

(19) DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK

PATENTSCHRIFT



Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes
zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

1585 49

Int.Cl.³

3(51) C 07 D487/04

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 D/ 2299 050

(22) 13.05.81

(44) 19.01.83

- (71) AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN DER DDR, BERLIN;DD;
(72) KOTTKE, KARL,DR. RER. NAT.;KUEHMSTEDT, HANS,PROF. DR. SC. NAT.;
HAGEN, VOLKER,DR. RER. NAT. DIPL.-CHEM.;RENNER, HELGA,DR. RER. NAT. DIPL.-BIOL.;DD;
SCHNITZLER, STEPHAN,DR. SC. MED.;DD;
(73) siehe (72)
(74) ADW DER DDR, WIRKSTOFFFORSCHUNG, 1136 BERLIN, ALFRED-KOWALKE-STR. 4

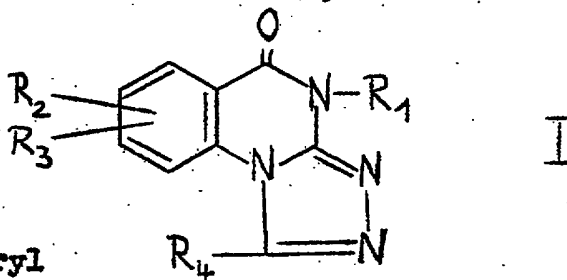
(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 1,4,7,9-VERSCHIEDEN SUBSTITUIERTEN
4,5-DIHYDRO-S-TRIAZOLO(4,3-A)CHINAZOLIN-5-ONEN

(57) Die Erfindung bezieht sich auf die PS DD-WP 139715 und betrifft ein Verfahren zur Herstellung der obengenannten Verbindungen der allgemeinen Formel I und II. Das Ziel ist es, biologisch aktive 1,4,7,9-verschieden substituierte 4,5-Dihydro-s-triazolo(4,3-a)chinazolin-5-one herzustellen. Erfindungsgemäß werden die Verbindungen hergestellt, indem man substituierte 2-Hydrazino-3,4-dihydro-chinazolin-4-one mit gegebenenfalls aktivierten Säurederivaten unter oxydativer Cyclisierung bzw. unter Schmelzbedingungen oder in organischen Lösungsmitteln umsetzt. Die Verbindungen von der allgemeinen Formel I, II und deren Zwischenprodukte sind mögliche Diuretika und Antianaphylaktika. Anwendungsgebiet der Erfindung ist die pharmazeutische Industrie.

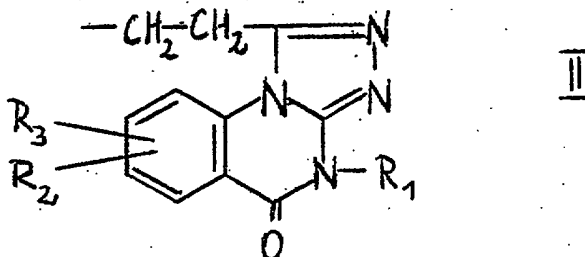
Verfahren zur Herstellung von 1,4,7,9-verschieden substituierten 4,5-Dihydro-s-triazolo(4,3-a)chinazolin-5-onen

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 1,4,7,9-verschieden substituierten 4,5-Dihydro-s-triazolo(4,3-a)chinazolin-5-onen der Formel I, in der



- R_1 = H, Alkyl, Aryl
 R_2, R_3 = H, Alkyl, Halogen, SH, OH, O-alkyl, S-alkyl
 R_4 = H, Alkyl, Halogenalkyl, OH, SH, O-alkyl, S-alkyl, SO_2 -alkyl, NH_2 , SCN, Aryl, $(CH_2)_n$ -COO-alkyl ($n = 0 \dots 2$) sowie II



bedeuten.

Unter diesen Verbindungen gibt es solche mit diuretischen und antianaphylaktischen Eigenschaften. Die Erfindung ist in der Pharmazeutischen Industrie anwendbar.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

4,5-Dihydro-s-triazolo(4,3-a)chinazolin-5-one werden herge-

stellt, indem man 2-Hydrazino-3,4-dihydrochinazolin-4-one mit gegebenenfalls aktivierten Säurederivaten unter oxydativer Cyclisierung bzw. Schmelzbedingungen oder in organischen Lösungsmitteln umsetzt (DD-WP 139 715).

Es ist allgemein bekannt, daß heterocyclische Hydrazinoverbindungen, deren Hydrazinogruppe in Nachbarschaft zum Ringstickstoffatom steht, mit Bromcyan, Thiophosgen, Phenylcyansäureestern, Dicarbonsäurediestern, halogensubstituierten Carbonsäurehalogeniden und Carbonsäuren unter Angliederung eines 1,2,4,-Triazolringes reagieren (Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, B.X/2, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1967;

Ger.Offen. 2 444 510, C.A. 78, 159695 n (1973);

Ger.Offen. 2 220 694, C.A. 78, 84418 p (1973);

Ger.Offen. 2220 716, C.A. 78, 29844 z (1973);

Ger. Offen. 2 220 612, C.A. 78, 29839 b (1973);

U.S. 4 141 902, C.A. 91, 5253 g (1979);

Japan Kokai 74 134 639, C.A. 82, 171102 g (1975);

DD-WP 1 26 390, vergl. Westphal, G. und Mitarb.

Pharmazie 32, 687 (1977)).

Dicarbonsäurediester können mit Hydrazinoheterocyclen auch heterocyclisch bisubstituierte Alkanderivate ergeben (Potts, K.T. und H.R. Burton, J. org. Chemistry 31, 251 (1966); Westphal, G. und Mitarb. loc. cit.).

Carbonsäuren können mit Hydrazinoheterocyclen auch zu den entsprechenden Acylderivaten reagieren (Birrr, E. und W. Walther, Chem. Ber. 86, 1401 (1953); Potts, K. T. und E. G. Brügel, J.org. Chemistry 35, 3448 (1970)).

Hydroxytriazoloheterocyclen lassen sich durch Oxidation von Triazoloheterocyclen mit Selendioxid in Nitrobenzol gewinnen (Iwao, M. und T. Kuraishi, J. Heterocycl. Chem. 13, 639 (1976)).

Es ist allgemein bekannt, Alkylmercaptoverbindungen von Heterocyclen ohne Entschwefelung zu Sulfonen zu oxidieren (Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, B. IX, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1955 ; Postowski, I. Ja. und Mitarb. Chem. pharmaz. Journal (Russ.) 1980, 50).

Inzwischen wurde über einige 2-Alkylsulfonyl-3-d-naphthyl-3,4-dihydrochinazolin-4-one berichtet (Rao, R. P., B. Sharma und N. Zaidi, Acta Ciencia Indica 4, 254 (1978)).

Auch ist bekannt, daß 2-Hydrazino-3-amino-3,4-dihydrochinazolin-4-one mit 1,2-Diketonen zu Tetrazepinochinazolin-4-on-Derivaten reagieren (Singh, V. K. und K. C. Joshi, J. Indian chem. Soc. 55, 928 (1978) ; vergl. Gupta, C. N., A. P. Bhaduri und N. M. Khanna, J. med. Chem. 11, 392 (1968)). Sie sollen ZNS-Wirkungen haben.

4-unsubstituierte 4,5-Dihydro-s-triazolo(4,3-a)chinazolin-5-one, aus dem 2-Hydrazino-3,4-dihydrochinazolin-4-on mit verschiedenen Agenzien hergestellt, sind Stabilisatoren für photographische Emulsionen (Brit. P. 874 204). Über Tetrazolo(1,5-a)chinazolin-5-one ist in neuerer Zeit viel berichtet worden. Sie sollen bronchodilatorisch, antianaphylaktisch, fungicid, bactericid, antiinflammatorisch und analgetisch wirken

(Ger. Offen. 2 539 396, C.A. 85, 5681 n (1976);

Japan Kokai 78 37 695, C.A. 89, 146 922 m (1978);

U.S. 4 085 213 , C.A. 89, 197 582 h (1978);

U.S. 4 085 212 , C.A. 89, 197 583 j (1978);

Japan Kokai 77 23 097 , C.A. 88, 70478 c (1978);

Japan Kokai 78 12 893 , C.A. 89, 43477 r (1978).

Ferner sind in neuerer Zeit eine Reihe antihypertonisch und antirheumatisch wirkende Triazolochinazoline und zu den Verbindungen der allgemeinen Formel I isomere, aber anders anellierte Triazolochinazolone hergestellt

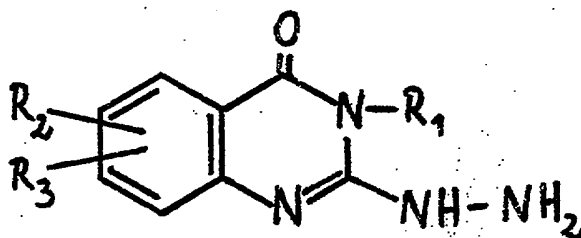
worden (Enany, M.El und S.Botrom, Pharmazie 36, 62 (1981);
 Leistner, S. und G. Wagner, Pharmazie 35, 582 (1980);
 Japan Kokai 76 100 098 , C.A. 86, 121 364 j (1977);
 U.S. 3 850 932 , C.A. 82, 140 175 d (1975);
 Wagner, E.R., J.org.Chemistry 38, 2976 (1973);
 Twomey, D.Proc.R.Ir.Acand.76, 79 (1976), C.A.85, 46579d(1976);
 Sutherland, D.R. und G.Tennant, J.chem.Soc.Perkin Trans
4, 534 (1974);
 Ger.Offen. 2508 333, C.A. 83, 206322 d (1975)).
 4-Aryl-4,5-dihydro-s-triazolo(4,3-a)chinazolin-5-one
 zeigen allerdings bei nicht eindeutiger Dosis-Wirkungs-
 relation diuretische und antianaphylaktische Wirkungen
 (Göres, E. und Mitarb., Pharmazie 34, 330 (1979); Renner,
 H. und Mitarb., Pharmazie 35, 802 (1980)).

Ziel der Erfindung

Das Ziel der Erfindung ist, biologisch aktive 1,4,7,9
 verschieden substituierte 4,5-Dihydro-s-triazolo(4,3-a)
 chinazolin-5-one (I) und Verbindungen der allgemeinen
 Formel (II) herzustellen.

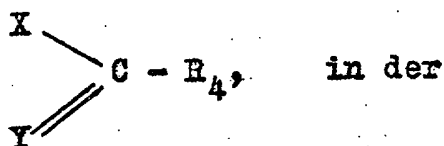
Darlegung des Wesens der Erfindung

Erfindungsgemäß werden Verbindungen der Formel I und II
 hergestellt, indem man 2-Hydrazino-3,4-dihydrochinazolin
 -4-one der allgemeinen Formel III,



III

in der R_1 = H, Alkyl, Aryl (substituiert)
 R_2, R_3 = H, Halogen, Alkyl, OH, SH, O-alkyl, S-alkyl
 bedeuten, mit ggf. aktivierten Säurederivaten der Formel



$\text{x} = \text{H}, \text{OH}, \text{Halogen}, \text{O-alkyl}, \text{OOC-CH}_3, \text{NH}_2$

$\text{y} = \text{O}, \text{S}, (\text{OC}_2\text{H}_5)_2, \text{Aryl-N=},$

$\text{R}_4 = \text{H}, \text{Alkyl}, \text{Aryl}, \text{O-alkyl}, (\text{CH}_2)_n - \text{COO-alkyl} \ (n = 0 \dots 2),$
 Halogen, Halogenalkyl, NH_2 und

$(\text{x}, \text{R}_4) = \text{O}, \text{S}$

bedeuten, unter Schmelzbedingungen bzw. oxidativer Cyclisierung oder in organischen Lösungsmitteln, vorzugsweise unter Rückflußbedingungen, umgesetzt. Die Verbindungen (I, $\text{R}_4 = \text{Alkyl}$) können durch Umsetzung der Verbindungen III mit Carbonsäuren ($\text{C}_n\text{H}_{2n+1}\text{COOH}$; $n = 0 \dots 2$) unter Rückflußbedingungen erhalten werden (Tab. 1, 2). Mit Buttersäure und Valeriansäure unter Rückflußbedingungen werden aus den Verbindungen III nur die entsprechenden 2-Acylhydrazino-3-aryl-3,4,-dihydrochinazolin-4-one erhalten (Tab. 3). Sehr schnell, bei sehr guten Ausbeuten, verläuft die Umsetzung der Verbindungen III mit Säurehalogeniden ($\text{C}_n\text{H}_{2n+1}\text{COCl}$) in den entsprechenden Säuren als

Lösungsmittel unter Rückfluß (z.B. Buttersäurechlorid in Buttersäure) zu den Verbindungen ($I, R_4 = \text{Alkyl}$, Tab. 2,4). Halogensubstituierte Carbonsäurehalogenide können mit den Verbindungen III in den entsprechenden unsubstituierten Carbonsäuren (z.B. 2-Chlorpropionsäurechlorid in Propionsäure) als Lösungsmittel unter Rückfluß zu den Verbindungen ($I, R_4 = \text{Halogenalkyl}$, Tab. 2,4) umgesetzt werden. Die halogensubstituierten Carbonsäurehalogenide reagieren schneller als die unsubstituierten Carbonsäuren mit den Verbindungen III; Umacylierungen finden nicht statt, Substanzgemische werden nicht erhalten.

Die Verbindungen vom Typ ($I, R_4 = \text{SH}$) können in Tetrahydrofuran mit Thiophosgen aus den Verbindungen III in sehr schneller Reaktionsfolge, bei sehr guten Ausbeuten erhalten werden (Tab. 1,2).

Wie in der Haupterfindung beschrieben, werden die Verbindungen ($I, R_4 = \text{alkyl}$) synthetisiert (Tab. 1,5).

Die Verbindungen ($I, R_4 = -\text{SO}_2\text{-alkyl}$) werden durch Oxidation der Verbindungen ($I, R_4 = \text{S-alkyl}$) mit H_2O_2 oder KMnO_4 in Eisessig bei Wasserbadtemperatur dargestellt (Tab. 6).

Mit sehr guten Ausbeuten verläuft die Reaktion der Verbindungen III mit Bromcyan in Methanol unter Rückfluß zu den Verbindungen vom Typ ($I, R_4 = \text{NH}_2$).

Dicarbonsäuredialkylester ($x = \text{O-alkyl}; y = \text{O}; R_4 = (\text{CH}_2)_n\text{-COO-alkyl}; n = 0-2$) zeigen bei der Reaktion mit den Verbindungen III im Überschuß unter Rückfluß ein unterschiedliches Verhalten.

Bei der Umsetzung von Oxalsäurediethylester bzw. Malonsäurediethylester mit den Verbindungen III entstehen wie in der Haupterfindung angegeben ausschließlich die Verbindungen ($I, R_4 = \text{COOC}_2\text{H}_5$ bzw. $R_4 = \text{CH}_2\text{-COOC}_2\text{H}_5$, Tab. 1,2,7). Bei der Reaktion der Verbindungen III mit Bernsteinsäurediethylester entstehen je nach o-, m-, p-Substitution am Arylrest R_1 Verbindungen vom Typ ($I, R_4 = (\text{CH}_2)_2\text{-COOC}_2\text{H}_5$)

- 7 -

bzw. Verbindungen vom Typ II (Tab. 8).

Die in Tab. 9 aufgeführten Verbindungen ($x, R_4 = S; y = \text{Aryl}; N =$) werden, wie in der Haupterfindung beschrieben, erhalten. Sie können, wie in der Haupterfindung angegeben, thermisch in die Verbindungen ($I, R_4 = SH$) überführt werden. Die entsprechenden Semicarbazidderivate ($x, R_4 = O; y = \text{Aryl}; N =$) werden durch Umsetzung der Verbindungen III mit Arylisocyanaten in Benzen als Lösungsmittel unter Rückfluß dargestellt (Tab. 9). Die Semicarbazidderivate lassen sich dagegen nicht thermisch in die Verbindungen ($I, R_4 = OH$) umsetzen.

Die Tabellen 10 und 11 enthalten die Strukturen, die entweder mit der aktiven oder der passiven kutanen Anaphylaxie bei Ratten geprüft wurden. Es ist abzuleiten, daß sowohl bei lokaler (PCA) als auch bei oraler Applikation (ACA) bei einigen Vertretern deutliche anti-anaphylaktische Effekte nachzuweisen sind, wenngleich sich aus den bisherigen Ergebnissen ganz offenbar keine Struktur-Wirkungs-Beziehungen ableiten lassen.

- 8 -

Ausführungsbeispiele

1. Reaktion der Hydrazinoverbindungen (III) mit Carbonsäuren

5 g Hydrazinoderivat (III) werden mit 30 ml Carbonsäure ($C_nH_{2n+1}COOH$; $n=0-4$) 5 h unter Rückfluß erhitzt. Danach wird die Reaktionslösung mit Eiswasser verdünnt, der Niederschlag abgesaugt und getrocknet. Mit Ameisensäure, Essigsäure und Propionsäure entstehen die Verbindungen ($I, R_4 = \text{Alkyl}$) in Tab. 1, 2, und 4. Bei Reaktion mit Buttersäure und Valeriansäure entstehen die Verbindungen in Tab. 3.

2. Umsetzung der Hydrazinoverbindungen (III) mit Arylhalogeniden in den entsprechenden Carbonsäuren

0,01 Mol Hydrazinoderivat (III) werden in 10 ml Carbonsäure ($C_nH_{2n+1}COOH$; $n=1-4$) gelöst und mit 0,01 Mol Carbonsäurechlorid versetzt (z.B. 10 ml Valeriansäure und 0,6 g Valeriansäurechlorid). Das Reaktionsgemisch wird 1 h unter Rückfluß erhitzt und danach in Eiswasser gegeben. Die ausgefallene Substanz wird abgesaugt, getrocknet und umkristallisiert (Tab. 2, 4; $I, R_4 = \text{Alkyl, Halogenalkyl}$).

3. Reaktion der Hydrazinoderivate (III) mit Thiophosgen

0,01 Mol III werden fein zerrieben, in 20 ml heißen Tetrahydrofuran gelöst bzw. suspendiert und zu einer unter Rückfluß befindlichen Lösung aus 0,83 ml Thiophosgen in 20 ml Tetrahydrofuran gegeben. Die zunächst klare, rote Lösung beginnt zu sieden, und nach ca. 10 Minuten fällt das Mercaptan aus. ($I, R_4 = SH$; Tab. 1, 2).

4. Oxidation der Thioether ($I, R_4 = S\text{-alkyl}$) zu Sulfonen
($I, R_4 = SO_2\text{-alkyl}$)

- a.) 0,16 Mol Thioether (Tab. 5) werden in 100 ml Eisessig suspendiert bzw. gelöst. 20 ml H_2O_2 werden hinzugegeben, und das Reaktionsgemisch wird 4 h unter Rückfluß im Wasserbad erhitzt. Beim Abkühlen der Reaktionslösung fallen die Verbindungen ($I, R_4 = SO_2\text{-alkyl}$) aus (Tab. 6).
- b.) 0,16 Mol Thioether werden in 100 ml Eisessig gelöst bzw. suspendiert, 0,5 g $KMnO_4$ werden hinzugegeben, und das Reaktionsgemisch wird 2 h geschüttelt. Die Reaktionslösung wird mit 50 ml Wasser verdünnt und anschließend mit Natriumhydrogensulfitlösung entfärbt. Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, getrocknet und umkristallisiert.

5. Reaktion der Hydrazinoderivate (III) mit Bromcyan

0,01 Mol III werden fein zerrieben und in 50 ml Methanol gelöst bzw. suspendiert. Zu dieser Mischung gibt man 1,1 g Bromcyan und läßt 1 h bei Zimmertemperatur stehen. Danach wird unter Rückfluß 6 h auf dem Wasserbad erhitzt. Die erkaltete Reaktionslösung wird mit Natriumcarbonatlösung neutralisiert, die ausgefallene Substanz ($I, R_4 = NH_2$) abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und umkristallisiert (Tab. 1).

6. Reaktion der Hydrazinoderivate (III) mit Dicarbonsäuredialkylester

- a.) 0,01 Mol Hydrazinoderivat (III) werden mit wenig Oxalsäurediethylester bzw. Malonsäurediethylester überschichtet und im Metallbad bei $180^\circ C$ 5 h unter Rückfluß erhitzt. Danach gibt man zum Reaktionsgemisch die gleiche Menge Methanol und saugt die ausgefallenen Verbindungen ab. Sie werden mit

Methanol gewaschen, getrocknet und umkristallisiert.
Es entstehen ausschließlich die Verbindungen
(I, $R_4 = (CH_2)_n - COO - \text{alkyl}$; $n = 0, 1$; Tab. 1, 2, 7).

b.) 0,01 Mol Hydrazinoderivat (III) werden mit wenig
Bernsteinsäurediethylester überschichtet und, wie unter
a.) beschrieben, umgesetzt. Danach wird die
Reaktionslösung auf $-20^\circ C$ abgekühlt und der aus-
gefallene Niederschlag 1 abgesaugt. Das Filtrat
wird mit Methanol verdünnt und es bildet sich der
Niederschlag 2 (Tab. 8). Bei o-Substitution am Aryl-
rest R_1 der Verbindungen III entstehen ausschließlich
die Verbindungen (II).

Bei m-Substitution am Arylrest R_1 der Verbindungen III
entstehen ausschließlich die Verbindungen
(I, $R_4 = CH_2 - CH_2 - COO - \text{alkyl}$).

Bei p-Substitution am Arylrest R_1 der Verbindungen III
besteht der Niederschlag 1 aus den Verbindungen
(I, $(CH_2)_2 - COO - \text{alkyl}$) und der Niederschlag 2 aus den
Verbindungen II.

7. Umsetzung der Hydrazinoderivate (III) mit Arylisocyanaten

0,01 Mol Hydrazinoderivat (III) werden mit 0,01 Mol Aryl-
isocyanat in 20 - 30 ml Benzen 1 h unter Rückfluß erhitzt.
Nach dem Abkühlen der Reaktionslösung wird die ausgefallene
Substanz abgesaugt, getrocknet und umkristallisiert (Tab. 9)

8. Testungen auf antianaphylaktische Wirkungen

a.) Passive kutane Anaphylaxie (PCA)

Alle Versuche wurden an weiblichen, 150-200 g schweren Wistarratten vorgenommen. Die PCA erfolgte nach Ovary (Ovary, Z., *Methods med. Res.* 10, 158 (1964) mit Antiseren, die durch Immunisierung von Ratten mit Ovalbumin und Bordetella-pertussis-Vakzine als Adjuvans gewonnen wurden (nach Mota, I., *Immunology* 7, 681 (1964)).

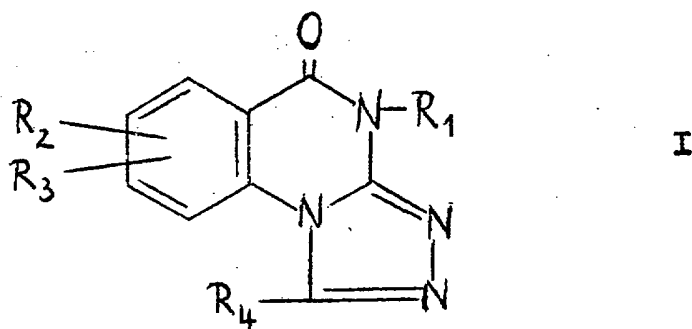
Die passive Sensibilisierung erfolgte mit einer Antiserumkonzentration, die bei Kontrolltieren nach einer Latenzzeit von 48 h einen Farbfleck von 12 bis 15 mm Durchmesser ergab. Antigen und Testsubstanz wurden zusammen i.c. appliziert. Nach einer Reaktionszeit von 30 min wurden die Tiere getötet und die Farbflecke vermessen. Eine eventuelle Hemmwirkung wurde an jeweils 6 Ratten geprüft.

b.) Aktive kutane Anaphylaxie (ACA)

Es wurde eine von Herzig und Mitarb. (Herzig, D.J., P.R. Schumann, E.J. Kusner, L. Robichaud, R.E. Giles, B. Dubnick, M.v. Strandtmann, S. Klutchko, M.P. Cohen und J. Shavel jr., in *Immunopharmacology*, M.E. Rosenthale und H.C. Mansman (Hrsg.), Spectrum Publ., S. 103, New York-Toronto-London-Sydney 1975) beschriebene Methode geringfügig modifiziert. Am 14. d. nach Immunisierung nach Immunisierung erhielten die Ratten Evans blue i.v. und unmittelbar danach an drei Stellen auf einer Seite des rasierten Rückens jeweils 5 µg Ovalbumin i.c. injiziert. Nach 20 min wurde die zu testende Substanz oral appliziert. Nach 30 min erfolgte die Antigeninjektion auf der kontralateralen Seite des Rückens, so daß nach weiteren 20 min Kontroll- und Testflecke direkt verglichen werden konnten.

Erfindungsanspruch

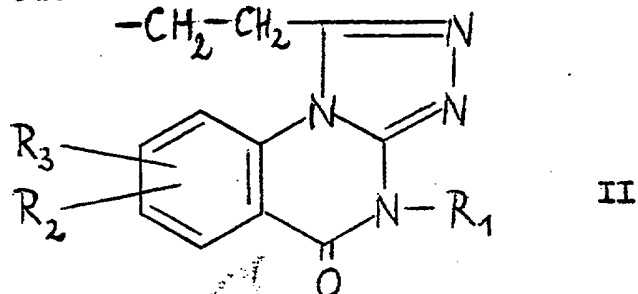
Verfahren zur Herstellung von 1,4,7,9-verschieden substituierten 4,5-Dihydro-s-triazolo(4,3-a)chinazolin-5-onen der Formel I, in der



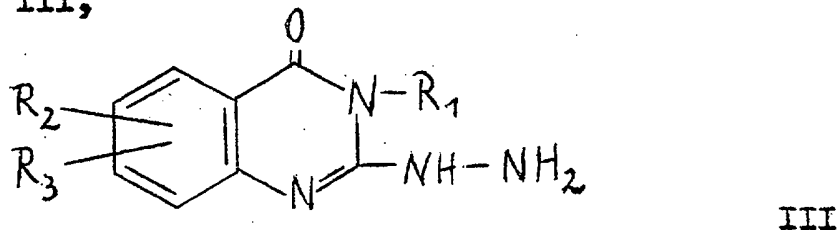
R_1 = H, Alkyl, Aryl

R_2, R_3 = H, Alkyl, Halogen, OH, SH, O-alkyl, S-alkyl

R_4 = H, Alkyl, Halogenalkyl, OH, SH, O-alkyl, S-alkyl, SO_2 -alkyl, NH_2 , SCN, Aryl, $(CH_2)_n - COO - alkyl$ ($n = 0 \dots 2$) oder den Rest II



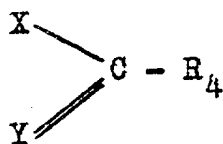
bedeuten, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel III,



in der R_1 = H, Alkyl, Aryl,

R_2, R_3 = H, Halogen, Alkyl, OH, SH, O-alkyl, S-alkyl

bedeuten, mit Derivaten der Formel



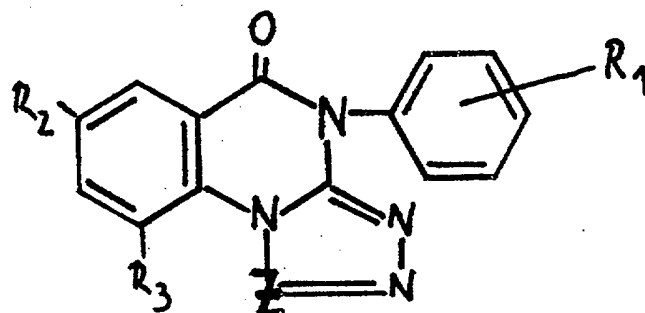
worin X, Y, R₄ die nachstehend genannte Bedeutung haben,

Beispiel	X	Y	R ₄
Ameisensäure	OH	O	H
Orthoameisenester	OC ₂ H ₅	(OC ₂ H ₅) ₂	H
Essigsäureanhydrid	OOC-CH ₃	O	CH ₃
Acetaldehyd	H	O	CH ₃
Acetylchlorid	Cl	O	CH ₃
Benzoylchlorid	Cl	O	C ₆ H ₅
Benzaldehyd	H	O	C ₆ H ₅
Harnstoff	NH ₂	O	NH ₂
Chlorameisensäure- ester	Cl	O	O-alkyl
Schwefelkohlenstoff	(X, R ₄) = S	S	
Phenylsenföhl	(X, R ₄) = S	C ₆ H ₅ -N==	
Dicarbonsäureester	O-alkyl	O	(CH ₂) _n -COO-alkyl (n = 0...2)
Carbonsäuren	OH	O	Alkyl
CnH _{2n+1} COOH (n = 0...3)			
Carbonsäurehalogenide	Cl	O	Alkyl, Halogen- alkyl
CnH _{2n+1} COCl (n = 0...3)			
Thiophosgen	Cl	S	Cl
Halogencyan	Halogen	(Y, R ₄)	
Arylisocyanate	(X, R ₄) = O	Aryl-N=	
Arylisothiocyanate	(X, R ₄) = S	Aryl-N=	

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

Hierzu 13 Seiten Tabellen

Tab.1

 $R_2, R_3 = H$

R_1	Z	Schmp. °C	Ausbeute %
3-CH ₃ -	CH	255-259(a)	94
	C-CH ₃	274-277(a)	60
	C-OH	321-322(a)	92
	C-SH	308-311(a)	98
	C-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	207-211(a)	58
2-C ₂ H ₅ O-	CH	198-202(a)	98
	C-CH ₃	262-265(b)	53
	C-OH	324-327(a)	87
	C-SH	279-282(a)	74
	C-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	180-182(a)	20
3-C ₂ H ₅ O-	CH	238-242(a)	98
	C-CH ₃	280-282(a)	46
	C-SH	316-318(c)	58
	C-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	223-225(a)	82
4-n-C ₄ H ₉ O-	CH	255-256(a)	78
	C-CH ₃	296-298(a)	84
	C-OH	323-327(a)	97
	C-SH	303-305(d)	87
4-iso-C ₅ H ₁₁ O- (4-Isoamyloxy-)	CH	228-230(a)	87
	C-CH ₃	278-280(a)	80
	C-OH	303-305(e)	93
	C-SH	297-302(d)	90

229905 0

-15-

-9-

Fortsetzung der Tab. 1

R ₁	Z	Schmb. °C	Ausbeute %
2,4-(CH ₃) ₂	CH	203-205(a)	86
	C-CH ₃	251-253(a)	87
	C-OH	292-294(a)	93
	C-SH	319-322(a)	97
	C-COOC ₂ H ₅	187-190(a)	72
	C-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	189-192(a)	84
	C-CH ₂ -Cl	208-209(a)	50
2,3-(CH ₃) ₂	-C-CH ₂ -Cl	239-243(a)	83
	-C-SH	314-319(a)	96
	-C-SC ₂ H ₅	140-143(b)	86
	-C-S-n-C ₃ H ₇	181-185(b)	83
3,4-(CH ₃) ₂	CH	282-284(a)	85
	C-CH ₃	284-285(a)	87
	C-OH	310-312(a)	90
	C-SH	325-328(a)	85
	C-S-C ₂ H ₅	221-222(b)	50
	C-COOC ₂ H ₅	213-214(f)	30
4-Cl	C-NH ₂	328-332(b)	95
4-Br	C-NH ₂	> 310 Zers.(b)	98

(a) n-Butanol

(b) Ethanol

(c) Pyridin/Methanol

(d) Eisessig

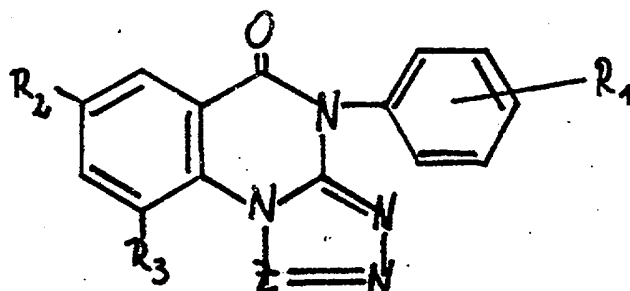
(e) Dioxan

(f) DMSO

(g) Benzol

- 10 -

Tab. 2



R ₁	R ₂	R ₃	Z	Schmb. °C	Ausbeute %
H	Cl	H	CH	304-306(a)	84
			C-CH ₃	320-324(a)	74
			C-OH	343-347(a)	72
			C-SH	205-210(a)	69
			C-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	128-130(b)	55
			C-COOC ₂ H ₅	93-95 (b)	50
			C-NH ₂	312-316(a)	95
			C-C ₂ H ₅	264-266(c)	76
			C-CHCl-CH ₃	130-133(c)	74
			C-CH ₂ Cl	220-224(c)	83
			C-n-C ₃ H ₇	100-102(c)	78
			C-n-C ₄ H ₉	115-118(c)	75
H	Br	H	CH	248-254(a)	64
			C-CH ₃	255-258(a)	90
			C-OH	247-252(a)	85
			C-SH	262-265(a)	94
			C-COOC ₂ H ₅	217-220(a)	47
			C-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	193-198(a)	54
			C-NH ₂	333-336(a)	98
			C-C ₂ H ₅	260-263(c)	76
			C-CHCl-CH ₃	114-117(c)	70
			C-CH ₂ Cl	227-230(c)	85
			C-n-C ₃ H ₇	118-122(c)	78
			C-n-C ₄ H ₉	112-114(c)	79

229905 0

-17-

- 11 -

Fortsetzung der Tab. 2

R ₁	R ₂	R ₃	Z	Schmb. °C	Ausbeute %
H	Br	Br	C-CH ₃	270-273(a)	82
			C-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	360(b)	51
			C-OH	343-347(a)	91
			C-C ₂ H ₅	135-138(c)	66
			C-n-C ₃ H ₇	93- 97(c)	80
			C-n-C ₄ H ₉	76- 80(c)	85
4-Br	Br		CH	303-307(a)	85
			C-CH ₃	357-360(a)	95
			C-SH	308-311(a)	88
			C-COOC ₂ H ₅	112-116(c)	60
			C-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	125-128(c)	57
			C-NH ₂	336-338(a)	95
			C-C ₂ H ₅	255-260(c)	83
			C-n-C ₄ H ₉	130-134(c)	78
			C-CH ₂ Cl	241-244(c)	75
			C-CHCl-CH ₃	185-189(c)	80
3-I	H	H	C-OH	267-271(a)	78
4-I			C-OH	360(a)	90
2-I			C-SH	302-307(a)	81
4-I			C-SH	226-228(a)	83
3-I			C-n-C ₃ H ₇	232-234(a)	88
4-I			C-n-C ₄ H ₉	238-240(a)	75
2-I			CH	215-220(a)	63
3-I			CH	310-317(a)	93
4-I	H	H	CH	286-290(a)	98
3-I			C-CH ₃	267-270(a)	99
3-I			C-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	208-211(a)	72
4-I			C-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	243-247(a)	46
H	I	H	CH	336-339(a)	95
			C-CH ₃	265-268(a)	100
			C-OH	277-281(a)	90

- 12 -

229905 0

-18-

- 12 -

Fortsetzung der Tab. 2

R ₁	R ₂	R ₃	Z	Schmb. °C	Ausbeute %
H	I	H	C-SH	227-259(a)	80
			C-C ₆ H ₅	292-295(a)	85
			C-COOC ₂ H ₅	296-298(a)	65
			C-CH ₂ -COOC ₂ H ₅	194-197(a)	33
2-Cl			CH	218-221(c)	76
3-Cl			CH	220-225(c)	65
4-Cl			CH	278-281(d)	64
2-Cl			C-CH ₃	199-203(c)	76
3-Cl			C-CH ₃	246-249(c)	76
4-Cl	I	H	C-CH ₃	295-298(b)	55
2-Cl			C-OH	219-221(a)	75
3-Cl			C-OH	243-246(b)	78
2-Cl			C-SH	266-269(c)	77
3-Cl			C-SH	254-256(c)	80

(a) n-Butanol

(b) DMSO/H₂O

(c) Eisessig

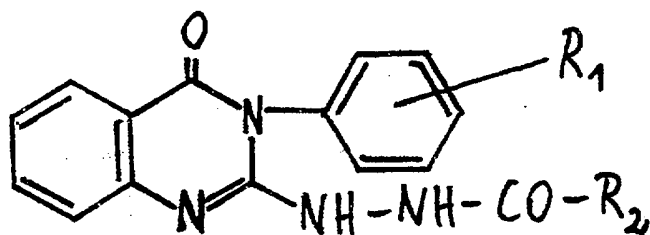
(d) Dioxan

- 13 -

-19-

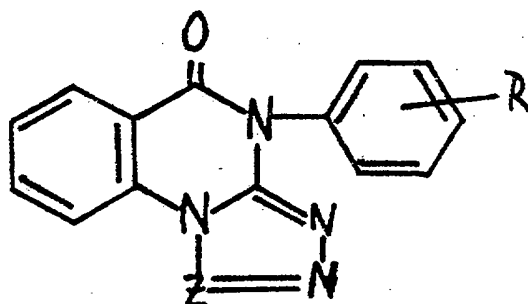
-13-

Tab. 3



R_1	R_2	Schmb. °C (Ethanol)	Ausbeute %
4-CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₂	262-264	64
4-Cl	CH ₃ (CH ₂) ₂	225-226	65
4-CH ₃	CH ₃ (CH ₂) ₂	220-222	50
4-Cl	CH ₃ (CH ₂) ₃	223-225	76

Tab. 4



R	Z	Schmb. °C	Ausbeute %
3-Cl	C-C ₂ H ₅	239-241(a)	63
4-Cl	C-C ₂ H ₅	267-269(a)	94
2-Cl	C-n-C ₃ H ₇	243-244(a)	71
3-Cl	C-n-C ₃ H ₇	218-221(b)	94
4-Cl	C-n-C ₃ H ₇	233-234(b)	98
4-CH ₃	C-C ₂ H ₅	246-249(c)	85
4-Cl	C-CH ₂ -Cl	246-252(b)	76
4-F	C-n-C ₄ H ₉	205-206(c)	60

-14-

- 20 -

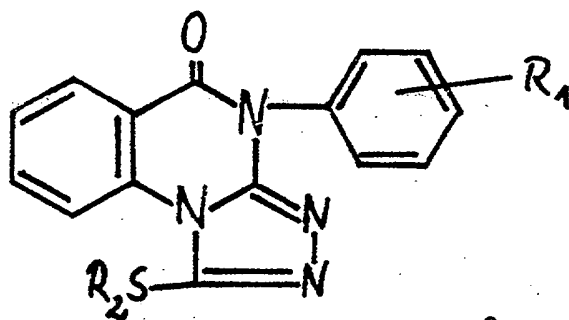
- 14 -

Fortsetzung der Tab. 4

R	Z	Schmb. °C	Ausbeute %
4-F	C-C ₆ H ₅	210-215(d)	79
4-CH ₃ O	C-n-C ₄ H ₉	203-205(c)	96
4-CH ₃ O	C-n-C ₃ H ₇	246-248(c)	94

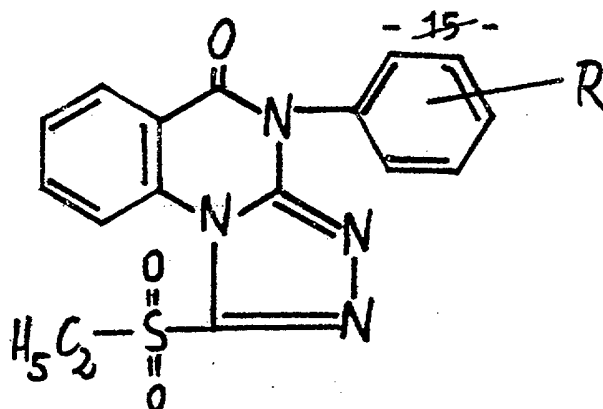
(a) Eisessig (c) Ethanol
(b) n-Butanol (d) Methanol

Tab. 5



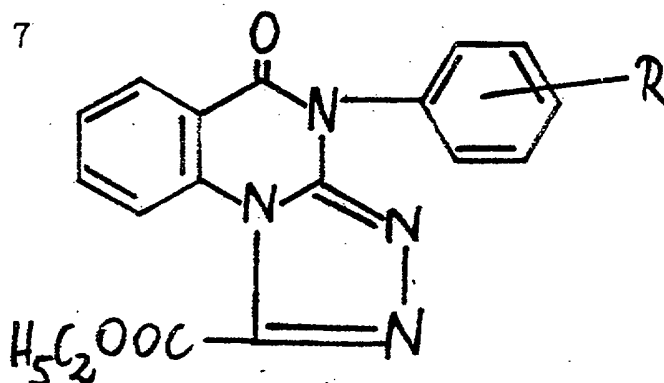
R ₁	R ₂	Schmb. °C (Ethanol)	Ausbeute %
4-Br	C ₂ H ₅	204-209	50
4-Cl	C ₂ H ₅	239-240	63
4-CH ₃	C ₂ H ₅	203-205	40
2-CH ₃	C ₂ H ₅	175-177	40
3-CH ₃ O	C ₂ H ₅	207-208	35
4-Cl	n-C ₃ H ₇	174-175	48
4-CH ₃ O	n-C ₃ H ₇	175-176	40
4-CH ₃	n-C ₃ H ₇	188-189	30
2-CH ₃	n-C ₃ H ₇	175-177	53
3-CH ₃ O	n-C ₃ H ₇	173-175	55
4-CH ₃	n-C ₄ H ₉	189-190	60
3-CH ₃ O	n-C ₄ H ₉	164-165	30

Tab. 6



R	Schmb. °C (Ethanol)	Ausbeute %
4-Cl	212-213	60
4-Br	226-227	56
4-F	247-248	62

Tab. 7

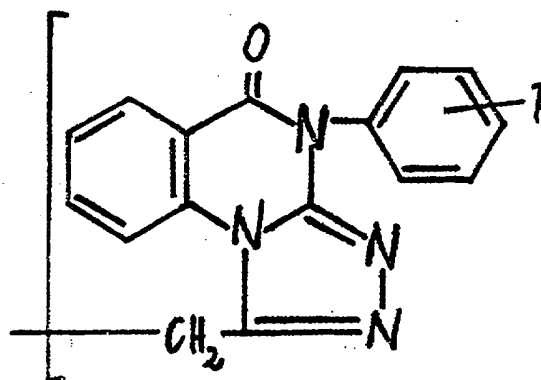
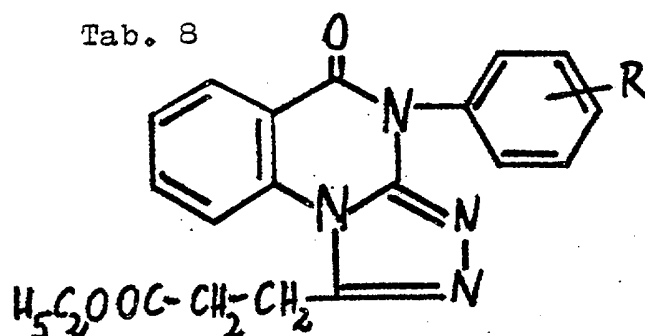


R	Schmb. °C (n-Butanol)	Ausbeute %
4-CH ₃	245-252	72
4-Cl	220-223	66
4-Br	225-228	56
4-CH ₃ O	226-230	78
2-CH ₃	142-143	43
2-Cl	164-168	49

- 22 -

- 16 -

Tab. 8



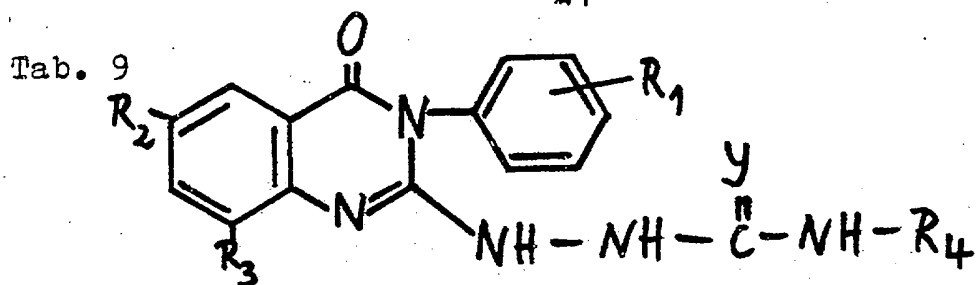
R	Schmb. °C (Dioxan)	Ausbeute	Schmb. °C	Ausbeute %
H	> 360	49	> 360 (n-Butanol)	4
4-CH ₃	> 360	27	258-262 (Dioxan/H ₂ O)	7
4-Cl	> 360	31	207-211 (Benzol/ Petrolether)	8
4-Br	> 360	23	212-218 (n-Butanol)	12
2-Cl	-	-	287-289 (n-Butanol)	65
2-Br	-	-	216-218 (Dioxan/H ₂ O)	46
3-Cl	> 325	32	-	-
3-CH ₃ O	> 360	26	-	-

- 17 -

229905 0

-23-

-17-



R_1	R_2	R_3	R_4	Y	Schmb. °C	Ausbeute %
4-Cl	H	H	C_6H_5	O	217-220(b)	91
4-Br	H	H	C_6H_5	O	338-341(d)	90
H	Br	H	C_6H_5	O	224-229(e)	87
H	Br	Br	C_6H_5	O	225-228(e)	70
H	Cl	H	C_6H_5	O	351-354(n)	72
4-Cl	I	H	C_6H_5	O	287-289(b)	83
3-Cl	I	H	C_6H_5	O	260-265(a)	85
4-n- C_4H_9O	H	H	C_6H_5	O	328-332(a)	86
4-Isoamyloxy	H	H	C_6H_5	O	305-310(a)	83
2-I	H	H	C_6H_5	S	294-297(a)	78
H	I	H	C_6H_5	S	269-270(a)	81
2,3- $(CH_3)_2$	H	H	C_6H_5	S	327-330(a)	72
2,4- $(CH_3)_2$	H	H	C_6H_5	S	320-323(a)	74
H	Br	H	C_6H_5	S	218-222(a)	85
H	Cl	H	C_6H_5	S	317-320(a)	73
H	Br	Br	C_6H_5	S	168-172(a)	81
4-n- C_4H_9O	H	H	C_6H_5	S	300-305(c)	96
4-Isoamyloxy	H	H	C_6H_5	S	300-304(c)	90
2-Cl	I	H	C_6H_5	S	198-202(f)	85
3-Cl	I	H	C_6H_5	S	258-261(f)	77
4-Cl	H	H	1-Naphthyl	O	254-257(c)	80
4-Br	H	H	1-Naphthyl	O	265-269(c)	98
4-n- C_4H_9	H	H	1-Naphthyl	O	323-326(c)	79
4-Br	Br	H	C_6H_5	O	> 360(a)	90
4-Br	Br	H	1-Naphthyl	O	> 360(e)	85

- 18 -

229905 0

-24-

-18-

Fortsetzung der Tab. 9

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	y Schmb. °C	Ausbeute %
4-Br	Br	H	C ₆ H ₅	S 329-333(a)	87
4-Isoamyloxy	H	H	1-Naphthyl	O 308-312(c)	76
H	Cl	H	1-Naphthyl	O > 360(e)	72
H	Br	H	1-Naphthyl	O 223-227(e)	90
H	Br	Br	1-Naphthyl	O 215-219(a)	78
2-Cl	I	H	1-Naphthyl	O 210-215(b)	86
3-Cl	I	H	1-Naphthyl	O 257-262(c)	70
4-Cl	I	H	1-Naphthyl	O 301-305(f)	75

(a) n-Butanol

(b) Pyridin/H₂O

(c) Pyridin/Methanol

(d) Ethanol

(e) DMSO/H₂O(f) Dioxan/H₂O

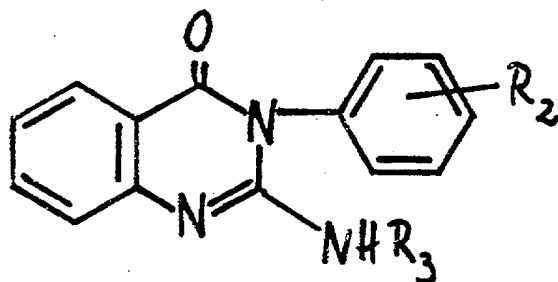
-19-

229905 0

-25-

- 19 -

Tab. 10



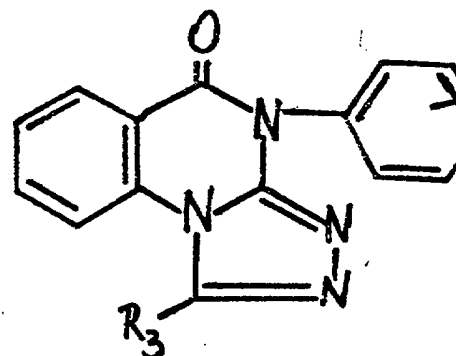
R_1	R_2	R_3	Hemmung der ACA %
H	p-OCH ₃	NH ₂	18
H	o,p-Di-CH ₃	NH ₂	43
H	m,p-Di-CH ₃	NH ₂	0
H	o,m-Di-CH ₃	N=C(CH ₃) ₂	52
I	H	N=C(CH ₃) ₂	14
H	H	N=CH-C ₆ H ₄ -Cl(p)	44
H	m,p-Di-CH ₃	N=CH-C ₆ H ₄ -N(CH ₃) ₂ (p)	19
I	H	N=CH-C ₆ H ₄ -N(CH ₃) ₂ (p)	11
H	p-I	NH-C(=S)-NH-C ₆ H ₅	18
I	H	NH-C(=S)-NH-C ₆ H ₅	28
H	o,m-Di-CH ₃	NH-C(=S)-NH-C ₆ H ₅	0
H	m,p-Di-CH ₃	NH-C(=S)-NH-C ₆ H ₅	33
H	o,p-Di-CH ₃	NH-C(=S)-NH-C ₆ H ₅	19

- 20 -

-26-

- 20 -

Tab. 11



R ₁	R ₂	R ₃	Hemmung der		
			ACA	PCA	%
H	m-I	H	38		
H	o,m-Di-CH ₃	H	38		
H	m,p-Di-CH ₃	H	12		
I	H	H	46		
H	m,p-Di-CH ₃	CH ₃	27		
I	H	CH ₃	20		
I	H	Ph	38		
H	H	OH	40	35	
H	o-F	OH		34	
H	m-F	OH		38	
H	m-Br	OH	37	80	
H	m-I	OH	34		
H	m-CH ₃	OH		30	
H	p-F	OH		29	
H	p-I	OH		40	
H	p-CH ₃	OH		52	
I	H	SH	0		
H	H	CH ₂ COOC ₂ H ₅		33	
H	o-C ₂ H ₅	CH ₂ COOC ₂ H ₅		42	
H	m-F	CH ₂ COOC ₂ H ₅		39	
H	m-Br	CH ₂ COOC ₂ H ₅		45	
H	m-I	CH ₂ COOC ₂ H ₅	31		
H	m-OC ₂ H ₅	CH ₂ COOC ₂ H ₅		26	
H	p-I	CH ₂ COOC ₂ H ₅		40	

- 21 -