



SUOMI—FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 66362

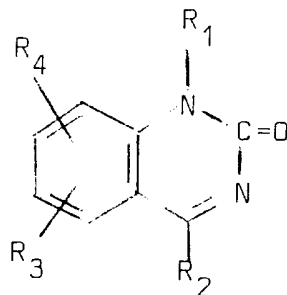
C (45) Patentti julkaisi 10.10.1984
Patent publicat

(51) Kv.tk./Int.Cl.³ C 07 D 239/82, 409/04

(21) Patentihakemus — Patentansöknin	782619
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	28.08.78
(23) Alkuperäpäivä — Giltighetsdag	28.08.78
(41) Tulit julkaistaksi — Blivit offentlig	07.03.79
(44) Nähtävölkäpänön ja kuul.julkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utskriften publicerad	29.06.84
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	06.09.77
USA(US) 830411	

- (71) Sandoz A.G., CH-4002 Basel, Sveitsi-Schweiz(CH)
(72) Joseph Antonio Smith, Fanwood, New Jersey, USA(US)
(74) Oy Kolster Ab
(54) Menetelmä 4-aryyli-kinatsolin-2(1H)-onin valmistamiseksi -
Förfarande för framställning av 4-aryl-kinazolin-2(1H)-on

Tämä keksintö koskee menetelmää 4-aryyli-kinatsolin-2(1H)-
onin valmistamiseksi, jolla on kaava I



I

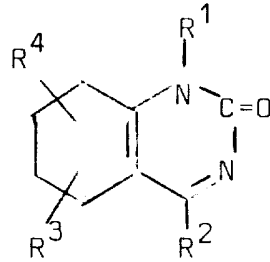
jossa

R₁ merkitsee C₁₋₆-alkyyli- tai C₄₋₇-sykloalkyylialkyyli-
ryhmää,

R₂ merkitsee fenyyli-ryhmää, joka mahdollisesti on substi-
tuoitu C₁₋₃-alkyyllillä tai halogeenilla, tai tienyyli-ryhmää, ja

R₃ ja R₄, jotka voivat olla samoja tai erilaisia, merkit-
sevät kumpikin vetyatomia tai C₁₋₃-alkyyli- tai -alkoksiryhmää
poistamalla vetyä vastaavasta 4-aryyli-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-

kinatsolinonista, jolla on kaava II



II

jossa R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 ovat edellä määritellyjä, rikin avulla inertissä orgaanisessa liuottimessa.

Menetelmä vedyn poistamiseksi 1-alkyyli-4-fenyyli-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-kinatsolinoneista rikin avulla tunnetaan esimerkiksi GB-patenttijulkaisusta 1 383 255.

Keksinnön mukaisella menetelmällä saadaan kuitenkin pääasiallisesti suurempia saantoja kuin vastaavilla tunnetuilla menetelmillä, joissa ei käytetä metalliyhdistettä, ja joissa tavallisesti saadaan halutun kinatsolin-2(1H)-onin ja vastaavan 3,4-dihydro-johdannaisen seosta.

Tämä ilmenee esimerkiksi hakijan suorittamista kokeista, joissa 7-metyyli-1-isopropanyyli-4-fenyyli-2(1H)-kinatsolinonin saannoksi saatiin GB-patenttijulkaisun 1 383 255 mukaisella menetelmällä vain 35 %, kun taas tämän keksinnön mukaisella menetelmällä saman yhdisteen saannoksi saatiin 72 %.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista, että vedyn poisto suoritetaan epäorgaanisen metalliyhdisteen läsnäollessa, joka on metallin, muun kuin magnesiumin, aluminiumin, berylliumin tai alkalimetallin, oksidi, hydroksidi tai suola, ja joka muodostaa reaktio-olosuhteissa metallisulfidin.

Keksinnön mukainen menetelmä suoritetaan edullisesti lämpötilan ollessa 130-200°C ja suositeltavimman rajoissa 135-170°C.

Reaktio suoritetaan orgaanisessa, reaktio-olosuhteissa neutraalissa liuottimessa. Ensisijaisia liuottimia ovat etyleeni-glykoli, propyleeni-glykoli, etoksietoksietanoli, dioksaani, tolueni, ksyleeni ja p-symeeni. Yleensä on suositeltavaa käyttää liuotinta, joka kiehuu halutussa reaktiolämpötilassa, jotta voidaan käyttää hyväksi kiehumista vastaavia olosuhteita, esim. p-symeeniä ensisijaisissa lämpötilaolosuhteissa.

Rikin moolisuhde lähtöaineena käytettävään kinatsolinoniin

nähden voi vaihdella verraten laajalla alueella, mutta sopiva suhde on vähintään 1,7:1. Ylärajalla ei ole erityisen ratkaisevaa merkitystä, mutta on tarpeetonta ja tehotonta käyttää rikkiä määrin, jolloin moolisuhde on suurempi kuin 6:1. Edullisesti moolisuhde on alueella 2:1 - 3:1.

Käytettävä metalliyhdiste on yhdiste, joka muodostaa reaktio-olosuhteissa sulfidin. Alkalimetallien ja magnesiumin, berylliumin ja alumiinin lisäksi käytännöllisistä syistä harvinaiset maametallit ja metallit, joiden atomiluku on suurempi kuin 84, eivät ole suositeltavia. Ensisijaisia metalleja ovat kalsium, titani, sirkoni, kromi, lyijy, molybdeeni, mangaani, rauta, tina, koboltti, nikkeli, palladium, kupari, hopea, sinkki, kadmium, elohopea, antimoni ja vismutti, suositeltavimmin kalsium, rauta tai sinkki. Metalliyhdiste voi olla suola, esim. vahvan hapon suola, kuten halogenidi, esim. kloridi, sulfaatti tai nitraatti, mutta lähinnä se on oksidi tai hydroksidi, erityisesti oksidi. Ensisijaisia metalliyhdisteistä ovat kalsiumoksidi, sinkkioksidi ja erityisesti ferrioksidi. Useat käyttökelpoiset metalliyhdisteet, esim. kalsiumkloridi, reagoivat rikkivedyn kanssa muodostaen hapanta väliainetta ja muodostuneet metallisulfidit pyrkivät olemaan epästabiileja tai liukenemaan tällaisessa väliaineessa. Sellaisissa tapauksissa reaktioseokseen suositellaan sisällytettäväksi hydroksidi-emästä, esim. alkalimetallihydroksidia tai maalkalimetallihydroksidia, tai ylimäärin metalliyhdistettä tämän ollessa hydroksidi-emästä. Lähinnä käytetään alkalimetallihydroksidia, esim. kalium- tai natriumhydroksidia.

Metalliyhdisteen sopiva moolisuhde kinatsolinoni-lähtöaineeseen nähden on ainakin 1:1, lähinnä ainakin 1,5:1. Ylärajalla ei ole ratkaisevaa merkitystä, mutta suhteen 10:1 ylittävillä moolisuhteilla ei ole tarjottavana mitään lisäetuja. Sopivampi moolisuhde on rajoissa 1,8:1 - 6:1, lähinnä 2:1 - 4:1 ja suositeltavimmin rajoissa 2,1:1 - 3:1.

Käytettäessä hydroksidi-emästä, sen sopiva moolisuhde kinatsolinoni-lähtöaineeseen nähden on ainakin 1:1, tarkoituksenmukaisesti ainakin 1,5:1, lähinnä 1,8-6:1, suositeltavimmin 2-3:1.

Tämän keksinnön menetelmä voidaan suorittaa ilmakehän painetta pienemmässä tai suuremmassa paineessa, mutta se on edullisinta suorittaa ilmakehän paineessa. On suositeltavaa, että reak-

tioseos on jatkuvasti virtaavan, reaktiolle inertin kaasun, esim. typen suojaamana.

Reaktion tyypillinen suoritus aika on noin 1-15 tuntia.

Yhdisteet II ovat joko tunnettuja tai niitä voidaan valmistaa tunnetuista aineista kirjallisuudessa selostetuilla menetelmin.

Kaavan I mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja tulehduksia ehkäisevän vaikutuksensa perusteella.

Kaavan I mukaisissa yhdisteissä R_1 on edullisesti isopropyyli ja R_2 on edullisesti fenyyli tai *p*-fluorifenyyli, R_3 ja R_4 voivat kumpikin olla vetyjä. Ensisijaisesti kuitenkin ainakin toinen on C_{1-3} -alkyyli, erityisesti metyyli, esimerkiksi 7-asemassa, tai C_{1-3} -alkoksi, esim. metoksi, esimerkiksi 6-asemassa.

Ensisijaisimmin valmistettavia yhdisteitä ovat 7-metyyli-1-isopropyyli-4-fenyyli-2(1H)-kinatsolinoni ja 1-isopropyyli-4-*p*-fluorifenyyli-7-metyyli-2(1H)-kinatsolinoni.

Seuraavat esimerkit kuvaavat keksinnön menetelmää.

Esimerkki 1

7-metyyli-1-isopropyyli-4-fenyyli-2(1H)-kinatsolinoni

Seos, jossa on 200 ml *p*-symeeniiä, 40 g ferrioksidia ja 7 g rikkiä, lämmitetään kiehuvaan (n. 175°C) ja sitten siihen lisätään tiputtamalla 40 minuutin aikana kuumaa liuosta (130°C), jossa on 28,2 g 7-metyyli-1-isopropyyli-4-fenyyli-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-kinatsolinonia 200 ml:ssa *p*-symeeniiä. Saatua liuosta kiehutetaan 3,5 tuntia, jona aikana Dean Stark[®]-erottimella kerätään talteen 1,8 ml vettä. Sen jälkeen reaktioliuos jäädytetään 28°C:seen ja suodatetaan Celite[®]-kerroksen läpi, joka pestään sitten neljä kertaa 25 ml:n tolueeni-erillä. Tolueeni-pesuerät uutetaan 50 ml:lla 4n suolahappoa ja *p*-symeenisuodos uutetaan 350 ml:lla 4n suolahappoa. Happamet uutteen yhdistetään ja uutetaan 100 ml:lla tolueenia, ja nämä tolueenuutteet heitetään pois. Näin suoritettua tolueenilla uututtamisen jälkeen jäljelle jäänyttä hapanta liuosta käsitellään lisäämällä 350 ml tolueenia ja 110 g 50-%:ista natriumhydroksidin vesiliuosta. Faasit erotetaan ja tolueenifaasi pestään kahdesti 100 ml:n vesierillä, minkä jälkeen kuivataan natriumsulfaatilla, suodatetaan ja haihdutetaan kuiviin vakuumisessa. Kiinteä jäännös kiteytetään etyyliasetaatista, jolloin saadaan 7-metyyli-1-isopropyyli-4-fenyyli-kinatsolin-2(1H)-onia, sp. 139-141°C, saanto 72 %.

Esimerkki 2

1-isopropyyli-4-p-fluorifenyyli-7-metyyli-2(1H)-kinatsolinoni

Seos, jossa on 67 ml ksyleeniä, 13,3 g ferrioksidia ja 2,5 g rikkiä, lämmitetään typen suojaamana kiehuvaan ja sitten siihen lisätään 20 minuutin kuluessa tiputtamalla kuumaa (100-110°C) liuosta, jossa on 10 g 7-metyyli-1-isopropyyli-4-p-fluorifenyyli-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-kinatsolinonia 100 ml:ssa ksyleeniä. Saatua liuosta kiehutetaan 10 tuntia, jona aikana vettä kerätään talteen Dean Stark[®]-erottimella. Sen jälkeen reaktioseos jäädytetään 80°C:seen ja suodatetaan Celite[®]-kerroksen läpi.

Suodos ja suodoskakku pestään kolme kertaa 50 ml:n tolueenierillä. Suodokset yhdistetään ja uutetaan sitten peräkkäin 200, 100 ja 50 ml:lla 4n suolahappoa. Happamet uutteen yhdistetään ja pestään 100 ml:lla tolueenia, jotka tolueeniuutteet heitetään pois. Tolueenilla uutamisen jälkeen jäljelle jääneeseen happameen liuokseen lisätään 200 ml tolueenia ja sekoittaen ja jäädyttäen 115 g 50-%:ista natriumhydroksidin vesiliuosta. Faasit erotetaan ja vesifaasi pestään kahdesti 100 ml:n tolueenierillä.

Tolueenifaasit yhdistetään, pestään kahdesti 100 ml:n vesierillä, minkä jälkeen kuivataan vedettömällä magnesiumsulfaatilla, suodatetaan Celiten[®] läpi ja konsentroidaan, jolloin saadaan 8,8 g (90 %) keltaisia kiteitä. Uusintakiteytys suoritetaan etyyliasetaatista, jolloin saadaan otsikon yhdistettä, jonka sp. on 175 - 176,5°C, saanto 67 %.

Esimerkki 3

1-isopropyyli-4-fenyyli-7-metyyli-2(1H)-kinatsolinoni

Seosta, jossa on 28,2 g 7-metyyli-1-isopropyyli-4-fenyyli-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-kinatsolinonia, 9,6 g rikkiä, 10 g natriumhydroksidia, 20 g kalsiumkloridia ja 200 ml karbitolia (2-~~2~~-etoksietoksi~~7~~etanolia) lämmitetään typen suojaamana 150°C:ssa kaksi tuntia. Sen jälkeen saatu seos jäädytetään 65°C:seen, lisätään 500 ml bentseeniä ja seos jäädytetään sekoittaen 15°C:seen ja nestefaasi dekantoidaan pois. Orgaaninen faasi pestään vedellä ja haihdutetaan kuiviin, jolloin saadaan öljyä, joka liuotetaan seokseen, jossa on 100 ml bentseeniä ja 100 ml 50-%:ista suolahapon vesiliuosta. Saatua seosta sekoitetaan tunnin ajan huoneen lämpöti-

lassa, faasit erotetaan ja hapanta faasia käsitellään 50 ml:n kanssa bentseeniä. Hapan faasi neutraloidaan 50-%:isella natriumhydroksidin vesiliuoksella, uutetaan 150 ml:lla bentseeniä ja bentseeniutteet pestään vedellä neutraaliksi. Natriumsulfaatilla kuivaamisen jälkeen bentseeniliuos haihdutetaan kuiviin, jolloin saadaan raakatuotetta, joka kiteytetään uudelleen etyyliasetaatista, jolloin saadaan 1-isopropyyli-4-fenyyli-7-metyyli-2(1H)-kinatsolinonia, sp. 141-142^oC, saanto 56 %.

Esimerkki 4

7-metyyli-1-isopropyyli-4-(p-fluorifenyyli)-kinatsolin-2-(1H)-oni

Sekoitettuun seokseen, jossa on 4,3 g rikkiä, 6,8 g sinkkioksidia ja 67 ml ksyleenien seosta lämmitettynä kiehuvaaksi (n. 138^oC) typen suojaamana, lisätään esilämmitettyä (100-115^oC) liuosta, jossa on 10,0 g 7-metyyli-1-isopropyyli-4-(p-fluorifenyyli)-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-kinatsolinonia 100 ml:ssa ksyleenien seosta. Lisäyksen jälkeen (n. 20 minuutin kuluttua) saatua seosta kiehutetaan yön ajan, jäähdytetään ja suodatetaan Celiten[®] läpi. Kiinteät aineet pestään tolueenilla ja suodos ja pesunesteet uutetaan neljä kertaa 4n suolahapolla ja uutteet pestään 100 ml:lla tolueenia. Vesifaasia käsitellään 200 ml:lla tolueenia ja sitten jäähauhteessa annoksittain lisättävällä 115 g:lla 50-%:ista natriumhydroksidiliuosta. Vesifaasi uutetaan kahdesti 100 ml:n tolueenierillä ja orgaaninen faasi pestään vedellä ja kuivataan. Raaka, keltainen kiinteä aine, joka on saatu suodattamalla ja haihduttamalla kuiviin vakuumissa, liuotetaan 100 ml:aan etyyliasetaatia, suodatetaan ja konsentroidaan 50 ml:n tilavuiseksi ja jäähdytetään 0^oC:seen, jolloin saadaan sakkaa, joka kiteytetään uudelleen etyyliasetaatista, jolloin saadaan 7-metyyli-1-isopropyyli-4-(p-fluorifenyyli)-kinatsolin-2(1H)-onia, saanto 71 %.

Esimerkki 5

Toistetaan esimerkin 4 menetelmä käyttämällä sinkkioksidin asemesta ekvivalentein moolimäärin lyijyoksidia, jolloin saadaan samaa tuotetta, saanto 80 % (raakana).

Esimerkki 6

Samalla tavalla kuin missä tahansa edellä olevista esimerkeistä ja käyttämällä suunnilleen ekvivalentein määrin sopivia lähtöaineita, saadaan seuraavia yhdisteitä,

5,7-dimetyyli-1-isopropyli-4-fenyli-kinatsolin-2(1H)-onia, saanto 68 %,

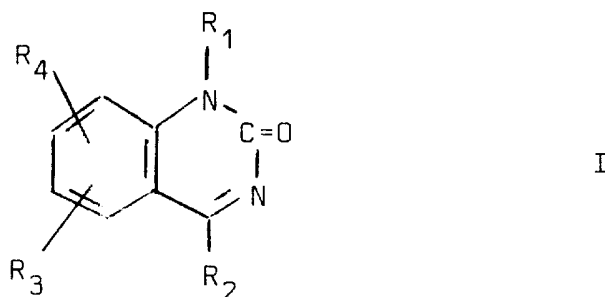
1-isopropyli-7-metyyli-4-(p-metyylifenyli)-kinatsolin-2(1H)-onia, saanto 64 %,

1-isopropyli-7-metyyli-4-(2-tienyyli)-kinatsolin-2(1H)-onia, saanto 45 %,

1-syklopropyylimetyyli-6-metoksi-4-fenyli-kinatsolin-2(1H)-onia, saanto 68 %.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä 4-aryyli-kinatsolin-2(1H)-onin valmistamiseksi, jolla on kaava I

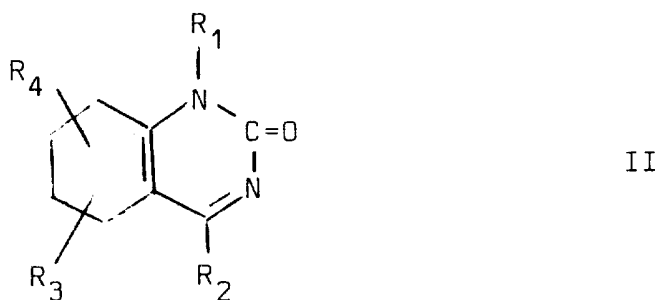


jossa

R_1 merkitsee C_{1-6} -alkyyli- tai C_{4-7} -sykloalkyylialkyyli-ryhmää,

R_2 merkitsee fenyyliryhmää, joka mahdollisesti on substituoitu C_{1-3} -alkyyllillä tai halogeenilla, tai tienyyli-ryhmää, ja

R_3 ja R_4 , jotka voivat olla samoja tai erilaisia, merkitsevät kumpikin vetyatomia tai C_{1-3} -alkyyli- tai -alkoksiryhmää, poistamalla vetyä vastaavasta 4-aryyli-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-kinatsolinonista, jolla on kaava II



jossa R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 ovat edellä määritellyjä, rikin avulla inertissä orgaanisessa liuottimessa, t u n n e t t u siitä, että vedyn poistaminen suoritetaan epäorgaanisen metalliyhdisteen läsnäollessa, joka on metallin, muun kuin magnesiumin, aluminiumin, berylliumin tai alkalimetallin, oksidi, hydroksidi tai suola, ja joka muodostaa reaktio-olosuhteissa metallisulfidin.

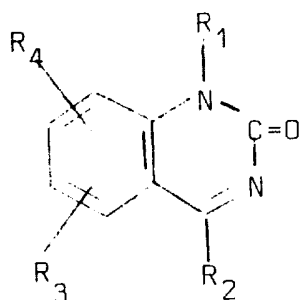
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t -
t u siitä, että vedyn poistaminen suoritetaan lämpötilan ollessa
130-200°C, jolloin rikin moolisuhde tetrahydrokinatsolinoni-läh-
töaineeseen nähden on 2:1 - 3:1 ja jolloin epäorgaanisen metalli-
yhdisteen moolisuhde tetrahydrokinatsolinoni-lähtöaineeseen näh-
den on ainakin 1:1.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että valmistetaan 7-metyyli-1-isopropyli-4-
fenyyli-2(1H)-kinatsolinonia.

4. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että valmistetaan 1-isopropyli-4-p-fluorife-
nyyli-7-metyyli-2(1H)-kinatsolinonia.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av 4-aryl-kinazolin-2(1H)-on med formeln I



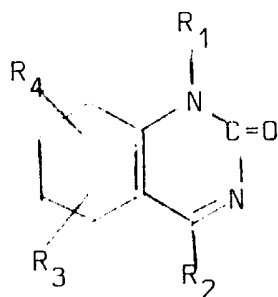
I

vari

R_1 betecknar en C_{1-6} -alkyl- eller C_{4-7} -cykloalkylalkylgrupp,

R_2 betecknar en eventuellt med en C_{1-3} -alkyl eller en halogen substituerad fenylgrupp eller en tienylgrupp och

R_3 och R_4 , som kan ha samma eller olika betydelse, betecknar var för sig en väteatom eller en C_{1-3} -alkyl- eller -alkoxigrupp, genom dehydrogenering av motsvarande 4-aryl-5,6,7,8-tetrahydro-2(1H)-kinazolinon med formeln II



II

vari R_1 , R_2 , R_3 och R_4 har den ovan angivna betydelsen, med svavel i ett inert organiskt lösningsmedel, k ä n n e c k - n a t därav, att dehydrogeneringen genomföres i närvaro av en oorganisk metallförening i form av en oxid, hydroxid eller salt av en metall annan än magnesium, aluminium, beryllium eller en alkalimetall, och vilken metallförening bildar en metallsulfid under reaktionsbetingelserna.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k -
n a t därav, att dehydrogeneringen genomföres vid en temperatur
av 130-200°C, varvid det molära förhållandet svavel till utgångs-
materialet tetrahydro-kinazolinon är 2:1 - 3:1 och varvid det
molära förhållandet oorganisk metallförening till utgångsmateria-
let tetrahydro-kinazolinon är minst 1:1.

3. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att 7-metyl-1-isopropyl-4-fenyl-2(1H)-kina-
zolinon framställes.

4. Förfarande enligt patentkravet 1 eller 2, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att 1-isopropyl-4-p-fluorfenyl-7-metyl-
2(1H)-kinazolinon framställes.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Patenttijulkaisuja:-Patentskrifter: USA(US) 3 563 990 (Sandoz),
3 937 705 (Sandoz).