

# PATENTSCHRIFT 139 850

**Ausschlusspatent**

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

		Int. Cl. <sup>3</sup>			
(11)	139 850	(44)	23.01.80	3(51)	C 07 D 239/84
(21)	AP C 07 D / 208 868	(22)	03.11.78		
(31)	46128/77	(32)	05.11.77	(33)	GB

---

(71) siehe (73)

(72) Campbell, Simon F., GB

(73) Pfizer Corporation, Colon, PA und Brüssel, BE

(74) Patentanwaltsbüro Berlin, 113 Berlin, Frankfurter Allee 286

---

(54) Herstellung von 4-Amino-2-(piperazin-1-yl) oder (homopiperazin-1-yl)-chinazolinderivaten

---

(57) Herstellung neuartiger Derivate von 4-Amino-2-(piperazin-1-yl) oder homopiperazin-1-yl)-chinazolin die gut als Regulatoren des cardiovasculären Systems geeignet sind, durch Umsetzung eines entsprechend substituierten Chinazolins mit einem Piperazin oder Homopiperazin oder Umsetzung eines piperazinsubstituierten Chinazolin mit einer Benzodioxan-carbonsäure und, fallsgewünscht, Bildung der pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze des Produktes. Ein Beispiel für diese Derivate ist 4-Amino-2-[4-(1,4-benzodioxan-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-6,7-dimethoxychinazolin.

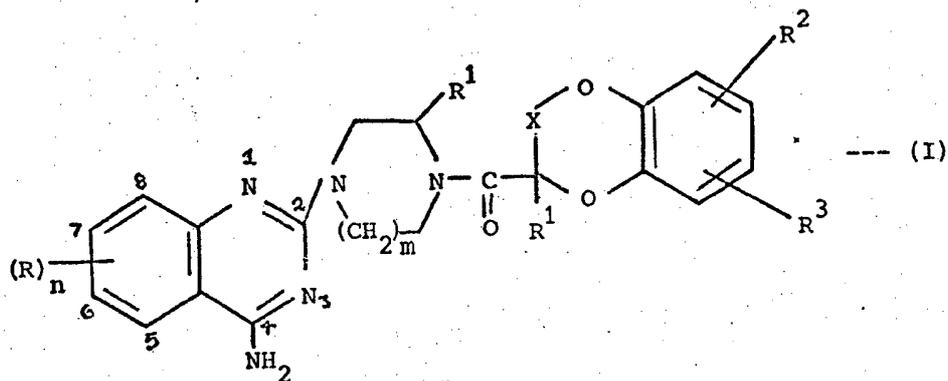


Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft therapeutische Mittel, welche neue Derivate von 4-Amino-2-(piperazin-1-yl oder homopiperazin-1-yl)-chinazolin sind. Solche Verbindungen sind als Regulatoren des cardiovasculären Systems und insbesondere bei der Behandlung von Hypertension vorteilhaft.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die neuen, erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen die folgende allgemeine Formel:



worin bedeuten:

$(R)_n$  einen 6,7-Di-(niederalkoxy)- oder 6,7,8-Tri-(niederalkoxy)-rest,

$m = 1$  oder  $2$ ,

$X$  den Rest  $-CHR^1-$  oder  $-CH_2CH_2-$ ;

jeder der Reste  $R^1$ , die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkylrest; und

$R^2$  und  $R^3$ , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, einen niederen Alkylrest, niederen Alkoxyrest, ein Halogenatom, einen niederen Alkanoylrest, niederen Alkoxy-carbonylrest oder einen Rest der Formel  $-CONR^4R^5$  oder  $-SO_2NR^4R^5$ , worin  $R^4$  und  $R^5$ , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkylrest darstellen.

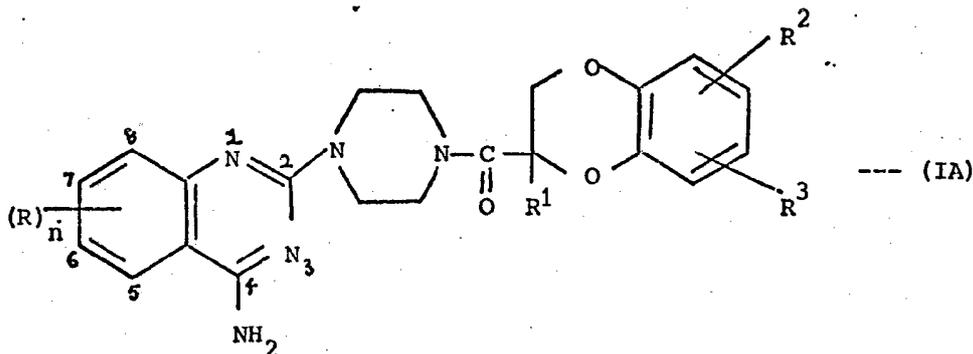
Die Erfindung betrifft weiterhin die pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze von Verbindungen der Formel (I).

In der Beschreibung bedeutet "Halogen" Fluor, Chlor, Brom oder Jod. Der im Zusammenhang mit einem Alkyl- oder Alkoxyrest verwendete Ausdruck "nieder" bedeutet, daß ein solcher geradkettiger oder verzweigter Rest 1 bis 6 Kohlenstoffatome und vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthält. Der im Zusammenhang mit einem Alkanoylrest angewandte Ausdruck "nieder" bedeutet, daß ein solcher geradkettiger oder verzweigter Rest 2 bis 6 Kohlenstoffatome und vorzugsweise 2 bis 4 Kohlenstoffatome enthält.

Pharmazeutisch annehmbare Säureadditionssalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sind Salze, die aus Säuren gebildet werden, welche nicht-toxische Säureadditionssalze mit pharmazeutisch annehmbaren Anionen bilden wie Hydrochlorid-, Hydrobromid-,

Sulfat- oder Bisulfat-, Phosphat oder saure Phosphat-, Acetat-, Maleat-, Fumarat-, Succinat-, Lactat-, Tartrat-, Citrat-, Gluconat-, Saccharat- und p-Toluolsulfonatsalze.

Eine bevorzugte Gruppe von erfindungsgemäßen Verbindungen entspricht der folgenden Formel:



worin bedeuten:

(R)<sub>n</sub> einen 6,7-Di-(niederalkoxy)- oder 6,7,8-Tri-(niederalkoxy)-rest;

R<sup>1</sup> ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkylrest; und

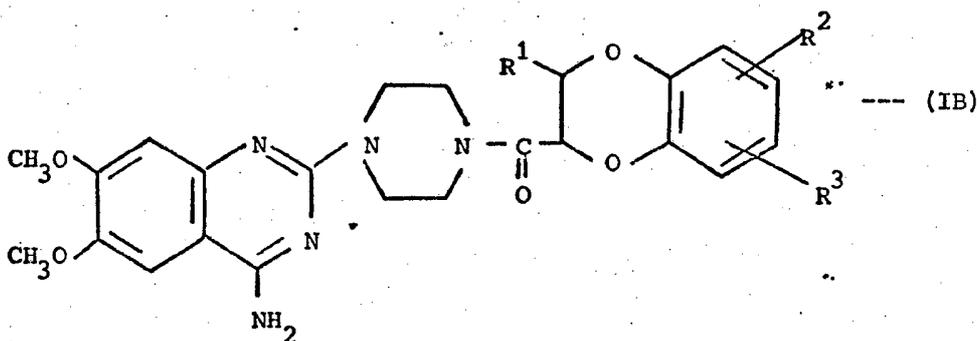
R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, einen niederen Alkylrest, niederen Alkoxyrest, ein Halogenatom, einen niederen Alkanoylrest oder einen Rest der Formel -CONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> oder -SO<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, worin R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup>, die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkylrest darstellen.

Zu dieser bevorzugten Gruppe gehören auch die pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze von Verbindungen der Formel (IA).

Eine weitere bevorzugte Gruppe von erfindungsgemäßen Verbindungen besitzt die Formel (I), worin (R)<sub>n</sub> ein 6,7-Dimethoxyrest, 6,7-Diäthoxyrest oder 6,7,8-Trimethoxyrest ist, m die Bedeutung 1 oder 2 besitzt; jeder der Reste R<sup>1</sup> unabhängig voneinander H oder CH<sub>3</sub> ist; und R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, einen niederen Alkylrest, einen niederen Alkoxyrest, ein Halogenatom, einen niederen Alkanoylrest,

einen niederen Alkoxy-carbonylrest, den Rest  $-\text{CONH}_2$  oder  $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$  darstellen.

Die am meisten bevorzugten Verbindungen entsprechen der folgenden Formel:



worin  $R^1$  die Bedeutung H oder  $\text{CH}_3$  hat und  $R^2$  und  $R^3$  ein Wasserstoffatom, ein niederer Alkylrest, ein niederer Alkoxyrest, ein Halogenatom oder ein niederer Alkanoylrest sind.

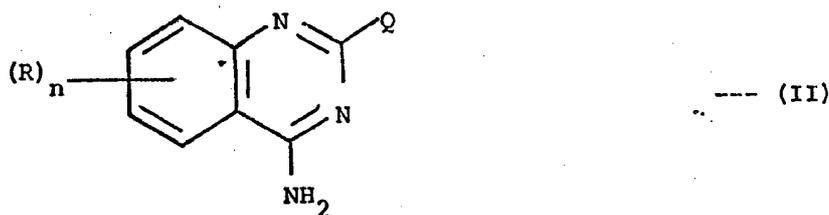
Die am meisten bevorzugte Einzelverbindung ist 4-Amino-2-[4-(1,4-benzodioxan-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-6,7-dimethoxychinazolin.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, welche ein oder mehrere asymmetrische Zentren enthalten, existieren als ein Paar oder mehrere Paare von Enantiomeren, und solche Paare oder einzelne Isomere können nach physikalischen Methoden, z. B. durch fraktionierte Kristallisation von geeigneten Salzen, gespalten werden. Die Erfindung umfaßt sowohl die gespaltenen Paare als auch Mischungen hiervon, racemische Gemische oder die gesparteten d- und l-optisch-aktiven Isomerenformen.

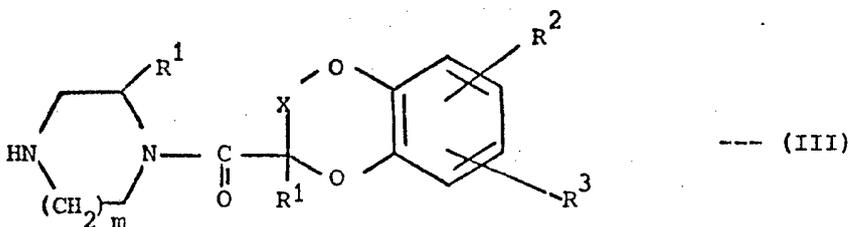
Wenn X die Bedeutung  $-\text{CHR}^1-$ , worin  $R^1$  ein niederer Alkylrest ist, besitzt, ist cis- und trans-Isomerie möglich, und beide Isomeren (und Mischungen hiervon) gehören zu den erfindungsgemäßen Verbindungen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auf einer Reihe von Wegen hergestellt werden, einschließlich der folgenden:

(1) Die erfindungsgemäßen Verbindungen können durch Umsetzung eines geeignet substituierten Chinazolins der folgenden Formel:



worin Q eine leicht abspaltende Gruppe wie ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, einen niederen Alkoxyrest oder einen (Niederalkyl)-thioest darstellt, mit einem Piperazin oder Homopiperazin der folgenden Formel:

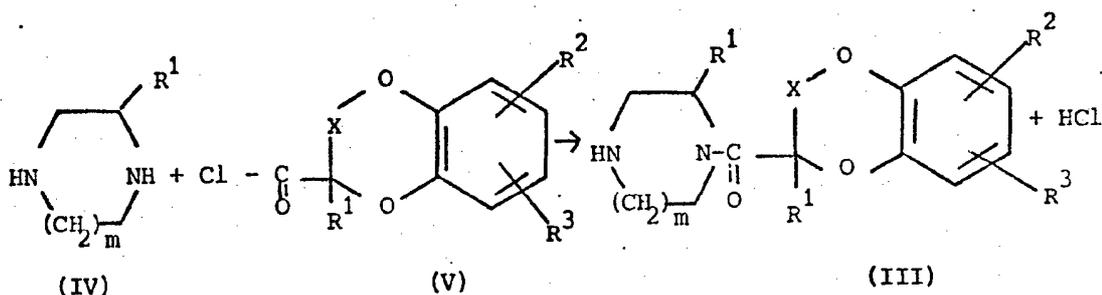


mit sich ergebender Abspaltung von HQ hergestellt werden. Q ist vorzugsweise ein Chlor- oder Bromatom.

Die Reaktion wird typischerweise durch Erhitzen der Reaktionsteilnehmer, z. B. auf eine Temperatur von 80 °C bis 150 °C, z. B. unter Rückfluß, in einem inerten, organischen Lösungsmittel, z. B. n-Butanol, durchgeführt. Nach dem praktischen Abschluß der Reaktion kann das Produkt nach konventionellen Arbeitsweisen isoliert und gereinigt werden. Beispielsweise wird das Reaktionsgemisch bei einer typischen Arbeitsweise

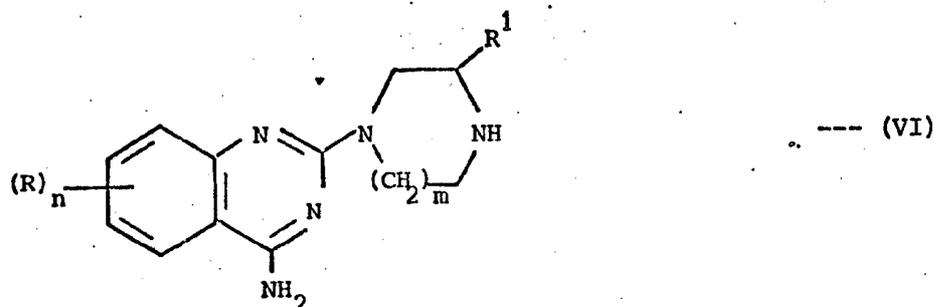
abgekühlt, und das erhaltene, rohe, feste Produkt wird gesammelt, gewaschen, z. B. mit kaltem n-Butanol, und getrocknet. Das rohe Produkt kann in einer typischen Arbeitsweise durch Auflösen hiervon in heißem, wäßrigem Dimethylformamid, Filtrieren und Einengen der filtrierten Lösung, z. B. im Vakuum, gereinigt werden. Die Lösung wird dann abgekühlt und es wird zur Ausfällung des reinen Produktes Äther zugesetzt, das reine Produkt kann filtriert und mit Äther gewaschen werden.

Die Zwischenprodukte der Formeln (II) und (III) sind entweder bekannte Verbindungen oder sie können nach dem Stand der Technik analogen Methoden hergestellt werden. Beispielsweise können die Zwischenprodukte der Formel (III) nach folgendem Reaktionsschema hergestellt werden:

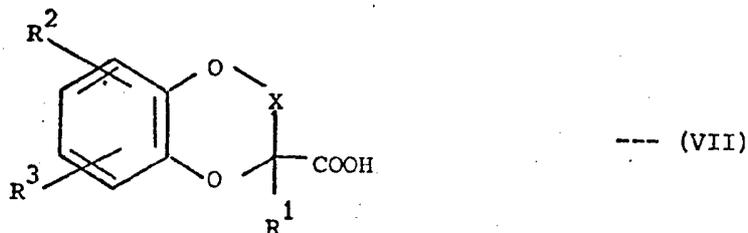


Die Zwischenprodukte der Formel (IV) und (V) sind entweder bekannte Verbindungen oder sie können nach konventionellen Arbeitsweisen hergestellt werden. Wenn X die Bedeutung -CHR<sup>1</sup>-, worin R<sup>1</sup> ein niederer Alkylrest ist, besitzt, sind cis- und trans-Isomere der Verbindung (V) möglich. Ein Gemisch dieser Isomeren kann eingesetzt werden, falls jedoch hauptsächlich das cis- oder trans-Endprodukt gewünscht wird, kann das geeignete cis- oder trans-Ausgangsmaterial im allgemeinen nach einer geeigneten chromatografischen Arbeitsweise an dem entsprechenden Methyl- oder Äthylester und Umwandlung zu dem Säurechlorid hergestellt werden.

(2) Die erfindungsgemäßen Verbindungen können ebenfalls durch Umsetzung eines Chinazolins der folgenden Formel:



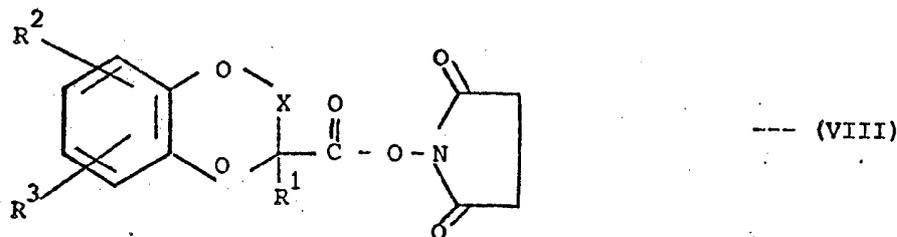
mit einer Carbonsäure der folgenden Formel:



oder mit deren funktionellem Äquivalent als Acylierungsmittel, z. B. einem Säurechlorid oder -bromid, einem "aktivierten" Ester oder einem gemischten Anhydrid der Verbindung der Formel (VII) hergestellt werden.

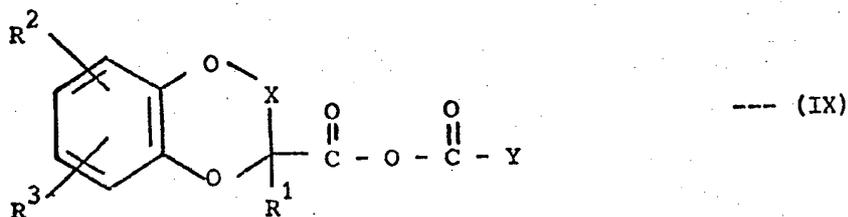
Die Säurechloride oder -bromide können nach konventionellen Arbeitsweisen hergestellt werden, z. B. durch Umsetzung der freien Säure mit entweder Thionylchlorid oder -bromid.

Der bevorzugte "aktivierte" Ester ist der Succinimidoester der folgenden Formel:



der wiederum nach konventionellen Arbeitsweisen hergestellt werden kann, z. B. durch Umsetzung der freien Säure mit N-Hydroxysuccinimid in Anwesenheit eines Dehydratisierungsmittels, z. B. von Dicyclohexylcarbodiimid. Ein weiterer bevorzugter "aktivierter Ester" ist der Phthalimidoester.

Geeignete, gemischte Anhydride besitzen die folgende Formel:



worin Y ein Niederalkyl- oder Niederalkoxyrest ist, besonders bevorzugt ein t-Butylrest oder Isobutoxyrest. Sie können nach konventionellen Arbeitsweisen hergestellt werden, z. B. durch Umsetzung der freien Säure mit dem geeigneten Niederalkanoylchlorid bzw. Niederalkylchlorformiat, z. B. mit Pivaloylchlorid oder Isobutylchlorformiat, in Anwesenheit einer Base wie von Triäthylamin.

Wenn die Verbindung (VII) in Form der freien Säure verwendet wird, sollte die Reaktion im allgemeinen in Anwesenheit eines Dehydratisierungsmittels wie von Dicyclohexylcarbodiimid durchgeführt werden.

Vorzugsweise werden die Verbindungen der Formel (VII) in Form ihrer Säurechloride oder -bromide umgesetzt.

Bei einer typischen Arbeitsweise unter Verwendung eines Säurechlorids der Verbindung (VII) wird das Säurechlorid in einem geeigneten Lösungsmittel, z. B. Methylenchlorid, tropfenweise zu einer gerührten Suspension des Chinazolins (VI) in einem geeigneten Lösungsmittel, z. B. Methylenchlorid, zugesetzt.

Das Gemisch kann dann für wenige Stunden bei Zimmertemperatur gerührt und der erhaltene Feststoff dann abfiltriert und nach konventionellen Arbeitsweisen gereinigt werden.

Wenn X die Bedeutung  $-\text{CHR}^1-$ , worin  $\text{R}^1$  ein Niederalkylrest ist, besitzt, ist cis-trans-Isomerie möglich, wie bei dem Weg (1) erwähnt.

Die Zwischenprodukte der Formeln (VI) und (VII) können nach konventionellen Arbeitsweisen hergestellt werden.

(3) Die pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze von erfindungsgemäßen Verbindungen können nach konventionellen Arbeitsweisen hergestellt werden, z. B. durch Umsetzung der freien Base mit der geeigneten Säure in einem inerten, organischen Lösungsmittel und Sammeln des erhaltenen Niederschlages des Salzes durch Filtration. Falls erforderlich kann das Produkt dann zur Reinigung umkristallisiert werden. Das nach den Wegen (1) und (2) erhaltene Produkt liegt jedoch oft bereits in Form des Säureadditionssalzes vor.

Die Erfindung umfaßt weiterhin die pharmazeutisch annehmbaren Biovorläufer von Verbindungen der Formel (I) und der Salze hiervon.

Der Ausdruck "pharmazeutisch annehmbarer Biovorläufer" wird wie folgt erläutert: In der pharmazeutischen Chemie ist es übliche Praxis, einige unerwünschte physikalische oder chemische Eigenschaften eines Wirkstoffes durch Umwandlung des Wirkstoffes in ein chemisches Derivat, das nicht diese unerwünschte Eigenschaft aufweist, zu überwinden, wobei dieses Derivat jedoch bei der Applikation bei einem Tier oder bei einem Menschen zu dem Ausgangswirkstoff rückumgewandelt wird.

Falls der Wirkstoff beispielsweise bei der Applikation bei einem Tier oder bei einem Patienten auf oralem Weg nicht gut absorbiert wird, ist es möglich, den Wirkstoff in ein chemisches Derivat umzuwandeln, welches gut absorbiert wird und welches im Serum oder in den Geweben zu dem Ausgangswirkstoff rückumgewandelt wird. Falls andererseits ein Wirkstoff in Lösung instabil ist, kann es möglich sein, ein chemisches Derivat des Wirkstoffes herzustellen, das stabil ist und in Lösung appliziert werden kann, welches jedoch im Körper unter Bildung des Ausgangswirkstoffes rückumgewandelt wird. Dem pharmazeutischen Chemiker sind die Möglichkeiten zur Überwindung dieser einem Wirkstoff eigenen Nachteile durch chemische Modifizierungen, die nur temporär und reversibel bei der Applikation beim Tier oder beim Patienten sind, wohlbekannt.

Für die Zwecke dieser Beschreibung bedeutet der Ausdruck "pharmazeutisch annehmbarer Biovorläufer" einer Verbindung der Formel (I) eine Verbindung mit einer Strukturformel, die von derjenigen der Verbindungen der Formel (I) verschieden ist, welche jedoch bei der Applikation bei einem Tier oder einem Menschen in dem Körper des Patienten zu einer Verbindung der Formel (I) rückumgewandelt wird.

Die antihypertensive Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen wird durch ihre Fähigkeit zur Erniedrigung des Blutdruckes von bei Bewußtsein befindlichen, spontan hypertensiven Ratten und bei Bewußtsein befindlichen nieren-hypertensiven Hunden bei der oralen Applikation in Dosen bis zu 5 mg/kg gezeigt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können alleine appliziert werden, im allgemeinen werden sie jedoch in Mischung mit einem pharmazeutischen Träger appliziert, der im Hinblick auf den beabsichtigten Applikationsweg und nach üblicher pharmazeutischer Praxis ausgewählt wird. Beispielsweise können sie oral

in Form von Tabletten, welche solche Verdünnungsmittel wie Stärke oder Lactose enthalten, oder in Kapseln entweder allein oder in Mischungen mit Verdünnungsmitteln oder in Form von Elixieren oder Suspensionen, welche Aroma- und Farbstoffe enthalten, appliziert werden. Sie können parenteral, z. B. intramuskulär, intravenös oder subkutan appliziert werden. Für die parenterale Applikation werden sie am besten in Form einer sterilen wäßrigen Lösung verwendet, welche weitere gelöste Stoffe enthalten kann, z. B. ausreichend Salz oder Glucose, um die Lösung isotonisch zu machen.

Die Erfindung betrifft daher eine pharmazeutische Zusammensetzung bzw. ein Arzneimittel, welches eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch annehmbares Säureadditionssalz hiervon, gegebenenfalls zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungsmittel oder Träger enthält.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können beim Menschen zur Behandlung von Hypertension entweder auf oralem oder parenteralem Weg appliziert werden, und sie können oral bei Dosiswerten annähernd innerhalb des Bereiches von 1 bis 20 mg/Tag für einen durchschnittlichen, erwachsenen Patienten (70 kg) appliziert werden, wobei die Dosis als Einzeldosis oder in bis zu drei unterteilten Dosen gegeben wird. Die Dosiswerte für die intravenöse Applikation betragen erwartungsgemäß etwa  $1/5$  bis  $1/10$  der täglichen, oralen Dosis. Daher liegen die oralen Einzeldosen in Tabletten- oder Kapselform für einen durchschnittlichen, erwachsenen Patienten annähernd im Bereich von 1 bis 50 mg an aktiver Verbindung. Selbstverständlich sind Abweichungen hiervon in Abhängigkeit vom Gewicht und dem Zustand des zu behandelnden Patienten und dem besonderen, gewählten Applikationsweg erforderlich, wie dem Fachmann an sich bekannt.

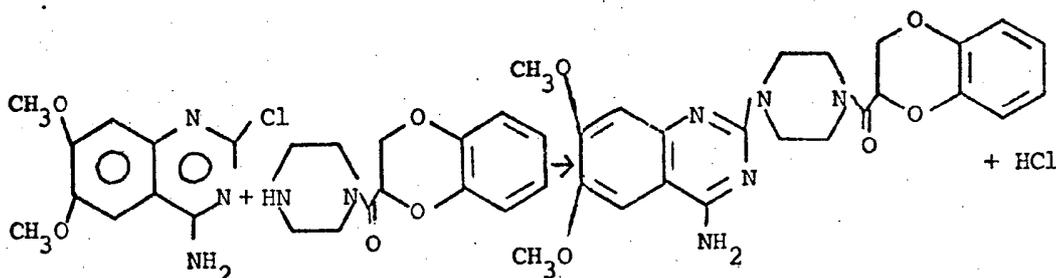
Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Behandlung eines Tieres einschließlich eines Menschen, das/der an Hypertension leidet, wobei das Verfahren die Applikation einer antihypertensiv wirksamen Menge einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzes hiervon oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung, wie zuvor definiert, bei dem Tier oder dem Menschen umfaßt.

#### Ausführungsbeispiele

Die Erfindung wird anhand der folgenden Beispiele näher erläutert.

#### Beispiel 1

4-Amino-2-[4-(1,4-benzodioxan-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-6,7-dimethoxychinazolin



140 g 4-Amino-2-chlor-6,7-dimethoxychinazolin und 150 g N-(1,4-Benzodioxan-2-carbonyl)-piperazin wurden unter Rückfluß in 2 l n-Butanol für 3,5 Stunden gerührt. Das Gemisch wurde dann auf 80 °C abgekühlt, das feste Produkt wurde gesammelt, mit kaltem n-Butanol (2 x 250 ml) gewaschen und getrocknet. Das rohe Produkt wurde in heißen (80 °C) 530 ml Dimethylformamid und 130 ml Wasser aufgelöst, filtriert, im Vakuum auf etwa 300 ml konzentriert und dann abgekühlt, anschließend wurden 1,8 l Äther zugesetzt. Der erhaltene Feststoff wurde gesammelt und mit Äther gewaschen, wobei 215 g 4-Amino-2-[4-(1,4-benzodioxan-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-6,7-dimethoxychinazolin-hydrochlorid mit F. 289-290 °C erhalten wurden.

Analyse auf  $C_{23}H_{25}N_5O_5 \cdot HCl$ :

gefunden: C = 56,9 H = 5,4 N = 14,4 %  
 berechnet: C = 56,6 H = 5,4 N = 14,4 %

### Beispiel 2

4-Amino-2-[4-(1,4-benzodioxan-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-6,7,8-trimethoxychinazolin

1 g 4-Amino-2-chlor-6,7,8-trimethoxychinazolin und 1,168 g N-(1,4-Benzodioxan-2-carbonyl)-piperazin wurden in 67 ml n-Butanol zusammen mit 1,87 g Triäthylamin für 24 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Dann wurden weitere 0,026 g N-(1,4-Benzodioxan-2-carbonyl)-piperazin zugesetzt, und das Gemisch für weitere 30 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Butanol wurde dann im Vakuum entfernt, und der Rückstand wurde zwischen wäßriger Natriumcarbonatlösung und Chloroform verteilt. Die vereinigten Chloroformextrakte wurden mit Wasser gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und im Vakuum eingedampft, wobei 3,4 g Feststoff zurückblieben. Diese wurden in der Minimalmenge von Dimethylformamid aufgenommen und dann bei 0 °C über Nacht stehengelassen. Dann wurde Äther zugesetzt und die trübe Lösung weiter gekühlt, wobei 0,58 g 4-Amino-2-[4-(1,4-benzodioxan-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-6,7,8-trimethoxychinazolin mit F. 269-271 °C erhalten wurden.

Analyse auf  $C_{24}H_{27}N_5O_6$ :

gefunden: C = 59,3 H = 5,6 N = 14,1 %  
 berechnet: C = 59,9 H = 5,7 N = 14,6 %

### Beispiel 3

4-Amino-2-[4-(1,4-benzodioxan-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-6,7-diäthoxychinazolin

0,33 g 4-Amino-2-chlor-6,7-diäthoxychinazolin und 0,32 g N-(1,4-Benzodioxan-2-carbonyl)-piperazin wurden in 30 ml n-Butanol über Nacht unter Rückfluß gekocht. Das Gemisch wurde

dann im Vakuum eingedampft, und der Rückstand wurde zwischen Natriumcarbonatlösung und Chloroform verteilt. Die vereinigten Chloroformextrakte wurden mit Wasser gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde über 70 g Kieselerdegel unter Verwendung von Chloroform/Methanol (0-5 %) als Elutionsmittel chromatografiert. Die entsprechenden Fraktionen wurden vereinigt, im Vakuum eingedampft, dann in Chloroform/Methanol erneut aufgelöst und mit ätherischem Chlorwasserstoff behandelt. Die Lösung wurde dann im Vakuum eingedampft, und der Rückstand wurde aus Isopropanol umkristallisiert, wobei 0,19 g 4-Amino-2-[4-(1,4-benzodioxan-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-6,7-diäthoxychinazolinhydrochlorid-2,5-hydrat mit F. 180-184 °C (Zers.) erhalten wurden.

Analyse auf  $\text{C}_{25}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_5 \cdot \text{HCl} \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$ :

gefunden:	C = 53,3	H = 5,6	N = 12,2 %
berechnet:	C = 53,5	H = 6,3	N = 12,5 %

#### Beispiel 4

4-Amino-2-[4-(1,4-benzodioxan-2-carbonyl)-homopiperazin-1-yl]-6,7-dimethoxychinazolin

1,58 g 4-Amino-2-chlor-6,7-dimethoxychinazolin und 2,0 g N-(1,4-Benzodioxan-2-carbonyl)-homopiperazin wurden in 114 ml n-Butanol für 60 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Das Gemisch wurde dann abgekühlt, das Butanol wurde im Vakuum entfernt und der feste Rückstand wurde mit Äther verrieben, in heißem Methanol aufgenommen, filtriert und abgekühlt. Das feste Produkt wurde gesammelt, dann wurde die zurückbleibende Lösung im Vakuum eingedampft und der Rückstand in heißem Isopropanol aufgenommen, abgekühlt, filtriert und dann im Vakuum erneut eingedampft. Der Rückstand wurde mit dem ursprünglichen, festen Produkt vereinigt, mit kaltem Methanol behandelt und aus Äthanol

umkristallisiert, wobei 0,57 g 4-Amino-2-[4-(1,4-benzodioxan-2-carbonyl)-homopiperazin-1-yl]-6,7-dimethoxychinazolinhydrochlorid mit F. 250-251 °C erhalten wurden.

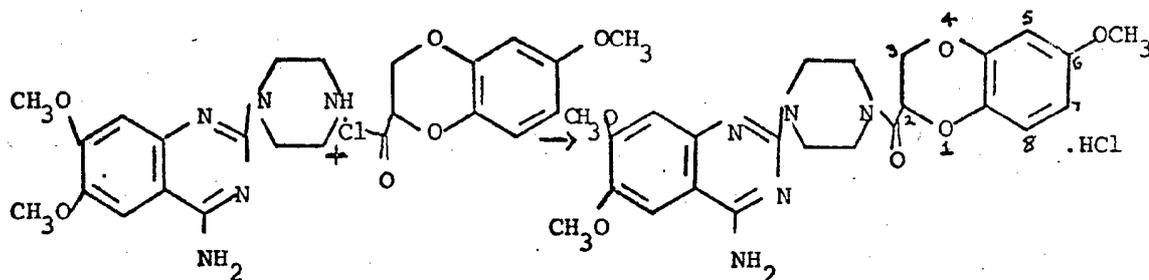
Analyse auf  $C_{24}H_{27}N_5O_5 \cdot HCl$ :

gefunden: C = 57,2 H = 5,4 N = 13,8 %

berechnet: C = 57,4 H = 5,6 N = 14,0 %

### Beispiel 5

4-Amino-2-[4-(6-methoxy-1,4-benzodioxan-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-6,7-dimethoxychinazolin



Eine Lösung von 2,17 g 6-Methoxy-1,4-benzodioxan-2-carbonylchlorid (hergestellt aus der Säure und Thionylchlorid) in 25 ml Dichlormethan wurde tropfenweise zu einer gerührten Suspension von 2,48 g 4-Amino-2-piperazin-1-yl-6,7-dimethoxychinazolin in 50 ml Methylenchlorid bei Zimmertemperatur gegeben. Nach dem Abschluß der Zugabe wurde das Gemisch bei Zimmertemperatur für 4 Stunden gerührt, dann wurde filtriert und der Feststoff in wäßriger Kaliumcarbonatlösung suspendiert und mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und im Vakuum eingedampft, wobei 4,15 g eines festen Rückstandes zurückblieben. Diese wurden über 160 g Kieselerdegel unter Elution mit Chloroform und dann mit Chloroform-Methanol (2,5 %) chromatografiert.

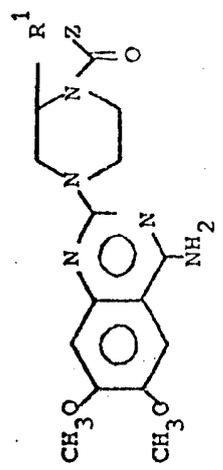
Vergleichbare Fraktionen (dünnschichtchromatografisch untersucht, die das gewünschte Produkt enthielten), wurden vereinigt und im Vakuum eingedampft. Dann wurde der Rückstand in Äthylacetat-Methanol aufgenommen und mit ätherischem Chlorwasserstoff behandelt. Die Zugabe von weiterem Äther und anschließendes Abkühlen ergab einen Feststoff, der gesammelt und aus Methanol umkristallisiert wurde, wobei 0,95 g 4-Amino-2-[4-(6-methoxy-1,4-benzodioxan-2-carbonyl)-piperazin-1-yl]-6,7-dimethoxychinazolin-hydrochlorid-hydrat mit F. 220-222 °C erhalten wurden.

Analyse auf  $C_{24}H_{27}N_5O_6 \cdot HCl \cdot H_2O$ :

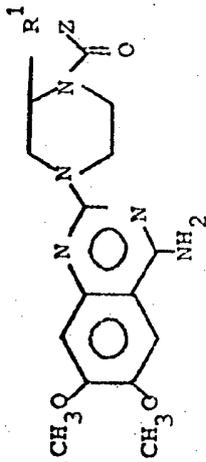
gefunden:	c	C = 53,3	H = 5,5	N = 13,4 %
berechnet:		C = 53,8	H = 5,6	N = 13,1 %

#### Beispiele 6 bis 24

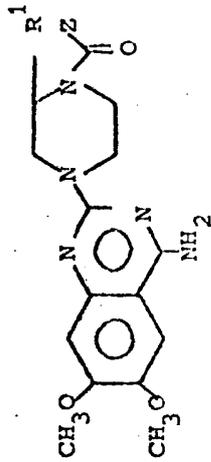
Die folgenden Verbindungen wurden in ähnlicher Weise wie in Beispiel 5 hergestellt, wobei von 4-Amino-2-piperazin-1-yl- (oder 2-[3-Methyl-piperazin-1-yl])-6,7-dimethoxy-chinazolin und dem entsprechend geeigneten Carbonylchlorid ausgegangen wurde.

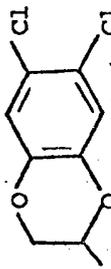
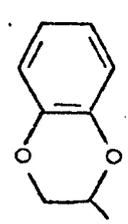
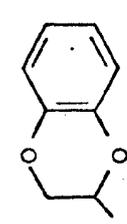


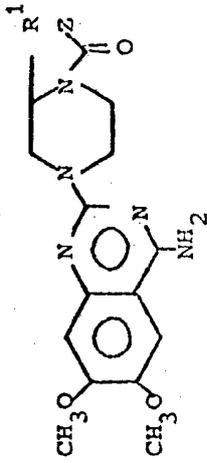
Bsp.	Z	R <sup>1</sup>	isolierte Form und F. (°C)	Analysenwerte in % (theor. Werte in Klammern)
				C H N
6	<p>Gemisch von 8- und 5- Isomeren</p>	H	Hydrochlorid- hemihydrat 238-240	56.2 (56.4)    5.4 5.7    13.9 13.7
7	<p>Gemisch von 8- und 5- Isomeren</p>	H	Hydrochlorid- hemihydrat 225-230	58.0 (57.9)    6.2 6.2    13.3 13.0
8		H	Hydrochlorid- hemihydrat 286-288	57.5 (57.2)    5.8 6.0    13.3 13.3



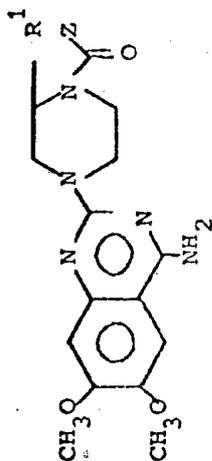
Bsp.	Z	R <sup>1</sup>	isolierte Form und F. (°C)	Analysenwerte in % (theor. Werte in Klammern)
				C H N
9		H	Hydrochlorid- hemihydrat 268-270	54.1 5.5 13.9 (54.7 5.5 13.3)
10		H	Hydrochlorid- hydrat 230 (Zers.)	53.4 5.3 12.8 (53.8 5.6 13.1)
11	 Gemisch von 6- und 7- Isomeren	H	Hydrochlorid- hydrat 280-281	52.3 4.8 12.8 (52.0 4.9 13.2)



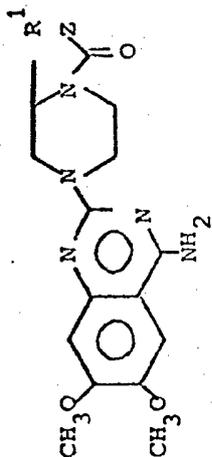
Bsp.	Z	R <sup>1</sup>	isolierte Form und F. (°C)	Analysenwerte in % (theor. Werte in Klammern)
				C      H      N
12		H	Hemihydrat 242-243	52.5      4.3      13.2 (52.2      4.6      13.2)
13	 ( - )	H	279 - 280 $\alpha_D = -99.3^\circ$ (0.4% in DMF)	56.5      5.6      14.1 (56.6      5.4      14.4)
14	 ( + )	H	Hydrochlorid 284 - 286 $\alpha_D = +95^\circ$ (0.4% in DMF)	56.2      5.4      14.5 (56.6      5.4      14.4)



Bsp.	Z	R <sup>1</sup>	isolierte Form und F. (°C)	Analysenwerte in % (theor. Werte in Klammern)
				C H N
15	 cis, trans-Gemisch	H	Hydrochlorid-hydrat 237 - 240	55.0 5.5 13.6 (55.4 5.8 13.5)
16	 trans	H	Hydrochlorid-hydrat 242 - 243	55.8 5.7 13.1 (55.4 5.8 13.5)
17	 cis	H	Hydrochlorid-dihydrat 214 - 215	54.0 5.5 12.7 (53.6 6.0 13.0)



Bsp.	Z	$R^1$	isolierte Form und F. (OC)	Analysenwerte in % (theor. Werte in Klammern)		
				C	H	N
18		H	Hydrochlorid- hydrat 234 - 237	55.6 (55.4)	5.4 5.8	13.3 13.5
19		H	Hydrochlorid- hemihydrat 272	55.6 (55.7)	5.2 5.4	13.0 13.0
20		H	Hydrochlorid- hydrat 230	54.4 (54.8)	5.2 5.5	12.8 12.8



Bsp.	Z	R <sup>1</sup>	isolierte Form und F. (°C)	Analysenwerte in % (theor. Werte in Klammern)		
				C	H	N
21	<p>Gemisch von 6- und 7- Isomeren</p>	H	Hydrochlorid- hydrat 232 - 234 (Zers.)	48.6 (49.0)	5.3 5.4	13.5 13.7
22		H	Hydrochlorid- sesqui-methano- lat 205 - 207	55.3 (55.7)	6.1 6.2	12.9 12.7
23		CH <sub>3</sub>	Oxalat - sesqui- hydrat 176 - 179	53.8 (53.6)	5.4 5.5	11.6 12.0



Beispiel 25

4-Amino-6,7-dimethoxy-2-[4-(Mischung von 6- und 7-carbamoyl-1,4-benzodioxan-2-carbonyl)-piperazino]-chinazolin-hydrochlorid  
 2,06 g Dicyclohexylcarbodiimid und 1,15 g N-Hydroxysuccinimid wurden zu einer gerührten Lösung eines Gemisches von 2,23 g 6- und 7-Carbamoyl-1,4-benzodioxan-2-carbonsäure in 70 ml Dimethylformamid bei 0 °C zugesetzt. Das Gemisch wurde 1 Stunde bei 0 °C gerührt, dann wurden 2,8 g 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-piperazino-chinazolin zugegeben, und das erhaltene Gemisch wurde bei Zimmertemperatur über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde dann filtriert, das Filtrat wurde mit 500 ml Äther verdünnt, und der erhaltene, ölige Niederschlag wurde gesammelt. Das Produkt wurde zwischen Chloroform/Isopropanol/Natriumbicarbonatlösung verteilt, die Chloroformschicht wurde abgetrennt, mit Wasser gewaschen und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde über Kieselerde gel chromatografiert, und die Elution mit Chloroform-Methanol (3 %) ergab ein rohes Produkt, das bei der Behandlung mit ätherischer Chlorwasserstofflösung und Umkristallisation aus Methanol/Wasser/Äther/Dimethylformamid und anschließend aus Methanol/Wasser/Dimethylformamid 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-[4-(6- und 7-(Gemisch)-carbamoyl-1,4-benzodioxan-2-carbonyl)-piperazino]-chinazolin-hydrochlorid-hydrat mit F. 228-235 °C (Zers.) ergab. Eine weitere Umkristallisation ergab eine Analysenprobe mit F. 245-248 °C.

Analyse auf  $C_{24}H_{26}N_6O_6 \cdot HCl \cdot H_2O$ :

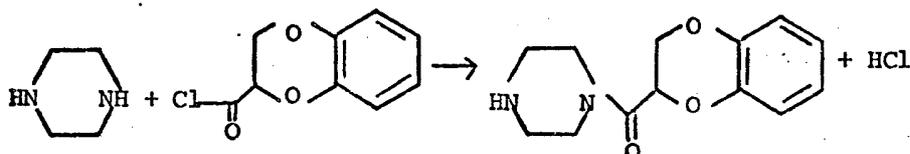
gefunden:	C = 52,6	H = 5,5	N = 14,6 %
berechnet:	C = 52,5	H = 5,3	N = 15,3 %

Die Analyse mittels Hochdruckflüssigkeitschromatografie zeigte, daß das Produkt ein Gemisch der 6- und 7-Isomeren im Verhältnis von 7:3 war.

Im folgenden wird die Herstellung von bestimmten Ausgangsmaterialien gezeigt:

Präparation 1

(A) N-(1,4-Benzodioxan-2-carbonyl)-piperazin



Eine Suspension von 11,88 g Piperazin und 20,30 g Natriumacetat in einem Gemisch aus 70 ml Wasser und 95 ml Aceton wurde bei 10-15 °C gerührt, dann wurden etwa 35 ml konzentrierte Salzsäure zugesetzt, bis der pH-Wert der Lösung 1,5 erreicht hatte. Anschließend wurden 31,0 g 1,4-Benzodioxan-2-carbonylchlorid und etwa 45 ml 5N Natriumhydroxidlösung portionsweise zugegeben, während die Temperatur auf 10-15 °C gehalten wurde und das Natriumhydroxid den pH-Wert auf 1,7-2,2 hielt. Nach dem Abschluß der Zugabe wurde der pH-Wert auf 2,0 mittels Zugabe von Natriumhydroxidlösung eingestellt, und die Suspension wurde für weitere 30 Minuten gerührt. Dann wurde Wasser zugesetzt, bis eine homogene Lösung erhalten wurde, das Aceton wurde im Vakuum entfernt, und der wäßrige Rückstand wurde mit Chloroform (3 x 200 ml) extrahiert. Die wäßrige Phase wurde auf pH = 8 - 9 mit 5N Natriumhydroxidlösung basisch gemacht mit Chloroform (3 x 200 ml) rückextrahiert, und die Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und im Vakuum eingedampft.

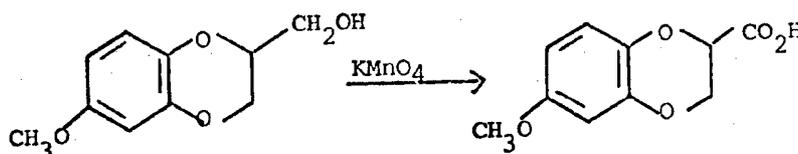
Der ölige Rückstand wurde in Äthylacetat aufgelöst, mit ätherischem Chlorwasserstoff behandelt, im Vakuum eingedampft, und der feste Rückstand wurde mit Äther verrieben. Anschließend wurde aus Methanol umkristallisiert, wobei 4,85 g N-(1,4-Benzodioxan-2-carbonyl)-piperazin-hydrochlorid mit F. 265-267 °C erhalten wurden.

Analyse auf  $C_{13}H_{16}N_2O_3 \cdot HCl$ :

gefunden:	C = 54,6	H = 5,5	N = 9,7 %
berechnet:	C = 54,8	H = 6,0	N = 9,8 %

### Präparation 2

#### 6-Methoxy-1,4-benzodioxan-2-carbonsäure



5,02 g fein gemahlene Kaliumpermanganat wurden in vier Portionen zu einer gerührten Suspension von 4,52 g 2-Hydroxymethyl-6-methoxy-1,4-benzodioxan in einer Kaliumhydroxidlösung von 1,47 g in 42 ml Wasser bei 5 °C zugegeben. Während der Reaktion wurde die Temperatur auf 5 - 15 °C gehalten, nach dem Abschluß der Zugabe wurde das Rühren bei Zimmertemperatur für 4 Stunden fortgeführt, dann wurde das Reaktionsgemisch über Nacht beiseite gestellt.

Das Mangandioxid wurde durch Filtration entfernt, der Feststoff wurde mit Wasser gewaschen und die vereinigte, wäßrige Phase wurde auf pH = 1 mit konzentrierter Salzsäure angesäuert, abgekühlt und dann mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformextrakte wurden mit 5N Natriumhydroxidlösung (2 x 40 ml) gewaschen, dann wurde die basische Phase weiter mit

Chloroform gewaschen, abgekühlt, auf pH = 1 mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und mit Chloroform rückextrahiert. Diese letztgenannte Chloroformlösung wurde mit Wasser gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und unter Zurückbleiben von 2,33 g eines rohen Rückstandes von 6-Methoxy-1,4-benzodioxan-2-carbonsäure eingedampft. Eine Probe wurde aus Wasser umkristallisiert, F. 120-121 °C.

Analyse auf  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_5$ :

gefunden: C = 57,1 H = 4,8 %

berechnet: C = 57,1 H = 4,8 %

### Präparation 3

#### Gemisch von 8- und 5-Isopropyl-1,4-benzodioxan-2-carbonsäure

(A) Eine gerührte Lösung von 23 g 3-Isopropylcatechin in 250 ml Aceton wurde unter Rückfluß erhitzt, dann wurden 28 g Kaliumcarbonat zugesetzt. Das heterogene Gemisch wurde für weitere 15 Minuten unter Rückfluß gekocht, anschließend wurden 10 g Methyl-2,3-dibrompropionat tropfenweise zugesetzt. Drei weitere Ansätze von 28 g Kaliumcarbonat und 10 g Methyl-2,3-dibrompropionat wurden in gleicher Weise zugesetzt, dann wurde das Gemisch 12 Stunden unter Rückfluß gerührt. Das Gemisch wurde dann eingedampft, der Rückstand wurde mit 700 ml Wasser verdünnt, mit Chloroform extrahiert, und die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingedampft. Das zurückbleibende Öl wurde destilliert, wobei 29,3 g Methyl-8(5)-isopropyl-1,4-benzodioxan-2-carboxylat mit K. 115-120 °C/0,5 mm Hg erhalten wurden. Die  $\text{C}^{13}$ -NMR-Spektroskopie bestätigte, daß das Produkt ein Gemisch des 8-Isomeren (71 %) und des 5-Isomeren (29 %) war.

(B) 29,0 g dieses Produktes in 160 ml 2,5N Natriumhydroxidlösung wurden 0,5 Stunden auf 100 °C erhitzt, dann wurde die erhaltene Lösung abgekühlt und mit konzentrierter

Salzsäure angesäuert. Das Gemisch wurde mit Chloroform (3 x 200 ml) extrahiert, die vereinigten Extrakte wurden über  $MgSO_4$  getrocknet und im Vakuum eingedampft, wobei 18 g eines Öles zurückblieben, welche sich beim Stehenlassen verfestigten. Die Umkristallisation aus Methanol ergab ein Gemisch von 8- und 5-Isopropyl-1,4-benzodioxan-2-carbonsäure mit F. 86-88 °C.

Analyse auf  $C_{12}H_{14}O_4$ :

gefunden: C = 64,7 H = 6,3 %

berechnet: C = 64,9 H = 6,3 %

Die Hochdruckflüssigkeitschromatografie zeigte, daß das Produkt ein Gemisch des 8-Isomeren (86 %) und des 5-Isomeren (13 %) war. Zur Analyse wurde ein handelsübliches Gerät (Spectra Physics 3500 cs Machine) mit einer Säule von 30 cm x 6,35 mm äußerem Durchmesser,  $\mu$  Bondapak C-18, Elutionsmittel = Acetonitril (1)/0,15M Kaliumhydrogenphosphatpuffer, pH = 3,5 (2); Strömungsrate = 14 ml/min; Druck 41,6 bar angewandt.

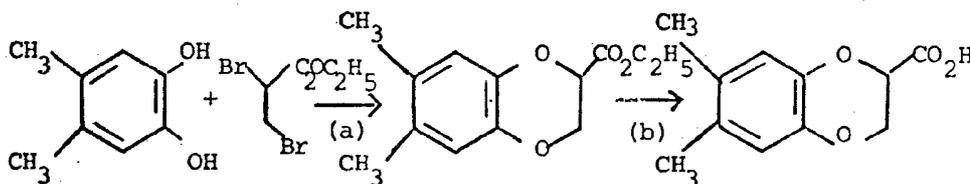
#### Präparation 4

Gemisch von 8- und 5-Methyl-1,4-benzodioxan-2-carbonsäure  
23,15 g Kaliumpermanganat wurden in drei Portionen zu einer gerührten Suspension von 20 g eines Gemisches von 8- und 5-Methyl-2-hydroxymethyl-1,4-benzodioxan in einer Kaliumhydroxidlösung von 6,5 g in 187 ml  $H_2O$  bei 5 °C zugesetzt. Die Reaktionstemperatur wurde unter 15 °C gehalten, und nach Abschluß der Zugabe wurde das Reaktionsgemisch 4 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Das Mangandioxid wurde durch Filtration entfernt, das Filtrat wurde abgekühlt, mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und das sich beim weiteren Abkühlen abtrennende, ölartige Produkt wurde mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformextrakte wurden mit 5N Natriumhydroxidlösung gewaschen, die

basische Schicht wurde mit Chloroform gewaschen, dann mit konzentrierter Salzsäure auf pH = 1 angesäuert. Die saure Lösung wurde mit Chloroform extrahiert, die vereinigten Extrakte wurden mit Salzlösung gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingedampft, wobei 7,3 g eines Gemisches von 8- und 5-Methyl-1,4-benzodioxan-2-carbonsäure als sirup-ähnlicher Rückstand mit übereinstimmenden, spektroskopischen Eigenschaften zurückblieben. Eine kleine Probe wurde mit Diazomethan verestert, und es wurde mittels Gaschromatografie gezeigt, daß es sich um ein Gemisch der Isomeren (5:2) handelte.

### Präparation 5

#### 6,7-Dimethyl-1,4-benzodioxan-2-carbonsäure



- (A) Eine gerührte Lösung von 7,0 g 4,5-Dimethylcatechin in 45 ml trockenem Aceton wurde unter Rückfluß erhitzt, dann wurden 5 g Kaliumcarbonat zugesetzt, anschließend erfolgte die tropfenweise Zugabe von 3,5 g Äthylidibrompropionat.

Die Arbeitsweise der Zugabe wurde für weitere drei Male während 1,25 Stunden wiederholt, dann wurde das Reaktionsgemisch unter Rückfluß für weitere 3,75 Stunden gerührt. Nach dem Abkühlen wurde das Gemisch filtriert, die Feststoffe wurden gut mit Aceton gewaschen, und dann wurde das vereinigte Filtrat im Vakuum eingeengt. Es wurden 35 ml Wasser zugesetzt, der erhaltene Feststoff wurde gesammelt, mit Petroläther gewaschen und dann in Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wurde mit Wasser gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingedampft, wobei

10,17 g Äthyl-6,7-dimethyl-1,4-benzodioxan-2-carboxylat mit F. 70-71 °C erhalten wurden.

Analyse auf  $C_{13}H_{16}O_4$ :

gefunden: C = 65,7 H = 6,8 %

berechnet: C = 66,1 H = 6,8 %

(B) Die Hydrolyse von 5,0 g des zuvor erhaltenen Esters mit 13 ml 10 %iger Natriumhydroxidlösung in 125 ml Äthanol, wie für verwandte Verbindungen in J.A.C.S., 77 (1956), 5374 beschrieben, ergab 4,04 g rohe 6,7-Dimethyl-1,4-benzodioxan-2-carbonsäure. Eine Probe wurde aus Wasser umkristallisiert; F. 150-151 °C.

Analyse auf  $C_{11}H_{12}O_4$ :

gefunden: C = 63,9 H = 6,0 %

berechnet: C = 63,5 H = 5,8 %

#### Präparation 6

##### 6,7-Dichlor-1,4-benzodioxan-2-carbonsäure

Die Hydrolyse von 5,0 g Äthyl-6,7-dichlor-1,4-benzodioxan-2-carboxylat mit 10,9 ml 10 %iger Natriumhydroxidlösung in 50 ml Äthanol ergab 3,4 g 6,7-Dichlor-1,4-benzodioxan-2-carbonsäure mit F. 155-158 °C mit einem übereinstimmenden NMR-Spektrum und identischen Rf-Werten (Dünnschichtchromatografie) mit einer authentischen Probe.

#### Präparation 7

##### 8-Methoxy-1,4-benzodioxan-2-carbonsäure

2,41 g 8-Methoxy-1,4-benzodioxan-2-carboxamid in 35 ml 50 %iger Salzsäure wurde bei 100 °C während 1 Stunde gerührt. Die erhaltene Lösung wurde abgekühlt, mit 200 ml Wasser verdünnt, mit Chloroform (3 x 100 ml) extrahiert, und dann wurden die Extrakte über  $MgSO_4$  getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der feste

Rückstand von 1,8 g wurde aus Wasser umkristallisiert; F. 75-78 °C, dann aus Äthylacetat/Hexan, wobei 8-Methoxy-1,4-benzodioxan-2-carbonsäure mit F. 131-132 °C erhalten wurde.

Analyse auf  $C_{10}H_{10}O_5$ :

gefunden: C = 56,9 H = 4,8 %

berechnet: C = 57,1 H = 4,8 %

#### Präparation 8

##### 5-Methoxy-1,4-benzodioxan-2-carbonsäure

Diese Verbindung wurde entsprechend der Arbeitsweise der Präparation 7 unter Verwendung von 5-Methoxy-1,4-benzodioxan-2-carboxamid als Ausgangsmaterial hergestellt. Das Produkt wurde aus Wasser umkristallisiert, F. 85-87 °C, dann aus Äthylacetat-Hexan, wobei 5-Methoxy-1,4-benzodioxan-2-carbonsäure mit F. 139-141 °C erhalten wurde.

Analyse auf  $C_{10}H_{10}O_5$ :

gefunden: C = 56,9 H = 4,8 %

berechnet: C = 57,1 H = 4,8 %

#### Präparation 9

##### 6-Acetyl-1,4-benzodioxan-2-carbonsäure

11,6 ml Jones-Reagens wurden tropfenweise zu einer gerührten Lösung von 4,0 g 6-Acetyl-2-hydroxymethyl-1,4-benzodioxan in 70 ml Aceton bei 10-15 °C zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Zimmertemperatur 18 Stunden gerührt, dann mit Isopropanol/Wasser/Chloroform verdünnt. Die organische Schicht wurde abgetrennt und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wurde in Chloroform erneut aufgelöst, mit gesättigter Natriumcarbonatlösung (2 x 30 ml) extrahiert, und dann wurde die basische Phase mit Chloroform gewaschen, abgekühlt und auf pH = 1 mit konzentrierter Salzsäure angesäuert.

Die saure Lösung wurde mit Chloroform extrahiert, die vereinigten Extrakte wurden mit gesättigter Salzlösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingedampft, wobei 1,56 g 6-Acetyl-1,4-benzodioxan-2-carbonsäure mit F. 159-162 °C erhalten wurden. Eine Probe wurde aus Äthanol/Äthylacetat umkristallisiert; F. 174-175 °C.

Analyse auf  $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_5$ :

gefunden: C = 59,0 H = 4,8 %  
berechnet: C = 59,5 H = 4,5 %

#### Präparation 10

##### 7-Acetyl-1,4-benzodioxan-2-carbonsäure

(A) Eine Lösung von 13 ml Methyl-2,3-dibrompropionat in 50 ml Aceton wurde tropfenweise während 0,5 Stunden zu einer gerührten Suspension von 15,1 g 3,4-Dihydroxyacetophenon und 28 g wasserfreiem Kaliumcarbonat in 100 ml Aceton, die unter Rückfluß kochte, gegeben. Das Gemisch wurde 4 Stunden unter Rückfluß gerührt, dann wurde es im Vakuum eingedampft und der Rückstand zwischen Chloroform/Wasser verteilt. Die Chloroformextrakte wurden mit Wasser gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und eingedampft, wobei 18 g eines Gemisches von 6- und 7-Acetyl-1,4-benzodioxan-2-carbonsäuremethylester im Verhältnis von 2:1, bestimmt durch  $\text{C}^{13}$ -NMR-Spektroskopie, erhalten wurde. Eine Probe dieses rohen Produktes wurde aus Isopropanol umkristallisiert; F. 68-80 °C.

Analyse auf  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{O}_5$ :

gefunden: C = 60,7 H = 4,9 %  
berechnet: C = 61,0 H = 5,1 %

(B) Eine wäßrige Natriumhydroxidlösung von 1,2 g in 5 ml Wasser wurde zu einer gerührten Lösung von 7 g des Produktes von Stufe (A) in 25 ml Äthanol bei 15 °C zugegeben. Die Reaktionstemperatur wurde unterhalb von 25 °C für 0,5 Stunden

gehalten, dann wurde das Gemisch im Vakuum eingedampft, der Rückstand wurde mit Wasser verrieben, mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformextrakte wurden über  $MgSO_4$  getrocknet, im Vakuum eingedampft und der Rückstand von 1,46 g aus Äthylacetat/Methanol umkristallisiert, wobei 7-Acetyl-1,4-benzodioxan-2-carbonsäure mit F. 167-168 °C erhalten wurde.

Analyse auf  $C_{11}H_{10}O_5$ :

gefunden: C = 59,0 H = 4,5 %

berechnet: C = 59,5 H = 4,5 %

Die Hochdruckflüssigkeitschromatografie (HPLC) zeigte die Isomerenreinheit von ~ 96 % (handelsübliches Gerät Spectra Physics 3500 cs Machine; Säule 30 cm x 6,35 mm äußerer Durchmesser,  $\mu$  Bondapak C-18; Elutionsmittel = Acetonitril (1)/0,05M Kaliumhydrogenphosphatpuffer pH = 4,5 (2); Strömungsrate = 0,6 ml/min; Druck = 54,1 bar).

Die saure, wäßrige Phase wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand wurde mit Methanol extrahiert, die vereinigten Extrakte im Vakuum eingedampft und die 5,5 g Produkt aus Äthylacetat/Methanol umkristallisiert, wobei 6-Acetyl-1,4-benzodioxan-2-carbonsäure erhalten wurde. Die HPLC zeigte nur eine Komponente, welche einer authentischen Probe, hergestellt in Präparation 9, entspricht.

#### Präparation 11

##### (A) (+)-1,4-Benzodioxan-2-carbonsäure

21,6 g 1,4-Benzodioxan-2-carbonsäure und 34,26 g (+)-Dehydroabietylamin wurden zusammen in 1000 ml heißem, technischem, vergälltem Äthylalkohol zusammengemischt und dann bei Zimmertemperatur 24 Stunden stehengelassen. Die 20 g gebildeter Niederschlag

wurden gesammelt, das Filtrat wurde auf 600 ml eingeeengt und 48 Stunden stehengelassen, wobei sich weitere 4 g festes Produkt bildeten. Das vereinigte Produkt in Form von 24 g mit F. 204-210 °C wurde wiederholt aus technischem, vergälltem Äthylalkohol-Methanol bis auf einen konstanten Schmelzpunkt von 229-230 °C umkristallisiert (3,0 g), dann wurden die Mutterlaugen aus den beiden letzten Umkristallisationen vereinigt, im Volumen reduziert und 5,6 g festes Produkt gesammelt. Dieses Salz wurde zu 5,5 g freier Carbonsäure mit  $\alpha_D = + 60,1^\circ$  (1 % in Chloroform) in üblicher Weise umgewandelt. Dann wurde zweimal aus Toluol umkristallisiert, wobei 0,23 g (+)-1,4-Benzodioxan-2-carbonsäure mit F. 98-99 °C und  $\alpha_D = + 62,1^\circ$  (1 %ige Lösung in Chloroform) erhalten wurden.

Analyse auf  $C_9H_8O_4$ :

gefunden: C = 60,3 H = 4,4 %  
berechnet: C = 60,0 H = 4,5 %

(B) (-)-1,4-Benzodioxan-2-carbonsäure

Die 600 ml anfänglicher Mutterlaugen aus dem vorhergegangenen Versuch wurden im Vakuum eingedampft, und der ölartige Rückstand wurde in 250 ml Aceton aufgenommen und beiseite gestellt, bis die Kristallisation abgeschlossen war. Es wurden 10,0 g festes Produkt gesammelt und aus Aceton umkristallisiert. Dann wurden 6,0 g des Salzes zur freien Säure in üblicher Weise unter Verwendung von verdünnter Schwefelsäure umgewandelt. Das rohe Produkt wurde in Chloroform aufgenommen, über Kiesel-erdegel (10 x 50 mm Säulengröße) unter Elution mit Chloroform chromatografiert, im Vakuum eingedampft und dann aus Toluol umkristallisiert, wobei 0,90 g (-)-1,4-Benzodioxan-2-carbonsäure mit F. 98-99 °C und  $\alpha_D = - 66,1^\circ$  (1 %ige Lösung in Chloroform) erhalten wurden.

Analyse auf  $C_9H_8O_4$ :

gefunden: C = 59,9 H = 4,5 %

berechnet: C = 60,0 H = 4,5 %

Präparation 12

N-(1,4-Benzodioxan-2-carbonyl)-homopiperazin

Diese Verbindung wurde entsprechend der Arbeitsweise von Präparation 1 unter Verwendung von Homopiperazin statt Piperazin hergestellt. Eine Probe des Hydrochloridsalzes wurde aus Methanol umkristallisiert; F. 189 °C.

Analyse auf  $C_{14}H_{18}N_2O_3 \cdot HCl$ :

gefunden: C = 56,2 H = 6,2 N = 9,3 %

berechnet: C = 56,3 H = 6,4 N = 9,4 %

Präparation 13

Gemisch von 6- und 7-Chlor-1,4-benzodioxan-2-carbonsäure

(A) In eine gerührte, eisgekühlte Lösung von 10 g Methyl-1,4-benzodioxan-2-carboxylat in 100 ml Chloroform in Anwesenheit von 0,06 g Aluminiumchlorid wurde Chlorgas eingeleitet. Die Reaktion wurde nach 20 Minuten abgebrochen, dann wurde die Lösung mit Stickstoff gespült, mit Wasser, mit Natriumbicarbonatlösung und erneut mit Wasser gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und im Vakuum eingedampft, wobei 12,0 g eines Gemisches (1:1 gemäß  $C^{13}$ -NMR-Spektroskopie) von Methyl-6- und -7-chlor-1,4-benzodioxan-2-carboxylat erhalten wurden.

(B) Eine Probe von 1,4 g des zuvor erhaltenen Produktes in 20 ml Äthanol wurde mit einer Lösung von 0,25 g Natriumhydroxid in 1 ml Wasser bei Zimmertemperatur behandelt, wobei sich eine schwarze Färbung entwickelte. Nach 48 Stunden bei Zimmertemperatur wurde das Gemisch im Vakuum konzentriert, mit Wasser verdünnt, mit Chloroform extrahiert, und die

Chloroformschicht wurde verworfen. Die wäßrige Phase wurde mit konzentrierter Salzsäure angesäuert, mit Chloroform extrahiert, dann wurden die vereinigten Extrakte über  $MgSO_4$  getrocknet und im Vakuum eingedampft, wobei 1,0 g eines Gemisches von 6- und 7-Chlor-1,4-benzodioxan-2-carbonsäure mit F. 145-146 °C mit übereinstimmenden, spektroskopischen Eigenschaften erhalten wurden.

#### Präparation 14

##### 2-Methyl-1,4-benzodioxan-2-carbonsäure

33,3 ml Jones-Reagens wurden tropfenweise zu einer gerührten Lösung von 5 g 2-Hydroxymethyl-2-methyl-1,4-benzodioxan in 300 ml Aceton bei 5 °C zugesetzt, dann wurde das Reaktionsgemisch auf Zimmertemperatur kommen gelassen. Es wurden dann 10 ml Isopropanol und anschließend 200 ml Wasser zugesetzt, die Lösung wurde mit Chloroform extrahiert und die Extrakte wurden im Vakuum eingedampft. Das zurückbleibende Öl wurde in 200 ml Chloroform aufgenommen, dann mit verdünnter Natriumbicarbonatlösung extrahiert, und die wäßrige Phase wurde weiter mit Chloroform gewaschen. Die wäßrige Phase wurde dann mit Salzsäure angesäuert, mit Chloroform extrahiert, die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über  $MgSO_4$  getrocknet und im Vakuum eingedampft, wobei 1,7 g 2-Methyl-1,4-benzodioxan-2-carbonsäure erhalten wurden. Eine Probe wurde aus Toluol umkristallisiert; F. 133-134 °C.

Analyse auf  $C_{10}H_{10}O_4$ :

gefunden:	C = 61,8	H = 5,2 %
berechnet:	C = 61,9	H = 5,2 %

#### Präparation 15

##### Gemisch von 6- und 7-N,N-Dimethylsulfamoyl-1,4-benzodioxan-2-carbonsäure

(A) 180 g Catechin wurden in Portionen zu 138,5 ml gerührter Schwefelsäure zugesetzt, so daß die Reaktionstemperatur

unterhalb von 25 °C blieb. Nach dem Abschluß der Zugabe wurde das halbfeste Gemisch auf 45 °C während 60 Minuten erhitzt, dann auf Zimmertemperatur abgekühlt und in 700 ml Eis-Wasser gegossen. Die Lösung wurde mit festem Bariumcarbonat neutralisiert, das Bariumsulfat wurde gesammelt, das Filtrat wurde auf pH = 1 mit konzentrierter Schwefelsäure angesäuert und dann erneut filtriert. Das Filtrat wurde eingedampft, wobei 182,40 g rohe 3,4-Dihydroxybenzolsulfonsäure zurückblieben, diese wurde ohne weitere Reinigung eingesetzt.

- (B) 182,40 g des zuvor erhaltenen Produktes wurden in üblicher Weise unter Verwendung von 300 ml Essigsäureanhydrid in 800 ml Pyridin acetyliert, und die erhaltenen 302,49 g rohes Diacetoxyprodukt wurden direkt eingesetzt.
- (C) 378 g Phosphorpentachlorid wurden portionsweise zu einer gerührten Lösung des Pyridiniumsalzes von 3,4-Diacetoxybenzolsulfonsäure (302,49 g) in 1000 ml Chloroform bei 0 °C zugesetzt, so daß die Reaktionstemperatur nicht über 15 °C anstieg. Nach Abschluß der Zugabe wurde das Reaktionsgemisch bei Zimmertemperatur über Nacht gerührt, dann filtriert; die Chloroformlösung wurde im Vakuum eingedampft, und das rückständige Öl wurde in Eis-Wasser gegossen. Die wäßrige Phase wurde mit Chloroform extrahiert, die vereinigten Extrakte wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingedampft, wobei ein halbfester Rückstand erhalten wurde, der aus Kohlenstofftetrachlorid umkristallisiert wurde. Dieses Produkt, 26,74 g, wurde mit 265 ml 15 %iger wäßriger Dimethylaminlösung bei 20 °C behandelt, das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Zimmertemperatur stengelassen, und dann wurde die Lösung im Vakuum eingedampft. Der dunkle Rückstand wurde mit 250 ml Aceton verdünnt, dann dekantiert, die Lösung wurde im Vakuum eingedampft, und das rückständige

Öl wurde mit einem gleichen Volumen an Natriumhydroxid-  
lösung bei Zimmertemperatur für 2 Stunden gerührt.

Die Lösung wurde dann mit konzentrierter Salzsäure an-  
gesäuert, und das erhaltene Produkt wurde aus Wasser um-  
kristallisiert, wobei N,N-Dimethyl-3,4-dihydroxybenzol-  
sulfonamid mit F. 142 °C erhalten wurde.

- (D) Eine Lösung von 0,61 g Natriumhydroxid in 5 ml Wasser wurde  
tropfenweise zu einer gerührten Suspension von 3,0 g des  
zuvor erhaltenen Produktes und 1,43 ml Epichlorhydrin in  
15 ml Wasser zugesetzt, dann wurde das Reaktionsgemisch  
für 1,5 Stunden auf 80 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde  
das Reaktionsgemisch mit Methylenchlorid extrahiert, die  
vereinigten Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über  
Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft, wobei 2,84 g eines  
Gemisches von 6- und 7-N,N-Dimethylsulfamoyl-2-hydroxy-  
methyl-1,4-benzodioxan als klebriges Öl mit übereinstimmen-  
den, spektroskopischen Eigenschaften erhalten wurden.
- (E) 2,15 g Kaliumpermanganat wurden in drei Portionen zu einer  
gerührten Suspension von 2,8 g des zuvor erhaltenen Alkohols  
in Kaliumhydroxidlösung von 0,59 g in 20 ml Wasser und  
10 ml Aceton bei 5 °C zugesetzt, so daß die Reaktionstempe-  
ratur nicht über 10 °C anstieg. Das Reaktionsgemisch wurde  
3 Stunden bei Zimmertemperatur stengelassen, dann wurde  
das Aceton abgedampft, und es wurden weitere 1,5 g Kalium-  
permanganat zugesetzt und dann über Nacht gerührt. Schließlich  
wurden weitere 3,0 g Kaliumpermanganat zugegeben, und das  
Reaktionsgemisch wurde über Nacht unter Stickstoff bei  
35-40 °C gerührt. Das entstandene Mangandioxid wurde dann  
gesammelt, mit Wasser gewaschen, die vereinigten Filtrate  
wurden mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und mit  
Chloroform extrahiert.

Die vereinigten Extrakte wurden mit 5N Natriumhydroxidlösung ( 2 x 40 ml) gewaschen, die alkalische Phase wurde mit konzentrierter Salzsäure angesäuert, mit Chloroform extrahiert, und die vereinigten Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das rohe Produkt, 0,46 g, wurde mit 0,21 g ähnlichem Material, welche aus der Reextraktion des ursprünglichen Mangandioxids erhalten worden waren, kombiniert, wobei 0,67 g eines Gemisches von 6- und 7-N,N-Dimethylsulfamoyl-1,4-benzodioxan-2-carbonsäure mit F. 156-162 °C erhalten wurden.

Analyse auf  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_6\text{S}$ :

gefunden: C = 45,5 H = 4,6 N = 4,90 %

berechnet: C = 46,0 H = 4,6 N = 4,9 %

#### Präparation 16

cis- und trans-Athyl-3-methyl-1,4-benzodioxan-2-carboxylat  
Diese Verbindungen wurden voneinander durch präparative HPLC getrennt und durch NMR-Spektroskopie entsprechend den veröffentlichten Werten, siehe z. B. J.Med.Chem., 10 (1967), 880, identifiziert. Jedes Isomere wurde zu der entsprechenden Säure hydrolysiert, diese wurde in das Säurechlorid ohne weitere Charakterisierung umgewandelt.

#### Präparation 17

4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(3-methylpiperazin-1-yl)-chinazolin  
8,05 g 4-Amino-2-chlor-6,7-dimethoxychinazolin und 10 g 2-Methylpiperazin wurden unter Rückfluß in Butanol für 15 Stunden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde dann im Vakuum eingedampft, und das zurückbleibende Öl wurde in 200 ml Chloroform aufgenommen, mit Wasser (4 x 50 ml) gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das zurückbleibende Öl, 13 g, wurde aus Isopropanol umkristallisiert, wobei 3,0 g 4-Amino-6,7-dimethoxy-2-(3-methylpiperazin-1-yl)-chinazolin-hemihydrat mit F. 185-187 °C erhalten wurden.

Analyse auf  $C_{15}H_{21}N_5O_2 \cdot 1/2 H_2O$ :

gefunden: C = 58,1 H = 6,8 N = 22,8 %

berechnet: C = 57,7 H = 7,1 N = 22,4 %

### Präparation 18

#### Gemisch von 6- und 7-Carbäthoxy-1,4-benzodioxan-2-carbonsäure

(A) Natriumhydroxidlösung, 1,94 g in 16 ml Wasser, wurde tropfenweise bei Zimmertemperatur zu einer gerührten Suspension von 4,6 ml Epichlorhydrin und 8 g Äthyl-3,4-dihydroxybenzoesäure gegeben, bis eine Lösung erhalten wurde. Das Reaktionsgemisch wurde dann für 1,5 Stunden auf 80 °C erhitzt, abgekühlt und mit Dichlormethan extrahiert. Die Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, über  $Na_2SO_4$  getrocknet und im Vakuum eingedampft, wobei 10,87 g eines Gemisches von 6- und 7-Carbäthoxy-2-hydroxymethyl-1,4-benzodioxan als klebriges Öl mit übereinstimmenden, spektroskopischen Eigenschaften erhalten wurden.

(B) 5,0 g des zuvor erhaltenen Alkohols wurden mit 12,3 ml Jones-Reagens in 70 ml Aceton, wie zuvor unter Präparation 9 beschrieben, oxidiert, wobei 1,78 g eines Gemisches (2:1 gemäß HPLC) von 6- und 7-Carbäthoxy-1,4-benzodioxan-2-carbonsäure mit übereinstimmenden, spektroskopischen Eigenschaften erhalten wurden.

### Präparation 19

#### Gemisch von 6- und 7-Carbamoyl-1,4-benzodioxan-2-carbonsäure

(A) Eine gerührte Suspension von 5,6 g Kaliumcarbonat und 2,7 g 4-Cyanocatechin in 50 ml Aceton wurde für 0,25 Stunden unter Rückfluß erhitzt, dann wurden 4,9 g Methyl-2,3-dibrompropionat tropfenweise zugegeben. Das erhaltene Gemisch wurde für 48 Stunden unter Rückfluß erhitzt, dann wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand wurde mit Wasser verdünnt und mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden

mit Wasser gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingedampft, wobei 1,0 g eines Gemisches von Methyl-6- und -7-cyano-1,4-benzodioxan-2-carboxylat erhalten wurden. Eine Probe wurde aus Isopropanol umkristallisiert; F. 95-96 °C.

Analyse auf  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_4$ :

gefunden: C = 60,2 H = 4,2 %

berechnet: C = 60,25 H = 4,2 %

Die HPLC-Analyse des Gemisches des Rohproduktes zeigte ein Gemisch von zwei Komponenten im Verhältnis von 5:2.

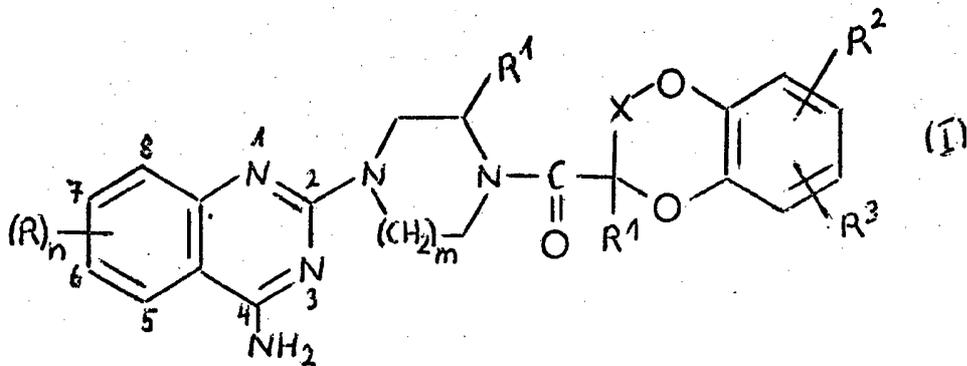
- (B) 0,7 ml 6N Natriumhydroxidlösung und 1 ml 30 %iges Wasserstoffperoxid wurden zu einer gerührten Suspension von 0,5 g des zuvor erhaltenen Cyanoesters in 4 ml Äthanol bei 15 °C tropfenweise zugesetzt. Das Gemisch wurde dann für 2 Stunden auf 40-50 °C erwärmt, abgekühlt, mit konzentrierter Salzsäure angesäuert, das Produkt wurde gesammelt und aus Methanol/Äthanol/Wasser umkristallisiert, wobei ein Gemisch von 6- und 7-Carbamoyl-1,4-benzodioxan-2-carbonsäure mit F. 258-260 °C erhalten wurde.

Analyse auf  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_5$ :

gefunden: C = 53,2 H = 4,1 N = 6,4 %

berechnet: C = 53,8 H = 4,1 N = 6,3 %

1. Verfahren zur Herstellung von 4-Amino-2-(piperazin-1-yl oder homopiperazin-1-yl)-chinazolinderivate der folgenden allgemeinen Formel:



worin bedeuten:

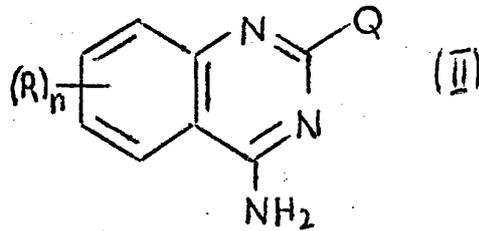
$(R)_n$  einen 6,7-Di-(niederalkoxy)- oder 6,7,8-Tri-(niederalkoxy)-rest;

$m = 1$  oder  $2$ ,

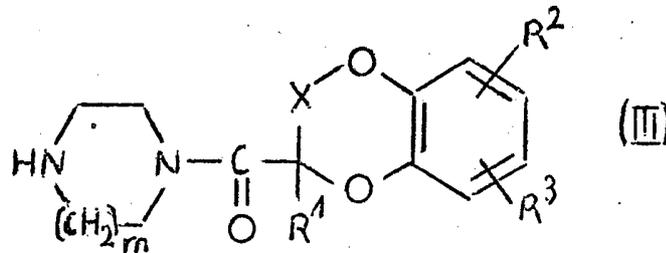
X den Rest  $-CHR^1-$  oder  $CH_2CH_2-$ ;

jeder der Reste  $R^1$ , die gleich oder verschieden sein können, ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkylrest; und  $R^2$  und  $R^3$ , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom, einen niederen Alkylrest, niederen Alkoxyrest, ein Halogenatom, einen niederen Alkanoylrest, niederen Alkoxy-carbonylrest oder einen Rest der Formel  $-CONR^4R^5$  oder  $-SO_2NR^4R^5$ , worin  $R^4$  und  $R^5$ , die gleich oder verschieden sein können, jeweils ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkylrest darstellen;

sowie der pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalze hiervon, gekennzeichnet dadurch, daß ein Chinazolin der folgenden Formel:

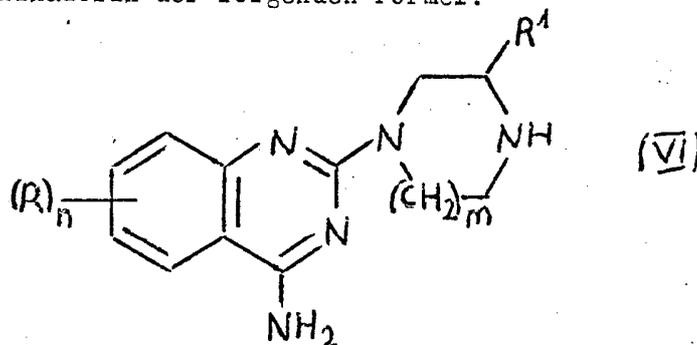


worin Q eine leicht austretende Gruppe wie ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine niedere Alkoxygruppe oder eine (Niederalkyl)-thiogruppe bedeutet, mit einem Piperazin oder Homopiperazin der folgenden Formel:

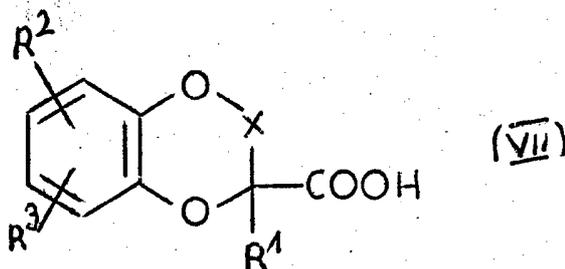


worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, X und m die in Punkt 1 angegebene Bedeutung besitzen, umgesetzt wird.

2. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) nach Punkt 1 oder eines pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzes hiervon gekennzeichnet dadurch, daß ein Chinazolin der folgenden Formel:



worin (R)<sub>n</sub>, R<sup>1</sup> und m die in Punkt 1 angegebene Bedeutung besitzen, mit einer Carbonsäure der folgenden Formel:



worin  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  und X die in Punkt 1 angegebene Bedeutung besitzen, oder mit einem funktionellen Äquivalent hiervon als Acylierungsmittel umgesetzt wird.

3. Verfahren nach Punkt 2, gekennzeichnet dadurch, daß das funktionelle Äquivalent ein Säurechlorid oder -bromid, ein aktivierter Ester oder ein gemischtes Anhydrid der Verbindung der Formel (VII) ist.
4. Verfahren nach Punkt 1 bis 3, gekennzeichnet dadurch, daß
  - $(R)_n$  6,7-Dimethoxy, 6,7 Diäthoxy oder 6,7,8-Trimethoxy,
  - m 1 oder 2,
  - $R^1$  Wasserstoff oder Methyl,
  - und  $R^2$  und  $R^3$  Wasserstoff, Niedrig-Alkyl, Niedrig-Alkoxy, Halogen, Niedrig-Alkanoyl, Niedrig-Alkoxykarbonyl,  $-\text{CONH}_2$  oder  $\text{SO}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$  ist.
5. Verfahren nach Punkt 4, gekennzeichnet dadurch, daß
  - $(R)_n$  6,7-Dimethoxy, m 1 und  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  Wasserstoff ist.