



Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11) 213 214

Int.Cl.³ 3(51) C 07 D239/95

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP C 07 D/ 2474 201

(22) 24.01.83

(44) 05.09.84

(71) AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN DER DDR, BERLIN, DD

(72) KOTTKE, KARL, DR. RER. NAT.; KUEHMSTEDT, HANS, PROF. DR. SC. NAT.; KNOKE, DAGMAR;
WEHLAN, HELMUT, DR. RER. NAT. DIPL.-CHEM.; DD;

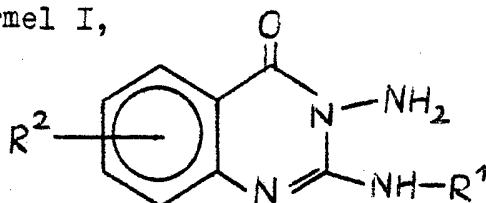
(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON 2,3-DIAMINO-3,4-DIHYDROCHINAZOLIN-4-ONEN

(57) Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von 2,3-Diamino-3,4-dihydrochinazolin-4-onen der allgemeinen Formel I, in der R^1 = Aryl, substituiertes Aryl, R^2 = H, Alkyl, Halogen, Dihalogen, SH, OH, O-Alkyl, S-Alkyl bedeuten. Erfindungsgemäß werden die Verbindungen hergestellt, indem N_1 -o-Alkoxycarbonylphenyl- N_2 -aryl-thioharnstoffe, isoliert oder intermediär hergestellt, in organischen Lösungsmitteln, vorzugsweise Isopropanol, mit Hydrazinhydrat in die Verbindungen I überführt werden oder 2-Hydrazino-3-aryl-3,4-dihydrochinazolin-4-one (IV) unter dem Einfluß von Hydrazinhydrat in organischen Lösungsmitteln, vorzugsweise n-Butanol, durch Dimroth-Umlagerung in die Verbindungen I isomerisiert werden; als Nebenprodukte können die 2-Hydrazino-3-amino-3,4-dihydrochinazolin-4-one (V) entstehen. Formel I

Verfahren zur Herstellung von 2,3-Diamino-3,4-dihydrochinazolin-4-onen

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 2,3-Diamino-3,4-dihydrochinazolin-4-onen der allgemeinen Formel I,



I

in der R^1 = Aryl, substituiertes Aryl, NH_2
 R^2 = H, Alkyl, Halogen, Dihalogen, OH, SH
 O-Alkyl, S-Alkyl

bedeuten. 2,3-Diamino-3,4-dihydrochinazolin-4-one sind bisher nicht beschrieben worden.

Unter diesen Verbindungen gibt es biologisch wirksame Substanzen, vor allem solche mit Antihistamin-Wirkung und antithrombotischen Eigenschaften. Die Erfindung ist in der pharmazeutischen Industrie anwendbar.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es ist bekannt, daß sich 4-Oxo-2-thioxo-3-substituierte-1,2,3,4-tetrahydrochinazoline (2-Mercapto-3-substituierte-3,4-dihydrochinazolin-4-one) in der Regel mit einem 8 bis 10fachen Überschuß an 72 %igem Hydrazinhydrat in Ethanol unter Rückflußbedingungen in die entsprechenden 2-Hydra-

zino-3,4-dihydrochinazolin-4-one IV überführen lassen. Nur bei einigen Derivaten muß mit einem höheren Überschuß an Hydrazinhydrat gearbeitet werden, um eine vollständige Umsetzung der Thioxoverbindungen bei guten Ausbeuten an den Hydrazinoderivaten zu erzielen (Enany M. und S. Botros, Pharmazie 36, 62 (1981); DE-OS 2 539 396; C.A. 85, 5681 n (1976); Gupta, C.M., A.P. Bhaduri und N.M. Khanna, J. med. Chem. 11, 392 (1968); vergl. Abdel-Megeid, F.M.E., M.A.F. Elkaschef, K.-E.M. Mokhtar und K.-E.M. Zaki, J. Chem. Soc. (London) C, 1971, 1055; Gupta, C.M.; A.P. Bhaduri und N.M. Khanna, Indian J. Chem. 8, 1055 (1970); Kottke, K. und H. Kühmstedt, Pharmazie 33, 19, 124, 125, 462, 507 (1978); 35, 800 (1980); Wereschtschagina, N.N. und I. Ja. Postowski, Z. obsc. Chim. 34, 1745 (1964)).

In neuerer Zeit wird über die Herstellung von 2-Hydrazino-3-amino-3,4-dihydrochinazolin-4-onen durch Umsatz von 2-Alkylthio-3-aryl-3,4-dihydrochinazolin-4-onen mit 100 %igem Hydrazinhydrat und durch Reaktion von Anthranilsäure mit Cyanamid zu 2-Amino-3,4-dihydrochinazolin-4-on mit anschließender Hydrazinolyse in Alkoholen als Lösungsmittel berichtet (Gupta und Mitarb., loc. cit.; Singh, V.K. und K.C. Joshi, J. Indian chem. Soc. 55, 928 (1978); Japan Kokai 78 37 695; C.A. 89, 146 922 m (1978); vergl. Japan Kokai 7723 097, C.A. 88, 43 477r (1978); US-PS 4085 213, C.A. 89, 197 582k (1978); 4085 212, C.A. 89, 197 583 (1978); GB-PS 2 025 943, C.A. 93, 1 14535 (1980); Braz. Pedido PI 7904117, C.A. 93, 239 455 (1980); Chaurasia, M.R. und S.K. Sharma Heterocycles 16, 621 (1981), C.A. 95, 7238 (1981); Talukdar, P.B., S.K. Sengupta und A.K. Datta, Indian J. Chem. 19 B, 638 (1980), C.A. 94, 65615 (1981)).

Auf ähnliche Weise sollen auch 2-Hydrazino-3-aryl-3,4-dihydrochinazolin-4-one (IV) erhältlich sein. (Gupta und Mitarb., loc. cit.; vergl. dazu DD-WP Az C 07 D/ 234 874/3). 4(3H)-Chinazolone besitzen bemerkenswerte

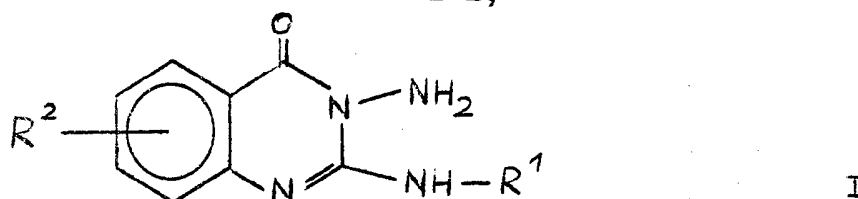
hypnotische, sedative und antikonvulsive Eigenschaften (DE-OS 2450 429). 2-Amino-chinazolin-4-one sind als Antihistaminika beschrieben worden (US-PS 3936 453).

Ziel der Erfindung

Es ist das Ziel der Erfindung, neue biologisch aktive 2,3-Diamino-3,4-dihydrochinazolin-4-one bereitzustellen, die als Antihistaminika, Thrombocytenaggregationshemmer sowie Blutdrucksenker wirken.

Darlegung des Wesens der Erfindung

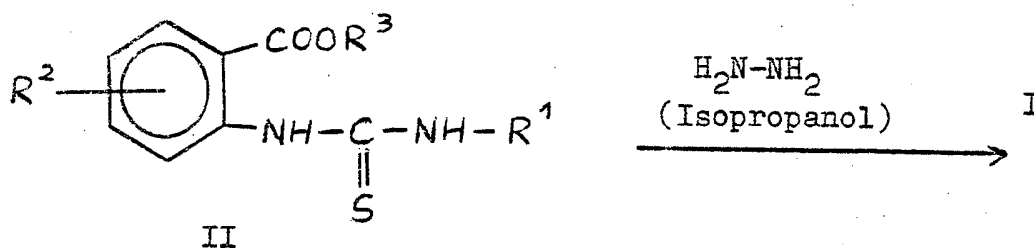
Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zu entwickeln, nach dem sich 2,3-Diamino-3,4-dihydrochinazolin-4-one der Formel I,



in der R^1 = Aryl, substituiertes Aryl, NH_2
 R^2 = H, Alkyl, Halogen, Dihalogen, OH, SH,
 O-Alkyl, S-Alkyl

bedeuten, herstellen lassen. Die Aufgabe wurde dadurch gelöst, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I erhalten werden

a) aus Verbindungen der Formel II,



in der R^1 = Aryl, substituiertes Aryl.

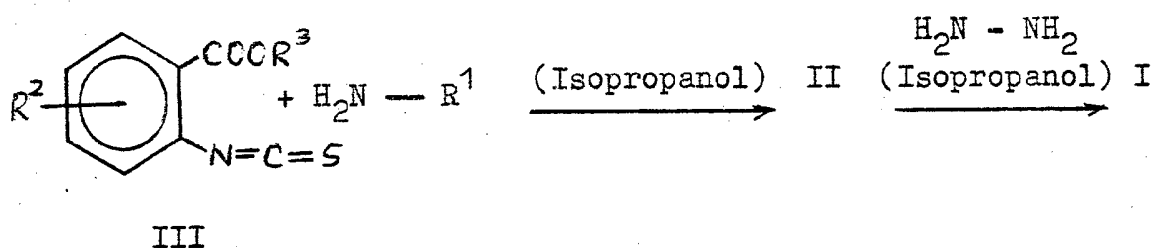
R^2 = H, Alkyl, Halogen, Dihalogen, OH, SH,

O-Alkyl, S-Alkyl

R^3 = Alkyl bedeuten,

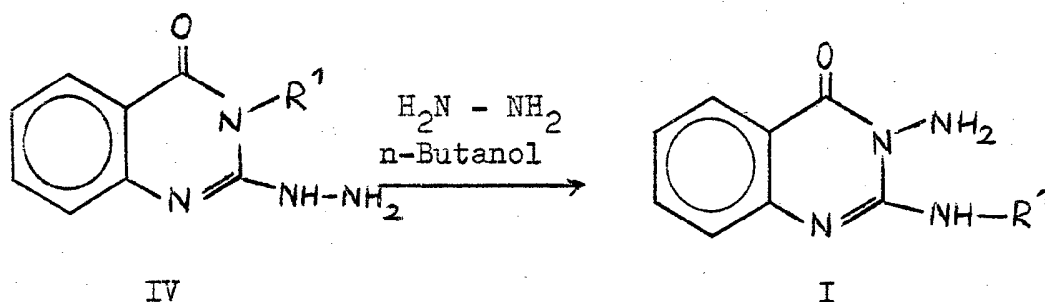
mit Hydrazinhydrat in organischen Lösungsmitteln, vorzugsweise Isopropanol, unter Rückflußbedingungen in die Verbindungen I überführt werden;

b) aus Verbindungen der Formel III,

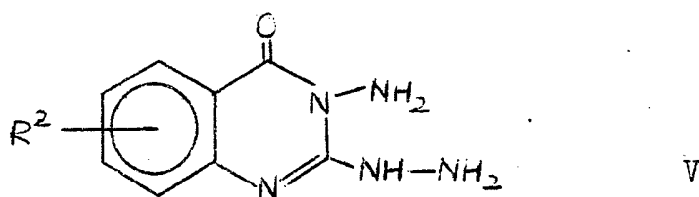


in der R^2 und R^3 die gleiche Bedeutung wie in Formel I haben, mit Anilinen (R^1 = Aryl, substituiertes Aryl) umgesetzt werden, wobei die intermediär entstehenden Verbindungen II wie unter a) weiterverarbeitet werden,

c) aus 2-Hydrazino-3-aryl-3,4-dihydrochinazolin-4-onen der allgemeinen Formel IV unter dem Einfluß von Hydrazinhydrat.



Dabei können in Abhängigkeit von der Substitution (R^1 bzw. R^2) in geringer Menge als Nebenprodukte die Verbindungen der allgemeinen Formel V entstehen.



Die Verbindungen der Formel V werden auch aus Verbindungen der Formel I durch Erhitzen mit Hydrazin unter Rückflußbedingungen erhalten.

Die Erfindung soll anhand von Ausführungsbeispielen näher erläutert werden.

Ausführungsbeispiele (vgl. Tabelle):

1. Herstellung der Verbindungen der Formel I

a) Herstellung von I ($R^1 = \text{Phenyl}$, $R^2 = \text{H}$)

3,0 g (0,02 Mol) Anthranilsäuremethylester und 2,7 g (0,02 Mol) Phenylsenföhl werden in 40 ml Isopropanol 5 h zum Sieden erhitzt.

Es bildet sich ein weißer Niederschlag des N-Phenyl-N-o-Methyloxycarbonyl-phenylthioharnstoffs. Dieses Thioharnstoffderivat wird ohne Isolierung mit 40 ml 72 %igen Hydrazinhydrats 6 h unter Rückflußbedingungen umgesetzt. Unter H_2S -Abspaltung bildet sich eine klare, gelbe Lösung, aus der sich nach dem Abkühlen 2,2 g 2-Anilino-3-amino-3,4-dihydrochinazolin-4-on abscheidet.

Ausbeute: 55 %

Schmb.: 151 bis 152 °C

(Ethanol)

b) Herstellung von I ($R^1 = \text{Phenyl}$, $R^2 = \text{H}$)

3,8 g (0,02 Mol) o-Methoxycarbonylphenylisothiocyanat werden mit 1,8 g (0,02 Mol) Anilin in 40 ml Isopropanol 5 h zum Sieden erhitzt. Das sich intermediär bildende Thioharnstoffderivat wird mit 40 ml Hydrazinhydrat wie unter a) beschrieben umgesetzt.

Ausbeute: 60 %

- c) Herstellung von I durch Dimroth-Umlagerung
 ($R^1 = p - Cl - C_6H_4$ oder $p - Br - C_6H_4$; $R^2 = H$)
 0,003 Mol Hydrazinoderivat (z.B. 1 g 2-Hydrazino-3-p-bromphenyl-3,4-dihydrochinazolin-4-on) werden mit 20 ml 72 %igem Hydrazinhydrat und 20 ml Isopropanol 8 h im siedenden Wasserbad unter Rückflußbedingungen erhitzt. Nach Abkühlen auf $-5^\circ C$ wird der Niederschlag abgesaugt, mit Wasser und kaltem Methanol gewaschen.

Ausbeute: 75 % (z.B. 3-Amino-2-p-bromanilino-3,4-dihydrochinazolin-4-on)

Schmb.: 338 bis $340^\circ C$
 (n-Butanol)

2. Herstellung von V ($R^2 = H$) aus I ($R^1 = Phenyl$; $R^2 = H$)

1 g (0,004 Mol) 3-Amino-2-anilino-3,4-dihydro-chinazolin-4-on werden mit 10 ml 72 %igem Hydrazinhydrat und 20 ml n-Butanol 8 h unter Rückflußbedingungen zum Sieden erhitzt. Die Reaktionslösung wird 12 h bei $-20^\circ C$ aufbewahrt. Der Niederschlag von V wird abgesaugt, mit Wasser und kaltem Methanol gewaschen.

Ausbeute: 60 %

3. Prüfung auf Reinheit der Verbindungen I

Dünnschichtplatten: Kieselgel "Merck", hergestellt nach AB 2 - DDR

Laufmittel: Chloroform/Cyclohexan/Diethylamin 5 : 4 : 1

Detektion: a) UV-Licht (Nachweis von I und

2,4-Dioxo-3-aryl-1,2,3,4-tetrahydrochinazolin)

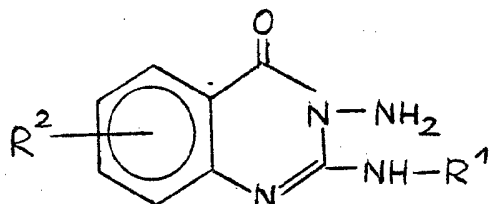
- b) Besprühen mit 5 %iger ethanolischer Phosphormolybdänsäure und Nachbehandlung mit NH_3 -Dämpfen, blaue Fleckenbildung (Nachweis von IV und V).

Tabelle: 2,3-Diamino-3,4-dihydrochinazolin-4-one

R ¹	R ²	Schmb. °C	Ausbeute % Verfahren	Summenformel (Molmasse)	Analyse N ber./gef.	C ber./gef.	H ber./gef.
C ₆ H ₅	H	151-152 Isopropanol	70 c)	C ₁₄ H ₁₂ N ₄ O 252,3	22,21 22,41		
C ₆ H ₅	H		55 a) 58 b)				
p-Cl-C ₆ H ₄	H	223-227 Isopropanol	50 a) c)	C ₁₄ H ₁₁ ClN ₄ O 286,6	19,54 19,62	58,64 58,80	3,87 3,60
p-Br-C ₆ H ₄	H	233-236 Ethanol	55 a) 70 c)	C ₁₄ H ₁₁ BrN ₄ O 331,1	16,92 16,61		
p-Br-C ₆ H ₄	Br	285-290 n-Butanol	60 c)	C ₁₄ H ₁₀ Br ₂ N ₄ O 410,1	13,66 13,79	41,01 41,10	2,69 2,40
o-Cl-C ₆ H ₄	Br	224-226 n-Butanol	65 c)	C ₁₄ H ₁₀ BrClN ₄ O 365,6	15,56 15,66	45,99 45,80	2,76 2,80
m-Cl-C ₆ H ₄	Br	267-270 n-Butanol	68 c)	C ₁₄ H ₁₀ BrClN ₄ O 365,6	15,56 15,67	45,99 46,10	2,76 2,60
p-Cl-C ₆ H ₄	Br	235-240 n-Butanol	56 b)	C ₁₄ H ₁₀ BrClN ₄ O 365,6	15,56 15,56		

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung von 2,3-Diamino-3,4-dihydro-chinazolin-4-onen der allgemeinen Formel I,

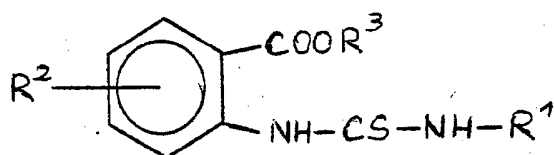


I

in der R^1 = Aryl, substituiertes Aryl, NH_2
 R^2 = H, Alkyl, Halogen, Dihalogen, OH, SH,
 O-Alkyl, S-Alkyl

bedeuten, dadurch gekennzeichnet, daß

- a) Anthranilsäureester mit Arylisothiocyanaten in Thioharnstoffderivate der allgemeinen Formel II überführt werden,

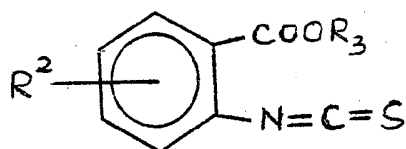


II

in der R^1 = Aryl, substituiertes Aryl
 R^2 die gleiche Bedeutung wie in Formel I hat
 R^3 = Alkyl

bedeuten, die mit Hydrazin zu den Verbindungen I umgesetzt werden,

- b) o-Alkoxycarbonylphenylisothiocyanate der allgemeinen Formel III



III

in der R^2 und R^3 die in Formel I und II angegebene Bedeutung haben, mit Anilinen in Thioharnstoff-derivate der Formel II überführt werden, die mit Hydrazin zu den Verbindungen I umgesetzt werden,

c) 2-Hydrazino-3-aryl-3,4-dihydrochinazolin-4-one mit Hydrazin behandelt werden.

2. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Umsetzung mit Hydrazin mit Hilfe von 72 % igem Hydrazinhydrat unter Rückflußbedingungen erfolgt.

3. Verfahren nach Punkt 1, dadurch gekennzeichnet, daß bei der Umlagerung der 2-Hydrazino-3-aryl-3,4-dihydrochinazolin-4-one als Nebenprodukte 2-Hydrazino-3-amino-3,4-dihydrochinazolin-4-one entstehen.