

Ausschliessungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11) 209 457

Int.Cl.<sup>3</sup> 3(51) C 07 D403/04

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 D/ 2477 911  
(31) 82/01988

(22) 08.02.83  
(32) 08.02.82

(44) 09.05.84  
(33) FR

(71) siehe (73)  
(72) BIZIERE, KATHLEEN, DR.-MED.; HALLOT, ANDRÉ; KAN, JEAN-PAUL; FR;  
(73) SANOFI; PARIS, FR

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 4-PIPERAZINYL-4-PHENYL-CHINAZOLIN-DERIVATEN

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 4-Piperazinyl-4-phenyl-chinazolin-Derivaten für die Anwendung als Arzneimittel. Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von Verbindungen mit antidepressiven Eigenschaften. Erfindungsgemäß werden Verbindungen der allgemeinen Formel II, in der R<sub>3</sub> Halogen, oder eine Nitrogruppe; R<sub>4</sub> Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen; R<sub>5</sub> ein Halogen bedeuten, in der Weise hergestellt, daß man als Ausgangsprodukt ein Chinazolin der Formel III verwendet, worin R<sub>3</sub> und R<sub>5</sub> die oben angegebene Bedeutung besitzen, das man mit einem Phosphorchlorid-Derivat umsetzt und das erhaltene chlorierte Derivat mit einem Amin der Formel H—N——N—R<sub>4</sub> zur Reaktion bringt. Formeln II u. III

247791 1 - 1-

Berlin, den 30.6.1983  
AP C 07 D/247 791/1  
61 962/11

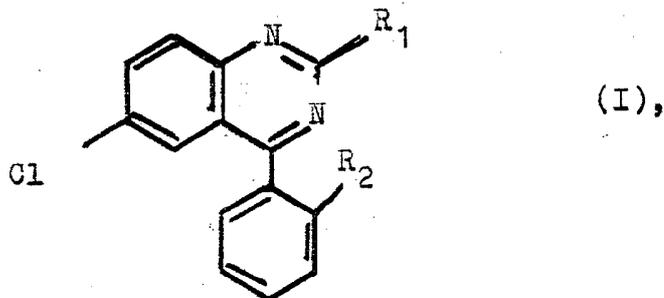
Verfahren zur Herstellung von 4-Piperazinyl-4-phenyl-  
chinazolin-Derivaten

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Her-  
stellung von 4-Piperazinyl-4-phenyl-chinazolin-Derivaten  
mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften für die  
Anwendung als Arzneimittel.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

In einer früheren Anmeldung (französischen Patentanmeldung  
Nr. 81/19 767) hat die Anmelderin 4-Phenyl-chinazolin-  
Derivate beschrieben, die der folgenden allgemeinen Formel I  
entsprechen:



in der  $R_1$  eine cyclische oder nicht-cyclische tertiäre  
Aminogruppe bezeichnet, die selbst eine Hydroxylgruppe  
trägt und  $R_2$  ein Chlor- oder Fluor-Atom darstellt.

Die Verbindungen (I) weisen antikonvulsive Eigenschaften  
auf und steigern die Narkosewirkung, was ihre Verwendung  
als anxiolytische, hypnotische und antiepileptische Medi-  
kamente gestattet.

- 4. JUL. 1983 \* 101042

247791 1 -1a-

30.6.1983

AP C 07 D/247 791/1

61 962/11

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von neuen 4-Phenyl-chinazolin-Derivaten mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften anderer Wirkungsrichtung.

Darlegung des Wesens der Erfindung

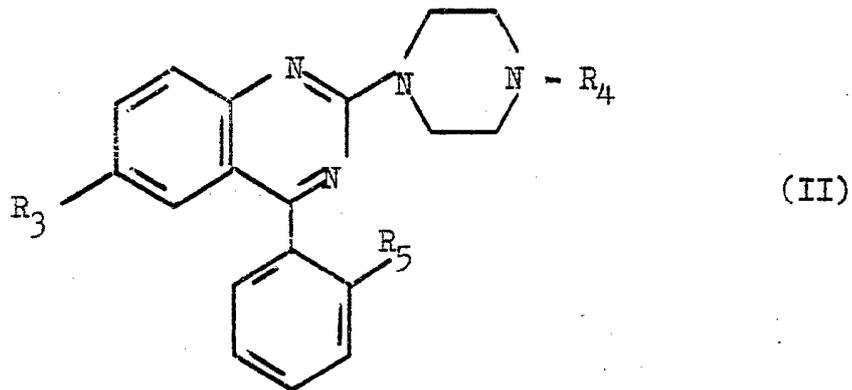
Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue 4-Phenyl-chinazolin-Derivate mit den gewünschten Eigenschaften und Verfahren zu ihrer Herstellung aufzufinden.

Es wurde überraschenderweise gefunden, daß in Abänderung der Art des Substituenten  $R_1$ , die erhaltenen Produkte nicht mehr die pharmakologischen Eigenschaften der Produkte (I) aufweisen, sondern mit sehr interessanten antidepressiven

247791 1 - 2 -

Eigenschaften versehen werden.

Die neuen Verbindungen entsprechen der allgemeinen Formel II



in der

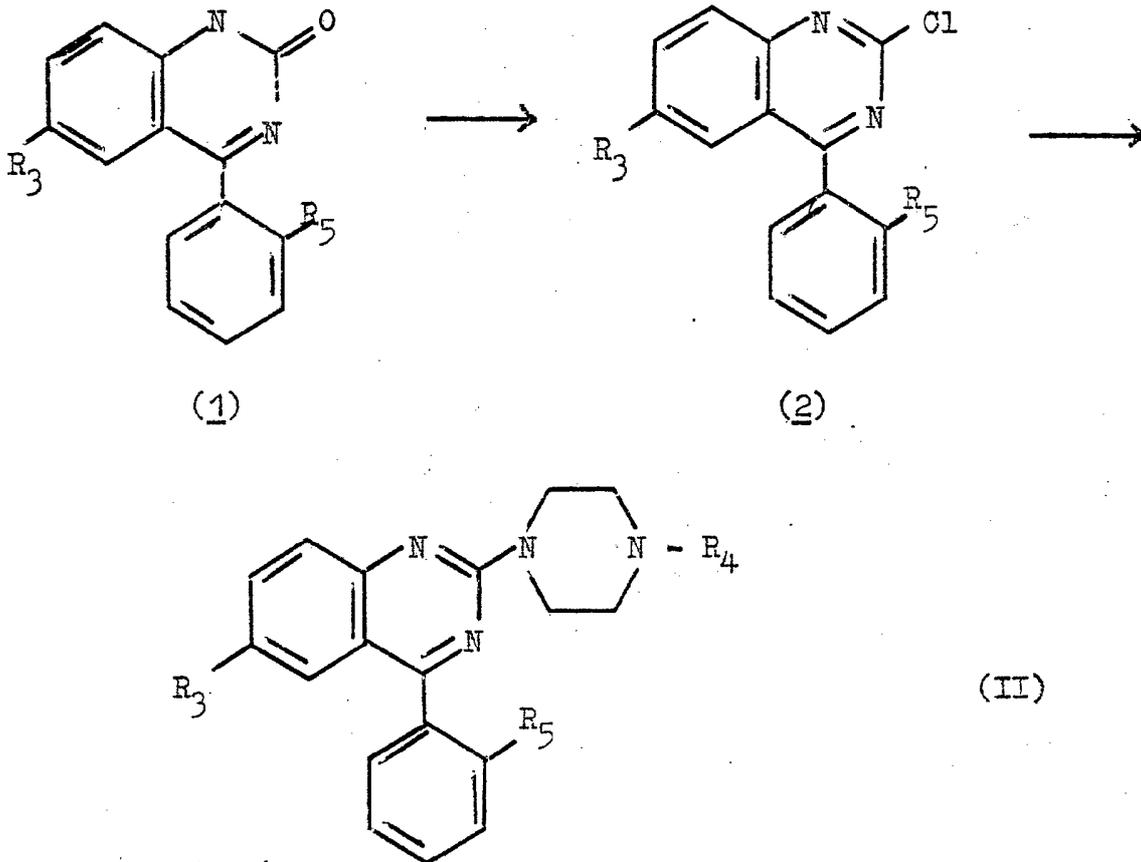
- $R_3$  ein Halogen, vorzugsweise Chlor, oder eine Nitrogruppe bezeichnet,
- $R_4$  Wasserstoff oder eine niedere Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt und
- $R_5$  ein Halogenatom, vorzugsweise Chlor oder Fluor, bedeutet.

Die Verbindungen (II) liefern mit Mineralsäuren oder organischen Säuren lösliche Salze. Diese Salze mit pharmazeutisch annehmbaren Säuren bilden einen wesentlichen Bestandteil der Erfindung.

Man wird feststellen, daß im spanischen Patent 453 982 ein Verfahren zur Herstellung von 2-Amino-chinazolin-Derivaten beschrieben wird, die unter anderem in Stellung 4 durch ein gegebenenfalls substituiertes Phenyl-Radikal substituiert sind. Die gemäß diesem Verfahren hergestellten und in dem genannten Patent beschriebenen Produkte sind von den in der vorliegenden Anmeldung beschriebenen Produkten verschieden, außerdem liefert das spanische Patent keinen brauchbaren Hinweis, der die pharmakologischen Eigenschaften der Produkte betrifft, die dort hergestellt werden.

247791 1 - 3 -

Die Verbindungen können erfindungsgemäß ausgehend von einem entsprechend substituierten 4-Phenyl-2-chinazolin (1) gemäß dem folgenden Reaktionsschema hergestellt werden:



Durch Umsetzung des Chinazolons (1) mit einem chlorierten Phosphorderivat erhält man das in Stellung 2 chlorierte Derivat (2). Man verwendet meistens Phosphoroxychlorid. Man kann in einem inerten Lösungsmittel wie einem aromatischen Kohlenwasserstoff (Benzol oder Toluol) arbeiten, aber meistens bevorzugt man die Verwendung eines Überschusses an Oxychlorid als Lösungsmittel. Die Reaktion findet statt bei einer Temperatur zwischen 60 ° und 120 °C und meistens bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels.

Ausgehend vom chlorierten Derivat (2) erhält man durch

30.6.1983

AP C 07 D/247 791/1

61 962/11

247791 1 -4-

Umsetzung mit einem Amin der Formel  $\text{H-N} \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \text{N-R}_4$  im Überschuß eines inerten Lösungsmittels wie Ethanol, die entsprechende Verbindung (II). Man arbeitet im allgemeinen in der Siedehitze des verwendeten Lösungsmittels.

Die Salze der Verbindungen (II) werden nach üblichen Methoden der Salzbildung erhalten, ausgehend von der Base, die unter Erwärmung mit einer stöchiometrischen Menge Säure in einem geeigneten Lösungsmittel umgesetzt wird, wobei das Lösungsmittel unter dem Gesichtspunkt ausgewählt wird, daß das gebildete Salz durch Abkühlung kristallisiert.

Die Ausgangs-Chinazolone (1) sind bekannte Verbindungen. Wenn  $\text{R}_3 = \text{Halogen}$  ist, können die Verbindungen insbesondere durch Umsetzung von Kaliumcyanat mit einem entsprechend substituierten 2-Amino-5-halogen-benzophenon hergestellt werden.

Wenn  $\text{R}_3$  die Nitrogruppe darstellt, können die Verbindungen (1) durch Reaktion von Harnstoff mit einem entsprechend substituierten 2-Amino-5-nitro-benzophenon erhalten werden.

#### Ausführungsbeispiel

Die folgenden Beispiele zur Herstellung der Verbindungen (II) gemäß den vorstehend gezeigten Methoden werden zur Veranschaulichung der Erfindung gegeben.

#### Beispiel 1

2-(1-Methyl-4-piperazinyl)-4-(2-chlor-phenyl)-6-nitro-chinazolin (CM 40 498)

Formel II  $\text{R}_3 = \text{NO}_2$ ;  $\text{R}_4 = \text{CH}_3$ ;  $\text{R}_5 = \text{Cl}$

a) 2-Chlor-4-(2-chlor-phenyl)-6-nitro-chinazolin

247791 1 - 5 -

Man erhitzt eine Mischung von 40 g 4-(2-Chlor-phenyl)-6-nitro-2-chinazolon und 600 ml Phosphoroxychlorid 4 Stunden lang unter Rückfluß. Dann verdampft man das Phosphoroxychlorid unter Vakuum bis zur Trockne und gießt den Rückstand anschließend in eine Eis-Wasser-Mischung. Dann stellt man die Mischung durch Zugabe von 10%iger Sodalösung alkalisch ein. Man zentrifugiert den Niederschlag und wäscht ihn mit Acetonitril. Dann reinigt man das Produkt durch Chromatographie über eine Silica-Kolonnen. Man eluiert mit einer Chloroform-Methanol-Mischung (95/5, v/v) und isoliert das erwartete Produkt.

Gewicht: 27 g, Fp: 228 °C (Isopropanol)

b) CM 40 498

Man erhitzt eine Mischung von 3,2 g des wie oben erhaltenen chlorierten Derivats und 3 g N-Methyl-piperazin in 120 ml absol. Ethanol 3 Stunden lang unter Rückfluß. Dann verdampft man das Lösungsmittel bis zur Trockne unter Vakuum und nimmt anschließend den Rückstand in Ethylacetat auf. Man wäscht die Lösung mit einer wäßrigen Natriumkarbonat-Lösung und anschließend mit Wasser. Man trocknet die Lösung über Natriumsulfat und dampft dann bis zur Trockne ein. Man rekristallisiert den Rückstand aus einer Methanol-Dichlormethan-Mischung und erhält Kristalle.

Gewicht: 3,1 g, Fp: 204 °C

Beispiele 2 bis 6

a) Man arbeitet wie in Beispiel 1a), jedoch in Modifizierung des eingesetzten Chinazolons, und erhält in gleicher Weise

- 2-Chlor-4-(2-fluor-phenyl)-6-nitro-chinazolin, Fp: höher als 260 °C (Isopropanol);

247791 1 - 6 -

- 2,6-Dichlor-4-(2-chlorphenyl)-chinazolin,  
Fp: 175 °C bis 176 °C (Ethanol);
- 2,6-Dichlor-4-(2-fluor-phenyl)-chinazolin,  
Fp: 208 ° - 210 °C (Acetonitril).

b) Ausgehend von der vorstehend erwähnten, verschiedenen in Stellung 2 chlorierten Derivaten und unter Modifizierung des verwendeten Amins



erhält man, wie in Beispiel 1b) gezeigt, die verschiedenen Verbindungen der Formel II, zusammengefaßt in der nachfolgenden Tabelle I.

Die erfindungsgemäßen Produkte wurden hinsichtlich der Bestimmung ihrer Wirkung auf das Zentralnervensystem pharmakologisch Untersuchungen unterzogen.

Weiter unten werden verschiedene Prüfungen dargestellt, denen die Produkte unterworfen wurden. In allen Fällen wurden die zu untersuchenden Produkte per os verabreicht.

#### A - Test von PORSOLT

Dieser Test wurde an weiblichen Mäusen, CDI (Charles Rivers, Frankreich) mit einem Gewicht von 18 bis 23 g, gemäß der von PORSOLT (Archives Internationales de Pharmacologie, 1977, 229, 327-336) beschriebenen Methode durchgeführt.

Dem Test liegt folgendes Prinzip zugrunde:

Wenn eine Maus in einen engen, mit Wasser gefüllten Behälter gebracht wird, sträubt sie sich, dann, nach Ablauf von 2 bis 4 Minuten, rührt sie sich nicht mehr und treibt mit gekrümm-

247791 1 - 7 -

tem Rücken auf dem Bauch, die Hinterpfoten unter dem Körper, und sie macht nur einige notwendige Bewegungen, um den Kopf über Wasser zu halten. Das ist die genannte Reaktion der "Verzweiflung" (despair reaction).

Einige psychotrope Mittel, insbesondere die Antidepressiva, verlängern die Zeit, während der sich die Maus sträubt.

Es wurde die folgende Versuchsdurchführung gewählt:

Die zu untersuchenden Produkte wurden oral an Gruppen zu je 10 Mäusen verabreicht. Eine Stunde später wurden die Tiere in einen engen Behälter gebracht (10 x 10 x 10 cm), gefüllt mit Wasser von 24 °C bis zu einer Höhe von 6 cm. Die Tiere wurden 6 Minuten lang im Wasser belassen und man mißt dabei die Zeit, bei der das Tier zwischen der zweiten und sechsten Minute unbeweglich bleibt. Je kürzer die Zeit, desto wirksamer ist die Substanz. Die Ergebnisse werden ausgedrückt als Verringerung der Zeit der Unbeweglichkeit im Verhältnis zu den unbehandelten Vergleichstieren.

B - Antagonismus der durch Reserpin induzierten Ptosis.

Der größte Teil der Antidepressiva antagonisiert die durch Reserpin induzierte Ptosis. Dieser von Gouret (Journal de Pharmacologie (Paris), 1973, 4 (1), 105-128) beschriebene Test wurde an weiblichen Mäusen CDI (Charles Rivers, Frankreich) mit einem Gewicht von 18 bis 23 g durchgeführt. Das Reserpin ruft eine Ptosis 1 Stunde nach seiner intravenösen Verabreichung hervor; einige Antidepressiva, insbesondere die imipraminischen, widersetzen sich dieser Ptosis.

Es wurde die folgende Versuchsdurchführung gewählt:

Die zu untersuchenden Substanzen wurden per os an Gruppen zu je 10 Mäusen verabreicht. Gleichzeitig wurde das Reserpin

247791 1 - 8 -

auf intravenösem Weg in einer Dosis von 2 mg/kg verabfolgt. Eine Stunde nach Verabreichung des Reserpins stellt man die Anzahl der Tiere fest, die keine Ptosis aufweisen.

#### C - Antagonismus der durch Reserpin induzierten Hypothermie

Der größte Teil der Antidepressiva antagonisiert die durch Reserpin induzierte Hypothermie. Dieser Test wurde gemäß der von HINO et Coll. (Chem. Pharm. Bull. 28 (9), 2618-2622, 1980) beschriebenen Methode an weiblichen Mäusen CDI (Charles Rivers, Frankreich) mit einem Gewicht von 18 bis 23 g durchgeführt.

#### Es wurde die folgende Versuchsdurchführung gewählt:

Die zu untersuchenden Substanzen werden per os an Gruppen von 10 Mäusen verabreicht, die Vergleichstiere erhalten nur das Lösungsmittel, gleichzeitig wird Reserpin zu einer Dosis von 5 mg/kg i.p. verabreicht. Die Temperatur jedes Tieres wird unmittelbar vor der Verabreichung der zu untersuchenden Produkte und 4 Stunden danach ermittelt. Für jedes Tier wird die Temperaturdifferenz zwischen den Zeitpunkten vor und nach der Behandlung errechnet. Die Ergebnisse werden ausgedrückt im Prozentsatz des anhand der Vergleichstiere beobachteten Hypothermie-Antagonismus.

#### D - Steigerung der Toxizität von Yohimbin

Der größte Teil der Antidepressiva steigert die Toxizität von Yohimbin. Dieser Test wurde gemäß der von MALICK (in Antidepressants: Neurochemical Behavioural and Clinical Perspectives, eds S.J. ENNA, J. B. MALICK, E. RICHELSON, Raven Press, New York, Seiten 141-155) beschriebenen Methode an weiblichen Mäusen CDI (Charles Rivers, Frankreich) durchgeführt.

247791 1 - 9 -

Die zu untersuchenden Substanzen werden per os an Gruppen zu 10 Mäusen verabreicht. Das Yohimbin wird eine Stunde später in einer Dosierung von 30 mg/kg i.p. verabreicht. Die Mortalität wird 18 Std. später ermittelt.

#### E - Antagonismus von Zitterbewegungen bei Oxotremorin

Die cholinergischen Wirkungen von Imipramin werden als verantwortlich für einige hinderliche Sekundäreffekte dieser Substanz angesehen. Diese Wirkungen werden durch den Antagonismus von Zitterbewegungen bei Oxotremorin augenscheinlich. Dieser Test wurde an weiblichen Mäusen CDI (Charles Rivers, Frankreich) mit einem Gewicht von 18 bis 23 g durchgeführt.

#### Es wurde die folgende Versuchsdurchführung gewählt:

Die zu untersuchenden Produkte werden zur Zeit 0 auf oralem Weg an Gruppen zu 10 Mäusen verabreicht. Bei der Zeit 60 min wird Oxotremorin per os in einer Dosierung von 1 mg/kg verabreicht. Man notiert die Anzahl der Mäuse, die 30 Minuten nach der Verabreichung von Oxotremorin nicht zittern.

Die Gesamtheit der mit den verschiedenen erfindungsgemäßen Verbindungen erhaltenen pharmakologischen Ergebnisse ist in der nachfolgenden Tabelle II aufgeführt. In dieser Tabelle sind einerseits gleichfalls die mit Imipramin erhaltenen Ergebnisse dargestellt, d. h. mit einer Verbindung, deren antidepressive Eigenschaften in der Therapeutik in breiter Form angewendet werden und andererseits die mit CM 40 331 oder 6-Chlor-4-(2-chlorphenyl)-2-(4-hydroxy-1-piperidinyl)-chinazolin-Hydrochlorid erhaltenen Resultate, wobei diese Verbindung von der Anmelderin in ihrer Patentanmeldung 81/19 767 beschrieben wurde.

Die Ergebnisse der Tabelle II zeigen deutlich, daß die er-

247791 1 - 10 -

findungsgemäßen Produkte eine starke antidepressive Wirkung aufweisen. Diese Aktivität ist in der überwiegenden Zahl der Fälle stärker als die von Imipramin und sie ist mit einer Toxizität und Sekundäreffekten vom cholinergischen Typ verbunden, die klar niedriger sind als diejenigen von Imipramin.

Außerdem kann man feststellen, daß das als Vergleich untersuchte Produkt CM 40.331 bei den durchgeführten Tests praktisch inaktiv ist.

Die erfindungsgemäßen Produkte können in der Humantherapeutik zur Behandlung von neuropsychischen Störungen wie endogenen, rückwirkenden oder neurotischen depressiven Zuständen sowie bei der Involutions-Depression des Alterns verwendet werden.

Die Produkte können in den entsprechenden galenischen Formen, für die Verabreichung auf oralem Weg (Tabletten, Gele usw.) und auf parenteralem Weg (Injektions-Ampullen), hergestellt werden.

Die Dosierung ist variabel und richtet sich nach der zu behandelnden Erkrankung und dem Weg der Verabreichung. Sie wird progressiv sein und sich zwischen 50 und 300 mg pro Tag beim Erwachsenen bewegen.

Als Beispiel kann die folgende galenische Zubereitung angegeben werden, die ein erfindungsgemäßes Produkt enthält:

<u>GEL</u>	CM 40 468	0,025 g
	Stärke STA RX 1500	0,140 g
	Aerosil 200	0,0005 g
	Magnesiumstearat	0,0015 g
	für ein Gel Nr. 3	

Tabelle I

Beispiel Nr.	Code-Nr. des Produkts	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Base oder Salz Schmelzpunkt (Lösungsmittel)
2	40460	Cl	CH <sub>3</sub>	Cl	Hydrochlorid Fp: > 260 °C (Methanol)
3	40468	Cl	CH <sub>3</sub>	F	Base Fp: 146-148 °C (Methanol)
4	40 508	NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	F	Base Fp: 220-222 °C (Ethanol)
5	41125	Cl	H	F	Hydrochlorid Fp: > 260 °C (Isopropanol)
6	41128	Cl	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	F	Base Fp: 130-132 °C (Ethanol)

T a b e l l e II

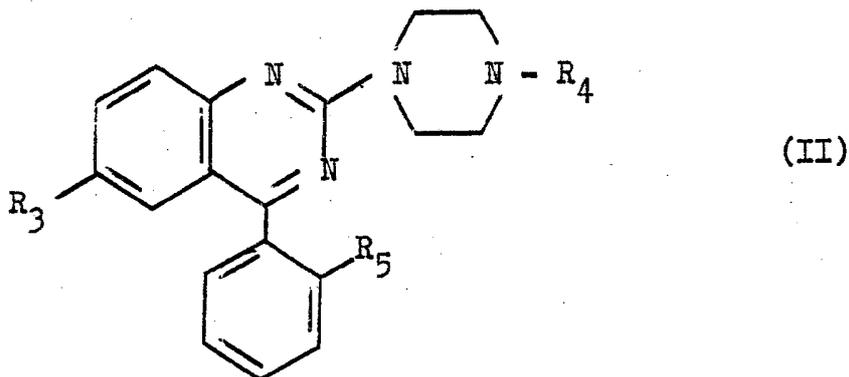
Produkt-Nr.	Toxizität	PORSOLT-Test (Dosis in mg/kg)	Antagonismus der Ptosis bei Reserpin DE 50 (mg/kg)	Antagonismus der Hypothermie zu Reserpin (bei 10 mg/kg)	Steigerung der Wirkung von Yohimbin DE 50(mg/kg)	Antagonismus von Oxo-tremorin DE 50 (mg/kg)
40498	atoxisch bis 1g/kg	- 31 % <sup>++</sup> (10)	2,8	+ 68 % <sup>++</sup>	7,8	43,5
40460	DL 80 = 1g/kg	- 11 % <sup>+</sup> (10)	2,1	+ 71 % <sup>++</sup> (bei 20mg/kg)	5,4	142
40468	atoxisch bis 1g/kg	- 61 % <sup>++</sup> (10)	0,98	+ 73 % <sup>++</sup>	1,65	50
41125	DL 40 = 1g/kg	- 46 % <sup>++</sup> (5)	0,48	+ 81 % <sup>++</sup>	0,74	9,5
41128	atoxisch bis 1g/kg	- 31 % <sup>++</sup> (5)	6,2	+ 62 % <sup>++</sup>	1,7	--
Imipramine	DL 50 = 453mg/kg	- 30 % <sup>++</sup> (10)	2,4	+ 59 % <sup>++</sup>	9,1	12
40331	atoxisch bis 500mg/kg	-	0 % bei 100mg/kg	- 20 % bei 100 mg/kg	10 % bei 100 mg/kg	-

+ p < 0,05

++ p < 0,01

Erfindungsanspruch

Verfahren zur Herstellung von 4-Piperazinyl-4-phenyl-chinazolin-Derivaten der allgemeinen Formel II



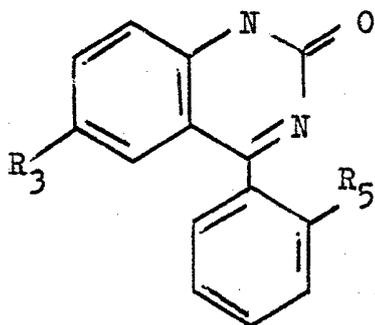
in der

$R_3$  ein Halogen, vorzugsweise Chlor, oder eine Nitrogruppe bezeichnet,

$R_4$  Wasserstoff oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen darstellt und

$R_5$  ein Halogen, vorzugsweise Chlor und Fluor, bedeutet

und den Salzen dieser-Derivate mit Säuren, gekennzeichnet dadurch, daß man als Ausgangsprodukt ein Chinazolin der Formel



verwendet, in dem  $R_3$  und  $R_5$  die oben angegebene Bedeutung besitzen, das man mit einem Phosphorchlorid-Derivat, vorzugsweise mit Phosphoroxychlorid umsetzt und man weiterhin das erhaltene chlorierte Derivat mit einem Amin der Formel



zur Reaktion bringt.