

DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK
AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

PATENTSCHRIFT 143 613

Ausschlusspatent

Ertelt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

| | | Int. Cl. ³ | | | |
|------|---------------------|-----------------------|----------|-------|---------------|
| (11) | 143 613 | (44) | 03.09.80 | 3(51) | C 07 D 401/04 |
| (21) | AP C 07 D / 213 010 | (22) | 18.05.79 | | |
| (31) | 20351/78 | (32) | 18.05.78 | (33) | GB |

(71) siehe (73)

(72) Campbell, Simon F.; Danilewicz, John Ch.; Greengrass, Colin W.; Plews, Rhona M., GB

(73) Pfizer Corporation, Brüssel, BE

(74) Patentanwaltsbüro Berlin, 1130 Berlin, Frankfurter Allee 286

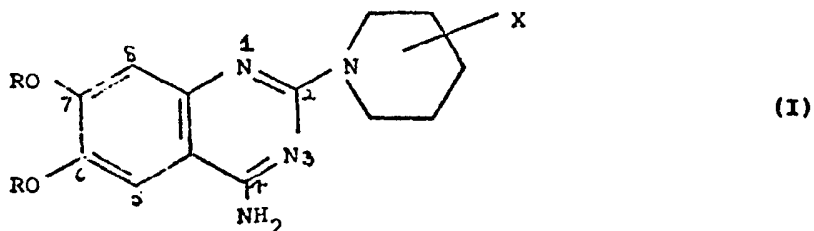
(54) Verfahren zur Herstellung von 4-Amino-2-piperidino-chinazolin-Derivaten

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines neuen Derivates von 4-Amino-2-piperidino-chinazolin, das als Regulator des kardioraskulären Systems, insbesondere bei der Behandlung von Hypertension brauchbar ist. Zur Herstellung wird ein Chinazolin mit einem Piperidin reduziert. Beispielsweise wird zur Herstellung von 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-[4-(N-n-butylcarbamoyl)-piperidino]chinazolin Hydrochlorid 4-Amino-2-chlor-6,7-dimethoxychinazolin mit 4-(N-n-Butylcarbamoyl)-piperidin und Triäthylamin in n-Butanol umgesetzt.

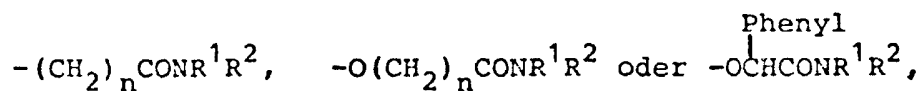
Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung bezieht sich auf neue 4-Amino-2-piperidino-chinazolin-Derivate, ein Verfahren zu ihrer Herstellung und solche Derivate enthaltende Arzneimittel. Die neuen Verbindungen sind als Regulatoren des kardiovaskulären Systems und insbesondere bei der Behandlung von Hypertension brauchbar.

Die erfindungsgemäßen neuen Verbindungen haben folgende allgemeine Formel:



worin R Niederalkyl
und X in der 3- oder 4-Stellung der Piperidino-Gruppe
eine Gruppe der Formel



worin n 0, 1 oder 2 ist, und
entweder R¹ Wasserstoff oder Niederalkyl und
R² Niederalkyl, Phenyl (wie nachfolgend definiert),
C₃-C₇-Cycloalkyl oder Niederalkyl, substituiert durch
Phenyl (wie nachfolgend definiert), C₃-C₇-Cyclo-
alkyl, Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, Niederalkoxy,
Niederalkenyl, Niederalkinyl, Niederalkoxycarbonyl,
Phenoxy (wie nachfolgend definiert) oder eine Gruppe
der Formel -NR³R⁴, worin R³ und R⁴ jeweils unabhängig
voneinander Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkanoyl
oder Niederalkylsulfonyl bedeuten, ist, mit der Maß-
gabe, daß jedes O, N oder Halogenatom in R² durch
wenigstens zwei Kohlenstoffatome von dem Stickstoff-
atom getrennt ist, mit dem der Rest R² verknüpft ist,
oder R¹ und R² zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem
sie hängen, eine Morpholinogruppe bilden, gegebenen-
falls substituiert durch eine oder zwei Niederalkyl-
gruppen, oder eine 1,2,3,4-Tetrahydroisochinoly-
Gruppe, gegebenenfalls substituiert am Benzolring-
teil durch eine oder zwei Niederalkoxygruppen,
deren pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze und
Biovorstufen.

In der vorliegenden Beschreibung bedeutet "Halogen" Fluor,
Chlor, Brom oder Jod. Der Begriff "Nieder" in Verbindung mit
Alkyl, Alkoxy, Alkanoyl, Alkenyl oder Alkinyl gibt an, daß
eine solche Gruppe bis zu sechs Kohlenstoffatome, vorzugswei-
se bis zu vier Kohlenstoffatome enthält, und wenn angebracht,
kann eine solche Gruppe geradkettig oder verzweigt-kettig sein.

"Phenyl" und "Phenoxy" bedeuten hier (einschließlich in $-\text{OCH}(\text{phenyl})\text{CONR}^1\text{R}^2$) eine Phenyl- oder Phenoxygruppe, gegebenenfalls durch einen oder zwei Substituenten aus der Gruppe Niederalkyl, Niederalkoxy und Halogen substituiert.

Pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze sind solche mit Säuren, die nicht-toxische Säureadditionssalze mit pharmazeutisch annehmbaren Anionen bilden, wie das Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat oder Bisulfat, Phosphat oder saure Phosphat, Acetat, Maleat, Fumarat, Lactat, Tartrat, Citrat, Gluconat, Saccharat oder p-Toluolsulfonat.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen mit einem oder mehreren Asymmetriezentren existieren als ein oder mehrere Paare Enantiomeren, und solche Paare einzelner Isomere können durch physikalische Methoden getrennt werden, z.B. durch fraktioniertes Kristallisieren geeigneter Salze. Die Erfindung umfaßt die getrennten Paare sowie deren Gemische, Racemate oder die getrennten d- und l-optisch aktiven isomeren Formen.

Nach einer Ausführungsform hat X eine andere Bedeutung als

Phenyl
 $-\overset{\text{Phenyl}}{\text{OCH}}\text{CONR}^1\text{R}^2$, und R^2 hat eine andere Bedeutung als Niederalkyl, substituiert durch Niederalkenyl, Niederalkinyl oder Niederalkoxycarbonyl.

Bevorzugte Verbindungen gemäß der Erfindung entsprechen der Formel (I), worin R Methyl ist, X in 4-Stellung der Piperidinogruppe hängt und eine Gruppe der Formel

(a) $-\text{CONR}^1\text{R}^2$, worin R^1 Wasserstoff, Methyl oder Äthyl ist und R^2 C_1 - C_6 -Alkyl, Phenyl (wie zuvor definiert), C_3 - C_6 -Cycloalkyl oder C_1 - C_4 -Alkyl, substituiert durch Phenyl (wie zuvor definiert), C_3 - C_6 -Cycloalkyl, Hydroxy,

C₁- oder C₂-Alkoxy, -CH=CH₂, -C=CH₂, -C≡CH, (C₁-
|
CH₃

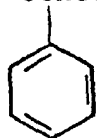
oder C₂-Alkoxy)carbonyl, Phenoxy (wie zuvor definiert),
-N(CH₃)₂, -NHCOCH₃, -NHSO₂CH₃ oder Halogen ist, mit
der Maßgabe, daß jedes O-, N- oder Halogenatom in R²
durch wenigstens zwei Kohlenstoffatome vom Stickstoff-
atom getrennt ist, an dem R² hängt, oder R¹ und R²
zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie hängen,
eine Morpholinogruppe oder eine 1,2,3,4-Tetrahydro-
isochinolyl-Gruppe bilden, gegebenenfalls am Benzolring-
teil durch eine oder zwei Methoxygruppen substituirt,

(b) -CH₂CONHR², worin R² C₁-C₆-Alkyl, Benzyl, Cyclopropyl-
methyl oder -CH₂CH=CH₂,

(c) -CH₂CH₂CONHR², worin R² C₁-C₆-Alkyl oder Benzyl ist,

(d) -O(CH₂)_nCONH(C₁-C₆-alkyl), worin n 0 oder 1 ist, oder

(e) -OCHCONHR², worin R² C₁-C₆-Alkyl, Benzyl oder Cyclo-



propylmethyl ist, ist.

i

Die am meisten bevorzugten Verbindungen entsprechen der
Formel (I), worin jedes R Methyl ist und X in 4-Stellung
steht und eine der folgenden Gruppen bedeutet:

-CONHC₂H₅

-CONH(CH₂)₃CH₃

-CONHCH₂-cyclopropyl

-CONH-benzyl

-CONH-CH₂CH=CH₂

-CH₂CONH(CH₂)₂CH₃ oder

-CH₂CONHCH₂-cyclopropyl.

Der oben verwendete Begriff "pharmazeutisch annehmbare Biovorstufe" erfordert eine Erläuterung. Es ist natürlich in der pharmazeutischen Chemie übliche Praxis, einige unerwünschte physikalische oder chemische Eigenschaften eines Arzneimittels dadurch zu überwinden, daß man den Wirkstoff in ein chemisches Derivat überführt, das die unerwünschte Eigenschaft nicht aufweist, das aber nach Verabreichung an ein Tier oder einen Menschen in den Ausgangswirkstoff zurückverwandelt wird.

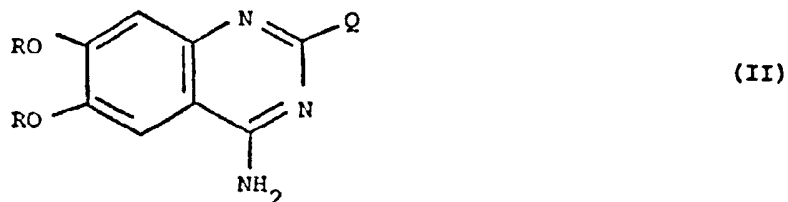
Wird beispielsweise der Wirkstoff nach oraler Verabreichung an ein Tier oder einen Patienten nicht gut absorbiert, kann er in ein chemisches Derivat überführt werden, das gut absorbiert wird und im Serum oder in Geweben in den Ausgangswirkstoff zurückverwandelt wird. Ist der Wirkstoff in Lösung instabil, kann ein chemisches Derivat des Wirkstoffs hergestellt werden, das stabil ist und in Lösung verabreicht werden kann, das aber im Körper zum Ausgangswirkstoff zurückverwandelt wird. Der Arzneimittelchemiker ist sich der Möglichkeit der Überwindung vorgegebener Mängel bei einem Wirkstoff durch chemische Abwandlungen, die nur vorübergehend und nach Verabreichung an ein Tier oder einen Patienten reversibel sind, wohl bewußt.

Für die Zwecke der vorliegenden Beschreibung bedeutet der Begriff "pharmazeutisch annehmbare Biovorstufe" einer Verbindung der Formel (I) eine Verbindung mit einer von den Verbindungen der Formel (I) abweichenden Strukturformel, die aber nichtsdestoweniger nach Verabreichung an ein Tier oder einen Menschen im Körper des Patienten in eine Verbindung der Formel (I) überführt wird.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können nach einer Anzahl von Wegen hergestellt werden, dazu gehören folgende:

- 1) Die Verbindungen können durch Umsetzen eines Chinazolins der Formel



worin R wie für die Formel (I) definiert ist, Q eine leicht austretende Gruppe, wie Chlor, Brom, Jod, Niederalkoxy, (Niederalkyl)thio oder (Niederalkyl)sulfonyl bedeutet, mit einem Piperidin der Formel



worin X wie für Formel (I) definiert ist, hergestellt werden.

Q ist vorzugsweise Chlor oder Brom.

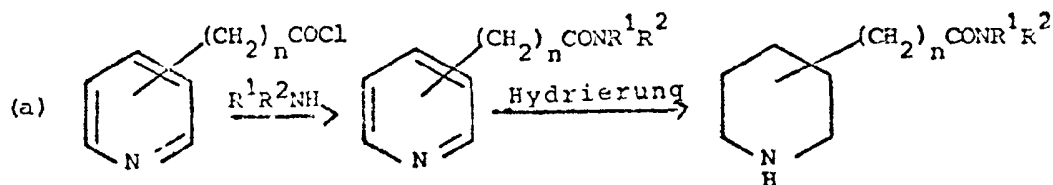
Typischerweise erfolgt die Reaktion in Gegenwart einer tertiären organischen Aminbase, wie Triäthylamin oder von überschüssigem Reagens der Formel (III), dies ist aber nicht notwendig.

Bei einer typischen Arbeitsweise werden die Reaktionskomponenten zusammen erwärmt, z.B. unter Rückfluß in einem inerten organischen Lösungsmittel, z.B. n-Butanol, für Zeiten bis zu etwa 48 h. Das Produkt kann nach herkömmlichen Arbeits-

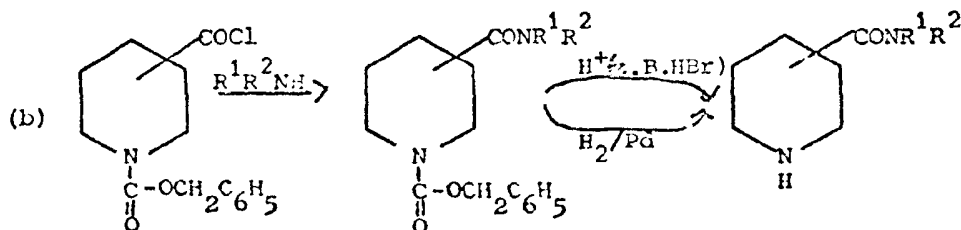
weisen isoliert und gereinigt werden. Typischerweise kann das Reaktionsgemisch gekühlt, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der anfallende Feststoff z.B. mit Chloroform und Wasser geschüttelt werden. Nach dem Filtrieren kann der Feststoff (oder dessen Salz) aus einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. Äthanol, umkristallisiert oder chromatographisch gereinigt werden.

Die Zwischenstufen der Formel (II) sind im allgemeinen bekannte Verbindungen oder können nach dem Stand der Technik analogen Methoden hergestellt werden.

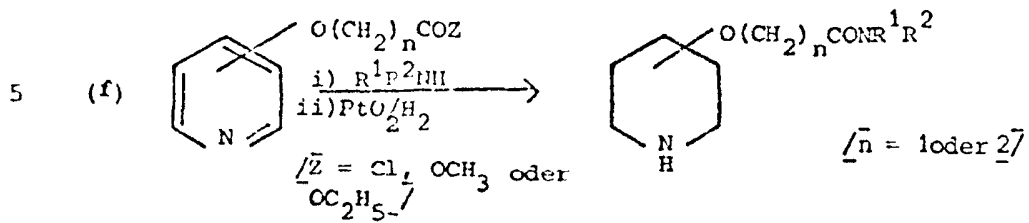
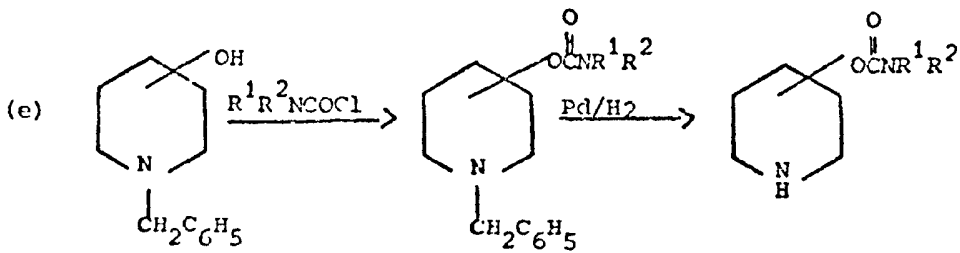
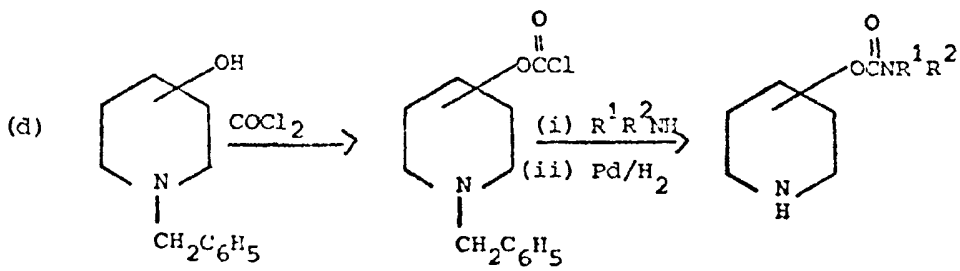
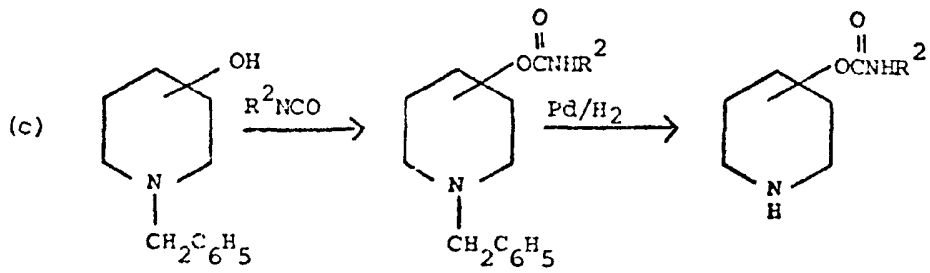
Die Zwischenstufen der Formel (III) sind entweder bekannte Verbindungen oder können nach herkömmlichen Methoden hergestellt werden; die folgenden Wege sind z.B. möglich:



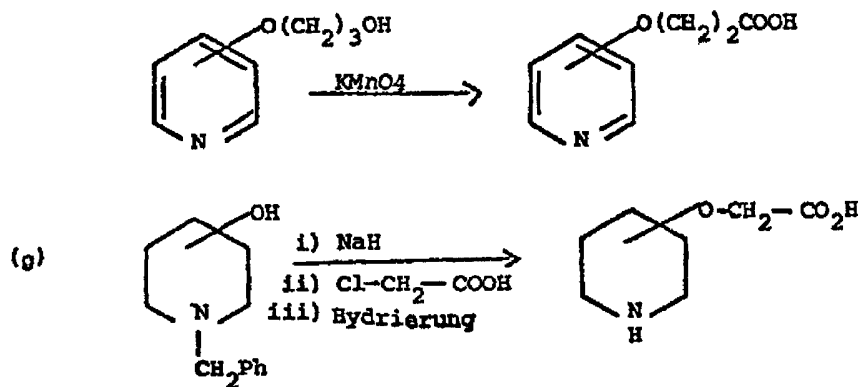
Ein Säurebromid, "aktivierter" Ester oder eingemischtes Anhydrid könnte anstelle des Säurechlorids eingesetzt werden;



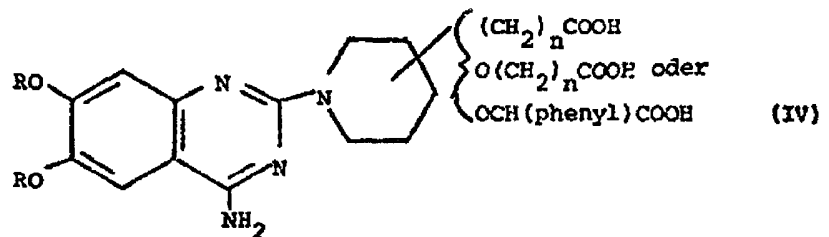
Das Ausgangs-1-Benzoyloxycarbonylpiperidin-3- oder -4-carbonsäurechlorid kann analog der Arbeitsweise nach J. Org. Chem., 31, 2957 (1966) hergestellt werden.



Die Säurechloride und Ester aus (f) können nach herkömmlichen Arbeitsweisen aus den entsprechenden freien Säuren hergestellt werden. Die Pyridinsäuren, in denen n 1 ist, sind entweder bekannte Verbindungen oder können nach dem Stand der Technik analogen Arbeitsweisen hergestellt werden; solche, in denen n 2 ist, können auch nach herkömmlichen Arbeitsweisen hergestellt werden, z.B. aus den entsprechenden Alkoholen:



2. Die Verbindungen der Formel (I), in denen X $-(\text{CH}_2)_n\text{CONR}^1\text{R}^2$ ist, worin n 0, 1 oder 2 ist, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CONR}^1\text{R}^2$, worin n 1 oder 2 ist, oder $-\text{OCH}(\text{phenyl})\text{CONR}^1\text{R}^2$, wobei R^1 und R^2 in allen Fällen wie für Formel (I) definiert sind, können durch Umsetzen eines Amins der Formel $\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}$ mit einer Verbindung der Formel:

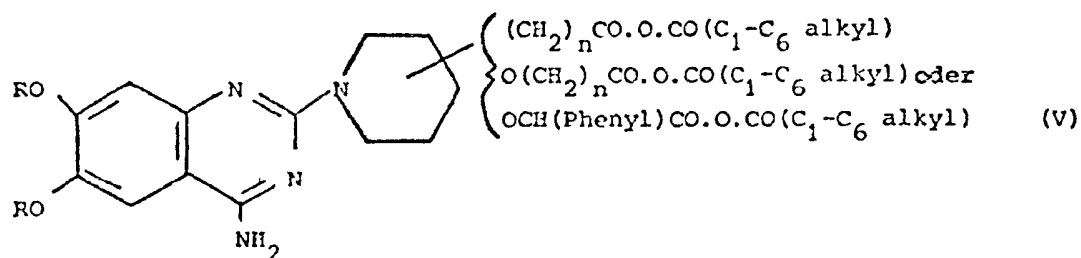


worin n wie oben bei diesem Verfahren definiert und R wie für Formel (I) definiert ist, oder mit einem funktionellen Äquivalent als Acylierungsmittel, z.B. einem Säurechlorid oder -bromid, "aktivierten" Ester, gemischten Anhydrid oder Imidazolid der Verbindung der Formel (IV) hergestellt werden. Wenn die freie Säureform (IV) verwendet wird, sollte die Reaktion im allgemeinen in Gegenwart eines dehydratisierenden Mittels, wie Dicyclohexylcarbodiimid, durchgeführt werden.

Die Säurechloride und -bromide können nach herkömmlichen Arbeitsweisen hergestellt werden, z.B. durch Umsetzen der freien Säure mit Thionylchlorid bzw. -bromid.

Die bevorzugten "aktivierten" Ester sind die Succinimido- und Phthalimidoester, die wiederum nach herkömmlichen Arbeitsweisen hergestellt werden können, z.B. durch Umsetzen der freien Säure mit N-Hydroxysuccinimid oder N-Hydroxyphthalimid in Gegenwart eines dehydratisierenden Mittels, z.B. Dicyclohexylcarbodiimid.

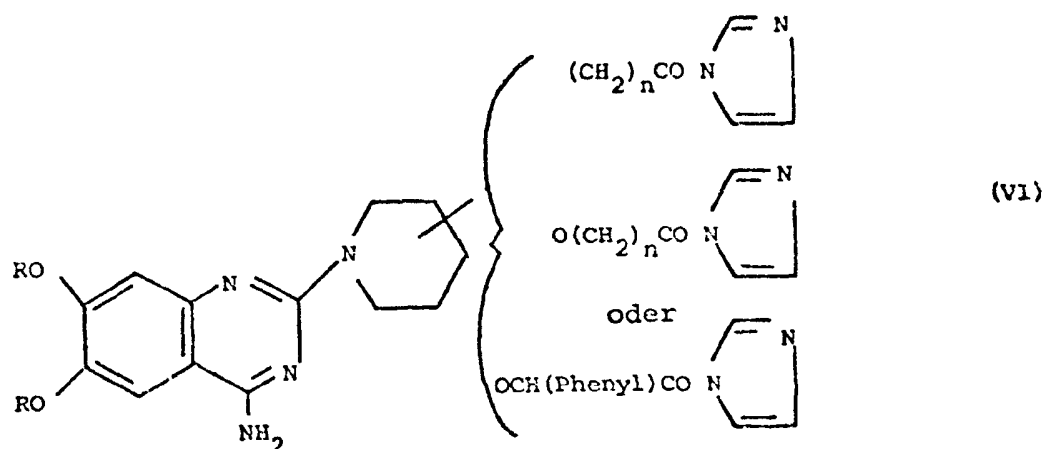
Geeignete gemischte Anhydride haben die Formel:



worin R und n wie oben bei dieser Methode definiert sind. Diese können nach herkömmlichen Arbeitsweisen hergestellt werden, z.B. durch Umsetzen der freien Säure mit dem geeigneten Alkanoylchlorid (z.B. Pivaloylchlorid) in Gegenwart einer Base, z.B. Triäthylamin.

3. Eine Verbindung, in der R^2 hydroxysubstituiertes Niederalkyl ist, kann auch durch Hydratation der entsprechenden Verbindung hergestellt werden, in der R^2 niederalkenylsubstituiertes Niederalkyl ist, und zwar unter Anwendung herkömmlicher Methoden für eine solche Hydratation.

Die Imidazolide der Formel:



worin R und n wie bei diesem Verfahren oben definiert sind, können nach der herkömmlichen Technik der Umsetzung der freien Säure (IV) in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. Dimethylformamid, mit N,N' -Carbonyldimidazol hergestellt werden.

Bei einer typischen Arbeitsweise kann N,N' -Carbonyldimidazol zu einer Lösung der freien Säure (IV) in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. Dimethylformamid, gegebenenfalls in Gegenwart von Molekularsieben, bei einer Temperatur von 50 bis 100°C gegeben werden. Nach 2 bis 4-stündigem Rühren der Lösung bei dieser Temperatur wird das Amin der Formel R^1R^2NH zugesetzt und die Lösung in diesem Temperaturbereich für bis zu etwa 10 h gehalten. Nach dem Abkühlen können die Molekularsiebe abfiltriert werden und werden gut mit Chloroform gewaschen. Die Chloroform-

Waschmengen und das Filtrat können dann vereinigt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingedampft werden, um das Rohprodukt zu hinterlassen, das nach herkömmlichen Arbeitsweisen gereinigt werden kann.

Ein Säureadditionssalz kann hergestellt werden, indem das Rohprodukt in der Mindestmenge eines geeigneten Lösungsmittels, z.B. Chloroform, aufgenommen und diese Lösung mit einer Lösung der geeigneten Säure in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. ätherischem Chlorwasserstoff, behandelt wird. Der anfallende Niederschlag des Säureadditionssalzes kann abfiltriert und, wenn nötig, aus einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. Isopropanol/Methanol, umkristallisiert werden.

Die freien Säuren der Formel (IV) können nach herkömmlichen Arbeitsweisen hergestellt werden, z.B. durch Umsetzen des geeigneten 4-Amino-6,7-di-(niederalkoxy)-2-chlorchinazolins mit dem geeignet substituierten Piperidin, und zwar nach einer dem obigen Weg (1) ähnlichen Arbeitsweise.

Die antihypertensive Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen zeigt sich in ihrer Fähigkeit zur Senkung des Blutdrucks bei Bewußtsein befindlicher, spontan hypertensiver Ratten und bei Bewußtsein befindlicher, renal hypertensiver Hunde bei oraler Verabreichung in Dosen von bis zu 5 mg/kg.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können allein verabreicht werden, werden im allgemeinen aber im Gemisch mit einem pharmazeutischen Träger verabreicht, der im Hinblick auf den beabsichtigten Verabreichungsweg und pharmazeutische Standardpraxis ausgewählt wird. Sie können beispiels-

weise oral in Form von Tabletten mit Excipientien wie Stärke oder Lactose oder in Kapseln entweder allein oder im Gemisch mit Excipientien oder in Form von Elixieren oder Suspensionen mit Geschmacks- oder Farbstoffen verabreicht werden. Sie können parenteral injiziert werden, z.B. intramuskulär, intravenös oder subkutan. Für die parenterale Verabreichung werden sie am besten in Form einer sterilen wässrigen Lösung verwendet, die andere gelöste Stoffe enthalten kann, z.B. genügend Salz oder Glucose, um die Lösung isotonisch zu machen.

So führt die Erfindung auch zu einem Arzneimittel mit einer Verbindung der Formel (I) oder einem pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalz oder einer Biovorstufe, zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können Menschen zur Behandlung von Hypertension entweder oral oder parenteral typischerweise in Einheitsdosierungsform verabreicht werden und sie können oral in Dosismengen entweder im Bereich von 0,5 bis 50 mg/Tag für einen erwachsenen Durchschnittspatienten (70 kg) verabreicht werden, in einer einzigen Dosis oder in bis zu 3 unterteilten Dosen gegeben. Intravenöse Dosismengen sind etwa $1/5$ bis $1/10$ der täglichen Tagesdosis. So liegen für einen erwachsenen Durchschnittspatienten die oralen Einzeldosen in Tabletten- oder Kapselform etwa im Bereich von 0,25 bis 25 mg der aktiven Verbindung. Abweichungen treten notwendigerweise in Abhängigkeit vom Gewicht und Zustand des zu behandelnden Patienten und von der speziell gewählten Verabreichungsform auf, wie dem Fachmann bekannt ist.

Die Erfindung führt weiterhin zu einer Behandlung eines Tieres, den Menschen eingeschlossen, mit Hypertension, wobei dem Tier eine antihypertensive Menge einer Verbindung der Formel (I), eines pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzes oder eines Arzneimittels, wie oben definiert, verabreicht wird.

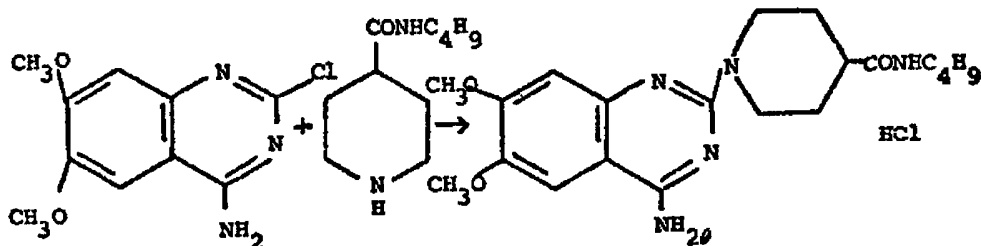
Zur Erfindung gehört auch eine Verbindung der Formel (I), deren pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz oder ein Arzneimittel, wie oben definiert, zur Behandlung eines Tieres, den Menschen eingeschlossen, mit Hypertension.

Ausführungsbeispiele

Die folgenden Beispiele, in denen alle Temperaturen in °C angegeben sind, veranschaulichen die Erfindung:

Beispiel 1

Herstellung von 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-[4-(N-n-butylcarbamoyl)-piperidino]chinazolin-Hydrochlorid



4-Amino-2-chlor-6,7-dimethoxychinazolin (1,2 g), 4-(N-n-Butylcarbamoyl)piperidin (1,01 g) und Triäthylamin (2,52 g) in n-Butanol (105 ml) wurden 24 h unter Rückfluß erwärmt. Das Gemisch wurde dann gekühlt, das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen und der verbleibende Feststoff mit Chloroform und Wasser geschüttelt. Das feste Produkt wurde durch Filtrieren gesammelt und zweimal aus Äthanol umkristallisiert, um

4-Amino-6,7-dimethoxy-2-[4-(N-n-butylcarbamoyl)piperidino]-
chinazolin-Hydrochlorid (0,57 g), Schmp. 263 bis 264^o, zu
ergeben.

Analyse:

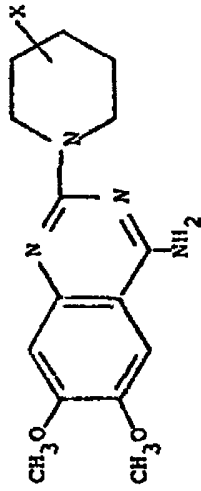
gef., %

C 56,8; H 7,4; N 16,5

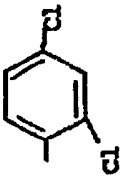

ber. für $C_{20}H_{29}N_5O_3 \cdot HCl$, %: C 56,7; H 7,1; N 16,5


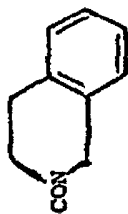
Beispiele 2 bis 18

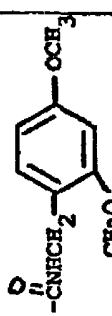
Die folgenden Chinazoline wurden ähnlich Beispiel 1 herge-
stellt, ausgehend von 4-Amino-2-chlor-6,7-dimethoxychinazolin
und dem geeignet substituierten Piperidin, und sie wurden
in der angegebenen Form isoliert. In den Beispielen 9 und 16
wurde das Rohprodukt chromatographisch gereinigt.



| Beispiel | X | Stellung von X am Piperidin-Ring | Isolierte Form und Schmp. (°C) | Analyse, % (theor. in Klammern) | | |
|----------|---|----------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|------------|---------------|
| | | | | C | H | N |
| 2 | | 4- | Hydrochlorid, °C 263 - 266° | 59.4 (59.5) | 6.0 5.9 | 15.6 15.8) |
| 3 | | 4- | Hydrochlorid, °C 263 - 264° | 60.0 (60.3) | 6.0 6.1 | 15.1 15.3) |
| 4 | | 4- | Hydrochlorid, °C 269 - 270° | 59.5 (59.1) | 6.5 6.2 | 14.6 14.4) |

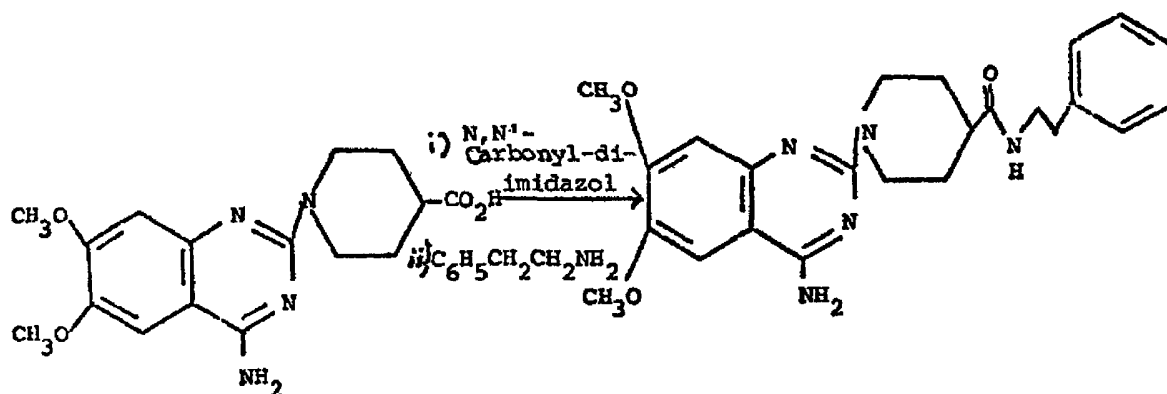
| Beispiel | X | Stellung von X am Piperidin-Ring | isolierte Form und Schmp. (°C) | Analyse, % (theor. in Klammern) C H N |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|
| 5 | -CONHCH_2  | 4- | Hydrochlorid, ° 286 - 287 | 52.2 4.9 13.3 (52.4 5.0 13.3) |
| 6 | $\text{-CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ | 4- | Hydrochlorid, ° 279 - 281 | 52.9 6.4 17.5 (52.5 6.4 17.0) |
| 7 | $\text{-CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ | 4- | Hydrochlorid, ° 276 - 277 | 53.4 6.5 16.2 (53.6 6.6 16.4) |
| 8 | $\text{-CON(C}_2\text{H}_5)_2$ | 4- | Hydrochlorid-hemahydrat, ° 283 - 284 | 55.3 7.0 15.9 (55.5 7.2 16.2) |
| 9 | $\text{-CON(C}_2\text{H}_5)_2$ | 3- | Hydrochlorid, ° 282 | 56.7 7.1 16.8 (56.6 7.1 16.5) |
| 10 | -CON-CH_2  CH ₃ | 4- | Hydrochlorid-hydrat, ° 209 - 211 | 58.5 6.2 14.2 (58.6 6.6 14.2) |

| Beispiel | X | Stellung von X am Piperidin-Ring | isolierte Form und Schmp. (°C) | Analyse, % (theor. in Klammern) |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|
| | | | | C H N |
| 11 | $\begin{array}{c} \text{---CONCH} \\ \\ \text{H} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$  | 4- | Hydrochlorid, °C 251 - 252 | 60.5 6.3 14.6 (61.1 6.4 14.8) |
| 12 | $\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{---OCNHC}_2\text{H}_5 \end{array}$ | 4- | Hydrochlorid, °C 275 - 276 | 51.9 6.2 16.9 (52.5 6.4 17.0) |
| 13 |  | 4- | Hydrochlorid-hemihydrat 211 - 213 | 60.8 6.1 14.1 (60.9 6.3 14.2) |
| 14 | $\text{---CH}_2\text{CONH(CH}_2)_2\text{CH}_3$ | 4- | Hydrochlorid, °C 248 - 250 | 56.5 7.0 16.1 (56.7 7.1 16.5) |
| 15 | $\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{---CNHC}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \end{array}$ | 3- | Hydrochlorid-hemihydrat 239 - 240 | 55.6 7.0 16.5 (55.5 7.2 16.2) |
| 16 | $\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{---OCH}_2\text{CNHC}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3 \end{array}$ | 4- | Hydrochlorid, °C 232 - 234 | 55.3 7.1 15.2 (55.6 7.1 15.4) |

| Beispiel | X | Stellung von X am Piperidin-Ring | isolierte Form und Schmp. (°C) | Analyse, % (theor. in Klammern) C H N |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------|
| 17 | $\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ -\text{OCH}_2\text{CNHC}_2\text{H}_5 \end{array}$ | 4- | Hydrochlorid 226 - 228 | 53.3 6.7 16.5 (53.6 6.6 16.4) |
| 18 |  | 4- | Hydrochlorid-Hydrat 252 - 254 | 55.8 6.1 13.1 (56.0 6.4 13.1) |

Beispiel 19

Herstellung von 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-[4-(N-phenethyl-carbamoyl)piperidino]chinazolin-Hydrochlorid



N,N'-Carbonyldiimidazol (2,0 g) wurde zu 4-Amino-2-(4-carboxypiperidino)-6,7-dimethoxychinazolin (2,0 g) in Dimethylformamid (100 ml) in Gegenwart eines 3A Molekularsiebes bei 70° gegeben. Die Lösung wurde 2 h bei 70° gerührt, dann wurde 2-Phenyläthylamin (1,0 g) zugesetzt und die Reaktion weitere 5 h bei 70° gehalten. Das Gemisch konnte dann über Nacht bei Raumtemperatur stehen und wurde dann 3 h bei 70° gerührt. Nach dem Abkühlen wurden die Molekularsiebe abfiltriert und mit Chloroform gut gewaschen. Das Filtrat und die Chloroform-Waschmengen wurden vereinigt und die erhaltene Lösung mit Wasser gewaschen, (über Na₂SO₄) getrocknet und im Vakuum eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wurde in Mindestvolumen Chloroform aufgenommen, mit ätherischem HCl behandelt, das Festprodukt gesammelt, mit Äther gewaschen und aus Isopropanol/Methanol kristallisiert, um 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-[4-(N-phenethyl-carbamoyl)-piperidino]chinazolin-Hydrochlorid (0,81 g), Schmp. 284 bis 285°, zu ergeben.

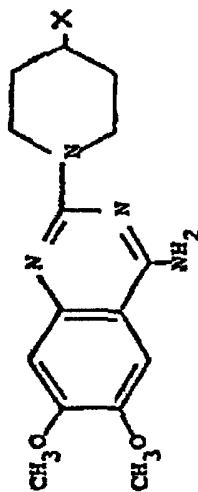
Analyse, %:

ber.: C 61,0; H 6,5; N 14,5

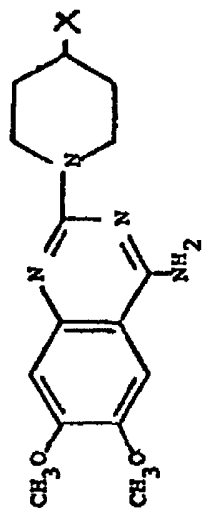
gef. für $C_{24}H_{29}N_5O_3 \cdot HCl$: C 61,1; H 6,4; N 14,8


Beispiele 20 bis 43

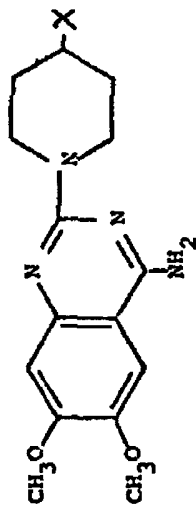
Die folgenden Verbindungen wurden ähnlich Beispiel 19 hergestellt, ausgehend von dem geeigneten carboxylhaltigen Chinazolin, N,N'-Carbonyl-di-imidazol, und dem geeigneten Amin der Formel R^1R^2NH . In den Beispielen 20 bis 22, 25, 27 bis 30, 34 und 40 bis 43 wurde das Rohprodukt chromatographisch an Siliciumdioxid unter Elution mit einem Gemisch aus Chloroform und Methanol gereinigt.



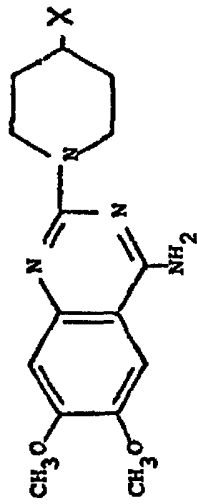
| Beispiel | X | isolierte Form und Schmp. ($^{\circ}\text{C}$) | Analyse, % (theoretisch in Klammern) | | |
|----------|---------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------|---------------|
| | | | C | H | N |
| 20 | $-\text{CONHC}_2\text{F}_5$ | Hydrochlorid- hemihydrat 287 - 288 $^{\circ}$ | 53.7 (53.4) | 6.7 6.7 | 17.4 17.3) |
| 21 | $-\text{CONHCH}(\text{CH}_3)_2$ | Hydrochlorid- hemihydrat 281 - 282 $^{\circ}$ | 54.6 (54.5) | 6.9 7.0 | 16.9 16.7) |
| 22 | $-\text{CONH.cyclopentyl}$ | Hydrochlorid- hydrat 263 - 264 $^{\circ}$ | 55.5 (55.6) | 6.8 7.1 | 15.4 15.4) |



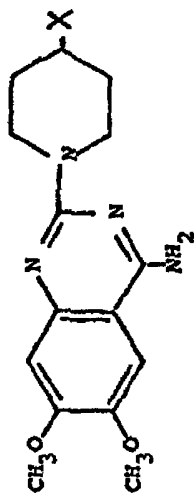
| Beispiel | X | isolierte Form und Schmp. (°C) | Analyse, † (theoretisch in Klammern) | | |
|----------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|-----------------------------------------|------------|--------------|
| | | | C | H | N |
| 23 |  | Hydrochlorid, > 300° | 54.6 (54.9) | 6.3 6.4 | 16.0 16.0 |
| 24 | $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ | Dihydrochlorid - 1½ hydrat, 244 - 245° | 47.5 (48.0) | 6.4 6.7 | 16.5 16.8 |
| 25 | $-\text{CH}_2\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{CNHCH}_2\text{CH}_3}$ | Hydrochlorid, 242 - 243° | 56.7 (56.7) | 7.2 7.1 | 16.9 16.5 |



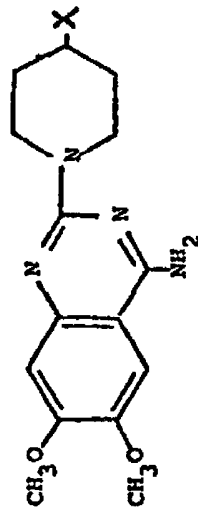
| Beispiel | X | isolierte Form und Schmp. (°C) | Analyse, % (theoretisch in Klammern) | | |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------|------------|--------------|
| | | | C | H | N |
| 26 | $-\text{CH}_2\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CNHCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ | Hydrochlorid, 238 - 239° | 61.8 (61.8) | 6.3 6.6 | 14.1 14.4 |
| 27 | $-\text{CH}_2\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CNHCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ | Hydrochlorid, 219 - 220° | 58.1 (58.5) | 7.5 7.6 | 15.6 15.5 |
| 28 | $-\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CNHCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ | Hydrochlorid- hemihydrate, 238 - 239° | 54.6 (54.5) | 7.0 7.0 | 16.5 16.7 |



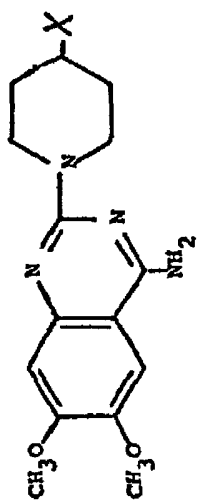
| Beispiel | X | isolierte Form und Schmp. (°C) | Analyse, % (theoretisch in Klammern) | | |
|----------|---|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------|---------------|
| | | | C | H | N |
| 29 | | Hydrochlorid- hemihydrat 6 254 - 255 ^o | 59.6 (59.9) | 6.3 6.5 | 14.8 14.6) |
| 30 | | Hydrochlorid- hemihydrat 6 247 - 249 ^o | 56.6 (56.7) | 7.0 7.0 | 15.6 15.7) |
| 31 | | Hydrochlorid- hemihydrat 6 256 - 257 ^o | 53.3 (53.0) | 6.6 6.8 | 18.0 17.7) |



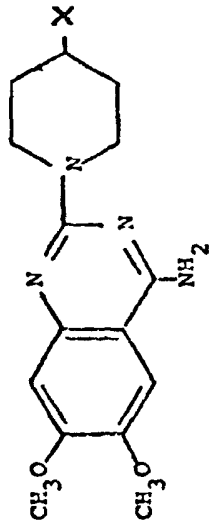
| Beispiel | X | isolierte Form und Schmp. (°C) | Analyse, % (theoretisch in Klammern) | | |
|----------|---|-------------------------------------------|-----------------------------------------|------------|---------------|
| | | | C | H | N |
| 32 | | freie Base, 210 - 212° | 63.4 (63.8) | 6.7 6.5 | 15.3 15.5) |
| 33 | | freie Base, Bemhydrat, 252 - 255 | 56.8 (56.5) | 6.7 6.9 | 19.5 19.8) |
| 34 | | Hydrochlorid- hemhydrat, 239 - 241° | 56.0 (55.7) | 6.6 6.8 | 16.7 16.3) |



| Beispiel | X | isolierte Form und Schmp. (°C) | Analyse, % (theoretisch in Klammern) C H N |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 35 | $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{CNHCH}_2\text{COC}_2\text{H}_5 \end{array}$ | Hydrochlorid- hemihydrat, 250 - 251° | 51.8 6.0 15.2 (51.9 6.3 15.1) |
| 36 | $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{CNHCH}_2\text{CH}_2\text{N}^+\text{SO}_2\text{CH}_3 \end{array}$ | Hydrochlorid- hemihydrat, 256 - 258° | 59.6 6.5 14.2 (59.8 6.4 13.9) |
| 37 | | Hydrochlorid- hemihydrat, 242 - 243° | 58.3 7.3 14.6 (58.4 7.5 14.8) |



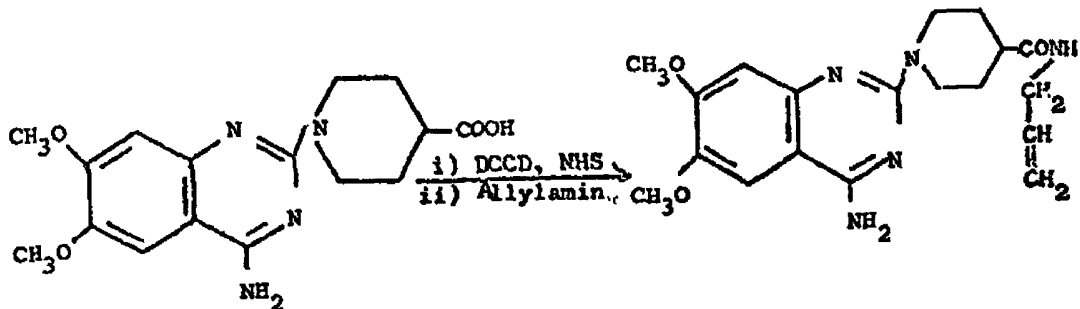
| Beispiel. | X | isolierte Form und Schmp. ($^{\circ}\text{C}$) | Analyse, % (theoretisch in Klammern) | | |
|-----------|---|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------|--------------|
| | | | C | H | N |
| 38 | | Hydrochlorid, 256 - 258 $^{\circ}$ | 59.6 (59.8) | 6.5 6.4 | 14.2 13.9 |
| 39 | | Hydrochlorid- hydrat, 175 - 180 $^{\circ}$ | 61.2 (61.9) | 6.1 6.2 | 11.8 12.0 |



| Beispiel | X | isolierte Form und Schmp. (°C) | Analyse, % (theoretisch in Klammern) | | |
|----------|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------|------------|--------------|
| | | | C | H | N |
| 40 | -OCH ₂ CONH(CH ₂) ₃ CH ₃ | Hydrochlorid- hemihydrat, 195 - 198° | 60.1 (60.2) | 6.7 6.9 | 13.0 13.0 |
| 41 | -OCH ₂ CONHCH ₂ - | Hydrochlorid 210 - 213° | 61.0 (61.4) | 6.6 6.5 | 13.7 13.3 |
| 42 | -CONH(CH ₂) ₃ Cl | freie Base, Hydrat 251 - 253° | 53.6 (53.6) | 6.4 6.6 | 16.7 16.4 |
| 43 | -CONHCH ₂ CH ₂ OC ₂ H ₅ | Hydrochlorid- hemihydrat, 255 - 258° | 53.6 (53.5) | 6.8 7.0 | 15.8 15.6 |

Beispiel 44

Herstellung von 4-Amino-2-[4-(N-allylcarbamoyl)piperidino]-6,7-dimethoxychinazolin-Hydrochlorid



4-Amino-2-[4-carboxypiperidino]-6,7-dimethoxychinazolin (2,3 g), Dicyclohexylcarbodiimid (DCCD) (1,4 g) und N-Hydroxysuccinimid (NHS, 0,8 g) wurden zusammen in trockenem Dimethylformamid (DMF) 2 h bei 60° gerührt. Allylamin (0,4 g) wurde dann der erhaltenen Suspension zugesetzt, und es wurde weitere 6 h auf 60° erwärmt. 5 n Salzsäure (50 ml) wurde dann dem gekühlten Gemisch zugesetzt, darauf (50 ml) Chloroform. Das Gemisch wurde geschüttelt und getrennt. Die wässrige Phase wurde auf pH 12 mit 5 n Natriumhydroxidlösung basisch gemacht und mit Chloroform (2 x 50 ml) extrahiert. Der Chloroformextrakt wurde (über MgSO₄) getrocknet und im Vakuum zu einem gelben Harz (1,4 g) eingeengt, das in der Mindestmenge Isopropanol aufgenommen und mit trockenem Chlorwasserstoffgas in geringem Überschuss behandelt wurde. Umkristallisieren des Produkts aus einem Gemisch von Äthylacetat/Methanol lieferte reines 4-Amino-2-[4-(N-allylcarbamoyl)piperidino]-6,7-dimethoxychinazolin-Hydrochlorid-hemihydrat (0,6 g), Schmp. 277°.

Analyse, %:

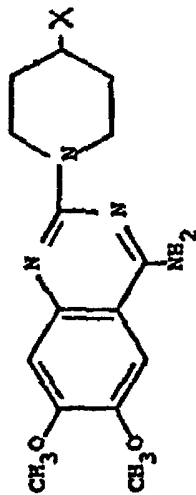
gef.:

C 54,9; H 6,5; N 16,9.

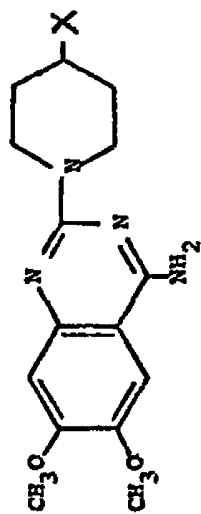
$C_{19}H_{25}N_5O_3 \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$ verlangt: C 54,6; H 6,6; N 16,8.

Beispiele 45 bis 55

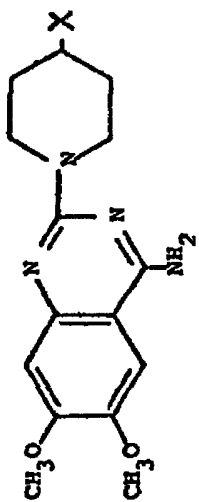
Die folgenden Verbindungen wurden ähnlich dem vorhergehenden Beispiel hergestellt, ausgehend von dem geeigneten carboxylhaltigen Piperidinochinazolin, N-Hydroxysuccinimid, Dicyclohexylcarbodiimid und dem geeigneten Amin der Formel R^1R^2NH .



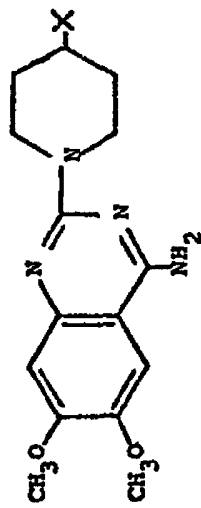
| Beispiel | X | Isolierte Form und Schmp. (°C) | Analyse, % (theoretisch in Klammern) | | |
|----------|---|---------------------------------------------|-----------------------------------------|------------|---------------|
| | | | C | H | N |
| 45 | | Hydrochlorid - hemihydrat, 270 - 272° | 55.5 (55.7) | 6.6 6.8 | 16.3 16.3) |
| 46 | | Oxalat- monohydrat, 242° | 53.5 (53.5) | 5.8 6.3 | 14.4 14.2) |
| 47 | | Oxalat 1/2 H2O, 249 - 250° | 54.3 (54.4) | 5.5 5.5 | 14.7 15.1) |



| Beispiel | X | isolierte Form und Schmp. (°C) | Analyse, % (theoretisch in Klammern) | | |
|----------|---|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------|--------------|
| | | | C | H | N |
| 48 | | Hydrochlorid- monohydrat, 260° | 57.4 (57.0) | 6.2 6.4 | 13.6 13.8 |
| 49 | | Hydrochlorid- monohydrat, 241 - 242° | 57.8 (57.7) | 6.3 6.6 | 13.8 13.5 |
| 50 | | Hydrochlorid- sesquihydrat 250 251° erweicht bei 180°) | 54.9 (55.1) | 5.9 6.5 | 13.0 12.9 |



| Beispiel | X | isolierte Form und Schmp. (°C) | Analyse, % (theoretisch in Klammern) | | |
|----------|---|----------------------------------------------|-----------------------------------------|------------|---------------|
| | | | C | H | N |
| 51 | | Hydrochlorid- dihydrat, 250 - 251° | 56.8 (56.7) | 6.2 6.8 | 13.8 13.8) |
| 52 | | Hydrochlorid- sesquihydrat, 215 - 216° | 53.2 (53.2) | 5.9 5.8 | 13.6 13.5) |
| 53 | | Hydrochlorid- hemihydrat, 290 - 292° | 59.6 (59.9) | 6.6 6.5 | 14.7 14.6) |



| Beispiel | X | Isolierte Form und Schmp. (°C) | Analyse, % (theoretisch in Klammern) | | |
|----------|---|-------------------------------------------|-----------------------------------------|------------|--------------|
| | | | C | H | N |
| 54 | | Hydrochlorid- dihydrat, 210 - 212° | 56.3 (55.9) | 6.2 6.6 | 12.3 12.1 |
| 55 | | Hydrochlorid- hemihydrat 266 - 267° | 57.1 (57.0) | 6.3 6.3 | 13.6 13.3 |

Beispiel 56

Herstellung von 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-[4-(N-{2-methyl-2-hydroxypropyl}-carbamoyl)piperidino]chinazolin-Hydrochlorid-monohydrat.

4-Amino-6,7-dimethoxy-2-[4-(N-{2-methylallyl}-carbamoyl)-piperidino]chinazolin (2,0 g) wurde in 50 %iger wässriger Schwefelsäure (100 ml) gelöst und die Lösung 24 h bei Raumtemperatur stehen gelassen. Das Gemisch wurde dann mit Eiswasser gekühlt und durch Zugabe von konzentriertem Ammoniak (Dichte 0,880) auf pH 8,0 basisch gemacht, worauf zur Trockne eingeeengt wurde. Der Rückstand wurde in heissem Äthanol (200 ml) suspendiert, filtriert, um anorganische Salze zu entfernen, und das Filtrat wurde im Vakuum eingeeengt, um einen weißen Feststoff (1,6 g) zu liefern. Der Feststoff wurde in Methanol (10 ml) gelöst und mit einem geringen Überschuß ätherischer Salzsäure behandelt. Umkristallisieren des erhaltenen Feststoffs aus Äthylacetat/-Methanol ergab 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-[4-(N-{2-methyl-2-hydroxypropyl}-carbamoyl)piperidino]chinazolin-Hydrochlorid-monohydrat (0,6 g), Schmp. 232 - 234°.

Analyse, %:

gef.:

C 52,4; H 6,8; N 15,1.

ber. für $C_{20}H_{29}N_5O_4 \cdot HCl \cdot H_2O$: C 52,5; H 7,0; N 15,3.

Beispiel 57

Herstellung von 4-Amino-2-[4-(N-n-butyl-carbamoylmethyl)-piperidino]-6,7-dimethoxychinazolin-Hydrochlorid

4-Amino-2-[4-carboxymethylpiperidino]-6,7-dimethoxychinazolin (3,0 g), N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (1,83 g) und N-Hydroxy-

succinimid (1,04 g) in trockenem DMF (50 ml) wurden 2 h bei 70° gerührt. n-Butylamin (10 ml) wurde dann zugegeben und die Lösung 4 h bei 50° gerührt. Die gekühlte Lösung wurde filtriert, das Filtrat mit Salzsäurelösung (5 n, 50 ml) behandelt und mit Chloroform (3 x 50 ml) extrahiert. Der Chloroformextrakt wurde (über Na₂SO₄) getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum eingeengt, um ein Öl zu ergeben, das in Salzsäure (10 ml, 2 n) aufgenommen und mit Äthylacetat geschüttelt wurde. Die wässrige Phase wurde abgetrennt, mit Natriumhydroxidlösung auf pH 11 eingestellt und mit Chloroform (3 x 20 ml) extrahiert. Der Chloroformextrakt wurde getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wurde mit Dioxan behandelt, filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt. Das Produkt wurde an Siliciumdioxid (100 g) chromatographiert, wobei mit Chloroform, dann mit Chloroform/Methanol (30 : 1) eluiert wurde. Fraktionen, die das Produkt enthielten, wurden vereinigt, aufkonzentriert und der Rückstand in Chloroform durch Behandeln mit ätherischer Salzsäure in das Hydrochlorid überführt. Umkristallisieren aus Methanol/Dioxan lieferte 4-Amino-2-[4-(N-n-butylcarbamoylmethyl)piperidino]-6,7-dimethoxychinazolin-Hydrochlorid-hemihydrat, (0,25 g), Schmp. 238 - 239°.

Analyse, %:

gef.: C 56,5; H 7,3; N 15,4.
ber. für C₂₁H₃₁N₅O₃.HCl.1/2H₂O: C 56,4; H 7,4; N 15,7.

Beispiel 58

Herstellung von 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-[4-(N-[2,2-dimethylpropyl]carbamoylmethyl)piperidino]chinazolin-Hydrochlorid

4-Amino-2-[4-(carboxymethyl)piperidino]-6,7-dimethoxychinazolin (3,0 g), N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (1,83 g)

und N-Hydroxysuccinimid (1,04 g) in trockenem DMF wurden 2,5 h bei 70° gerührt. Dann wurde 2,2-Dimethylpropylamin (0,78 g) zugesetzt und das Gemisch 4 h bei 50° gerührt. Die gekühlte Lösung wurde filtriert und das Filtrat im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in Chloroform (50 ml) aufgenommen, mit Natriumbicarbonatlösung extrahiert, die organische Schicht (über Na₂SO₄) getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde an Siliciumdioxid (120 g) chromatographiert, wobei mit Chloroform und dann mit Chloroform/-Methanol, 20:1, eluiert wurde. Fraktionen, die das Produkt enthielten, wurden vereinigt, eingeeengt und der Rückstand in Chloroform durch Behandeln mit ätherischer Salzsäure in das Hydrochlorid überführt. Umkristallisieren des Feststoffs aus Methanol/Dioxan, dann aus Methanol/Acetonitril lieferte 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-[4-(N-{2,2-dimethylpropyl}-carbamoylmethyl)piperidino]chinazolin, Hydrochlorid-hemihydrat (0,45 g), Schmp. 228 - 231°.

Analyse, %:

gef.:

C 57,3; H 7,8; N 15,3.

ber. für C₂₂H₃₃N₅O₃.HCl.1/2H₂O: C 57,3; H 7,7; N 15,2.

Beispiel 59

Herstellung von 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-[4-(N-n-propylcarbamoyl)-piperidino]chinazolin-Hydrochlorid

Diese Verbindung wurde ähnlich dem vorhergehenden Beispiel aus 4-Amino-2-(4-carboxypiperidino)-6,7-dimethoxychinazolin und n-Propylamin hergestellt, aber ohne chromatographische Reinigung. Das Hydrochlorid-hemihydrat wurde aus Methanol/-Isopropanol, dann aus Äthanol umkristallisiert und hatte einen Schmp. von 263 - 264°.

Analyse, %:

gef.: C 54,4; H 6,6; N 16,8.

ber. für $C_{19}H_{27}N_5O_3 \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$: C 54,5; H 7,0; N 16,7.

Die folgenden Herstellungen, bei denen alle Temperaturen in °C angegeben sind, veranschaulichen die Herstellung bestimmter Ausgangsmaterialien, die in den vorherigen Beispielen verwendet wurden:

Herstellung A

Herstellung von 4-(N-Phenylcarbamoyl)piperidin

4-(N-Phenylcarbamoyl)pyridin (75,0 g, hergestellt nach Chem. Abs., 2013h (1958)) wurde in Essigsäure (800 ml) unter Verwendung eines Platinoxidkatalysators bei etwa 3,5 bar (50 psi)/30° hydriert. Der Katalysator wurde dann abfiltriert, die Lösung eingedampft, der Rückstand mit Natriumhydroxid auf etwa pH 12 basisch gemacht, mit Chloroform extrahiert und der organische Extrakt verworfen. Die wässrige Phase wurde zur Trockne eingeeengt, der Rückstand mit Chloroform zum Sieden erhitzt, filtriert und eingedampft, um 4-(N-Phenylcarbamoyl)piperidin (17,0 g), Schmp. 121 - 127°, zurückzulassen. Das Hydrochlorid, Schmp. 231 - 233°, wurde in Isopropanol aus der freien Base und Chlorwasserstoff hergestellt und aus Isopropanol/Ethylacetat kristallisiert.

Analyse, %:

gef.: C 60,1; H 7,2; N 11,7.

ber. für $C_{12}H_{16}N_2O \cdot HCl$: C 59,9; H 7,1; N 11,6.

Herstellung B

Herstellung von 4-(N-n-Butylcarbamoyl)piperidin

Isonicotinoylchlorid (100,0 g) wurde über 1 h zu einer Lösung von n-Butylamin (51,6 g) in Toluol (600 ml) bei 0° gegeben. Das Gemisch konnte über Nacht stehen, wurde auf einem Dampfbad 0,5 h erwärmt, dann wurde Wasser zugesetzt. Die wässrige Schicht wurde abgetrennt, auf etwa pH 12 basisch gemacht (NaOH) und mit Äthylacetat (zweimal) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden (über MgSO₄) getrocknet, eingeengt und der erhaltene Rückstand (36,0 g) in Essigsäure (400 ml) gelöst und in Gegenwart von Platinoxid bei 3,5 bar (50 psi)/30° hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, die Lösung zur Trockne eingeengt, der Rückstand auf etwa pH 12 (Na₂CO₃) basisch gemacht und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformextrakte wurden (über Na₂SO₄) getrocknet und eingeengt, um 4-(N-n-Butylcarbamoyl)-piperidin (18,7 g), Schmp. 75 - 79°, zu liefern. Das Oxalat wurde in Isopropanol aus der freien Base und Oxalsäure hergestellt und aus Isopropanol/Äthylacetat umkristallisiert, Schmp. 143 - 144°.

Analyse, %:

gef.: C 52,9; H 8,0; N 10,3.

ber. für C₁₀H₂₀N₂O.C₂H₂O₄: C 52,5; H 8,1; N 10,2.

Herstellung C

Herstellung von 4-(N-2,4-Dichlorbenzylcarbamoyl)piperidin

Eine Lösung von 1-Benzylloxycarbonylpiperidin-4-carbonsäurechlorid (4,6 g, hergestellt nach J. Org. Chem. 31, 2957 (1966)) in Chloroform (25 ml) wurde zu einer (Eis/Wasser) gekühlten Lösung von 2,4-Dichlorbenzylamin (3,87 g) und

Triäthylamin (2,2 g) in Chloroform (100 ml) getropft. Nach vollständiger Zugabe wurde die Lösung 1 h bei Raumtemperatur gelassen, mit Wasser gewaschen, (über Na_2SO_4) getrocknet und eingeeengt. Der anfallende feste Rückstand wurde aus Toluol/Methanol kristallisiert und lieferte 1-Benzylloxycarbonyl-4-(N-2,4-dichlorbenzylcarbamoyl)-piperidin (7,04 g), Schmp. $144 - 145^\circ$.

Analyse, %:

gef.: C 60,0; H 5,2; N 6,8

ber. für $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}_2$: C 59,9; H 5,3; N 6,7.

Eine (Eis/Wasser) gekühlte und gerührte Lösung des obigen Produkts (6,5 g) in Essigsäure (25 ml) wurde langsam mit einer gesättigten Lösung von Bromwasserstoff in Essigsäure (25 ml) behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde 1 h bei 20° gerührt, wobei sich ein Niederschlag bildete. Dann wurde trockener Äther (100 ml) zugegeben, das feste Produkt gesammelt und mit Äther gewaschen, um 4-(N-2,4-Dichlorbenzylcarbamoyl)piperidin-Hydrobromid (3,4 g), Schmp. $171 - 173^\circ$, zu ergeben, dessen IR- und NMR-Spektren mit dieser Struktur übereinstimmten.

Das Produkt wurde in Beispiel 5 ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Herstellung D

Herstellung von 4-(N-2-Methoxybenzylcarbamoyl)piperidin

Die obige Verbindung wurde ähnlich Herstellung C hergestellt, ausgehend von 1-Benzylloxycarbonylpiperidin-4-carbonsäurechlorid und 2-Methoxybenzylamin, und hatte einen Schmp. von $139 - 140^\circ$.

Analyse, %:

gef.: C 67,3; H 8,1; N 11,0.

ber. für $C_{14}H_{20}N_2O_2$: C 67,7; H 8,1; N 11,3.

Herstellung E

Herstellung von 4-(N-Methyl-N-benzylcarbamoyl)piperidin

Diese Verbindung wurde ähnlich Herstellung C hergestellt, ausgehend von 1-Benzylloxycarbonylpiperidin-4-carbonsäurechlorid und N-Methylbenzylamin, und wurde direkt in Beispiel 10 eingesetzt. Diese Zwischenverbindung wurde durch das Hydrochlorid, Schmp. 175 - 176^o, charakterisiert.

Analyse, %:

gef.: C 62,4; H 7,7; N 10,1.

ber. für $C_{14}H_{20}N_2O.HCl$: C 62,6; H 7,9; N 10,4.

Herstellung F

Herstellung von 4-(1,2,3,4-Tetrahydroisochinol-2-ylcarbonyl)-piperidin

Diese Verbindung wurde ähnlich Herstellung C hergestellt, ausgehend von 1-Benzylloxycarbonylpiperidin-4-carbonsäurechlorid und 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin, und wurde direkt in Beispiel 13 eingesetzt. Diese Zwischenverbindung wurde als Hydrochlorid charakterisiert, Schmp. 245 - 247^o.

Analyse, %:

gef.: C 63,6; H 7,6; N 9,9

ber. für $C_{14}H_{20}N_2O.HCl$: C 64,2; H 7,6; N 10,0.

Herstellung G

Herstellung von 4-[N-(2-methoxyäthyl)carbamoyl]piperidin

1-Benzylloxycarbonyl-4-[N-(2-méthoxyäthyl)carbamoyl]-piperidin (5,76 g, Schmp. 85 - 86^o, Analyse in %:

C 63,9, H 7,5, N 8,4, ber.: C 63,7, H 7,6, N 8,8, hergestellt ähnlich Herstellung C, aber unter Verwendung von Toluol anstelle von Chloroform und ausgehend von 1-Benzylloxycarbonylpiperidin-4-carbonsäurechlorid und 2-Methoxyäthylamin) in Äthanol (75 ml) wurde über 5 % Palladium/Kohle bei 3,5 bar (50 psi)/50° hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat eingedampft, um 4-[N-(2-Methoxyäthyl)carbamoyl]piperidin als Öl zu liefern, das beim Stehen fest wurde. Die IR- und NMR-Spektren stimmten mit dieser Struktur überein und das Produkt wurde ohne weitere Reinigung in Beispiel 7 eingesetzt.

Herstellung H

Herstellung von 4-[N-(2-Hydroxyäthyl)carbamoyl]piperidin

1-Benzylloxycarbonyl-4-[N-(2-hydroxyäthyl)carbamoyl]piperidin (6,24 g, Schmp. 107 - 108°, gef.: C 62,8, H 7,2, N 9,0; ber.: C 62,7, H 7,2, N 9,1; hergestellt ähnlich Herstellung C, aber ausgehend von 1-Benzylloxycarbonylpiperidin-4-carbonsäurechlorid und 2-Hydroxyäthylamin) wurde wie bei Herstellung G zu 4-[N-(2-Hydroxyäthyl)carbamoyl]piperidin hydriert. Die IR- und NMR-Spektren stimmten mit dieser Struktur überein, und das Produkt wurde in Beispiel 6 ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Herstellung I

Herstellung von 4-[N-(α -Methylbenzyl)carbamoyl]piperidin

1-Benzylloxycarbonyl-4-[N-(α -methylbenzyl)carbamoyl]piperidin (5,5 g, Schmp. 136°, hergestellt wie bei Herstellung C, ausgehend von 1-Benzylloxycarbonylpiperidin-4-carbonsäurechlorid und α -Methylbenzylamin; Analyse, %: gef.: C 72,2, H 7,1, N 7,5; ber. für C₂₂H₂₆N₂O₃: C 72,1, H 7,2, N 7,7) wurde wie bei Herstellung G hydriert, und das Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in Beispiel 11 eingesetzt.

Herstellung J

Herstellung von 4-Amino-2-(4-carboxypiperidino)-6,7-dimethoxychinazolin-Monohydrat

Diese Verbindung wurde ähnlich Beispiel 1 hergestellt, ausgehend von 4-Amino-2-chlor-6,7-dimethoxychinazolin und 4-Carboxypiperidin und hatte einen Schmp. von 295°.

Analyse, %:

gef.: C 54,9; H 6,0; N 16,1.

ber. für $C_{16}H_{20}N_4O_4 \cdot H_2O$: C 54,8; H 6,4; N 16,0.

Herstellung K

Herstellung von 4-(N-Äthylcarbamoyloxy)piperidin

1-Benzyl-4-piperidinol (293,4 g), Äthylisocyanat (120 g) und 1,2-Dichloräthan (1467 ml) wurden erwärmt und 7 h zusammen unter Rückfluß gerührt. Dann wurden weitere 10,9 g Äthylisocyanat zugesetzt und es wurde weitere 6 h rückflußgekocht. Nach dem Kühlen und 36-stündigem Stehen bei Raumtemperatur war die Reaktion noch nicht vollständig, und so wurden weitere 33 g Äthylisocyanat zugesetzt und weitere 6 h unter Rückfluß erwärmt. Das Gemisch wurde gekühlt, in Wasser (2000 ml) gegossen und 1,5 h gerührt, worauf die organische Schicht abgetrennt, mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung (2000 ml) und Wasser (2000 ml) gewaschen wurde.

Die vereinigten wässrigen Phasen wurden weiter mit Dichloräthan (150 ml) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden (über $MgSO_4$) getrocknet und im Vakuum eingengt, um ein Rohprodukt zu ergeben, das mit siedendem Hexan gerührt, gekühlt und filtriert wurde, um 1-Benzyl-4-(N-äthylcarbamoyloxy)piperidin (354,4 g), Schmp. 96 - 98°C, zu liefern.

Dieses Produkt (118 g) in methyliertem Industriespiritus (826 ml) wurde über 5 % Palladium/Kohle-Katalysator (12 g) bei 50°/3,5 bar (50 psi) hydriert, bis die Wasserstoffaufnahme aufhörte. Der Katalysator wurde dann abfiltriert, das Filtrat im Vakuum eingeengt und der erhaltene Rückstand aus einem Gemisch aus Hexan (450 ml) und Äthylacetat (112 ml) umkristallisiert, um 4-(N-Äthylcarbamoyloxy)-piperidin (208,1 g), Schmp. 85 - 87°, zu liefern, das direkt in Beispiel 12 eingesetzt wurde.

Herstellung L

A. Herstellung von 2-(1-Benzylpiperidin-4-oxy)essigsäure, Hydrochlorid

1-Benzyl-4-hydroxypiperidin (10 g) in trockenem DMF (50 ml) wurde zu einer gerührten Suspension von Natriumhydrid (5 g, 50 % Dispersion im Mineralöl) in trockenem DMF (50 ml) bei 20° unter einer Stickstoffatmosphäre zuge- tropft. Die Suspension wurde 4 h bei 20° gerührt, dann wurde 2-Chloroessigsäure (4,95 g) in DMF (50 ml) langsam in zwei gleichen Anteilen mit 2 h Zeitintervall zuge- setzt. Der sich ergebende dicke Brei wurde 24 h bei 20° gerührt. Isopropanol (75 ml) wurde zugesetzt, und der Brei wurde mit 2 n Salzsäure auf pH 6 angesäuert und dann im Vakuum aufkonzentriert.

Der wässrige Rückstand wurde mit Natriumhydroxidlösung auf pH 10 eingestellt und mit Chloroform (3 x 100 ml) extrahiert. Die wässrige Schicht wurde abgetrennt, mit 2 n Salzsäure auf pH 3 angesäuert und mit Chloroform (3 x 100 ml) extrahiert. Die organischen Extrakte wurden wieder verworfen und die wässrige Phase auf das halbe Volumen eingeengt, filtriert und das Filtrat im Vakuum eingedampft, um 2-(1-Benzylpiperidin-4-oxy)essigsäure, Hydrochlorid (3 g), zu liefern, charakterisiert durch NMR.

B. Herstellung von N-n-Butyl-2-(piperidin-4-oxy)acetamid, Hydrochlorid

2-(1-Benzylpiperidin-4-oxy)essigsäure, Hydrochlorid (7,0 g) und Thionylchlorid (5 ml) in trockenem Chloroform (100 ml) wurden 2,5 h unter Rückfluß erwärmt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum abgezogen und das erhaltene Säurechlorid in Chloroform (50 ml) aufgenommen und einer Lösung von n-Butylamin (5 ml) in Chloroform (50 ml) unter Rühren bei 0° zugetropft. Die Lösung wurde 4 h bei 0° gerührt und dann über Nacht bei Raumtemperatur gelassen. Die Chloroformlösung wurde mit Wasser (3 x 50 ml), Natriumhydroxidlösung (3 x 50 ml, 2 n) und Salzsäurelösung (3 x 50 ml, 2 n) gewaschen. Die wässrig-saure Lösung wurde auf pH 12 basisch gemacht und mit Chloroform (3 x 100 ml) extrahiert. Der Chloroformextrakt wurde getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum eingeengt. Der Rückstand in Äther wurde mit ätherischer Salzsäure behandelt, der erhaltene Feststoff gesammelt, mit Äther gewaschen und getrocknet, um N-n-Butyl-2-(1-benzylpiperidin-4-oxy)acetamid, Hydrochlorid (3,5 g), NMR-spektroskopisch identifiziert, zu liefern.

Dieses Produkt (3 g) in Äthanol (100 ml) wurde über 5 % Palladium/Kohle (einem speziellen Debenzylierungskatalysator der Firma Engelhardt) bei 50°/3,5 bar (50 psi) hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wurde mit Äther verrieben und der weiße Feststoff abfiltriert, um N-n-Butyl-2-(piperidin-4-oxy)acetamid, Hydrochlorid, (1,7 g) zu ergeben. Eine Probe wurde aus Isopropanol/-Diäthyläther, dann aus Äthylacetat umkristallisiert und hatte einen Schmp. von 145 - 146°.

Analyse, %:

gef.: C 52,3; H 9,2; N 10,9
ber. für $C_{11}H_{22}N_2O_2 \cdot HCl$: C 52,7; H 9,3; N 11,2.

Herstellung M

Herstellung von N-Äthyl-2-(piperidin-4-oxy)acetamid

2-(1-Benzylpiperidin-4-oxy)essigsäure, Hydrochlorid, hergestellt ähnlich Herstellung L, Teil A, wurde durch Rückflußkochen in Methanol mit konzentrierter Salzsäure in den Methyl ester überführt. Methyl-2-(1-benzylpiperidin-4-oxy)acetat (10 g) und Äthylamin (50 ml) mit 3A-Molekularsieben wurden in einer Bombe 6 h bei 120° erhitzt. Das Lösungsmittel wurde dann im Vakuum abgezogen, der Rückstand mit Äther verrieben, filtriert und das Filtrat eingedampft, um N-Äthyl-2-(1-benzylpiperidin-4-oxy)acetamid (7,7 g) als Öl zu ergeben. Dieses Produkt (7,0 g) in Äthanol (150 ml) wurde über 5 % Palladium/Kohle (spezieller Debenzylierungskatalysator der Firma Engelhardt) bei 50° und 3,5 bar (50 psi) hydriert.

Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat verdampft und der Rückstand in Toluol aufgenommen und im Vakuum eingedampft, um N-Äthyl-2-(piperidin-4-oxy)acetamid (4,8 g) als Öl zu ergeben. Eine Probe in Äther wurde in das Hydrochlorid durch Behandeln mit ätherischer Salzsäure und anschließendes Umkristallisieren aus Methanol/Äther, dann aus Isopropanol überführt, Schmp. $172 - 173^\circ$.

Analyse, %:

gef.: C 48,8; H 8,8; N 12,4.
ber. für $C_9H_{18}N_2O_2 \cdot HCl$: C 48,5; H 8,6; N 12,6.

Herstellung N

Herstellung von 3-(N-n-Butylcarbamoyl)piperidin

N-n-Butylnicotinamid (7,0 g) in Essigsäure (100 ml) wurde über Platinoxid bei 50° und 3,5 bar (50 psi) hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand mit Toluol behandelt und im Vakuum eingeengt. Der Rückstand in Chloroform (50 ml) wurde mit Natriumbicarbonatlösung (3 x 50 ml) gewaschen, die organische Schicht abgetrennt (über Na₂SO₄) getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum eingedampft, um 3-(N-n-Butylcarbamoyl)-piperidin als Öl zu ergeben (3,8 g).

Eine Probe in Chloroform wurde in das Oxalat durch Behandeln mit Oxalsäure in Äther überführt, der erhaltene halb feste Stoff mit Äther und Äthylacetat verrieben und dann aus Isopropanol umkristallisiert, Schmp. 145 - 146°.

Analyse, %:

gef.: C 52,9; H 8,4; N 10,0
ber. für C₁₀H₂₀N₂O·C₂H₂O₄: C 52,5; H 8,1; N 10,2.

Herstellung O

Herstellung von 4-[N-(2,4-Dimethoxybenzyl)carbamoyl]piperadin

1-Benzylloxycarbonyl-4-[N-2,4-dimethoxybenzylcarbamoyl]-piperidin wurde ähnlich Herstellung C hergestellt, ausgehend von 1-Benzylloxycarbonylpiperidin-4-carbonsäurechlorid und 2,4-Dimethoxybenzylamin. Das Produkt wurde NMR-spektroskopisch identifiziert. Dieses Produkt (7,6 g) in Äthanol (150 ml) wurde über 5 % Palladium/Kohle bei 50°/3,5 bar (50 psi) hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat im Vakuum eingeengt, um 4-[N-(2,4-Dimethoxybenzyl)carbamoyl]-piperidin (5,0 g) als Feststoff zu ergeben. Eine Probe in

Chloroform wurde durch Behandeln mit ätherischer Salzsäure und Umkristallisieren aus Isopropanol in das Hydrochlorid überführt, Schmp. 222 - 224°.

Analyse, %:

gef.: C 57,4; H 7,5; N 8,9.

ber. für $C_{15}H_{22}N_2O_3 \cdot HCl$: C 57,2; H 7,4; N 8,9.

Herstellung P

Herstellung von 4-Amino-2-(4-carboxymethylpiperidino)-6,7-dimethoxychinazolin-Hydrochlorid

4-Amino-2-chlor-6,7-dimethoxychinazolin (17,3 g), Piperidin-4-essigsäure-Hydrochlorid (12,0 g) und Triäthylamin (20 ml) in n-Butanol (500 ml) wurden unter Rückfluß 20 h gerührt.

Das Gemisch wurde dann auf 0 bis 4° gekühlt und das abgetrennte Produkt gesammelt. Der Feststoff wurde mit Aceton (100 ml) aufgeschlämmt, filtriert, mit Chloroform (100 ml) aufgeschlämmt, filtriert und mit Äther gewaschen, um 4-Amino-2-(4-carboxymethylpiperidino)-6,7-dimethoxychinazolin-Hydrochlorid (19,0 g) zu ergeben. Eine Probe wurde aus Essigsäure umkristallisiert und hatte einen Schmp. von 250 - 252°.

Analyse, %:

gef.: C 53,1; H 6,4; N 14,2.

ber. für $C_{17}H_{22}N_4O_4 \cdot HCl$: C 53,3; H 6,1; N 14,6.

Herstellung Q

Herstellung von 4-Amino-2-[4-(2-carboxyäthyl)piperidino]-6,7-dimethoxychinazolin-Hydrochlorid

4-Amino-2-chlor-6,7-dimethoxychinazolin (24,9 g) und 3-(4-Piperidiny)propionsäure-Hydrochlorid (20 g) in n-Butanol (1000 ml) wurden 20 h unter Rückfluß gerührt. Die heiße Suspension wurde filtriert und das unlösliche Material verworfen. Das Filtrat wurde in Eis/Wasser gekühlt, der ausgefallene Feststoff gesammelt und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der erhaltene Feststoff und der ausgefallene Feststoff wurden vereinigt und aus Isopropanol kristallisiert, um 4-Amino-2-[4-(2-{n-butoxycarbonyl}äthyl)piperidino]-6,7-dimethoxychinazolin-Hydrochlorid (27,0 g), Schmp. 250 - 252°, zu liefern.

Analyse, %:

gef.: C 58,0; H 7,3; N 12,5.

ber. für $C_{22}H_{32}N_4O_4 \cdot HCl$: C 58,3; H 7,3; N 12,4.

Dieser n-Butylester (20 g) in Methanol (50 ml) und Natriumhydroxidlösung (50 ml, 5 n) wurde 4 h unter Rückfluß erwärmt. Das organische Lösungsmittel wurde verdampft und der wässrige Rückstand mit 2 n Salzsäure angesäuert und gekühlt. Der ausgefallene Feststoff wurde gesammelt, getrocknet, mit Äther aufgeschlämmt und filtriert, um 4-Amino-2-[4-(2-carboxyäthyl)piperidino]-6,7-dimethoxychinazolin-Hydrochlorid (17,9 g) zu ergeben. Eine Probe wurde aus Wasser, dann aus DMF umkristallisiert und hatte einen Schmp. von 238 - 241°.

Analyse, %:

gef.: C 54,2; H 6,3; N 14,3.

ber. für $C_{18}H_{24}N_4O_4 \cdot HCl$: C 54,5; H 6,4; N 14,1.

Herstellung R

A. Herstellung von Äthyl-2-(1-acetyl-piperidin-4-oxy)-phenylacetat

N-Acetyl-4-hydroxypiperidin (27,5 g) in trockenem DMF (100 ml) wurde langsam zu einer gerührten Suspension von Natriumhydroxid (25 g, 50 %ige Dispersion in Mineralöl) in DMF (150 ml) und Dimethoxyäthan (10 ml) gegeben. Die Suspension wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt. 2-Bromphenylelessigsäure (45 g) in DMF (250 ml) wurde dann langsam unter Eis/Wasser-Kühlung zugegeben. Das Gemisch wurde bei Raumtemperatur 20 h gerührt, dann wurde Isopropanol zugesetzt und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen, mit 2 n Salzsäure auf pH 1 angesäuert und viermal mit Chloroform (300 ml) extrahiert.

Die vereinigten Chloroformextrakte wurden mit Wasser und Salzlösung gewaschen, (über $MgSO_4$) getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Der Rückstand in wasserfreiem Äthanol (450 ml) mit konzentrierter Schwefelsäure (9 ml) wurde 8 h unter Rückfluß erwärmt. Die gekühlte Lösung wurde mit wässriger Natriumcarbonatlösung vorsichtig neutralisiert und das organische Lösungsmittel im Vakuum abgedampft. Der wässrige Rückstand wurde mit Natriumcarbonatlösung auf pH 10 eingestellt und zweimal mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformextrakte wurden (über $MgSO_4$) getrocknet und im Vakuum eingedampft. Destillation des Rückstands lieferte Äthyl-2-(1-acetyl-piperidin-4-oxy)phenylacetat (37,2 g), Sdp. 190 - 194°/0,18 mm.

Analyse, %:

gef.: C 66,4; H 7,8; N 4,5
ber. für $C_{17}H_{23}NO_4$: C 66,9; H 7,6; N 4,6.

B. Herstellung von 2-[Piperidin-4-oxy]phenyllessigsäure-Hydrochlorid

Äthyl-2-[1-acetylpiperidin-4-oxy]phenylacetat (10,0 g) in Methanol (50 ml) und Natriumhydroxidlösung (30 ml, 5 n) wurden 5 h unter Rückfluß erwärmt. Das organische Lösungsmittel wurde im Vakuum abgedampft und der wässrige Rückstand mit Salzsäurelösung auf pH 2 eingestellt und filtriert. Das Filtrat wurde im Vakuum eingedampft, mit Toluol behandelt und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde mit Isopropanol (50 ml) behandelt, filtriert und der Feststoff mit Isopropanol gewaschen. Das Filtrat und die Waschmengen wurden kombiniert und das Lösungsmittel im Vakuum eingedampft.

Der Rückstand wurde mit Aceton verrieben, der weiße Feststoff gesammelt und aus Isopropanol kristallisiert, um 2-(Piperidin-4-oxy)phenyllessigsäure-Hydrochlorid, Schmp. 180 - 182° (5,05 g) zu ergeben.

Analyse, %:

gef.: C 57,4; H 6,8; N 5,5.
ber. für $C_{13}H_{17}NO_3 \cdot HCl$: C 57,5; H 6,7; N 5,2.

C. Herstellung von 4-Amino-2-[4-(1-carboxy-1-phenylmethoxy)piperidino]-6,7-dimethoxychinazolin

4-Amino-2-chlor-6,7-dimethoxychinazolin (4,8 g), 2-(Piperidin-4-oxy)phenyllessigsäure-Hydrochlorid (4,9 g)

und Triäthylamin (5 ml) in n-Butanol (100 ml) wurden 20 h unter Rückfluß erwärmt. Das Gemisch wurde gekühlt und der ausgefallene Feststoff gesammelt und mit Äther gewaschen. Eine Probe dieses Feststoffs (0,7 g) wurde aus Essigsäure umkristallisiert und der erhaltene Feststoff mit Äther gewaschen, um 4-Amino-2-[4-(1-carboxy-1-phenylmethoxy)piperidino]-6,7-dimethoxychinazolin-Acetat (0,56 g), Schmp. 271 - 274°, zu ergeben.

Analyse, %:

gef.: C 60,0; H 6,0; N 11,3.

ber. für $C_{23}H_{26}N_4O_5 \cdot CH_3CO_2H$: C 60,2; H 6,1; N 11,2.

Das verbleibende Produkt wurde mit heißem Isopropanol aufgeschlämmt, filtriert und der Feststoff mit Isopropanol und Äther gewaschen, um 4-Amino-2-[4-(1-carboxy-1-phenyl-methoxy)piperidino]-6,7-dimethoxychinazolin (6,46 g) zu ergeben.

Herstellung 5

Herstellung von Mono-N-(methansulfonyl)äthylendiamin

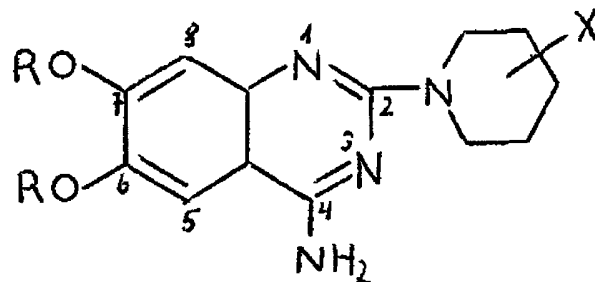
Methansulfonylchlorid (16,8 g) in trockenem Chloroform (25 ml) wurde zu einer gerührten Lösung von Mono-N-acetyl-äthylendiamin (15 g) und Triäthylamin (15 ml) in trockenem Chloroform (25 ml) bei 0° getropft. Die Lösung wurde bei Raumtemperatur 60 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann mit Wasser (3 x 50 ml) extrahiert und die vereinigten wässrigen Fraktionen wurden mit Chloroform geschüttelt und getrennt. Die wässrige Fraktion wurde im Vakuum abgedampft und der Rückstand in Methanol (100 ml) und konzentrierter Salzsäure (50 ml) 12 h unter Rückfluß erwärmt. Das Lösungsmittel wurde dann im Vakuum eingedampft und der Rückstand mit Methanol bei Rückfluß behandelt. Der unlösliche Feststoff

wurde abfiltriert und verworfen. Das Filtrat wurde im Vakuum eingeengt und der Rückstand mit Chloroform bei Rückfluß behandelt. Das Lösungsmittel wurde dekantiert, wobei N-Monomethansulfonyläthyldiamin-Hydrochlorid als halbfester Stoff zurückblieb, der Triäthylamin-Hydrochlorid enthielt. Das Produkt wurde bei der Herstellung des Produkts des Beispiels 36 ohne weitere Reinigung eingesetzt.

4-Amino-2-chlor-6,7-dimethoxy-chinazolin und die substituierten Piperidin-Zwischenstufen, die in den Beispielen 3, 8 und 9 verwendet wurden, sind bekannte Verbindungen; ebenso ist auch die Herstellung der in Beispiel 14 verwendeten Piperidin-Zwischenstufe in der Herstellung 21 der anhängigen britischen Patentanmeldung 26202/78 beschrieben. Ebenso sind die ab Beispiel 19 verwendeten Amine (außer dem in Beispiel 36 verwendeten Amin, dessen Herstellung oben beschrieben ist) bekannte Verbindungen.

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung eines neuen Derivates von 4-Amino-2-piperidino-chinazolin der allgemeinen Formel (I):



worin R ein niederes Alkyl ist;

und X, wenn es in 3- oder 4-Stellung an die Piperidin-
gruppe gebunden ist, ist eine Gruppe der Formel:

$-(\text{CH}_2)_n \text{CONR}^1 \text{R}^2$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_n \text{CONR}^1 \text{R}^2$ oder

Phenyl
|
 $-\text{OCHCONR}^1 \text{R}^2$,

worin n 0, 1 oder 2 ist und

entweder ist R¹ Wasserstoff oder niederes Alkyl, und
R² ist ein niederes Alkyl;

Phenyl (d. h. eine Phenylgruppe, die wahlweise mit ein
oder zwei Substituenten, ausgewählt aus niederes Alkyl,
niederes Alkoxy und Halogen, substituiert ist);

C₃-C₇ Cycloalkyl, oder niederes Alkyl substituiert durch
Phenyl, das wie oben definiert ist, C₃-C₇ Cycloalkyl,

Halogen, Trifluormethyl, Hydroxy, niederes Alkoxy, niederes
Alkenyl, niederes Alkinyl, niederes Alkoxy-carbonyl, Phenoxy

(d. h. eine wahlweise mit ein oder zwei Substituenten, aus-
gewählt aus niederes Alkyl, niederes Alkoxy und Halogen, sub-
stituierte Phenoxygruppe) oder eine Gruppe der Formel

$-\text{NR}^3 \text{R}^4$ worin R³ und R⁴ unabhängig voneinander Wasserstoff,
niederes Alkyl, niederes Alkanoyl oder niederes Alkylsulfo-
nyl

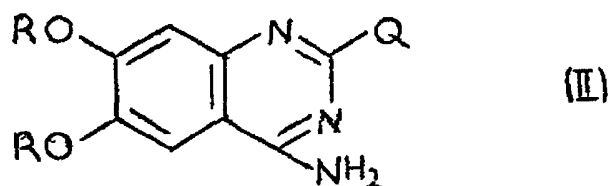
darstellen, mit dem Vorbehalt, daß irgendein O, N oder Halogenatom in R^2 durch wenigstens 2 Kohlenstoffatome vom Stickstoffatom getrennt ist, an dem R^2 gebunden ist;

oder

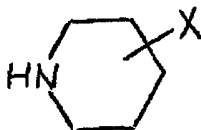
R^1 und R^2 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an dem sie gebunden sind, eine Morpholingruppe, die wahlweise durch ein oder zwei niedere Alkylgruppen oder eine 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolyllgruppe, die wahlweise am Benzolringteil durch ein oder zwei niedere Alkoxygruppen substituiert ist;

oder

ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz davon, gekennzeichnet dadurch, daß ein Chinazolin der Formel (II):



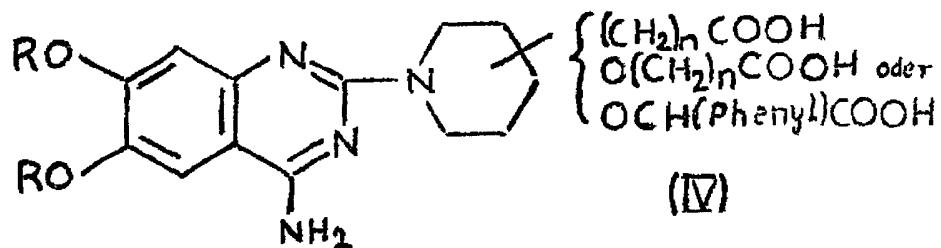
worin R wie oben definiert ist und Q eine leicht abspaltbare Gruppe ist, mit einem Piperidin der Formel



worin X wie oben definiert ist, reduziert.

2. Verfahren nach Punkt 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) in der X $-(CH_2)_n CONR^1 R^2$ darstellt, worin n 0, 1 oder 2 ist, $-O(CH_2)_n CONR^1 R^2$ bedeutet, worin n 1 oder 2 ist,

oder $-\text{OCH}(\text{Phenyl})\text{CONR}^1\text{R}^2$ ist, R^1 und R^2 sind in jedem Fall wie in Punkt 1 definiert, gekennzeichnet dadurch, daß ein Amin der Formel $\text{R}^1\text{R}^2\text{NH}$ mit einer Verbindung der Formel (IV), ~~wort~~



worin n wie oben definiert und R wie in Punkt 1 definiert ist, umgesetzt wird, oder mit deren funktionellen Äquivalent wie ein Acylierungsmittel.

3. Verfahren nach Punkt 2, gekennzeichnet dadurch, daß das funktionelle Äquivalent, wie ein Acylierungsmittel, ein Säurechlorid oder -bromid, ein "aktivierter" Ester, gemischtes Anhydrid oder Imidazolid der Verbindung der Formel (IV) ist.