



Государственный комитет  
СССР  
по делам изобретений  
и открытий

# О П И С А Н И Е ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

(11) 816403

(61) Дополнительный к патенту -

(22) Заявлено 31.10.78 (21) 2679598/23-04

(23) Приоритет - (32) 05.11.77

(31) 46128/77 (33) Великобритания

Опубликовано 23.03.81 Бюллетень № 11

Дата опубликования описания 23.03.81

(51) М. Кл.<sup>3</sup>

С 07 В 413/14//

А 61 К 31/495

(53) УДК 547.856.  
.1.07(088.8)

(72) Автор  
изобретения

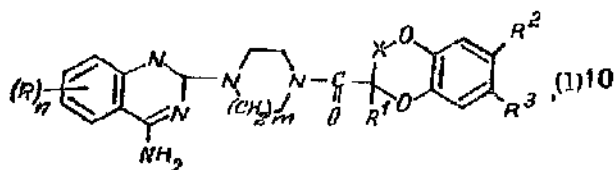
Иностранец  
Саймон Фрейзер Кэмпбелл  
(Великобритания)

(71) Заявитель

Иностранная фирма  
"Пфайзер Корпорейшн"  
(Панама)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ 4-АМИНО-2-(ПИПЕРАЗИН-1-ИЛ)-ИЛИ 4-АМИНО-2-(ГОМОПИПЕРАЗИН-1-ИЛ)ХИНАЗОЛИНА ИЛИ ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМЫХ СОЛЕЙ С КИСЛОТАМИ

Изобретение относится к способу получения новых производных хиначолина, а именно производных 4-амино-2-(пиперазин-1-ил)- или 4-амино-2-(гомопиперазин-1-ил)хиначолина общей формулы



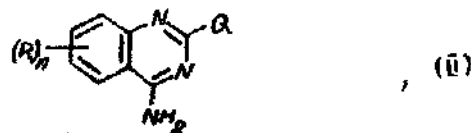
где  $(R)_n$  - 6,7-ди-(низший алкокси)- или 6,7,8-три-(низший алкокси),  $n$  равно 1 или 2,  $X$  - обозначает группу  $-CH_2R^1$ , в которой  $R^1$  - атом водорода или метил,  $R^2$  и  $R^3$  одинаковы или различны и обозначают каждый атом водорода или атом хлора, или их фармацевтически приемлемых солей с кислотами, которые могут найти применение в химико-фармацевтической промышленности.

Известно взаимодействие пиперазина с галогенуглеводородами [1].

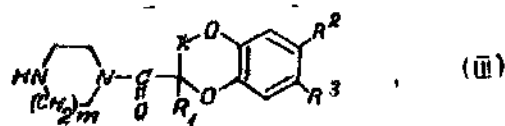
Цель изобретения - разработка, на основе известного метода, способа получения новых производных хиначолина,

обладающих ценными фармакологическими свойствами.

Поставленная цель достигается тем, что в способе получения соединений общей формулы I хиначолин общей формулы



где значения  $(R)_n$  приведены выше,  $Q$  - атомы хлора, брома или иода, подвергают взаимодействию с пиперазином или гомопиперазином общей формулы

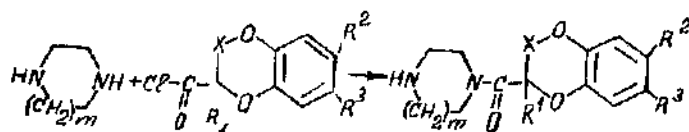


где значения  $R^2, R^3, X$  и  $n$  приведены выше, и целевой продукт выделяют в свободном виде или в виде фармацевтически приемлемой соли с кислотой.

Под фармацевтически приемлемыми солями соединений общей формулы I подразумевают их хлоргидрат, бром-

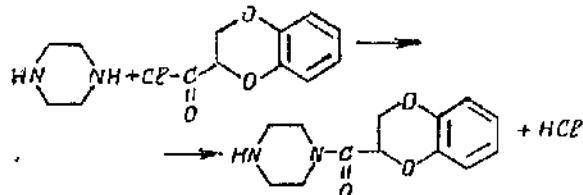
гидрат, сульфат или бисульфат, фосфат или кислый фосфат, ацетат, малеат, фумарат, сукцинат, лактат, тартрат, цитрат, глюконат, сахарат или *n*-толуолсульфонат.

Исходные соединения общих формул II или III получают известными приемами, например, промежуточные соединения общей формулы III получают по схеме



Целевые продукты обладают противо- 10 гипертанической активностью и могут быть применены в качестве лекарственных препаратов либо стоматическим, либо внутривенным способами. Причем, при стоматическом использовании доза составляет примерно от 1 до 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 предполагается, что доза должна составлять от 1/5 до 1/10 ежедневной дозы при стоматическом применении.

Препарат 1. N-(1,4-бензодиоксан-2-карбонил)пиперазин



Суспензия пиперазина (11,88 г) и ацетата натрия (20,30 г) в смеси воды (70 мл) и ацетона (95 г) перемешивается при 10-15°C, а затем добавляют концентрированную соляную кислоту (примерно 35 мл) до тех пор, пока величина pH не достигнет 1,5. Затем по каплям добавляют 1,4-бензодиоксан-2-карбонилхлорид (31,0 г) и гидрат окиси натрия (5н., примерно 45 мл), при этом поддерживают температуру 10-15°C, с помощью гидрата окиси натрия величину pH поддерживают на уровне 1,7-2,2. После того как процесс добавления завершен, величину pH доводят до 2,0 добавлением гидрата окиси натрия, а затем суспензию перемешивают еще в течение 30 мин. Затем в нее добавляют воду до тех пор, пока не будет получен однородный раствор, ацетон удаляют под вакуумом, а водный остаток экстрагируют хлороформом (3х200 мл). Далее основность водной фазы доводят до pH 8-9 при помощи гидрата окиси натрия (5 н раствор), вновь экстрагируют хлороформом (3х200 мл) и экстракты промывают водой, сушат над сульфатом натрия и выпаривают под вакуумом. Масляный остаток растворяют в этилацетате, обрабатывают раствором хлористого водорода, в эфире выпаривают под вакуумом, а твердый остаток растирают с простым эфиром, затем

перекристаллизовывают из метанола, в результате чего получают N-(1,4-бензодиоксан-2-карбонил)пиперазин хлоргидрат (4,85 г) с точкой плавления 265-267°C.

15 Найдено, %: С 54,6, Н 5,5, N 9,7.  
C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>HCl.  
Вычислено, %: С 54,8, Н 6,0, N 9,8.

20 П р и м е р 1. 4-Амино-2-[4-(1,4-бензодиоксан-2-карбонил)пиперазин-1-ил]-6,7-диметоксикиназолин хлоргидрат.

4-Амино-2-хлор-6,7-диметоксикиназолин (140 г) и N-(1,4-бензодиоксан-2-карбонил) пиперазин (150 г) перемешивают при температуре кипения в *n*-бутаноле (2 л) в течение 3,5 ч. Смесь охлаждают до 80°C, твердый продукт фильтруют, промывают холодным *n*-бутанолом (2х250 мл) и сушат. Неочищенный продукт растворяют в горячем (80°C) диметилформамиде (530 мл) и воде (130 мл), фильтруют, концентрируют под вакуумом до объема примерно 300 мл, затем охлаждают и добавляют простой эфир (1,8 л). Полученный осадок фильтруют и промывают простым эфиром, в результате чего получают 4-амино-2-[4-(1,4-бензодиоксан-2-карбонил)пиперазин-1-ил]-6,7-диметоксикиназолин хлоргидрат (215 г), температура плавления 289-290°C.

35 Найдено, %: С 56,9, Н 5,4, N 14,4.  
C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>.  
Вычислено, %: С 56,5, Н 5,4, N 14,4.

40 П р и м е р 2. 4-Амино-2-[4-(1,4-бензодиоксан-2-карбонил)пиперазин-1-ил]-6,7,8-триметоксикиназолин.

4-Амино-2-хлор-6,7,8-триметоксикиназолин (1 г) и N-(1,4-бензодиоксан-2-карбонил)пиперазин (1,168 г) нагревают до кипения в *n*-бутаноле (67 мл) с триэтиламин (1,87 г); эту температуру поддерживают в течение 24 ч. Далее в смесь добавляют N-(1,4-бензодиоксан-2-карбонил)пиперазин (0,026 г) и смесь кипятят еще в течение 30 ч. Затем бутанол отгоняют под вакуумом, а к остатку прибавляют водный раствор карбоната натрия и хлороформ. Комбинированные экстракты хлороформа промывают водой, сушат (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривают под вакуумом, в результате чего образуется

твердый остаток (3,4 г), который растворяют в минимальном количестве диметилформамида, а затем выдерживают в течение 12 ч при 0°C. Затем в смесь добавляется простой эфир и мутный раствор охлаждают, в результате чего получают 4-амино-2-[4-(1,4-бензодиоксан-2-карбонил)пиперазин-1-ил]-6,7,8-триметоксихиназолин (0,58 г), температура плавления 269-271°C.

Найдено, %: С 59,3, Н 5,6, N 14,1.

$C_{24}H_{27}N_5O_6$ .

Вычислено, %: С 59,9, Н 5,7, N 14,6.

Пример 3. 4-Амино-2-[4-(1,4-бензодиоксан-2-карбонил)пиперазин-1-ил]-6,7-дизетоксихиназолин.

4-Амино-2-хлор-6,7-дизетоксихиназолин (0,33 г) и N-(1,4-бензодиоксан-2-карбонил)пиперазин (0,32) нагревают при кипении в н-бутаноле (30 мл) в течение 12 ч. Далее растворитель отгоняют под вакуумом и к полученному осадку прибавляют раствор карбоната натрия и хлороформ. Комбинированные экстракты хлороформа промывают водой, сушат над сульфатом натрия, выпаривают под вакуумом, а остаток подвергают хроматографии на силикагеле (70 г) с использованием смеси хлороформ/метанол (0,5%) в качестве элюента. Одинаковые фракции соединяют, выпаривают под вакуумом, затем снова растворяют в смеси хлороформ/метанол и обрабатывают эфирным раствором хлористого водорода. Далее раствор выгараивают под вакуумом, а остаток перекристаллизовывают из изопропанола, в результате чего получают 4-амино-2-[4-(1,4-бензодиоксан-2-карбонил)пиперазин-1-ил]-6,7-дизетоксихиназолин хлоргидрат 2,5 гид-

рат (0,19 г), точка плавления 180-184°C (разлож.).

Результаты анализа.

Найдено, %: С 53,3, Н 5,5, N 12,2

$C_{25}H_{29}N_5O_5 \cdot HCl \cdot 2,1/2 H_2O$

Вычислено, %: С 53,5, Н 6,3,

N 12,5.

Пример 4. 4-Амино-2-[4-(1,4-бензодиоксан-2-карбонил)гомопиперазин-1-ил]-6,7-диметоксихиназолин.

4-Амино-2-хлор-6,7-диметоксихиназолин (1,58 г) и N-(1,4-бензодиоксан-2-карбонил)гомопиперазин (2,0 г) кипятят в н-бутаноле (114 мл) в течение 60 ч. Далее смесь охлаждают, бутанол отгоняют под вакуумом, твердый остаток растирают с простым эфиром, растворяют в горячем метаноле, фильтруют и охлаждают. Твердый продукт фильтруют, а оставшийся раствор выпаривают под вакуумом, твердый остаток растворяют в горячем изопропаноле, раствор охлаждают, осадок фильтруют и фильтрат вновь выпаривают под вакуумом. Полученный осадок соединяют с первоначальным твердым продуктом, обрабатывают холодным метанолом и перекристаллизовывают из этанола, в результате чего получают 4-амино-2-[4-(1,4-бензодиоксан-2-карбонил)гомопиперазин-1-ил]-6,7-диметоксихиназолин хлоргидрат (0,57 г) с 250-251°C.

Результаты анализа.

Найдено, %: С 57,2, Н 5,4,

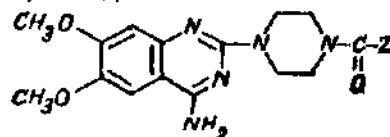
N 13,8.

$C_{24}H_{27}N_5O_5 \cdot HCl$ .

Вычислено, %: С 57,4, Н 5,6,

N 14,0.

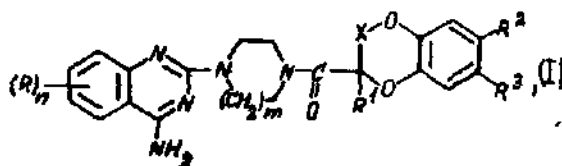
Аналогично примеру 1 получают соединения приведенные в таблице.



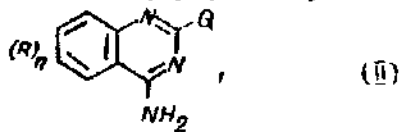
Z	Выделенная форма	Результаты анализа, % (теоретические значения в скобках)		
		С	Н	N
	Гемигидрат 242-243°C	52,5 (52,2)	4,3 (4,6)	13,2 (13,2)
	Хлоргидрат, гидрат 214-215°C	54,0 (53,6)	5,5 (6,0)	12,7 (13,0)

Формула изобретения

Способ получения производных 4-амино-2-(пиперазин-1-ил)- или 4-амино-2-(гомопиперазин-1-ил)хиназолина общей формулы

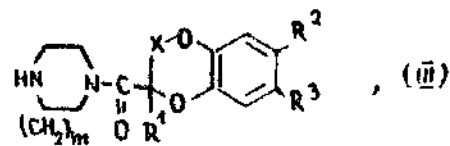


где  $(R)_n$  - 6,7-ди- (низший алкокси) или 6,7,8 - три - (низший алкокси),  $n$  равно 1 или 2,  $X$  - означает группу  $-CH_2R^1$ , в которой  $R^1$  - атом водорода или метил;  $R^2$  и  $R^3$  одинаковы или различны и обозначают каждый атом водорода или атом хлора, или их фармацевтически приемлемых солей с кислотами, отличающийся тем, что хиразолин общей формулы



где значения  $(R)_n$  приведены выше,  $Q$  - атомы хлора, брома или йода, подвергают взаимодействию с пиперази-

ном или гомопиперазином общей формулы



где значения  $R^2, R^3, X$  и  $m$  приведены выше, и целевой продукт выделяют в свободном виде или в виде фармацевтически приемлемой соли с кислотой.

Источники информации, принятые во внимание при экспертизе

1. Гетероциклические соединения. Под.ред. Р. Эльдерфилда, М., 1960, т.6, с. 349.

Составитель Ж. Сергеева

Редактор С. Патрушева Техред Т.Маточка Корректор М. Демчик

Заказ 1058/94 Тираж 443 Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР  
по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

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