

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 843686 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **843686**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁵)
C07D471/04
C07D471/04
C07D221:00
C07D253:000

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **20.09.1984**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **20.09.1984**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **21.03.1985**

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

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

20.09.1983 HU 3241/83

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Egyt Gyogyszervegyeszeti Gyar, Kereszturi u. 30-38 Budapest, Hungary, UNKARI, (HU)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Messmer, Andras, Hungary, UNKARI, (HU)

2 •Batori, Sandor, Hungary, UNKARI, (HU)

3 •Hajos, György, Hungary, UNKARI, (HU)

4 •Benko, Pal, Hungary, UNKARI, (HU)

5 •Pallos, Laszlo, Hungary, UNKARI, (HU)

6 •Petöcz, Lujza, Hungary, UNKARI, (HU)

7 •Grasser, Katalin, Hungary, UNKARI, (HU)

8 •Kosoczky, Ibolya, Hungary, UNKARI, (HU)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Seppo Laine Oy, PL 339, 00181 Helsinki

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

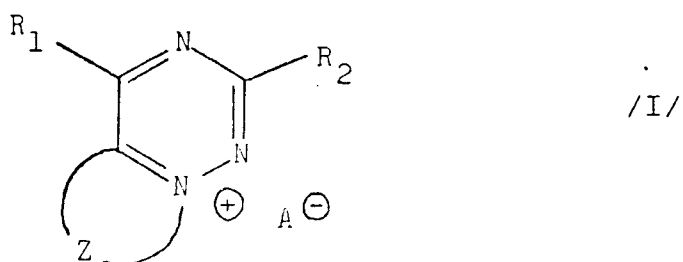
Menetelmä kondensoitujen as-triatsiini-johdannain valmistamiseksi.

Förfarande för framställning av kondenserade as-triazin-derivat.

Menetelmä kondensoitujen as-triatsiinijohdannaisten valmistamiseksi

Tämä keksintö koskee uutta ja parannettua menetelmää kondensoitujen as-triatsiinijohdannaisten valmistamiseksi.

Esillä olevan keksinnön erään piirteen mukaisesti saadaan aikaan menetelmä yleiskaavan I

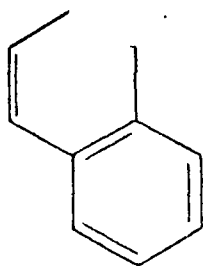


mukaisten yhdisteiden ja niiden isomeerien valmistamiseksi, jossa

R₁ on C₁-₁₀-alkyyli tai fenylyli tai naftyyli, jolloin kaksi viimeksi mainittua ryhmää on valinnaisesti substituoitu yhdellä tai useammalla halogeeni-, nitro-, amino-, hydroksi-, C₁-₄-alkyyli ja/tai C₁-₄-alkoksi-substituentilla;

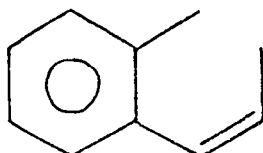
R₂ merkitsee vetyä, C₁-₁₄-alkyyliä tai fenylyliä tai naftyyliä, jolloin kaksi viimeksi mainittua ryhmää on valinnaisesti substituoitu yhdellä tai useammalla halogeeni-, nitro-, amino-, hydroksi-, C₁-₄-alkyyli- ja/tai C₁-₄-alkoksi-substituentilla;

Z on buta-1,3-dienyyli tai kaavan (a)



/a/

tai (b)

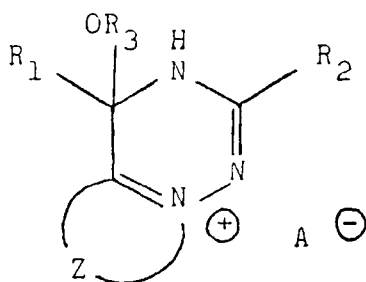


/b/

mukainen ryhmä ja

 A^- on anioni, jonka menetelmän mukaan

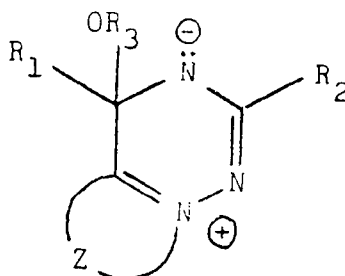
a) yleiskaavan II



/II/

mukaisesta yhdisteestä, jossa kaavassa Z, A^- , R_1 ja R_2 mer-
 kitsevät samaa kuin yllä ja R_3 merkitsee vetyä tai C_{1-4} -al-
 kyyliä, poistetaan yleiskaavan R_3OH mukainen yhdiste, tai

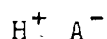
b) yleiskaavan III



/III/

mukainen "kahtaisioni"-yhdiste, jossa kaavassa R_1 , R_2 , R_3 ja
 Z merkitsevät samaa kuin yllä, saatetaan reagoimaan yleis-
 kaavan IV





/IV/

mukaisen hapon kanssa (jossa kaavassa A^- merkitsee samaa kuin yllä, ja

haluttaessa erotetaan näin saatu yleiskaavan I mukainen yhdiste sen isomeereiksi ja/tai haluttaessa vaihdetaan A^- -anioni joksikin toiseksi A^- -anioniksi.

Tässä julkaisussa käytetty käsite "alkyyli" tarkoittaa suoraketjuisia tai haarautuneita alkyyli-ryhmiä (esim. metyyli, etyyli, n-propyyli, isopropyli, tert-butyyli jne.) Mainitut alkyyli-ryhmät sisältävät mieluummin 1 - 6, etenkin edullisesti 1 - 4 hiiliatomia. Käsite "alkoksi-ryhmä" tarkoittaa suoraketjuisia tai haarautuneita alkoksi-ryhmiä (esim. metoksi, etoksi, isopropoksi jne.). Käsite "halogeeni" tarkoittaa fluori-, kloori-, bromi- ja jodiatomeja.

A^- merkitsee mieluummin farmaseuttisesti sopivaa epäorgaanista tai orgaanista anionia, esim. ^{oxygen}halidianionia - mieluummin kloridia, bromidia tai jodidia - tai perkloraattia, metaanisulfonaattia, etaanisulfonaattia tai p-tolueenisulfonaattia.

- Esillä olevan keksinnön erään edullisen piirteen mukaisesti valmistetaan yleiskaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa Z on yleiskaavan (B) mukainen ryhmä. Esillä olevan keksinnön erään toisen piirteen mukaisesti valmistetaan yleiskaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R_1 merkitsee fenyyliä, joka on valinnaisesti substituoitu halogeenilla 4-asemassa, mieluummin 4-kloori-fenyyliä. Vielä erään esillä olevan keksinnön piirteen mukaisesti valmistetaan yleiskaavan I mukaisia yhdisteitä, joissa R_1 on vety, halogeeni, metyyli tai fenyyli.

Esillä olevan keksinnön erityisesti edullisen piirteen mukaisesti valmistetaan 1-(4-kloori-fenyyli)-as-triatsi-no[6,1-a]isokinolinium-bromidi.

Esim 5

Hale 3128386

Yleiskaavan I mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja (DE-hakemus-julkaisu 3,128,386).

Yleiskaava I
Esillä olevan keksinnön menetelmän a) mukaisesti yleiskaavan R_3OH mukainen yhdiste lohkaistaan yleiskaavan II mukaisesta lähtöaineesta.

*Tavanomainen
fosforipito
men 1*

Yleiskaavan II mukaisista lähtöaineista, joissa R_3 on vety, lohkaistaan ^{vetä}vesi. Reaktio suoritetaan vedettömässä väliaineessa, dehydrataatio- eli vedenpoistoaineen läsnäollessa kuumentamalla. Vedenpoistoaineena voidaan käyttää epäorgaanista happoanhydridiä - edullisesti fosforipentoksidia, fosforioksikloridia, fosforipentakloridia tai polyfosforihappoa - tai orgaanista karboksyylihappoanhydridiä - edullisesti etikkahappoanhydridiä tai propionihappoanhydridiä. Erityisen edullista on käyttää fosforipentoksidia vedenpoistoaineena.

Vedenpoisto suoritetaan sulassa tai väliaineena käytettävässä inertissä vedettömässä orgaanisessa liuottimessa. Vedenpoistoaineen ylimäärä voidaan myös käyttää reaktioväliaineena. Vedettömänä inerttinä orgaanisena liuottimena voidaan käyttää esim. halogenoituja hiilivetyjä (kuten kloroformia, hiilitetrakloridia tai klooribentseeniä), aromaattisia hiilivetyjä (esim. ksyleeniä, tolueenia tai bentseeniä), dialkyyliamideja (esim. dimetyyliformamidia), dialkyylisulfoksiedeja (esim. dimetyylisulfoksidia), syklisiä eettereitä (esim. tetrahydrofuraania tai dioksaania), alifaattisia eettereitä (esim. dietyylieetteriä), muita hiilivetyjä (esim. n-heksaania tai petrolia) tai asetonitriiliä tai näiden seoksia. Reaktio suoritetaan kuumentamalla, edullisesti yli $80^{\circ}C$:n lämpötilassa, etenkin $100 - 120^{\circ}C$:ssa. Reaktio voidaan suorittaa atmosfäärin paineessa tai tyhjiössä. Viimeksi mainitussa tapauksessa reaktio voidaan suorittaa alhaisemmassa lämpötilassa. Reaktio tapahtuu muutaman tunnin kuluessa.

men 2.

Yleiskaavan II mukaisista lähtöaineista, joissa R_3 on C_{1-4} -alkyyli, lohkaistaan 1 - 4 hiiliatomia sisältävä alkanoli.

Lähtöaineena käytetään edullisesti yleiskaavan II mukaista yhdistettä, jossa R_3 on metyyli. Alkanoli lohkaistaan mieluummin kuumentaen, sulassa. Edullisesti voidaan työskennellä $80 - 150^{\circ}\text{C}$:ssa.

Mainituissa reaktioissa voidaan käyttää vain liuottimia, joilla on sellainen emäksisyys, että ne eivät sido anionia.

Reaktioseos voidaan viimeistellä sinänsä tunnetuilla menetelmillä (esim. uuttaminen, haihduttaminen, suodatus jne.).

2

Yleiskaavan II mukaiset lähtöaineet ovat uusia ja niiden muunto yleiskaavan I mukaisiksi yhdisteiksi on uudentyyppinen reaktio. Kondensoitujen järjestelmien yhteydessä, jotka sisältävät kinoliini- tai isokinoliini-renkaan, ei ole ollut toistaiseksi tunnettua muodostaa aromaattinen rakenne poistamalla hydroksi- tai alkoksi-ryhmä 1-asemasta.

Uusi menetelmä nro 2

men 3.

Esillä olevan keksinnön menetelmän b) mukaisesti "kahtais-ionin" tyyppinen yleiskaavan III mukainen yhdiste saatetaan reagoimaan yleiskaavan IV mukaisen hapon kanssa. Reaktio suoritetaan vedettömässä väliaineessa. Reaktioväliaineena voidaan käyttää edullisesti sellaisia liuottimia, joissa A^{-} -anionin sisältävä happo on liukeneva. Voidaan käyttää menetelmän a) yhteydessä esitettyjä liuottimia ja erityisen edullisesti voidaan käyttää asetonitriiliä. Reaktio voidaan suorittaa $0 - 150^{\circ}\text{C}$:n lämpötilassa, mieluummin $15 - 35^{\circ}\text{C}$:ssa.

Reaktioseos voidaan viimeistellä sinänsä tunnetuilla menetelmillä.

Yleiskaavan I mukainen yhdiste voidaan haluttaessa erottaa sen isomeereiksi sinänsä tunnetuilla menetelmillä.

Yleiskaavan I mukaisessa yhdisteessä anioni voidaan haluttaessa vaihtaa joksikin toiseksi anioniksi sinänsä tunnetuilla menetelmillä. Siten esim. yleiskaavan I mukainen yhdiste, joka sisältää tähteenä A^{-} kloridi-ionin, voidaan

muuntaa vastaavaksi yleiskaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, joka sisältää tähteenä A⁻ perklooraatti-ionin, käsittelemällä se perkloorihapolla. Yleiskaavan I mukaiset yhdisteet, jotka sisältävät tähteenä A⁻ bromidi-ionin, voidaan valmistaa yleiskaavan I mukaisista yhdisteistä, jotka sisältävät tähteenä A⁻ jonkin toisen anionin - esim. perklooraatti-ionin, - saattamalla ne reagoimaan tetrabutyyliammoniumbromidin kanssa.

Yleiskaavan II ja III mukaiset lähtöaineet ovat uusia yhdisteitä, jotka on esitetty DE-hakemusjulkaisuissa 3,434,597 ja 3,434,593. Näissä julkaisuissa on myös lähemmin kuvattu niiden valmistusta.

2. Esillä olevan keksinnön mukaisen menetelmän etuna on se, että yleiskaavan I mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa yksivaihemenetelmällä erinomaisin saannoin. Toisaalta DE-hakemusjulkaisun 3,128,386 mukaisesti yleiskaavan I mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa pitkähköllä monivaihesynteesillä alhaisemmilla saannoilla kuin mitä voidaan saavuttaa esillä olevalla keksinnöllä.

Keksinnön edullisuus käy ilmi seuraavasta taulukosta, jossa on verrattu US-patenttijulkaisun 4,419,355 edustamaa tunnettua tekniikkaa (vastaa DE-hakemusjulkaisua 3,128,386) keksinnön mukaiseen menetelmään.

Valmistettava yhdiste	US 4,419,355		Tämä hakemus	
	esim.	saanto	esim.	saanto
	n:o	[%]	n:o	[%]
1-(4-kloorifenyyli)- as-triatsino[6,1-a]- isokinoliinibromidi	5	62,6	8	90
4-(4-kloorifenyyli)- -triatsino[1,6-a]- kinoliiniperkloraatti	10	77	3	85
4-fenyyli-3-metyyli- -pyrido[2,1-f]-as-tri- atsiiniperkloraatti	2	46,6	6	96
1-(4-kloorifenyyli)- as-triatsino[6,1-a]- isokinoliini- perkloraatti	5	70	7	90

Muut esillä olevan keksinnön yksityiskohdat selviävät seuraavista esimerkeistä rajoittamatta suojan piiriä mainittuihin esimerkkeihin.

Esimerkki 1

1,6-a *esimerkki 3 vahtu 2*
4-fenyyli-as-triatsino[6,1-a]kinolinium-perkloraatin valmistus

2 2,58 g (0,01 moolia) 4-fenyyli-4-hydroksi-as-triatsino[6,1-a]kinolin-11-ium-3(4H)-idiä saatetaan reagoimaan 70 %:sen perkloorihapon kanssa (jota on 1 ml) 8 ml:ssa asetonitriiliä. Sen jälkeen kun tuote on liuennut, lisätään eetteriä. Näin saadaan 3,1 g aiottua yhdistettä neulasmaisten kiteiden muodossa, saanto: 90 %. Sp. 320 - 321°C.

Esimerkki 2

om 4 Vaakina 1

1-fenyyli-as-triatsino[6,1-a]isokinolinium-perkloraatin valmistus

Seosta, jossa on 7,5 g (0,02 moolia) 1-fenyyli-1-hydroksi-1,2-dihydro-as-triatsino[6,1-a]isokinolinium-perkloraattia ja fosforipentoksidia, kuumennetaan 100°C:ssa 8 tuntia. Reaktioseos kaadetaan veteen ja erottuva tuote poistetaan suodattamalla. Näin saadaan 7,1 g aiottua yhdistettä, saanto 100 %. Sp. 245 - 246°C.

Esimerkki 3

4-(4-kloorifenyyli)-as-triatsino[1,6-a]kinolinium-perkloraatin valmistus

om 5. Vaakina 2

2,58 g (0,01 moolia) 4-(4-kloorifenyyli)-4-hydroksi-as-triatsino[1,6-a]kinolin-11-ium-3-(4H)-idiä saatetaan reagoimaan 70 %:sen perkloorihapon kanssa (jota on 1 ml) 8 ml:ssa asetonitriiliä. Kun lähtöaine on liuennut, lisätään eetteriä. Näin saadaan 3,0 g haluttua yhdistettä neulasmaisten kiteiden muodossa. Saanto 85 %. Sp. 293°C.

Esimerkki 4

om 6 Vaakina 1 kuu 2

4-(4-fluorifenyyli)-as-triatsino[1,6-a]kinolinium-perkloraatin valmistus

4-(4-fluorifenyyli)-4-hydroksi-3,4-dihydro-as-triatsino[1,6-a]kinolinium-kloridi saatetaan reagoimaan 70 %:sen perkloorihapon kanssa asetonitriilissä. Reaktioseos kaadetaan veteen ja erottuva tuote poistetaan suodattamalla. Haluttu yhdiste saadaan 89 %:n saannolla, sp. 282°C.

Esimerkki 5

om 7 Vaakina 5 kuu 2

1,3-difenyyli-pyrido[2,1-f]-as-triatsinium-bromidin valmistus

Menetellään esimerkissä 1 esitetyllä tavalla, mutta käyte-

tään lähtöaineena 1,3-difenyyli-1-hydroksi-pyrido[2,1-f]-as-triatsinium-2-(1H)-idiä. Näin saatu 1,3-difenyyli-pyrido [2,1-f]-as-triatsinium-perkloraatti käsitellään tetrabutyyli-ammoniumbromidilla. Haluttu yhdiste saadaan 98 %:n saannol-la, sp. 279 -280°C.

Esimerkki 6

1-fenyyli-3-metyyli-pyrido[2,1-f]-as-triatsinium-
perkloraatin valmistus

Menetellään esimerkissä 4 esitetyllä tavalla, mutta käytetään lähtöaineena 1-fenyyli-1-hydroksi-3-metyyli-1,2-dihydro-pyrido[2,1-f]-as-triatsinium-kloridia. Reaktioseos kaadetaan veteen ja erottuva tuote poistetaan suodattamalla. Aiottu yhdiste saadaan 96 %:n saannolla. Sp. 271°C.

Esimerkki 7

1-(4-kloorifenyyl)-as-triatsino-[6,1-a]isokinoli-
nium-perkloraatin valmistus

1-(4-kloorifenyylä)-1-metoksi-1,2-dihydro-as-triatsino-
[6,1-a]isokinolinium-perkloraattia kuumennetaan yli 100°C:n
lämpötilassa. Metanoli lohkaistaan ja aiottu tuote saadaan
90°C:n saannolla, sp. 239 - 240°C.

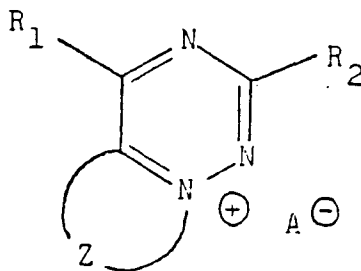
Esimerkki 8

1-(4-kloorifenyyli)-as-triatsino-[6,1-a]isokinoli-
nium-bromidin valmistus

3,91 g (0,01 moolia) 1-(4-kloorifenyyli)-as-triatsino-
[6,1-a]isokinolinium-perkloraattia saatetaan reagoimaan
tetrabutyyliammoniumbromidin kanssa (jota on 3,12 g) 8
ml:ssa asetonitriiliä. Aiottu tuote saostetaan lisäämällä
eetteriä. Näin saadaan 3,26 g aiottua yhdistettä, saanto
90 %, sp. 264 - 265°C.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä yleiskaavan I



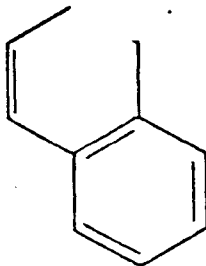
/I/

mukaisten yhdisteiden ja niiden isomeerien valmistamiseksi, jossa kaavassa

R_1 on C_{1-10} -alkyyli tai fenyyli tai naftyyli, jolloin kaksi viimeksi mainittua ryhmää on valinnaisesti substituoitu yhdellä tai useammalla halogeeni-, nitro-, amino-, hydroksi-, C_{1-4} -alkyyli ja/tai C_{1-4} -alkoksi-substituentilla;

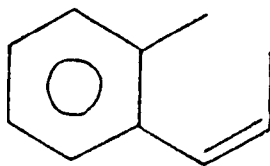
R_2 merkitsee vetyä, C_{1-14} -alkyyliä tai fenyyliä tai naftyyliä, jolloin kaksi viimeksi mainittua ryhmää on valinnaisesti substituoitu yhdellä tai useammalla halogeeni-, nitro-, amino-, hydroksi-, C_{1-4} -alkyyli- ja/tai C_{1-4} -alkoksi-substituentilla;

Z on buta-1,3-dienyyli tai kaavan (a)



/a/

tai (b)

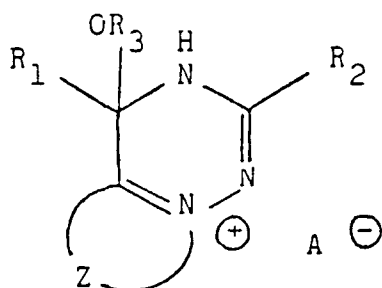


/b/

mukainen ryhmä ja

A^- on anioni, t u n n e t t u siitä, että

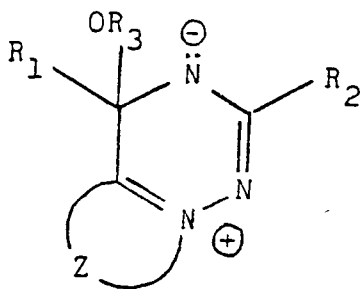
a) yleiskaavan II



/III/

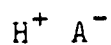
mukaisesta yhdisteestä, jossa kaavassa Z, A^- , R_1 ja R_2 merkitsevät samaa kuin yllä, ja R_3 merkitsee vetyä tai C_{1-4} -alkyyliä), poistetaan yleiskaavan R_3OH mukainen yhdiste, tai

b) yleiskaavan III



/III/

mukainen "kaihtaisioni"-yhdiste, jossa kaavassa R_1 , R_2 , R_3 ja Z merkitsevät samaa kuin yllä, saatetaan reagoimaan yleiskaavan IV



/IV/

mukaisen hapon kanssa (jossa kaavassa A^- merkitsee samaa kuin yllä, ja

haluttaessa erotetaan näin saatu yleiskaavan I mukainen yhdiste sen isomeereiksi ja/tai haluttaessa vaihdetaan A⁻-anioni joksikin toiseksi A⁻-anioniksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 vaihtoehdon a) mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että lähtöaineena käytetään yleiskaavan II mukaista yhdistettä, jossa R₃ on vety, ja reaktio suoritetaan kuumentaen dehydraatioaineen - edullisesti epäorgaanisen happoanhydridin - etenkin fosforipentoksidin, fosforioksikloridin, fosforipentakloridin tai polyfosforihapon - tai orgaanisen karboksyylihappoanhydridin - edullisesti etikkahappoanhydridin tai propionihappoanhydridin läsnäollessa.

3. Patenttivaatimuksen 1 vaihtoehdon a) mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että lähtöaineena käytetään yleiskaavan II mukaista yhdistettä, jossa R₃ on metyyli, ja reaktio suoritetaan kuumentaen sulassa tai inertin orgaanisen liuottimen, edullisesti asetonitriilin läsnäollessa.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:

FI 75823 Cor D 471/04

CH

DE 3128386 Cor D 253/06
3434592, 3434593 Cor D 471/04

DK

FR

GB

NO

SE

US 4419355 lk Cor D 253/08

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

D.W. Young: Heterocyclic chemistry s. 95
Elderfield: Heterocyclic compounds Vol. 5. 489
Berichte der deutschen Chemischen Gesellschaft
24 (1891) S. 1871 p. 2679

12.04.90

Olli Martikainen

Allikirjoitus