



DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK
AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

PATENTSCHRIFT 151 308

Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

Int. Cl.3

(11) 151 308 (44) 14.10.81 3(51) C 07 D 239/96
(21) WP C 07 D / 221 623 (22) 06.06.80

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

- (54) Verfahren zur Herstellung von
Chinazolin-2,4-dion-3-essigsäuren
-

1) Ziel der Erfindung ist es, biologisch aktive Verbindungen der allgemeinen Formel V bzw. deren Ester oder Salze zur Praxis als Wirkstoffe zur Verfügung zu stellen, wobei das Herstellungsverfahren die Verbindungen in guten Ausbeuten liefern soll. Erfindungsgemäss wird ein Isatosaeureanhydrid mit einem Glycinester in Lösung oder Suspension unter Erwärmen zur Reaktion gebracht. Das Reaktionsprodukt wird mit einem Chlorameisensäurederivat, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base umgesetzt. Anschliessend werden durch Hydrolyse die entsprechenden Chinazolin-2,4-dion-3-essigsäuren bzw. deren Salze hergestellt. Diese Verbindungen sind für die Medizin sowie die Land-, Garten- und Forstwirtschaft von Interesse. -Formel V-

221623 -1-

Verfahren zur Herstellung von Chinazolin-2,4-dion-3-essigsäuren

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Chinazolin-2,4-dion-3-essigsäuren der allgemeinen Formel V.

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

Es ist bekannt, daß eine Reihe von Chinazolin-2,4-dion-Derivaten biologische Wirkung zeigen. Decazolin (R. WEGLER "Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel" Bd. V, Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1977, S. 325) ist als wirksames Herbizid bekannt. Untersuchungen über Zusammenhänge zwischen chemischer Struktur und herbizider Wirkung wurden bei 3-Alkyl-chinazolin-2,4-dionen (A. ZEIDLER, A. FISCHER und G. SCHEUERER, Zeitschrift für Naturforsch. 246, 740 (1969)) durchgeführt.

3-Substituierte 1-Methyl-chinazolin-2,4-dione zeigen sedative und hypotensive Aktivität (S. HAYAO, H.J. HAVERA, W.G. STRYKER, T.J. LEIPZIG, R.A. KULP und H.E. HARTZLER, J. Med. Chem. 8, 807 (1965)). Eine diuretische und sedative Aktivität besitzen ebenfalls 1-Alkyl-chinazolin-2,4-dion-3-propionsäuren

(A. LESPAGNOL, J.L. BERNIER, Ch. LESPAGNOL, J. CAZIN und M. CAZIN, Eur. J. Med. Chem. - Chimica Therapeutica 9, (3), 263 (1974)).

Verschiedene Verbindungen der allgemeinen Formel II sind bekannt (S. JOHNE und B. JUNG, Pharmazie 33, 299 (1978)), andere sind neu, z.B. die Verbindungen II a. Aus Verbindungen der allgemeinen Formel I, deren Benzenring monosubstituiert ist, wurden bisher bei Umsetzungen mit Glycinester nur Verbindungen der allgemeinen Formel II erhalten (S. JOHNE und B. JUNG, Pharmazie 33, 299 (1978)). Die gleichzeitige Herstellung von Verbindungen des Typs VI erfolgte bisher nicht. Die Verbindungen III, IV, V und VI sind bisher unbekannt. Eine Ausnahme bildet die unsubstituierte Verbindung V (R=H). Sie wurde von E. KÜHLE und R. WEGLER (BRD - PS 1068263; Ann. Chem. 616, 183 (1958)) aus Phthalimido-N-methylsulfonamid durch Umsetzung mit Glycin und von K. LEMPERT und G. DOLESCHALL (Acta Chim. Hung. 37, 457 (1963)) durch saure Hydrolyse von 2-Methylmercapto-3,4-dihydro-4-oxo-3-chinazolinyl-acetamid dargestellt. Diese beiden Verfahren ermöglichen jedoch nicht die Darstellung von im Benzenring substituierten Verbindungen der allgemeinen Formel V bzw. liefern nur Gemische stellungsisomerer Verbindungen der allgemeinen Formel V.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, biologisch aktive Verbindungen der allgemeinen Formeln IV, V und VI für die Praxis als Wirkstoffe zur Verfügung zu stellen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Aufgabe der Erfindung besteht darin, ein einfaches Verfahren zur Herstellung von Chinazolin-2,4-dion-3-essigsäuren bzw. deren Estern oder Salzen in guten Ausbeuten zu entwickeln.

Erfindungsgemäß wird ein Isatosäureanhydrid der allgemeinen Formel I mit einem Glycinester, vorzugsweise dem Methylester in Lösung oder Suspension sowie unter Erwärmen zu einer Verbindung der allgemeinen Formel II umgesetzt.

Im Falle I = Ia wird gegebenenfalls neben IIa auch die entsprechend substituierte Verbindung der Formel VIa erhalten. In den Formeln bedeuten R^1 niederes Alkyl, R Wasserstoff, Halogen, Nitro, niederes Alkyl, niederes Alkoxy oder Carboxyl und n 1 bis 4. Bei $n \geq 1$ können die Substituenten R gleich oder verschieden sein.

Anschließend werden die Verbindungen der Formel II, wobei auch ein Gemisch aus II und VI eingesetzt werden kann, mit einem Chlorameisensäurederivat, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, umgesetzt. Dabei werden im Falle der Verwendung eines Chlorameisensäureesters, beispielsweise des Ethylesters, Verbindungen der Formel III oder VI oder ein Gemisch der Verbindungen der Formeln III und VI erhalten. Setzt man dagegen die Verbindungen der Formel II mit Phosgen in Gegenwart einer Base um, so erhält man Verbindungen der allgemeinen Formel VI.

Die hergestellten Verbindungen werden nun einer Hydrolyse unterworfen. Saure Hydrolyse der Verbindungen der Formel VI liefert Verbindungen der allgemeinen Formel V.

Alkalische Hydrolyse von Verbindungen der allgemeinen Formel III oder VI oder einem Gemisch der Verbindungen der allgemeinen Formeln III und VI führt zu Verbindungen der allgemeinen Formel IV, die durch Säureeinwirkung in Verbindungen der Formel V überführt werden. In der Formel IV bedeutet Me Metall und steht insbesondere für Alkali- und Erdalkalimetalle. Die Ausgangsstoffe des erfindungsgemäßen Verfahrens sind leicht zugänglich. Sie sind handelsübliche Produkte oder werden nach bekannten Verfahren auf einfache Weise gewonnen.

Der Glycinester kann auch in Form seines Hydrohalogenids eingesetzt werden, wobei eine anorganische Base, insbesondere

ein Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxid, beispielsweise Natriumhydroxid, oder eine organische Base, vorzugsweise Triethylamin, zugesetzt werden muß. Im allgemeinen wird der Glycinmethylester oder sein Hydrochlorid verwendet.

Die Umsetzung des gegebenenfalls substituierten Isatosäureanhydrides der allgemeinen Formel I wird in Lösung oder Suspension durchgeführt. Als Lösungsmittel werden organische Lösungsmittel, z.B. Ethanol oder Dioxan oder Wasser verwendet.

Ist die eingesetzte Verbindung der Formel I im Benzenring unsubstituiert oder monosubstituiert, führt die Reaktion mit dem Glycinester in Lösungsmitteln zur entsprechenden Verbindung der Formel II.

Setzt man jedoch eine Verbindung der Formel Ia um, so erhält man in Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen entweder die entsprechende Verbindung der Formel IIa oder ein Gemisch aus Verbindungen der Formeln IIa und VIa. Legt man den Glycinester in großer Verdünnung, d.h. gelöst in viel absolutem Lösungsmittel, vor und gibt die Verbindung der Formel Ia in kleinen Portionen bei 65 - 75 °C zu, so erhält man die Verbindung der Formel IIa allein. Suspendiert oder löst man dagegen die Verbindung der Formel Ia in wenig absolutem oder wasserhaltigem Lösungsmittel oder in Wasser und gibt den Glycinester zu, so führt die Umsetzung zu einem Gemisch aus Verbindungen der Formeln IIa und VIa. Je polarer das Lösungsmittel ist, desto größer wird der Anteil der Verbindung der Formel VIa am Reaktionsprodukt.

Die Trennung der Verbindungen der Formeln VIa und IIa erfolgt gegebenenfalls durch Umkristallisieren und/oder Säulenchromatographie. Das Gemisch von IIa und VIa kann aber auch ohne weitere Reinigung mit dem Chlorameisensäureester oder Phosgen, wie oben beschrieben, umgesetzt werden.

Eine Isolierung der Verbindungen der Formeln II, III, IV und VI ist nicht erforderlich. Das bedeutet, man kann auch Verbindungen der Formel I ohne Isolieren der Zwischenstufen zu Verbindungen der allgemeinen Formel V umsetzen. Dabei werden für die einzelnen Verfahrensstufen jeweils die Rohprodukte der vorhergehenden Stufe eingesetzt, und das Verfahren wird somit sehr ökonomisch.

Die Verbindungen der Formeln II, III, IV, V und VI sind biologisch aktiv. Das erfindungsgemäße Verfahren ermöglicht ihre Herstellung in guten Ausbeuten.

Die Erfindung wird nachstehend durch einige Ausführungsbeispiele erläutert.

Beispiel 1

1,25 g (10 mMol) Glycinmethylesterhydrochlorid werden in 300 ml abs. Ethanol gelöst und 1,01 g (10 mMol) Triethylamin zugesetzt. Unter Rühren und bei 65 - 70 °C gibt man 3,21 g (10 mMol) 6,8-Dibrom-isatosäureanhydrid in ca. 10 - 15 Portionen zu.

Man wartet mit der Zugabe der nächsten Portion bis zum Abklingen der CO₂-Entwicklung und vollständigen Auflösung. Nach Beendigung der Zugabe wird 20-30 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Durch Abkühlen fällt 2-Amino-3,5-dibrom-benzoylglycinmethylester (IIa, Hal = Br, R¹ = CH₃) aus.

Schmp.: 162-164 °C (Methanol)

Ausbeute: 3,3 g (9,03 mMol) $\hat{=}$ 90 % d. Th.

Das Produkt IIa (Hal = Br, R¹ = CH₃) kann ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet werden.

Beispiel 2

75 g (0,234 Mol) 6,8-Dibrom-isatosäureanhydrid (Ia, Hal=Br) werden vorgelegt und unter Rühren mit einer Lösung von 31,2 g (0,25 Mol) Glycinmethylesterhydrochlorid und 25,2 g (0,25 Mol) Triethylamin in 200 ml abs. Ethanol versetzt. Man erwärmt langsam bis auf Siedetemperatur und rührt noch ca. 2 Stunden unter Rückfluß weiter. Bereits in der Siedehitze beginnt sich ein Gemisch aus Verbindung IIa und VIa (Hal = Br, R¹ = CH₃) abzusetzen. Man kühlt, saugt ab und wäscht mit ca. 100 ml kaltem Alkohol. Der verbleibende Rückstand wird 4-5 mal mit je 200 ml Methanol aufgekocht und heiß filtriert. Die Methanolextrakte werden vereinigt und auf 2/3 des Volumens eingeeengt. Die ausgefallene Substanz IIa (Hal = Br, R¹ = CH₃) wird aus Methanol weiter fraktioniert kristallisiert.

Schmp.: 159 - 162 °C,

Ausbeute: 44 g (0,12 Mol) $\hat{=}$ 51 % d. Th.

Der in Methanol unlösliche Teil wird aus 1,5 - 2 l Aceton fraktioniert kristallisiert: VIa (Hal = Br, R¹ = CH₃),

Schmp.: 218 - 221 °C, Ausbeute: 21,5 g (0,0548 Mol)
 $\hat{=}$ 23 % d. Th.

Beispiel 3

32,1 g (0,1 Mol) 6,8-Dibrom-isatosäureanhydrid (Ia, Hal = Br) werden in 300 ml Wasser vorgelegt. Bei 80 °C wird unter Rühren eine Lösung von 8,9 g Glycinmethylester in 100 ml Ethanol zugetropft. Man hält noch 2 1/2 Stunden bei dieser Temperatur, kühlt, saugt ab und kristallisiert, wie unter Beispiel 2 angegeben, aus Methanol um.

Ausbeute: 25 g (0,0638 Mol) $\hat{=}$ 64 % d. Th.

Verbindung VI a (Hal = Br, R¹ = CH₃),

6 g (0,0164 Mol) $\hat{=}$ 16 % d. Th.

Verbindung IIa (Hal = Br, R¹ = CH₃)

Beispiel 4

3,66 g (10 mMol) 2-Amino-3,5-dibrom-benzoylglycinmethylester werden 5 Stunden mit 40 ml Chlorameisensäureethylester unter Rückfluß erhitzt. Der Überschuß an Chlorameisensäureethylester wird im Vakuum bis zur Trockne abdestilliert und mit einer Lösung von 150 ml Ethanol und 1,12 g KOH 7 Stunden unter Rückfluß und Rühren erhitzt. Ethanol wird im Vakuum bis zur Trockne abdestilliert und der Rückstand in 100 ml Wasser gelöst. Die wäßrige Lösung wird 2-3 mal mit Ether oder Chloroform extrahiert. Mit Salzsäure bringt man die wäßrige Phase unter Kühlen auf pH 3. Die ausgefallene Säure wird abgesaugt und aus Methanol umkristallisiert: $V((R)_n = 6,8-Br_2)$
Schmp.: 310 - 312 °C,
Ausbeute: 1,9 g (5,02 mMol) $\hat{=}$ 50 % d. Th. (bezogen auf Ia).

Beispiel 5

1,63 g (0,01 Mol) Isatosäureanhydrid werden zu einer Lösung von 890 mg Glycinmethylester in 100 ml Ethanol gegeben. Nach 10 Minuten Kochen unter Rückfluß wird das Ethanol im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit 20 ml Chlorameisensäureethylester 10 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Der Überschuß an Chlorameisensäureester wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand aus Alkohol umkristallisiert: III $((R)_n = H, R^1 = CH_3)$.

Schmp.: 134 °C,

Ausbeute: 1,71 g (6,1 mMol) $\hat{=}$ 61 % d. Th. (bezogen auf I,
 $(R)_n = H$)

Beispiel 6

9,7 g (0,0308 Mol) Verbindung III $((R)_n = 6-Cl, R^1 = CH_3)$, 3,64 g KOH werden in 150 ml wäßrigem Alkohol 5 Stunden unter Rückfluß und Rühren gekocht. Man läßt abkühlen und saugt ab.

Ausbeute: 8,5 g IV (Me = K; $(R)_n = 6-Cl$) (0,0279 Mol)
 $\hat{=}$ 90,5 % d. Th.

Beispiel 7

8,5 g IV (Me = K, $(R)_n = 6-Cl$) (0,0279 Mol) werden in 150 ml Wasser gelöst, 2-3 mal mit Ether oder Chloroform extrahiert, filtriert und tropfenweise konzentrierte Salzsäure unter Rühren zugegeben. Man kühlt ab, saugt ab und kristallisiert aus Methanol um: V ($(R)_n = 6-Cl$)

Schmp.: 327 - 329 °C,

Ausbeute: 6,4 g (0,0251 Mol) $\hat{=}$ 90 % d. Th.

Beispiel 8

8 g eines Gemisches von Verbindung IIa (Hal = Br, $R^1 = CH_3$) und VIa (Hal = Br, $R^1 = CH_3$) werden mit 100 ml Chlorameisensäureethylester 2 Tage unter Rückfluß erhitzt. Der Überschuß an Chlorameisenester wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand aus Ethanol umkristallisiert:

VI ($(R)_n = 6,8-Br_2$, $R^1 = CH_3$)

Schmp.: 219 - 220 °C,

Ausbeute 7,8 g

Beispiel 9

8,2 g (0,05 Mol) Isatosäureanhydrid werden langsam zu einer Lösung von 6,3 g Glycinmethylesterhydrochlorid und 5,1 g Triethylamin in 150 ml abs. Ethanol gegeben. Nach Beendigung der CO_2 -Entwicklung wird 30 Minuten unter Rückfluß erhitzt, der Alkohol im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit 100 ml Chlorameisensäureethylester 8 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Der Überschuß an Chlorameisensäureester wird im Vakuum abdestilliert und der Rückstand in 150 ml wäßrigem Ethanol gelöst. Unter Rühren gibt man 11,2 g KOH, gelöst in 5 ml Wasser, zu und erhitzt 6 Stunden unter Rückfluß. Man läßt abkühlen und saugt Verbindung IV (Me = K, $(R)_n = H$) ab, löst in 150 ml Wasser, extrahiert 2-3 mal mit Ether oder Chloroform und filtriert die wäßrige Lösung. Unter Rühren und Kühlen gibt man tropfenweise konzentrierte

Salzsäure bis pH 2 bis 3 zu. Man saugt ab, wäscht mit Wasser und kristallisiert aus Methanol um: V ((R)_n = H)

Schmp.: 297 - 299 °C,

Ausbeute: 6,8 g (0,0309 Mol) $\hat{=}$ 62 % d. Th. (bezogen auf I ((R)_n = H))

Beispiel 10

Man löst 13,8 g (0,05 Mol) Verbindung IIa (Hal = Cl; R¹ = CH₃) in 150 ml Pyridin und leitet unter Kühlen und Rühren 5 g Phosgen ein. Anschließend hält man noch 1 Stunde bei 80 °C, destilliert den größten Teil des Pyridins im Vakuum ab und gießt den Rückstand in Wasser. Man saugt ab, wäscht mit Wasser und kristallisiert aus Ethanol um:

VI ((R)_n) = 6,8-Cl₂, R¹ = CH₃)

Schmp.: 190 - 193 °C,

Ausbeute 10,2 g (0,0337 Mol) $\hat{=}$ 67 % d. Th.

Tabellen

Verbindungen der
Formel II ($R^1 = CH_3$)

(R) _n	Schmp. (°C)
6,8-Cl ₂	150 - 152
6,8-Br ₂	162 - 164

Verbindungen der
Formel III ($R^1 = CH_3$)

(R) _n	Schmp. (°C)
H	134
6-Cl	141 - 143
6-Br	142 - 144
6,8-Cl ₂	140 - 145

Verbindungen der
Formel V

(R) _n	Schmp. (°C)
H	297 - 299
6-Cl	327 - 329
6,8-Br ₂	310 - 312
6-Br	322 - 325
6,8-Cl ₂	328 - 330

Verbindungen der
Formel VI ($R^1 = CH_3$)

(R) _n	Schmp. (°C)
6,8-Br ₂	219 - 220
6,8-Cl ₂	190 - 193

Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von Chinazolin-2,4-dion-3-essigsäuren der allgemeinen Formel V, dadurch gekennzeichnet, daß man

A) ein Isatosäureanhydrid der allgemeinen Formel I mit einem Glycinester, gegebenenfalls in Form seines Hydrochlorids bei gleichzeitiger Anwesenheit einer anorganischen oder organischen Base, in Lösung oder Suspension sowie unter Erwärmen zu einer Verbindung der allgemeinen Formel II, gegebenenfalls unter gleichzeitiger Herstellung des Chinazolin-2,4-dion-3-essigsäureesters der allgemeinen Formel VI, umsetzt, wobei in den Formeln R^1 für niederes Alkyl, R für Wasserstoff, Halogen, Nitro, niederes Alkyl, niederes Alkoxy oder Carboxyl und n für 1 bis 4 steht und die Substituenten R bei $n > 1$ gleich oder verschieden sind,

B) die isolierte Verbindung der Formel II oder das feste Rohprodukt der Stufe A mit einem Chlorameisensäurederivat, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, umsetzt, wobei man

a) im Falle der Verwendung eines Chlorameisensäureesters Verbindungen der allgemeinen Formel III und/oder VI herstellt oder

b) im Falle der Verwendung von Phosgen in Gegenwart einer Base Verbindungen der Formel VI herstellt,

C) das feste Rohprodukt der Stufe B oder die isolierten Verbindungen der Formeln III oder VI einer Hydrolyse unterwirft, wobei

a) bei saurer Hydrolyse aus Verbindungen der Formel VI Verbindungen der allgemeinen Formel V hergestellt oder

- b) bei alkalischer Hydrolyse aus Verbindungen der Formeln III und/oder VI Verbindungen der allgemeinen Formel IV hergestellt werden, welche durch Einwirkung von Säuren in Verbindungen der Formel V überführt werden, wobei in der Formel IV Me Metall bedeutet und insbesondere für Alkali- und Erdalkalimetalle steht.
2. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Isatosäureanhydrid der allgemeinen Formel I ein 6,8-Dihalogenisatosäureanhydrid eingesetzt und bei der Umsetzung mit dem Glycinester die entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel IIa oder ein Gemisch aus Verbindungen der Formeln IIa und VIa, die weiter zu Verbindungen der allgemeinen Formel V umgesetzt werden können, hergestellt wird.
 3. Verfahren nach Punkt 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II als Ausgangsstoff für die Stufe B einsetzt und zur entsprechenden Verbindung der Formel III und/oder VI umsetzt.
 4. Verfahren nach Punkt 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Gemisch aus Verbindungen der Formeln II und VI als Ausgangsstoff für die Stufe B einsetzt und zur Verbindung der Formel VI oder zu einem Gemisch aus Verbindungen der Formeln III und VI umsetzt.
 5. Verfahren nach Punkt 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß für die Umsetzung der Stufe B Chlorameisensäureester, beispielsweise der Ethylester, eingesetzt wird.
 6. Verfahren nach Punkt 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß für die Umsetzung der Stufe B Phosgen in Gegenwart einer Base eingesetzt wird.
 7. Verfahren nach Punkt 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß man durch saure Hydrolyse Verbindungen der Formel VI zu Verbindungen der Formel V umsetzt.

8. Verfahren nach Punkt 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß man durch alkalische Hydrolyse aus Verbindungen der Formeln III und/oder VI Verbindungen der Formel IV herstellt.
9. Verfahren nach Punkt 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß man Verbindungen der Formel IV mittels Säuren in Verbindungen der Formel V überführt.

Hierzu 2 Seiten Formeln



