



Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes
zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

206 996

Int.Cl.³

3(51) C 07 D487/04

IT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

WP C 07 D/ 2370 083

(22) 27.01.82

(44) 15.02.84

AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN DER DDR; DD;
KOTTKE, KARL, DR. RER. NAT.; KUEHMSTEDT, HANS, PROF. DR. SC. NAT.;
LANDMANN, HELLMUT, DR. SC. MED. DIPL.-BIOL.; WEHLAN, HELMUT, DR. RER. NAT. DIPL.-CHEM.; DD;
siehe (72)
INSTITUT FUER WIRKSTOFFFORSCHUNG DER ADW 1136 BERLIN ALFRED-KOWALKE-STRASSE 4

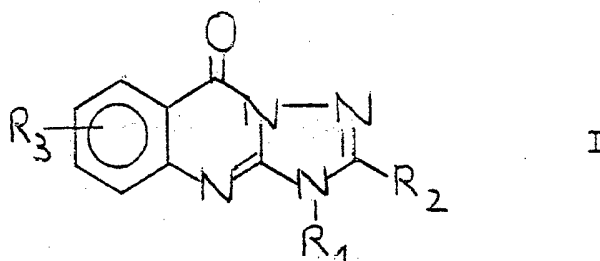
VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON SUBSTITUIERTEN 9H-9-OXO-S-TRIAZOLO(5,1-B)CHINAZOLINEN

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung neuer Heterocyclen der Formel I, erfindungsgemäß erhaltenen 9H-9-Oxo-s-triazolo(5,1-b)chinazoline der Formel I, in der R₁ = I, substituiertes Aryl R₂ = H, Alkyl, substituiertes Alkyl, Aryl, substituiertes Aryl R₃ = H, Halogen leuten, werden durch Umsetzung von 2,3-Diamino-3,4-dihydrochinazolin-4-onen mit irderivaten erhalten. Die neuen Verbindungen I besitzen antihistaminische, antirheumatische, retische oder antihypertonische Eigenschaften. Anwendungsgebiet ist die pharmazeutische ustrie. Formel I

Verfahren zur Herstellung von substituierten 9H-9-Oxo-s-triazolo(5,1-b)chinazolinen

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von substituierten 9H-9-Oxo-s-triazolo(5,1-b)chinazolinen der allgemeinen Formel I,



in der R_1 =Aryl, substituiertes Aryl

R_2 =H, Alkyl, substituiertes Alkyl, Aryl, substituiertes Aryl

R_3 =H, Halogen

bedeuten.

Unter diesen Triazolochinazolinonen gibt es Verbindungen, die antianaphylaktische, antirheumatische, diuretische oder antihypertonische Eigenschaften aufweisen.

Die Erfindung ist in der pharmazeutischen Industrie anwendbar.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

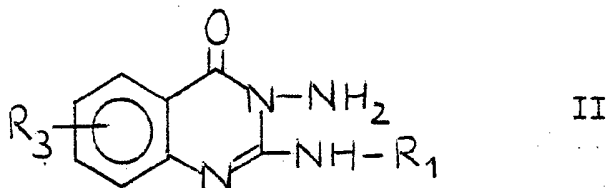
Es ist bekannt, daß 1,2-Diaminoheterocyclen mit verschiedenen Agenzien unter Angliederung eines 1,2,4-Triazolringes reagieren (Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, B, X/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1967; S. Patai, The Chemistry of amidines and imidates, K.M. Watson und D.G. Neilson, John Wiley & Sons; 1975; London, New York, Sydney, Toronto). Solche Agenzien sind unsubstituierte bzw. substituierte Carbonsäuren und Carbonsäurederivate, wie Ester, Dicarbonsäureester, Halogenacyane, Phosgen, Thiophosgen, Cyansäureester, Isocyanate, Isothiocyanate, Harnstoff, CS_2 und Säureanhydride (Houben-Weyl, loc. cit.; DD-WP 139 715; K. Kottke und H. Kühmstedt Pharmazie 33 19, 124, 125, 462, 507 (1978); 35, 800 (1980)). Umfangreiche Literatur über die Darstellung von Triazolochinazolinen bzw. Triazolochinazolinonen und ihre pharmakologischen Wirkungen sind in den Patentschriften DD-WP 139 715 und WP 007 D 229 905/0 enthalten (vergl. Talukdar, P.B., Sengupta, S.K. und A.K. Datta, Indien J. Chem. 19 B, 638 (1980)). Über die Bedeutung von Chinazolinon-Derivaten in der Arzneimittelforschung ist in der Literatur berichtet worden (S. John, Pharmazie 36, 583 (1981)). Über die Darstellung und die pharmakologische Wirkung von substituierten 9H-9-Oxo-s-triazolo(5,1-b)chinazolinen ist bisher nichts bekannt.

Ziel der Erfindung

Es ist das Ziel der Erfindung, neue, biologisch aktive Heterocyklen bereitzustellen, die als Blutdrucksenker, Antihistaminika und als Thrombocytenaggregationshemmer wirken.

Darlegung des Wesens der Erfindung

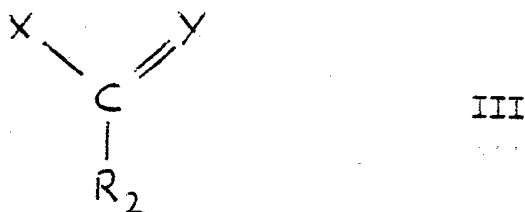
Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung von substituierten 9H-9-Oxo-s-triazolo-(5,1-b)chinazolinen zu entwickeln. Die Aufgabe wurde so gelöst, daß 2,3-Diamino-3,4-dihydrochinazolin-4-one der Formel II,



in der R_1 =Aryl, substituiertes Aryl

R_3 =H, Halogen

bedeuten, mit ggf. aktivierten Säurederivaten der Formel III,



wobei x,y,R₂

	x	y	R ₂
$C_nH_{2n+1}COOH$ n=0 bis 3	OH;	O;	Alkyl, Halogen- alkyl
$C_nH_{2n+1}COX$	Halogen;	O;	Alkyl, Halogen- alkyl, Aryl
Essigsäureanhydrid	OOC-CH ₃ ;	O;	CH ₃
Aldehyde	H;	O;	Alkyl, Aryl
Isothiocyanate	(X, R ₂)=S;	y=Aryl(Alkyl)-N=	
Isocyanate	(X, R ₂)=O;	y=Aryl-N=	

bedeuten, unter oxidativer Cyclisierung bzw. unter Schmelzbedingungen oder in organischen Lösungsmitteln, vorzugsweise unter Rückflußbedingungen, umgesetzt werden:

Die Erfindung soll anhand von Ausführungsbeispielen näher erläutert werden.

Ausführungsbeispiele (vgl. Tabelle)

1. Reaktion von II mit $C_nH_{2n+1}COOH$ (n=0 bis 3) zu I $R_2=$
Alkyl

Eine gegebene Menge II wird mit Ameisensäure, Essigsäure oder Propionsäure im Überschuß unter Rückfluß 3 h zum Sieden erhitzt. Danach wird der Reaktionsansatz in Eiswasser gegeben und die ausgefallene Substanz abgesaugt.

2. Reaktion von II mit $C_nH_{2n+1}COX$ zu I $R_2=$ Alkyl, substitu-
iertes Alkyl

0,01 Mol II wird mit 0,01 Mol Säurehalogenid in 20 - 30 ml der entsprechenden Alkansäure (z.B. Propionylchlorid in Propionsäure) 3 h unter Rückfluß umgesetzt. Aufarbeitung wie unter 1.

3. Reaktion von II mit Essigsäureanhydrid zu II $R_2=CH_3$

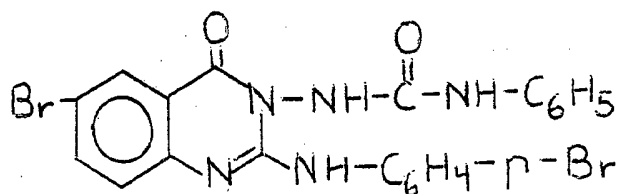
Eine gegebene Menge II wird mit Essigsäureanhydrid wenig überschichtet und 5 h im Wasserbad erhitzt. Zum Reaktionsansatz wird Methanol gegeben, das entstehende Methylacetat verdunstet, die Substanz wird mit Wasser gewaschen.

4. Reaktion der Hydrazone von II mit Bleitetraacetat
zu I, $R_2=$ Alkyl

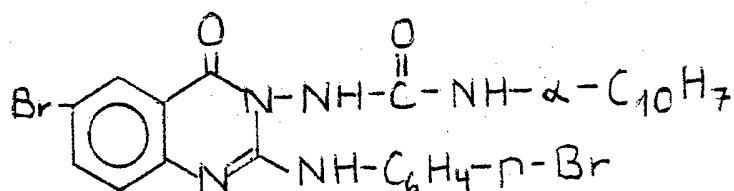
0,01 Mol Hydrazone wird in wasserfreier Essigsäure gelöst und mit 0,015 Mol Bleitetraacetat versetzt. Beim Abkühlen kristallisieren die Verbindungen I, $R_2=$ Alkyl, Aryl aus.

5. Reaktion von II mit Isothiocyanaten bzw. Isocyanaten
zu Semithiocarbazid- und Semicarbazidderivaten

- a) Äquimolekulare Mengen II und Isothiocyanat werden in Ethanol 1 h unter Rückfluß umgesetzt.
- b) Äquimolekulare Mengen II und Isocyanat werden in Benzen 1 h unter Rückfluß umgesetzt. Die Substanzen fallen aus.



Ausbeute 67 %; Schmb. 264-268 (n-Butanol);
N ber. 13,23 gef. N 12,96; $C_{21}H_{15}Br_2N_5O_2$ (529,2)



Ausbeute 85%; Schmb. 214-219 (n-Butanol);
N ber. 12,09 N gef. 12,33; $C_{25}H_{17}Br_2N_5O_2$ (579,3)

Tabelle: 9H-9-Oxo-s-triazolo(5,1-b)chinazoline I

R ₁	R ₂	R ₃	Ausbeute %	Schmelzbereich (oC, n-Butanol)	Summenformel Molmasse	N % ber/gef
p-Cl-C ₆ H ₄	H	H	95	292-294	C ₁₅ H ₉ Cl N ₄ O 296,6	18,88 19,16
p-Cl-C ₆ H ₄	CH ₃	H	98	268-271	C ₁₆ H ₁₁ Cl N ₄ O 310,6	18,02 17,72
	H		92	222-227	C ₁₅ H ₈ Br ₂ N ₄ O 420,0	13,33 13,16
p-Br-C ₆ H ₄	CH ₃	7-Br	74	188-193	C ₁₆ H ₁₀ Br ₂ N ₄ O 434,1	12,91 13,02

Fortsetzung der Tabelle

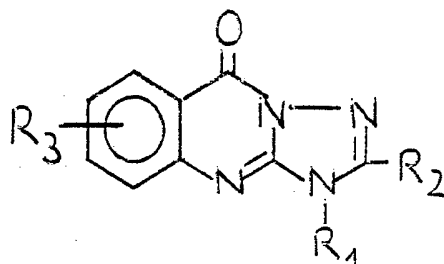
R ₁	R ₂	R ₃	Ausbeute %	Schmelzbereich (°C, n-Butanol)	Summenformel Molmasse	N % ber/gef
p-Cl-C ₆ H ₄	H	7-Br	91	242-247(a)	C ₁₄ H ₈ BrClN ₄ O 363,6	15,50 15,72
	CH ₃		74	250-256(a)	C ₁₆ H ₁₀ BrClN ₄ O 389,6	14,38 14,55
	C ₂ H ₅		61	221-227(b)	C ₁₇ H ₁₂ BrClN ₄ O 403,7	13,88 14,45
	n-C ₄ H ₉		76	170-175(b)	C ₁₉ H ₁₆ BrClN ₄ O 431,7	12,98 13,15
m-Cl-C ₆ H ₄	H		90	224-226(a)	C ₁₅ H ₈ BrClN ₄ O 375,6	C 47,96 N 2,15 47,80 2,60 N 14,92 15,27

a) n-Butanol

b) Eisessig

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von substituierten 9H-9-Oxo-s-triazolo(5,1-b)chinazolinen der Formel I,



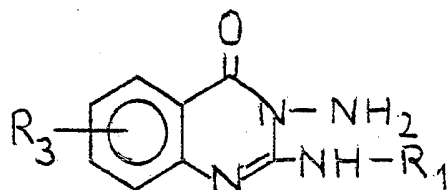
I

in der R_1 = Aryl, substituiertes Aryl

R_2 = H, Alkyl, substituiertes Alkyl, Aryl, substituiertes Aryl

R_3 = H, Halogen

bedeuten, dadurch gekennzeichnet, daß 2,3-Digmino-3,4-dihydrochinazolin-4-one der Formel II,

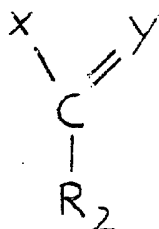


II

in der R_1 = Aryl, substituiertes Aryl

R_3 = H, Halogen

bedeuten, mit Säurederivaten der Formel III,



III

in der x, y, R_2

	x	y	R ₂
C _n H _{2n+1} COOH n=0...3	OH;	0;	Alkyl, Halo- genalkyl
C _n H _{2n+1} COX	Halogen;	0;	Alkyl, Halo- genalkyl, Aryl
Essigsäurean- hydrid	OOC-CH ₃ ;	0;	CH ₃
Aldehyde	H;	0;	Alkyl, Aryl
Isothiocyanate		Aryl(Alkyl)-N=;	(X, R ₂)=S
Isocyanate		Aryl-N=;	(X; R ₂)=O

bedeuten, umgesetzt werden.

2. Verfahren nach Punkt 1 dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung von Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III unter den Bedingungen der oxidativen Cyclisierung, unter Schmelzbedingungen oder in organischen Lösungsmitteln, vorzugsweise unter Rückflußbedingungen, vorgenommen wird.