻¹: 1720, 1660, 1605, 1475.

ЯМР-спектр (DMSO дейтерированный), м.д.: 4,85 (2H, синглет); 5,40 (2H, синглет); 7,07-8,13 (7H, мультиплет).

9. 2-[3-(3,5-Дихлорбензил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диоксохиназолин-1-ил]уксусная кислота. Т.пл. 212-213°C.

ИК-спектр (нуджол), см⁻¹: 1740, 1720, 1690, 1635, 1605, 1560, 1480.

ЯМР-спектр (DMSO дейтерированный), м.д.: 4,88 (2H, синглет); 5,13 (2H, синглет); 7,13-8,20 (7H, мультиплет).

10. 2-[3-(2,4-Дихлорбензил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диоксохиназолин-1-ил]уксусная кислота. Т.пл. 223°C.

ИК-спектр (нуджол), см⁻¹: 1720, 1675, 1615.

ЯМР-спектр (DMSO дейтерированный), м.д.: 4,90 (2H, синглет); 5,18 (2H, синглет); 7,00-8,15 (7H, мультиплет).

11. 2-[3-(3,5-Дихлорбензил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диоксохиназолин-1-ил]уксусная кислота. Т.пл. 207°C.

ИК-спектр (нуджол), см⁻¹: 1710, 1665, 1605.

ЯМР-спектр (DMSO дейтерированный), м.д.: 4,90 (2H, синглет); 5,20 (2H, синглет); 7,09-8,17 (7H, синглет).

12. 2-[1,2,3,4-Тетрагидро-3-(4-метоксибензил)-2,4-диоксохиназолин-1-ил]уксусная кислота. Т.пл. 213-215°C.

ИК-спектр (нуджол), см⁻¹: 1720, 1700, 1660, 1600, 1480.

ЯМР-спектр (DMSO дейтерированный), м.д.: 3,70 (3H, синглет); 4,88 (2H, синглет); 5,08 (2H, синглет); 6,90 (2H, дублет, J = 6 Гц); 7,30 (2H, дублет, J = 6 Гц); 7,22-8,22 (4H, мультиплет).

13. 2-[1,2,3,4-Тетрагидро-3-(1-нафталметил)-2,4-диоксохиназолин-1-ил]уксусная кислота. Т.пл. 216-218°C.

ИК-спектр (нуджол), см⁻¹: 1705, 1660, 1605.

ЯМР-спектр (DMSO дейтерированный), м.д.: 4,93 (2H, синглет); 5,67 (2H, синглет); 7,20-8,70 (7H, мультиплет).

синглет); 7,03-8,40 (1H, мультиплет); 13,20 (1H, шир. синглет).

14. 2-[1,2,3,4-Тетрагидро-2,4-диоксо-3-(2-пиридилметил)хиназолин-1-ил]уксусная кислота. Т.пл. 220-223°C.

ИК-спектр (нуджол), см⁻¹: 1710, 1660, 1610.

ЯМР-спектр (DMSO дейтерированный), м.д.: 4,90 (2H, синглет); 5,27 (2H, синглет); 7,15-8,55 (8H, мультиплет).

15. 2-[3-(4-Бром-2-фторбензил)-1,2,3,4-тетрагидро-7-метокси-2,4-диоксохиназолин-1-ил]уксусная кислота. Т.пл. 222-223°C.

ИК-спектр (нуджол), см⁻¹: 1715, 1660, 1620.

ЯМР-спектр (DMSO дейтерированный), м.д.: 3,88 (3H, синглет); 4,88 (2H, синглет); 5,12 (2H, синглет); 6,83-8,07 (6H, мультиплет).

16. 2-[3-(4-Бром-2-фторбензил)-1,2,3,4-тетрагидро-6-метокси-2,4-диоксохиназолин-1-ил]уксусная кислота. Т.пл. 224-226°C.

ИК-спектр (нуджол), см⁻¹: 1740, 1690, 1640, 1500, 1480.

ЯМР-спектр (DMSO дейтерированный), м.д.: 3,83 (3H, синглет); 4,87 (2H, синглет); 5,17 (2H, синглет); 6,87-7,73 (6H, мультиплет).

17. 2-[3-(4-Бром-2-фторбензил)-6-хлор-1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диоксохиназолин-1-ил]уксусная кислота. Т.пл. 238-239°C.

ИК-спектр (нуджол), см⁻¹: 1725, 1710 (плечо), 1665, 1605.

ЯМР-спектр (DMSO дейтерированный), м.д.: 4,88 (2H, синглет); 5,15 (2H, синглет); 7,05-8,12 (6H, мультиплет).

18. 2-[2-(3,4-Дихлорбензил)-3,4-дигидро-3-оксо-2H-1,2,4-бензотиадин-4-ил]уксусной кислоты 1,1-диоксид. Т.пл. 190°C.

ИК-спектр (нуджол), см⁻¹: 1720, 1690, 1660.

ЯМР-спектр (DMSO дейтерированный), м.д.: 3,98 (2H, синглет); 4,90 (2H, синглет); 7,20-8,07 (7H, мультиплет).

19. 2-[3-(2-Фтор-4-иодбензил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диоксохиназолин-1-ил]уксусная кислота. Т.пл. 217°C.

ИК-спектр (нуджол), см⁻¹: 1765, 1705, 1645, 1605, 1480.

ЯМР-спектр (DMSO дейтерированный), м.д.: 4,87 (2H, синглет); 5,13 (2H, синглет); 6,77-8,23 (7H, мультиплет).

20. 2-[3-(4-Хлор-2-фторбензил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диоксохиназолин-1-ил]уксусная кислота. Т.пл. 215°C.

ЯМР-спектр (DMSO дейтерированный), м.д.: 4,88 (2H, синглет); 5,18 (2H, синглет); 7,12-8,22 (7H, мультиплет).

21. 2-[3-(4-Бром-3-хлорбензил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диоксохиназолин-1-ил]уксусная кислота. Т.пл. 233-234°C.

ИК-спектр (нуджол), см⁻¹: 1696, 1680, 1600, 1470.

ЯМР-спектр (DMSO дейтерированный), м.д.: 4,93 (2H, синглет); 5,17 (2H, синглет); 7,05-8,25 (7H, мультиплет).

22. 2-[3-(2,3-Дихлорбензил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диоксохиназолин-1-ил]уксусная кислота. Т.пл. 212°C.

ИК-спектр (нуджол), см⁻¹: 1720, 1700, 1660, 1600, 1480.

ЯМР-спектр (DMSO дейтерированный), м.д.: 4,93 (2H, синглет); 5,27 (2H, синглет); 6,83-8,23 (7H, мультиплет).

23. 2-[1,2,3,4-Тетрагидро-3-(4-метилбензил)-2,4-диоксохиназолин-1-ил]уксусная кислота. Т.пл. 223-224°C.

ИК-спектр (нуджол), см⁻¹: 1725, 1700, 1655, 1605, 1480.

ЯМР-спектр (DMSO дейтерированный), м.д.: 2,27 (3H, синглет); 4,88 (2H, синглет); 5,10 (2H, синглет); 6,97-8,20 (8H, мультиплет).

24. 2-[3-(4-Хлор-3-метоксибензил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диоксохиназолин-1-ил]уксусная кислота. Т.пл. 184°C.

ИК-спектр (нуджол), см⁻¹: 1725, 1700, 1650, 1610.

ЯМР-спектр (DMSO дейтерированный), м.д.: 3,81 (3H, синглет); 4,92 (2H, синглет); 5,18 (2H, синглет); 6,78-8,18 (7H, мультиплет).

25. 2-[3-(3-Хлор-4-метоксибензил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диоксохиназолин-1-ил]уксусная кислота. Т.пл. 198°C.

ИК-спектр (нуджол), см⁻¹: 1740, 1695, 1640, 1605.

ЯМР-спектр (DMSO дейтерированный), м.д.: 3,83 (3H, синглет); 4,90 (2H, синглет); 5,08 (2H, синглет); 6,99-8,15 (7H, мультиплет).

26. 2-[3-(4-Бром-2-фторбензил)-1,2,3,4-тетрагидро-8-метокси-2,4-диоксохиназолин-1-ил]уксусная кислота. Т.пл. 204-206°C.

ИК-спектр (нуджол), см^{-1} : 1730, 1700, 1660, 1600.

ЯМР-спектр (DMSO дейтерированный), м.д.: 3,83 (3H, синглет); 5,00 (2H, синглет); 5,15 (2H, синглет); 7,13-7,80 (6H, мультиплет).

27. 2-[1,2,3,4-Тетрагидро-2,4-диоксо-3-(2-тиенилметил)хиназолин-1-ил]уксусная кислота. Т.пл. 248-250°C (разлагается).

ИК-спектр (нуджол), см^{-1} : 1725, 1700, 1655, 1605.

ЯМР-спектр (DMSO дейтерированный), м.д.: 4,88 (2H, синглет); 5,28 (2H, синглет); 6,87-8,23 (7H, мультиплет); 12,67 (1H, шир. синглет).

28. 2-[1,2,3,4-Тетрагидро-3-(2-нафтилметил)-2,4-диоксохиназолин-1-ил]уксусная кислота. Т.пл. 183-185°C.

ЯМР-спектр (DMSO дейтерированный), м.д.: 4,92 (2H, синглет); 5,33 (2H, синглет); 7,23-8,23 (11H, мультиплет).

29. 2-[3-(4-Бром-2-фторбензил)-5-хлор-1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диоксохиназолин-1-ил]уксусная кислота. Т.пл. 217-218°C.

ИК-спектр (нуджол), см^{-1} : 1725, 1700, 1660, 1590.

30. 2-[3-(4-Бром-2-фторбензил)-1,2,3,4-тетрагидро-5-метокси-2,4-диоксохиназолин-1-ил]уксусная кислота. Т.пл. 253-255°C.

ИК-спектр (нуджол), см^{-1} : 1735, 1700, 1640, 1600.

ЯМР-спектр (DMSO дейтерированный), м.д.: 3,83 (3H, синглет); 4,83 (2H, синглет); 5,08 (2H, синглет); 6,80-7,80 (6H, мультиплет).

Пример 2. Смесь этилового эфира 2-[3-(4-бром-2-фторбензил)-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диоксохиназолин-1-ил]уксусной кислоты (249 г) и 795 мл водного 1 н. раствора гидроксида натрия в 1,6 л метанола кипятят с обратным холодильником 30 мин при перемешивании. Растворитель выпаривают, остаток растворяют в горячей воде (5 л). Водный раствор выливают в 3 л охлажденной льдом 0,5 н. хлористо-водородной кислоты. Осадок отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси 6 л этанола и 3 л воды, получают 198 г 2-[3-(4-бром-2-фторбензил)-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диоксохиназолин-1-ил]уксусной кислоты. Т.пл. 223-224°C.

ИК-спектр (нуджол), см^{-1} : 1720, 1700, 1660, 1600.

ЯМР-спектр (DMSO дейтерированный), м.д.: 4,88 (2H, синглет); 5,12 (2H, синглет); 7,05-8,12 (6H, мультиплет).

Пример 3. Раствор этилового эфира 2-[3-(4-бром-2-фторбензил)-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диоксохиназолин-1-ил]уксусной кислоты (69 г) и 191 мл водного 1 н. раствора гидроксида натрия в 350 мл этилового спирта перемешивают 3 ч при 60°C. После охлаждения до 0°C осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат над пятиокисью фосфора. После перекристаллизации из 360 мл воды получают 39,2 г натриевой соли 2-[3-(4-бром-2-фторбензил)-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диоксохиназолин-1-ил]уксусной кислоты. Т.пл. выше 300°C.

ИК-спектр (нуджол), см^{-1} : 3500, 1705, 1670, 1610.

ЯМР-спектр (в тяжелой воде), м.д.: 4,66 (2H, синглет); 5,21 (2H, синглет); 7,1-7,4 (6H, мультиплет); 8,04 (1H, дублет, $J = 9$ Гц).

Пример 4. Получают следующие соединения.

1. Раствор этилового эфира 2-[7-бром-3-(4-бром-2-фторбензил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диоксохиназолин-1-ил]уксусной кислоты (3,0 г) и 5,83 мл водного 1 н. раствора гидроксида натрия в 69,5 мл метанола кипятят с обратным холодильником 1 ч при перемешивании. После охлаждения растворитель выпаривают, полученный остаток подкисляют 1 н. водной хлористо-водородной кислотой и экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают рассолом и сушат. После удаления растворителя остаток подвергают перекристаллизации из смеси этилацетата и н-гексана и получают 2,36 г 2-[7-бром-3-(4-бром-2-фторбензил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диоксохиназолин-1-ил]уксусной кислоты. Т.пл. 217°C.

ИК-спектр (нуджол), см^{-1} : 1725, 1710, 1660, 1600, 1580, 1490.

ЯМР-спектр (DMSO дейтерированный), м.д.: 4,90 (2H, синглет); 5,13 (2H, синглет); 7,14 (1H, дв. дублет, $J = 8,8$ Гц); 7,34 (1H, дублет, $J = 8$ Гц); 7,50-7,58 (2H, мультиплет); 7,78 (1H, синглет); 7,99 (1H, дублет, $J = 8$ Гц).

2. 2-[3-(4-Бром-2-фторбензил)-1,2,3,4-тетрагидро-7-иод-2,4-диоксохиназолин-1-ил]уксусная кислота. Т.пл. 251-252,5°C.

ИК-спектр (нуджол), см^{-1} : 1710, 1670, 1600, 1580, 1490.

ЯМР-спектр (DMSO дейтерированный), м.д.: 4,89 (2H, синглет); 5,13 (2H, синглет); 7,13 (1H, дв.дублет, $J = 8,8$ Гц); 7,34 (1H, дублет, $J = 8$ Гц); 7,55 (1H, дублет, $J = 8$ Гц); 7,75 (2H, мультиплет); 7,89 (1H, синглет).

3. 2-[3-(4-Бром-2-фторбензил)-7-фтор-1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диоксохинолазин-1-ил]уксусная кислота. Т.пл. 210-211°C.

ИК-спектр (нуджол), см^{-1} : 1710, 1660, 1580, 1360.

ЯМР-спектр (DMSO дейтерированный), м.д.: 3,50 (1H, шир.синглет); 4,87 (2H, синглет); 5,14 (2H, синглет); 7,10-7,56 (5H, мультиплет); 8,15 (1H, дв.дублет, $J = 6,6$ и $7,5$ Гц).

4. 2-[7-Хлор-3-(2-фтор-4-иодбензил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диоксохинолазин-1-ил]уксусная кислота. Т.пл. 232-233°C.

ИК-спектр (нуджол), см^{-1} : 1730, 1710, 1670, 1610.

ЯМР-спектр (DMSO дейтерированный), м.д.: 4,90 (2H, синглет); 5,12 (2H, синглет); 6,93-8,10 (6H, мультиплет).

5. 2-[7-Хлор-3-(2-фтор-3-иодбензил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диоксохинолазин-1-ил]уксусная кислота. Т.пл. 165-167°C.

ИК-спектр (нуджол), см^{-1} : 1720, 1700, 1660, 1600.

6. 2-[7-Хлор-3-(3-хлор-4-иодбензил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диоксохинолазин-1-ил]уксусная кислота. Т.пл. 240°C.

ИК-спектр (нуджол), см^{-1} : 1725, 1710, 1665, 1605, 1580.

7. 2-[7-Хлор-3-[4-хлор-3-(трифторметил)бензил]-1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диоксохинолазин-1-ил]уксусная кислота. Т.пл. 212-213°C.

ИК-спектр (нуджол), см^{-1} : 1720, 1705, 1660, 1600, 1575.

8. 2-[7-Хлор-3-[3,5-бис(трифторметил)бензил]-1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диоксохинолазин-1-ил]уксусная кислота. Т.пл. 202-203°C.

ИК-спектр (нуджол), см^{-1} : 1740, 1700, 1650, 1605, 1590.

9. 2-[3-(4-Бром-2-фторбензил)-8-хлор-1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диоксохинолазин-1-ил]уксусная кислота. Т.пл. 212-215°C.

ИК-спектр (нуджол), см^{-1} : 1730, 1710, 1670, 1605 (плечо), 1595.

ЯМР-спектр (DMSO дейтерированный), м.д.: 5,03 (2H, синглет); 5,12 (2H, синглет); 7,10-8,23 (6H, мультиплет).

10. 2-[3-(4-Бром-2-фторбензил)-6,7-дихлор-1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диоксохинолазин-1-ил]уксусная кислота. Т.пл. 255°C.

ИК-спектр (нуджол), см^{-1} : 1720, 1675, 1600, 1570, 1485.

ЯМР-спектр (DMSO дейтерированный), м.д.: 4,90 (2H, синглет); 5,13 (2H, синглет); 7,17 (1H, дв.дублет, $J = 8,8$ Гц); 7,34 (1H, дублет, $J = 8$ Гц); 7,55 (1H, дублет, $J = 8$ Гц); 7,93 (1H, синглет); 8,19 (1H, синглет).

11. 2-[3-(4-Бром-2-фторбензил)-5,7-дихлор-1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диоксохинолазин-1-ил]уксусная кислота. Т.пл. 238-239°C.

ИК-спектр (нуджол), см^{-1} : 3250, 1730, 1710, 1670, 1665 (плечо), 1605, 1590, 1570.

ЯМР-спектр (DMSO дейтерированный), м.д.: 4,92 (2H, синглет); 5,10 (2H, синглет); 7,13-7,63 (5H, мультиплет).

12. 2-[3-(4-Бром-2-фторбензил)-7-трифторметил-1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диоксохинолазин-1-ил]уксусная кислота. Т.пл. 230-231°C.

ИК-спектр (нуджол), см^{-1} : 1700, 1660, 1580, 1360.

13. 2-[6,7-Дихлор-3-(2-фтор-4-иодбензил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диоксохинолазин-1-ил]уксусная кислота. Т.пл. 255-257°C.

ИК-спектр (нуджол), см^{-1} : 1725 (плечо), 1710, 1675, 1600, 1570.

ЯМР-спектр (DMSO дейтерированный), м.д.: 4,90 (2H, синглет); 5,12 (2H, синглет); 6,90-7,70 (3H, мультиплет); 7,93 (1H, синглет); 8,18 (1H, синглет); 13,30 (1H, шир.синглет).

14. 2-[7-Бром-3-(2-фтор-4-иодбензил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диоксохинолазин-1-ил]уксусная кислота. Т.пл. 252-253°C.

ИК-спектр (нуджол), см^{-1} : 1715, 1675, 1600.

ЯМР-спектр (DMSO дейтерированный), м.д.: 4,90 (2H, синглет); 5,12 (2H, синглет); 6,96 (1H, триплет, $J = 8$ Гц); 7,50 (2H, триплет, $J = 8$ Гц); 7,64 (1H, дублет, $J = 10$ Гц); 7,78 (1H, синглет); 7,98 (1H, дублет, $J = 8$ Гц).

15. 2-[7-Фтор-3-(2-фтор-4-иодбензил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диоксохиназолин-1-ил]уксусная кислота. Т.пл. 214-215°C.

ИК-спектр (нуджол), см⁻¹: 3480, 1710, 1660, 1620, 1600.

ЯМР-спектр (DMSO дейтерированный), м.д.: 4,9 (2H, синглет); 5,1 (2H, синглет); 7,0 (1H, дв.дублет, J = 8,8 Гц); 7,2 (1H, дв.дублет, J = 8,8 Гц); 7,4-7,7 (3H, мультиплет); 8,1 (1H, дв.дублет, J = 7,8 Гц).

16. 2-[3-(2-Фтор-4-иодбензил)-7-иод-1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диоксохиназолин-1-ил]уксусная кислота. Т.пл. 279-281°C.

ИК-спектр (нуджол), см⁻¹: 1715, 1680, 1600, 1340, 1260, 840.

ЯМР-спектр (DMSO дейтерированный), м.д.: 4,90 (2H, синглет), 5,12 (2H, синглет), 6,96 (1H, триплет, J = 8 Гц); 7,46-7,89 (5H, мультиплет).

Пример 5. Получают следующие соединения.

1. Смесь 1,5 г этилового эфира 2-[(2-N-бензилкарбамоил)анилино]уксусной кислоты и 2,85 г N,N'-тиокарбонилдимидазола перемешивают при 120°C 30 мин. После охлаждения реакционную смесь разбавляют хлороформом и разделяют хроматографически на силикагеле. При элюировании хлороформом получают этиловый эфир 2-(3-бензил-1,2,3,4-тетрагидро-4-оксо-2-тиоксохиназолин-1-ил)уксусной кислоты. Смесь этилового эфира 2-(3-бензил-1,2,3,4-тетрагидро-4-оксо-2-тиоксохиназолин-1-ил)уксусной кислоты и 2 мл 1 н. раствора гидроксида натрия в 10 мл метанола перемешивают 4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь выливают в разбавленную хлористо-водородную кислоту и экстрагируют хлороформом. Экстракт промывают рассолом и сушат. При удалении растворителя получают 280 мг 2-(3-бензил-1,2,3,4-тетрагидро-4-оксо-2-тиоксохиназолин-1-ил)уксусной кислоты. Т.пл. 194-197°C.

ИК-спектр (нуджол), см⁻¹: 1720, 1700.

ЯМР-спектр (дейтерометанол), м.д.: 4,90 (2H, синглет); 5,20 (2H, синглет); 7,00-7,50 (9H, мультиплет).

2. 2-[3-(3,4-Дихлорбензил)-1,2,3,4-тетрагидро-4-оксо-2-тиоксохиназолин-1-ил]уксусная кислота. Т.пл. 105-110°C.

ИК-спектр (хлороформ): 1700 см⁻¹.

Пример 6. Смесь этилового эфира 2-[3-(3,4-дихлорбензил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,4-дитиоксохиназолин-1-ил]уксусной кислоты (85 мг), 0,5 мл водного 1 н. раствора гидроксида натрия и 1 мл тетрагидрофурана перемешивают при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакционную смесь выливают в смесь этилацетата и 0,5 н. хлористо-водородной кислоты. Органический слой отделяют, промывают его водой и рассолом и сушат над сульфатом магния. Растворитель удаляют и остаток подвергают кристаллизации из хлороформа, получая 36 мг 2-[3-(3,4-дихлорбензил)-1,2,3,4-тетрагидро-2,4-дитиоксохиназолин-1-ил]уксусной кислоты. Т.пл. 222-223°C (разлагается).

ИК-спектр (нуджол), см⁻¹: 1710, 1685.

ЯМР-спектр (DMSO дейтерированный), м.д.: 5,54 (2H, шир.синглет); 5,75 (2H, синглет); 7,17-7,60 (5H, мультиплет); 7,88 (1H, триплет, J = 7 Гц); 8,16 (1H, дублет, J = 8 Гц).

Испытание вне организма.

Метод ферментативного анализа.

Используют следующие реагенты, мл:

0,5 М фосфатный буфер (рН 6,2) 0,1; раствор сульфата лития 2,0 М 0,2; предлагаемое соединение (растворено в физиологическом солевом растворе) 0,1; раствор фермента (раствор альдоз-редуктазы, приготовленный, как описано) 0,5; 60 мМ D,L-глицеральдегида 0,05; 2,5 мМ никотинамидадениндинуклеотид фосфата (НАДФ, восстановленная форма) 0,05.

Указанные реагенты смешивают и подвергают взаимодействию при 35°C в течение 2 мин, причем уменьшение количества НАДФ измеряют автоматически анализатором скорости реакции (модель Эл-Кей-Би-8600, торговый знак фирма "Эл-Кей-Би Продуктер Эй.Би"). За единицу ферментативной активности принято изменение степени поглощения на 0,001 в минуту.

Метод приготовления раствора фермента.

Удаляют ядра из глаз кролика и собирают их. Эти хрусталики гомогенизируют с тремя объемами дистиллированной воды при 4°C (все последующие операции также проводят при 4°C) и центрифугируют с ускорением 10 000 G в течение 60 мин. Жидкость над осадком подвергают диализу против 2 л

0,05 М раствора соли, и диализованный раствор используют в качестве раствора фермента.

Результаты испытания представлены в табл. 1. Каждая величина IK_{50} (М) представляет собой концентрацию веществ, при которой активность альдозоредуктазы ингибируется на 50%.

Испытание в организме.

Определяют ингибирующее действие медикамента на накопление сорбитола в седалищном нерве.

Самцам крыс Спрагью-Доулей (возраст 6 нед.) не дают пищи в течение 24 ч и затем превращают их в диабетиков путем внутрибрюшинной инъекции (2 мл/кг) стрептозотоцина (75 мг/кг), растворенного в 0,002 М цитратном буферном растворе (рН 4,5). Через 7 сут после инъекции стрептозотоцина определяют содержание глюкозы в крови, отбирая кровь из хвостовой вены. Крыс с содержанием глюкозы в крови свыше 300 мг/дл используют в качестве животных с диабетом, индуцированным стрептозотоцином. Животных с диабетом произвольно разделяют на две группы А и В.

Медикамент суспендируют в водном 0,5%-ном растворе метилцеллюлозы и вводят перорально каждой крысе в группе А раз в день в течение 5 сут (диабетические крысы, обработанные медикаментом).

Каждой крысе в группе В и нормальным крысам дают носитель - 0,5%-ный водный раствор метилцеллюлозы (необработанные диабетические крысы и контрольные крысы).

Через 6 ч после последнего введения медикамента или носителя животных убивают и определяют аналитически содержание сорбитола в седалищном нерве. Процент ингибирования I накопления сорбитола в седалищном нерве для медикамента рассчитывают следующим образом:

$$I = \left(\frac{S - S_A}{S - K} \right) \times 100,$$

где S - содержание сорбитола в седалищном нерве необработанных диабетических крыс;

S_A - содержание сорбитола в седалищном нерве диабетических крыс, обработанных медикаментом;

K - содержание сорбитола в седалищном нерве контрольных крыс.

Результаты испытания представлены в табл. 2.

Тест на острую токсичность.

Для проведения теста используют 2-[3-(4-бром-2-фторбензил)-7-хлор-1,2,3,4-тетрагидро-2,4-диоксохиназолин-1-ил]уксусную кислоту.

После того, как крысам SD-штамма (одна группа 5 животных) орально ввели 0,5%-ную метилцеллюлозную суспензию, содержащую тестовое соединение, крыс наблюдали в течение 2 нед.

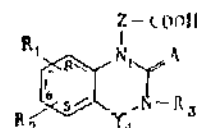
Полученные результаты: $LD_{50} > 1000$ мг/кг. Результаты теста показывают, что тестовое соединение является низкотоксичным.

Таким образом, предлагаемые соединения являются малотоксичными.

Полученные производные хиназолина и их фармацевтически приемлемые соли обладают ингибирующей активностью по отношению к альдозоредуктазе и представляют ценность, например, для терапевтического лечения диабетических осложнений, таких как заживление повреждений и ран роговицы, катаракты, нейропатии, ретинопатии, нефропатии, особенно катаракты и нейропатии.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

Способ получения производных хиназолина общей формулы



где R_1 присоединен к хиназолиновому кольцу в положении 7 или 8 и означает атом водорода, галоген, низший алкокси и CF_3 ;

R_2 присоединен к хиназолиновому кольцу в положении 5 или 6 и означает атом водорода, галогена, низшую алкоксигруппу;

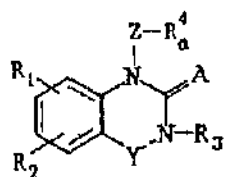
R_3 - нафтил(низший)алкил или фенил(низший)алкил, замещенный одним или двумя заместителями, выбранными из галогена, низшей алкоксигруппы или CF_3 ;

A - атом кислорода или серы;

Y - карбонил, тиокарбонил или сульфонил;

Z - низший алкилен,

или их солей, отличающийся тем, что соединение



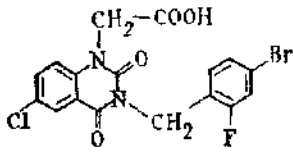
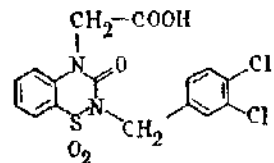
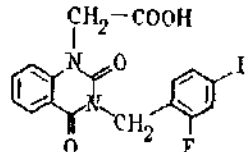
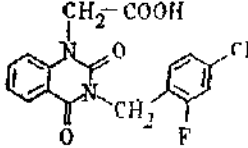
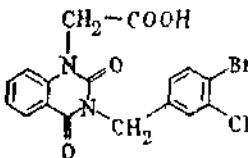
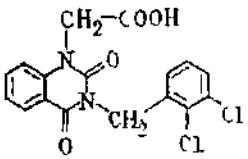
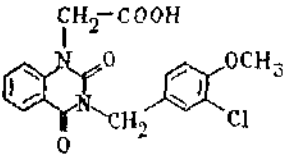
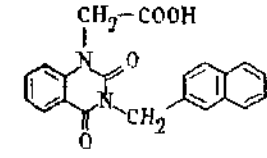
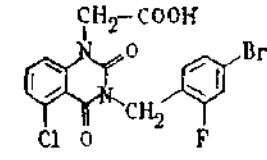
где R_1 , R_2 , R_3 , A, Y и Z имеют указанные значения;

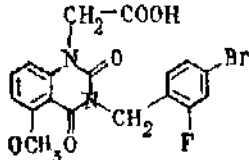
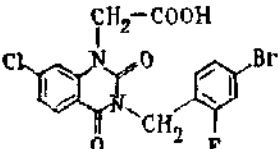
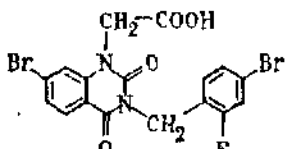
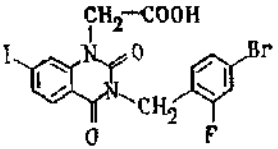
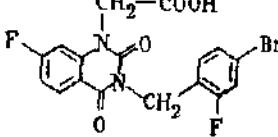
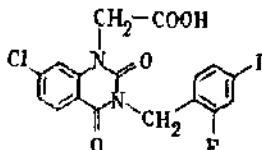
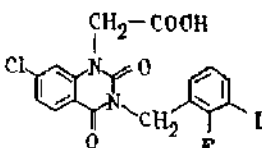
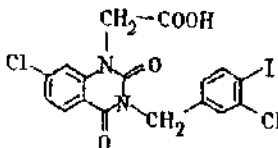
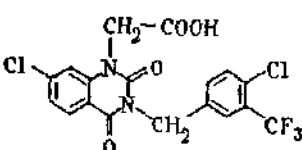
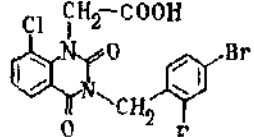
R_4 - защищенная карбоксигруппа, подвергают гидролизу с выделением целевого продукта в свободном виде или в виде соли.

Т а б л и ц а 1
Результаты испытания

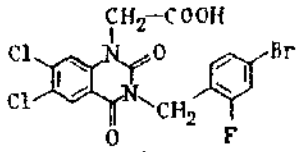
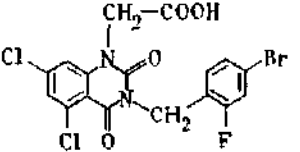
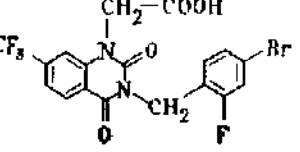
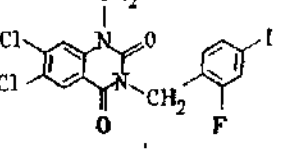
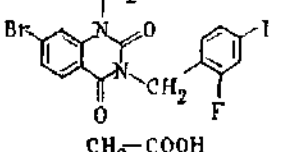
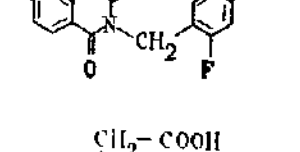
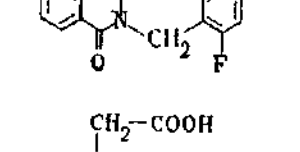
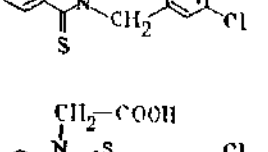
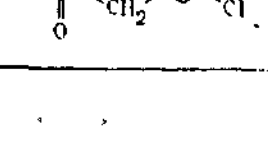
Испытуемое соединение	IC ₅₀ , м	Соединение по примеру
1	2	3
	$5,4 \times 10^{-9}$	1-1
	$4,8 \times 10^{-9}$	1-2
	$1,1 \times 10^{-8}$	1-6
	$2,8 \times 10^{-8}$	1-7
	$8,2 \times 10^{-9}$	1-9
	$1,9 \times 10^{-8}$	1-10
	$5,4 \times 10^{-9}$	1-15
	$6,2 \times 10^{-9}$	1-16

Продолжение табл. 1

1	2	3
	$5,8 \times 10^{-9}$	1-17
	$2,6 \times 10^{-8}$	1-18
	$5,3 \times 10^{-9}$	1-19
	$8,8 \times 10^{-9}$	1-20
	$6,1 \times 10^{-9}$	1-21
	$8,2 \times 10^{-9}$	1-22
	$1,1 \times 10^{-8}$	1-25
	$7,7 \times 10^{-9}$	1-28
	$6,8 \times 10^{-9}$	1-29

1	2	3
	$7,6 \times 10^{-9}$	1-30
	$5,7 \times 10^{-9}$	2
	$3,1 \times 10^{-9}$	4-1
	$4,0 \times 10^{-9}$	4-2
	$2,6 \times 10^{-9}$	4-3
	$2,3 \times 10^{-9}$	4-4
	$4,5 \times 10^{-9}$	4-5
	$2,5 \times 10^{-9}$	4-6
	$5,0 \times 10^{-9}$	4-7
	$3,0 \times 10^{-9}$	4-9

Продолжение табл. 1

1	2	3
	$3,4 \times 10^{-9}$	4-10
	$2,9 \times 10^{-9}$	4-11
	$5,1 \times 10^{-9}$	4-12
	$3,5 \times 10^{-9}$	4-13
	$3,1 \times 10^{-9}$	4-14
	$2,8 \times 10^{-9}$	4-15
	$3,2 \times 10^{-9}$	4-16
	$5,2 \times 10^{-9}$	6
	$1,6 \times 10^{-8}$	5-2

Т а б л и ц а 2

Соединение (ме- дикамент) по примеру	Дозировка, мг/кг	I, %
1-19	32	101
4-1	32	103
2	32	99

Редактор О.Юрковецкая Составитель А.Свиридова
Техред Л.Олийник Корректор А.Обручар

Заказ 2429 Тираж 328 Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г.Ужгород, ул. Гагарина, 101