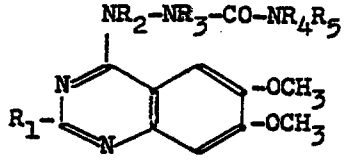
Beschreibung

Die Erfindung betrifft neue Semicarbazide, ihre Herstellung nach an sich bekannten Verfahren und ihre Verwendung als therapeutische Wirkstoffe.

Die neuen Verbindungen entsprechen der Formel I



(I)

in der (wie auch in den folgenden Formeln)

R_1 Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl oder Trifluormethyl,

R_2, R_3 und R_4 Wasserstoff, Methyl oder Ethyl,

R_5 Wasserstoff, ggf. phenylsubstituiertes C_1-C_8-Alkyl, C_3-C_7-Cycloalkyl, C_1-C_4-Alkoxycarbonylmethyl, Phenyl, Naphthyl, einen durch Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Trifluormethyl, Fluor, Chlor oder Brom ein- bis dreifach substituierten Phenyl- oder Naphthylrest,

R_4 und R_5 gemeinsam auch eine ggf. durch O oder NR_6 unterbrochene Alkylenkette mit 4 oder 5 Kettengliedern und

R_6 ein C_1-C_4-Alkyl bedeutet.

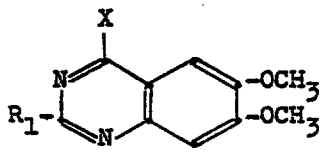
Sie können als freie Basen oder als Salze mit Säuren vorliegen.

Die Alkylgruppen in den oben definierten Resten können geradkettig oder verzweigt sein. Soweit R_1 bis R_4 Alkyl bedeutet, handelt es sich in erster Linie um Methyl und Ethyl. Im Falle von R_5 enthält der Alkylrest vorzugsweise 3 bis 5 C-Atome, der Cycloalkylrest 5-6 C-Atome, der Alkoxyrest in der Alkoxycarbonylmethylgruppe ist bevorzugt Methoxy oder Ethoxy. Die Substituenten in den aromatischen Resten sind Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Fluor, Chlor, Brom und CF_3. Hervorzuheben sind Methyl, Methoxy und Chlor. Es können bis zu drei gleiche oder verschiedene Substituenten vorhanden sein. Stehen R_4 und R_5 für eine ggf. durch O oder NR_6 unterbrochene Alkylenkette, so stellen sie beispielsweise eine Gruppe wie: $-(CH_2)_4-$
$-(CH_2)_5-$
$-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$ oder
$-CH_2-CH_2-NCH_3-CH_2-CH_2-$ dar.

Der Rest R_1 bedeutet vorzugsweise H und CH_3. Die Substituenten R_2, R_3 und R_4 stehen vorzugsweise für H.

Die neuen Verbindungen können nach den folgenden Verfahren erhalten werden:

a) Man setzt ein 6,7-Dimethoxychinazolin der Formel II



(II)

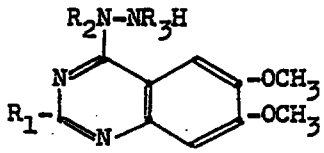
worin X einen gegen den Stickstoff des Semicarbazids der Formel III

$$HNR_2-NR_3-CO-NR_4R_5 \quad (III)$$

austauschbaren Rest, vorzugsweise Chlor, bedeutet, mit dem Semicarbazid III in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel um.

Als Lösungsmittel eignen sich z.B. Dimethylformamid, Acetonitril, Tetrahydrofuran, Alkohole. Die Umsetzung wird je nach der Reaktionsfähigkeit der Komponenten bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemischs durchgeführt, vorzugsweise zwischen 40 und 120° C und in Gegenwart eines basischen Stoffs, z.B. Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, tertiäre Amine.

b) Man setzt ein Chinazolin der Formel IV



(IV)

mit einem Isocyanat der Formel V

$$OCN-R_5 \quad (V)$$

in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel um, wobei Verbindungen der Formel I mit R_4 gleich Wasserstoff entstehen.

Die Umsetzung erfolgt in Lösungsmitteln wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Ether, Dimethylformamid, Toluol, Aceton, Acetonitril, vorzugsweise bei Raumtemperatur oder unter leichtem Erwärmen. Die Verbindung der Formel IV kann dabei als Suspension vorliegen.

c) Man setzt Verbindungen der Formel IV mit Carbamoylchloriden der Formel VI

$$R'_4R'_5N-COCl \quad (VI)$$

(worin R'_4 und R'_5 die gleichen Bedeutungen wie R_4 und R_5 haben, ausgenommen Wasserstoff) in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel um. Dabei erhält man Verbindungen der Formel I, in denen R_4 und R_5 die oben angegebenen Bedeutungen haben, jedoch nicht Wasserstoff sein können.

Für dieses Verfahren eignen sich die bei Verfahren b) erwähnten Lösungsmittel, insbesondere Dimethylformamid. Zweckmässig wird ein säureabfangendes Mittel, etwa Kalium- oder Natriumcarbonat, eine tertiäre organische Base oder Aminüberschuss verwendet.

d) Man setzt eine Verbindung der Formel IV mit einem substituierten Carbaminsäureester der Formel VII

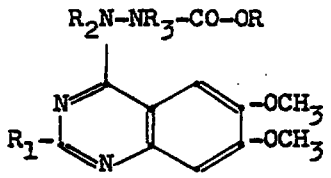
$$R_4R_5-N-COOR \quad (VII)$$

worin R einen ggf. substituierten gesättigten oder ungesättigten aliphatischen oder araliphatischen Rest bedeutet, bei erhöhter Temperatur in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel um.

(16)

Als Lösungsmittel können beispielsweise Aceton, Dimethylformamid oder Alkohole dienen. Die Reaktionstemperatur liegt im allgemeinen zwischen 40 und 80° C. Bei Verwendung von Lösungsmitteln mit geeignetem Siedepunkt, etwa Methanol, kann bei Rückflusstemperatur gearbeitet werden.

e) Man setzt eine Verbindung der Formel VIII



(VIII)

mit einem primären oder sekundären Amin der Formel IX

$$HNR_4R_5 \qquad (IX)$$

bei erhöhter Temperatur in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten Lösungsmittel um.

Bei diesem Verfahren können die bei d) genanten Lösungsmittel und Reaktionstemperaturen angewendet werden.

Soweit als Reaktionsprodukte Salze entstehen, können diese gewünschtenfalls in die Basen der Formel I oder in Salze anderer Säuren übergeführt werden. Primär erhaltene Basen können gewünschtenfalls in üblicher Weise in Säureadditionssalze übergeführt werden.

Die Ausgangsstoffe sind bekannt oder können sonst nach üblichen Verfahren erhalten werden.

Die erfindungsgemässem Verbindungen eignen sich als Wirkstoffe für Arzneimittel. Die Verbindungen sind vor allem Phosphordiesterase-Inhibitoren und Herzstimulantien mit langer Wirkungsdauer. Sie erhöhen die Kontraktionskraft des Herzmuskels, ohne die Herzfrequenz wesentlich zu beeinflussen.

Besonders diese Selektivität macht sie für die heilende und prophylaktische Behandlung von pathologischen Herzzuständen, vor allem Herzversagen, brauchbar. Neben der Wirkung auf den Herzmuskel zeigen die erfindungsgemässen Verbindungen noch gefässerweiternde und antihypertensive Eigenschaften, z.T. bewirken sie auch eine Steigerung der Nierendurchblutung und Broncholyse. Die therapeutische und prophylaktische Dosis ist abhängig von der Art und Schwere des Krankheitszustands sowie von der Verabreichungsart.

Bei Verarbreichung an den Menschen liegen die oralen Dosen im Bereich von 20 bis 1000 mg pro Tag, aufgeteilt im allgemeinen auf 2 bis 4 Applikationen. Bei intravenöser Applikation beträgt die Einzeldosis zwischen 1 und 300 mg.

Für die Anwendung eignen sich übliche Zubereitungen, etwa Kapseln, Tabletten, Dragées, Lösungen, Suspensionen für die orale Verabreichung, sterile wässerige isotonische Lösungen für die parenterale Applikation.

Die Arzneimittelzubereitungen enthalten neben den Wirkstoffen gemäss der Erfindung und ggf. weiteren therapeutisch wirksamen Stoffen in der galenischen Pharmazie übliche Hilfs- und/oder Trägerstoffe.

Beispiele für die Formulierung:

Tabletten

Zusammensetzung:

Wirkstoff gemäss der Erfindung	100 mg
Kolloidale Kieselsäure	10 mg
Milchzucker	118 mg
Kartoffelstärke	60 mg
Polyvinylpyrrolidon	6 mg
Natrium-Celluloseglykolat	4 mg
Magnesiumstearat	2 mg
	300 mg

Die Bestandteile werden in üblicher Weise zu Tabletten von 300 mg verarbeitet, die jeweils 100 mg erfindungsgemässen Wirkstoff enthalten. Gewünschtenfalls können mit den angegebenen Bestandteilen noch geeignete Mengen bekannter Wirkstoffe vermischt werden.

Kapseln

Zusammensetzung:

Wirkstoff gemäss der Erfindung	200 mg
Maisstärke	200 mg

Die Bestandteile werden entsprechend dem angegebenen Mengenverhältnis gut vermischt und in 400 mg-Portionen in Gelatine-Steckkapseln abgefüllt.

Beispiel 1

1-(6,7-Dimethoxychinazol-4-yl)-semicarbazid

2,2 g 6,7-Dimethoxy-4-chlor-chinazolin werden in 50 ml absolutem Dimethylformamid gelöst. Dazu gibt man unter Rühren 2,2 g Semicarbazid × HCl und 5 g wasserfreie Pottasche. Man rührt 5 Stunden bei 50° C und saugt den ausgefallenen Niederschlag ab. Er wird mit Wasser verrührt und dann aus Dimethylformamid umkristallisiert. Das Rohprodukt wird in 30%iger Ausbeute erhalten; Fp. 247-249° C.

Beispiel 2

1-n-Butyl-4-(6,7-dimethoxychinazol-4-yl)-semicarbazid-hydrochlorid

3 g 6,7-Dimethoxy-4-chlor-chinazolin werden zusammen mit 3,5 g 4-n-Butylsemicarbazid in 100 ml n-Amylalkohol 2 Stunden bei 100° C gerührt. Dann wird der ausgefallene Niederschlag abgesaugt, heiss in Alkohol suspendiert und durch Zugabe von 2N Salzsäure auf pH 5 gestellt. Die klare Lösung wird über Kohle filtriert, abgekühlt, abgesaugt und im Umlufttrockenschrank getrocknet. Das in 70%iger Ausbeute erhaltene Hydrochlorid des 4-n-Butyl-4-(6,7-dimethoxychinazol-4-yl)-semicarbazid schmilzt bei 216-217° C.

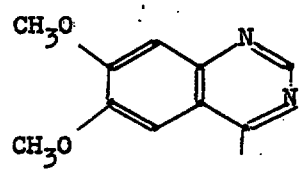
Entsprechend erhält man

1-n-Butyl-4-(6,7-dimethoxy-2-trifluormethyl-chinazol-4-yl)-semicarbazid-hydrochlorid (Fp. 210-212° C).

1-n-Butyl-4-(6,7-dimethoxy-2-methylchinazol-4-yl)-semicarbazid-hydrochlorid (Fp. 295-297° C).

Analog erhält man ferner die Verbindungen:

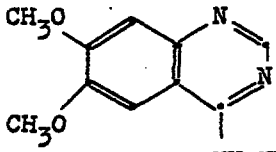
R =



	Ausbeute (in % d.Th.)	Fp. (°C)
R-NH-NH-CO-NH-CH_2-$COOCH_3$ × HCl	48	214-215
R-NH-NH-CO-NH-CH_3 × HCl	89	246-247
R-N(-CH_3)-NH-CO-NH-n-C_4H_9 × HCl	52	207-208
R-N(-CH_3)-N(-CH_3)-CO-NH-n-C_4H_9 × HCl	30	203-204
R-NH-NH-CO-NH-$C(CH_3)_3$ × HCl	43	296-297
R-NH-NH-CO-NH-C_6H_5 × HCl	57	199
R-NH-NH-CO-NH-(4-Cl-C_6H_4)	59	198-199
R-NH-NH-CO-NH(3-CH_3-C_6H_4)	55	194-195
R-NH-N(-CH_3)-CO-NH-C_4H_9	35	210-211
R-NH-NH-CO-N(morpholin-4-yl) × HCl	35	248-251
R-NH-NH-CO-$N(CH_3)_2$ × HCl	40	246-248
R-NH-NH-CO-N(4-CH_3-piperazin-1-yl) × HCl	36	287-288
R-NH-NH-CO-N(i-C_3H_7)$_2$	38	256-257
R-NH-NH-CO-NH-$(CH_2)_5$-CH_3 × HCl	73	213-214
R-NH-NH-CO-NH-$(CH_2)_4$-CH_3 × HCl	49	210-211
R-NH-NH-CO-NH-CH(CH_3)-C_6H_5 × HCl	53	212
R-NH-NH-CO-NH-CH_2-C_6H_5 × HCl	79	210-211
R-NH-NH-CO-NH-CH(CH_3)-C_3H_7 × HCl	56	204
R-NH-NH-CO-NH-CH(C_2H_5)$_2$ × HCl	76	218-219
R-NH-NH-CO-NH-CH_2-$C(CH_3)_3$ × HCl	84	208
R-NH-NH-CO-NH-CH(CH_3)-CH(CH_3)$_2$ × HCl	77	197-199
R-NH-NH-CO-NH-C_2H_5 × HCl	80	226-227
R-NH-NH-CO-NH-CH(CH_3)$_2$ × HCl	81	220-221
R-NH-NH-CO-NH-$(CH_2)_7$-CH_3 × HCl	83	208-209
R-NH-NH-CO-NH-(cyclohexyl) × HCl	75	207-209
R-NH-NH-CO-NH-(cyclopentyl) × HCl	82	200-201
R-NH-NH-CO-NH-n-C_4H_9 × HCl	69	295-297

Beispiel 3

1-n-Butyl-4-(6,7-dimethoxychinazolin-4-yl)-semicarbazid-hydrochlorid



$NH-NH-CO-NH-n-C_4H_9 \times HCl$

5,12 g 6,7-Dimethoxy-4-hydrazino-chinazolin werden in 200 ml absolutem Acetonitril teilweise gelöst. Dazu gibt man auf einmal 5 ml n-Butylisocyanat. Unter leichtem Temperaturanstieg erhält man kurzzeitig eine Lösung. Man rührt noch 4 Stunden und lässt über Nacht stehen. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, heiss in Ethanol gelöst und mit der berechneten Menge ethanolischer Salzsäure versetzt. Das Hydrochlorid des 1-n-Butyl-4-(6,7-dimethoxy-chinazolin-4-yl)-semicarbazids kristallisiert aus. Nach dem Abkühlen wird abgesaugt und im Umlufttrockenschrank getrocknet. Das in 60%iger Ausbeute erhaltene Endprodukt hat einen Schmelzpunkt von 216-217° C.

Beispiel 4

1-n-Butyl-4-(6,7-dimethoxy-2-methylchinazol-4-yl)-semicarbazid-hydrochlorid

a) 2,2 g 6,7-Dimethoxy-4-hydrazino-2-methyl-chinazolin werden in 100 ml absolutem Acetonitril suspendiert. Man gibt auf einmal 2 g Butylisocyanat zu und lässt 3 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Die abgesaugte Base wird in Alkohol gelöst und mit der berechneten Menge etherischer Salzsäure versetzt. Das ausgefallene Hydrochlorid (2,3 g, 66% d.Th.) wird abgesaugt und im Trokkenschrank getrocknet (Fp. 295-297° C).

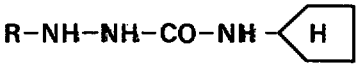
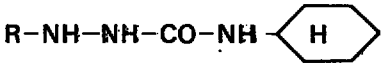
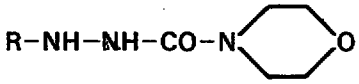
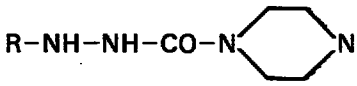
b) Das als Ausgangsmaterial benötigte 6,7-Dimethoxy-4-hydrazino-2-methyl-chinazolin (Fp. 227-229° C) erhält man durch Reaktion von 4-Chlor-6,7-dimethoxy-2-methyl-chinazolin mit überschüssigem Hydrazin in Dimethylformamid.

Nach demselben Vorgehen wird auch das 1-n-Butyl-4-(6,7-dimethoxy-2-trifluormethylchinazol-4-yl)-semicarbazid-hydrochlorid (Fp. 210-212° C) in 73%iger Ausbeute hergestellt.

Entsprechend diesen Beispielen werden synthetisiert:

(R gleich 6,7-Dimethoxychinazolin-4-yl)

	Ausbeute (in % d.Th.)	Fp. (°C)
$R-NH-NH-CO-NH-CH_2-COOCH_3 \times HCl$	48	214-215
$R-NH-NH-CO-NH-CH_3 \times HCl$	89	246-247
$R-N(CH_3)-NH-CO-NH-C_4H_9 \times HCl$	52	207-208
$R-N(CH_3)-N(CH_3)-CO-NH-C_4H_9 \times HCl$	30	203-204
$R-NH-NH-CO-NH-C(CH_3)_3 \times HCl$	43	296-297
$R-NH-NH-CO-NH-C_6H_5 \times HCl$	57	199
$R-NH-NH-CO-NH-4-Cl-C_6H_4$	63	198-199
$R-NH-NH-CO-NH-3-CH_3-C_6H_4$	70	194-195
$R-NH-N(CH_3)-CO-NH-C_4H_9$	62	210-211
$R-NH-NH-CO-NH_2 \times HCl$		247-249
$R-NH-NH-CO-NH-C_2H_5 \times HCl$	76	226-227
$R-NH-NH-CO-NH-CH(CH_3)_2 \times HCl$	87	220-221
$R-NH-NH-CO-NH-n-C_5H_{11} \times HCl$	50	210-211
$R-NH-NH-CO-NH-CH(CH_3)-n-C_3H_7 \times HCl$	53	204
$R-NH-NH-CO-NH-CH(C_2H_5)_2 \times HCl$	84	218-219
$R-NH-NH-CO-NH-CH_2-C(CH_3)_3 \times HCl$	80	208

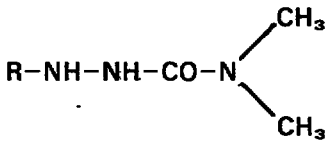
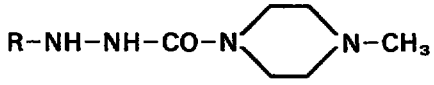
	Ausbeute (in % d.Th.)	Fp. (°C)
R–NH–NH–CO–NH–CH(CH_3)–CH(CH_3)$_2$ × HCl	73	197-199
R–NH–NH–CO–NH–n–C_6H_{13} × HCl	70	213-214
R–NH–NH–CO–NH–n–C_8H_{17} × HCl	80	208-209
R–NH–NH–CO–NH–CH_2–C_6H_5 × HCl	85	210-211
R–NH–NH–CO–NH–CH(CH_3)–C_6H_5 × HCl	59	212
 × HCl	72	200-201
 × HCl	70	207-209
R–NH–NH–CO–N(CH_3)$_2$ × HCl		246-248
R–NH–NH–CO–N(i–C_3H_7)$_2$ × HCl		256-257
 × HCl		248-251
 × HCl		287-288

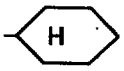
Beispiel 5

6,7-Dimethoxy-4-(2-morpholinocarbonyl)-hydrazino-chinazolin-hydrochlorid

2,2 g 6,7-Dimethoxy-4-hydrazino-chinazolin werden in 20 ml Dimethylformamid gelöst. Man fügt 2,76 g wasserfreie Pottasche hinzu und dann unter Rühren tropfenweise 1,7 g Morpholinocarbamidsäurechlorid. Man lässt 2 Stunden bei Raumtemperatur nachreagieren, giesst auf Eiswasser und saugt den ausgefallenen Niederschlag ab. Dieser wird anschliessend in Ethanol gelöst und durch Zugabe von etherischer Salzsäure in das Hydrochlorid überführt. Nach dem Absaugen und Trocknen um Umlufttrockenschrank erhält man das Hydrochlorid des 6,7-Dimethoxy-4-(2-morpholinocarbonyl)-hydrazino-chinazolin in 40%iger Ausbeute; Fp. 248-251° C.

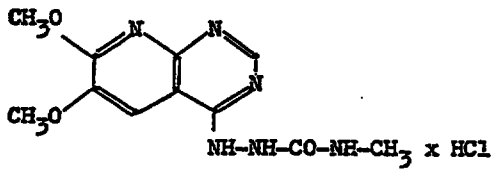
Entsprechend diesem Beispiel werden synthetisiert:

	Ausbeute (in % d.Th.)	Fp. (°C)
	30	246-248
	35	287-288
R–NH–NH–CO–N–(i–C_3H_7)$_2$	38	256-257
R–NH–NH–CO–NH_2 × HCl		247-249
R–NH–NH–CO–NH–C_2H_5 × HCl	76	226-227
R–NH–NH–CO–NH–CH(CH_3)$_2$ × HCl	87	220-221
R–NH–NH–CO–NH–n–C_4H_9 × HCl		216-217
R–NH–NH–CO–NH–C(CH_3)$_3$ × HCl		296-297
R–NH–NH–CO–NH–n–C_6H_{11} × HCl	50	210-211

	Ausbeute (in % d.Th.)	Fp. (°C)
R–NH–NH–CO–NH–CH(CH_3)–n–C_3H_7 × HCl	53	204
R–NH–NH–CO–NH–CH(C_2H_5)$_2$ × HCl	84	218-219
R–NH–NH–CO–NH–CH_2–C(CH_3)$_3$ × HCl	80	208
R–NH–NH–CO–NH–CH(CH_3)–CH(CH_3)$_2$ × HCl	73	197-199
R–NH–NH–CO–NH–n–C_6H_{13} × HCl	70	213-214
R–NH–NH–CO–NH–n–C_8H_{17} × HCl	80	208-209
R–NH–NH–CO–NH–C_6H_5 × HCl		199
R–NH–NH–CO–NH–CH_2–C_6H_5 × HCl	85	210-211
R–NH–NH–CO–NH–CH(CH_3)–C_6H_5 × HCl	59	212
R–NH–NH–CO–NH– × HCl	72	200-201
R–NH–NH–CO–NH– × HCl	70	207-209
R–NH–NH–CO–NH–(3–CH_3–C_6H_4) × HCl		194-195
R–NH–NH–CO–NH–(4–Cl–C_6H_4) × HCl		198-199
R–N(CH_3)–NH–CO–NH–n–C_4H_9 × HCl		207-208
R–NH–N(CH_3)–CO–NH–n–C_4H_9 × HCl		210-211
R–N(CH_3)–N(CH_3)–CO–NH–n–C_4H_9 × HCl		203-204

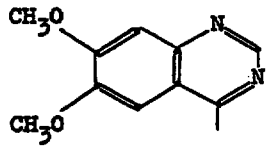
Beispiel 6

1-Methyl-4-(6,7-dimethoxychinazolin-4-yl)-semicarbazid-hydrochlorid



2,2 g 6,7 Dimethoxy-4-hydrazino-chinazolin werden in 100 ml Methanol suspendiert. Nach Zugabe von 1,8 g N-Methylcarbaminsäuremethylester wird 4 Stunden unter Rückfluss gekocht. Die klare Lösung wird abgekühlt, der Niederschlag abgesaugt, nochmals in heissem Methanol gelöst und mit der berechneten Menge etherischer Salzsäure versetzt. Man kühlt und saugt ab und trocknet im Umlufttrockenschrank. Das Hydrochlorid des 1-Methyl-4-(6,7-dimethoxychinazolin-4-yl)-semicarbazids erhält man in 50%iger Ausbeute; Fp. 246-247° C.

Analog erhält man:

R = 

	Ausbeute (in % d.Th.)	Fp. (°C)
R–NH–NH–CO–NH–CH_2–$COOCH_3$ × HCl	48	214-215
R–N(CH_3)–NH–CO–NH–n–C_4H_9 × HCl	52	207-208
R–N(CH_3)–N(CH_3)–CO–NH–n–C_4H_9 × HCl	30	203-204

	Ausbeute (in % d.Th.)	Fp. (°C)
R–NH–NH–CO–NH–$C(CH_3)_3$ × HCl	43	296-297
R–NH–NH–CO–NH–C_6H_5 × HCl	57	199
R–NH–NH–CO–NH(4–Cl–C_6H_4)	52	198-199
R–NH–NH–CO–NH–(3–CH_3–C_6H_4)	56	194-195
R–NH–N(–CH_3)–CO–NH–C_4H_9	35	210-211
R–NH–NH–CO–N⟨morpholin⟩ × HCl	22	248-251
R–NH–NH–CO–$N(CH_3)_2$ × HCl	28	246-248
R–NH–NH–CO–N⟨4-methylpiperazin⟩ × HCl	35	287-288
R–NH–NH–CO–$N(i\text{-}C_3H_7)_2$	36	256-257

	Fp. (°C)
R–NH–NH–CO–NH_2 × HCl	247-249
R–NH–NH–CO–NH–C_2H_5 × HCl	226-227
R–NH–NH–CO–NH–$CH(CH_3)_2$ × HCl	220-221
R–NH–NH–CO–NH–n–C_4H_9 × HCl	216-217
R–NH–NH–CO–NH–n–C_5H_{11} × HCl	210-211
R–NH–NH–CO–NH–$CH(CH_3)$–C_3H_7 × HCl	204
R–NH–NH–CO–NH–$CH(C_2H_5)_2$ × HCl	218-219
R–NH–NH–CO–NH–CH_2–$C(CH_3)_3$ × HCl	208
R–NH–NH–CO–NH–$CH(CH_3)$–$CH(CH_3)_2$ × HCl	197-199
R–NH–NH–CO–NH–n–C_6H_{13} × HCl	213-214
R–NH–NH–CO–NH–n–C_8H_{17} × HCl	208-209
R–NH–NH–CO–NH–CH_2–$COOCH_3$ × HCl	214-215
R–NH–NH–CO–NH–CH_2–C_6H_5 × HCl	210-211
R–NH–NH–CO–NH–$CH(CH_3)$–C_6H_5 × HCl	212
R–NH–NH–CO–NH–⟨H⟩	200-201
R–NH–NH–CO–NH–⟨H⟩	207-209

Entsprechend erhält man ferner:

1-n-Butyl-4-(6,7-dimethoxy-2-trifluormethyl-chinazol-4-yl)-semicarbazid-hydrochlorid (Fp. 210-212° C).

1-n-Butyl-4-(6,7-dimethoxy-2-methylchinazol-4-yl)-semicarbazid-hydrochlorid (Fp. 295-297° C).

Beispiel 7

1-Methyl-4-(6,7-dimethoxychinazolin-4-yl)-semicarbazid-hydrochlorid

1,5 g 6,7-Dimethoxy-4-(2-carbethoxy)-hydrazino-chinazolin, durch Umsetzung von 6,7-Dimethoxy-4-hydrazino-chinazolin mit Chlorkohlen-

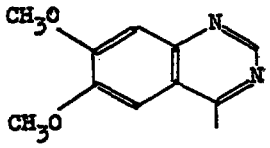
säureethylester erhältlich, werden in 30 ml Dioxan gelöst. Nach Zugabe von 2 ml 40%iger Methylamin-Lösung wird 3 Stunden auf 60° C erhitzt. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt, heiss in Alkohol suspendiert und mit der berechneten Menge alkoholischer Salzsäure versetzt. Es erfolgt kurzzeitig Lösung. Man kühlt, saugt ab und trocknet. Das Hydrochlorid des 1-Methyl-4-(6,7-dimethoxychinazolin-4-yl)-semicarbazids (Fp. 246-247° C) wird in 20%iger Ausbeute erhalten.

Entsprechend erhält man

1-n-Butyl-4-(6,7-dimethoxy-2-trifluormethyl-chinazol-4-yl)-semicarbazid-hydrochlorid (Fp. 210-212° C).

1-n-Butyl-4-(6,7-dimethoxy-2-methylchinazol-4-yl)-semicarbazid-hydrochlorid (Fp. 295-297° C).

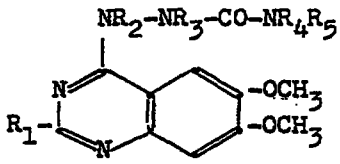
Analog erhält man:

R = 

	Ausbeute (in % d.Th.)	Fp. (°C)
R-NH-NH-CO-NH-CH_2-$COOCH_3$ × HCl	48	214-215
R-N(-CH_3)-NH-CO-NH-n-C_4H_9 × HCl	52	207-208
R-N(-CH_3)-N(-CH_3)-CO-NH-n-C_4H_9 × HCl	30	203-204
R-NH-NH-CO-NH-$C(CH_3)_3$ × HCl	43	296-297
R-NH-NH-CO-NH-C_6H_5 × HCl	57	199
R-NH-NH-CO-NH-(4-Cl-C_6H_4)	52	198-199
R-NH-NH-CO-NH-(3-CH_3-C_6H_4)	46	194-195
R-NH-N(-CH_3)-CO-NH-C_4H_9	42	210-211
R-NH-NH-CO-N(CH$_2$-CH$_2$-O-CH$_2$-CH$_2$) × HCl	35	248-251
R-NH-NH-CO-$N(CH_3)_2$ × HCl	30	246-248
R-NH-NH-CO-N(CH$_2$-CH$_2$-N(CH_3)-CH$_2$-CH$_2$) × HCl	28	287-288
R-NH-NH-CO-$N(i\text{-}C_3H_7)_2$	35	256-257
R-NH-NH-CO-NH_2 × HCl		247-249
R-NH-NH-CO-NH-C_2H_5 × HCl	76	226-227
R-NH-NH-CO-NH-$CH(CH_3)_2$ × HCl	87	220-221
R-NH-NH-CO-NH-n-C_4H_9 × HCl		216-217
R-NH-NH-CO-NH-n-C_5H_{11} × HCl	50	210-211
R-NH-NH-CO-NH-$CH(CH_3)$-n-C_3H_7 × HCl	53	204
R-NH-NH-CO-NH-$CH(C_2H_5)_2$ × HCl	84	218-219
R-NH-NH-CO-NH-CH_2-$C(CH_3)_3$ × HCl	80	208
R-NH-NH-CO-NH-$CH(CH_3)$-$CH(CH_3)_2$ × HCl	73	197-199
R-NH-NH-CO-NH-n-C_6H_{13} × HCl	70	213-214
R-NH-NH-CO-NH-n-C_8H_{17} × HCl	80	208-209
R-NH-NH-CO-NH-CH_2-C_6H_5 × HCl	85	210-211
R-NH-NH-CO-NH-$CH(CH_3)$-C_6H_5 × HCl	59	212
R-NH-NH-CO-NH-C$_6$H$_4$(H) × HCl	72	200-201
R-NH-NH-CO-NH-C$_6$H$_4$(H) × HCl	70	207-209

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I



(I)

in der

R_1 Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl oder Trifluormethyl,

R_2, R_3 und R_4 Wasserstoff, Methyl oder Ethyl,

R_5 Wasserstoff, gegebenenfalls phenylsubstituiertes C_1-C_8-Alkyl, C_3-C_7-Cycloalkyl, C_1-C_4-Alkoxycarbonylmethyl, Phenyl, Naphthyl, einen durch Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Trifluormethyl, Fluor, Chlor oder Brom ein- bis dreifach substituierten Phenyl- oder Naphthylrest,

R_4 und R_5 gemeinsam auch eine ggf. durch O oder NR_6 unterbrochene Alkylenkette mit 4 oder 5 Kettengliedern und

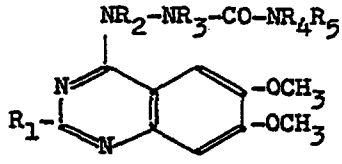
R_6 ein C_1-C_4-Alkyl bedeutet, in Form von Säureadditionssalzen und in Form freier Basen.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R_1 Wasserstoff oder Methyl, R_2 R_3 und R_4 Wasserstoff, R_5 Wasserstoff, C_3-C_5-Alkyl, C_5-C_6-Cycloalkyl, Methoxy- oder Ethoxycarbonylmethyl, Phenyl, Chlorphenyl, α- oder β-Naphthyl oder Benzyl, R_4 und R_5 gemeinsam $-CH_2CH_2-O-CH_2-CH_2-$ oder $-CH_2-CH_2-NCH_3-CH_2-CH_2-$ bedeuten.

3. Arzneimittel, dadurch gekennzeichnet, dass es neben üblichen Hilfs- und/oder Trägerstoffen eine Verbindung nach Anspruch 1 oder 2 enthält.

4. Verwendung von Verbindungen nach Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln für die heilende oder prophylaktische Behandlung von pathologischen Herzzuständen.

5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I



(I)

in der

R_1 Wasserstoff, C_1-C_4-Alkyl oder Trifluormethyl,

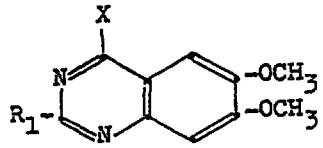
R_2, R_3 und R_4 Wasserstoff, Methyl oder Ethyl,

R_5 Wasserstoff, gegebenenfalls phenylsubstituiertes C_1-C_8-Alkyl, C_3-C_7-Cycloalkyl, C_1-C_4-Alkoxycarbonylmethyl, Phenyl, einen durch Methyl, Ethyl, Methoxy, Ethoxy, Trifluormethyl, Fluor, Chlor oder Brom ein- bis dreifach substituierten Phenyl- oder Naphthylrest,

R_4 und R_5 gemeinsam auch eine ggf. durch O oder NR_6 unterbrochene Alkylenkette mit 4 oder 5 Kettengliedern und

R_6 ein C_1-C_4-Alkyl bedeutet, in Form von Säureadditionssalzen und in Form freier Basen, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) eine Verbindung der Formel II



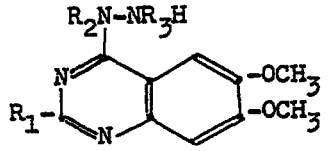
(II)

mit einem Semicarbazid der Formel III

$$HNR_2-NR_3-CO-NR_4R_5 \qquad (III)$$

umsetzt oder dass man

b) eine Verbindung der Formel IV



(IV)

mit einem Isocyanat der Formel V

$$OCN-R_5 \qquad (V)$$

umsetzt oder dass man

c) eine Verbindung der Formel IV mit einem Carbamoylchlorid der Formel VI

$$R'_4R'_5-N-COCl \qquad (VI)$$

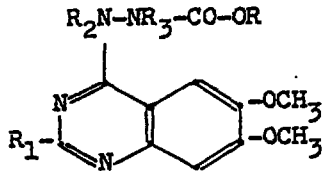
umsetzt oder dass man

d) eine Verbindung der Formel IV mit einem Carbaminsäureester der Formel VII

$$R_4R_5-N-COOR \qquad (VII)$$

umsetzt oder dass man

e) eine Verbindung der Formel VIII



(VIII)

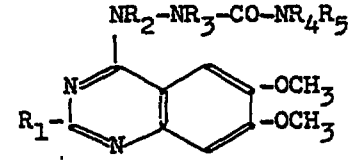
mit einem primären oder sekundären Amin der Formel IX

$$HNR_4R_5 \qquad (IX)$$

umsetzt und dass man gewünschtenfalls nach a) bis e) erhaltene Salze in freie Basen oder Salze anderer Säuren, primär erhaltene freie Basen in Säureadditionssalze überführt.

Claims

1. Compounds of formula I



(I)

wherein R_1 represents hydrogen, C_{1-4} alkyl or trifluoromethyl, R_2, R_3 and R_4 represent hydrogen,

* C L M S *

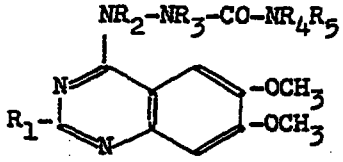
methyl or ethyl, R_5 represents hydrogen, optionally phenyl-substituted C_{1-8} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{1-4} alkoxycarbonyl-methyl, phenyl, naphthyl, a phenyl or naphthyl group mono- to tri-substituted by methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, trifluoromethyl, fluorine, chlorine or bromine, R_4 and R_5 together represent an alkylene chain with 4 or 5 chain members possibly interrupted by O or NR_6 and R_6 represents a C_{1-4} alkyl, in the form of acid addition salts and in the form of free bases.

2. Compounds as claimed in claim 1, characterized in that R_1 represents hydrogen or methyl, R_2, R_3 and R_4 represent hydrogen, R_5 represents hydrogen, C_{3-5} alkyl, C_{5-6} cycloalkyl, methoxy- or ethoxycarbonyl-methyl, phenyl, chlorophenyl, α- or β-naphthyl or benzyl, R_4 and R_5 together represent $-CH_2CH_2-O-CH_2-CH_2-$ or $-CH_2-CH_2-NCH_3-CH_2-CH_2$.

3. Pharmaceutical composition, characterized in that it contains, in addition to conventional excipients and/or carriers, a compound as claimed in claim 1 or 2.

4. Use of compounds as claimed in claim 1 for preparing pharmaceutical compositions for therapeutic or prophylactic treatment of pathological heart conditions.

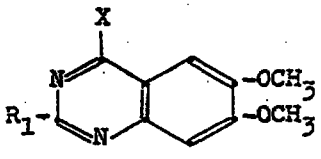
5. Process for preparing compounds of formula I



(I)

wherein R_1 represents hydrogen, C_{1-4} alkyl or trifluoromethyl, R_2, R_3 and R_4 represent hydrogen, methyl or ethyl, R_5 represents hydrogen, optionally phenyl-substituted C_{1-8} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl, C_{1-4} alkoxycarbonyl-methyl, phenyl, naphthyl, a phenyl or naphthyl group mono- to tri-substituted by methyl, ethyl, methoxy, ethoxy, trifluoromethyl, fluorine, chlorine or bromine, R_4 and R_5 together represent an alkylene chain with 4 or 5 chain members possibly interrupted by O or NR_6 and R_6 represents a C_{1-4} alkyl, in the form of acid addition salts and in the form of free bases, characterized in that

a) a compound of formula II



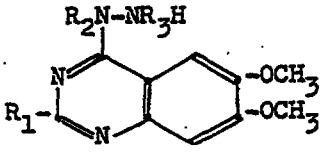
(II)

is reacted with a semicarbazide of formula III

$$HNR_2-NR_3-CONR_4R_5 \qquad (III)$$

or

b) a compound of formula IV



(IV)

is reacted with an isocyanate of formula V

$$OCN-R_5 \qquad (V)$$

or

c) a compound of formula IV is reacted with a carbamoyl chloride of formula VI

$$R'_4R'_5-N-COCl \qquad (VI)$$

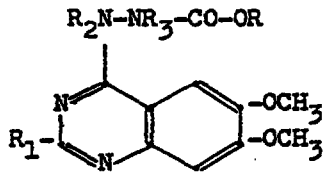
or

d) a compound of formula IV is reacted with a carbamic acid ester of formula VII

$$R_4R_5-N-COOR \qquad (VII)$$

or

e) a compound of formula VIII



(VIII)

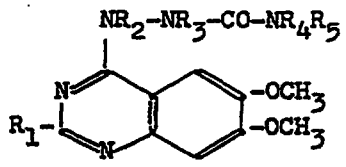
is reacted with a primary or secondary amine of formula IX

$$HNR_4R_5 \qquad (IX)$$

and, if desired, salts obtained according to a) to e) are converted into free bases or salts of other acids, whilst free bases obtained in the first place may be converted into acid addition salts.

Revendications

1. Composés de formule I



(I)

dans laquelle R_1 représente hydrogène, alcoyle en C_1-C_4 ou trifluorométhyle, R_2, R_3 et R_4 représentent hydrogène, méthyle ou éthyle, R_5 représente hydrogène, alcoyle en C_1-C_8 éventuellement phényl-substitué, cycloalcoyle en C_3-C_7, alcoxy en C_1-C_4-carbonylméthyle, phényle, naphtyle, un radical phényle ou naphtyle substitué une à trois fois par méthyle, éthyle, méthoxy, éthoxy, trifluorométhyle, fluor, chlore ou brome, R_4 et R_5 représentent ensemble également une chaîne alcoylène avec 4 ou 5 membres de chaîne, éventuellement interrompue par O ou NR_6, et R_6 représente un alcoyle en C_1-C_4, sous forme de leurs sels d'addition d'acides et sous forme de bases libres.

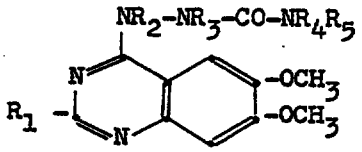
2. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que R_1 représente hydrogène ou méthyle, R_2, R_3 et R_4 hydrogène, R_5 hydrogène, alcoyle en C_3-C_8, cycloalcoyle en C_5-C_6, méthoxy-

ou éthoxycarbonylméthyle, phényle, chlorophényle, α- ou β-naphtyle ou benzyle, R_4 et R_5 ensemble $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$ ou $-CH_2-CH_2-NCH_3-CH_2-CH_2-$.

3. Médicament, caractérisé en ce qu'il contient, outre des adjuvants et/ou excipients usuels, un composé selon la revendication 1 ou 2.

4. Utilisation de composés selon la revendication 1 pour la préparation de médicaments pour le traitement curatif ou prophylactique d'états cardiaques pathologiques.

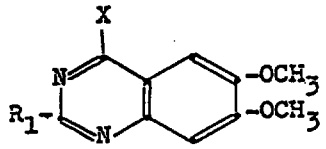
5. Procédé pour la préparation de composés de formule I



(I)

dans laquelle R_1 représente hydrogène, alcoyle en C_1-C_4 ou trifluorométhyle, R_2, R_3 et R_4 représentent hydrogène, méthyle ou éthyle, R_5 représente hydrogène, alcoyle en C_1-C_8 éventuellement phényl-substitué, cycloalcoyle en C_3-C_7, alcoxy en C_1-C_4-carbonylméthyle, phényle, naphtyle, un radical phényle ou naphtyle substitué une à trois fois par méthyle, éthyle, méthoxy, éthoxy, trifluorométhyle, fluor, chlore ou brome, R_4 et R_5 représentent ensemble également une chaîne alcoylène avec 4 ou 5 membres de chaîne, éventuellement interrompue par O ou NR_6, et R_6 représente un alcoyle en C_1-C_4, sous forme de leurs sels d'addition d'acides et sous forme de bases libres, caractérisé en ce que

a) on fait réagir un composé de formule II



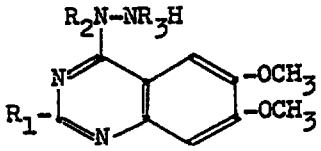
(II)

avec un semi-carbazide de formule III

$$HNR_2-NR_3-CO-NR_4R_5 \qquad (III)$$

ou en ce que

b) on fait réagir un composé de formule IV



(IV)

avec un isocyanate de formule V

$$OCN-R_5 \qquad (V)$$

ou en ce que

c) on fait réagir un composé de formule IV avec un chlorure de carbamoyle de formule VI

$$R'_4R'_5-N-COCl \qquad (VI)$$

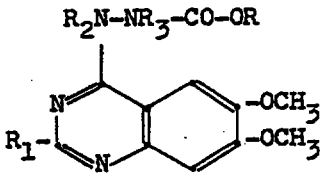
ou en ce que

d) on fait réagir un composé de formule IV avec un ester d'acide carbaminique de formule VII

$$R_4R_5-N-COOR \qquad (VII)$$

ou en ce que

e) on fait réagir un composé de formule VIII



(VIII)

avec une amine primaire ou secondaire de formule IX

$$HNR_4R_5 \qquad (IX)$$

et en ce que, si on le désire, on transforme des sels obtenus selon a) à e) en bases libres ou en sels d'autres acides, des bases libres obtenues en premier en sels d'addition d'acides.

* C L M S *