



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 298 783 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 D 239/96

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) DD C 07 D / 340 026 6

(22) 24. 04. 90

(44) 12. 03. 92

(71) siehe (73)

(72) Leistner, Siegfried, Doz. Dr. sc. nat.; Strohscheidt, Thomas; Siegling, Angela, Dipl.-Biol.; Drößler, Karl, Doz. Dr. sc. nat.; Lohmann, Dieter, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Laban, Günter, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem., DE

(73) Arzneimittelwerk Dresden GmbH, Wilhelm-Pieck-Straße 35, O - 8122 Radebeul, DE

(54) Verfahren zur Herstellung von 3-(Mercaptoalkyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolinen

(55) 3-(Mercaptoalkyl)chinazolin-2,4(1H,3H)-dione;

3-(Hydroxyalkyl)chinazolin-2,4(1H,3H)-dione;

3-(Isothioureidoalkyl)chinazolin-2,4(1H,3H)-dione;

Thioharnstoff; biologisch aktive Verbindungen;

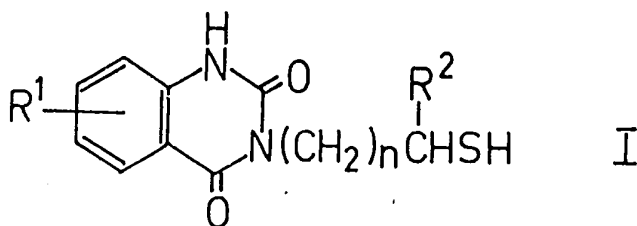
Immunstimulantien und Immunrestaurativa;

A. gangssubstanzen für potentielle Wirkstoffe

(57) Die Erfindung betrifft ein von

3-(Hydroxyalkyl)chinazolin-2,4(1H,3H)-dionen ausgehendes
einfaches Verfahren zur Herstellung von

3-(Mercaptoalkyl)chinazolin-2,4(1H,3H)-dionen der
allgemeinen Formel I, wobei $R^1 = H, CH_3, F, Cl, Br$, jeweils in
6-Position sowie 6,7-(OCH_3)₂ und $R^2 = H, CH_3$ und $n = 1$ oder
2 bedeuten. Die Verbindungen weisen nach peroraler
Applikation signifikante immunstimulierende und/oder
-restaurative Eigenschaften auf. Formel I



Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von 3-(Mercaptoalkyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolinen der allgemeinen Formel I, wobei
 $R^1 = H, 6\text{-Methyl}, 6\text{-Fluor}, 6\text{-Chlor}, 6\text{-Brom oder } 6,7\text{-(OCH}_3)_2$;
 $R^2 = H, \text{Methyl und } n = 1 \text{ oder } 2$ bedeuten,
dadurch gekennzeichnet, daß 3-(Haloalkyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazoline der allgemeinen Formel III, wobei R^1, R^2 und n die obengenannten Bedeutungen aufweisen und Y Chlor oder Brom bedeuten, mit Thioharnstoff im Temperaturbereich von 80 bis 150°C zu den S/ω (2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-3-yl)alkyl/isothiuronium-halogeniden der allgemeinen Formel II umgesetzt werden, wobei R^1, R^2, n und Y die obengenannten Bedeutungen haben, und nach dem Separieren der Verbindungen der allgemeinen Formel II diese durch nachfolgende Einwirkung von Alkalilauge im Temperaturbereich von -10 bis +15°C zu den Verbindungen der allgemeinen Formel I umgesetzt werden, wobei R^1, R^2 und n die obengenannten Bedeutungen aufweisen.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Umsetzungen der Verbindungen der allgemeinen Formel III mit Thioharnstoff im molaren Verhältnis 1:1 bis 1:3 erfolgen.
3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel II die Reaktionspartner in einem protischen Lösungsmittel, vorzugsweise Methylglykol oder Butan-1-ol, durch rückfließendes Erhitzen zur Umsetzung gebracht werden.
4. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Umsetzung reaktionsträger Verbindungen der allgemeinen Formel III mit Thioharnstoff in der Schmelze im Temperaturbereich zwischen 100 und 150°C, gegebenenfalls im Vakuum, erfolgt.
5. Verfahren nach Anspruch 1, 2, 3 und 4, **dadurch gekennzeichnet**, daß, falls erforderlich, eine Reinigung der Verbindungen der allgemeinen Formel II durch Waschen mit wenig Eiswasser und/oder Auskochen mit abs. Ethanol erfolgt.
6. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß gegebenenfalls bei den Umsetzungen der Verbindungen der allgemeinen Formel III zu denen der allgemeinen Formel I auf die Separierung der Verbindungen der allgemeinen Formel II verzichtet wird.
7. Verfahren nach Anspruch 1 und 6, **dadurch gekennzeichnet**, daß zur Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel II zu denen der allgemeinen Formel I vorzugsweise Natronlauge in einer Konzentration von 0,1 bis 1,0 Mol/l, vorzugsweise 0,25 Mol/l im bevorzugten Temperaturbereich von -10 bis +5°C, verwendet wird und daß die Umsetzungen unter mechanischem Rühren oder Schütteln erfolgen.
8. Verfahren nach Anspruch 1, 6 und 7, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Umsetzungen der Verbindungen der allgemeinen Formel II zu denen der allgemeinen Formel I vorzugsweise unter Stickstoff-Schutzgas durchgeführt werden.

Hierzu 1 Seite Formeln

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I. Derartige Verbindungen können vor allem aufgrund ihrer immunstimulierenden und/oder immunrestaurierenden Eigenschaften Bedeutung als Pharmaka erlangen. Die Erfindung ist weiterhin auch dadurch von Interesse, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I als Ausgangsstoffe zur Synthese biologisch aktiver Substanzen eingesetzt werden können.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

3-(Mercaptoalkyl)-chinazolin-2,4(1H,3H)-dione sind bislang weder in der Patent- noch chemischen Fachliteratur beschrieben.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, 3-(Mercaptoalkyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazoline der allgemeinen Formel I in einfacher Weise aus bequem erhältlichen Ausgangsstoffen mit hohen Ausbeuten darzustellen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Aufgabe der Erfindung ist es, einen technisch anwendbaren Syntheseweg zur Herstellung von 3-(Mercaptoalkyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin der allgemeinen Formel I oder deren Tautomeren aufzufinden, wobei

$R^1 = H, 6\text{-Methyl}, 6\text{-Fluor}, 6\text{-Chlor}, 6\text{-Brom oder } 6,7\text{-(OCH}_3)_2$;

$R^2 = H \text{ oder Methyl und}$

$n = 1 \text{ oder } 2$ bedeuten.

Die Aufgabe wird dadurch gelöst, daß 3-(ω -Hydroxyalkyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinoline der allgemeinen Formel III, wobei R^1 , R^2 und n die obengenannte Bedeutung aufweisen und $Y=OH$ bedeutet, mit anorganischen Säurehalogeniden, vorzugsweise Thionylchlorid oder Phosphoroxychlorid bzw. -bromid in der Siedehitze auf prinzipiell bekannte Weise (vgl. Grout und Partridge, J. chem. Soc. [London] 1960, 3546) zu den 3-(ω -Haloalkyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin der allgemeinen Formel II umgesetzt werden, wobei $Y=Cl$ oder Br bedeutet und R^1 , R^2 und n die obengenannten Bedeutungen aufweisen.

Erfindungsgemäß werden die isolierten Haloalkylchinazoline der allgemeinen Formel II in polaren Lösungsmitteln mit Thioharnstoff durch rückfließendes Erhitzen zu den S/ ω (2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-3yl)alkyl/ isothiuroniumhalogeniden der allgemeinen Formel I umgesetzt, wobei R^1 , R^2 und n die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und Y einem Chlorid- oder Bromidion entspricht.

Falls erforderlich, kann eine Reinigung der Verbindungen der allgemeinen Formel II durch Waschen mit wenig Eiswasser und/oder Auskochen mit Alkanolen, C-1 bis C-3, erfolgen.

Die ggf. gereinigten und getrockneten Verbindungen der allgemeinen Formel II werden anschließend unter Rühren in wäßrige oder wäßrig-ethanolische Alkalilauge in einer Konzentration von 0,1 bis 1,0 Mol/l, vorzugsweise wäßrige Natronlauge in einer Konzentration von 0,25 Mol/l im bevorzugten Temperaturbereich von -10 bis $+5^\circ\text{C}$, eingetragen und unter weiterem Rühren im Regelfall nach 10–20 min durch Ansäuern mit verd. Salzsäure in die Verbindungen der allgemeinen Formel I oder Tautomere davon übergeführt, wobei R^1 , R^2 und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen.

Die Überführung der Isothiuronium-hydrohalogenide der allgemeinen Formel II in die Mercaptoalkylchinazolidione der allgemeinen Formel I sollte vorzugsweise unter Stickstoff-Schutzgas-Atmosphäre vorgenommen werden, die auch bei der Umkristallisation der Verbindungen der allgemeinen Formel I unter Verwendung von Propan-1-ol, Propan-2-ol, Toluol und ähnlichen Lösungsmitteln zur Anwendung kommen sollte.

In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung kann die Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel III mit $Y=Cl$ oder Br zu denen der allgemeinen Formel I auch dadurch erfolgen, daß auf die Separierung der Verbindungen der allgemeinen Formel II verzichtet wird, ansonsten jedoch die oben genannten Reaktionsbedingungen, sinngemäß angewandt, eingehalten werden.

Ausführungsbeispiele

Die Erfindung soll nachstehend an Ausführungsbeispielen näher erläutert werden.

1. Darstellung von S/ ω (2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-3yl)alkyl/Isothiuroniumhalogeniden der allgemeinen Formel I
Typische Beispiele

Beispiel 1

S/2(2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-3yl)ethyl/Isothiuronium-chlorid II; $R^1=R^2=H$, $n=1$, $Y=Cl$

4,5 g (20 mmol) 3(2-Chlorethyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin III ($R^1=R^2=H$, $n=1$, $Y=Cl$) werden mit 3,1 g (40 mmol) Thioharnstoff (gepulvert) in 100 ml Methylglykol 45 min rückfließend erhitzt. Stehen des Reaktionsansatzes bei 4°C isolierte Niederschlag wird mit wenig Eiswasser gewaschen und an der Luft getrocknet.

Es werden 5,1 g dc reines II ($R^1=R^2=H$, $n=1$, $Y=Cl$) erhalten. Ausbeute: 85%. Schmb.: $259\text{--}262^\circ\text{C}$ (nach Auskochen mit abs. Ethanol). Fließmittelsystem für die Dünnschichtchromatographie: Toluol/Aceton/Methanol 7:2:1.

Beispiel 2

S/3(2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-3yl)propyl/Isothiuronium-chlorid II; $R^1=R^2=H$, $n=2$, $Y=Cl$

0,48 g (2 mmol) 3(3-Chlorpropyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin III ($R^1=R^2=H$, $n=2$) werden mit 0,31 g (4 mmol) gepulvertem Thioharnstoff 3 h rückfließend erhitzt. Der nach Zugabe von abs. Diethylether gebildete Niederschlag wird mit wenig Eiswasser gewaschen. Nach dem Trocknen an der Luft werden 0,29 g reines II ($R^1=R^2=H$, $n=2$, $Y=Cl$) erhalten. Ausbeute: 46%. Schmb.: $224\text{--}228^\circ\text{C}$ (nach Auskochen mit abs. Ethanol).

Beispiel 3

S/2(2,4-Dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-3yl)propyl/Isothiuronium-chlorid II; $R^1=H$, $R^2=CH_3$, $n=1$, $Y=Cl$

Die Darstellung erfolgt aus 3(2-Chlorpropyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin III ($R^1=H$, $R^2=CH_3$, $n=1$, $Y=Cl$) analog Beispiel 2 durch 75 min rückfließendes Erhitzen. So werden 0,32 g II ($R^1=H$, $R^2=CH_3$, $n=1$, $Y=Cl$) erhalten. Ausbeute: 51%. Schmb.: $225\text{--}232^\circ\text{C}$ (nach Auskochen mit abs. Ethanol).

Beispiel 4

S/3(6-Methyl-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin-3yl)-propyl/Isothiuronium-chlorid ; $R^1=CH_3$, $R^2=H$, $n=2$, $Y=Cl$

Die Darstellung erfolgt analog Beispiel 2 aus 0,506 g (2 mmol) 6-Methyl-3-(3-chlorpropyl)-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin III ($R^1=CH_3$, $R^2=H$, $n=2$, $Y=Cl$), 0,17 g (2,2 mmol) gepulvertem Thioharnstoff und 4 ml Methylglykol. Nach 12 stdg. Aufbewahren bei -15°C werden 0,25 g und nach Zugabe von abs. Diethylether zum Filtrat nochmals 0,08 g II ($R^1=CH_3$, $R^2=H$, $n=2$, $Y=Cl$)

erhalten. Ausbeute: 49%. Schmb.: 151–153°C (nach Auskochen mit abs. Ethanol). Das obengenannte 6-Methyl-3-chlorpropylchinazolin-Derivat III (Schmb.: 194–196°C (EtOH); Ausbeute: 91%) wurde aus dem Hydroxypropylchinazolin-Derivat III ($R^1=CH_3$, $R^2=H$, $n=2$; $Y=OH$; Schmb.: 196–197°C (EtOH; Kristallumwandlung bei 182–184°C); Ausbeute: 79%) und Thionylchlorid analog Grout und Partridge (J. org. Chem. 1960, 3546) dargestellt.

2. Darstellung von 3-(Mercaptoalkyl)chinazolin-2,4-(1H, 3H)-dionen der allgemeinen Formel I aus Verbindungen der allgemeinen Formel II

Beispiel 5

Typische Arbeitsvorschrift:

10mmol der jeweiligen Verbindung der allgemeinen Formel II werden unter N_2 -Begasung in 150ml Natronlauge (0,25 Mol/l) bei einer Temperatur von –5 bis +5°C eingetragen und bis zur vollständigen Umsetzung (maximal 20 min) unter Fortsetzung der N_2 -Gas-Einleitung gerührt (dc Kontrolle; Ansatz wird zwischenzeitlich bei –18°C aufbewahrt). Anschließend wird die Reaktionslösung filtriert, mit ca. 45 ml Salzsäure angesäuert und etwa 6–10 Std. bei ca. 4°C in einem verschlossenen Gefäß aufbewahrt. Der abgetrennte Niederschlag wird mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen, an der Luft jeweils aus Propan-1-ol bzw. Eisessig umkristallisiert. Die Ausbeuten betragen 59–76%.

Schmelzbereiche einiger auf diesem Wege erhaltener Verbindungen der allgemeinen Formel I:

- 3-(2-Mercaptoethyl)chinazolin-2,4-(1H, 3H)dion: 192–194°C (Propan-1-ol);
- 3-(2-Mercaptopropyl)chinazolin-2,4-(1H, 3H)dion: 206–108°C (Toluen);
- 3-(3-Mercaptopropyl)chinazolin-2,4-(1H, 3H)dion: 165–167°C (Propan-1-ol);
- 6-Methyl-3-(3-mercaptopropyl)chinazolin-2,4-(1H, 3H)dion: 272–274°C (Propan-1-ol);
- 6-Chlor-3-(2-mercaptopropyl)chinazolin-2,4-(1H, 3H)dion: 331–333°C (Eisessig).

