



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

PATENTSCHRIFT

(19) **DD** (11) **266 568 A1**

4(51) C 07 D 239/95

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	WP C 07 D / 310 953 G	(22)	22. 12. 87	(44)	05. 04. 89
(71)	Akademie der Wissenschaften der DDR, Otto-Nuschke-Straße 22/23, Berlin, 1080, DD				
(72)	Kottke, Karl, Dr. sc. nat.; Kühmstedt, Hans, Prof. Dr. sc. nat.; Wehlan, Helmut, Dr. rer. nat. Dipl.-Chem.; Knoke, Dagmar, Dipl.-Pharm., DD				
(54)	Verfahren zur Herstellung von 3-Alkyl- bzw. 3-Aryl-4-oxo-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin				

(55) Verfahren, Chinazoline, 3-Alkyl-4-oxo-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazoline, 3-Aryl-4-oxo-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazoline, Amine, Aniline, Alkalithiocynat, Anthranilsäure, Pharmazie
 (57) Die Erfindung bezieht sich auf ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von 3-Alkyl- bzw. 3-Aryl-4-oxo-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin der Formel I. In einer Eintopfreaktion werden aliphatische oder aromatische Amine mit Alkalithiocynat umgesetzt und dazu Anthranilsäurederivate gegeben. Es entstehen die Verbindungen I, die wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung von Chinazolinwirkstoffen darstellen. Das Anwendungsgebiet der Erfindung ist die pharmazeutische Industrie.

ISSN 0433-6461

3 Seiten

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von 3-Alkyl- bzw. 3-Aryl-4-oxo-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolinen der Formel I, in der R^1 Alkyl, substituiertes Alkyl, Aryl oder substituiertes Aryl und $R^2 = H$ oder Halogen bedeuten, **dadurch gekennzeichnet**, daß aliphatische oder aromatische Amine mit Alkalithiocyanat in organischen Lösungsmitteln zur Reaktion gebracht werden, die entstandene Lösung danach mit Anthranilsäure bzw. Anthranilsäurederivaten erhitzt, das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand im Vakuum bis zu einer Temperatur unterhalb des Schmelzpunktes der zu erwartenden Verbindung erhitzt, danach in Lauge gelöst und mit Säure gefällt wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß der Rückstand nach Abdestillieren des Lösungsmittels, vorzugsweise Ethanol, bis 20°C unter den Schmelzpunkt der zu erwartenden Verbindung erhitzt wird.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von 3-Alkyl- bzw. 3-Aryl-4-oxo-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolinen, die als Zwischenprodukte für Chinazolinwirkstoffsynthesen von Bedeutung sind. Das Anwendungsgebiet der Erfindung ist die pharmazeutische Industrie.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

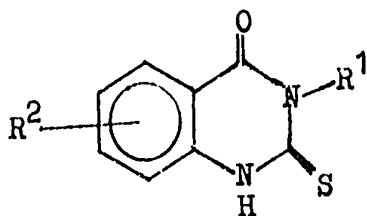
Chinazoline sind als Verbindungen mit vielfältigen biologischen Wirkungen bekannt, so als ZNS-wirksame Substanzen, als Diuretika oder als Antihypertensiva (Johns, S., Progress in Drug Research, Vol. 26 [1982], S. 269-341). Auch 3-Aryl-4-oxo-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazoline sind mehrfach beschrieben worden (Pohloudek-Fabini, R., K. Kottke und F. Friedrich, Pharmazie 24 [1969] 433, ibid. 26 [1971], 283; Stajor, G., K. Kottke und R. Pohloudek-Fabini, Pharmazie 28 [1973] 433, Wagner, G. et al., Pharmazie 24 [1969] 513, ibid. 26 [1971] 725, Z. Chem. 8 [1968] 377). So liefert z. B. die Thioharnstoffmethode, bei der Anthranilsäurederivate mit Arylthioharnstoffen in der Schmelze umgesetzt werden, gute Ausbeuten, doch die Herstellung der Thioharnstoffe bereitet oft Schwierigkeiten (eine Syntheseübersicht findet sich bei Kottke, K., Dissertation B, Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald 1983). Die Bestrebungen, auf immer einfachere Weise zu dem Chinazolingrundkörper zu gelangen, sind unverkennbar.

Ziel der Erfindung

Das Ziel der Erfindung besteht darin, auf günstigere Weise als bisher aus leicht zugänglichen Ausgangsverbindungen zu dem Chinazolingrüst mit Heteroatomen in 2- und 4-Stellung zu gelangen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein verbessertes Verfahren zur Herstellung von 3-Alkyl- bzw. 3-Aryl-4-oxo-2-thioxo-1,2,3,4-tetrahydrochinazolinen der Formel I, in der R^1 Alkyl, substituiertes Alkyl, substituiertes Aryl und $R^2 = H$ oder Halogen , bedeuten, zu entwickeln.

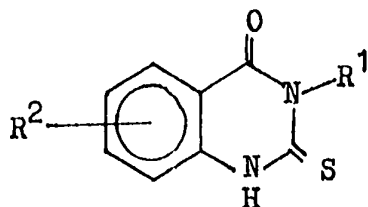


Die Aufgabe wurde dadurch gelöst, daß aliphatische oder aromatische primäre Amine mit Alkalithiocyanat zur Reaktion gebracht werden, die entstandene Lösung danach mit Anthranilsäure bzw. Anthranilsäurederivaten erhitzt, das Lösungsmittel — vorzugsweise Ethanol — abdestilliert und der Rückstand im Vakuum bis zu einer Temperatur unterhalb des Schmelzpunktes der zu erwartenden Verbindung erhitzt wird. Der Rückstand wird in wäßriger bzw. ethanolischer Lauge gelöst. Daraus werden die Verbindungen I mit Mineralsäuren gefällt. Mit Hilfe des erfindungsgemäßen Verfahrens gelingt die Herstellung der Chinazoline I überraschenderweise in einem Eintopfverfahren und auf denkbar einfache Weise. Die Grundkörper I sind Ausgangsverbindungen zur Herstellung weiterer Chinazoline, z. B. von 2-aminosubstituierten Chinazolin-4-onen.

Ausführungsbeispiel

Allgemeine Vorschrift:

0,025 Mol aliphatische oder aromatisches primäres Amin werden in 30 ml Ethanol gelöst, 0,025 Mol Natriumthiocyanat sowie 25 ml konz. Salzsäure hinzugefügt und unter Rückflußbedingungen 2 Stunden erhitzt. Nach Zugabe von 0,025 Mol Anthranilsäure bzw. Anthranilsäurederivat wird nochmals eine halbe Stunde unter Rückflußbedingungen gekocht. Nach dem Abkühlen wird das Ethanol abdestilliert und nach Anlegen eines Wasserstrahlpumpenvakuums auf dem Metallbad bis 20°C unter den Schmelzpunkt der zu erwartenden Verbindung erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Rückstand in wäßriger bzw. ethanolischer Natronlauge gelöst und durch Zugabe von Salzsäure das Rohprodukt I ausgefällt. Tabelle 1 zeigt einige der auf diese Weise hergestellten Verbindungen I.



R ¹	R ²	Ausbeute % d. Th.
C ₆ H ₅	H	65
p-CH ₃ -C ₆ H ₄	H	68
m-CH ₃ -C ₆ H ₄	H	61
o-CH ₃ -C ₆ H ₄	H	65
p-Cl-C ₆ H ₄	H	61
m-Cl-C ₆ H ₄	H	50
o-Cl-C ₆ H ₄	H	58
p-CH ₃ O-C ₆ H ₄	H	80
C ₆ H ₅	6,8-Dibrom	51
C ₃ H ₇	H	51