

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 853663 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **853663**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07D239/96

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **24.09.1985**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **24.09.1985**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **26.03.1986**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

25.09.1984 US 654350

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Ortho Pharmaceutical Corporation, U.S. Route 202, Raritan, NJ 08869-0602, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Bandurco, Victor T., United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 •Mallory, Robert A., United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 •Press, Jeffrey B., United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

4 •Werblood, Harvey M., United States, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

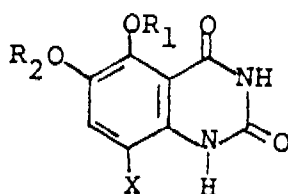
8-halogeeni-5,6-dialkoksikinatsoliini -2,4-dionien ja niiden suolojen valmistusmenetelmä.

Framställningsförfarande för 8-halogen-5,6-dialkoxikinazolin-2,4-dioner och deras salter.

8-Halogeeni-5,6-dialkoksikinatsoliini-2,4-dionien ja niiden suolojen valmistusmenetelmä

Kyseinen keksintö koskee 8-halogeeni-5,6-dialkoksikinatsoliini-2,4-dionien ja niiden metallisuolojen valmistusmenetelmää. Dionit ja niiden suolat ovat aktiivisia sydänlääkkeitä.

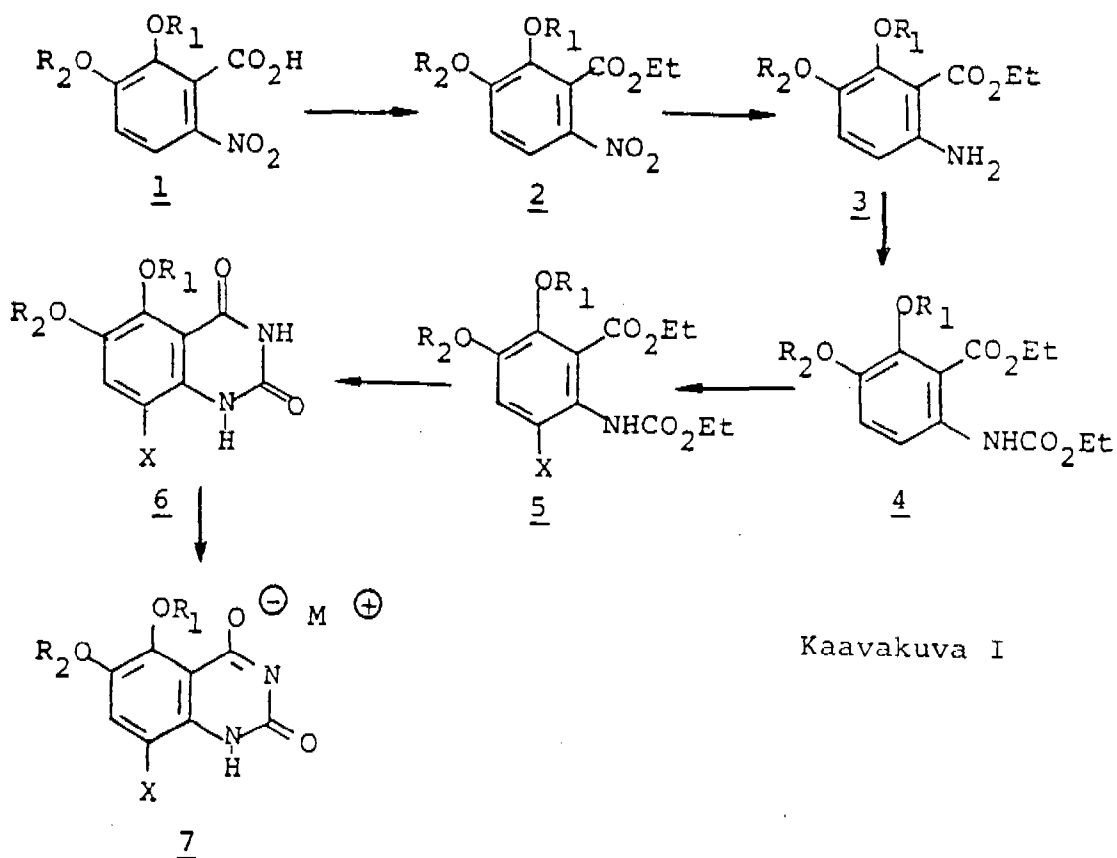
Tämän keksinnön kohteena olevilla 5,6-dialkoksikinatsoliini-2,4-dioneilla on seuraava kaava:



kaava I

jossa R_1 ja R_2 ovat samanlaisia tai erilaisia alempia alkyyylejä, joissa on 1-4 hiiliatomia, ja X on kloori tai bromi.

Dionien ja niiden suolojen valmistusta esitetään seuraavalla kaavakuvalla:



Kaavakuva I

jossa R_1 ja R_2 ovat samanlaisia tai erilaisia alempia alkyylejä, M^+ on natrium tai kalium ja X on kloori tai bromi.

5 Kussakin prosessin vaiheessa, on tuotteet eristetty esitetyissä vaiheissa ja karakterisoitu alan ammattilaisen tuntemilla menetelmillä.

Kuten edellä esitetystä kaaviosta voidaan havaita, tapahtuu ensimmäisessä 8-halogeeni-5,6-dialkoksikinatso-
 10 liini-2,4-dionien synteessin vaiheessa 2,3-dialkoksi-6-nitro-
 bentsoehappoyhdisteen (1) esteröinti. Esteröintivaihe suoritetaan antamalla nitro-
 bentsoehappoyhdisteen (1) reagoida esteröintiaineen kuten trietyyliortoformaatin tai
 vetykloridin etanoliliuoksen kanssa. Reaktio voidaan suorittaa lämpötilavälillä huoneenlämpötilasta noin 160°C:een.
 15 Edullinen reaktiolämpötila on liuottimen refluksoitumislämpötila. Liuotin ei ole välttämätön, mutta sopivia liuottimia ovat dimetyyliformamidi, etanoli, tolueeni, ksyleeni, diglyymi ja vastaavat. Tämän jälkeen nitro-
 bentsoaatti muutetaan vastaavaksi aminoesteriksi (3) pelkistämällä pel-
 20 kistimellä kuten vedyllä palladiumi- tai platinaoksidikatalyytin pinnalla tai raudalla etikkahapossa. Tämän jälkeen
 aminoesteri (3) muutetaan dialkoksibentseenikarbamaatiksi (4) antamalla reagoida alkyylialoformaatin kanssa kuten
 etyylikloroformaatin tai propyylikloroformaatin kanssa so-
 25 pivassa liuottimessa kuten kloroformissa, metyleenikloridissa, eetterissä, tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa, tolueenissa tai vastaavassa. Reaktio suoritetaan huoneenlämpötilassa ja dialkoksibentseenikarbamaattia (4) voidaan
 käyttää seuraavassa vaiheessa ilman eristämistä sitä ennen
 30 reaktioseoksesta. Halogeeni johdetaan molekyyliin (5) antamalla bentseenikarbamaatin reagoida halogenointiaineen kanssa kuten sulfuryylikloridin, kloorin, N-klorosukkinimidin, kalsiumhypokloriitin, N-bromisukkinimidin tai vastaavan
 kanssa. Halogenointireaktio suoritetaan huoneenlämpötilassa
 35 sopivassa liuottimessa kuten kloroformissa, metyleenikloridissa, pyridiinissä, tolueenissa, dikloroetaanissa ja

vastaavassa. Tämän jälkeen halo-3,4-dialkoksi-bentseenikarbamaatti (5) syklisoidaan kinatsoliini-2,4-dioniksi antamalla sen reagoida ammoniakkin tai ammoniumasetatin kanssa. Reaktio suoritetaan edullisesti korotetussa lämpötilassa 100-170°C:ssa, edullisesti 125-130°C:ssa.

8-Halogeeni-5,6-dialkoksikinatoliini-2,4-dionien metallisuolat valmistetaan käsittelemällä dioni vahvalla emäksellä kuten natrium- tai kaliumhydroksidilla.

Esimerkki 1

10 Etyyli-2,3-dimetoksi-6-nitrobentsoaatti (2)

2,3-Dimetoksi-6-nitrobentsoehappo (1, 180,0 g, 0,792 mol) liuotettiin trietyyliortoformaattiin (466,2 g, 3,14 mol), joka valinnaisesti sisälsi dimetyyliformamidia (4 ml), ja seosta kuumennettiin palautusjäähdyttimen alla yksi tunti. Liuotin poistettiin vakuuissa, jäännös uutettiin kloroformilla (2 l) ja orgaaninen kerros kuivattiin magnesiumsulfaatilla. Poistamalla liuotin vakuuissa saatiin tuote vaalean ruskeana öljynä, joka kiteytyi seostettaessa huoneenlämpötilassa, 202 g (100 %, sp 70-72°C). Tämä aine voidaan uudelleenkiteyttää isopropanolista, mutta tavallisesti aine käytettiin seuraavassa vaiheessa ilman lisäpuhdistusta.

Esimerkki 2

Etyyli-6-amino-2,3-dimetoksibentsoaatti (3)

25 Etyyli-2,3-dimetoksi-6-nitrobentsoaatti (200 g, 0,979 mol) liuotettiin etanoliin (2 l), jossa oli 5 % palladiumia hiilen pinnalla ja hydrattiin kunnes teoreettinen määrä vetyä oli absorboitunut. Suodattamalla ja poistamalla liuotin vakuuissa saatiin tuote keltaisena öljynä, 220,6 g, (98,0 %).

Esimerkki 3

Etyyli-2-karboetoksi-6-kloori-3,4-dimetoksibentseenikarbamaatti (5)

35 A. Etyyli-6-amino-2,3-dimetoksibentsoaatin (30,0 g, 0,13 mol) ja etyylikloroformaatin (16,5 g, 0,16 mol) liuos kloroformissa (250 ml) lisättiin natriumbikarbonaatin

(33,3 g, 0,40 mol) liuokseen vedessä (100 ml) ja seosta sekoitettiin varovasti huoneenlämpötilassa 6 tuntia. Kerrokset erotettiin ja kloroformiliuos kuivattiin natriumsulfaatilla ja suodatettiin. Tämä liuos käytettiin suoraan seuraavassa reaktiossa ilman eristämistä ja/tai puhdistamista.

B. A:ssa valmistettu etyyli-2-karboetoksi-3,4-dimetoksibentseenikarbamaatin kloroformiliuos käsiteltiin sulfuryylikloridilla (30,2 g, 0,22 mol) ja valinnaisesti natriumbikarbonaatilla (33,3 g, 0,40 mol) ja seosta sekoitettiin huoneenlämpötilassa 4 tuntia. Lisättiin uudet annokset natriumbikarbonaattia (3,3 g, 0,04 mol) ja sulfuryylikloridia (3,0 g, 0,02 mol) ja sekoittamista jatkettiin 16 tuntia. Suodattamalla ja konsentroimalla suodos saatiin raakatuote öljynä, joka kiteytettiin metanolin vesiliuoksesta. Saatu kiinteä aine liuotettiin kloroformiin ja liuos kuivattiin, suodatettiin ja konsentroitiin, jolloin saatiin öljy, joka kiteytettiin heksaaneista; 37,3 g, (85 %), sp 111-113°C.

20 Esimerkki 4

8-Kloori-5,6-dimetoksikinatsoliini-2,4-dioni (6)

Etyyli-2-karboetoksi-6-kloro-3,4-dimetoksibentseenikarbamaatin (34,0 g, 0,102 mol) ja ammoniumasetatin (183 g) seosta kuumennettiin 125-130°C:ssa 16 tuntia. Seos jäähdytettiin 90°C:seen, lisättiin vettä (110 ml) ja jäähdytettiin 15°C:seen, jolloin saatiin saostuma, joka otettiin talteen suodattamalla. Raakatuote pestiin vedellä (200 ml) ja asetonilla (200 ml) ja kuivattiin, jolloin saatiin tuote kullankeltaisena kiinteänä aineena. Saanto 24,3 g (92,4 %) sp 288-290°C. Ruskea kiinteä aine liuotettiin kuumaan etikkahappoon (400 ml), käsiteltiin hiilellä (8 g), suodatettiin ja jäähdytettiin 15°C:seen. Saostuma otettiin talteen suodattamalla, pestiin asetonilla ja kuivattiin, jolloin tuote saatiin valkeina kiteinä, sp 292-294°C.

35 Esimerkki 5

8-Kloori-5,6-dimetoksikinatsoliini-2,4-dioni mononat-

riumsuolana (7)

8-Kloori-5,6-dimetoksikinatsoliini-2,4-dioni (5,3 g, 0,021 mol) liuotettiin 5 %:seen natriumhydroksidin vesiliuokseen (23 ml). Seosta sekoitettiin 10 minuuttia, jonka jälkeen reaktioseos suodatettiin ja talteen otettu kiinteä aine pestiin kauttaaltaan metanolilla, etanolilla, asetonilla ja lopuksi petroolieetterillä. Kuivattu kiinteä aine (5,0 g, 87,7 %) sulii samalla hajoten 320°C:ssa.

2,3-Dimetoksi-6-nitrobentsoehapon valmistaminen

10

Esimerkki A2-Hydroksi-3-metoksibentsaldehydibentseenisulfonaatti

15

o-Vaniliinin (537,5 g, 3,54 mol) vesiliuosta (3,6 l), jossa oli kaliumhydroksidia (215 g, 3,77 mol), käsiteltiin bentseenisulfonyylikloridilla (360 ml, 2,83 mol) tipoittain yhden tunnin aikana. Lisättiin metyleenikloridia (75 ml) ja seosta sekoitettiin yön yli. Saatua kiinteä aine otettiin talteen suodattamalla ja pestiin 500 ml:lla 5 %:sta kaliumhydroksidin vesiliuosta ja 1 l:lla vettä. Tämän jälkeen kiinteä aine kuivattiin vakuumissa 70-90°C:ssa, jolloin saatiin otsikon tuotetta 750 g, sp 115-119°C.

20

Esimerkki B2-Hydroksi-3-metoksi-6-nitrobentsaldehydibentseenisulfonaatti

25

Lisättiin 2-hydroksi-3-metoksibentsaldehydibentseenisulfonaattia (200 g, 0,685 mol) 90 %:seen typpihappoon (400 ml) pitäen lämpötila 0 ± 2°C:ssa puolentoista tunnin aikana. Reaktioseosta sekoitettiin vielä 0,5 tuntia ja kaadettiin jäähän (2,5 l) samalla sekoittaen. Seoksen annettiin seisoa useita tunteja ja kiinteä aine kerättiin suodattamalla ja pestiin vedellä (500 ml). Tämän jälkeen kiinteä aine suspendoitiin asetoniin (1,25 l) ja seosta kuumentettiin palautusjäähdyttimeen alla 0,5 tuntia, konsentroidtiin 500 ml:ksi ja jäähdytettiin 15°C:seen. Saatava kiinteä aine otettiin talteen suodattamalla ja pestiin kylmällä asetonilla (125 ml), jolloin saatiin otsikon tuotetta 138,5 g

35

(60 %), sp 151-155°C.

Esimerkki C

2-Hydroksi-3-metoksi-6-nitrobentsaldehydi kaliumsuolana

5 2-Hydroksi-3-metoksi-6-nitrobentsaldehydibentseeni-sulfonaatti (80,0 g, 0,237 mol) sekoitettiin metanoliin (4,0 l) ja kuumennettiin palautusjäähdyttimen alla, kunnes liuottimen palauttamista alkoi tapahtua. Lisättiin kaliumhydroksidin vesiliuosta (51,2 g 110 ml:ssa) palautusjäähdyttimen alla kuumennettavaan liuokseen samalla sekoittaen
10 puolen tunnin aikana ja sekoittamista jatkettiin vielä puoli tuntia. Muodostunut paksu seos jäähdytettiin huoneenlämpötilaan ja suodatettiin, jolloin saatiin tuotetta sinooperinpunaaisena kiinteänä aineena 52,8 g (95 %). Tätä ainetta ei puhdistettu enempää, vaan siirrettiin seuraavaan vaiheeseen.

Esimerkki D

2,3-Dimetoksi-6-nitrobentsaldehydi

20 2-Hydroksi-3-metoksi-6-nitrobentsaldehydi kaliumsuola sekoitettiin asetoniin (500 ml), jossa oli kaliumkarbonaattia (50 g) ja seosta käsiteltiin dimetyylisulfaattilla (18,5 ml) ja kuumennettiin palautusjäähdyttimen alla yksi tunti. Tämän jälkeen lisättiin toinen annos dimetyylisulfaattia (18,5 ml) ja seosta lämmitettiin tämän jälkeen yön
25 yli. 24 tunnin kuluttua oli kaliumsuolan punainen väri poistunut. Suolat poistettiin suodattamalla, suodos konsentroidtiin ja jäännös uudelleenkiteytettiin isopropanolista, jolloin saatiin otsikon tuotetta 40,0 g (80 % 3:sta) sp 109-110°C.

Esimerkki E

30 2,3-Dimetoksi-6-nitrobentsoehappo

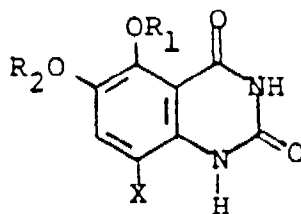
2,3-Dimetoksi-6-nitrobentsaldehydiä (40,0 g, 0,19 mol) käsiteltiin asetonilla (275 ml) ja lämmitettiin 50°C:seen. Lisättiin hitaasti kaliumpermanganaatin vesiliuosta (60 g/l) 50-70°C:ssa 16-20 tunnin aikana, kunnes ohutkerroskromatografi-
35 aalla ei ollut havaittavissa lähtöainetta. Tämän jälkeen lisättiin isopropanolia (7,5 ml) ja seosta lämmitet-

tiin vielä tunti. Saostunut mangaanidioksidi poistettiin suodattamalla ja suodatettu kiinteä aine pestiin 3 %:lla kaliumhydroksidin vesiliuoksella (noin 175-200 ml). Yhdistetyt suodokset tehtiin happamaksi kloorivetyhapolla ja
5 saostuma otettiin talteen suodattamalla ja kuivattiin vakuumissa. Raakatuote uudelleenkiteytettiin asetonista, jolloin saatiin puhdasta ainetta 28,3 g (67 %), sp 187-189°C.

Patenttivaatimukset:

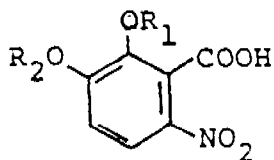
1. Menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jolla on
kaava I

5



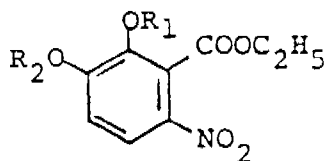
kaava I

10 t u n n e t t u siitä, että seuraavan kaavan yhdisteen



kaava II

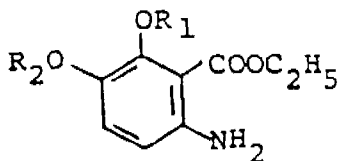
15 annetaan reagoida esteröintiaineen kanssa, jotta muodostuu
seuraavan kaavan nitroesteri



kaava III

20

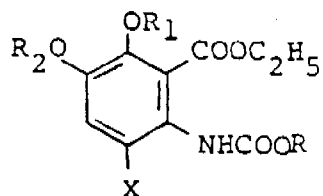
ja annetaan nitroesterin reagoida pelkistimen kanssa, jol-
loin muodostuu seuraavan kaavan aminoesteri



kaava IV

25

ja annetaan aminoesterin ensin reagoida alkyylikloroformaatin
kanssa, jolloin muodostuu bentseenikarbamaatti ja bent-
seenikarbamaatin annetaan reagoida halogenoijan kanssa, jol-
30 loin muodostuu seuraavan kaavan halogenoitu bentseenikar-
bamaatti



kaava V

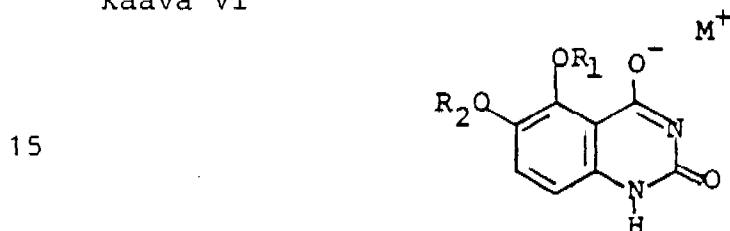
35

ja halogenoidun bentseenikarbamaatin annetaan reagoida syklisoivan aineen kanssa, kaavoissa X on kloro tai bromi ja R, R₁ ja R₂ ovat samoja tai erilaisia alempia alkyylejä.

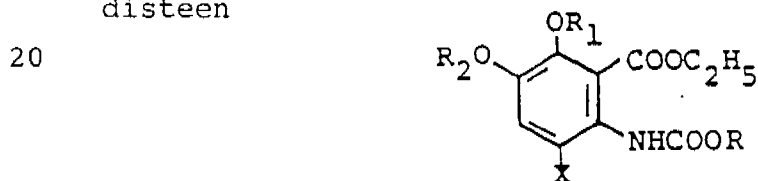
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että pelkistimenä käytetään vetyä, este-
röivänä aineena käytetään trietyyliortoformaattia ja alkyyl-
liklooriformiaattina on etyyliklooriformiaatti.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että halogenoijana käytetään sulfuryyli-
kloridia ja syklisoijana ammoniakkia.

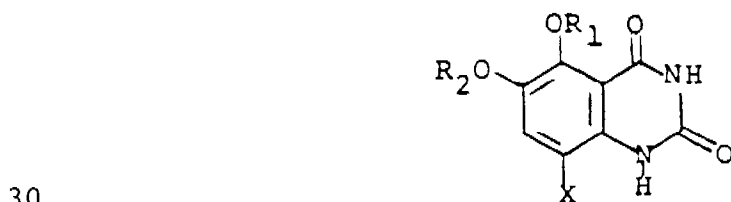
4. Menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, jolla on
kaava VI



t u n n e t t u siitä, että annetaan seuraavan kaavan yh-
disteen



reagoida syklisoivan aineen kanssa, jolloin muodostuu seu-
raavan kaavan dioni



ja dioni käsitellään alkalimetallihydroksidilla, kaavoissa
R, R₁ ja R₂ ovat samoja tai erilaisia alempia alkyylejä, X
on halo ja M⁺ on natrium tai kalium.

5. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että alkalimetallihydroksidina käytetään
natriumhydroksidia.

6. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että syklistoijana käytetään ammoniakkia.

7. Patenttivaatimuksen 4 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että X on kloori.