



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤ Int. Cl.³: C 07 D 403/04
C 07 D 405/14
C 07 D 409/14



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

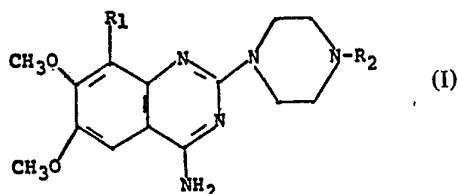
⑪

638 516

⑳ Gesuchsnummer:	2456/82	㉗ Inhaber:	Pfizer Inc., New York/NY (US)
㉒ Teilgesuch von:	6737/77		
㉔ Anmeldungsdatum:	01.06.1977		
㉖ Priorität(en):	15.06.1976 US 696201	㉘ Erfinder:	Philip Dietrich Hammen, East Lyme/CT (US)
㉚ Patent erteilt:	30.09.1983		
㉜ Patentschrift veröffentlicht:	30.09.1983	㉞ Vertreter:	E. Blum & Co., Zürich

⑤④ Verfahren zur Herstellung substituierter Aminochinazolinderivate.

⑤⑦ Verbindungen der Formel



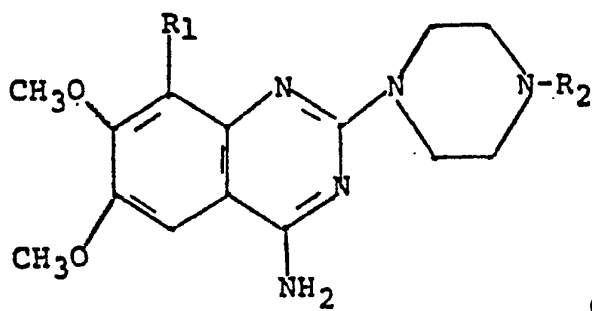
wird die cyclische Imidogruppe durch Hydrolyse oder in Gegenwart von Hydrazin, Hydrazinhydrat, Hydrazinhydrochlorid oder Hydrazinsulfat bei 0° bis 100°C gespalten.

Die erhaltenen Verbindungen können als Mittel zur Senkung des Blutdruckes verwendet werden.

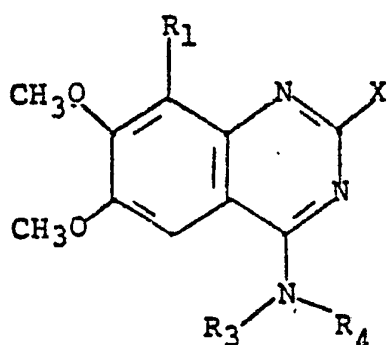
oder ein Hydrochlorid- oder Hydrobromidsäureadditionssalz davon, worin R₁ Wasserstoff oder Methoxy und R₂ Alkenyl mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, Benzoyl, Furoyl, Thienylcarbonyl, Alkoxycarbonyl mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, Alkenyloxycarbonyl mit 4 oder 5 Kohlenstoffatomen oder (2-Hydroxyalkoxy)-carbonyl mit 4 oder 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, werden hergestellt. In der ersten Reaktionsstufe setzt man in einem reaktionsinerten organischen Lösungsmittel bei 50°-200°C ein 2-Chlor- oder 2-Brom-6,7-dimethoxychinazolin, dessen in 4-Stellung befindliche Aminogruppe derart substituiert ist, dass eine cyclische Imidogruppe vorliegt, mit einem entsprechenden Piperazin um. In einer zweiten Reaktionsstufe

PATENTANSPRÜCHE

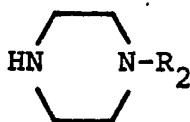
1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel



oder eines Hydrochlorid- oder Hydrobromidsäureadditionssalzes davon, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Mol einer Verbindung der Formel



mit einem Mol einer Verbindung der Formel



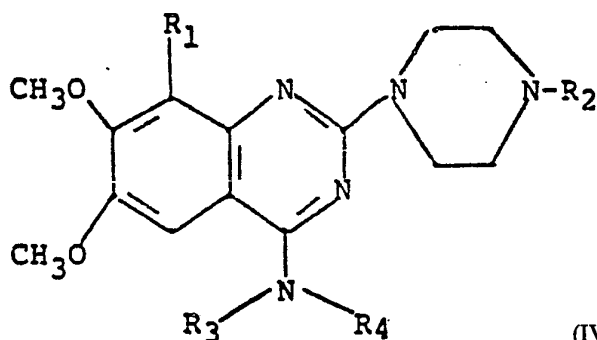
in einem reaktionsinerten organischen Lösungsmittel bei einer Temperatur von 50° bis 200°C umgesetzt, in welchen Formeln

R₁ Wasserstoff oder Methoxy ist,

R₂ Alkenyl mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, Benzoyl, Furoyl, Thienylcarbonyl, Alkoxycarbonyl mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, Alkenyloxycarbonyl mit 4 oder 5 Kohlenstoffatomen oder (2-Hydroxyalkoxy)-carbonyl mit 4 oder 5 Kohlenstoffatomen bedeutet,

X Chlor oder Brom ist und

R₃ und R₄ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine cyclische Imidogruppe bilden, wobei sich eine Verbindung der Formel



worin die Substituenten weiter oben definiert sind, bildet und anschließend in dieser Verbindung der Formel IV durch

(a) Hydrolyse oder

(b) in Gegenwart einer äquimolaren Menge von Hydrazin, Hydrazinhydrat, Hydrazinhydrochlorid oder Hydrazinsulfat die cyclische Imidogruppe bei einer Temperatur von 0° bis 100°C spaltet.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die cyclische Imidogruppe eine Phthalimido-, Maleimido- oder Succinimidogruppe ist.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Umsetzung zwischen Verbindungen der Formeln II und III bei einer Temperatur von 80° bis 130°C durchgeführt wird.

4. Verfahren nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, dass man eine saure Hydrolyse in Gegenwart von Chlorwasserstoff-, Bromwasserstoff-, Schwefel- oder Phosphorsäure ausführt.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man die cyclische Imidogruppe bei 20° bis 50°C spaltet.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass R₁ Wasserstoff ist und R₂ 2-Furoyl bedeutet.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass R₁ Methoxy ist und R₂ Methyl-2-hydroxyprop-1-yloxy-carbonyl bedeutet.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass R₁ Methoxy ist und R₂ 2-Methylprop-2-enyloxy-carbonyl bedeutet.

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass X Chlor ist.

35

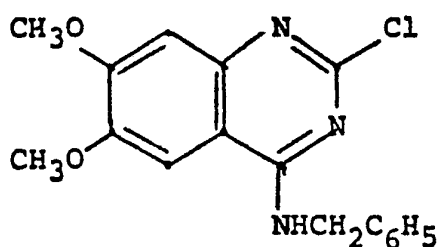
Die Erfindung bezieht sich auf ein neues Verfahren zur Herstellung substituierter Aminochinazolininderivate. Die nach dem erfindungsgemässen Verfahren herstellbaren Verbindungen sind bekannte chemische Verbindungen, die aufgrund ihrer Eignung zur Senkung des Blutdruckes bei Hypertonikern wertvoll sind. Im spezielleren sind diese blutdrucksenkenden Verbindungen bestimmte 2-(4-substituierte Piperazin-1-yl)-4-amino-6,7-dimethoxychinazoline und 2-(4-substituierte Piperazin-1-yl)-4-amino-6,7,8-trimethoxychinazoline, die in den US-Patentschriften 3 511 836 und 3 669 968 beschrieben sind. Einige der im erfindungsgemässen Verfahren eingesetzten Ausgangsverbindungen, nämlich 2-Halogen-6,7-dimethoxy-4(substituierte-amino)-chinazoline und 2-Halogen-6,7,8-trimethoxy-4-(substituierte-amino)-chinazoline sowie ein Zwischenprodukt, worin 2-Halogensubstituent durch bestimmte 4-substituierte Piperazinylgruppen ersetzt sind, sind neue Verbindungen.

Die US-Patentschrift 3 511 836 beschreibt verschiedene Verfahren zur Herstellung von 2-(4-substituierten Piperazin-1-yl)-4-amino-6,7-dimethoxychinazolin; z.B. durch Umsetzung von 2-Chlor-4-amino-6,7-dimethoxychinazolin mit dem geeigneten 1-substituierten Piperazin, durch Umsetzung eines 2-(4-substituierten Piperazin-1-yl)-4-chlor-6,7-dimethoxychinazolins mit Ammoniak oder durch Alkylierung, Alkanylierung, Aroylierung oder Alkoxylierung von 2-(1-Piperazinyl)-4-amino-6,7-dimethoxychinazolin. Die US-Patentschrift 3 669 968 beschreibt die Herstellung von 2-(4-substituierten Piperazin-1-yl)-4-amino-6,7,8-trimethoxychinazolin durch Umsetzung von 2-Chlor-4-amino-6,7,8-trimethoxychinazolin mit dem geeigneten 1-substituierten Piperazin.

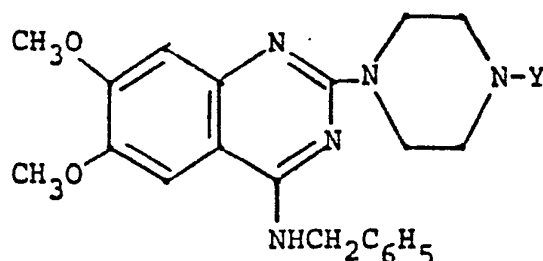
(IV)

Die US-Patentschrift 3 935 213 beschreibt die Herstellung von 2-(4-substituierten Piperazin-1-yl)-4-amino-6,7-dimethoxychinazolin und den entsprechenden 6,7,8-Trimethoxychinazolin durch Verfahren, die enthalten entweder (1) die Umsetzung des geeigneten 4,5-dimethoxysubstituierten oder 3,4,5-trimethoxysubstituierten 2-Aminobenzonitrils mit bestimmten 1,4-substituierten Piperazinen, oder (2) die Umsetzung des geeigneten 4,5-dimethoxy- oder 3,4,5-trimethoxysubstituierten 2-Aminobenzamidins mit den gleichen 1,4-disubstituierten Piperazinen.

Verbindungen der Formeln

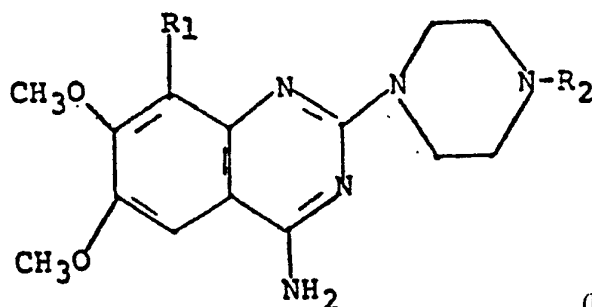


und

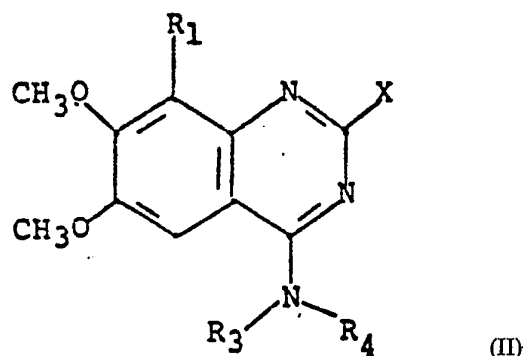


worin Y Wasserstoff, Alkyl mit 1-5 Kohlenstoffatomen, Hydroxalkyl mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, Alkanoyl mit 2 bis 7 Kohlenstoffatomen, Allyl, Propargyl, 2-Methyl, Phenyl, Benzyl, Benzoyl, Chlorbenzoyl, Brombenzoyl, Trifluormethyl, Methoxyphenyl, Methylphenyl, Methylbenzoyl, Trifluormethylbenzoyl, Furoyl, Benzofuroyl, Thenoyl, Piri-dincarbonyl, 3,4,5-Trimethoxybenzoyl, Carbonsäurealkylester, in dem die Alkylgruppe 1 bis 6 Kohlenstoffatome hat, und Carbonsäurealkenylester, in dem die Alkenylgruppe 3 bis 6 Kohlenstoffatome hat, werden in der US-Patentschrift 3 511 836 beschrieben. Andere Ausgangsprodukte, die sich für das erfindungsgemäße Verfahren eignen, sind jedoch neue Verbindungen.

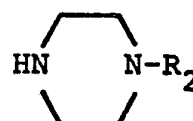
Die Erfindung bezieht sich also auf ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel



oder eines Hydrochlorid- oder Hydrobromidsäureadditions-salzes davon, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man ein Mol einer Verbindung der Formel



mit einem Mol einer Verbindung der Formel



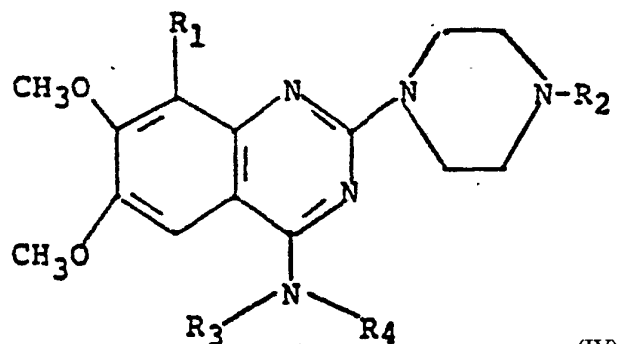
in einem reaktionsinerten organischen Lösungsmittel bei einer Temperatur von 50° bis 200°C umgesetzt, in welchen Formeln

R₁ Wasserstoff oder Methoxy ist,

R₂ Alkenyl mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen, Benzoyl, Furoyl, Thienylcarbonyl, Alkoxy-carbonyl mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, Alkenyloxycarbonyl mit 4 oder 5 Kohlenstoffatomen oder (2-Hydroxyalkoxy)-carbonyl mit 4 oder 5 Kohlenstoffatomen bedeutet,

X Chlor oder Brom ist und

R₃ und R₄ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine cyclische Imidogruppe bilden, wobei sich eine Verbindung der Formel



worin die Substituenten weiter oben definiert sind, bildet und anschliessend in dieser Verbindung der Formel IV durch

(a) Hydrolyse oder

(b) in Gegenwart einer äquimolaren Menge von Hydrazin, Hydrazinhydrat, Hydrazinhydrochlorid oder Hydrazinsulfat

die cyclische Imidogruppe bei einer Temperatur von 0° bis 100°C spaltet.

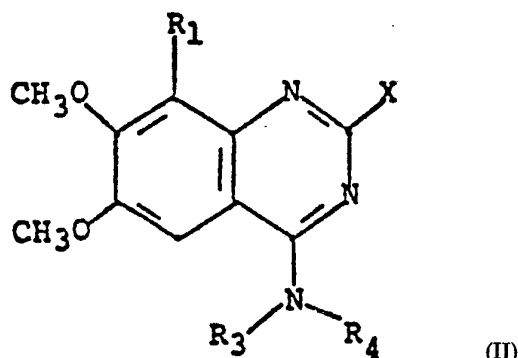
Ein besonders bevorzugter Temperaturbereich beim ersten Verfahrensschritt entspricht 80° bis 130°C und eine nachfolgende saure Hydrolyse kann vorzugsweise bei 20°

bis 50°C ausgeführt werden.

Obwohl das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der genannten bekannten blutdrucksenkenden Mittel der Formel (I) geeignet ist, ist es besonders zur Herstellung von zwei besonders wertvollen Verbindungen der Formel (I) brauchbar, nämlich 2-[4-(2-Furoyl)-piperazin-1-yl]-4-amino-6,7-dimethoxychinazolin und 2-[4-(2-Hydroxy-2-methylprop-1-yloxycarbonyl)-piperazin-1-yl]-4-amino-6,7,8-trimethoxychinazolin, die der Fachwelt als Prazosin und Trimazosin

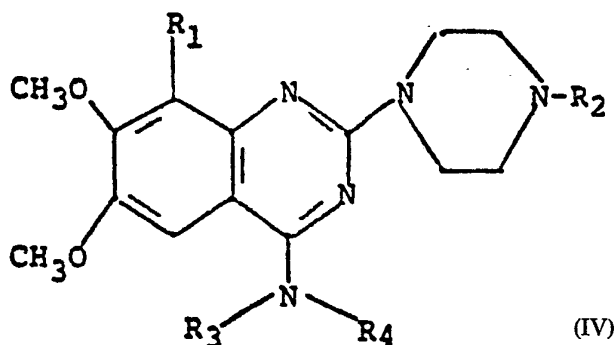
bekannt sind. 2-[4-(2-Methylprop-2-enyloxycarbonyl)-piperazin-1-yl]-4-amino-6,7,8-trimethoxychinazolin ist ein wertvolles Ausgangsmaterial zur Herstellung von Trimazosin (US-Patentschrift 3 669 968). Prazosin und Trimazosin sind, wie kürzlich berichtet worden ist, beim Menschen therapeutisch nützlich (Cohen, Journal of Clinical Pharmacology, 10, 408 [1970], Current Therapeutic Research, 15, 339 [1973]).

Die Ausgangsprodukte der Formel



worin R₃ und R₄ weiter oben definiert sind, stellen neue Verbindungen dar.

Ebenfalls sind die Zwischenprodukte der Formel



neue Verbindungen. Die cyclische Imidogruppe, die durch die Substituenten R₃ und R₄ zusammen mit dem Stickstoff-

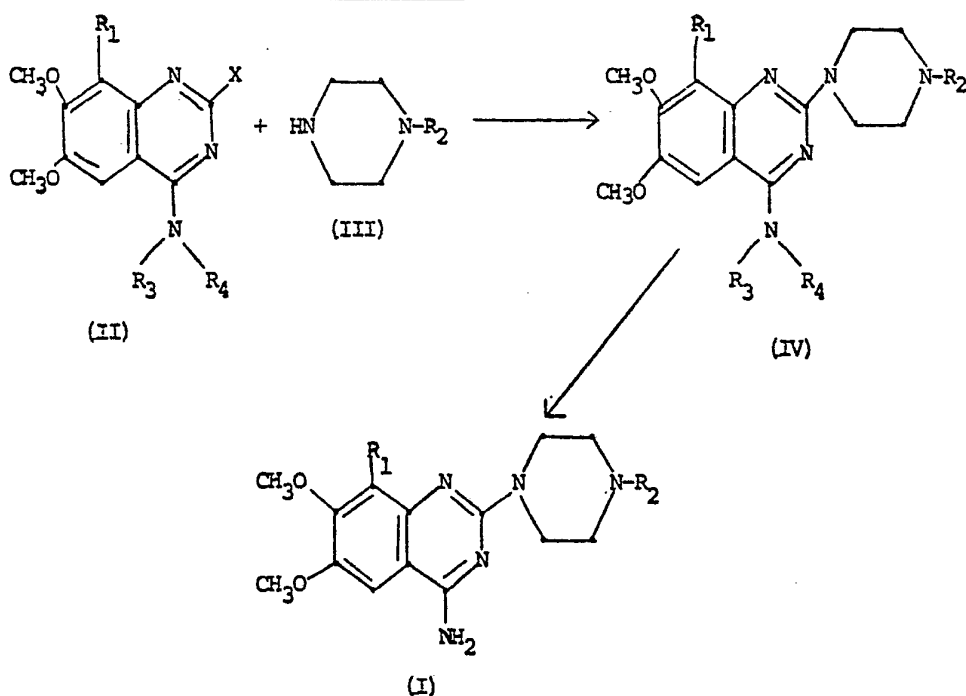
atom, an welches sie gebunden sind, gebildet wird, stellt vorzugsweise eine Phthalimido-, Maleimido- oder Succinimido-gruppe dar.

Das erfindungsgemäße Verfahren beruht auf der Umsetzung einer Verbindung der Formel (II) mit einer Verbindung der Formel (III).

Es wird zunächst eine Zwischenverbindung der Formel (IV) oder ein Säureadditionssalz davon erhalten, die bzw. das dann weiter erfindungsgemäß zu einer Verbindung der Formel (I) umgesetzt wird. Die Umsetzung von Verbindungen der Formeln (II) und (III) wird in Gegenwart eines reaktionsinerten organischen Lösungsmittels durchgeführt. Ein derartiges Lösungsmittel ist ein solches, das die Reaktanten im wesentlichen löst, aber mit den Reaktanten oder dem Reaktionsprodukt nicht nachteilig reagiert. Beispiele für solche Lösungsmittel sind Alkanole, wie z.B. Isopropanol, Butanol, Isobutanol, Isoamylalkohol, 2-Methyl-2-pentanol und 3,3-Dimethyl-1-butanol, Glykole, wie z.B. Äthylenglykol und Diäthylenglykol, Glykoläther, wie z.B. Äthylenglykolmonomethyläther, Diäthylenglykolmonoäthyläther und Diäthylenglykoldimethyläther, tertiäre Amide, wie z.B. N,N-Dimethylformamid, N,N-Diäthylacetamid und N-Methylpyrrolidon, Dimethylsulfoxid und Pyridin.

Obwohl die Umsetzung innerhalb eines breiten Temperaturbereichs durchgeführt werden könnte, wird eine Temperatur in dem Bereich von 50° bis 200°C im erfindungsgemäßen Verfahren angewandt. Ein besonders bevorzugter Temperaturbereich entspricht 80° bis 130°C. Die für das Verfahren erforderliche Dauer zur Erzielung einer praktisch vollständigen Umsetzung wechselt mit verschiedenen Faktoren, wie z.B. der Reaktionstemperatur, der Reaktionsfähigkeit, den verwendeten speziellen Ausgangsmaterialien und der Konzentration der Reaktanten. Bei niedrigeren Temperaturen ist eine längere Reaktionsdauer erforderlich, während bei höheren Temperaturen die Umsetzung in einer kürzeren Dauer beendet wird. Eine Reaktionsdauer von 15 Minuten bis zu 50 Stunden ist im allgemeinen ausreichend.

Bei der Umsetzung einer Verbindung der Formel (II) mit einer Verbindung der Formel (III) wird erfindungsgemäß eine Zwischenverbindung der Formel (IV) gebildet, die dann zu der gewünschten Verbindung der Formel (I) weiter umgesetzt wird. Dementsprechend wird das erfindungsgemäße Verfahren nachfolgend schematisch dargestellt:



Die bei dem erfindungsgemässen Verfahren verwendeten Verbindungen der Formeln (II) und (III) sind solche, in denen X Chlor oder Brom ist, und bei besonders bevorzugten Verbindungen ist X Chlor, R_1 und R_2 sind weiter oben definiert und R_3 und R_4 bilden zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine cyclische Imidogruppe. Beispiele für solche cyclischen Imidogruppen sind die Phthalimido-, Succinimido-, Maleimido- und Glutarimidogruppe sowie Imidogruppen, die von cyclischen Dicarbonsäureanhydriden herkommen, wie z.B. Diglykol-, Thioglykol-, Cyclohexan-1,2-dicarbonsäure-, 4-Bromphthalsäure-, 3-Nitrophthalsäure- und Methylmaleinsäureanhydrid. Bevorzugte cyclische Imidogruppen sind Phthalimido, Succinimido und Maleimido.

Wenn das erfindungsgemässe Verfahren nach der Methode, wie sie in dem obigen Reaktionsschema dargestellt ist, durchgeführt wird, ist es vorteilhaft, Verbindungen der Formel (II) zu verwenden, worin X Chlor oder Brom ist, R_1 Wasserstoff oder Methoxy ist und R_3 sowie R_4 weiter oben definiert sind. Solche Verbindungen der Formel (II) reagieren mit den oben beschriebenen Verbindungen der Formel (III) zu Zwischenprodukten der Formel (IV) oder einem Hydrochlorid- oder Hydrobromidsalz davon. Aus Gründen der Wirtschaftlichkeit und der Leistungsfähigkeit setzt man äquimolare Mengen der Ausgangsverbindungen ein. Dieses ist jedoch für den Erfolg der Umsetzung nicht wesentlich, und es könnte ein Überschuss von einem der Reaktanten vorhanden sein. Die Zwischenverbindung der Formel (IV) kann in bequemer Weise in Form des Hydrochloridsalzes oder Hydrobromidsalzes isoliert werden, die jeweils im allgemeinen in dem Reaktionslösungsmittel unlöslich sind und durch blosses Abfiltrieren und Waschen erhalten werden können. Andererseits können die vorstehend erwähnten Salze während der Aufarbeitung des Reaktionsgemischs mit einem alkalischen Reagens, wie z.B. Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Kaliumcarbonat oder Natriummethoxid, behandelt werden, und dann kann die freie Base in ein mit Wasser nicht mischbares Lösungsmittel, wie z.B. Chloroform, Dichlormethan oder Benzin, extrahiert und das Extraktionsmittel bis zur Trockne verdampft werden. Gewünschtenfalls kann eine Verbindung der Formel (IV) oder das Salz davon nach Standardmethoden weiter aufgearbeitet werden, wie z.B. durch Kristallisation oder Säulenchromatographie. Doch sind diese Verbindungen häufig genügend rein für eine weitere Umsetzung zu Verbindungen der Formel (I), ohne dass eine weitere Aufreinigung nötig wäre.

Wie oben erwähnt ist, wird die Verbindung der Formel (IV) oder das Hydrohalogenidsalz davon weiter umgesetzt, um die 4-Amino-substituenten, R_3 und R_4 , zu entfernen und die gewünschte Verbindung der Formel (I) zu erhalten.

Die Verbindungen der Formel (IV), worin R_3 und R_4 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine der oben erwähnten cyclischen Imidogruppen darstellen, werden erfindungsgemäss durch Hydrolyse oder in Gegenwart von Hydrazin unter Bildung der gewünschten Produkte der Formel (I) weiter umgesetzt. Diese Hydrolyse kann unter alkalischen Bedingungen in Gegenwart von z.B. Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid oder unter sauren Bedingungen unter Verwendung einer geeigneten Säure durchgeführt werden. Beispiele für geeignete Säuren sind Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Jodwasserstoffsäure, Dichloressigsäure und Trifluoressigsäure. Es ist festgestellt worden, dass zur Hydrolyse der bevorzugten cyclischen Imidoverbindungen der Formel (IV) in besonders einfacher und wirksamer Weise Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure verwendet werden können. Die bevorzugte Hydrolyse mit einer dieser Säuren wird bei einer

Temperatur in dem Bereich von 0° bis 100°C durchgeführt, wobei ein besonders bevorzugter Bereich für eine solche Hydrolyse 20° bis 50°C entspricht. Bei Temperaturen unter 0°C ist die Hydrolysegeschwindigkeit ungewöhnlich langsam. Bei Temperaturen über 100°C können übermässige Mengen von Zersetzungsprodukten gebildet werden.

Das Molverhältnis der obigen Säuren zu der Verbindung der Formel (IV) kann innerhalb eines grossen Bereichs variieren, wobei Molverhältnisse von 1:1 bis 200:1 mit befriedigenden Ergebnissen angewendet werden können. Die zur Erzielung einer praktisch vollständigen Hydrolyse erforderliche Dauer hängt von der Reaktionstemperatur ab und beträgt gewöhnlich bei Durchführung bei 100°C nur einige wenige Minuten, und bei Durchführung bei 0°C können bis herauf zu 24 Stunden erforderlich sein, um eine vollständige Hydrolyse zu erreichen. Die Hydrolyse kann in einem wässrigen Medium oder einem wässrig-organischen Medium unter Verwendung eines mit Wasser unmischarbaren Lösungsmittels, wie z.B. Chloroform, Methyldichlorid, Benzol oder Toluol, durchgeführt werden. Nach Beendigung der Hydrolyse, was durch Dünnschichtchromatographie auf Kiesel säuregel unter Verwendung beispielsweise eines 95:5-Äthylacetyl-/Diäthylamin-Lösungsmittelsystems bestimmt werden kann, kann das gewünschte Produkt der Formel (I) als Salz der bei der Hydrolyse benutzten Säure unter Anwendung bekannter Methoden isoliert werden. Es ist jedoch im allgemeinen einfacher, das Reaktionsgemisch durch Zugabe von beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Natriumcarbonat auf einen alkalischen pH-Wert einzustellen und dann die Verbindung der Formel (I) in Form der freien Base unter Verwendung von z.B. eines der oben erwähnten organischen Lösungsmittel, das gegebenenfalls bei der Hydrolyse benutzt wurde, zu extrahieren.

Andererseits kann, wie oben erwähnt ist, das Zwischenprodukt der Formel (IV), worin R_3 und R_4 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, eine der cyclischen Imidogruppen bilden, mit Hydrazin zu dem Endprodukt der Formel (I) weiter umgesetzt werden. Die Verwendung von Hydrazin zur Entfernung des Phthaloylgruppe aus Phthalimidosäuren oder den entsprechenden niedrigeren Alkylestern ist bekannt. [vgl. z.B. Boissannas, *Advances in Org. Chem.*, 3, 179-183 (1963) und Sheehan u.a., *Jour. Amer. Chem. Soc.*, 76, 6329 (1954)]. Es ist nun gefunden worden, dass die obigen Zwischenprodukte der Formel (IV), die eine der oben erwähnten cyclischen Imidogruppen enthalten, und insbesondere solche mit einem Gehalt an der Phthalimido-, Maleimido- oder Succinimidogruppe, sich auch zu den gewünschten Produkten der Formel (I) umsetzen lassen. Die Umsetzung wird in Gegenwart eines reaktionsinerten organischen Lösungsmittels durchgeführt. Beispiele für bei dieser Umsetzung verwendbare organische Lösungsmittel sind niedrigere Alkanole, wie z.B. Äthanol, Propanol, Isopropanol, Butanol und Isoamylalkohol, N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, Dimethylsulfoxid, Diäthylenglykoldimethyläther und Diäthylenglykolmonoäthyläther.

Das verwendete Hydrazin kann praktisch reines Hydrazin sein oder kann ein Derivat sein, nämlich Hydrazinhydrat, Hydrazinhydrochlorid oder Hydrazinsulfat. Wenn z.B. die Säureadditionssalze verwendet werden, kann das Hydrazin in situ durch Zugabe einer geeigneten Base zur Neutralisation der Säure gebildet werden. Beispiele für solche geeigneten Basen sind Natriummethoxid, Kaliumcarbonat, Triäthylamin, Triäthanolamin und Natriumhydroxid. Obwohl ein molarer Überschuss bis herauf zu 5 Mol je Mol Zwischenprodukt (IV) mit Erfolg bei der Umsetzung angewendet werden kann, ist es vorteilhaft, eine äquimolare Hydrazinmenge anzuwenden, um mögliche Nebenreaktionen auf ein Kleinst-

mass zu beschränken, sowie aus Gründen der Wirtschaftlichkeit. Die Reaktion mit Hydrazin wird bei Temperaturen von 0° bis 100°C durchgeführt. Ein besonders bevorzugter Temperaturbereich entspricht 20° bis 50°C. Bei Temperaturen über 100°C treten unerwünschte Nebenreaktionen auf, während bei Temperaturen unter 0°C die Reaktionsgeschwindigkeit aussergewöhnlich langsam ist.

Die zur Erreichung einer praktisch vollständigen Umsetzung erforderliche Dauer variiert natürlich mit der Temperatur und der genauen Art der Reaktanten und des Lösungsmittels. Im allgemeinen jedoch ist die Umsetzung mit Hydrazin zu dem Endprodukt der Formel (I) im wesentlichen in 1 bis 48 Stunden beendet. Die Umsetzung von Hydrazin mit den obigen cyclischen Imidoverbindungen kann ausserdem zur Bildung eines cyclischen Hydrazin Nebenprodukts führen, wie z.B. Phthaloylhydrazid in dem Fall der Phthalimidozwischenprodukte. Das Reaktionsgemisch kann von dem als Nebenprodukt auftretenden cyclischen Hydrazid nach auf diesem Gebiet bekannten Methoden befreit und das gewünschte Produkt der Formel (I) nach bekannten Methoden isoliert werden, wie z.B. durch Eindampfen im Vakuum bis zur Trockne, Verreiben des Rückstands mit verdünnter starker Mineralsäure, wie z.B. Salzsäure oder Schwefelsäure, worin sich das cyclische Hydrazin im allgemeinen nur geringfügig löst, Filtrieren und Einstellen des Filtrats auf einen alkalischen pH-Wert, worauf das gewünschte Produkt dann durch Extraktion oder Filtration isoliert wird.

Die neue Verbindungen der Formeln (II) und (IV) unterscheiden sich in patentfähiger Weise von den bisherigen Verbindungen der Formeln (II) und (IV) im Hinblick auf die oben erwähnten Unterschiede in den Methoden, durch welche die R₃- und R₄-Gruppen entfernt werden, um die gewünschten Verbindungen der Formel (I) zu erhalten. Das heisst, die bisherigen Verbindungen der Formel (II), worin R₃ Wasserstoff ist und R₄ Benzyl ist, reagieren mit Verbindungen der Formel (III) unter Bildung der entsprechenden bekannten Verbindungen der Formel (IV), worin R₃ Wasserstoff ist und R₄ Benzyl ist. Zur Entfernung der Benzylgruppe kann die Verbindung der Formel (IV) der Hydrogenolyse unterworfen werden. Im Gegensatz dazu reagieren die neuen Verbindungen der Formel (II) mit Verbindungen der Formel (III) unter Bildung der neuen Produkte der Formel (IV). Die Verbindungen der Formel (IV), worin R₃ und R₄ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, vorzugsweise eine Phthalimido-, Maleimido- oder Succinimidogruppe bilden, werden durch Hydrolyse oder Umsetzung mit Hydrazin, wie oben angegeben ist, zu Verbindungen der Formel I umgesetzt.

Die oben beschriebenen Zwischenprodukte der Formel (II) können aus den geeigneten 2,4-Dihalogen-6,7-dimethoxychinazolin oder 2,4-Dihalogen-6,7,8-trimethoxychinazolin, worin Halogen Chlor oder Brom ist, hergestellt werden. Die Herstellung dieser Dihalogenverbindungen wird in den US-Patentschriften 3 511 836 und 3 669 968 und von Curd u.a., Jour. Chem. Soc. (London), 777 (1947) sowie a.a.O., 1759 (1948) beschrieben.

Zur Herstellung der neuen Verbindungen der Formel (II) wird z.B. eines der obigen 2,4-Dihalogenchinazoline mit einem geeigneten cyclischen Imid, primären Amid oder Urethan in einem reaktionsinerten organischen Lösungsmittel und in Gegenwart einer starken Base, wie z.B. Natriumhydrid, Kaliumhydrid, Calciumhydrid, Natriummethoxid, Kaliumäthoxid, Lithiumbutoxid oder Butyllithium, unter wasserfreien Bedingungen umgesetzt. Nachdem die Reaktion im wesentlichen beendet ist, kann die Verbindung der Formel (II) nach bekannten Standardmethoden isoliert werden, wie z.B. durch Abschrecken des Reaktionsgemischs in überschüssigem Wasser oder verdünnter Säure und Filtrieren,

Waschen und Trocknen zur Gewinnung dieses Produkts. Das Abschrecken in verdünnter Säure wird bevorzugt, wenn ein Amid oder Urethan verwendet wird.

Beispiele für geeignete cyclische Imide sind die oben erwähnten; bevorzugte cyclische Imide sind Phthalimid, Maleimid und Succinimid.

Beispiele für reaktionsinerte organische Lösungsmittel, die im erfindungsgemässen Verfahren verwendet werden können, sind N,N-Dimethylformamid, N,N-Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon, Äthyläther, Tetrahydrofuran, 1,2-Dimethoxyäthan, Dimethylsulfoxid, Toluol und Benzol. Bevorzugte reaktionsinerte organische Lösungsmittel sind N,N-Dimethylformamid und Tetrahydrofuran.

Bei Durchführung der Reaktion zur Bildung der neuen Verbindungen der Formel (II) ist die bevorzugte starke Base aus Gründen der Wirtschaftlichkeit und Leistungsfähigkeit Natriumhydrid. Ein Molverhältnis von der besagten starken Base zu dem besagten 2,4-Dihalogenchinazolin von etwa mindestens 1:1 wird gewöhnlich angewendet, und Molverhältnisse von 1:1 bis 2:1 werden bevorzugt.

Obwohl die obige Umsetzung innerhalb eines breiten Temperaturbereichs durchgeführt werden kann, wird ein Temperaturbereich von 0° bis 150°C und insbesondere von 65° bis 100°C bevorzugt. Unter 0°C verläuft die Umsetzung ungewöhnlich langsam, während bei Temperaturen über 150°C übermässige Mengen von unerwünschten Nebenprodukten erhalten werden. Die Reaktionsgeschwindigkeit ist bei höheren Temperaturen schneller, und die zur vollständigen Umsetzung erforderliche Dauer variiert mit der Temperatur und der speziellen Art der Reaktanten und des Lösungsmittels. Die Umsetzung wird jedoch im allgemeinen in 2 bis 24 Stunden beendet.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

Präparat 1

2-Chlor-4-phthalimido-6,7-dimethoxychinazolin

In einem 100-ml-Dreihalsrundbodenkolben, der mit Thermometer, Rührer und Trockenrohr ausgestattet war, wurden 50 ml N,N-Dimethylformamid, 1,47 g (0,010 Mol) Phthalimid und 0,48 g (0,010 Mol) 50% (Gew./Gew.) Natriumhydrid eingetragen. Nach dem Rühren bei Raumtemperatur für 30 Minuten wurde eine klare Lösung erhalten. Dazu wurden dann 2,59 g (0,010 Mol) 2,4-Dichlor-6,7-dimethoxychinazolin gegeben, und das erhaltene Gemisch wurde bei 100°C für 5 Stunden erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, 150 ml Wasser wurden zugegeben, und das ausgefällte Produkt wurde durch Abfiltrieren isoliert und im Vakuum getrocknet. Es wurden 3,1 g von der in der Überschrift dieses Beispiels genannten Verbindung erhalten, F. 255°C. Die Struktur wurde durch die NMR- und Massenspektroskopiewerte bestätigt. Ausbeute: 84%.

Präparat 2

2-[4-(2-Furoyl)piperazin-1-yl]-4-phthalimido-6,7-dimethoxychinazolin

In einen 35-ml-Einhalsrundbodenkolben, der mit Kühler und Trockenrohr ausgestattet war, wurden 1,0 g (0,0027 Mol) 2-Chlor-4-phthalimido-6,7-dimethoxychinazolin, 10 ml Isoamylalkohol und eine Lösung von 0,550 g (0,003 Mol) 1-(2-Furoyl)piperazin eingetragen. Das erhaltene Gemisch wurde bei 130°C für 4 Stunden erwärmt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Zu dem Reaktionsgemisch wurden 35 ml Hexan gegeben, und das ausgefällte Produkt wurde durch Filtrieren isoliert und getrocknet. Es wurden 0,70 g

(47%) von dem Hydrochloridsalz der in der Überschrift dieses Beispiels angegebenen Verbindung erhalten. Die gereinigte freie Base wurde aus dem Salz mittels Silikagelchromatographie auf einer $5,1 \times 30,5$ cm-Säule, Eluierung mit Äthylacetat/Diäthylamin (90:10) erhalten.

Das gereinigte Produkt schmolz bei 305°C .

Wenn das vorstehende Verfahren wiederholt wurde, aber unter Verwendung der angegebenen Lösungsmittel anstelle von Isoamylalkohol und unter Anwendung der angegebenen Temperatur und Reaktionsdauer, wurde ebenfalls die in der Überschrift angegebene Verbindung erhalten.

Lösungsmittel	Reaktions- temperatur $^\circ\text{C}$	Reaktions- dauer h
Isobutanol	50°	48
1,2-Dimethoxyäthan	80°	30
Diäthylenglykol- monoäthyläther	200°	1

Präparat 3

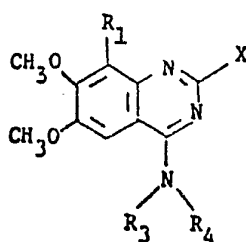
Eine Lösung von 95 mg (0,185 mMol) von 2-[4-(2-Furoyl)piperazin-1-yl]-4-phthalimido-6,7-dimethoxychinazolin in 8,0 ml konzentrierter Chlorwasserstoffsäure wurde bei Raumtemperatur für 2 Stunden gerührt. Dann wurden 4,0 ml Chloroform zugegeben und wurde das Gemisch auf einen pH-Wert von 10 durch Zugabe von Natriumcarbonatlösung eingestellt. Die Chloroformschicht wurde abgetrennt und bis zur Trockne eingedampft, und es wurden 55 mg (77,6%) 2-[4-(2-Furoyl)piperazin-1-yl]-4-amino-6,7-dimethoxychinazolin erhalten. F. 270°C . Die Struktur wird durch Vergleich des Infrarotspektrums mit dem von einer authentischen Probe und durch Dünnschichtchromatographie auf Silikagel unter Verwendung eines 95:5-Äthylacetat/Diäthylamin-Lösungsmittelsystems bestätigt.

Präparat 4

Eine Suspension von 5,14 g (0,01 Mol) 2-[4-(2-Furoyl)piperazin-1-yl]-4-phthalimido-6,7-dimethoxychinazolin in 200 ml Isoamylalkohol wurde erwärmt, um eine Lösung zu erhalten, und 0,55 g (0,011 Mol) Hydrazinhydrat wurden zugegeben. Die erhaltene Lösung wurde bei 20°C für 18 Stunden aufbewahrt und dann unter vermindertem Druck bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mit 30 ml 0,5 N Salzsäure verrieben und für 2 Stunden bei 4°C stehen gelassen. Die Lösung wurde filtriert, um das ausgefällte Phthalhydrazit zu entfernen. Das Filtrat wurde mit Natronlauge alkalisch gemacht (pH 10) und mit Chloroform extrahiert, und die Extrakte wurden bis zur Trockne konzentriert, um 2-[4-(2-Furoyl)piperazin-1-yl]-4-amino-6,7-dimethoxychinazolin zu erhalten.

Präparat 5

Die Verfahrensweise von Präparat 1 wurde wiederholt, aber unter Verwendung der geeigneten Ausgangsmaterialien in jedem Fall, um die folgenden Verbindungen der Formel (II) zu erhalten.

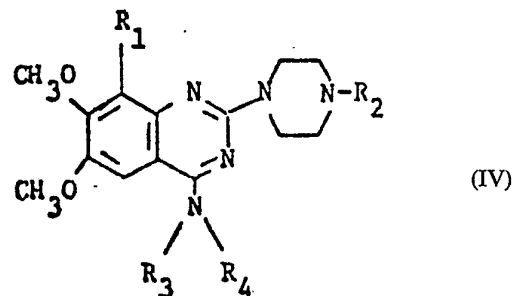


(II)

X	R ₁	R ₃ + R ₄
5 Cl	H-	Succinimido
Br	H-	Maleimido
Cl	CH ₃ O-	Phthalimido
10 Br	CH ₃ O	Succinimido
Cl	CH ₃ O-	Maleimido
Br	H-	Phthalimido

Beispiel 1

Die Verfahrensweise von Präparat 2 wurde wiederholt, aber in jedem Fall unter Verwendung der geeigneten Verbindung der Formel (II) aus den nach dem Präparat 5 erhaltenen Verbindungen und des geeigneten 1-substituierten Piperazins als Ausgangsmaterialien, wobei die folgenden Verbindungen der Formel (IV) erhalten wurden.

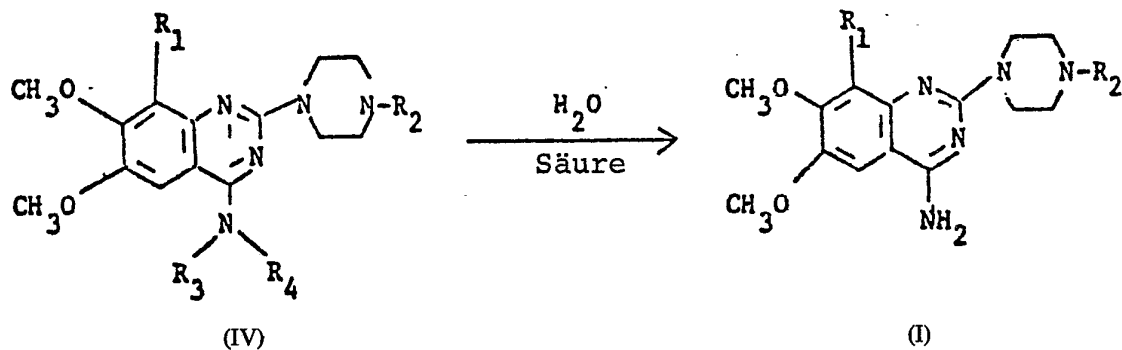


(IV)

R ₁	R ₂	R ₃ + R ₄
40 H-	-CH ₂ CH=CH ₂	Phthalimido
H-	-CH ₂ CH=CHCH ₂ CH ₃	Succinimido
45 CH ₃ O-	-CH ₂ CH=C(CH ₃) ₂	Maleimido
H-	3-Thienylcarbonyl	Phthalimido
CH ₃ O	-COOCH ₂ CH(CH ₃) ₂	Phthalimido
50 CH ₃ O-	-COOCH ₂ C(CH ₃) ₂ OH	Succinimido
55 CH ₃ O-	-COOCH ₂ CHCH ₂ CH ₃ OH	Maleimido
H-	-COC ₆ H ₅	Phthalimido
60 CH ₃ O-	2-Thienylcarbonyl	Phthalimido
CH ₃ O-	-COOCH ₂ C=CH ₂ CH ₃	Phthalimido
65 H	-COOCH ₂ CH=CH ₂	Succinimido
H	-COOCH ₃	Maleimido

Beispiel 2

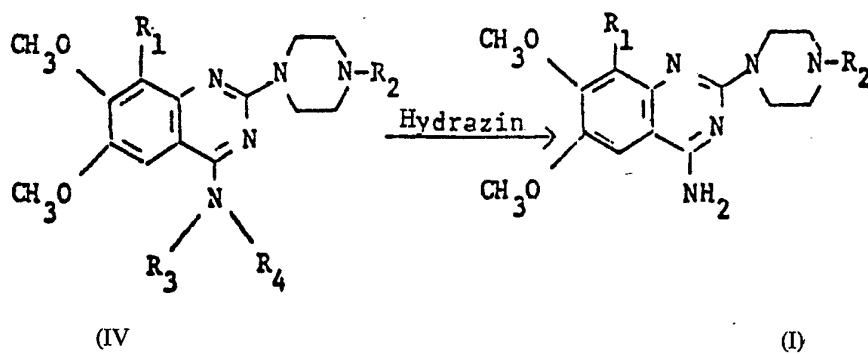
Wenn eine geeignete Verbindung der Formel (IV), gewählt aus den nach dem Beispiel 1 hergestellten Verbindungen, nach dem Verfahren des Präparats 3 hydrolysiert wurde, aber unter Verwendung einer äquimolaren Menge der angegebenen Säure und unter Durchführung der Hydrolyse bei der angegebenen Temperatur für die angegebene Dauer, wurden die folgenden Verbindungen der Formel (I) in gleicher Weise erhalten.



Definition der Substituenten in Verbindungen der Formel IV			Reaktionsbedingungen			
R ₁	R ₂	R ₃ + R ₄	Säure	T °C	Dauer Stunden	
H-	-CH ₂ CH=CH ₂	Phthalimido	48% Bromwasserstoffsäure	50°	1	
H-	-CH ₂ CH=CHCH ₂ CH ₃	Succinimido	96% Schwefelsäure	0°	6	
CH ₃ O-	-CH ₂ CH=C(CH ₃) ₂	Maleimido	85% Phosphorsäure	100°	0,25	
CH ₃ O-	-COOCH ₂ CH(CH ₃) ₂	Phthalimido	37% Chlorwassersäure	20°	2	
CH ₃ O-	-COOCH ₂ C(CH ₃) ₂	Succinimido	48% Bromwasserstoffsäure	20°	3	
	OH					
CH ₃ O-	-COOCH ₂ CHCH ₂ CH ₃	Maleimido	37% Chlorwasserstoffsäure	10°	4	
	OH					
H	-COC ₆ H ₅	Phthalimido	37% Chlorwasserstoffsäure	20°	2	
CH ₃ O	2-Thienylcarbonyl	Phthalimido	37% Chlorwasserstoffsäure	20°	2	
H	3-Thienylcarbonyl	Phthalimido	37% Chlorwasserstoffsäure	50°	0,75	
CH ₃ O	-COOCH ₂ =CH ₂	Phthalimido	37% Chlorwasserstoffsäure	25°	2	
	CH ₃					
H	-COOCH ₃	Maleimido	80% Schwefelsäure	25°	2	

Beispiel 3

Wenn die geeignete Verbindung der Formel (IV), gewählt aus den nach dem Beispiel 1 hergestellten Verbindungen, anstelle von 2-[4-(2-Furoyl)piperazin-1-yl]-4-phthalimido-6,7-dimethoxychinazolin bei dem Verfahren des Präparats 4 unter den angegebenen Bedingungen verwendet wurde, wurden die folgenden Endprodukte der Formel (I) erhalten.



Definition der Substituenten in Verbindungen der Formel IV			Reaktionsbedingungen		
R ₁	R ₂	R ₃ + R ₄	Lösungsmittel	T °C	Dauer Stunden
H-	-CH ₂ CH=CHCH ₂ CH ₃	Succinimido	Isoamylalkohol	100°	1
H-	-COC ₆ H ₅	Phthalimido	Äthanol	50°	4
CH ₃ O-	2-Thienylcarbonyl	Phthalimido	n-Butanol	0°	48
CH ₃ O-	-COOCH ₂ CH(CH ₃) ₂	Phthalimido	DMF ⁺	100°	0,5
CH ₃ O-	-COOCH ₂ C(CH ₃) ₂ OH	Succinimido	Diglym ⁺⁺	25°	20
CH ₃ O-	-COOCH ₂ CHCH ₂ CH ₃ OH	Maleimido	Äthanol	20°	24
CH ₃ O-	-COOCH ₂ C=CH ₂ CH ₃	Phthalimido	Diglyme ⁺⁺	20°	18
H	3-Thienylcarbonyl	Phthalimido	Isoamylalkohol	50°	4
H	-CH ₂ CH=CH ₂	Phthalimido	Äthanol	20°	18
H	-COOCH ₂ CH=CH ₂	Succinimido	DMF ⁺	100°	1
H	-COOCH ₃	Maleimido	Äthanol	0°	48

⁺ N,N-Dimethylformamid

⁺⁺ Diäthylenglykoldimethyläther