

DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK
AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

PATENTSCHRIFT 158 104

Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

Int. Cl.³

(11)	158 104	(44)	29.12.82	3(51)	C 07 D 239/90
(21)	WP C 07 D / 225 873	(22)	09.12.80		

-
- 71) Akademie der Wissenschaften der DDR, Berlin, DD
- 72) Süße, Manfred, Dr. Dipl.-Päd.; Johne, Siegfried, Prof. Dr.sc. Dipl.-Chem., DD
- 73) siehe (72)
- 74) Akademie der Wissenschaften der DDR, Institut für Biochemie der Pflanzen, BfS,
4020 Halle, Weinberg 3
-

54) Verfahren zur Herstellung von Chinazolin-4-on-2-essigsäureamiden

57) Ziel der Erfindung ist es, biologisch aktive Wirkstoffe mit Chinazolin-4-on-2-essigsäureamid-Struktur bereitzustellen. Die Aufgabe der Erfindung, ein einstufiges Verfahren auf der Grundlage handelsüblicher oder leicht zugänglicher Ausgangsstoffe zur Herstellung von Chinazolin-4-on-2-essigsäureamiden der allgemeinen Formel I zu entwickeln, wird gelöst, indem man ein gegebenenfalls substituiertes satosäureanhydrid mit einem Malonsäureamidamidin umsetzt. Die Umsetzung erfolgt vorzugsweise in einem dipolar-aprotischen Lösungsmittel. Bei Verwendung von Malonsäureamidamidinhydrochloriden wird die Reaktion in Gegenwart einer organischen tertiären Stickstoffbase ausgeführt. Die Ausbeuten lassen sich noch steigern, wenn die Reaktion unter einem Inertgas ausgeführt wird. — Formel I —

- 1 -

Verfahren zur Herstellung von Chinazolin-4-on-2-essigsäureamiden

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Chinazolin-4-on-2-essigsäureamiden der allgemeinen Formel I.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung ist für die Medizin, die pharmazeutische Industrie und die Land-, Garten- und Forstwirtschaft von Bedeutung.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Die Anzahl von Chinazolinpräparaten, die bereits in der therapeutischen Praxis einen festen Platz eingenommen haben, steigt ständig. So wird beispielsweise Methaqualon als sehr wirksames Hypnotikum - vergleichbar den Barbituraten - und Quinethazon als erfolgreiches Diuretikum angewandt.

Einige Vertreter der allgemeinen Formel I wurden bereits von L. BEREZOWSKI und B. LUBIMOWSKI (Acta Pol. Pharm. 25 (5), 473 (1968) beschrieben. Dargestellt wurden Verbindungen der allgemeinen Formel I mit folgenden Kombinationen der Substituenten R , R^1 , R^2 : H , H , H / $6-Cl$, H , H / H , $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-$ / H , $-(CH_2)_5-$ / H , C_2H_5 , C_2H_5 / H , C_3H_7 , C_3H_7 / H , C_4H_9 , C_4H_9 . Die Synthese erfolgte über mehrere Stufen, ausgehend von Monoimidomalonsäurediethylesterhydrochlorid und Anthranilsäure bzw. 5-Chloranthranilsäure, in abs. Ethanol bzw. bei einem einzuhaltenden pH von 7 - 8 und 24 h Reaktionszeit.

und ergibt nach Aufarbeiten den entsprechenden Chinazolin-4-on-2-essigsäureethylester. Die Ausbeute im Falle des unsubstituierten Esters betrug 58 - 61,5 %, dagegen wurde der 6-Chlor-chinazolin-4-on-2-essigsäureethylester nur noch in Ausbeuten zwischen 16,3 und 23,5 % erhalten. Aus den Estern wurden durch Umsetzung mit Aminen in Alkohol die oben aufgezählten Chinazolin-4-on-2-essigsäureamide mit Ausbeuten von 42 bis 73 % synthetisiert.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, biologisch aktive Wirkstoffe mit Chinazolin-4-on-2-essigsäureamid-Struktur bereitzustellen, die nach einem einfachen Verfahren und mit guten Ausbeuten hergestellt werden können.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Aufgabe der Erfindung besteht darin, ein einstufiges Verfahren auf der Grundlage handelsüblicher oder leicht zugänglicher Ausgangsstoffe zur Herstellung von Chinazolin-4-on-2-essigsäureamiden der allgemeinen Formel I zu entwickeln.

Erfindungsgemäß wird ein gegebenenfalls substituiertes Isato-säureanhydrid der allgemeinen Formel II entweder mit einem gegebenenfalls substituierten Malonsäureamidamidin der allgemeinen Formel III oder mit dessen Hydrochlorid zu einem Chinazolin-4-on-2-essigsäureamid der allgemeinen Formel I umgesetzt. In den Formeln I, II und III stehen R für H, NO₂, Halogen, niederes Alkyl (C₁-C₄), niederes Alkoxy (C₁-C₄), R¹ und R² unabhängig voneinander für Wasserstoff, Alkyl, Phenyl (ggf. substituiert) oder einen Heterocyclus (ggf. substituiert).

Die Ausgangsstoffe für das erfindungsgemäße Verfahren sind entweder handelsübliche Produkte, oder sie können nach bekannten Verfahren auf einfache Weise gewonnen werden. Beispielsweise kann die Verbindung der Formel III mit R¹, R² = H

aus Cyanessigsäureethylester durch Einleiten von Chlorwasserstoff in Alkohol und anschließende Umsetzung mit Ammoniak hergestellt werden (A. PINNER, Chem. Ber. 28, 478 (1895)). Einige halogenierte Verbindungen der Formel II ($R = \text{Br}, \text{Br}_2, \text{Cl}_2$) werden durch Oxydation der entsprechenden Isatine erhalten (R. DORSCH, J. prakt. Chem. 33, 45 (1887); G. REISSENWEBER und D. MANGOLD, Angew. Chem. 92 (3), 196 (1980)).

Die Umsetzung erfolgt in einem organischen Lösungsmittel, vorzugsweise einem dipolar-aprotischen wie Pyridin, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Hexamethylphosphorsäuretri-
amid, Dimethylacetamid, Methylglycolacetat.

Bei Verwendung der Hydrochloride der Verbindungen der allgemeinen Formel III ist die Anwesenheit einer organischen tertiären Stickstoffbase, wie Pyridin, Triethylamin oder N-Methylpiperidin, erforderlich.

Die Ausbeuten lassen sich noch steigern, wenn die Reaktion unter einem Inertgas, z.B. Stickstoff, ausgeführt wird.

Das erfindungsgemäße Verfahren zeichnet sich durch die leichte Zugänglichkeit der Ausgangsstoffe aus. Ein besonderer Vorteil besteht darin, daß die bei diesem Verfahren hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I durch nur einen Reaktionsschritt und mit guten Ausbeuten synthetisiert werden.

Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Verbindungen sind biologisch aktiv und besitzen insbesondere antikonvulsivische und pflanzenwachstumsregulatorische Eigenschaften.

Die Erfindung wird nachstehend durch einige Ausführungsbeispiele erläutert.

Beispiel 1:

6,9 g (0,05 Mol) Malonsäureamidamidinhydrochlorid, 8,2 g (0,05 Mol) Isatosäureanhydrid und 100 ml abs. Pyridin werden

5 Stunden unter Rückfluß und Rühren gekocht. Man läßt abkühlen, saugt ab und kristallisiert aus Methanol um.

Ausbeute: 7,5 g (74 % d. Th.) Chinazolin-4-on-2-essigsäureamid, Pp: 265-66 °C.

Beispiel 2:

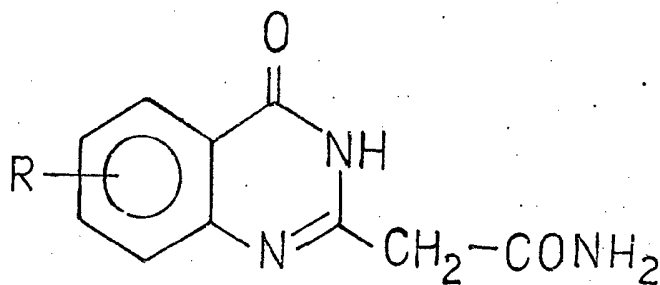
6,9 g (0,05 Mol) Malonsäureamidamidinhydrochlorid, 9,9 g (0,05 Mol) 5-Chlorisatosäureanhydrid, 100 ml abs. Dimethylformamid und 6 g Triethylamin werden 4 Stunden bei 130 °C gerührt. Man läßt über Nacht stehen, gießt in Wasser und kristallisiert aus Methanol um. Ausbeute: 8,4 g (71 % d. Th.) 6-Chlor-chinazolin-4-on-2-essigsäureamid, Fp: 272-73 °C.

Beispiel 3:

2,62 g (20 mMol) Malonsäureamidamidin und 4,84 g (20 mMol) 5-Bromisatosäureanhydrid werden unter Stickstoff in 70 ml Dimethylsulfoxid 3 Stunden auf 140 °C unter Rühren erhitzt. Man läßt abkühlen, gießt in Wasser und kristallisiert aus n-Propanol um. Ausbeute: 4,56 g (81 % d. Th.) 6-Brom-chinazolin-4-on-2-essigsäureamid, Fp: 273-74 °C.

In der Tabelle 1 sind diese Verbindungen, ergänzt durch 3 analog hergestellte Chinazolin-4-on-2-essigsäureamide, noch einmal zusammengestellt.

Tabelle 1:



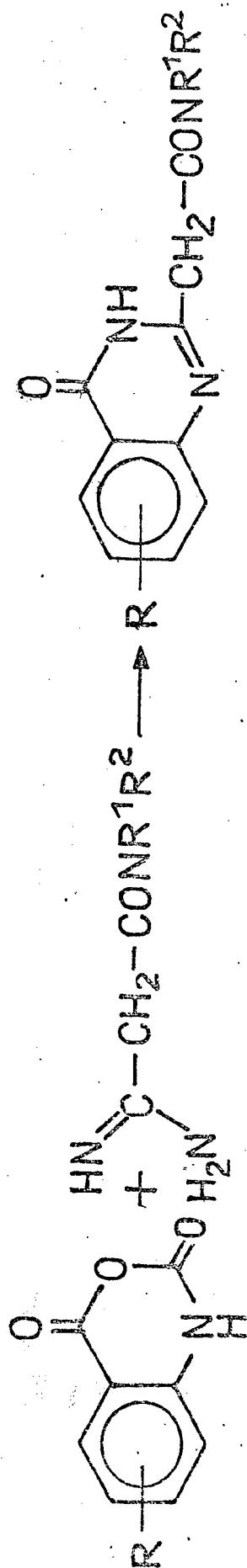
R	Schmp. (°C)	Ausbeute (% d. Th.)
H	265-66 (MeOH)	74
6-NO ₂	330-33	56
6-Cl	272-73	71
6-Br	273-74	81
6,8-Cl ₂	274-76	41
6,8-Br ₂	277-79	22

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von Chinazolin-4-on-2-essigsäureamiden, dadurch gekennzeichnet, daß ein gegebenenfalls substituiertes Isatosäureanhydrid der allgemeinen Formel II in einem organischen Lösungsmittel mit einem gegebenenfalls substituierten Malonsäureamidamidin der allgemeinen Formel III oder in Gegenwart einer organischen tertiären Stickstoffbase mit dem Hydrochlorid des Malonsäureamidamidins der allgemeinen Formel III zum entsprechenden Chinazolin-4-on-2-essigsäureamid der allgemeinen Formel I umgesetzt wird, wobei in den Formeln I bis III R für H, NO₂, Halogen, niederes Alkyl (C₁-C₄), niederes Alkoxy (C₁-C₄), R¹ und R² unabhängig voneinander für Wasserstoff, Alkyl, Phenyl (ggf. substituiert) oder einen Heterocyclus (ggf. substituiert) stehen.
2. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktion in einem dipolar-aprotischen Lösungsmittel durchgeführt wird.
3. Verfahren nach Punkt 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindung der allgemeinen Formel III als Hydrochlorid eingesetzt und in Gegenwart einer organischen tertiären Stickstoffbase umgesetzt wird.
4. Verfahren nach Punkt 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung unter einem Inertgas, beispielsweise Stickstoff, durchgeführt wird.

Hierzu 1 Seite Formeln

225 873



II

III

I