DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK

PATENTSCHRIFT

(12) **Wirtschaftspatent**

(19) **DD** (11) **246 294 A1**

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

4(51) **C 07 D 239/90**
C 07 D 253/08

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

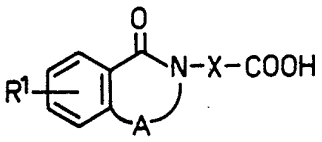
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 D / 280 731 0 (22) 18.09.85 (44) 03.06.87

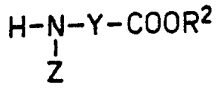
(71) Akademie der Wissenschaften der DDR, 1080 Berlin, Otto-Nuschke-Straße 22/23, DD
(72) Süße, Manfred, Dr. Dipl.-Päd.; Johne, Siegfried, Prof. Dr. sc. Dipl.-Chem.; Schmidt, Jürgen, Dr. Dipl.-Chem., DD

(54) Verfahren zur Herstellung von 3,4-Dihydro-4-oxo-(chinazolin oder benzotriazin)-3-yl-alkanoylaminosäuren und deren Estern

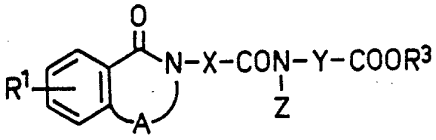
(57) Ziel der Erfindung ist es, neue biologisch aktive 3,4-Dihydro-4-oxo-(chinazolin oder benzotriazin)-3-yl-alkanoylaminosäuren und deren Ester der allgemeinen Formel III der Praxis als Wirkstoffe zur Verfügung zu stellen. Erfindungsgemäß wird eine Säure der allgemeinen Formel I in Lösung oder Suspension in einem organischen Lösungsmittel mit einem Chlorameisensäureester in Gegenwart eines tertiären Amins und anschließend mit einer Verbindung der allgemeinen Formel II zur entsprechenden Verbindung der allgemeinen Formel III umgesetzt. Unter den neuen Verbindungen der allgemeinen Formel III befinden sich ACE-hemmende Substanzen. Formeln I bis III



I



II



III

ISSN 0433-6461

5 Seiten

Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von 3,4-Dihydro-4-oxo-(chinazolin oder benzotriazin)-3-yl-alkanoylaminosäuren und deren Estern der allgemeinen Formel III, **dadurch gekennzeichnet,** daß man eine Säure der allgemeinen Formel I in Lösung oder Suspension mit einem Chlorameisensäureester in Gegenwart eines tertiären Amines und anschließend mit einer Verbindung der allgemeinen Formel II, d. h. einer Aminosäure, deren Salz oder deren Ester zur entsprechenden Verbindung der allgemeinen Formel III umsetzt, wobei in den allgemeinen Formeln I, III und IIIa für N=, N=CH oder NHCO, R^1 für H, Alkyl, Alkoxy, Halogen, NO_2, CN, COAlkyl oder COOAlkyl, R^2 für H, Alkalimetall, Ammonium, quartäres Ammonium oder Alkyl (C_1–C_{10}, geradkettig oder verzweigt gegebenenfalls substituiert), R^3 für H oder Alkyl (C_1–C_{10}, geradkettig oder verzweigt, gegebenenfalls substituiert), X und Y (gleich oder verschieden) für Alkylen (C_1–C_{10}, geradkettig oder verzweigt), das gegebenenfalls substituiert ist durch Alkoxy, Halogen, OH, SH, Alkylthio, COOH, COOAlkyl, $CONH_2$, CONHAlkyl, $CON(Alkyl)_2$, einen Heterocyclus (gegebenenfalls substituiert) oder Phenyl (gegebenenfalls substituiert) und Z für H oder Y und Z gemeinsam für Teile eines heterocyclischen Fünf- oder Sechsringes stehen.
2. Verfahren nach Punkt 1, **dadurch gekennzeichnet,** daß die Umsetzung mit dem Chlorameisensäureester in einem wasserfreien aprotischen organischen Lösungsmittel und die anschließende Umsetzung mit der Verbindung der allgemeinen Formel II in einem gegebenenfalls wäßrigen organischen Lösungsmittel oder in Wasser durchgeführt wird.
3. Verfahren nach Punkt 1, **dadurch gekennzeichnet,** daß die Umsetzung der Verbindung der allgemeinen Formel I mit einem Chlorameisensäureester bei Temperaturen von −20 bis 0 °C und die Umsetzung mit der Verbindung der allgemeinen Formel II bei Temperaturen von −20 bis +30 °C durchgeführt wird.
4. Verfahren nach Punkt 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet,** daß die Verbindung der allgemeinen Formel II als Lösung einer Aminosäure in wäßriger Alkalimetallhydroxidlösung eingesetzt wird.
5. Verfahren nach Punkt 1 bis 3, **dadurch gekennzeichnet,** daß bei Verwendung von Hydrochloriden der Verbindung der allgemeinen Formel II eine Hilfsbase zugegeben wird.

Hierzu 1 Seite Formeln

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 3,4-Dihydro-4-oxo-(chinazolin oder benzotriazin)-3-yl-alkanoylaminosäuren und deren Estern. Es handelt sich dabei um Dipeptide der allgemeinen Formel III, in denen der terminale Stickstoff Bestandteil eines Chinazolin- oder eines 1,2,3-Benzotriazin-Ringes ist.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung ist für die Medizin und die pharmazeutische Industrie von Interesse.

Charakteristik der bekannten technischen Lösung

Als Antidepressiva wurden 1,2,3-Benzotriazin-4-one synthetisiert, die in 3-Stellung durch die Gruppen $-CH_2NR^1R^2$, $-CH_2OCOR^3$, $-CH_2OR^4$ oder $-COOR^5$ substituiert sind (Neth. Appl. 6702189).
Für die Bildung von aliphatischen Dipeptiden sind mehrere Methoden beschrieben (H.-D. JAKUBKE und H. JESCHKEIT: „Aminosäuren, Peptide, Proteine", Akademie-Verlag, Berlin 1982).
Dipeptide der allgemeinen Formel III, die den terminalen Stickstoff in den Heterocyclen des Chinazolins oder des 1,2,3-Benzotriazins gebunden enthalten, sind bisher nicht bekannt.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, neue biologisch aktive Dipeptide, deren terminaler Stickstoff Bestandteil eines heterocyclischen Ringes ist, der Praxis als Wirkstoffe zur Verfügung zu stellen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Aufgabe der Erfindung besteht darin, ein Verfahren zur Herstellung von 3,4-Dihydro-4-oxo-(chinazolin oder benzotriazin)-3-yl-alkanoylaminosäuren und deren Estern der allgemeinen Formel III zu entwickeln.
Erfindungsgemäß wird eine Säure der allgemeinen Formel I in Lösung oder in Suspension in einem wasserfreien aprotischen organischen Lösungsmittel, vorzugsweise bei Temperaturen von −20 bis 0 °C, mit einem Chlorameisensäureester in Gegenwart eines tertiären Amins und anschließend mit einer Verbindung der allgemeinen Formel II, d. h. einer Aminosäure, deren Salz oder deren Ester, in dem gleichen oder einem anderen Lösungsmittel, vorzugsweise im Temperaturbereich zwischen −20 und +30 °C, zur entsprechenden Verbindung der allgemeinen Formel III umgesetzt. In den allgemeinen Formeln I, II und III stehen A für N=N,

N=CH oder NCHO, R^1 für H, Alkyl, Alkoxy, Halogen, NO_2, CN, COAlkyl oder COOAlkyl, R^2 für H, Alkalimetall, Ammonium, quartäres Ammonium oder Alkyl (C_1–C_{10}, geradkettig oder verzweigt, gegebenenfalls substituiert), R^3 für H oder Alkyl (C_1–C_{10}, geradkettig oder verzweigt, gegebenenfalls substituiert), X und Y (gleich oder verschieden) für Alkylen (C_1–C_{10}, geradkettig oder verzweigt), das gegebenenfalls durch Alkoxy, Halogen, OH, SH, Alkylthio, COOH, COOAlkyl, $CONH_2$, CONHAlkyl, $CON(Alkyl)_2$, einen Heterocyclus (gegebenenfalls substituiert) oder Phenyl (gegebenenfalls substituiert) substituiert ist, und Z für H oder Y und Z gemeinsam für Teile eines heterocyclischen Fünf- und Sechsringes.
Die Umsetzung mit der Verbindung der allgemeinen Formel II kann in dem gleichen organischen Lösungsmittel durchgeführt werden, das vorher für die Umsetzung mit dem Chlorameisensäureester verwendet wurde. Es kann dafür aber auch ein anderes Lösungsmittel eingesetzt werden, wobei auch ein wäßriges organisches Lösungsmittel oder Wasser in Frage kommt.
Als Salze von Aminosäuren werden vorteilhafterweise die Alkalimetallsalze, Ammoniumsalze oder quartäre Ammoniumsalze verwendet. Von Vorteil ist es, die Alkalimetallsalze durch Lösen der Aminosäuren in wäßriger Alkalimetallhydroxidlösung herzustellen und diese Lösung kontinuierlich zur Reaktionsmischung zuzugeben.
Werden die Hydrochloride vom Aminosäureestern verwendet, so ist die Zugabe einer Hilfsbase notwendig, um die Aminosäureester freizusetzen.
Das erfindungsgemäße Verfahren geht von leicht handhabbaren Ausgangsstoffen aus, die handelsübliche Produkte sind bzw. nach bekannten Verfahren hergestellt werden können, und liefert erstmals die Verbindungen der allgemeinen Formel III.
Die Verbindungen der allgemeinen Formel III sind biologisch aktiv. Unter ihnen befinden sich solche, die eine ACE-hemmende Wirkung zeigen.
Die Erfindung wird nachstehend durch Ausführungsbeispiele erläutert.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1
Zu einer Lösung von 1,1 g (3-(3,4-Dihydro-4-oxo-chinazolin-3-yl)-propionsäure (I: A = N=CH, R^1 = H, X = CH_2CH_2) und 0,5 g N-Methylmorpholin in 20 ml abs. DMF bei −15 °C werden unter starkem Rühren 0,54 g Chlorameisensäureethylester zugetropft. Nach 10 Minuten wird eine Lösung von 0,63 g L-Prolin [II: R^2 = H, Y-Z = CH–$(CH_2)_3$] in 11 ml 1 n Natronlauge bei −10 bis −15 °C zugetropft. Nach Entfernen der Kühlung wird bei Raumtemperatur 2 Stunden weitergerührt und das DMF im Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird an 100 g Kieselgel 40 (Merck, 0,063–0,2 mm) chromatografiert (Chloroform/Methanol/25%iges Ammoniak = 70/30/1). Öl, Ausbeute: 1,5 g (95 % d. Th.) [3-(3,4-Dihydro-4-oxo-chinazolin-3-yl)-propanoyl]-L-prolin [III: A = N=CH, R^1 = R^3 = H, X = CH_2CH_2, Y-Z = CH–$(CH_2)_3$], $/\alpha/_D^{25}$ = −29,3° (c = 0,615) Ethanol.

Beispiel 2
Zu einem Gemisch von 1,3 g 3-(3,4-Dihydro-4-oxo-chinazolin-3-yl)-propionsäure (I: A = N=CH, R^1 = H, X = CH_2CH_2), 0,6 g N-Methylmorpholin und 40 ml abs. THF werden bei −15 °C unter Rühren 0,64 g Chlorameisensäureethylester zugetropft. Nach 10 Minuten wird eine Lösung aus 1,45 g L-Prolinbenzylesterhydrochlorid [II: R^2 = $CH_2C_6H_5$, Y-Z = CH–$(CH_2)_3$], 0,61 g Triethylamin in 30 ml THF und 10 ml Wasser bei −10 °C zugetropft. Nach Entfernen der Kühlung wird bei Raumtemperatur 3 Stunden weitergerührt und zur Trockne im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird an 90 g Kieselgel 40 (Merck, 0,063–0,2 mm) chromatografiert (Elution mit Chloroform, dem steigende Mengen an Methanol zugegeben werden). Öl, Ausbeute: 2,05 g (86 % d. Th.) [3-(3,4-Dihydro-4-oxo-chinazolin-3-yl)-propanoyl]-L-prolinbenzylester [III: A = N=CH, R^1 = H, R^3 = $CH_2C_6H_5$, X = $CH_2C_6H_5$, X = CH_2CH_2, Y-Z = CH–$(CH_2)_3$], $/\alpha/_D^{26}$ = −59,1° (c = 0,845) Ethanol.

Beispiel 3
Zu einer Lösung von 4 g 6-Chlor-3,4-dihydro-4-oxo-chinazolin-3-yl-essigsäure (I: A = N=CH, R^1 = 6-Cl, X = CH_2) und 1,7 g N-Methylmorpholin in 100 ml abs. THF werden bei −10 bis −15 °C unter Rühren 1,82 g Chlorameisensäureethylester zugetropft. Nach 10–15 Minuten bei der gleichen Temperatur werden 1,5 g β-Alanin (II: R^2 = H, Y = CH_2CH_2), gelöst in 34 ml 1 n Natronlauge, zugetropft. Nach Entfernen der Kühlung wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und mit Essigsäure bis *p*H 5 versetzt. Es wird bis zur Trockne im Vakuum eingedampft, der Rückstand an 200 g Kieselgel 40 chromatografiert (Elution mit Chloroform/Methanol/25%igem Ammoniak = 70/30/1) und anschließend aus Ethylacetat/Ethanol umkristallisiert, Schmp.: 175–180 °C, Ausbeute: 3,4 g (65 % d. Th.) (6-Chlor-3,4-dihydro-4-oxo-chinazolin-3-yl-acetyl)-β-alanin (III: A = N=C, R^1 = R^3 = H, X = CH_2, Y = CH_2CH_2).

Beispiel 4
Entsprechend dem Beispiel 3 werden 1,1 g 3-(3,4-Dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)-propionsäure (I: A = N=N, R^1=H, X = CH_2CH_2), 0,5 g N-Methylmorpholin, 0,543 g Chlorameisensäureethylester in 40 ml abs. THF mit 0,375 g Glycin (II: R^2 = H, Y = CH_2) in 11 ml 1 n Natronlauge umgesetzt. Säulenchromatografie an 100 g Kieselgel 40, umkristallisiert aus 25 ml Methanol, Schmp.: 210–212 °C, Ausbeute: 1,3 g (94 % d. Th.) 3-(3,4-Dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)-propanoyl-glycin (III: A = N=N, R^1 = R^3 = H, X = CH_2CH_2, Y = CH_2).

Beispiel 5
Zu einer Lösung von 1,1 g 3-(3,4-Dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)-propansäure (I: A = N=N, R^1 = H, X = CH_2CH_2) und 0,5 g N-Methylmorpholin in 40 ml abs. THF werden bei −10 °C unter Rühren 0,543 g Chlorameisensäureethylester zugetropft. Nach 10 Minuten wird bei −10 bis −6 °C eine Mischung von 0,63 g Glycinmethylesterhydrochlorid (II: R^2 = CH_3, Y = CH_2) und 0,51 g N-Methylmorpholin in 15 ml THF/8 ml Wasser zugetropft. Man läßt langsam auf Raumtemperatur erwärmen und dampft im Vakkum zur Trockne ein. Der Rückstand wird mit Wasser gewaschen und aus 15 ml Methanol umkristallisiert, Schmp.: 162 °C, Ausbeute: 1,3 g (90 % d. Th.) 3-(3,4-Dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)-propanoyl-glycinmethylester (III: A = N=N, R^1 = H, R^3 = CH_3, X = CH_2CH_2, Y = CH_2).

Beispiel 6

Entsprechend Beispiel 3 werden 0,8 g 6,8 Dichlor-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxo-chinazolin-3-yl-essigsäure (I: R^1 = 6,8-Cl_2, A = NHCO, X = CH_2), 0,28 g N-Methylmorpholin, 0,3 g Chlorameisensäureethylester in 20 ml abs. THF mit 0,345 g L-Prolin [II: R^2 = H, Y-Z ≙ CH–$(CH_2)_3$] in 6 ml 1 n Natronlauge umgesetzt. Säulenchromatografie an 75 g Kieselgel 40, umkristallisiert aus Ethylacetat/Ethanol, Schmp.: 245–248°C (Zers.), Ausbeute: 0,7 g (65% d. Th.) (6,8-Dichlor-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxo-chinazolin-3-yl-acetyl)-L-prolin [III: A = NHCO, R^1 = 6,8-Cl_2, R^3 = H, X = CH_2, Y-Z = $CH(CH_2)_3$].

Beispiel 7

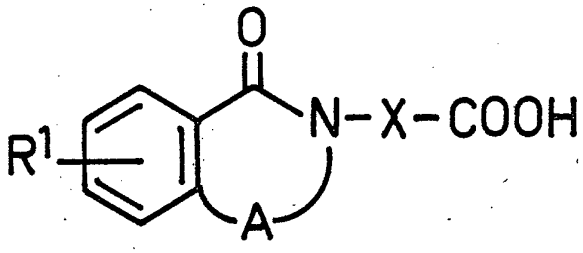
Zu einer Lösung von 0,8 g 6,8-Dichlor-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxo-chinazolin-3-yl-essigsäure (I: A = NHCO, R^1 = 6,8–Cl_2, X = CH_2) und 0,28 g N-Methylmorpholin in 30 ml abs. DMF werden bei −15°C unter Rühren 0,3 g Chlorameisensäureethylester zugegeben. Nach 3 Minuten wird bei -10°C ein Gemisch aus 0,73 g L-Prolinbenzylesterhydrochlorid, 0,31 g Triethylamin, 30 ml THF und 10 ml Wasser zugetropft. Man läßt langsam erwärmen und nach weiteren 5 Stunden Rühren wird im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird an 70 g Kieselgel 40 chromatografiert (Chloroform/Methanol/25%iges Ammoniak = 70/30/0,5) und aus Ethylacetat/Ethanol umkristallisert, Schmp.: 183–185°C, Ausbeute: 0,7 g (53% d. Th.) (6,8-Dichlor-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxo-chinazolin-3-yl-acetyl)-L-prolinbenzylester (III: A = NHCO, R^1 = 6,8–Cl_2, X = CH_2, Y-Z = CH-$(CH_2)_3$, R^3 = $CH_2C_6H_5$).

Beispiel 8

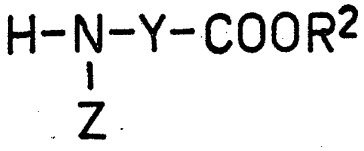
Entsprechend Beispiel 1 werden 0,5 g 3-Methyl-2-(3,4-dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)-butansäure [I: A = N=N, R^1 = H, X = CH–$CH(CH_3)_2$], 0,23 ml N-Methylmorpholin, 15 ml abs. DMF, 0,2 ml Chlorameisensäureethylester und 0,28 g L-Prolin [II: R^2 = H, Y-Z = CH-$(CH_2)_3$], gelöst in 5 ml 1 n NaOH, umgesetzt. Nach der Säulenchromatografie wird aus Ethylacetat/Ethanol umkristallisiert, Schmp.: 115–120°C, Ausbeute: 0,5 g (72% d. Th.) [2-(3,4-Dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)-3-methylbutanoyl]-L-prolin [III: A = N=N, R^1 = R^3 = H, X = CH–$CH(CH_3)_2$, Y–Z = CH–$(CH_2)_3$].

Beispiel 9

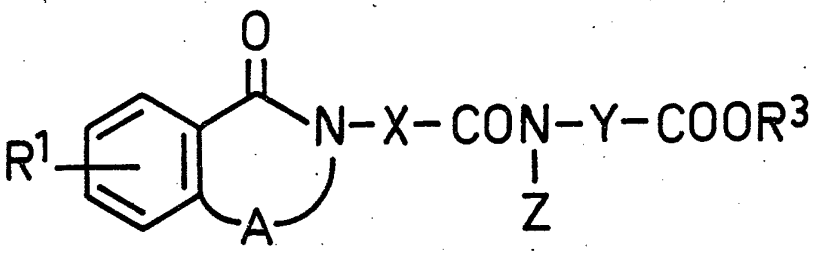
Entsprechend Beispiel 3 werden 0,8 g 4-(3,4-Dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)-butansäure [I: A = N=N, R^1 = H, X = $(CH_2)_3$], 0,38 ml N-Methylmorpholin, 30 ml abs. THF, 0,33 ml Chlorameisensäureethylester und 0,4 g L-Prolin [II: R^2 = H, Y-Z = CH–$(CH_2)_3$], gelöst in 7 ml 1 n NaOH, umgesetzt. Ausbeute: 1,0 g (88% d. Th.) 4-(3,4-Dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl)-butanoyl-L-prolin [III: A = N=N, R^1 = R^3 = H, X = $(CH_2)_3$, Y-Z = CH–$(CH_2)_3$].



I



II



III