DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK

PATENTSCHRIFT

(12) **Wirtschaftspatent**

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **232 269 A1**

4(51) **C 07 D 239/96**

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	WP C 07 D / 243 375 7	(22)	20.09.82	(44)	22.01.86

(71) Akademie der Wissenschaften der DDR, 1199 Berlin, Rudower Chaussee 5, DD
(72) Süße, Manfred, Dr. Dipl.-Päd.; Johne, Siegfried, Prof. Dr. sc. Dipl.-Chem.; Hillmann, Birgit, Dipl.-Chem., DD

(54) Verfahren zur Herstellung von 1,2,3,4-Tetrahydro-chinazolin-2,4-dion-1,3-diessigsäureestern

(57) Ziel der Erfindung ist es, biologisch aktive 1,2,3,4-Tetrahydro-chinazolin-2,4-dion-1,3-diessigsäureester der Praxis zur Verfügung zu stellen. Erfindungsgemäß werden 1,2,3,4-Tetrahydro-chinazolin-2,4-dione der allgemeinen Formel I in ihre Alkalimetallsalze der allgemeinen Formel II überführt und diese anschließend mit einem Halogenessigsäureester zu den 1,2,3,4-Tetrahydro-chinazolin-2,4-dion-1,3-diessigsäureestern der allgemeinen Formel IV umgesetzt. Diese Verbindungen sind für die Medizin sowie die Land-, Garten- und Forstwirtschaft von Interesse.

ISSN 0433-6461

4 Seiten

Erfindungsanspruch:

1. Verfahren zur Herstellung von 1,2,3,4-Tetrahydro-chinazolin-2,4-dion-1,3-diessigsäureestern der allgemeinen Formel IV, **dadurch gekennzeichnet,** daß man ein 1,2,3,4-Tetrahydro-chinazolin-2,4-dion der allgemeinen Formel I in Lösung oder Suspension in einem absoluten dipolar aprotischen Lösungsmittel mit einem Alkalimetallhydrid oder einem Alkalimetallalkyl in sein Alkalimetallsalz der allgemeinen Formel II überführt und dieses anschließend mit einem Halogenessigsäureester der allgemeinen Formel III zur entsprechenden Verbindung der allgemeinen Formel IV umsetzt, wobei in den Formeln R^1 für Halogen, NO_2, CN, Alkyl, Alkoxy; R^2 und R^3 für H, CH_2COOR; $R^{2'}$ und $R^{3'}$ für Alkalimetall, CH_2COOR; R für Alkyl (C_1–C_4), wobei die R in der allgemeinen Formel IV gleich oder verschieden sein können; X für Halogen und n für 0–4 stehen.
2. Verfahren nach Punkt 1, **dadurch gekennzeichnet,** daß in der Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel I R^2 für H und R^3 für H steht.
3. Verfahren nach Punkt 1, **dadurch gekennzeichnet,** daß in der Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel I R^2 für H und R^3 für CH_2COOR steht.
4. Verfahren nach Punkt 1, **dadurch gekennzeichnet,** daß in der Ausgangsverbindung der allgemeinen Formel I R^2 für CH_2COOR und R^3 für H steht.
5. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 4, **dadurch gekennzeichnet,** daß man das Natriumsalz der allgemeinen Formel II herstellt und mit einem Halogenessigsäureester der allgemeinen Formel III umsetzt.
6. Verfahren nach einem der Punkte 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet,** daß als Halogenessigsäureester die Bromessigsäureester eingesetzt werden.

Hierzu 1 Seite Formeln

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von 1,2,3,4-Tetrahydro-chinazolin-2,4-dion-1,3-diessigsäureestern der allgemeinen Formel IV.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung ist für die Medizin, die pharmazeutische Industrie und die Land-, Garten- und Forstwirtschaft von Interesse.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Eine große Anzahl von Chinazolinen werden bereits in der pharmazeutischen Praxis eingesetzt (S. JOHNE, Pharmazie **36**, 585 [1981]; S. JOHNE, Fortschr. Arzneimittelforschung **26** [1982]). Chinazoline mit potentieller Wirkung als Phytoeffektoren, Fungizide, Akarizide, Insektizide oder Herbizide sind ebenfalls bekannt (M. SÜSSE und S. JOHNE Z. Chem. **21**, 431 [1981]). 1,2,3,4-Tetrahydro-chinazolin-2,4-dion-1,3-diessigsäureester sind bisher noch nicht bekannt.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist es, biologisch aktive 1,2,3,4-Tetrahydro-chinazolin-2,4-dion-1,3-diessigsäureester der Praxis als Wirkstoffe zur Verfügung zu stellen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Die Aufgabe der Erfindung besteht darin, ein Verfahren zur Herstellung von 1,2,3,4-Tetrahydro-chinazolin-2,4-dion-1,3-diessigsäureestern der allgemeinen Formel IV zu entwickeln.
Erfindungsgemäß werden 1,2,3,4-Tetrahydro-chinazolin-2,4-dione der allgemeinen Formel I in Lösung oder Suspension in einem absoluten dipolar aprotischen Lösungsmittel mit einem Alkalimetallhydrid oder einem Alkalimetallalkyl in ihre Alkalimetallsalze der allgemeinen Formel II, vorzugsweise ihre Natriumsalze, überführt und diese anschließend mit einem Halogenessigsäureester der allgemeinen Formel III zu den 1,2,3,4-Tetrahydro-chinazolin-2,4-dion-1,3-diessigsäureestern der allgemeinen Formel IV umgesetzt.
Geeignete dipolar aprotische Lösungsmittel sind Dimethylformamid, Dimethylacetamid, bevorzugt wird jedoch mit Dimethylsulfoxid gearbeitet. Zur Herstellung der Salze der allgemeinen Formel II wird vorzugsweise Natriumhydrid verwendet. Es ist für die Umsetzung günstig, wenn man als Halogenessigsäureester der allgemeinen Formel III die Bromverbindungen einsetzt.
In den Formeln stehen R^1 für Halogen, NO_2, CN, Alkyl, Alkoxy; R^2 und R^3 für H, CH_2COOR, $R^{2'}$ und $R^{3'}$ für Alkalimetall, CH_2COOR, wobei R Alkyl (C_1–C_4) bedeutet und gleich oder verschieden sein kann; X für Halogen und n für 0–4. Dabei kommen für die Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel I drei Kombinationen von R^2 und R^3 in Frage:
a) $R^2 = R^3 = H$
b) $R^2 = H$, $R^3 = CH_2COOR$
c) $R^2 = CH_2COOR$, $R^3 = H$.
Die entsprechenden Umsetzungsprodukte der allgemeinen Formel II enthalten dann $R^{2'}$ und $R^{3'}$ in folgenden Kombinationen:
a) $R^{2'} = R^{3'}$ = Alkalimetall
b) $R^{2'}$ = Alkalimetall, $R^{3'} = CH_2COOR$
c) $R^{2'} = CH_2COOR$, $R^{3'}$ = Alkalimetall
Daraus folgt, daß im Falle a) R gleiche Alkylreste in den Alkoxycarbonylmethylgruppen am N-1 und am N-3 symbolisiert. In den Fällen b) und c) sind die R in den beiden Alkoxycarbonylmethylgruppen nur gleich, wenn die Ausgangsprodukte der allgemeinen Formel I und die zur Umsetzung eingesetzten Halogenessigsäureester der allgemeinen Formel III gleiche R aufweisen.
Die Ausgangsstoffe der allgemeinen Formel Ia und Ic können nach bekannten Verfahren hergestellt werden (GRIESS, J. prakt. Chem. **5** (2), 369 (1872); M. SÜSSE und S. JOHNE, DDR-Patentschrift 151 308. Die Verbindungen der allgemeinen Formel Ib erhält man durch Umsetzung der entsprechenden 1-Alkoxycarbonylmethyl-isatosäureanhydride mit Harnstoff.
Das erfindungsgemäße Verfahren ermöglicht die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel IV in guten Ausbeuten.
Die Verbindungen der allgemeinen Formel IV sind biologisch aktiv. Unter ihnen befinden sich solche, die antiallergische, fungizide und/oder das Pflanzenwachstum beeinflussende Wirkung zeigen. Gegebenenfalls kommen die Verbindungen der allgemeinen Formel IV in Form ihrer Säuren (R = H), die durch alkalische Hydrolyse und anschließende Behandlung mit Mineralsäure erhalten werden

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

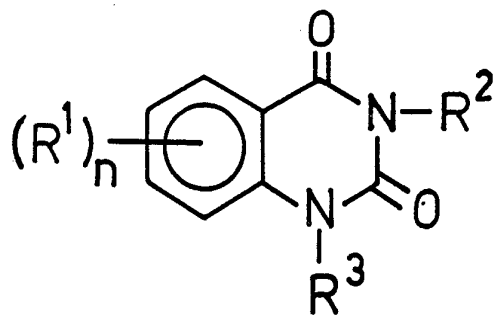
1,6g 1,2,3,4-Tetrahydro-chinazolin-2,4-dion (I, n = O, R^2 = R^3 = H) und 550mg Natriumhydrid werden in 30ml abs. Dimethylacetamid bis zur Beendigung der Wasserstoffentwicklung gerührt (ca. 30Min.). Man tropft langsam 1,7g Bromessigsäureethylester zu und rührt noch 1 Stunde. Anschließend wird auf Eis gegossen, abgesaugt und umkristallisiert. Schmp. 117°C, Ausbeute: 1,9g (57% d. Th.) 1,2,3,4-Tetrahydro-chinazolin-2,4-dion-1,3-diessigsäureethylester (IV, n = O, R = C_2H_5).

Beispiel 2

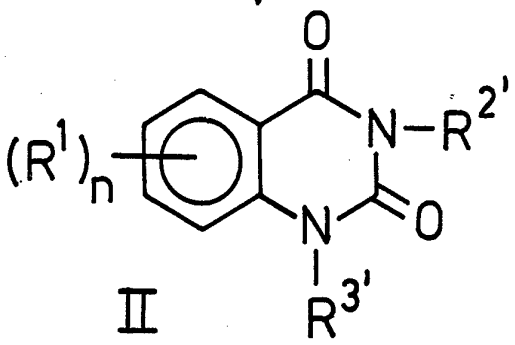
Zu 2,5g 1,2,3,4-Tetrahydro-chinazolin-2,4-dion-3-essigsäureethylester (I, n = O, R^2 = $CH_2COOC_2H_5$, R^3 = H) in 40ml abs. DMSO werden 250mg Natriumhydrid zugegeben und bis zur Beendigung der Wasserstoffentwicklung gerührt. 1,7g Bromessigsäureethylester werden langsam zugetropft. Nach 2 Stunden wird auf Eis gegossen, abgesaugt und umkristallisiert. Schmp. 115–118°C. Ausbeute: 2,1g (63% d. Th.) 1,2,3,4-Tetrahydro-chinazolin-2,4-dion-1,3-diessigsäureethylester (IV, n = O, R = C_2H_5).

Beispiel 3

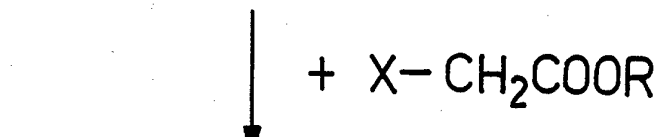
1,0g 1,2,3,4-Tetrahydro-chinazolin-2,4-dion-1-essigsäureethylester (I, n = O, R^2 = H, R^3 = $CH_2COOC_2H_5$) und 120mg Natriumhydrid werden in 20ml DMSO bis zur Beendigung der Wasserstoffentwicklung gerührt. Man tropft 670mg Bromessigsäureethylester in 5ml DMSO zu und rührt noch 1 Stunde. Es wird in wenig Wasser gegossen, abgesaugt und umkristallisiert, Schmp. 114–117°C, Ausbeute: 800mg (60% d. Th.) 1,2,3,4-Tetrahydrochinazolin-2,4-dion-1,3-diessigsäureethylester (IV, n = O, R = C_2H_5).



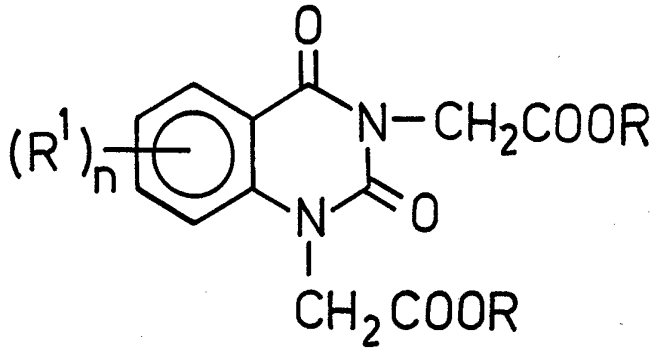
I



II



III



IV