

(19) **KG** (11) **146** (13) **C2**

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ
к патенту Кыргызской Республики

(21) 4831923/SU

(22) 24.12.1990

(31) А 2991/88

(32) 06.12.1988

(33) АТ

(46) 01.10.1996, Бюл. №2, 1997

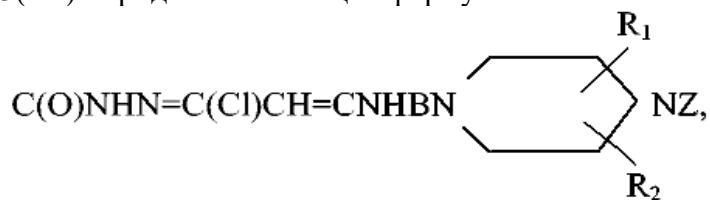
(71)(73) Хафслунд Никомед Фарма АТ, АТ

(72) Хайнц Блашке, Хаймо Штойсниг, Харальд Феллиер, Рита Энценхофер, АТ

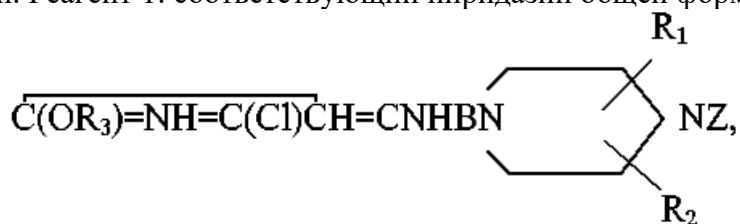
(56) Патент ФРГ №1942405, кл. C12P 7/01, 1970

(54) Способ получения пиперазинилалкил-3(2Н)-пиридазинонов или их фармацевтически приемлемых солей

(57) Использование изобретения: в качестве галеновых препаратов при высоком кровяном давлении и при заболеваниях сердца в медицине. Сущность изобретения: продукт пиперазинилалкил-3(2Н) пиридазиноны общей формулы

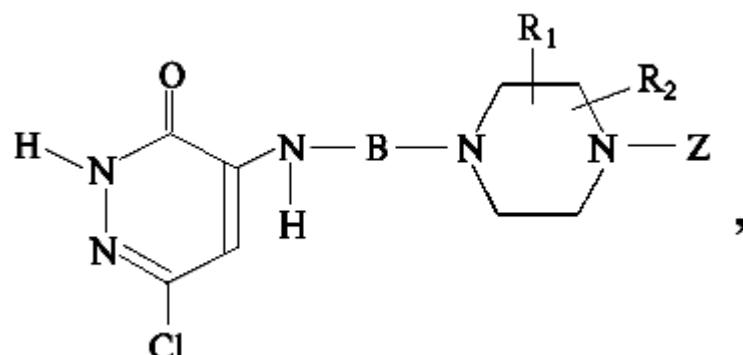


где R_1 и R_2 - одинаковые или различные и означают Н или $\text{C}_1\text{-C}_6$ - алкил; В- $\text{C}_1\text{-C}_6$ - алкил, Z - незамещенный или одно- или двузамещенный $\text{C}_1\text{-C}_4$ - алкилом, $\text{C}_1\text{-C}_4$ - алcoxси, трифторметилом, галогеном или нитрогруппой фенил, или их фармацевтически приемлемых солей. Реагент 1: соответствующий пиридин общей формулы



где значения радикалов указаны выше, а $\text{R}_3\text{-C}_1\text{-C}_6$ - алкил. Реагент 2: вода. Условия реакции: в кислой среде.

Изобретение относится к азотсодержащих гетероциклическим соединениям, конкретно, к способу получения новых пиперази-нилалкил-3(2H) пиридазинонов общей формулы 1



где R_1 и R_2 - одинаковые или различные и означают Н или C_1 - C_6 -алкил;

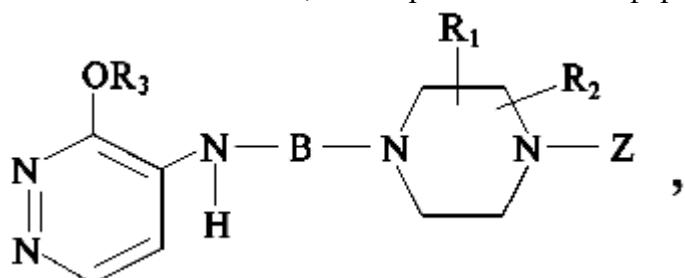
B - C_1 - C_6 -алкилен,

Z - незамещенный или одно- или двузамещенный C_1 - C_4 алкилом, C_1 - C_4 алкооксилом, трифторметилом, галогеном или нитрогруппой фенил, или их фармацевтически приемлемых солей, обладающих сродством к альфа₁-адренорецепторам, и которые могут в качестве галеновых препаратов использоваться при высоком кровяном давлении и при заболеваниях сердца в медицине.

Известно, что блокаторы альфа₁ рецепторов можно применять как понижающие кровяное давление средства. Так, например, известны арилзамещенные пиперазинилпропиленаминоурацилы, которые понижают кровяное давление и блокируют эффект повышения кровяного давления, вызванный адреналином и норадреналином у крысы с пункцией спинного мозга [1].

Целью изобретения является создание на основе известных методов, способа получения новых производных пиперазинилалкил-3(2H)-пиридазинонов общей формулы 1 или их фармацевтически приемлемых солей, обладающих сродством к альфа₁-адренорецепторам, а именно, в моделях в пробирке показывают торможение периферических альфа-рецепторов (альфа-адренорецепторов), а также обладают действием на центральных 5HT-1 A-рецепторах.

Поставленная цель достигается тем, что пиридазин общей формулы II



где R_3 - C_1 - C_6 -алкил, а R_1 - R_2 , B и Z указаны выше, переводят в соответствующий 3(2H)-пиридазин расщеплением простого эфира кислотой.

Фармацевтически приемлемыми солями являются, например, соли с неорганическими кислотами, как например, соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота, фосфорная кислота или азотная кислота, или с органическими кислотами, как лимонная кислота, винная кислота, малеиновая кислота, фумаровая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, метансульфокислота, аминосульфокислота, уксусная кислота, бензойная кислота и т.п.

Примененные в качестве исходных веществ пиридазоны известны или могут получаться известными методами. Так получают: 4,5-дихлор-3(2H)-пиридазинон и 4,5-дихлор-2-метил-3(2H)-пиридазинон конденсацией мукохлористой кислоты с гидразином или метилгидразином, далее 4,5-дихлор-2-окси-этил-3(2H)-пиридазинон и 4,5-дихлор-2-диэтиламиноэтил-3(2H)-пиридазинон как соединение-аналог к 4,5-дихлор-2-

диметиламиноэтил-3(2Н)-пиридинону в аналогичной реакции. Примененные в качестве исходных веществ производные пиперазинилалкила известны или их можно получать аналогично известным методам. Так, производные 4-арил- и 4-гетероарил-пиперазина, которые в положении 1 несут цианалкильный остаток, можно восстанавливать катализитическим гидрированием до требуемых производных аминоалкилпиперазина.

Пиридины формулы II можно получать по указанному в примере 1 методу.

Соединения общей формулы 1 можно применять в медикаментах, один или в смеси с другими активными веществами в форме обычных галеновых препаратов, при высоком кровяном давлении и при заболеваниях сердца. Указанные соединения обладают низкой токсичностью.

Соединения формулы 1 предназначены для лечения людей и их можно назначать обычным способом, как например, орально или парентерально. Предпочтительно их назначают орально, причем суточная доза составляет около 0.015-15 мг/кг массы тела, предпочтительно 0.15-1.5 мг/кг массы тела. При внутривенном приеме суточная доза составляет приблизительно от 1.5 до 1500 мкг/кг веса тела, предпочтительно около 15-150 мкг/кг веса тела. Однако лечащий врач, в зависимости от общего состояния и от возраста пациента, соответствующего вещества формулы 1, вида болезни и вида рецептуры, может предписывать также дозы выше или ниже.

Соединения формулы 1 можно назначать по отдельности или в сочетании с другими фармацевтически активными веществами, причем содержание соединение формулы 1 составляет приблизительно между 0.1 и 99 %. В общем фармацевтически активные соединения находятся в смеси с подходящими инертными вспомогательными веществами и/или носителями или разбавителями, как например, не вызывающие опасений в фармацевтике растворители, желатина, гуммиарабик, молочный сахар, крахмал, стеарат магния, тальк, растительные масла, полиалкиленгликоль, вазелин и т.п.

Фармацевтические препараты могут существовать в твердой форме, например, как таблетки, драже, свечи, капсулы и т.п., в полутвердой форме, например, как мази или в жидкой форме, например, как растворы, суспензии или эмульсий. В случае необходимости их стерилизуют и они содержат вспомогательные вещества, как консерванты, стабилизаторы или эмульгаторы, соли для изменения осмотического давления и т.п.

В частности, фармацевтические препараты могут содержать соединения по изобретению в комбинации с другими терапевтически ценными веществами.

Пример 1. 6-Хлор-4-[(4-{4-(2-метоксифенил)пиперазинил-1} бутил) амино]-3(2Н)-пиридинон.

4.00 г (0.00985 мол) 6-хлор-3-метокси-4-{{4-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1)бутил}амино} пиридинина растворяют в 40 мл ледяной уксусной кислоты и смешивают с 40 мл 63 %-ной НВр. Кипятят 2 ч при флегме, смешивают с 200 мл воды, нейтрализуют с 30 %-ной КОН до рН и отсасывают осажденное вещество и хорошо промывают водой. Получают 3.85 г (99.7 % от теории) 6-хлор-4-{{4-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1)бутил}амино}-3(2Н)-пиридинона, очищают перекристаллизацией из этанола при добавке угля, сразу добавляют к раствору соляной кислоты в этаноле и получают 3.26 г (68.7 % от теории) чистого дигидрохлорида, т.пл. 247-252°C; С 47.2 %, Н 6.0 %, Cl (весь) 21.9 %, Cl - 14.6 %, 14.4 %, O 10.0 %.

Необходимые для осуществления приведенного примера исходные соединения получают, как указано ниже.

6-Хлор-3-метокси-4-{{4-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1)бутил} амино} пиридинин.

3.28 г (0.008 мол) 3,6-дихлор-{{4-(4-(2-метоксифенил)-1-пиперазинил)бутил} амино} пиридинина и 0.32 г (0.008 мол) метилата натрия перемешивают в 150 мл метанола 144 ч при 50°C. Затем сгущают в вакууме, растворяют остаток в хлороформе и экстрагируют путем встряхивания с водой. Выпаривают растворитель, растворяют в

простом эфире, фильтруют до прозрачного состояния и осаждают при помощи эфирного раствора HCl гидрохлорид 6-хлор-3-метокси-4-{[4-(4-(2-метоксифенил) пiperазинил-1)бутил]амино} пиридазина, 3.14 эквивалентна HCl) с т.пл. 139-150°C; выход: 91.1 % от теории.

3,6-Дихлор-4-{[4-(4-(2-метоксифенил)пiperазинил-1)бутил]амино}пиридазин.

9.25 г (0.050 мол) 3,4,6-трихлорпиридазина перемешивают с 6.90 г (0.050 мол) безводного измельченного в порошок карбоната калия и с 13.15 г (0.050 мол) 1-(4-аминобутил)-4-(2-метоксифенил) пiperазина в 1350 мл сухого ацетонитрила 96 ч при комнатной температуре. Затем отсасывают и сгущают фильтрат в вакууме. Остаток поглощают этанолом и осаждают при помощи эфирного раствора, HCl тригидрохлорид 3,6-дихло-4-{(4-(4-(2-метоксифенил) пiperазинил-1)бутил]амино}пиридазина с точкой плавления: 155-170°C; выход: 54.2 % от теории.

Аналогичным образом получают нижеследующие соединения: 6-хлор-4-{[2-(4-(2-метоксифенил)пiperазинил-1)этил]амино}-3(2H)-пиридазинон

соль: 2.1; HCl; сольват: 1.16 H₂O

Т.пл. 241-247°C;

выход: 86.8 % от теории

Вычислено, %: C 44.26; H 5.77; Cl 23.82; Cl 16.14; N 15.18; O 10.96.

Найдено, %: C 44.6; H 5.3; Cl 23.7; Cl 16.1; H 15.1; O 10.9.

2-Метил-6-хлор-4-{[2-(4-(2-метоксифенил)пiperазинил-1)этил]амино}-3(2H)-пиридазинон.

Соль: 2.0 HCl; сольват: 0.05 H₂O

Т.пл. 233-237°C

Выход: 63.0 % от теории.

Вычислено, %: C 47.79; H 5.82; Cl 23.67; Cl 15.83; N 15.48; O 7.24.

Найдено, %: C 47.8; H 5.8; Cl 23.5; Cl 15.8; N 15.4; O 7.2.

6-Хлор-4-{[2-(4-(2-изопропоксифенил) пiperазинил-1)этил] амино)-3 (2H)-пиридазинон.

Соль: 1.0 HBr; сольват: 0.3 H₂O.

Т.пл. 230-295°C, перекристаллизация: этанол.

Выход: 12.7 % от теории.

Вычислено, %: C 47.72; H 5.82; Cl 7.41; N 14.64; O 7.70; Br 16.71.

Найдено, %: C 48.1; H 6.0; Cl 6.6; N 14.6; O 8.0. Br 16.7.

Ультрафиолет: растворитель 1 и HCl, 210 (4.48), 234 (S, 4.08), 246 (S, 3.94), 288 (4.13), 309 (S, 3.82).

6-Хлор-4-{[3-(4-(2-метоксифенил)пiperазинил-1)пропил]амино}-3(2H)-пиридазинон.

Соль: 2.0 HCl; сольват: 0.35 H₂O

Т.пл. 267-275°C;

Выход: 88.1 % от теории.

Вычислено, %: C 47.3; H 5.89; Cl 23.27; Cl 15.51; N 15.32; O 8.23.

Найдено, %: C 47.2; H 5.8; Cl 23.1; Cl 15.5; N 15.3; O 8.2.

6-Хлор-4-{[3 -(4- {2-метокси-4-метилфенил)пiperазинил-1 })пропил] амино} -3 (2H)-пиридазинон.

Соль: 2.0 HBr, сольват: 3.5 H₂O.

Т.пл. 191-195°C, перекристаллизация: этанол.

Выход: 81.3 % от теории.

Вычислено, %: C 37.08; H 5.72; Cl 5.75; N 11.35; O 14.27; Br 25.91.

Найдено, %: C 37.3; H 5.2; Cl 5.5; N 11.4; O 14.7; Br 25.9.

Ультрафиолет: растворитель: 0.1 и HCl, 206 (4.6), 226 (S, 4.19), 288 (4.28), 09 (S 4.03).

2-Метил-6-хлор-{3-[4-(4-(2-этоксифенил) пiperазинил-1)пропил] амино}-3(2H)-

пиридинон.

Соль: 2.0 HCl.

Т.пл. 211-215°C; выход: 7.9 % от теории.

Вычислено, %: C 50.17; H 6.32; Cl 22.21; Cl 14.81; N 14.63; O 6.68;

Найдено, %: C 50.3; H 6.4; Cl 21.9; Cl 14.6; N 14.5; O 7.1.

6-Хлор-2-метил-4-{{3-(4-(2-метоксифенил)пiperазинил-1)пропил}амино}-3(2H)-пиридинон.

Соль: 2.0 HCl.

Т.пл. 218-229°C.

Выход: 14.5 % от теории.

Вычислено, %: C 47.62; H 6.23; Cl 22.19; Cl 14.80; N 14.61; O 9.35.

Найдено, %: C 47.1; H 6.0; Cl 22.7; Cl 15.0; N 14.7; O 9.5.

6-Хлор-2-этил-4-{{[3-(4-(2-метоксифенил)пiperазинил-1)пропил]амино}-3(2H)-пиридинон.

Соль: 2.0 HCl; сольват: 0.35 H₂O

Т.пл. 202-207°C.

Выход: 30.6 % от теории.

Вычислено, %: C 49.51; H 6.38; Cl 21.92; Cl 14.62; N 14.44; O 07.75.

Найдено, %: C 49.4; H 6.4; Cl 21.8; Cl 14.6; N 14.3; O 7.7.

6-Хлор-2-оксиэтил-4-{{[3-(4-(2-метоксифенил)пiperазинил-1)пропил]амино}-3(2H)-пиридинон.

Соль: 2.0 HCl; сольват: 1.0 H₂O

Т.пл. 168-175°C.

Выход: 25.8 % от теории.

Вычислено: C 46.84; H 6.29; Cl 20.74; Cl 13.83; N 13.66.

Найдено, %: C 47.5; H 5.8; Cl 20.5; Cl 13.9; N 13.5.

Пример А. Определение сродства соединений формулы 1 к альфа₁ – адреноцепторам.

Сродство соединений общей формулы 1 к альфа₁-адrenoценторам определяли по методу, описанному R.S. Williams, D.F. Dukes и J. Cardiovasc. Pharmacol. 3, 522-531 (1981). По этому методу измеряют конкретное вытеснение насыщенного тритием працозина (2-(4-(2-фуроил)-1-пiperазинил)-4-амино-6,7-диметоксихиназолина) на сердечных мембранах тест-веществами и определяют как IC₅₀ (торможение концентрации 50 %) ту концентрацию, которая вызывает 50 %-ное торможение специфической связи насыщенного тритием працозина на альфа₁-адrenoценторах в сердечных мембранах крыс.

Из IC₅₀-величин определяли независимые от концентрации константы ингибиторов K_i-альфа в соответствии с данными Y.Cheng и H.W. Prusoff в Blochem. Pharmacol., 22. 3099-2108 (1973).

Результаты этих исследований приведены ниже.

Константы торможения на альфа₁-адrenoценторе (K_i):

6-хлор-2-метил-4-{{[3-(4-(2-метоксифенил)пiperазинил-1)пропил]амино}-3(2H)-пиридинон.

K_i=11.0

6-хлор-2-этил-4-{{[3-(4-(2-метоксифенил)пiperазинил-1)пропил]амино}-3(2H)-пиридинон

K_i = 8.0;

6-хлор-4-{{[4-(4-(2-метоксифенил)пiperазинил-1)бутил]амино}-3(2H)-пиридинон

K_i = 3.34;

6-хлор-4-{{[2-(4-(2-метоксифенил)пiperазинил-1)этил]амино}-3(2H)-пиридинон

K_i=12.8;

2-метил-6-хлор-4-{{[2-(4-(2-метоксифенил)пiperазинил-1)этил]амино}-3(2H)-пиридинон

$K_i = 5.63$;

6-хлор-4- {[2-(4-(2-изопропоксифенил) пиперазинил-1-этил) амино} -3(2H)-пиридазинон

$K_i = 10.0$;

6-хлор-4- {[3-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) пропил] амино} -3(2H)-пиридазинон

$K_i = 11.0$;

6-хлор-4- {13-(2-метокси-4-метилфенил)пиперазинил-1) пропил] амино} -3(2H)-пиридазинон

$K_i = 7.49$;

2-метил-6-хлор-3- {[3-(4-(2-этоксифенил)пиперазинил-1)пропил]амино} -3(2H)-пиридазинон

$K_i = 6.5$;

6-хлор-2-оксиэтил-4- {[3-(4-(2-метоксифенил)пиперазинил-1) пропил]амино} -3(2H)-пиридазинон

$K_i = 9.6$;

Сравнительное вещество:

6-(2-[4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) пропил] амино} - 1,3-диметилурацил (Урапидил)

$K_i = 110.0$;

Пример В. Определение сродства соединений формулы 1 к 5-HT-1A-рецепторам.

Сродство соединений общей формулы 1 к 5-HT-1A-рецепторам определяли по методу, описанному H. Gozlan., S. Elmestlkawy, L. Pichat, J. Glowinski и M. Hamon в Nature, 306, 140-142 (1983). По этому методу измеряют конкретное вытеснение насыщенного тритием 8-OH-DPAT (8-окси-(ди-п-пропиламино) тетралина) на сердечных мембранах крысы тест-веществами и определяют как IC_{50} (торможение концентрации 50 %) ту концентрацию, которая вызывает 50 %-ное торможение специфической связи насыщенного тритием 8-OH-DPAT на 5-HT-1A-рецепторах в сердечных мембранах крысы.

Из IC_{50} -величин определяли независимые от концентрации константы ингибиторов K_i -альфа₁ и K_i -5HT-1A в соответствии с данными Y. Cheng и H.W. Prusoff в Biochem. Pharmacol, 22, 3099-3108 (1973).

Результаты этих исследований указаны ниже:

Константы торможения на 5-HT-1A-рецепторе (K_i):

6-хлор-2-метил-4- {[3-(4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1)пропил] амино} - 3(2H)-пиридазинон.

$K_i = 46.6$;

2-метил-6-хлор-4- {[2-(4-(2-метоксифенил)пиперазинил-1)этил] амино} -3(2H)-пиридазинон.

$K_i = 28.4$;

Сравнительное вещество:

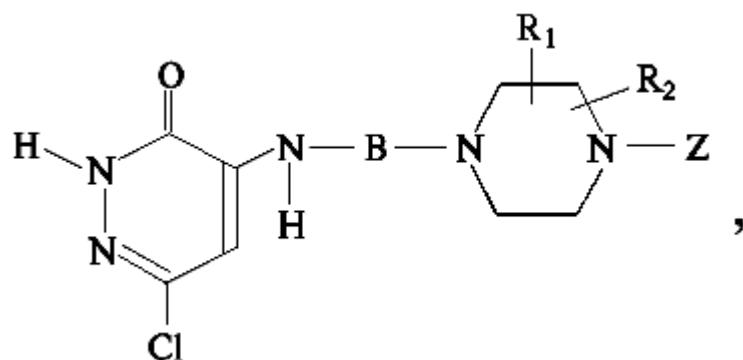
6-{3-[4-(2-метоксифенил) пиперазинил-1) пропил) амино} -1,3-диметилурацил (Урапидил).

$K_i = 93.1$.

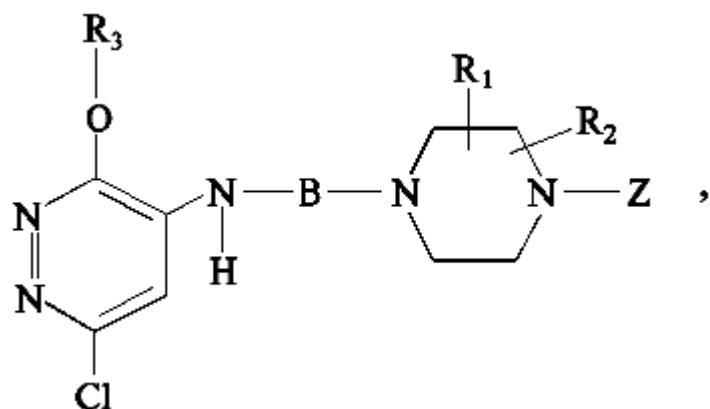
Таким образом, предложен способ получения соединений общей формулы 1, обладающих полезными фармакологическими свойствами.

Формула изобретения

Способ получения пиперазинилалкил-3(2H)-пиридазинонов общей формулы I



где R_1 и R_2 - одинаковые или различные и означают H или C_1-C_6 - алкил, B - C_1-C_6 - алкилен, Z = незамещенный или одно- или двузамещенный C_1-C_4 -алкилом, C_1-C_4 - алcoxилом, трифторметилом, галогеном или нитрогруппой фенил, или их фармацевтически приемлемых солей, отличающейся тем, что пиридин общей формулы



где $R_3-C_1-C_6$ - алкил, а R_1 , R_2 , B и Z указаны выше, путем расщепления простого эфира кислотой переводят в соответствующий 3(2H)-пиридинон.

Ответственный за выпуск

Ногай С.А.

Кыргызпатент, 720021, г. Бишкек, ул. Московская, 62, тел.: (312) 68 08 19, 68 16 41, факс: (312) 68 17 03