



Ausschliessungspatent

Erteilt gemäss § 5 Absatz 1 des Aenderungsgesetzes
zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

1576 14

Int.Cl.³

3(51) C 07 D403/14

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veroeffentlicht

(21) AP C 07 D/ 2285 898
(31) P3011809.3

(22) 25.03.81
(32) 27.03.80

(44) 24.11.82
(33) DE

(71) CASSELLA AG, FRANKFURT AM MAIN;DE;
(72) BENDER, HEINZ,DR.;DE;RAABE, THOMAS,DR.;DE;BOHN, HELMUT,DR.;AT;MARTORANA, PIERO,DR.;IT;
(73) CASSELLA AG, FRANKFURT/MAIN;DE;
(74) INTERN. PAT.-BUERO BERLIN, 1020 BERLIN, WALLSTR. 23/24

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON PYRIMIDYL-CHINAZOLINEN

(57) Bei dem Verfahren zur Herstellung von Pyrimidyl-chinazolinen der Formel I und ihrer Saeureadditionssalze, worin R¹ und R² Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 6 C Atomen, Alkenyl mit 2 bis 6 C Atomen, Cycloalkyl mit 5 bis 7 C Atomen, R³ Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 6 C Atomen, Alkenyl mit 2 bis 6 C Atomen, Phenyl, Alkylphenyl mit 1 bis 4 C Atomen im Alkylrest, Halogen, Nitro, Amino, Alkylcarbonylamino mit 1 bis 6 C-Atomen im Alkylrest, Phenylcarbonylamino oder Formyl bedeuten, wird a) eine Verbindung der Formel II, wobei X einen Merkaptoest oder ein Halogenatom mit einer Verbindung der Formel III oder b) das 2-Piperazinyl-4-amino-6,7-dimethoxy-chinazolin mit einer Verbindung der Formel V, worin Hal ein Halogenatom bedeutet, umgesetzt, oder c) in eine Verbindung der Formel VI der Substituent R³ in 5-Stellung des Pyrimidindion-Kerns eingefuehrt wird. - Formeln I, II, III, V und VI -

228589 8

- 1 -

14. 7. 1981
AP G07D/228 589/8
58 719/11

Verfahren zur Herstellung von Pyrimidyl-chinazolinen

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Pyrimidyl-chinazolinen.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften, insbesondere stark ausgeprägte blutdrucksenkende Wirkung. Sie werden angewandt als Arzneimittel, insbesondere zur Behandlung von Hypertension.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Aus der US-PS 3 511 836 sind ähnlich gebaute Verbindungen bekannt, deren pharmakologische Wirkungen aber denen der erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen deutlich unterlegen sind.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung neuer Pyrimidyl-chinazoline mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, insbesondere blutdrucksenkender Wirkung.

Darlegung des Wesens der Erfindung

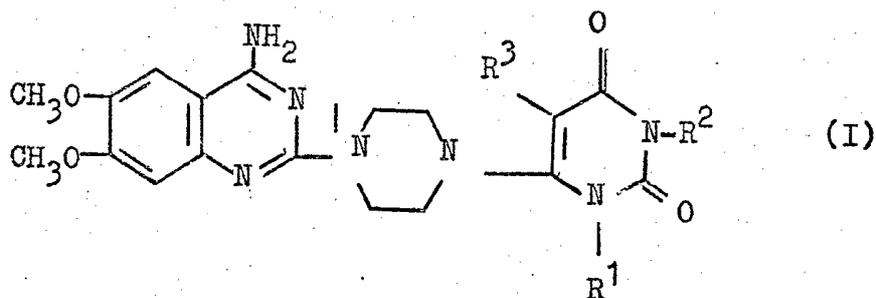
Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Pyrimidyl-chinazoline mit den gewünschten Eigenschaften und Verfahren zu deren Herstellung aufzufinden.

228589 8

- 2 -

58 719/11

Erfindungsgemäß werden Pyrimidyl-chinazoline der Formel I



und ihre Säureadditionsverbindungen hergestellt, worin R^1 und R^2 Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen, Alkenyl mit 2 bis 6 C-Atomen, Cycloalkyl mit 5 bis 7 C-Atomen, R^3 Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen, Alkenyl mit 2 bis 6 C-Atomen, Phenyl, Alkylphenyl mit 1 bis 4 C-Atomen im Alkylrest, Halogen, Nitro, Amino, Alkylcarbonylamino mit 1 bis 6 C-Atomen im Alkylrest, Phenylcarbonylamino oder Formyl bedeuten.

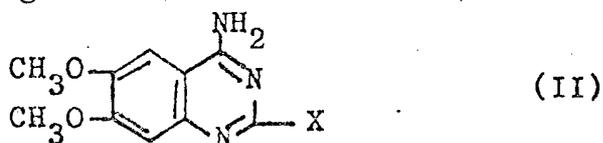
Verbindungen der Formel I, bei denen $R^1 = R^2$ ist, sind, ebenso wie die Säureadditionssalze dieser Verbindungen, besonders bevorzugt. Die für R^1 , R^2 und R^3 stehenden Alkyl- und Alkenylgruppen können geradkettig oder verzweigt sind. Bei dem für R^1 und R^2 stehenden Cycloalkylrest ist Cyclopentyl und Cyclohexyl bevorzugt. Bei dem Phenalkylrest ist Benzyl und Phenethyl bevorzugt. Halogen bedeutet insbesondere Chlor, Fluor oder Brom. Bei dem Alkylcarbonylaminorest ist Acetylamino bevorzugt.

Beispiele für geeignete Alkyl- und Alkenylreste sind: Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, i-Butyl, sec-Butyl, tert-Butyl, n-Pentyl, i-Pentyl, n-Hexyl, Allyl, Methallyl. Für R^3 sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, n-Butyl, Brom oder Amino bevorzugt. Ganz bevorzugt sind Verbindungen der Formel I

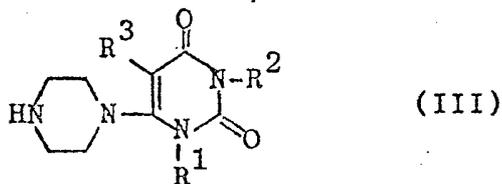
bzw. deren Säureadditionssalze, bei denen $R^1 = R^2 = \text{Methyl}$ und $R^3 = \text{Wasserstoff oder Nitro}$ bedeuten.

Die Verbindungen der Formel I können, sofern mindestens einer der Substituenten R^1 , R^2 oder R^3 Wasserstoff bedeutet, auch in anderen tautomeren Formen vorkommen.

Zur Herstellung der Verbindungen der Formel I kann man eine Verbindung der Formel II



wobei in Formel II X einen Mercaptoest oder insbesondere ein Halogenatom, vorzugsweise Chlor oder Brom bedeutet, mit einer Verbindung der Formel III



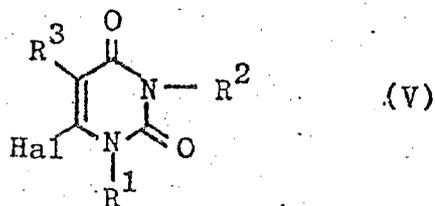
wobei in Formel III R^1 , R^2 und R^3 die bereits angegebene Bedeutung besitzen, umsetzen. Diese Umsetzung wird normalerweise in einem geeigneten Lösungs- oder Dispergiermittel durchgeführt, in dem die Reaktionspartner gelöst bzw. suspendiert werden, wie z.B. einem Kohlenwasserstoff, beispielsweise Benzol, Toluol, Xylol, einem halogenierten Kohlenwasserstoff, wie z.B. Chloroform, Methylenchlorid, Tetrachlorkohlenstoff, Chlorbenzol, einem Ether, wie z.B. Dioxan, Diethylether, Tetrahydrofuran, ferner Wasser, Dimethylsulfoxyd, Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon, einem Alkohol, wie z.B. Methanol, Ethanol, Amylalkohol, Isoamylalkohol usw. Die Reaktion kann bei Normaltemperatur oder erhöhter Temperatur, z.B. 20 bis 160°C durchgeführt werden. Die Reaktionstemperatur beträgt normalerweise 80 bis 140°C. Bei einem niedrigeren Siedepunkt des verwendeten Lösungs- oder Dispergiermittels wird die Reaktion in einem geschlossenen Druckgefäß durchgeführt. Das Molverhältnis zwischen den Verbindungen der Formeln II und III beträgt im allgemeinen 1 : 1. Setzt man gleichmolare Mengen ein, so ist

es bei Verwendung einer Verbindung II mit X = Halogen empfehlenswert, in Gegenwart von mindestens äquimolaren Mengen eines säurebindenden Mittels, wie z.B. Pottasche, Soda, Triethylamin usw. zu arbeiten. Ohne säurebindende Mittel erhält man sonst gewöhnlich die Hydrohalogenide der Verbindungen der allgemeinen Formel I. Setzt man eine der Verbindungen II oder III im molaren Überschuß ein, so kann der Überschuß der Verbindung als säurebindendes Mittel wirken.

Die Herstellung der Ausgangsverbindung der Formel II kann nach bekannten Vorschriften (z.B. Soc. 1948, S. 1764 oder US-PS 3 511 836) erfolgen.

Die Ausgangsverbindung der Formel II mit X = Cl ist bekannt, vgl. DE-OS 1 620 138, Spalte 7 und US-PS 3 511 836, Beispiel 1. Die Ausgangsverbindungen der Formel II, bei denen X ein anderes Halogenatom als Chlor bedeutet, können entsprechend hergestellt werden. So kann z.B. das bekannte 2,4-Dihydroxy-6,7-dimethoxychinazolin mit Phosphoroxobromid in das 2,4-Dibrom-6,7-dimethoxychinazolin und dieses mit wasserfreiem Ammoniak in das 2-Brom-4-amino-6,7-dimethoxychinazolin überführt werden. Die Ausgangsverbindung der Formel II mit X = -SCH₃ ist ebenfalls bekannt, vgl. DE-OS 1 620 138, Spalte 7 - 8.

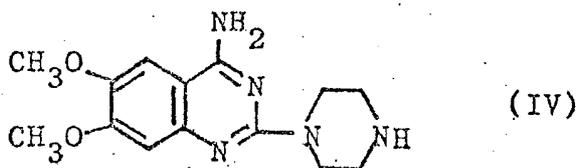
Die Ausgangsverbindungen der Formel III können durch Umsetzung der Pyrimidine der Formel V



worin Hal ein Halogenatom, vorzugsweise Chlor bedeutet, mit Piperazin erhalten werden. Die Umsetzung eines Pyrimidins der Formel V mit Piperazin wird normalerweise in einem geeigneten Lösungs- oder Dispergiermittel durchgeführt, in dem die Reaktionspartner gelöst bzw. suspendiert werden, wie z.B.

einem Kohlenwasserstoff, beispielsweise Benzol, Toluol, Xylol, einem halogenierten Kohlenwasserstoff wie z.B. Chloroform, Methylenchlorid, Tetrachlorkohlenstoff, Chlorbenzol, einem Ether, wie z.B. Dioxan, Diethylether, Tetrahydrofuran, ferner Wasser, Dimethylsulfoxyd, Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon, einem Alkohol wie z.B. Methanol, Ethanol, Amylalkohol, Isoamylalkohol usw. Die Reaktion kann bei Normaltemperatur oder erhöhter Temperatur z.B. 20 bis 160°C ausgeführt werden. Normalerweise beträgt die Reaktionstemperatur 80 bis 120°C. Bei einem niedrigeren Siedepunkt des verwendeten Lösungs- oder Dispergiermittels wird die Reaktion in einem geschlossenen Druckgefäß durchgeführt. Das Molverhältnis zwischen dem Pyrimidin der Formel V und Piperazin kann 1:(1 bis 10) und gegebenenfalls noch mehr betragen. Setzt man gleichmolare Mengen ein, so ist es empfehlenswert, in Gegenwart von mindestens äquimolaren Mengen eines säurebindenden Mittels, wie z.B. Pottasche, Soda, Triethylamin usw. zu arbeiten. Ohne säurebindende Mittel erhält man gewöhnlich die Hydrohalogenide der Verbindungen der Formel III.

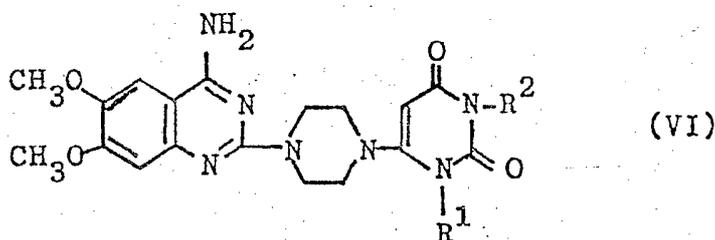
Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I kann man auch das 2-Piperazinyl-4-amino-6,7-dimethoxychinazolin der Formel IV



mit einer Verbindung der Formel V umsetzen. Die Umsetzung des Chinazolinderivats der Formel IV mit einem Pyrimidin der Formel V wird normalerweise in einem geeigneten Lösungs- oder Dispergiermittel durchgeführt, in der die Reaktionspartner gelöst bzw. suspendiert werden, wie z.B. einem Kohlenwasserstoff, beispielsweise Benzol, Toluol, Xylol, einem halogenierten Kohlenwasserstoff, wie z.B. Chloroform, Methylenchlorid, Tetrachlorkohlenstoff, Chlorbenzol, einem Ether,

wie z.B. Dioxan, Diethylether, Tetrahydrofuran, ferner Wasser, Dimethylsulfoxyd, Dimethylformamid, N-Methylpyrrolidon, einem Alkohol, wie z.B. Methanol, Ethanol, Amylalkohol, Isoamylalkohol usw. Die Reaktion kann bei Normaltemperatur oder erhöhter Temperatur, z.B. 20 bis 160°C durchgeführt werden. Normalerweise beträgt die Reaktionstemperatur 80 bis 140°C. Bei einem niedrigeren Siedepunkt des verwendeten Lösungs- oder Dispergiermittels wird die Reaktion in einem geschlossenen Druckgefäß durchgeführt. Das Molverhältnis zwischen beiden Verbindungen beträgt im allgemeinen 1:1. Setzt man gleichmolare Mengen ein, so ist es empfehlenswert, in Gegenwart von mindestens äquimolaren Mengen eines säurebindenden Mittels, wie z.B. Pottasche, Soda, Triethylamin usw. zu arbeiten. Ohne säurebindende Mittel erhält man sonst gewöhnlich die Hydrohalogenide der Verbindungen der Formel I. Setzt man einen molaren Überschuß der Formel IV ein, so kann dieser Überschuß als säurebindendes Mittel wirken.

Das Chinazolin der Formel IV kann nach bekannten Vorschriften (z.B. DE-OS 1 620 138) hergestellt werden. Ein weiteres Herstellungsverfahren für die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, für die R³ ungleich Wasserstoff ist, besteht darin, daß man von den in 5-Stellung des Pyrimidinrings unsubstituierten Verbindungen der Formel VI



ausgeht und in an sich bekannter Weise die Substituenten R³ in die 5-Stellung einführt, so z.B. die Formylgruppe durch Umsetzung von VI mit Essigsäure/Ameisensäureanhydrid, die Nitrogruppe durch vorsichtige Nitrierung mit Salpetersäure, die Amino- und Alkylcarbonyl- oder Phenylcarbonylaminogruppe durch Reduktion der Nitrogruppe und gegebenenfalls Acylierung

mit Acylierungsmitteln, welche die Alkylcarbonyl- bzw. Phenylcarbonylgruppe einführen, den Bromrest durch vorsichtige Bromierung usw.

Zur Bildung von Säureadditionssalzen mit den Verbindungen der Formel I sind anorganische und organische Säuren geeignet, beispielsweise Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff, Naphthalindisulfonsäure (1,5), Phosphor-, Salpeter-, Schwefel-, Oxal-, Milch-, Wein-, Essig-, Salicyl-, Benzoe-, Ameisen-, Propion-, Pivalin-, Diethylessig-, Malon-, Bernstein-, Pimelin-, Fumar-, Malein-, Apfel-, Sulfamin-, Phenylpropion-, Glucon-, Ascorbin-, Isonicotin-, Methansulfon-, p-Toluolsulfon-, Citronen- oder Adipinsäure.. Pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze werden bevorzugt. Die Säureadditionssalze können wie üblich durch Vereinigung der Komponenten, zweckmäßigerweise in einem geeigneten Verdünnungs- bzw. Dispergiermittel, erhalten werden. Geeignete Verdünnungs- bzw. Dispergiermittel sind z.B. Ether, Wasser, Alkohole, Kohlenwasserstoffe etc.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch akzeptablen Säureadditionssalze besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften. Insbesondere besitzen sie stark ausgeprägte blutdrucksenkende Wirkungen und sind daher zur Behandlung von Hypertension geeignet. Überraschenderweise sind die Verbindungen der Formel I den bekannten ähnlich gebauten Verbindungen der US-PS 3 511 836 deutlich überlegen. Die erfindungsgemäßen Chinazolylpyrimidine können daher am Menschen für sich allein, in Mischungen untereinander oder in pharmazeutischen Zubereitungen verabreicht werden, die als aktiven Bestandteil eine wirksame Dosis mindestens eines erfindungsgemäßen Chinazolylpyrimidins oder eines Säureadditionssalzes davon neben üblichen pharmazeutisch einwandfreien Träger- und Zusatzstoffen enthalten. Geeignete Trägerstoffe sind z.B. Wasser, pflanzliche Öle, Stärke, Gelatine,

228589 8

8
- 7 -

58 719/11

Milchzucker, Magnesiumstearat, Wachse, Vaseline usw. Als Zusatzstoffe können z. B. Netzmittel, Sprengmittel, Konservierungsmittel usw. verwendet werden. Die pharmazeutischen Präparate können in Form von z. B. Tabletten, Kapseln, wäßrigen oder öligen Lösungen oder Suspensionen, Emulsionen, injizierbaren wäßrigen oder öligen Lösungen oder Suspensionen, dispergierbaren Pulvern oder Aerosolmischungen vorliegen. Die pharmazeutischen Präparate können neben den Verbindungen der Formel I auch noch eine oder mehrere andere pharmakologisch wirksame Substanzen, beispielsweise Beruhigungsmittel, wie z. B. Luminal, Meprobumat, Chlorpromazine und Benzodiazepin-sedativa, wie z. B. Diazepam oder Chlordiazepoxid, Vasodilatoren, wie z. B. Glyzerintrinitrat, Pentaerythrittetranitrat und Carbochromen, das Herz tonisierende Mittel, wie z. B. Digitalis-Präparate, β -Blocker, wie z. B. Propanolol, Bronchodilatoren und sympathomimetische Mittel, wie z. B. Isoprenalin, Orciprenalin usw., α -adrenergische Blockerungsmittel, wie z. B. Phentolamin, Diuretica, wie z. B. Furosemid enthalten.

Ausführungsbeispiel

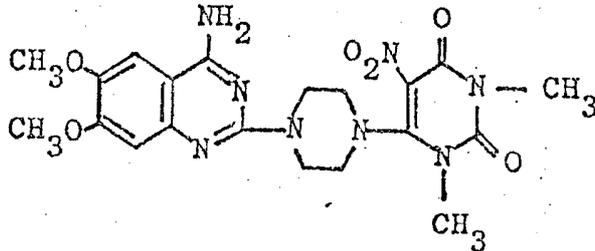
Die Herstellung der Verbindungen der Formel I wird an folgenden Beispielen erläutert:

Beispiel 1

2,9 g 2-Piperazinyl-4-amino-6,7-dimethoxy-chinazolin werden in 50 ml Ethanol unter Zugabe von 4 g Pottasche und 2,2 g 1,3-Dimethyl-5-nitro-6-chlor-pyrimidindion-(2,4) 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird abgesaugt und der Rückstand in 20 ml 0,5 n wäßriger Salzsäure digeriert.

Es wird abermals abgesaugt, der Rückstand in wäßriger Soda-lösung suspendiert, abgesaugt und aus wäßrigem Dimethylformamid umkristallisiert.

Man erhält so das 4-(4-Amino-6,7-dimethoxychinazolin-2-yl)-1-(1,3-dimethyl-2,4-dioxo-5-nitro-pyrimidin-6-yl)-piperazin der Formel



Fp: 300°C

Analyse: (C₂₀H₂₄N₈O₆)

	C	H	N	O
berechnet:	50,8	5,1	23,7	20,3
gefunden:	50,9	5,1	23,5	20,4

Ausbeute: 87 % der Theorie.

Das als Ausgangsprodukt verwendete 1,3-Dimethyl-5-nitro-6-chlorpyrimidindion(2,4) kann wie folgt hergestellt werden: Zu 50 ml konzentrierte Schwefelsäure gibt man bei 15°C portionsweise 17g 1,3-Dimethyl-6-chlor-pyrimidindion(2,4). Dann wird auf 3 bis 5°C abgekühlt und zu der Mischung langsam unter Rühren 17 ml rauchende Salpetersäure zugetropft. Anschließend wird die Lösung unter Rühren auf Eis gegossen, wobei ein halbfester Niederschlag ausfällt. Die Mischung wird mit Methylenchlorid extrahiert, die organische Phase mit Magnesiumsulfat getrocknet und die Lösung im Wasserstrahlvakuum bei 25°C eingeeengt. Es hinterbleibt ein Öl, das nach kurzer Zeit fest wird. Die Substanz wird einmal aus Ligroin/Essigester umkristallisiert. Man erhält so das 1,3-Dimethyl-5-nitro-6-chlor-pyrimidindion(2,4) in einer Ausbeute von 95 % der Theorie. Fp: 92°C.

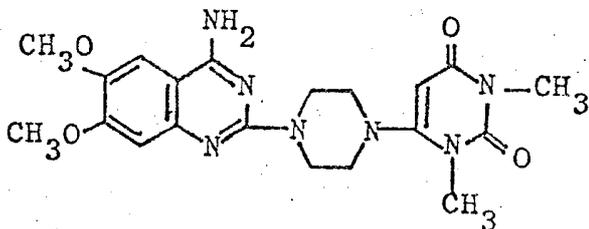
Das als Ausgangsprodukt benutzte 2-Piperazinyl-4-amino-6,7-dimethoxy-chinazolin kann wie folgt hergestellt werden:

Zu einer Lösung von 5 g wasserfreiem Piperazin in 50 ml Dioxan gibt man 2,5 g 2-Chlor-4-amino-6,7-dimethoxychinazolin und erhitzt dann die Mischung 12 Stunden auf 95°C. Dann

wird eingeeengt, der Rückstand in Wasser gelöst und mit Salzsäure auf pH 2,5 gestellt. Die saure wäßrige Lösung wird mit Methylenchlorid extrahiert, dann die wäßrige Phase mit Natronlauge alkalisch gestellt. Es fällt ein Niederschlag aus, der aus Ethanol umkristallisiert wird. Man erhält so das 2-Piperazinyl-4-amino-6,7-dimethoxy-chinazolin in einer Ausbeute von 83 % der Theorie. Fp: 235°C.

Beispiel 2

2,4g 2-Chlor-4-amino-6,7-dimethoxy-chinazolin werden zusammen mit 4,5 g 1,3-Dimethyl-6-piperazinyl-pyrimidin-dion(2,4) zusammen mit 50 ml Ethanol im Autoklaven 8 Stunden auf 130°C erhitzt. Dann wird die Mischung abgekühlt und im Wasserstrahlvakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mit Wasser digeriert und anschließend aus Dimethylformamid umkristallisiert. Man erhält so das 4-(4-Amino-6,7-dimethoxy-chinazolin-2-yl)-1-(1,3-dimethyl-2,4-dioxo-pyrimidin-6-yl)-piperazin



Fp: 273°C. Analyse: (C₂₀H₂₅N₇O₄)

	C	H	N	O
berechnet:	56,2	5,9	23,0	15,0
gefunden:	56,0	6,0	23,0	14,7

Ausbeute: 81 % der Theorie.

Das als Ausgangsprodukt benutzte 1,3-Dimethyl-6-piperazinyl-pyrimidindion(2,4) kann wie folgt hergestellt werden:

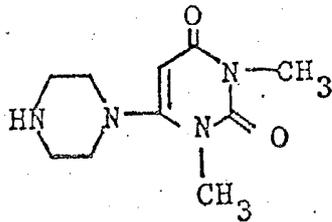
Zu einer Mischung von 30g Piperazin in 500 ml Toluol gibt man 20g 1,3-Dimethyl-6-chlor-pyrimidindion(2,4) und kocht die Mischung 3 Stunden am Rückfluß. Dann wird abgesaugt und das Filtrat im Wasserstrahlvakuum eingeeengt. Der nach dem Einengen zurückbleibende Rückstand wird aus Essigester

228589 8

11
10

Ref. 3181 B

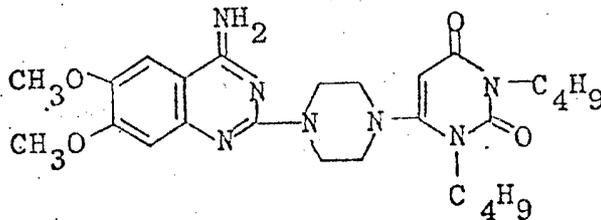
umkristallisiert. Man erhält so das 1,3-Dimethyl-6-piperazinyl-pyrimidindion(2,4)



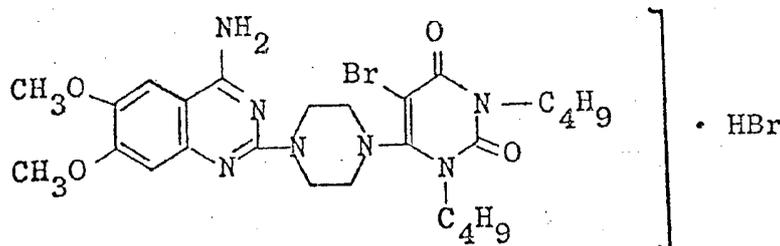
in einer Ausbeute von 75 % der Theorie. Fp: 117°C.

Beispiel 3

5,2g 4-(4-Amino-6,7-dimethoxychinazolin-2-yl)-1-(1,3-dibutyl-2,4-dioxo-pyrimidin-6-yl)-piperazin



werden in 20 ml Eisessig gelöst. Dann tropft man unter Kühlen und Eiskühlung eine Mischung von 1,7 g Brom in 20 ml Eisessig zu. Anschließend läßt man 2 Stunden bei Raumtemperatur nachrühren. Dann wird abgesaugt und aus Ethanol umkristallisiert. Man erhält so das 1-(4-Amino-6,7-dimethoxychinazolin-2-yl)-1-(1,3-dibutyl-2,4-dioxo-5-bromopyrimidin-6-yl)-piperazin-hydrobromid

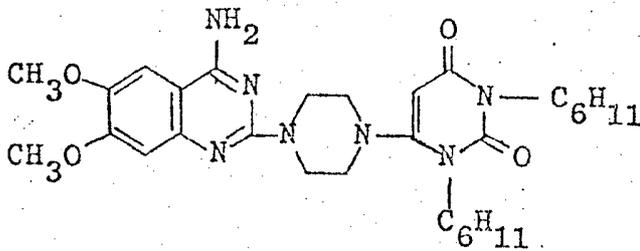


Fp: über 300°C Zers. Analyse: (C₂₆H₃₇Br₂N₇O₄)

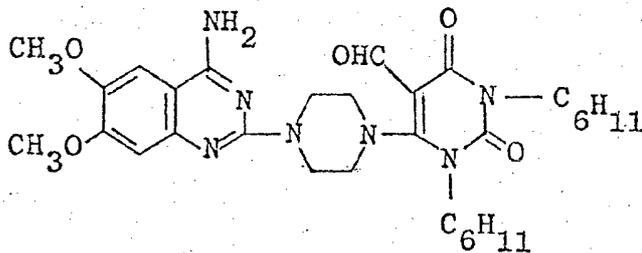
	C	H	Br	N	O
berechnet:	46,5	5,5	23,8	14,6	9,5
gefunden:	46,7	5,3	23,5	14,7	9,8
Ausbeute: 61 % der Theorie					

Beispiel 4

Zu einem Gemisch aus 24 ml Acetanhydrid und 12 ml Ameisensäure werden 5,6 g 4-(4-Amino-6,7-dimethoxychinazolin-2-yl)-1-(1,3-dicyclohexyl-2,4-dioxo-pyrimidin-6-yl)-piperazin



zugesetzt und die Mischung 5 Stunden bei 80°C gerührt. Anschließend wird im Wasserstrahlvakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mit 0,5 n wässriger Natronlauge durchgearbeitet, abgesaugt und aus Dimethylformamid umkristallisiert. Man erhält so 4-(4-Amino-6,7-dimethoxychinazolin-2-yl)-1-(1,3-dicyclohexyl-2,4-dioxo-5-formyl-pyrimidin-6-yl)-piperazin



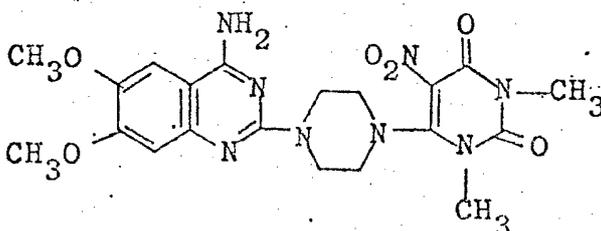
Fp: 314°C Zers. Analyse: (C₃₁H₄₁N₇O₅)

	C	H	N	O
berechnet:	62,9	6,9	16,6	13,5
gefunden:	62,8	6,6	16,5	13,2

Ausbeute: 81 % der Theorie.

Beispiel 5

4,7 4-(4-Amino-6,7-dimethoxychinazolin-2-yl)-1-(1,3-dimethyl-2,4-dioxo-5-nitro-pyrimidin-6-yl)-piperazin

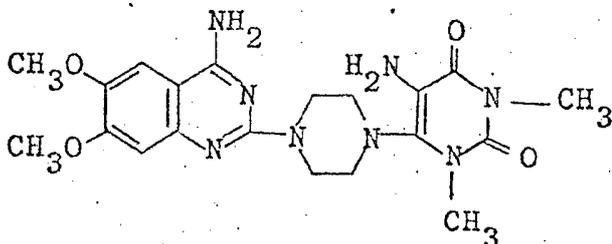


werden in 300 ml Ethanol suspendiert, 0,4 g Pd/Kohle

228589 8

Ref. 3181 B

(10%ig) zugesetzt und die Mischung 20 Stunden bei Raumtemperatur und Normaldruck unter Schütteln mit Wasserstoff hydriert. Danach wird abgesaugt, der Rückstand sofort mit Dimethylformamid heiß digeriert und die Dimethylformamidlösung noch heiß vom Katalysator abfiltriert. Anschließend wird die Dimethylformamidlösung im Wasserstrahlvakuum eingengt und der Rückstand aus wäbrigem Dimethylformamid umkristallisiert. Man erhält so das 4-(4-Amino-6,7-dimethoxychinazolin-2-yl)-1-(1,3-dimethyl-2,4-dioxo-5-amino-pyrimidin-6-yl)-piperazin

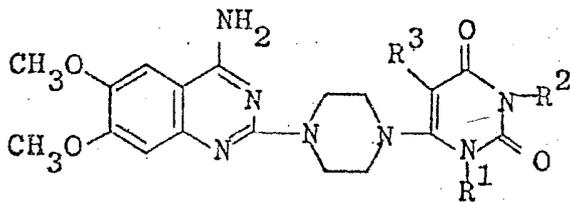


Fp: 327°C. Analyse (C₂₀H₂₆N₇O₄)

	C	H	N	O
berechnet:	54,3	5,9	25,3	14,5
gefunden:	54,0	6,1	25,0	14,7

Ausbeute: 78 % der Theorie.

Analog den Beispielen 1 bis 5 wurden folgende Substanzen hergestellt:



228589 8

14

~~13~~

Ref. 3181 B

$R^1 = R^2$	R^3	Fp:
$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	317°C
$-\text{CH} \begin{cases} \text{CH}_3 \\ \text{CH}_3 \end{cases}$	$-\text{C}_4\text{H}_9$	325°C
H	H	297°C
$-\text{CH}_3$	$-\text{NH}-\text{CO}-\text{C}_2\text{H}_5$	314°C
$-\text{C}_3\text{H}_7$	$-\text{CH}_2$ 	331°C
$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-$		319°C
H	$-n-\text{C}_6\text{H}_{13}$	322°C
$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$	328°C
	H	316°C
$-\text{CH}_2$ 	H	324°C
$-\text{C}_2\text{H}_5$	H	311°C
$-\text{C}_4\text{H}_9$	H	309°C
$-\text{Cyclohexyl}$	H	323°C
$-\text{C}_2\text{H}_5$	NO_2	318°C
$-\text{C}_3\text{H}_7$	CHO	331°C
$-\text{C}_3\text{H}_7$	H	314°C

R^1	R^2	R^3	Fp:
CH_3	C_2H_5	H	303°C
H	C_2H_5	H	298°C

Die pharmakologische Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde wie folgt geprüft:

1. Blutdruckmessung an der normotonen narkotisierten Ratte

Männliche IVANOVAS-Ratten (300 - 340 g) des Stammes SIV 50 wurden durch Applikation von 66 mg/kg α -Chloralose (1,1 % Lösung, 0,6 ml/100 g) und 20 mg/kg Aprobarbital in die Schwanzvene narkotisiert. Die Trachea wurde kannuliert um die Spontanatmung zu erleichtern. Die Messung des Blutdruckes erfolgte blutig über einen in die Rechte A. carotis eingebundenen PE-Schlauch auf konventionelle Weise. Mittels eines Dreiwegehahnes konnte dieser PE-Schlauch zur i.a.-Applikation der Prüfsubstanzen benutzt werden, wobei jeweils ein Volumen von 0,1 ml injiziert wurde. Durch Nachspülen mit 0,9 % NaCl gelangten die Substanzen über die Vertebralarterie auch in Richtung Zentralnervensystem bevor die Verteilung im allgemeinen Kreislauf erfolgte.

Zahlenmäßig ausgewertet wurde die maximale systolische und diastolische Blutdrucksenkung sowie die maximale Änderung der Herzfrequenz. Als Wirkdauer galt die Zeit vom Eintritt der Veränderung bis zum Erreichen des Ausgangswertes. Es wurden die in der nachfolgenden Tabelle 1 angegebenen Werte erhalten:

Tab.1

Präparat und Dosis (mg/kg)	BD _s Δ mmHg \bar{x}	WD min \bar{x}	BD _d Δ mmHg \bar{x}	HF Δ s/min \bar{x}
* 0.01 Prazosin	- 30	36	- 27	+ 5
0.1	- 20	60	- 17	0

BD_s = Blutdruck systolisch

BD_d = Blutdruck diastolisch

WD = Wirkdauer

HF = Herzfrequenz

\bar{x} = Mittelwert

* = 4-(4-Amino-6,7-dimethoxychinazolin-2-yl)-1-(1,3-dimethyl-2,4-dioxo-5-nitro-pyrimidin-6-yl)-piperazin

Prazosin = Vergleichspräparat gemäß US Patentschrift 3511836

2. Blutdruckwirkung am narkotisierten normotonen Hund

Die Untersuchungen wurden an Bastardhunden beiderlei Geschlechts in Pentobarbital-Narkose (30 - 40 mg/kg i.v.) durchgeführt. Die Beatmung der Tiere erfolgte mit einem Bird-Mark-7-Respirator. Der endexpiratorische Kohlensäuregehalt (gemessen mit dem Uras) betrug zwischen 4,5 und 5 Vol-%.

Während des gesamten Versuches erhielten die Tiere eine Dauerinfusion von Pentobarbital i.v.: 4 mg/kg/6 ml/h, um eine konstante Narkosetiefe zu gewährleisten.

Der systolische und diastolische Blutdruck wurde peripher in der A. femoralis über einen Statham-Druckaufnehmer gemessen.

Die Parameter wurden kontinuierlich auf einem Brush-Mark-6-Direktschreiber über zugehörige Vorverstärker registriert.

Die Prüfpräparate wurden i.v. als Bolus injiziert. Es wurden die in der nachfolgenden Tabelle 2 angegebenen Werte erhalten:

Tab. 2

Präparat und Dosis (mg/kg)	BD _s mmHg \bar{x}	WD min \bar{x}	BD _d mmHg \bar{x}	HF s/min \bar{x}
* 0.1	- 40	60	- 42	- 17
Prazosin 0.5	- 15	10	- 10	0

BD_s = Blutdruck systolisch
 BD_d = Blutdruck diastolisch
 WD = Wirkungsdauer
 HF = Herzfrequenz
 \bar{x} = Mittelwert

* = 4-(4-Amino-6,7-dimethoxychinazolin-2-yl)-1-(1,3-dimethyl-2,4-dioxo-5-nitro-pyrimidin-6-yl)-piperazin

Prazosin = Vergleichspräparat gemäß US Patentschrift 3511836

Die pharmazeutischen Zubereitungen können z.B. pro Dosis 0,1 bis 50 mg vorzugsweise 0,5 bis 40 mg des erfindungsgemäßen Wirkstoffs enthalten. Pro kg-Körpergewicht können täglich z.B. 0,002 bis 1 mg, vorzugsweise 0,02 bis 0,5 mg des Wirkstoffs verabreicht werden.

Beispiel 6

Bei der Herstellung von Pillen kann folgende Rezeptur verwendet werden:

4-(4-Amino-6,7-dimethoxychinazolin-2-yl)-1-(1,3-dimethyl-2,4-dioxo-5-nitro-pyrimidin-6-yl)piperazin	2 mg
Kornstärke	100 mg
Lactose	60 mg
Sek. Calciumphosphat	30 mg
Lösliche Stärke	2 mg
Magnesiumstearat	2 mg
Kolloidale Kieselsäure	<u>4 mg</u>
	200 mg

Beispiel 7

Tabletten können nach folgender Rezeptur hergestellt werden:

4-(4-Amino-6,7-dimethoxy-chinazolin-2-yl)-1-(1,3-dimethyl-2,4-dioxo-pyrimidin-6-yl)-piperazin	2 mg
Lactose	60 mg
Kornstärke	30 mg
Lösliche Stärke	4 mg
Magnesiumstearat	<u>4 mg</u>
	100 mg

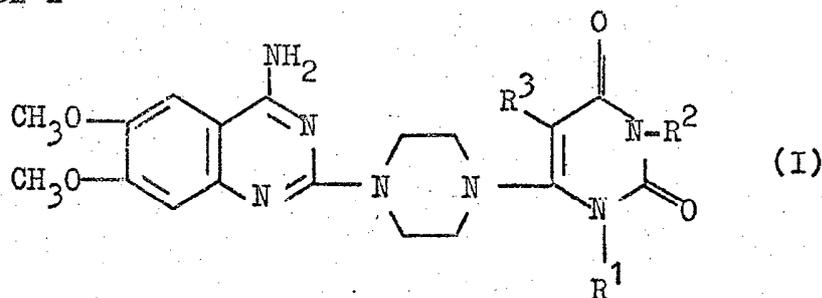
228589 8

- 18 -
- 49 -

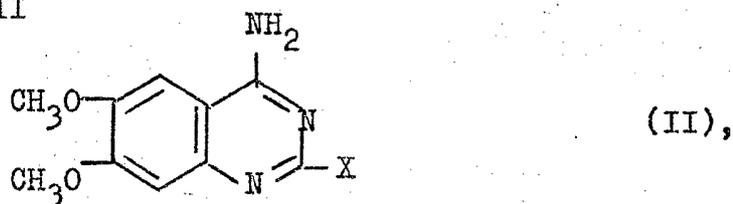
58 719/11

Erfindungsanspruch

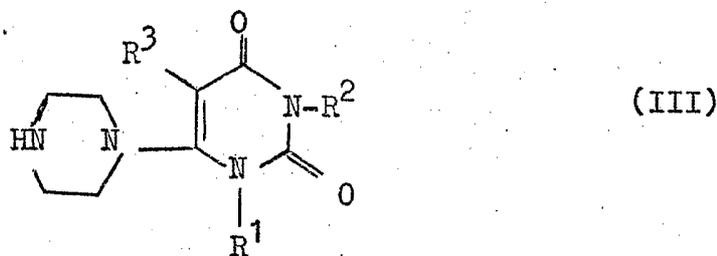
1. Verfahren zur Herstellung von Pyrimidyl-chinazolinen der Formel I



und ihrer Säureadditionssalze, worin R¹ und R² Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 6-C-Atomen, Alkenyl mit 2 bis 6 C-Atomen, Cycloalkyl mit 5 bis 7 C-Atomen, R³ Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen, Alkenyl mit 2 bis 6 C-Atomen, Phenyl, Phenalkyl mit 1 bis 4 C-Atomen im Alkylrest, Halogen, Nitro, Amino, Alkylcarbonylamino mit 1 bis 6 C-Atomen im Alkylrest, Phenylcarbonylamino oder Formyl bedeuten, gekennzeichnet dadurch, daß a) eine Verbindung der Formel II



wobei X einen Merkaptoest oder ein Halogenatom bedeutet, mit einer Verbindung der Formel III

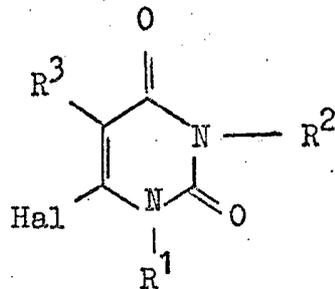


oder b) das 2-Piperazinyl-4-amino-6,7-dimethoxy-chinazolin mit einer Verbindung der Formel V

228589 8

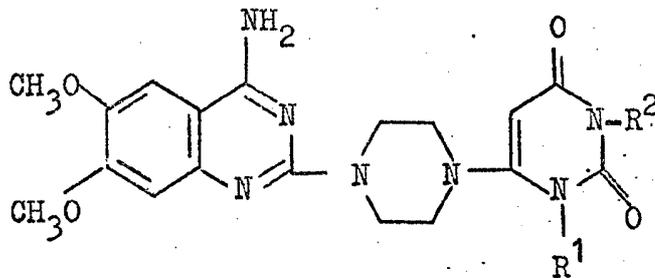
19
- 20 -

58 719/11



(V),

worin Hal ein Halogenatom bedeutet, umgesetzt wird, oder c) in eine Verbindung der Formel VI



(VI)

der Substituent R³ in 5-Stellung des Pyrimidindion-Kerns eingeführt und die erhaltene Verbindung der Formel I gegebenenfalls in ein Säureadditionssalz überführt wird.

2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß die Umsetzung in einem geeigneten Lösungs- oder Dispergiermittel durchgeführt wird.
3. Verfahren nach den Punkten 1 bis 2, gekennzeichnet dadurch, daß die Umsetzung bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur durchgeführt wird.
4. Verfahren nach den Punkten 1 bis 3, gekennzeichnet dadurch, daß die Verbindung II mit der Verbindung III, oder das 2-Piperazinyl-4-amino-6,7-dimethoxy-chinazolin mit der Verbindung V bei Temperaturen von 80 bis 140 °C umgesetzt wird.

228589

8

20

58 719/11

- 21 -

5. Verfahren nach den Punkten 1 bis 4, gekennzeichnet dadurch, daß die Umsetzung in Gegenwart eines säurebindenden Mittels durchgeführt wird.
6. Verfahren nach den Punkten 1 bis 5, gekennzeichnet dadurch, daß Ausgangsverbindungen mit $R^1 = R^2$ eingesetzt werden.
7. Verfahren nach den Punkten 1 bis 6, gekennzeichnet dadurch, daß Ausgangsverbindungen mit $R^1 = R^2 = \text{Methyl}$ eingesetzt werden.
8. Verfahren nach den Punkten 1 bis 7, gekennzeichnet dadurch, daß Ausgangsverbindungen der Formel III oder IV mit $R^3 = \text{Nitro}$ eingesetzt werden.
9. Verfahren nach den Punkten 1 bis 8, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung der Formel II mit $X = \text{Chlor}$ oder Brom eingesetzt wird.
10. Verfahren nach den Punkten 1 bis 8, gekennzeichnet dadurch, daß eine Verbindung der Formel V mit $\text{Hal} = \text{Chlor}$ eingesetzt wird.