

(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 931/90

(51) Int.Cl.⁵ : C07D 405/12
C07D 307/24

(22) Anmeldetag: 20. 4.1990

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 1.1994

(45) Ausgabetag: 26. 9.1994

(30) Priorität:

21. 4.1989 HU 1930/89 beansprucht.
21. 4.1989 HU 1931/89 beansprucht.

(56) Entgegenhaltungen:

DE-OS2646186 DE-OS2646173 DE-OS2831112 CA-PS1068690
US-PS4251532 US-PS4044135 US-PS4026894
ZA-7901059 (CA:94:103 420G)
EP-A1 146642 US-PS4271300

(73) Patentinhaber:

EGIS GYOGYSZERGYAR
BUDAPEST X (HU).

(72) Erfinder:

REITER JOZSEF DR.
BUDAPEST (HU).
PONGO LASZLO CHEM.ING. DR.
BUDAPEST (HU).
GÖRGENYI FRIGYES DR.
BUDAPEST (HU).
FEKETE MARTON DR.
BUDAPEST (HU).
CSÖRGO MARGIT DR.
BUDAPEST (HU).
SZTUHAR ILONA DR.
BUDAPEST (HU).

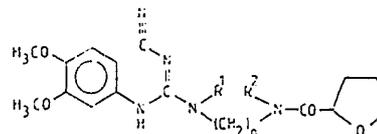
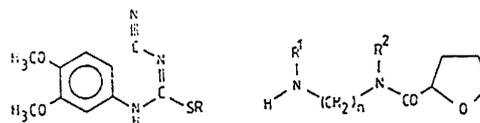
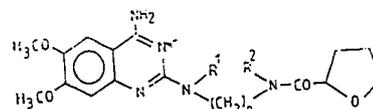
(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON CHINAZOLINDERIVATEN

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Chinazolinderivaten der allgemeinen Formel I und pharmazeutisch geeigneten Säureadditionssalzen hiervon, wobei

a) ein Isothioharnstoffderivat der allgemeinen Formel III mit einem Amin der allgemeinen Formel IV bei einer Temperatur zwischen 150 und 280 °C umgesetzt wird; oder

b) eine neue Verbindung der allgemeinen Formel II gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators cyclisiert; und erwünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ein Säureadditionssalz übergeführt wird.

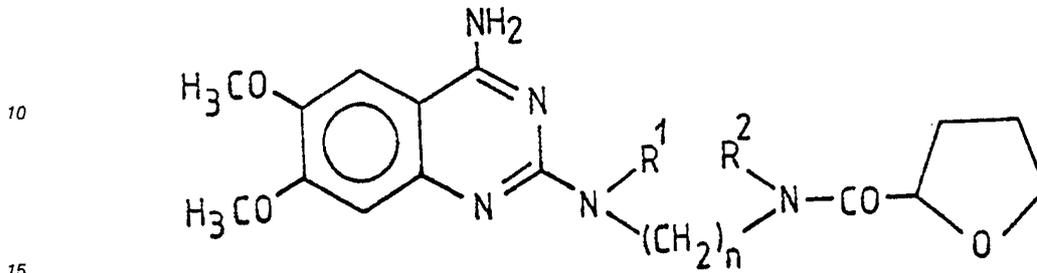
Die Verbindungen der allgemeinen Formel I sind bekannte blutdrucksenkende Mittel. Weiters betrifft die Erfindung im obigen Verfahren verwendbare neue Zwischenprodukte der allgemeinen Formel II sowie deren Herstellung durch Umsetzung eines Isothioharnstoffderivats der allgemeinen Formel III mit einem Amin der allgemeinen Formel IV bei einer Temperatur unterhalb 130 °C.



AT 398 075 B

Die Erfindung betrifft ein neues Verfahren zur Herstellung von Chinazolinderivaten, die bei diesem Verfahren verwendbaren neuen Zwischenprodukte und ein Verfahren zur Herstellung der genannten Zwischenprodukte.

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Chinazolinderivaten der allgemeinen Formel I



I.

20

(worin

R¹ und R² gleich oder verschieden sein können und für Wasserstoff oder niederes Alkyl stehen oder R¹ und R² zusammen Äthylen (-CH₂-CH₂-) oder Trimethylen (-CH₂-CH₂-CH₂-) bilden; und n 2 oder 3 ist)

25

und pharmazeutisch geeignete Säureadditionssalze davon.

Die allgemeine Formel I umfasst alle Isomere und Tautomere dieser Verbindungen. Die Erfindung erstreckt sich auf die Herstellung sämtlicher Isomere und Tautomere der Verbindungen der allgemeinen Formel I.

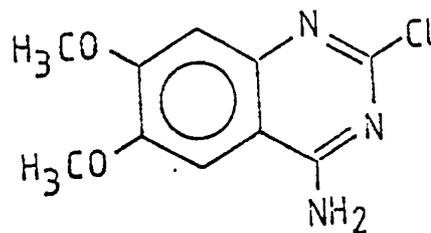
30

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I sind bekannte pharmazeutische Wirkstoffe und können in der Therapie auf Grund ihrer α_1 -rezeptorblockierenden Eigenschaften als blutdrucksenkende Mittel Verwendung finden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können nach bekannten Verfahren durch Umsetzung des 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-chlorchinazolins der Formel IX

35

40



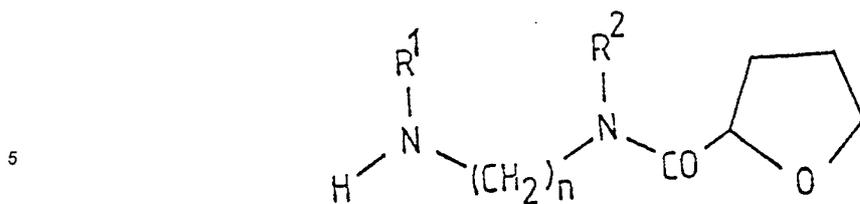
45

IX

mit einem Amin der allgemeinen Formel IV

50

55



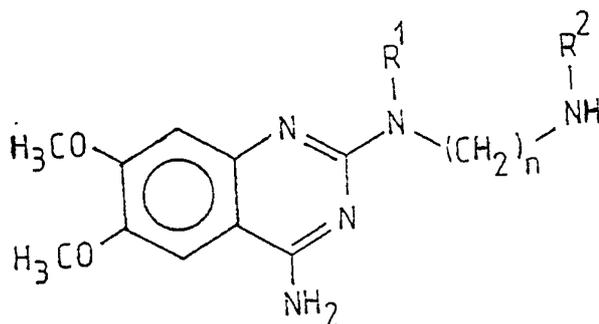
IV.

70

oder durch Reaktion der Verbindung der Formel IX mit dem entsprechenden Diamin und darauffolgende Acylierung der so erhaltenen Verbindung der allgemeinen Formel V

75

20



V

25

(worin R^1 , R^2 und n die obige Bedeutung haben) hergestellt werden (DE-OS 2 646 186; BE-PSen 879 730 und 873 909; FR-PS 2 468 595).

Der Nachteil der obigen bekannten Verfahren besteht darin, daß der Ausgangsstoff der Formel IX aus Veratrumsäurealdehyd mit Hilfe einer 7-stufigen Synthese hergestellt wird und einige Schritte des obigen Syntheseweges nur mit geringen Ausbeuten durchführbar sind [J. Med. Chem. 20, 146 (1977)].

Weiters ist aus der Fachliteratur seit langem bekannt, daß - im Gegensatz zu Furanderivaten - die Tetrahydrofuranerivate leicht zersetzlich sind. Beispielsweise bildet Tetrahydrofuran (THF) selbst explosive Peroxyde beim Stehen an der Luft (welche Peroxyde vor dem Destillieren entfernt werden müssen), während das Tetrahydrofurancarbonsäurechlorid sogar schon während des Stehens explodiert. Auf Grund-

dessen werden zwecks Vermeidung der Explosionsgefahr auch die Tetrahydrofurancarbonsäureamide über einem Umweg (nämlich durch Amidierung von Furancarbonsäureestern und nachträgliche Hydrierung zu den entsprechenden Tetrahydrofurancarbonsäureamiden) hergestellt, vgl. z.B. Corrodi et al al., Helv. Chim. Acta 40, 2454 (1957).

So betrifft die CA:94:103 420g (bzw. ZA-79 01 059) die Herstellung von Prazosin (also einer Verbindung, die unter anderem auch eine Furangruppe enthält und daher als Furanderivat im weitesten Sinn angesehen werden kann), wobei von einem Isothioharnstoffderivat (z.B. 3,4-(MeO)₂C₆H₃-NHC(SMe)=NCN) ausgegangen wird, welches Isothioharnstoffderivat mit dem bekannterweise stabilen 1-(2-Furoyl)-piperazin umgesetzt wird.

Die EP-A1-0 146 642 betrifft ebenfalls die Herstellung von Furanderivaten, wobei das dort in Stufe II hergestellte Piperazino-1-carboximidamidderivat in Stufe III während des Ringschlusses unter sauren Bedingungen durch eine geeignete Säure als Salz stabilisiert und zum 2-Piperazinochinazolinderivat cyclisiert wird, welches anschließend - nach Freisetzung und Isolierung der entsprechenden freien Base - mit 2-Furancarbonsäurechlorid zur gewünschten Zielverbindung (Prazosin) umgesetzt wird.

Gemäß der US-PS 4 271 300 wird Prazosin aus N-(3,4-Dimethoxy-6-cyanophenyl)-[4-(2-furoyl)-1-piperazinyl]-methylthioformamidat durch Cyclisierung in Anwesenheit eines großen Überschusses an Ammoniumchlorid hergestellt. Hier wird das Chinazolinringsystem durch Reaktion der Cyanogruppe des Phenytringes mit der Methylthioformamidatgruppe geschlossen.

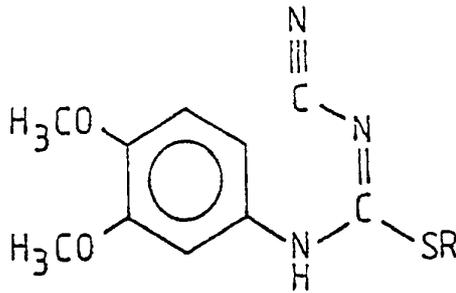
Das Ziel der Erfindung ist die Ausarbeitung eines neuen, die obigen Nachteile der bekannten Methoden behebenden Verfahrens zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I.

Nach dem erfindungsgemäßen Verfahren werden die Verbindungen der allgemeinen Formel I so hergestellt, daß man

a) ein Isothioharnstoffderivat der allgemeinen Formel III

5

10



III

15

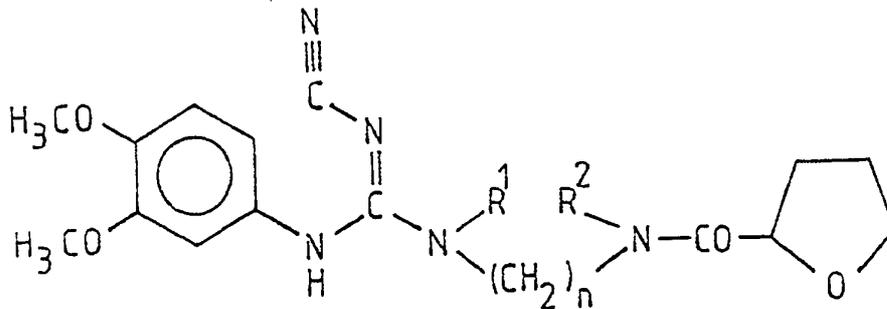
(worin R niederes Alkyl oder Phenyl-niederes Alkyl bedeutet, wobei der Phenylring der letzteren Gruppe gegebenenfalls einen oder mehrere niedere Alkyl- und/oder Halogensubstituenten tragen kann) mit einem Amin der allgemeinen Formel IV (worin R¹, R² und n die obige Bedeutung haben) bei einer Temperatur zwischen 150 °C und 280 °C umgesetzt; oder

20

b) eine Verbindung der allgemeinen Formel II

25

30



35

II

(worin R¹, R² und n die obige Bedeutung haben) gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators cyclisiert;

und erwünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ein Säureadditionssalz überführt.

40

Die vorliegende Erfindung beruht auf der überraschenden Erkenntnis, dass die Verbindungen der allgemeinen Formel I aus den in der Literatur nicht beschriebenen neuen Verbindungen der allgemeinen Formel II durch thermische oder katalytische Cyclisation einfach und günstig hergestellt werden können.

Unter dem Ausdruck "niederes Alkyl" sind geradkettige oder verzweigte gesättigte aliphatische Kohlenwasserstoffgruppen mit 1-4 Kohlenstoffatomen zu verstehen (z.B. Methyl, Äthyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, tert. Butyl usw.). Der Ausdruck "Phenyl-niederes Alkyl" bezieht sich auf die obigen Alkylgruppen, welche durch eine Phenylgruppe substituiert sind (z.B. Benzyl, β -Phenyläthyl usw.). Der Ausdruck "Halogen" umfasst die Fluor-, Chlor-, Brom- und Jodatome und steht vorteilhaft für Fluor, Chlor oder Brom.

Die neuen Ausgangsstoffe der allgemeinen Formel II können durch Umsetzung eines Isothioharnstoffderivates der allgemeinen Formel III mit einem Amin der allgemeinen Formel IV hergestellt werden. Die Verbindungen der allgemeinen Formel II können entweder isoliert oder in situ ohne Isolierung in die gewünschten Verbindungen der allgemeinen Formel I cyclisiert werden.

Die Ausgangsstoffe der allgemeinen Formel III sind bekannte Verbindungen [J. Heterocycl. Chem. 23, 401 (1986)] oder können in analoger Weise zu dem in der ungarischen Patentschrift Nr. 181 743 beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

55

Die Ausgangsstoffe der allgemeinen Formel IV sind bekannte Verbindungen (DOS Nr. 2 646 186; belgische Patentschriften Nr. 873 909 und 879 730; französische Patentschrift Nr. 2 468 595).

Nach der Verfahrensvariante a) wird ein Isothioharnstoffderivat der allgemeinen Formel III mit dem entsprechenden Amin der allgemeinen Formel IV in einem inerten, über 150 °C siedenden Lösungsmittel umgesetzt. Als Lösungsmittel kann z.B. Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Dimethylsulfoxyd, Sulfolan, Dimethylenglykoldimethyläther, Diäthylenglykoldi-
 5 äthyläther, Diphenyläther, Nitrobenzol, Dichlorbenzol oder Tetrahydronaphthalin verwendet werden. Man kann besonders vorteilhaft in Dimethylenglykoldimethyläther oder Dimethylformamid bei einer Temperatur zwischen 150 °C und 220 °C - insbesondere bei 160-180 °C - arbeiten. Als Ausgangsstoff der allgemeinen Formel III kann vorteilhaft die entsprechende Verbindung eingesetzt werden, in welcher R für Methyl steht.

Nach der Verfahrensvariante b) wird eine Verbindung der allgemeinen Formel II entweder thermal unter
 10 Erwärmen oder in Gegenwart eines geeigneten Katalysators zu der entsprechenden Verbindung der allgemeinen Formel I cyclisiert.

Die thermische Cyclisation der Verbindungen der allgemeinen Formel II kann in An- oder Abwesenheit eines Lösungsmittels, bei einer Temperatur zwischen 150 °C und 280 °C - vorzugsweise bei 150-220 °C - durchgeführt werden. Als Reaktionsmedium können über 150 °C siedende Lösungsmittel - z.B. Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methyl-pyrrolidon, Hexamethylphosphorsäuretriamid, Dimethylsulfoxyd, Sulfo-
 15 lan, Dimethylenglykoldimethyläther, Diäthylenglykoldiäthyläther, Diphenyläther, Nitrobenzol, Dichlorbenzol oder Tetrahydronaphthalin - Verwendung finden. Dimethylenglykoldimethyläther und Dimethylformamid haben sich als Lösungsmittel besonders vorteilhaft erwiesen.

Die katalytische Cyclisation der Verbindungen der allgemeinen Formel II kann bei einer Temperatur
 20 zwischen 25 °C und 130 °C - vorzugsweise bei 70-100 °C - in Gegenwart eines geeigneten Katalysators durchgeführt werden. Als Lösungsmittel kann vorzugsweise Phosphoroxchlorid und als Katalysator vorteilhaft Phosphortrichlorid, Phosphorpentachlorid, Phosphortribromid oder eine Lewis-Säure verwendet werden. Als Lewis-Säure eignet sich z.B. Aluminiumchlorid, Bortrifluorid, Bortrifluoridätherat, Zinkchlorid oder Zinn-(II)chlorid.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können aus dem Reaktionsgemisch in an sich bekannter
 25 Weise isoliert werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können nach an sich bekannten Methoden in ihre pharmazeutisch geeignete Säureadditionssalze überführt werden. Die Verbindung der allgemeinen Formel I kann in einem geeigneten Lösungsmittel mit der entsprechenden Säure (z.B. Salzsäure, Bromwasserstoff,
 30 Schwefelsäure, Maleinsäure, Fumarsäure usw.) umgesetzt werden.

Nach einer vorteilhaften Ausführungsform des erfindungsgemässen Verfahrens werden durch Anwendung der entsprechenden Ausgangsstoffe Verbindungen der allgemeinen Formel I hergestellt, in welchen R¹ Methyl und R² Wasserstoff bedeutet und n = 3 ist.

Nach einer vorteilhaften Ausführungsform des erfindungsgemässen Verfahrens werden durch Anwendung der entsprechenden Ausgangsstoffe Verbindungen der allgemeinen Formel I hergestellt, in welchen R¹
 35 und R² zusammen Äthylen $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2)-$ bedeuten und n = 2 ist.

Gegenstand der Erfindung sind weiterhin neue Verbindungen der allgemeinen Formel II (worin R¹, R² und n die obige Bedeutung haben).

Gegenstand der Erfindung ist weiterhin ein Verfahren zur Herstellung von neuen Zwischenprodukten der
 40 allgemeinen Formel II, indem man ein Isothioharnstoffderivat der allgemeinen Formel III (worin R niederes Alkyl oder Phenyl-niederes Alkyl bedeutet, wobei der Phenylring der letzteren Gruppe gegebenenfalls einen oder mehrere niederes Alkyl- und/oder Halogensubstituenten tragen kann) mit einem Amin der allgemeinen Formel IV (worin R¹, R² und n die obige Bedeutung haben) bei einer 130 °C nicht überschreitenden Temperatur umsetzt.

Die Reaktion wird in einem inerten Lösungsmittel - vorzugsweise in einem Alkohol oder einem polaren
 45 aprotischen Lösungsmittel - durchgeführt. Die Umsetzung kann besonders vorteilhaft in Isopropanol oder Dimethylformamid als Reaktionsmedium vollzogen werden. Die Reaktion wird bei einer 130 °C nicht überschreitenden Temperatur durchgeführt. Man kann vorteilhaft bei einer Temperatur zwischen 25 °C und 130 °C arbeiten.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel II können aus dem Reaktionsgemisch nach an sich
 50 bekannten Methoden isoliert werden. Man kann vorteilhaft das Lösungsmittel abdampfen und den Rückstand umkristallisieren.

Der Vorteil des erfindungsgemässen Verfahrens liegt darin, dass die gewünschten Verbindungen der
 allgemeinen Formel I nach einer einfachen und wirtschaftlichen Methode, unter Anwendung von leicht
 55 zugänglichen Ausgangsstoffen, in reiner Form hergestellt werden können.

Weitere Einzelheiten des erfindungsgemässen Verfahrens sind den nachstehenden Beispielen zu entnehmen, ohne den Schutzzumfang auf diese Beispiele einzuschränken.

Beispiel 14-(2-Tetrahydrofuroyl)-piperazin-1-[N-cyano-N'-(3,4-dimethoxy-phenyl)]-carboxamidin

5 Eine Lösung von 25,1 g (0,1 Mol) N-Cyano-N'-(3,4-dimethoxy-phenyl)-S-methyl-isothioharnstoff und 27,6 g (0,15 Mol) N-Tetrahydro-2-furoyl-piperazin in 150 ml Isopropanol wird 6 Stunden lang zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, das Isopropanol entfernt und das zurückgebliebene Rohprodukt (38,2 g) aus Äthanol umkristallisiert. Es werden 35,7 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 92 %, F.: 182-184 °C.

10

Beispiel 24-(2-Tetrahydrofuroyl)-homopiperazin-1-[N-cyano-N'-(3,4-dimethoxy-phenyl)]-carboxamidin

15 Man verfährt wie im Beispiel 1, mit dem Unterschied, dass man anstelle von N-(Tetrahydro-2-furoyl)-piperazin 19,8 g (0,1 Mol) N-(Tetrahydro-2-furoyl)-homopiperazin und als Lösungsmittel anstatt des Isopropanols 50 ml Dimethylformamid verwendet. Das Reaktionsgemisch wird 5 Stunden lang bei 120 °C gerührt, dann abgekühlt. Nach Zugabe von 200 ml Wasser werden die ausgeschiedenen Kristalle filtriert, zweimal mit je 50 ml Wasser gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert. Es werden 32,0 g der im Titel genannten
20 Verbindung erhalten, Ausbeute 80 %, F.: 166-168 °C.

Beispiel 3N-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-N-methyl-N-[3-(tetrahydro-2-furoyl-amino)-propyl]-7-N-cyano-guanidin

25

Man verfährt wie im Beispiel 1, mit dem Unterschied, dass man anstelle von N-(Tetrahydro-2-furoyl)-piperazin 27,9 g (0,15 Mol) Tetrahydro-N-[3-(methylamino)-propyl]-2-furan-carboxamid verwendet. Das Reaktionsgemisch wird 8 Stunden lang bei 60 °C gerührt. Es werden 24,7 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 63,5 %, F.: 160-163 °C.

30

Beispiel 42-[4-(Tetrahydro-2-furoyl)-piperazinyl]-4-amino-6,7-dimethoxy-chinazolin-hydrochlorid

35

19,4 g (0,05 Mol) 4-(2-Tetrahydro-2-furoyl)-piperazin-1-[N-cyano-N'-(3,4-dimethoxy-phenyl)]-carboxamidin werden im 40 ml Diäthylenglykoldiäthyläther eine halbe Stunde lang bei 180 °C gerührt. Nach Abkühlung des Reaktionsgemisches werden 100 ml Dichlormethan zugegeben. Der pH-Wert des Reaktionsgemisches wird unter starkem Rühren und Kühlen mit eiskaltem Wasser durch Zugabe von salzsaurem Isopropanol auf 3-4 eingestellt. Während der Zugabe der Säure beginnt eine Kristallbildung. Das Gemisch
40 wird eine weitere Stunde lang bei 0-5 °C gerührt. Das ausgeschiedene Produkt wird filtriert und aus Isopropanol umkristallisiert. Es werden 15,6 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 73,5 %, F.: 277-279 °C.

Beispiel 5

45

2-[4-(Tetrahydro-2-furoyl)-piperazinyl]-4-amino-6,7-dimethoxy-chinazolin-hydrochlorid

Man verfährt wie im Beispiel 4, mit dem Unterschied, dass man anstatt von Diäthylenglykoldiäthyläther 40 ml Dimethylformamid verwendet. Das Reaktionsgemisch wird bei 154 °C anderthalb Stunden lang
50 gerührt. Nach Abkühlung wird das Produkt durch Zugabe von 200 ml Wasser ausgeschieden, filtriert, zweimal mit je 100 ml Wasser gewaschen, in 100 ml Methanol suspendiert und der pH wird durch Zugabe von salzsäurem Isopropanol auf 3-4 eingestellt. Das ausgeschiedene kristalline Produkt wird filtriert und aus Isopropanol umkristallisiert. Es werden 11,5 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 54,2 %.

55

Beispiel 62-[4-(Tetrahydro-2-furoyl)-piperazinyl]-4-amino-6,7-dimethoxy-chinazolin-hydrochlorid

5 Man verfährt wie im Beispiel 4 mit dem Unterschied, dass man anstatt von Diäthylenglykoldiäthyläther 30 ml Sulfolan verwendet. Das Reaktionsgemisch wird bei 280 °C 15 Minuten lang gerührt. Es werden 12,29 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 57,5 %.

Beispiel 7

10

N-[3-[(4-Amino-6,7-dimethoxy-2-chinazoliny)-methylamino]-propyl]-tetrahydro-2-furancarboxamid-hydrochlorid

15 4,1 g (0,03 Mol) Phosphortrichlorid werden unter Rühren und Kühlen zu 40 ml Phosphoroxychlorid zugegeben. Das Gemisch wird 10 Minuten lang gerührt, worauf 11,7 g (0,03 Mol) N-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-N-methyl-N-[3-(tetrahydro-2-furylamino)-propyl]-N-cyano-guanidin zugegeben werden. Die Temperatur wird langsam auf 70 °C erhöht und das Reaktionsgemisch wird 2,5 Stunden lang bei dieser Temperatur gehalten. Das überschüssige Phosphoroxychlorid wird unter vermindertem Druck entfernt. Dem Rückstand wird langsam eiskaltes Wasser zugegeben. Das ausgeschiedene Rohprodukt wird aus Äthanol umkristallisiert. Es werden 9,6 g der im Titel genannten Verwendung erhalten, Ausbeute 75 %, F.: 223-225 °C.

20

Beispiel 8

25 N-[3-[(4-Amino-6,7-dimethoxy-2-chinazoliny)-methylamino]-propyl]-tetrahydro-2-furancarboxamid-hydrochlorid

Man verfährt wie im Beispiel 7, mit dem Unterschied, dass man anstatt von Phosphortrichlorid 6,2 g (0,03 Mol) Phosphorpentachlorid verwendet. Das Reaktionsgemisch wird bei 25 °C 3 Stunden lang gerührt. Es werden 8,5 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 66,4 %.

30

Beispiel 9

35 N-[3-[(4-Amino-6,7-dimethoxy-2-chinazoliny)-methylamino]-propyl]-tetrahydro-2-furan-carboxamid-hydrochlorid

Man verfährt wie im Beispiel 7, mit dem Unterschied, dass man anstatt von Phosphortrichlorid 8,1 g (0,03 Mol) Phosphortribromid verwendet und das Reaktionsgemisch bei 130 °C eine halbe Stunde lang rührt. Es werden 7,8 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 61 %.

40

Beispiel 10

45 N-[3-[(4-Amino-6,7-dimethoxy-2-chinazoliny)-methylamino]-propyl]-tetrahydro-2-furancarboxamid-hydrochlorid

Man verfährt wie im Beispiel 7, mit dem Unterschied, dass man das Gemisch durch Einleiten von Chlorwasserstoffgas sättigt, danach 15 Minuten lang bei 25-30 °C und schliesslich eine Stunde lang bei 70-75 °C rührt. Es werden 8,5 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 66,4 %.

50

Beispiel 11

50

2-[4-(Tetrahydro-2-furoyl)-piperazinyl]-4-amino-6,7-dimethoxy-chinazolin-hydrochlorid

Eine Lösung von 25,1 g (0,1 Mol) N-Cyano-N'-(3,4-dimethoxy-phenyl)-S-methyl-isothioharnstoff und 27,6 g (0,15 Mol) N-(Tetrahydro-2-furoyl)-piperazin in 50 ml Dimethylformamid wird bei 155-160 °C 55 Stunden lang zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt. Durch Zugabe von 200 ml Wasser wird das Produkt ausgeschieden, filtriert, zweimal mit je 100 ml Wasser gewaschen und in 100 ml Methanol suspendiert. Der pH-Wert wird durch Zugabe von salzsaurem Isopropanol auf 3-4 eingestellt. Das ausgeschiedene Produkt wird filtriert und aus Isopropanol umkristallisiert. Es werden 19,5 g der im Titel

genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 46 %, F.: 277-279 °C.

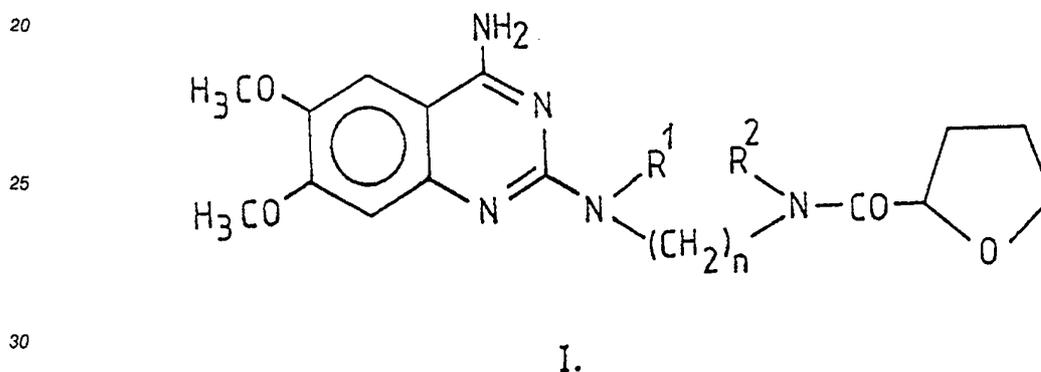
Beispiel 12

5 2-[4-(Tetrahydro-2-furoyl)-piperaziny]-4-amino-6,7-dimethoxychinazolin-hydrochlorid

Man verfährt wie im Beispiel 11, mit dem Unterschied, dass man anstelle von Dimethylformamid 100 ml Äthylenglykoldiäthyläther verwendet. Das Reaktionsgemisch wird bei 180 °C 2 Stunden lang zum Sieden erhitzt. Nach Abkühlen werden 100 ml Dichloräthan zugegeben. Der pH-Wert des Gemisches wird durch
 10 Zugabe von salzsaurem Isopropanol unter Kühlen mit eiskaltem Wasser und starkem Umrühren auf 3-4 eingestellt. Das Gemisch wird eine Stunde lang bei 0-5 °C gerührt, das ausgeschiedene Produkt filtriert und aus Isopropanol umkristallisiert. Es werden 20,8 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, Ausbeute 49 %, F.: 277-279 °C.

15 Patentansprüche

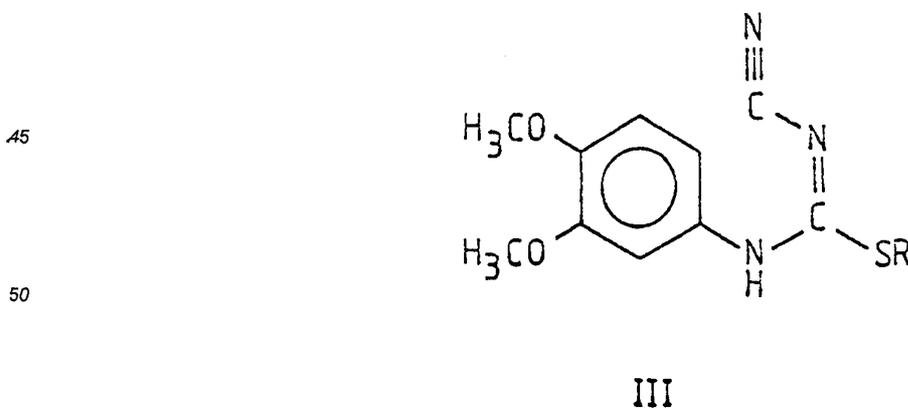
1. Verfahren zur Herstellung von Chinazolin-Derivaten der allgemeinen Formel I



(worin

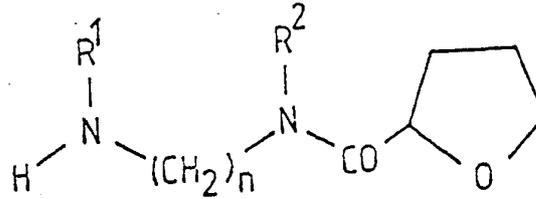
35 R¹ und R² gleich oder verschieden sein können und für Wasserstoff oder niederes Alkyl stehen oder R¹ und R² zusammen Äthylen (-CH₂-CH₂-) oder Trimethylen (-CH₂-CH₂-CH₂-) bilden; und
 n 2 oder 3 ist)

und pharmazeutisch geeigneten Säureadditionssalzen davon, **dadurch gekennzeichnet**, dass man
 40 a) ein Isothioharnstoff-Derivat der allgemeinen Formel III



(worin R niederes Alkyl oder Phenyl-niederes Alkyl bedeutet, wobei dem Phenylring der letzteren Gruppe gegebenenfalls einen oder mehrere niederes Alkyl- und/oder Halogensubstituenten tragen kann) mit einem Amin der allgemeinen Formel IV

5



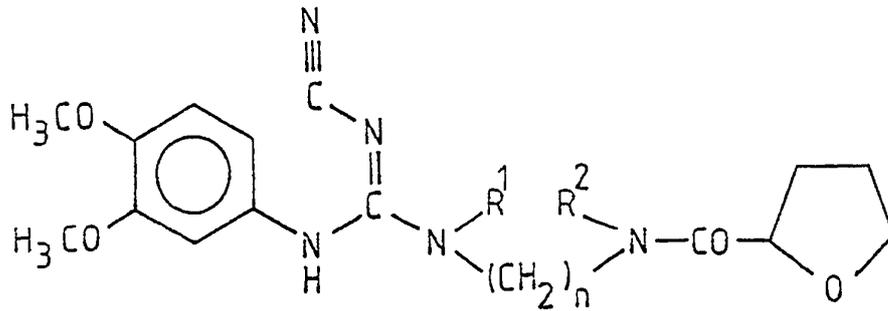
10

IV.

(worin R¹, R² und n die obige Bedeutung haben) bei einer Temperatur zwischen 150 °C und 280 °C umgesetzt; oder
b) eine Verbindung der allgemeinen Formel II

15

20



25

II

30

(worin R¹, R² und n die obige Bedeutung haben) gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators cyclisiert; und erwünschtenfalls eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ein Säureadditionssalz überführt.

35

2. Verfahren nach Anspruch 1a), **dadurch gekennzeichnet**, dass man die Reaktion in einem über 150 °C siedenden Lösungsmittel - vorzugsweise Dimethylformamid, Dimethylacetamid oder Sulfolan - durchführt.

40

3. Verfahren nach Anspruch 1b), **dadurch gekennzeichnet**, dass man die Reaktion bei 150-220 °C durchführt.

4. Verfahren nach Anspruch 1b), **dadurch gekennzeichnet**, dass man die Reaktion bei einer Temperatur zwischen 150 °C und 280 °C - vorzugsweise bei 150-220 °C - durchführt.

45

5. Verfahren nach Anspruch 1b) oder 4, **dadurch gekennzeichnet**, dass man die Reaktion in Abwesenheit eines Lösungsmittels durchführt.

50

6. Verfahren nach Anspruch 1b) oder 4, **dadurch gekennzeichnet**, dass man die Reaktion in Gegenwart eines Lösungsmittels durchführt.

7. Verfahren nach Anspruch 1b), **dadurch gekennzeichnet**, dass man die Reaktion in Gegenwart eines Katalysators durchführt.

55

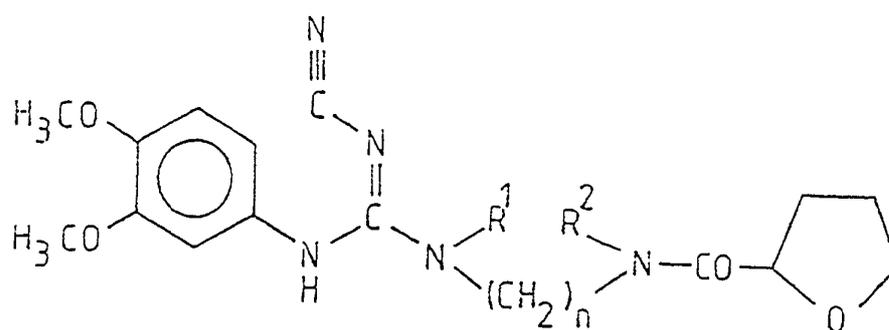
8. Verfahren nach Anspruch 7, **dadurch gekennzeichnet**, dass man die Reaktion bei einer Temperatur zwischen 25 °C und 130 °C - vorzugsweise bei 70-100 °C - durchführt.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 7 oder 8, **dadurch gekennzeichnet**, dass man als Lösungsmittel Phosphoroxychlorid und als Katalysator Phosphortrichlorid, Phosphortribromid oder eine Lewis-Säure verwendet.
- 5 10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-9 zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, worin R^1 Methyl und R^2 Wasserstoff bedeutet und $n = 3$ ist, **dadurch gekennzeichnet**, dass man die entsprechenden Ausgangsstoffe verwendet.
- 10 11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-9 zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, worin R^1 und R^2 zusammen Äthylen ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) bilden und $n = 2$ ist, **dadurch gekennzeichnet**, dass man die entsprechenden Ausgangsstoffe verwendet.
12. Verbindungen der allgemeinen Formel II

15

20

25



II

30

35

40

45

50

55

(worin
 R^1 und R^2 gleich oder verschieden sein können und für Wasserstoff oder niederes Alkyl stehen oder R^1 und R^2 zusammen Äthylen ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) oder Trimethylen ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) bilden; und
 n 2 oder 3 ist).

13. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel II (worin R^1 , R^2 und n die im Anspruch 12 angegebene Bedeutung haben), **dadurch gekennzeichnet**, dass man ein Isothioharnstoffderivat der allgemeinen Formel III (worin R niederes Alkyl oder Phenyl-niederes Alkyl bedeutet, wobei der Phenylring der letzteren Gruppe gegebenenfalls einen oder mehrere niedere Alkyl- und/oder Halogensubstituenten tragen kann) mit einem Amin der allgemeinen Formel IV (worin R^1 , R^2 und n die obige Bedeutung haben) bei einer $130\text{ }^\circ\text{C}$ nicht überschreitenden Temperatur umsetzt.
14. Verfahren nach Anspruch 13, **dadurch gekennzeichnet**, dass man die Reaktion in einem Alkohol oder einem polaren aprotischen Lösungsmittel durchführt.
15. Verfahren nach Anspruch 14, **dadurch gekennzeichnet**, dass man die Reaktion in Isopropanol oder Dimethylformamid durchführt.
16. Verfahren nach einem der Ansprüche 13-15, **dadurch gekennzeichnet**, dass man die Reaktion bei einer Temperatur zwischen $25\text{ }^\circ\text{C}$ und $130\text{ }^\circ\text{C}$ durchführt.