



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

51 Int. Cl.³: C 07 D 295/00
C 07 D 243/08
C 07 D 403/04

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

12 PATENTSCHRIFT A5

11

641 172

21 Gesuchsnummer: 5118/79

22 Anmeldungsdatum: 18.09.1978

30 Priorität(en): 30.09.1977 US 838417

24 Patent erteilt: 15.02.1984

45 Patentschrift
veröffentlicht: 15.02.1984

73 Inhaber:
Bristol-Myers Company, New York/NY (US)

72 Erfinder:
Ronnie Ray Crenshaw, Dewitt/NY (US)
George Michael Luke, La Fayette/NY (US)
Richard Anthony Partyka, Liverpool/NY (US)

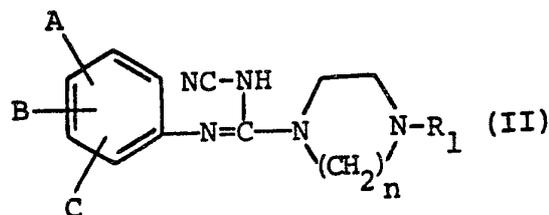
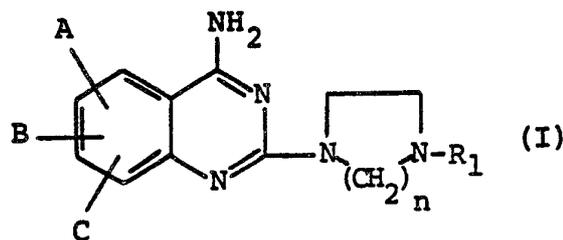
74 Vertreter:
Bovard AG, Bern 25

86 Internationale Anmeldung: PCT/US 78/00083
(En)

87 Internationale Veröffentlichung: WO 79/00166
(En) 05.04.1979

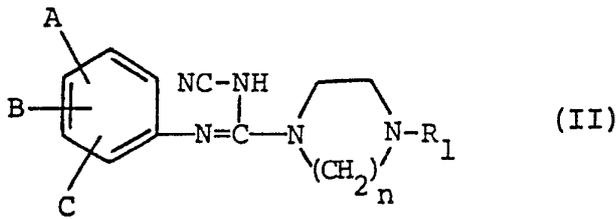
64 Cyanocarboxamide und Chinazolin Verfahren.

57 Es werden neue Cyanocarboxamide der Formel II und ein Verfahren zu ihrer Herstellung beschrieben. Die Verwendung dieser neuen Cyanocarboxamide als Zwischenprodukte in einer einstufigen Synthese von antihypertensiv wirksamen 4-Amino-2-(4-substituierten-piperazin-1-yl)-chinazolinen der Formel I ist ebenfalls umfasst.



PATENTANSPRÜCHE

1. Eine Verbindung aus der Gruppe der Cyanocarboxamide der Formel



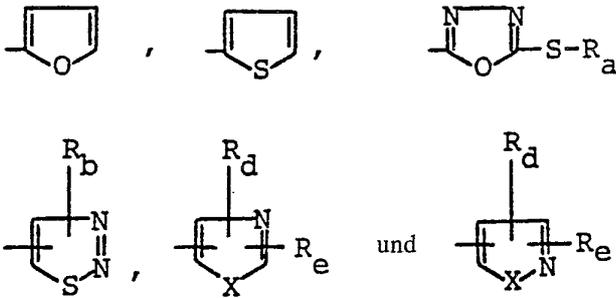
worin

n eine ganze Zahl von 2 oder 3,

A Wasserstoff oder Niederalkyl mit 1-4 C-Atomen,

B und C unabhängig voneinander Niederalkoxy mit 1-4 C-Atomen bedeuten und

R₁ ausgewählt ist aus der Gruppe von Niederalkyl mit 1-6 C-Atomen, R₂C=O, worin R₂ für Cycloalkenyl, Cycloalkyl, Methylcycloalkyl steht, wobei Cycloalkyl und Cycloalkenyl 3-8 C-Atome aufweisen, Hydroxyalkoxy mit 2-6 C-Atomen, Phenyl und ZC=O, worin Z ein heterocyclisches Radikal einer der folgenden Formeln darstellt



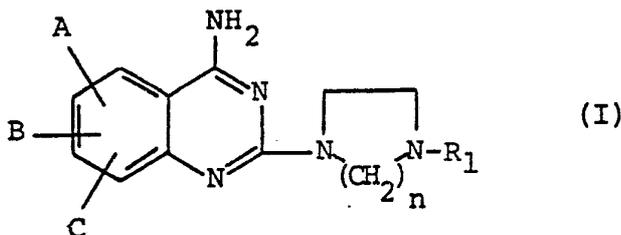
worin X Sauerstoff oder Schwefel, R_a Niederalkyl mit 1-6 C-Atomen, R_b Wasserstoff, Amino, Niederalkyl mit 1-4 C-Atomen oder NHCO₂R_c, wobei R_c für Niederalkyl mit 1-4 C-Atomen steht, R_d und R_e unabhängig voneinander Wasserstoff, Niederalkyl mit 1-6 C-Atomen, Niederalkoxy mit 1-6 C-Atomen oder Niederalkylthio mit 1-6 C-Atomen bedeuten.

2. 4-Methyl-piperazin-1-[N-cyano-N'-(3,4-dimethoxyphenyl)]-carboxamidin als Verbindung nach Anspruch 1.

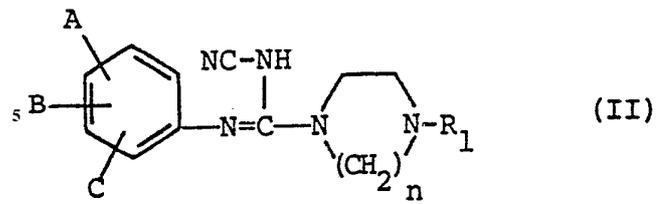
3. 4-(2-Furoyl)-piperazin-1-[N-cyano-N'-(3,4-dimethoxyphenyl)]-carboxamidin als Verbindung nach Anspruch 1.

4. 4-(5-Methylthio-1,3,4-oxadiazol-2-carbonyl)-piperazin-1-[N-cyano-N'-(3,4-dimethoxyphenyl)]-carboxamidin als Verbindung nach Anspruch 1.

5. Verfahren zur Herstellung einer Chinazolin-Verbindung der Formel



worin n und die Substituenten A, B, C und R₁ die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, dass ein Cyanocarboxamidin der Formel



10 cyclisiert wird.

6. Verfahren nach Anspruch 5 unter Verwendung von 4-Methylpiperazin-1-[N-cyano-N'-(3,4-dimethoxyphenyl)]-carboxamidin als Verbindung der Formel II.

7. Verfahren nach Anspruch 5 unter Verwendung von 4-(2-Furoyl)-piperazin-1-[N-cyano-N'-(3,4-dimethoxyphenyl)]-carboxamidin als Verbindung der Formel II.

8. Verfahren nach Anspruch 5 unter Verwendung von 4-(5-Methylthio-1,3,4-oxadiazol-2-carbonyl)-piperazin-1-[N-cyano-N'-(3,4-dimethoxyphenyl)]-carboxamidin als Verbindung der Formel II.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 5-8, worin die Cyclisierungsreaktion durch Behandeln der Verbindung der Formel II mit Phosphortrichlorid oder Phosphorpentachlorid in einem als Lösungsmittel dienenden Anteil von 25 Phosphoroxchlorid durchgeführt wird.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 5-8, worin die Cyclisierungsreaktion durch Behandeln der Verbindung der Formel II mit Phosphortribromid oder Phosphorpentabromid in einem Anteil Phosphoroxbromid als Lösungsmittel durchgeführt wird.

11. Verfahren nach einem der Ansprüche 5-8, worin die Cyclisierungsreaktion durch Behandeln der Verbindung der Formel II mit wässriger Salzsäure erfolgt.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 5-8, worin die Cyclisierungsreaktion durch Behandeln der Verbindung der Formel II mit Chlorwasserstoff in Phosphoroxchlorid erfolgt.

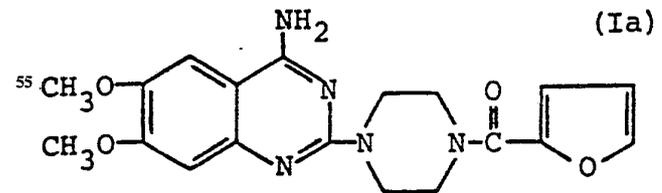
13. Verfahren nach einem der Ansprüche 5-8, worin die Cyclisierungsreaktion durch Behandeln der Verbindung der Formel II mit einem Lewis-Säure-Katalysator erfolgt.

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 5-8, worin die Cyclisierungsreaktion bei einer Temperatur von 25-125°C durchgeführt wird.

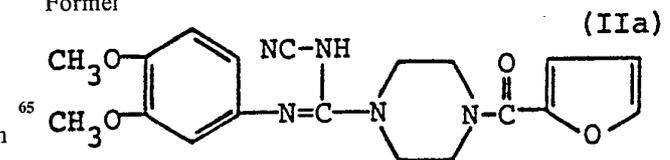
15. Verfahren nach einem der Ansprüche 5-8, worin die Cyclisierungsreaktion bei einer Temperatur von 70-100°C durchgeführt wird.

16. Verfahren nach einem der Ansprüche 5-8, worin die Cyclisierungsreaktion während 1-3 h bei einer Temperatur von 70-100°C durchgeführt wird.

17. Verfahren nach Anspruch 5 zur Herstellung eines Chinazolins der Formel

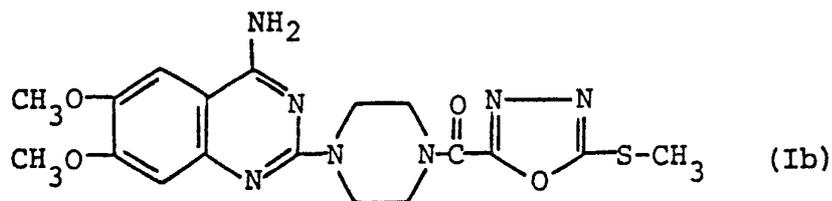


60 dadurch gekennzeichnet, dass ein Cyanocarboxamidin der Formel

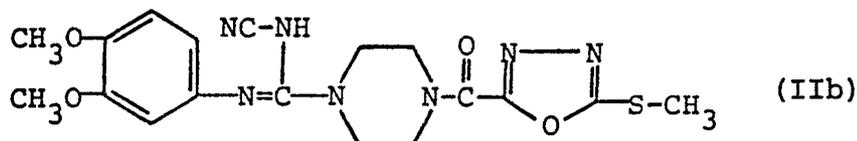


65 cyclisiert wird.

18. Verfahren nach Anspruch 5 zur Herstellung eines Chinazolins der Formel

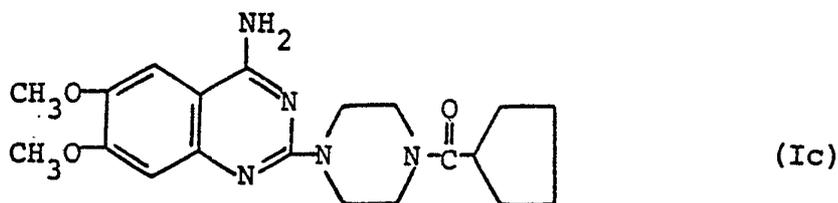


dadurch gekennzeichnet, dass ein Cyanocarboxamidin der Formel

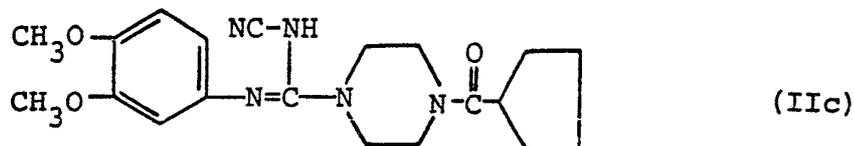


cyclisiert wird.

19. Verfahren nach Anspruch 5 zur Herstellung eines Chinazolins der Formel

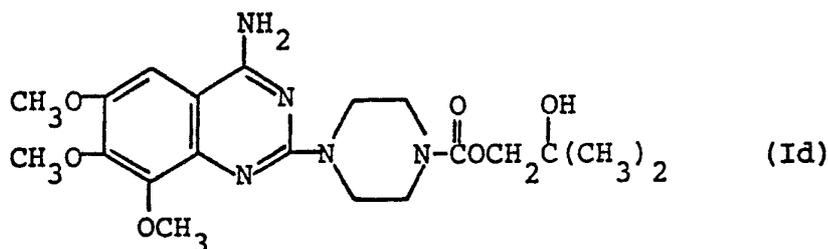


dadurch gekennzeichnet, dass ein Cyanocarboxamidin der Formel

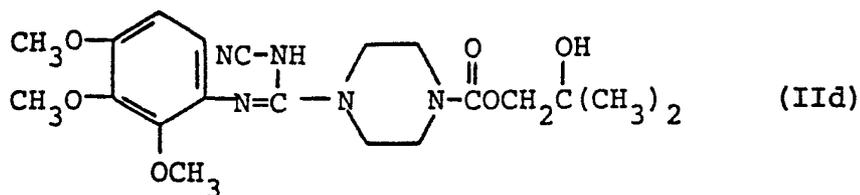


cyclisiert wird.

20. Verfahren nach Anspruch 5 zur Herstellung eines Chinazolins der Formel

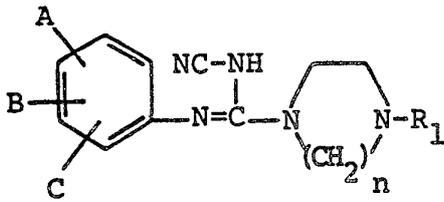


dadurch gekennzeichnet, dass ein Cyanocarboxamidin der Formel



cyclisiert wird.

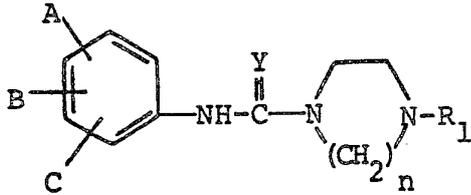
21. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung aus der Gruppe der Cyanocarboxamidine der Formel



(II)

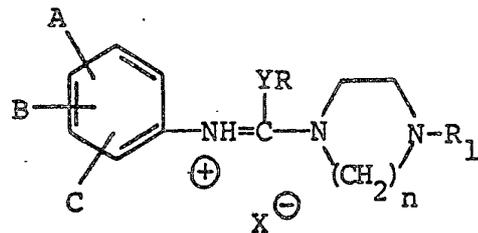
worin n und die Substituenten A, B, C und R₁ die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, dass

(a) der entsprechende Harnstoff oder Thioharnstoff der Formel



(III)

worin Y Sauerstoff oder Schwefel darstellt, mit einem R-X-Alkylierungsmittel, worin R Niederalkyl mit 1-4 C-Atomen oder eine Arylgruppe, substituiert durch elektronenanziehende Gruppen, X Halogen, Niederalkyl-SO₄ mit 1-4 C-Atomen, Phenyl-SO₃, F₃CSO₃ darstellen, behandelt wird, wobei ein Hydrohalogenid-Zwischenprodukt der Formel

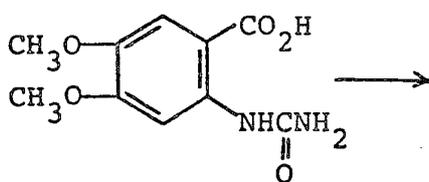


(IV)

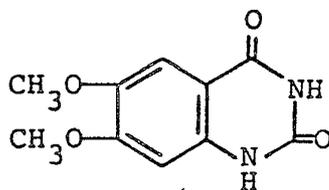
erhalten wird, worauf

(b) dieses Halogenid-Zwischenprodukt IV mit Cyanamid zum gewünschten Carboxamidin der Formel II umgesetzt wird.

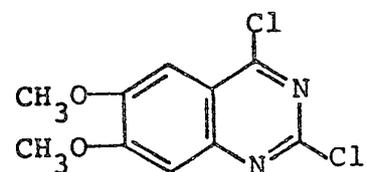
22. Verfahren nach Anspruch 21 zur Herstellung von 4-Methyl-piperazin-1-[N-cyano-N'-(3,4-dimethoxyphenyl)]-carboxamidin als Verbindung der Formel II.



(1)



(2)



(3)

Dieses Verfahren von Curd et al. wurde bei der Herstellung verschiedener Chinazoline verwendet, welche in Hess, US-PS 3 511 836 und 3 669 568; Cronin, US-PS 3 517 005; Partyka et al., US-PS 4 001 237 und 4 001 238 und US-Patentanmeldung

23. Verfahren nach Anspruch 21 zur Herstellung von 4-(2-Furoyl)-piperazin-1-[N-cyano-N'-(3,4-dimethoxyphenyl)]-carboxamidin der Formel II.

24. Verfahren nach Anspruch 21 zur Herstellung von 4-(5-Methylthio-1,3,4-oxadiazol-2-carbonyl)-piperazin-1-[N-cyano-N'-(3,4-dimethoxyphenyl)]-carboxamidin als Verbindung der Formel II.

25. Verfahren nach einem der Ansprüche 21-24, worin die Alkylierung des Harnstoffs oder Thioharnstoffs der Formel III und nachfolgende Reaktion mit Cyanamid in einem inerten organischen Lösungsmittel durchgeführt wird.

26. Verfahren nach einem der Ansprüche 21-24, worin die Alkylierung des Harnstoffs oder Thioharnstoffs der Formel III und die nachfolgende Reaktion mit Cyanamid in einem Lösungsmittel, wie Dioxan, Tetrahydrofuran, Dimethylsulfoxid, Diäthylsulfoxid, oder einem Alkanol, wie Methanol, Äthanol, oder Isoamylalkohol durchgeführt wird.

27. Verfahren nach einem der Ansprüche 21-24, worin die Alkylierung des Harnstoffs oder Thioharnstoffs der Formel III und die nachfolgende Reaktion mit Cyanamid bei einer Temperatur von 25-100°C während 0,5-24 h erfolgt.

25 Technisches Gebiet

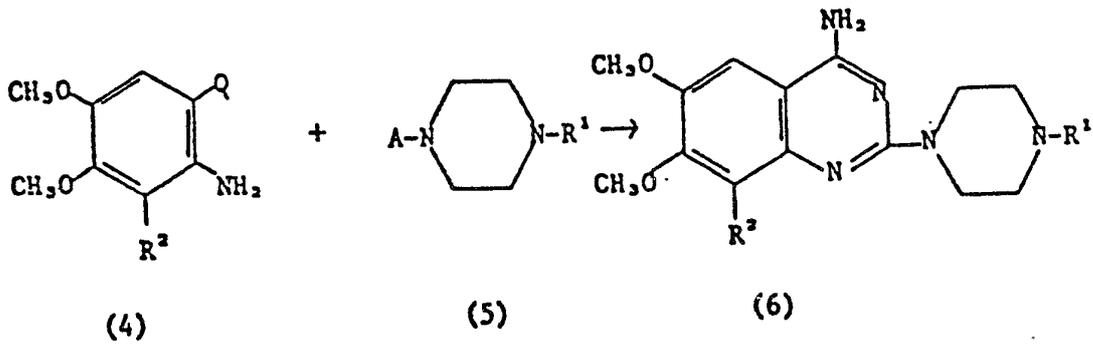
Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf neue und nützliche N-Cyano-N'-phenylcarboxamidine und auf ein Verfahren zu ihrer Herstellung. Insbesondere bezieht sich die vorliegende Erfindung auf die Verwendung der neuen Carboxamidin-Verbindungen als Ausgangsprodukte einer einstufigen Synthese von antihypertensiv wirksamen Mitteln, wie die verschiedenen 4-Amino-2-(4-substituierten-piperazin-1-yl)-chinazoline, beschrieben in US-PS 3 511 836, 3 669 968, 4 001 237, 4 001 238, in der hängigen US-Patentanmeldung Nr. 770 966 vom 22. Februar 1977; und die 2-(4-substituierten Homopiperazino)-4-amino-6,7-dimethoxy-chinazoline in US-PS 3 920 636.

40 Stand der Technik

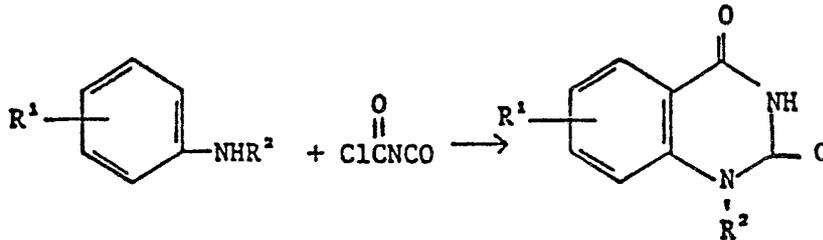
F. H. S. Curd et al., J. Chem. Soc., 1759 (1948) beschreibt ein Verfahren für die Herstellung von 2,4-Dichlorchinazolinen. Wie nachfolgend ausgeführt wird, besteht das Verfahren von Curd et al. aus einer Cyclisierung eines Ortho-urido-Derivats (1) von verschiedenen aromatischen Säuren, Amiden, Nitrilen und Estern mit einer wässrigen Base oder Säure zur Bildung eines 2,4-(1H,3H)-Chinazolindions (2), welches zum 2,4-Dichlorchinazolin (3) chloriert wird.

65 659 059 enthalten sind.

Hess, US-PS 3 935 213 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung von Chinazolinen der Formel (6) unter Verwendung von Verbindungen der Formeln (4) und (5).

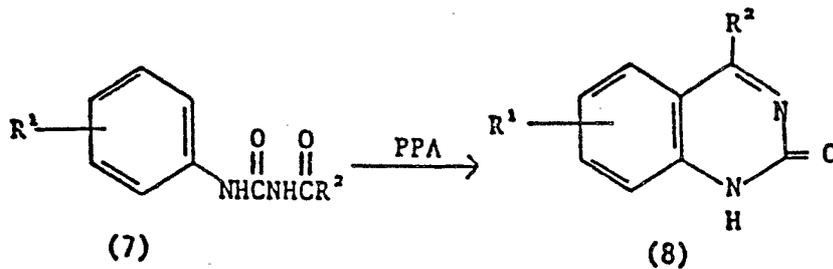


DE-PS 2 261 739 (1974) (siehe Chem. Abs. 81, 84394q [1974]) beschreibt die folgende Synthese von Chinazolin-2,4-dionen:



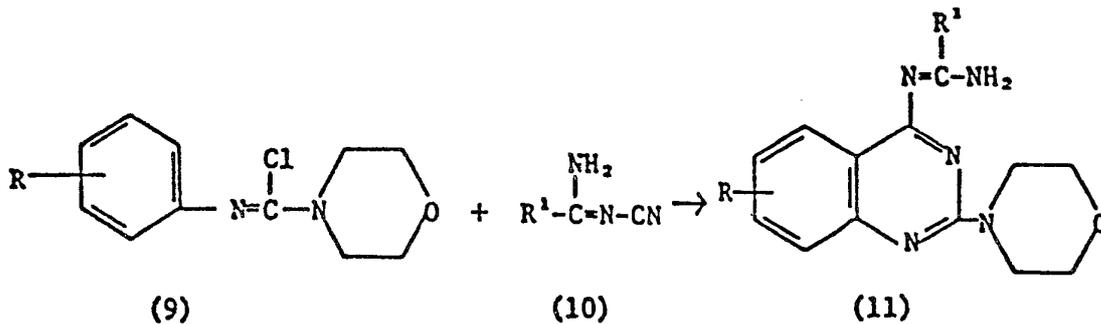
Z. Budesinsky et al., Coll. Czech. Chem. Commun., 37, 2779 (1972) zeigt, dass die Behandlung von 1-Aryl-3-acylharn-

stoffen (7) mit Polyphosphorsäure in der Bildung von 4-Aroyl (oder Alkyl)-2-(1H)-chinazolinonen (8) resultiert.



W. Ried et al., Chem. Ber., 109, 2706 (1976) (Chem. Abs. [1976]) beschreibt die Reaktion von Chlorformamidinen der

40 Formel (9) mit Cyanamid-Derivaten der Formel (10) zur Bildung von 4-Amidino-chinazolinonen der Formel (11)

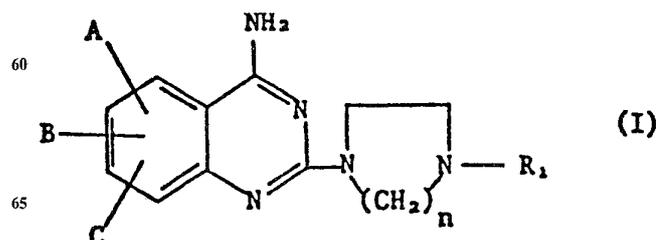


Das Verfahren der vorliegenden Erfindung zur Herstellung von Chinazolinonen der Formel (I) und das Verfahren von Ried et al. unterscheiden sich wesentlich in einer Reihe von Einzelheiten. Im Verfahren von Ried et al. wird der Cyano-Stickstoff im Cyanamid-Derivat (10) Teil des Chinazolinrings (d.h. Stellung 3), während im vorliegenden Verfahren der Cyano-Stickstoff des Cyanamids nachher als 4-Amino-gruppe im Chinazolinring vorliegt.

Darstellung der Erfindung

Die vorliegende Erfindung bezieht sich allgemein gesagt auf ein neues Verfahren zur Herstellung von antihypertensiv

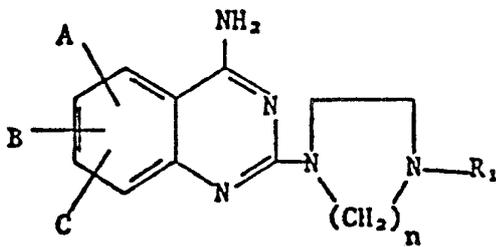
wirksamen Chinazolinonen der Formel



Das Verfahren umfasst eine einstufige Umwandlung von

neuen Piperazinyl-substituierten-N-cyano-N'-phenyl-carboxamidinen zu den Chinazolinen der Formel I.

Wie erwähnt, besteht ein Gegenstand der vorliegenden Erfindung in einem Verfahren zur Herstellung der Chinazolin-Verbindung der Formel I.



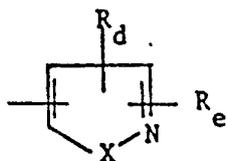
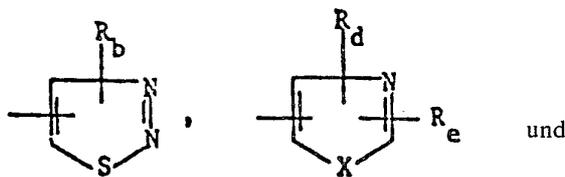
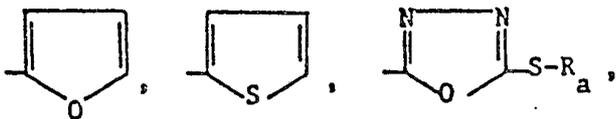
worin

n eine ganze Zahl von 2 oder 3,

A Wasserstoff oder Niederalkyl mit 1-4 C-Atomen,

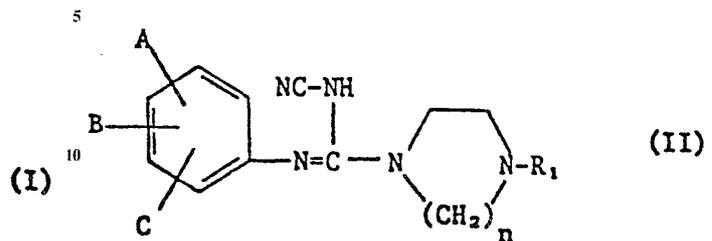
B und C unabhängig voneinander Niederalkoxy mit 1-4 C-Atomen bedeuten und

R₁ ausgewählt ist aus der Gruppe von Niederalkyl mit 1-6 C-Atomen, R₂C=O, worin R₂ Cycloalkenyl, Cycloalkyl, Methylcycloalkyl steht, wobei Cycloalkyl und Cycloalkenyl 3-8 C-Atome aufweisen, Hydroxyalkoxy mit 2-6 C-Atomen, Phenyl und ZC=O, worin Z ein heterocyclisches Radikal einer der folgenden Formeln darstellt



worin X Sauerstoff oder Schwefel, R_a Niederalkyl mit 1-6 C-Atomen, R_b Wasserstoff, Amino, Niederalkyl mit 1-4 C-Atomen oder NHCO₂R_c, wobei R_c für Niederalkyl mit 1-4 C-Atomen steht, R_d und R_e unabhängig voneinander Wasser-

stoff, Niederalkyl mit 1-6 C-Atomen, Niederalkoxy mit 1-6 C-Atomen oder Niederalkylthio mit 1-6 C-Atomen bedeuten, das dadurch gekennzeichnet ist, dass ein Cyano-carboxamidin der Formel



15 cyclisiert wird.

Bevorzugte Ausführungsformen dieses Verfahrens zur Herstellung von Verbindungen der Formel I sind diejenigen, worin:

20 (a) die verwendete Verbindung der Formel II 4-Methylpiperazin-1-[N-cyano-N'-(3,4-dimethoxyphenyl)]-carboxamidin ist;

(b) die verwendete Verbindung der Formel II 4-(2-Furoyl)-piperazin-1-[N-cyano-N'-(3,4-dimethoxyphenyl)]-

25 carboxamidin ist;

(c) die verwendete Verbindung der Formel II 4-(5-Methylthio-1,3,4-oxadiazol-2-carbonyl)-piperazin-1-[N-cyano-N'-(3,4-dimethoxyphenyl)]-carboxamidin ist;

(d) die Cyclisierung in der Weise durchgeführt wird, dass

30 die Verbindung der Formel II mit Phosphortrichlorid oder Phosphorpentachlorid in Phosphoroxychlorid als Lösungsmittel durchgeführt wird;

(e) die Cyclisierung durch Behandeln der Verbindung der Formel II mit Phosphortribromid oder Phosphorpenta-

35 bromid in Phosphoroxybromid als Lösungsmittel durchgeführt wird;

(f) die Cyclisierung durch Behandeln der Verbindung der Formel II mit wässriger Salzsäure durchgeführt wird;

(g) die Cyclisierung durch Behandeln der Verbindung der

40 Formel II mit Chlorwasserstoff in Phosphoroxychlorid durchgeführt wird;

(h) die Cyclisierung durch Behandeln der Verbindung der Formel II mit einer Lewissäure durchgeführt wird;

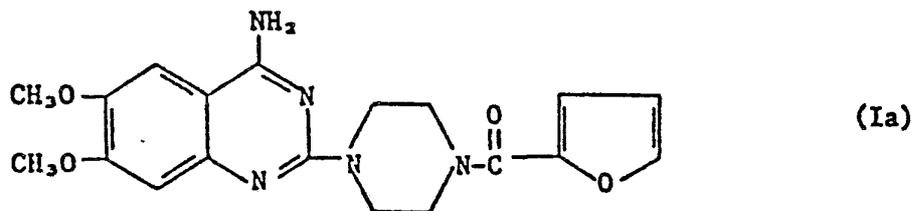
(i) die Cyclisierung bei einer Temperatur von 25-125°C

45 durchgeführt wird;

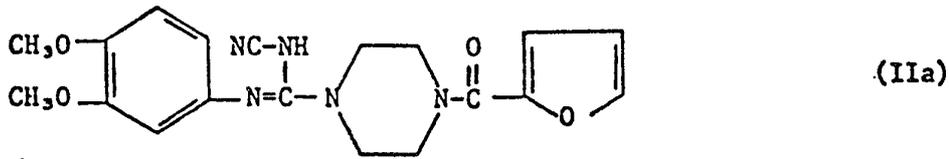
(j) die Cyclisierung bei einer Temperatur von 70-100°C durchgeführt wird;

(k) die Cyclisierung während 1-3 h bei einer Temperatur im Bereich von 70-100°C durchgeführt wird.

50 Ein bevorzugter Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung eines Chinazolins der Formel Ia



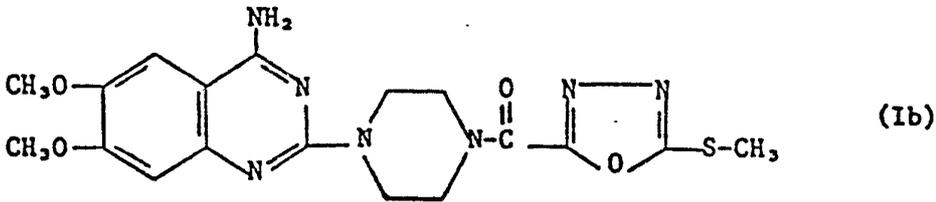
das dadurch gekennzeichnet ist, dass ein Cyanocarboxamidin der Formel IIa



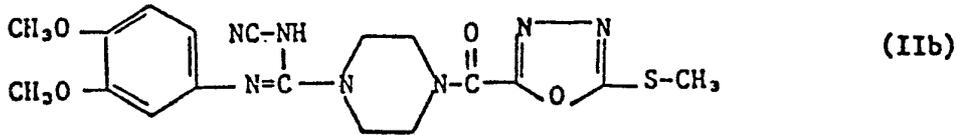
cyclisiert wird.

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der vorliegenden

Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung eines Chinazolins der Formel Ib



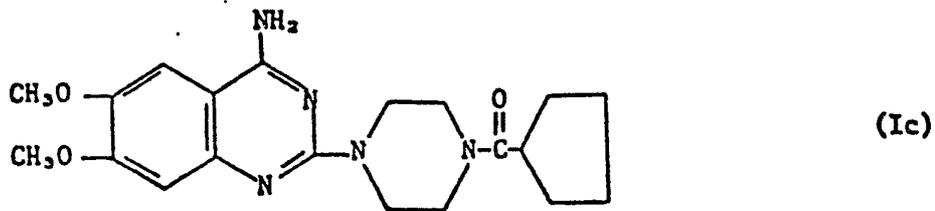
das dadurch gekennzeichnet ist, dass ein Cyanocarboxamidin der Formel IIb



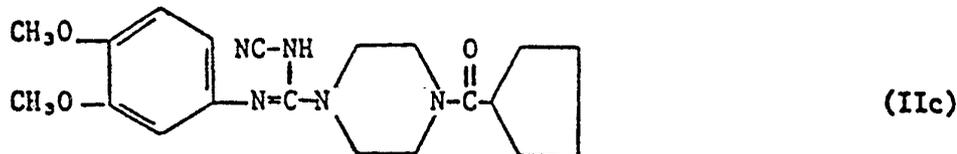
cyclisiert wird.

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der vorliegenden

Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung eines Chinazolins der Formel Ic



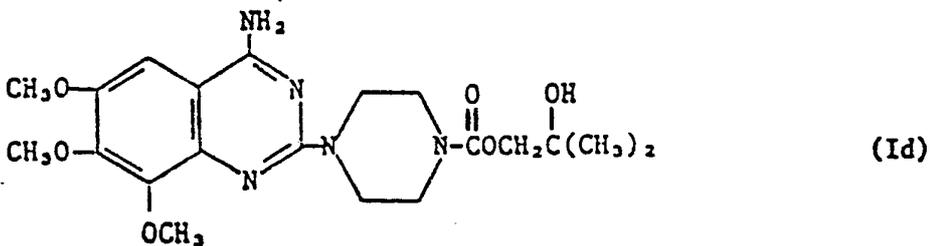
das dadurch gekennzeichnet ist, dass ein Cyanocarboxamidin der Formel IIc



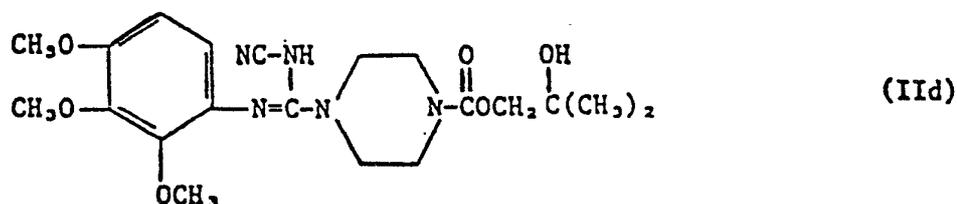
cyclisiert wird.

Ein weiterer bevorzugter Gegenstand der vorliegenden

45 Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung eines Chinazolins der Formel Id



das dadurch gekennzeichnet ist, dass ein Cyanocarboxamidin der Formel IId



cyclisiert wird.

Bevorzugte Gruppen von Verbindungen aus der Klasse der Cyanocarboxamide der Formel II sind diejenigen, worin:

(a) das A-, B- und C-substituierte Phenylradikal 3,4-Dimethoxyphenyl, n 2 oder 3 und R₁ Methyl, Cyclopentyl, 2-Furoyl, 5-Methylthio-1,3,4-oxadiazol-2-carbonyl oder 2-Methyl-2-hydroxypropoxycarbonyl sind;

(b) das A-, B- und C-substituierte Phenylradikal 2,3,4-Tri-methoxyphenyl, n 2 oder 3 und R₁ Methyl, Cyclopentyl, 2-Furoyl, 5-Methylthio-1,3,4-oxadiazol-2-carbonyl oder 2-Methyl-2-hydroxypropoxycarbonyl sind.

Besonders bevorzugte Cyanocarboxamide der Formel II sind:

4-Methylpiperazin-1-[N-cyano-N'-(3,4-dimethoxyphenyl)]-carboxamidin;

4-(2-Furoyl)-piperazin-1-[N-cyano-N'-(3,4-dimethoxyphenyl)]-carboxamidin;

4-(5-Methylthio-1,3,4-oxadiazol-2-carbonyl)-piperazin-1-[N-cyano-N'-(3,4-dimethoxyphenyl)]-carboxamidin;

4-(2-Methyl-2-hydroxypropoxycarbonyl)-piperazin-1-[N-cyano-N'-(2,3,4-trimethoxyphenyl)]-carboxamidin;

4-(Cyclopentylcarbonyl)-piperazin-1-[N-cyano-N'-(3,4-dimethoxyphenyl)]-carboxamidin;

4-(2-Furoyl)-homopiperazin-1-[N-cyano-N'-(3,4-dimethoxyphenyl)]-carboxamidin.

Der in vorliegender Beschreibung verwendete Ausdruck «Cycloalkyl» steht für ein Cycloalkyl-Radikal mit 3–8 Ringkohlenstoffatomen und umfasst Gruppen wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl. Der Ausdruck «Methylcycloalkyl» bezieht sich auf das genannte Cycloalkyl, enthaltend 3–8 Ringkohlenstoffe mit Methyl-Substituent und umfasst Gruppen wie 1-Methylcyclopropyl, 1-Methylcyclopentyl, 2-Methylcyclopentyl, 3-Methylcyclopentyl, 1-Methylcyclohexyl, 2-Methylcycloheptyl, 4-Methylcyclohexyl und ähnliche. Der Ausdruck «Cycloalkenyl» bezieht sich auf Gruppen mit 4–8 Ringkohlenstoffatomen, enthaltend eine einzelne Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung im Ring und umfasst Gruppen wie 1-Cyclobutenyl, 1-Cyclopentenyl, 2-Cyclopentenyl, 3-Cyclopentenyl, 1-Cyclohexenyl, 2-Cyclohexenyl und ähnliche.

Unter den verwendeten Ausdrücken «Niederalkyl» und «Niederalkoxy» werden Gruppen verstanden, welche sowohl geradkettig als auch verzweigt sein können und die genannte Zahl Kohlenstoffatome aufweisen. Beispiele für solche Radikale mit 1–4 C-Atomen sind Methyl, Äthyl, Propyl, Isopropyl, 1-Methylpropyl, 2-Methylpropyl und tert.-Butyl.

Die Bezeichnung «bedeuten unabhängig voneinander», wie sie in vorliegender Beschreibung verwendet wird, sagt nichts anderes, als dass die Substituenten wie A, B, C, R₁ und R₂ untereinander gleich oder verschieden sein können.

Die Umwandlung der Carboxamide der Formel II zu den Chinazolinen der Formel I erfolgt durch Behandeln der Carboxamide der Formel II mit Cyclisierungsmitteln, wie Phosphortrichlorid oder Phosphorpentachlorid in Phosphoroxchlorid als Lösungsmittel. Andere Phosphorhalogenide und Phosphoroxhalogenide, wie Phosphortribromid und Phosphorpentabromid in Phosphoroxbromid als Lösungsmittel können ebenfalls verwendet werden. Der Ringschluss der Carboxamide der Formel II zu den Chinazolinverbindungen der Formel I wird durch Säuren katalysiert, wie z.B. durch wässrige Salzsäure, Chlorwasserstoff in Phosphoroxchlorid, Trichloressigsäure oder durch Lewisäure-Katalysatoren, wie ZnCl₂, FeCl₃, AlCl₃, AlBr₃ und ähnliche.

Bei der Durchführung des Verfahrens mit Phosphorhalogeniden werden ca. äquimolare Anteile Carboxamide der Formel II und Phosphorhalogenide verwendet mit einem geeigneten Anteil von Phosphoroxhalogenid als Lösungsmittel. Der Ausdruck «geeigneter Anteil als Lösungsmittel» bedeutet die Menge Phosphoroxchlorid oder Phosphoroxbromid, welche ein gutes Mischen und eine leichte Handhabung des Reaktionsgemischs gestattet. Für diesen Zweck werden Anteile von ca. 2–15 ml des Phosphorhalogenids pro 10 Gramm des Carboxamids der Formel II im allgemeinen bevorzugt.

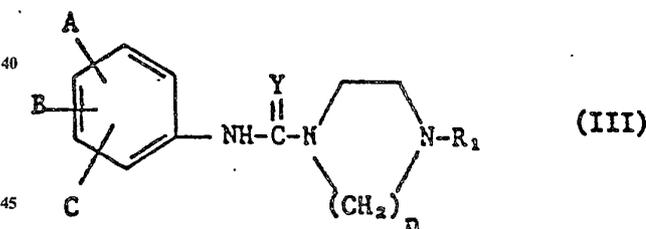
Die Temperaturen für die Durchführung der Cyclisierungsreaktion liegen im Bereich von ca. 25–125°C mit einem besonders bevorzugten Temperaturbereich von ca. 70–100°C.

Die Reaktionsdauer und die Reaktionsbedingungen für die Cyclisierung der Verbindungen der Formel II und die Bildung der Verbindungen der Formel I können je nach Temperatur und Reaktionszeit gewählt werden. So werden z.B. bei niedrigen Temperaturen längere Reaktionszeiten benötigt, während bei höheren Temperaturen die Cyclisierung in kürzester Zeit erfolgt. Reaktionszeiten von ca. 0,5–24 h können eingesetzt werden, wobei die bevorzugte Reaktionsdauer von 1,0–3,0 h beträgt und die Reaktionstemperatur im Bereich von ca. 70 bis 100°C liegt.

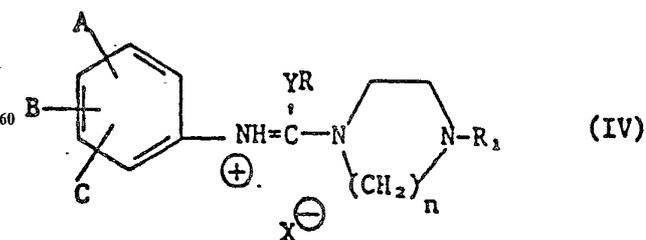
Während der Cyclisierungsreaktion der Carboxamide der Formel II wirkt der Cyano-Kohlenstoff als Carboniumion, welches mit dem Benzolkern eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung herstellt, wodurch der Chinazolinring gebildet wird, während der Cyano-Stickstoff zur 4-Aminogruppe im Chinazolin wird.

Die Carboxamide der Formel II, welche als Ausgangsprodukte im vorliegenden Verfahren für die Herstellung von Chinazolinverbindungen der Formel I dienen, sind selbst neue Verbindungen, welche hergestellt werden durch:

(a) Behandeln des entsprechenden Harnstoffs oder Thioharnstoffs der Formel III



worin Y Schwefel oder Sauerstoff darstellt, mit einem R-X-Alkylierungsmittel, worin R Niederalkyl mit 1–4 C-Atomen oder ein Aryl-Derivat, enthaltend elektronenziehende Gruppen (z.B. 2,4-Dinitrophenyl), darstellt, und worin X Halogen (z.B. Cl, Br oder I), Niederalkyl SO₄ mit 1–4 C-Atomen, Phenyl SO₃, F₃CSO₃, oder ähnliche Gruppen darstellen, wobei man ein Hydrohalogenid-Zwischenprodukt der Formel IV



erhält, worauf

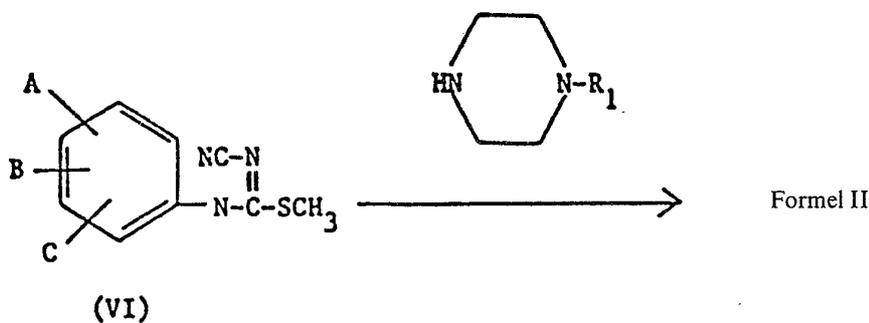
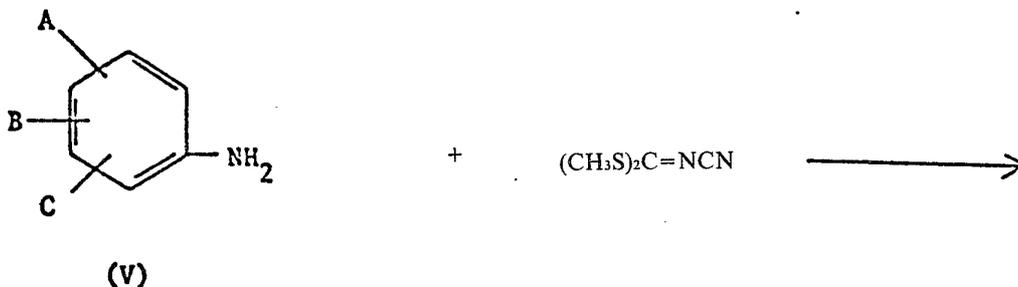
(b) dieses Halogenid-Zwischenprodukt IV mit Cyanamid zum Carboxamidin der Formel II umgesetzt wird.

Die Alkylierung des als Ausgangsprodukt verwendeten Harnstoffs oder Thioharnstoffs der Formel III und die nachfolgende Reaktion mit Cyanamid erfolgt üblicherweise in einem reaktionsinerten organischen Lösungsmittel. Geeignete Lösungsmittel sind Dioxan, Tetrahydrofuran, Dimethylsulfoxid, Diäthylsulfoxid und Alkanole, wie Methanol,

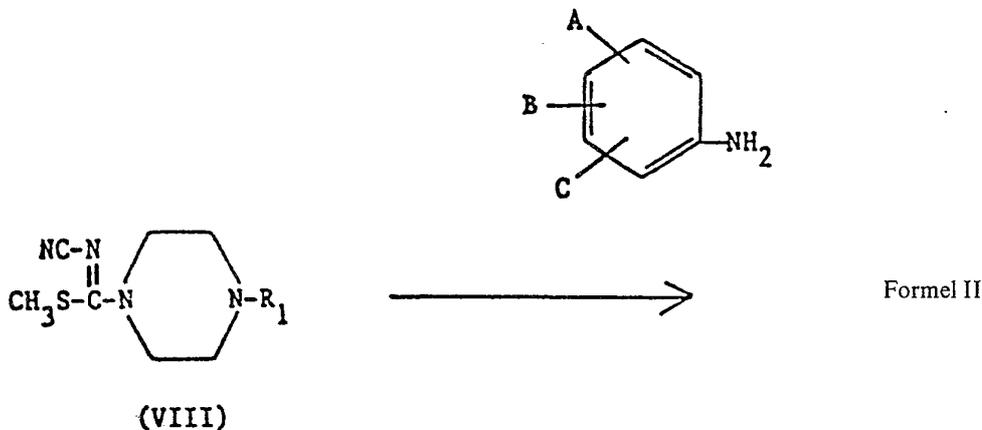
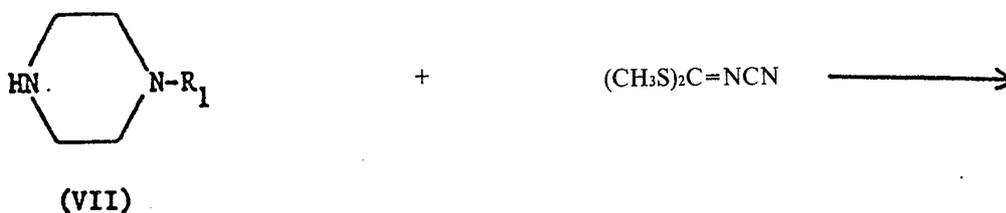
Äthanol, Isoamylalkohol. Die Reaktion kann bei Temperaturen von ca. 25 bis 100°C während ca. 0,5–24 h erfolgen.

Zusätzlich zum genannten Verfahren können die Carboxamidine der Formel II auch auf andere Weise erhalten werden, wie in den nachfolgenden Reaktionsschemata ausgeführt.

Methode A



Methode B



So werden bei der Reaktion von $(\text{CH}_3\text{S})_2\text{C}=\text{NCN}$ oder chemischen Äquivalenten davon mit Aniliden der Formel V oder Piperazinen der Formel VII die entsprechenden Cyano-Zwischenprodukte VI bzw. VIII erhalten. Die Behandlung

des Cyano-Zwischenproduktes VI mit einem Piperazin der Formel VII oder des Cyano-Zwischenproduktes VIII mit einem Anilin der Formel V liefert die entsprechenden Carboxamidine der Formel II.

Die Harnstoffe und Thioharnstoffe der Formel III werden erhalten durch Umsetzen entsprechend substituierter Phenylisocyanate und Phenylisothiocyanate mit N-substituierten Piperazinen und Homopiperazinen in reaktionsinertem Lösungsmittel wie Äthanol. Die als Ausgangsprodukt benötigten Piperazine und Homopiperazine werden in herkömmlicher Weise erhalten, z.B. durch Acylierung von Piperazin oder Homopiperazin mit

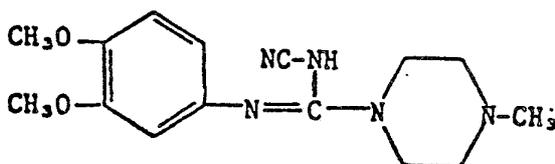


Neben ihrer Verwendung als Zwischenprodukte bei der Herstellung der Verbindung der Formel I sind die Carboxamide der Formel II ebenfalls wertvoll wegen ihrer Antiulcus-Wirkung, z.B. 4-(2-Furoyl)-piperazin-1-[N-cyano-N'-(3,4-dimethoxyphenyl)]-carboxamidin und 4-(5-Methylthio-1,3,4-oxadiazol-2-carbonyl)-piperazin-1-[N-cyano-N'-(3,4-dimethoxyphenyl)]-carboxamidin hemmen in subkutanen Dosen von 10 mg/kg und 3 mg/kg Körpergewicht die Säuresekretion im Ratten-Modell mit Pylorus-Ligatur von Shray, Gastroenterology, 5, 43 (1946).

Die folgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung näher erläutern. Alle Temperaturangaben erfolgen in Celsiusgraden.

Beispiel 1

4-Methylpiperazin-1-[N-cyano-N'-(3,4-dimethoxyphenyl)]-carboxamidin



(a) Eine Lösung von 6,8 g (34,8 mMol) 3,4-Dimethoxyphenylisothiocyanat, hergestellt nach dem Verfahren von G.M. Dyson et al., J. Chem. Soc., 436 (1927) in 34 ml absolutem Äthanol wurde zu einer gerührten Lösung von 3,49 g (30,8 mMol) N-Methylpiperazin in 100 ml absolutem Äthanol gegeben. Nach Erhitzen der Lösung während 2 h auf Rückflusstemperatur wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der halb feste Rückstand wurde aus Toluol umkristallisiert, wobei 8,95 g (87% Ausbeute) des Carbothioamid-Zwischenproduktes vom Schmelzpunkt 156–159,5° erhalten wurden. Umkristallisieren aus Nitromethan ergab analytisch reines 4-Methylpiperazin-1-(N-3,4-dimethoxyphenyl)-carbothioamid vom Smp. 158–161°.

Analyse für $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$:

Ber.: C 56,92; H 7,16; N 14,23; S 10,85
Gef.: C 56,74; H 7,38; N 14,40; S 10,90.

(b) 1,2 g (0,0303 Mol) Methyljodid wurden zu einer Suspension von 8,95 g (0,0303 Mol) 4-Methylpiperazin-1-(N-3,4-dimethoxyphenyl)-carbothioamid in 125 ml Methanol gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde dann bei Rückflusstemperatur während 2 h gerührt und dann auf 25° abgekühlt. Zu der abgekühlten Lösung wurden 8,7 g (0,27 Mol) Cyanamid gegeben, und es wurde während weiteren 16 h rückflusiert. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das verbleibende Öl mit wässrigem 4,0 N-Natriumhydroxid basisch gemacht und dann mit Chloroform extrahiert. Die Chloroform-Extrakte wurden mit Wasser und gesättigter

Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet. Nach Einengen der Lösung erhielt man einen gummiartigen Rückstand, welcher beim Verreiben mit kaltem Toluol 4,46 g (49% Ausbeute) eines kristallinen Materials vom Schmelzpunkt 155–158° ergab. Nach Umkristallisieren aus Toluol erhielt man analytisch reines 4-Methylpiperazin-1-[N-cyano-N'-(3,4-dimethoxyphenyl)]-carboxamidin vom Schmelzpunkt 160–163°.

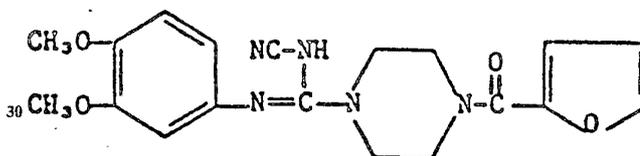
10 Anal. für $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$

ber.: C 59,39; H 6,98; N 23,09
gef.: C 58,95; H 6,83; N 22,35;

15 (c) Bei gleichem Vorgehen wie in 1(a), jedoch unter Verwendung eines äquimolaren Anteils 3,4-Dimethoxyphenylisocyanat anstelle von 3,4-Dimethoxyphenylisothiocyanat, erhielt man N-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4-methyl-1-piperazin-carboxamid. Das Carboxamid, behandelt mit Methyljodid und mit Cyanamid nach 1(b) ergab 4-Methylpiperazin-1-[N-cyano-N'-(3,4-dimethoxyphenyl)]-carboxamidin.

Beispiel 2

4-(2-Furoyl)-piperazin-1-[N-cyano-N'-(3,4-dimethoxyphenyl)]-carboxamidin



(a) Eine Lösung von 3,21 g (16,4 mMol) 3,4-Dimethoxyphenylisothiocyanat in 10 ml absolutem Äthanol wurde zu einer gerührten Lösung von 2,96 g (16,4 mMol) 1-(2-Furoyl)-piperazin, hergestellt nach dem Verfahren von M. Desai et al., Org. Prep. Proced. Int., 8, 85 (1976) in 35 ml absolutem Äthanol gegeben, und die Reaktionslösung wurde während 2,5 h rückflusiert. Nach Einengen des Reaktionsgemischs im Vakuum erhielt man einen dunkelgelben gummiartigen Rückstand, welcher beim Verreiben mit kaltem Äthanol zu 5,39 g (87% Ausbeute) eines gelben Feststoffs vom Schmelzpunkt 183–187° auskristallisierte. Umkristallisieren dieses Produkts aus Acetonitril ergab analytisch reines 4-(2-Furoyl)-piperazin-1-(N-3,4-dimethoxyphenyl)-carbothioamid mit Schmelzpunkt 185–188°.

Anal. für $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$

50 ber.: C 57,59; H 5,64; N 11,19; S 8,54
gef.: C 57,23; H 5,48; N 1,53; S 8,54

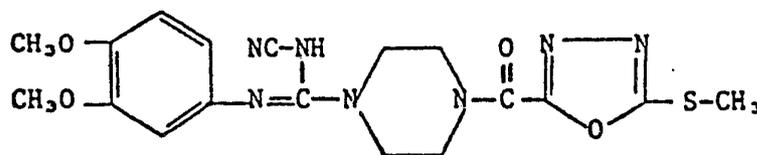
(b) Zu einer Suspension von 22,0 g (0,0586 Mol) 4-(2-Furoyl)-piperazin-1-(N-3,4-dimethoxyphenyl)-carbothioamid in 400 ml Methanol wurden 8,32 g (0,0586 Mol) Methyljodid gegeben. Das Gemisch wurde während 2,5 h rückflusiert und dann auf 20° abgekühlt. Zur abgekühlten Lösung wurden 18,7 g (0,445 Mol) Cyanamid gegeben, und das Gemisch wurde während weiterer 16 h rückflusiert und das Lösungsmittel anschließend im Vakuum entfernt, wobei ein öliges Rückstand erhalten wurde, der mit 4,0 N-Natriumhydroxid stark basisch gemacht wurde. Das basische Gemisch wurde mit Chloroform extrahiert, und die Chloroform-Extrakte wurden mit Wasser und dann mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Nach Trocknen wurden die Chloroform-Extrakte im Vakuum eingengt, wobei ein gummiartiger Rückstand erhalten wurde, welcher bei Verreiben mit kaltem Äthanol 11,1 g (49% Ausbeute) eines weissen Fest-

stoffs vom Schmelzpunkt 181–183,5° ergab. Umkristallisieren dieses Produkts aus Äthanol ergab analytisch reines 4-(2-Furoyl)-piperazin-1-[N-cyano-N'-(3,4-dimethoxyphenyl)]-carboxamidin vom Schmelzpunkt 186,5–188,5°.

Anal. für C₁₉H₂₁N₅O₄

ber.: C 59,52; H 5,52; N 18,27
gef.: C 59,13; H 5,40; N 18,07.

(c) Bei gleichem Vorgehen wie in Beispiel 2 (a), jedoch unter Verwendung eines äquimolaren Anteils von 3,4-Dimethoxyphenylisocyanat anstelle von 3,4-Dimethoxyphenylisothiocyanat, erhielt man N-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4-(2-furoyl)-1-piperazincarboxamid. Die Reaktion des Carboxamids mit Methyljodid und anschliessend mit Cyanamid nach dem Verfahren aus Beispiel 2(b) ergab 4-(2-Furoyl)-piperazin-1-[N-cyano-N'-(3,4-dimethoxyphenyl)]-carboxamidin.



Beispiel 3

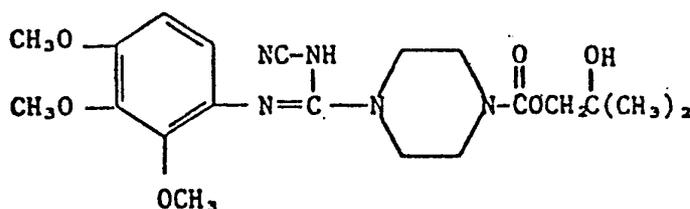
10 4-(5-Methylthio-1,3,4-oxadiazol-2-carbonyl)-piperazin-1-[N-cyano-N'-(3,4-dimethoxyphenyl)]-carboxamidin

(a) 5,29 g (0,02 Mol) 1-(5-Methylthio-1,3,4-oxadiazol-2-carbonyl)-piperazin-hydrochlorid wurden zu einer gerührten Lösung von 2,02 g (0,02 Mol) Triäthylamin in 50 ml absolutem Äthanol gegeben, worauf nach 5 min eine Lösung von 3,90 g (0,02 Mol) 3,4-Dimethoxyphenylisothiocyanat in 15 ml absolutem Äthanol zugegeben wurden, wobei ein blassgelber gummiartiger Niederschlag erhalten wurde. Das Reaktionsgemisch wurde auf Rückflusstemperatur erhitzt (wobei der gummiartige Rückstand kristallisierte), mit 28 ml absolutem Äthanol verdünnt, während weiterer 3 h rückflusiert und dann filtriert. Das eingesammelte Material wurde mit absolutem Äthanol gewaschen und aus Methanol umkristallisiert, wobei 4,41 g (52% Ausbeute) 4-(5-Methylthio-1,3,4-oxadiazol-2-carbonyl)-piperazin-1-(N-3,4-dimethoxyphenyl)-carbothioamid vom Schmelzpunkt 143,5–147° erhalten wurden.

Anal. für C₁₇H₂₁N₅O₄S₂

ber.: C 48,21; H 5,00; N 16,54; S 15,14
gef.: C 48,28; H 4,90; N 16,46; S 15,19.

(b) 1,06 g (7,44 mMol) Methyljodid wurden zu einer Suspension von 3,15 g (7,44 mMol) 4-(5-Methylthio-1,3,4-oxadiazol-2-carbonyl)-piperazin-1-(N-3,4-dimethoxyphenyl)-carbothioamid in 100 ml Methanol gegeben. Das Gemisch wurde bei Rückflusstemperatur während 2,5 h gerührt und die erhaltene Lösung im Vakuum auf ein Volumen von ca. 60 ml eingengt, wobei eine Ausscheidung einsetzte. Das Gemisch wurde auf 0° abgekühlt und filtriert, wobei 2,93 g (70% Ausbeute) 1-[Methylthio-[N-(3,4-dimethoxyphenyl)]-iminocarbonyl]-4-(5-methylthio-1,3,4-oxadiazol-2-carbonyl)-piperazin-hydrojodid vom Schmelzpunkt 180,5–185° (Zersetzung) erhalten wurden. Nach Umkristallisieren aus Äthanol erhielt man das analytisch reine Hydrojodid-Zwischenprodukt vom Schmelzpunkt 184–187° (Zersetzung).



Die Reaktion von 2,3,4-Trimethoxyphenylisothiocyanat mit 1-(2-Methyl-2-hydroxypropoxycarbonyl)-piperazin gemäss

20 Anal. für C₁₈H₂₃N₅O₄S₂ HI

ber.: C 38,24; H 4,28; N 12,39
gef.: C 38,49; H 4,44; N 12,01.

(c) 0,66 g (15,7 mMol) Cyanamid wurden zu 2,44 g (5,58 mMol) 1-[Methylthio-[N-(3,4-dimethoxyphenyl)]-iminocarbonyl]-4-(5-methylthio-1,3,4-oxadiazol-2-carbonyl)-piperazin in Form der freien Base in 35 ml absolutem Äthanol gegeben. Das Gemisch wurde während 20 h bei Rückflusstemperatur gerührt, im Eisbad abgekühlt und filtriert, wobei 1,12 g (49% Ausbeute) eines weisslichen Feststoffs vom Schmelzpunkt 175–181° erhalten wurden. Umkristallisieren dieses Materials aus Methanol ergab analytisch reines 4-(5-Methylthio-1,3,4-oxadiazol-2-carbonyl)-piperazin-1-[N-cyano-N'-(3,4-dimethoxyphenyl)]-carboxamidin vom Schmelzpunkt 174–178°.

Anal. für C₁₈H₂₁N₇O₄S:

40 ber.: C 50,12; H 4,90; N 2,73
gef.: C 50,08; H 4,73; N 22,57.

(d) Bei gleichem Vorgehen wie in Beispiel 3(a), jedoch unter Verwendung eines äquimolaren Anteils von 3,4-Dimethoxyphenylisocyanat anstelle von 3,4-Dimethoxyphenylisothiocyanat, erhielt man N-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4-(5-methylthio-1,3,4-oxadiazol-2-carbonyl)-1-piperazin-carboxamid. Die Reaktion des Carboxamids mit Methyljodid und dann mit Cyanamid nach den Beispielen 3(b) und 3(c) ergab 4-(5-Methylthio-1,3,4-oxadiazol-2-carbonyl)-piperazin-1-[N-cyano-N'-(3,4-dimethoxyphenyl)]-carboxamidin.

Beispiel 4

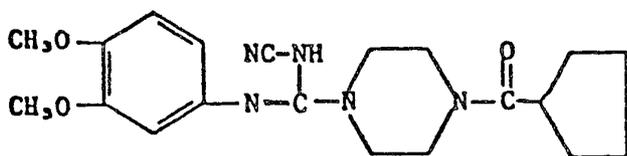
55 4-(2-Methyl-2-hydroxypropoxycarbonyl)-piperazin-1-[N-cyano-N'-(2,3,4-trimethoxyphenyl)]-carboxamidin

dem Verfahren aus Beispiel 1(b) ergab 4-(2-Methyl-2-hydroxypropoxycarbonyl)-piperazin-1-(N-2,3,4-trimethoxy-

phenyl)-carbothioamid. Die nachfolgende Reaktion des Carbothioamids mit Methyljodid und dann mit Cyanamid nach Beispiel 1(b) ergab 4-(2-Methyl-2-hydroxypropoxycarbonyl)-piperazin-1-[N-cyano-N'-(2,3,4-trimethoxyphenyl)]-carboxamidin.

Beispiel 5

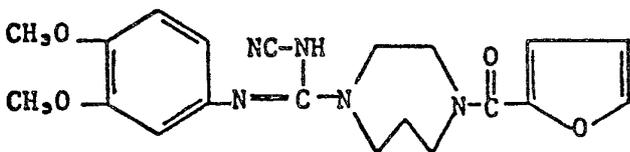
4-(Cyclopentylcarbonyl)-piperazin-1-[N-cyano-N'-(3,4-dimethoxyphenyl)]-carboxamidin



Bei gleichem Vorgehen wie in Beispiel 1(a), jedoch unter Verwendung eines äquimolaren Anteils von N-(Cyclopentylcarbonyl)-piperazin anstelle von N-Methylpiperazin erhielt man 4-(Cyclopentylcarbonyl)-piperazin-1-(N-3,4-dimethoxyphenyl)-carbothioamid. Die Reaktion des Carbothioamids mit Methyljodid und dann mit Cyanamid nach Beispiel 1(b) lieferte 4-(Cyclopentylcarbonyl)-piperazin-1-[N-cyano-N'-(3,4-dimethoxyphenyl)]-carboxamidin.

Beispiel 6

4-(2-Furoyl)-homopiperazin-1-[N-cyano-N'-(3,4-dimethoxyphenyl)]-carboxamidin



Bei gleichem Vorgehen wie in Beispiel 1(a-b), jedoch unter Verwendung von 1-(2-Furoyl)-homopiperazin anstelle von 1-(2-Furoyl)-piperazin erhielt man die obengenannte Verbindung.

Beispiel 7

4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-chinazolindihydrochlorid

0,31 g (1,48 mMol) Phosphorpentachlorid wurde unter Umrühren zu 10 ml Phosphoroxychlorid gegeben, worauf nach 5 min 0,45 g (1,48 mMol) 4-Methylpiperazin-1-[N-cyano-N'-(3,4-dimethoxyphenyl)]-carboxamidin aus Beispiel 1 zugegeben wurden. Das Reaktionsgemisch wurde während 2,5 h auf 95–98° erhitzt, wobei sich ein gelber gummiartiger Feststoff bildete, welcher am Ende der Reaktion als suspendierter Feststoff vorlag. Das Reaktionsgemisch wurde dann auf 30° abgekühlt, und überschüssiges Phosphoroxychlorid wurde im Vakuum entfernt, worauf der erhaltene Rückstand vorsichtig mit Eis/Wasser behandelt wurde. Die wässrige Phase wurde filtriert und das Filtrat im Vakuum konzentriert, wobei ein braun gefärbtes Öl erhalten wurde, welches durch Verreiben mit kaltem Aceton auskristallisierte. Das erhaltene Material wurde abfiltriert und aus Methanol umkristallisiert, wobei 0,175 g (31% Ausbeute) 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-chinazolindihydrochlorid vom Schmelzpunkt 280–282° (Zersetzung) erhalten wurden, welches Produkt identisch war mit dem Produkt, hergestellt nach dem Verfahren aus US-PS 3 511 836.

Beispiel 8

4-Amino-6,7-dimethoxy-2-[4-(2-furoyl)-piperazin-1-yl]-chinazolindihydrochlorid

Chlorwasserstoffgas wurde während 8 min in eine kalte gerührte Mischung von 3,0 g (7,82 mMol) 4-(2-Furoyl)-piperazin-1-[N-cyano-N'-(3,4-dimethoxyphenyl)]-carboxamidin aus Beispiel 2 in 45 ml Phosphoroxychlorid durchgeleitet. Das Reaktionsgemisch wurde dann bei 25–30° während 10 min gerührt und anschliessend während 75 min auf 70–75° erhitzt, wobei sich ein gummiartiger Feststoff bildete. Das Reaktionsgemisch wurde auf 30° abgekühlt, das überschüssige Phosphoroxychlorid im Vakuum entfernt und der verbleibende Rückstand mit Eis/Wasser verrieben, wobei sich ein Feststoff bildete. Man erhielt auf diese Weise 2,76 g (84% Ausbeute) 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-[4-(2-furoyl)-piperazin-1-yl]-chinazolindihydrochlorid, identisch mit einer Probe, hergestellt nach dem Verfahren aus US-PS 3 511 836.

Beispiel 9

4-Amino-6,7-dimethoxy-2-[4-(5-methylthio-1,3,4-oxadiazol-carbonyl)-piperazin-1-yl]-chinazolindihydrochlorid

Chlorwasserstoffgas wurde während 4 min in ein kaltes, gerührtes Gemisch von 0,16 g (0,37 mMol) 4-(5-Methylthio-1,3,4-oxadiazol-2-carbonyl)-piperazin-1-[N-cyano-N'-(3,4-dimethoxyphenyl)]-carboxamidin aus Beispiel 3 in 6 ml Phosphoroxychlorid durchgeleitet, und das Gemisch wurde dann bei 25–30° während weiteren 8 min gerührt. Schliesslich wurde während 75 min auf 72–75° erhitzt, wobei ein blassgelber Feststoff ausgeschieden wurde. Das Gemisch wurde dann auf 30° abgekühlt, überschüssiges Phosphoroxychlorid wurde im Vakuum entfernt, und der erhaltene Rückstand wurde mit Eis/Wasser verrührt, wobei 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-[4-(5-methylthio-1,3,4-oxadiazol-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-chinazolindihydrochlorid in 95%iger Ausbeute erhalten wurde, welches identisch war mit einer Probe, hergestellt nach dem Verfahren aus US-PS 4 001 238.

Beispiel 10

Das Cyclisierungsverfahren aus Beispielen 1–3 wurde mit den folgenden Cyanocarboxamiden wiederholt:

- 4-(2-Methyl-2-hydroxypropoxycarbonyl)-piperazin-1-[N-cyano-N'-(2,3,4-trimethoxyphenyl)]-carboxamidin,
 - 4-(Cyclopentylcarbonyl)-piperazin-1-[N-cyano-N'-(3,4-dimethoxyphenyl)]-carboxamidin,
 - 4-(2-Furoyl)-homopiperazin-1-[N-cyano-N'-(3,4-dimethoxyphenyl)]-carboxamidin,
- wobei die folgenden Produkte erhalten wurden:

- (a) 4-Amino-6,7,8-trimethoxy-2-[4-(2-methyl-2-hydroxypropoxycarbonyl)-piperazin-1-yl]-chinazolin,
- (b) 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-[4-cyclopentylcarbonyl]-piperazin-1-yl]-chinazolin,
- (c) 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-[4-(2-furoylhomopiperazin-1-yl)]-chinazolin.

Gewerbliche Verwertbarkeit

Die neuen N-Cyano-N'-phenylcarboxamidin-Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind besonders wertvoll als Zwischenprodukte bei der Herstellung von antihypertensiv wirksamen 4-Amino-2-(4-substituierten-Piperazin-1-yl)-chinazolinen. Die Erfindung umfasst das Verfahren zur Herstellung der neuen N-Cyano-N'-phenylcarboxamidine und die einstufige Synthese der genannten antihypertensiven Verbindungen, unter Verwendung der neuen N-Cyano-N'-phenylcarboxamidine.

Die neuen N-Cyano-N'-phenylcarboxamidin-Verbindungen sind ebenfalls wirksam bei der Behandlung von Ulcera.