



⑫ A **Terinzagelegging** ⑪ **8701043**

Nederland

⑲ NL

-
- ⑤4 **Werkwijze voor de bereiding van gecondenseerde-as-triazinederivaten.**
- ⑤1 Int.Cl.: C07D 471/04, A61K 31/53, C07D 217/12.
- ⑦1 Aanvrager: Egis Gyogyszergyar te Boedapest, Hongarije.
- ⑦4 Gem.: Drs. A. Kupecz c.s.
Octrooibureau Los en Stigter B.V.
Postbus 20052
1000 HB Amsterdam.

-
- ②1 Aanvraag Nr. 8701043.
- ②2 Ingediend 4 mei 1987.
- ③2 Voorrang vanaf 6 mei 1986.
- ③3 Land van voorrang: Hongarije (HU).
- ③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 185786 .
- ⑥2 - -

-
- ④3 Ter inzage gelegd 1 december 1987.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Werkwijze voor de bereiding van gecondenseerde as-triazine-derivaten.

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op een nieuwe en verbeterde werkwijze voor de bereiding van bekende farmaceutisch werkzame gecondenseerde as-triazinederivaten.

Volgens de onderhavige uitvinding wordt een werkwijze verschaft voor de bereiding van gecondenseerde as-triaziniumderivaten met algemene formule 1 van het formuleblad en isomeren daarvan, waarin

- R_1 C_{1-10} -alkyl, fenyl of naftyl voorstelt, waarbij de twee laatst genoemde groepen desgewenst één of meer identieke of verschillende halo-, nitro-, amino-, hydroxy-, C_{1-4} -alkyl- en/of C_{1-4} -alkoxysubstituent(en) dragen;
- R_2 waterstof, halogeen, hydroxy, C_{1-4} -alkyl, fenyl of naftyl voorstelt, waarbij de twee laatst genoemde groepen desgewenst één of meer identieke of verschillende halo-, nitro-, amino-, hydroxy-, C_{1-4} -alkyl- en/of C_{1-4} -alkoxy-substituent(en) dragen;
- R_3 waterstof of C_{1-4} -alkyl voorstelt;
- Z staat voor een groep met formule 1a) of 1b) van het formuleblad en
- A^- een anion is,
- welke werkwijze wordt gekenmerkt door
- a) voor de bereiding van verbindingen met algemene formule 1, waarin R_3 waterstof voorstelt,
- a₁) het omzetten van een oxoverbinding met algemene formule 3 van het formuleblad met een O-gesubstitueerd hydroxylamine met algemene formule 4 van het formuleblad en het cycliseren van de aldus verkregen verbinding met algemene formule 2 van het formuleblad, zonder of na isolering, met een verbinding met algemene formule 2a van het formuleblad, in aanwezigheid van een water onttrekkend middel; of
- a₂) het cycliseren van een verbinding met algemene

8701043

- formule 2 met een verbinding met algemene formule 2a in aanwezigheid van een water onttrekkend middel; of
- 5 a₃) het omzetten van een imide met algemene formule 5 van het formuleblad met een carbonzuur met algemene formule 6 van het formuleblad, of een reactief functioneel derivaat daarvan, gevolgd door omzetting van het aldus verkregen acylimide met algemene formule 7 van het
- 10 formuleblad met een O-gesubstitueerd hydroxylamine met algemene formule 4 en het cycliseren van de aldus verkregen verbinding met algemene formule 8 van het formuleblad, zonder of na isolering, in aanwezigheid van een water
- 15 onttrekkend middel; of
- a₄) het omzetten van een acylimide met algemene formule 7 met een O-gesubstitueerd hydroxylamine met algemene formule 4 en het cycliseren van de aldus verkregen verbinding met
- 20 algemene formule 8, zonder of na isolering, in aanwezigheid van een water onttrekkend middel; of
- a₅) het cycliseren van een verbinding met algemene formule 8, in aanwezigheid van een water
- 25 onttrekkend middel; of
- b) voor de bereiding van verbindingen met algemene formule 1, waarin R₃ waterstof is en R₂ waterstof, C₁₋₄-alkyl of ongesubstitueerd fenyl voorstelt,
- 30 b₁) het omzetten van een verbinding met algemene formule 2 met een orthoester met algemene formule 9 van het formuleblad en het cycliseren van de aldus verkregen formiminoether met algemene formule 10 van het formuleblad door behandeling met ammonia; of
- 35 b₂) het cycliseren van een formiminoether met algemene formule 10 door een behandeling met ammonia; of
- c) voor de bereiding van verbindingen met algemene formule 1,

8701043

waarin R_3 waterstof is en R_2 staat voor halogeen, het omzetten van een verbinding met algemene formule 2 met ureum in aanwezigheid van een halogeen bevattend water onttrekkend middel; of

- 5 d) voor de bereiding van verbindingen met algemene formule 1, waarin R_3 C_{1-4} -alkyl is, het alkyleren van de overeenkomstige verbinding met algemene formule 1, waarin R_3 waterstof is;

en, desgewenst, het scheiden van een aldus verkregen verbinding met algemene formule 1 in zijn isomeren en/of, desgewenst, het uitwisselen van een A^- -anion tegen een ander A^- -anion, waarbij in de bovenstaande algemene formulae

R_1 , R_2 en A^- de eerder gegeven definities hebben,

- Y staat voor een groep met formule 11a of 11b van het formulblad;

R_4 een electronen aantrekkende groep is;

R'_2 waterstof, C_{1-4} -alkyl of ongesubstitueerd fenyl voorstelt en

R_5 is C_{1-4} -alkyl.

- 20 De verbindingen met algemene formule 1 zijn bekende derivaten, die waardevolle werkingen vertonen op het centrale zenuwstelsel (Duitse Offenlegungsschrift nr. 3.434.597).

Volgens methoden a_1) en a_2) van de werkwijze van de onderhavige uitvinding worden verbindingen met algemene formule 1, waarin R_3 waterstof voorstelt, bereid door de reactie van een oxoverbinding met algemene formule 3 met een O-gesubstitueerd hydroxylamine met algemene formule 4 en het cycliseren van de aldus verkregen verbinding met algemene formule 2 met een verbinding met algemene formule 2a, in aanwezigheid van een water onttrekkend middel.

In de eerste trap van de boven beschreven methode verdient het de voorkeur als uitgangsmateriaal een verbinding met algemene formule 4 te gebruiken, waarin R_4 alkylsulfonyl of arylsulfonyl, in het bijzonder methaansulfonyl, benzeensulfonyl, p-broomfenylsulfonyl of p-tolueensulfonyl voorstelt. De reactie van de verbindingen met algemene formulae 3 en 4 wordt bij voorkeur uitgevoerd in een inert organisch oplos-

middel.

De zo verkregen N-aminoverbinding met algemene formule 2 wordt tot reactie gebracht met een verbinding met algemene formule 2a, in aanwezigheid van een water onttrekkend
5 middel. Het verdient de voorkeur een Lewis-zuur (bijv. tita-
niumtetrachloride, aluminiumchloride of boortrifluoride) of
een fosforoxyhalide (bijv. fosforoxychloride) als water ont-
trekkend middel te gebruiken. De reactie kan tot stand worden
gebracht bij een temperatuur tussen 40°C en 140°C, bij voor-
10 keur bij 80-100°C. Als reactiemedium kunnen inerte organische
oplosmiddelen dienen, bijv. een gehalogeneerde koolwaterstof
(bijv. chloroform, chloorbenzeen, enz.), een aromatische
koolwaterstof (bijv. xyleen, toluen, benzeen, enz.), een di-
alkylamide (bijv. dimethylformamide, enz.), een dialkylsulf-
15 oxide (bijv. dimethylsulfoxide, enz.), een cyclische of ali-
fatische ether (bijv. dioxan of diethylether) of acetonitril.
Een overmaat van het gebruikte vloeibare zuuramide met algeme-
ne formule 2a (bijv. formamide) kan eveneens fungeren als
reactiemedium.

20 Volgens een verdere methode van de onderhavige
uitvinding (a_3 - a_5) wordt een imide met algemene formule 5 tot
reactie gebracht met een carbonzuur met algemene formule 6 of
een reactief functioneel derivaat daarvan, waarbij het zo
verkregen acylimide met algemene formule 7 wordt omgezet met
25 een O-gesbustitueerd hydroxyamine met algemene formule 4 en de
aldus verkregen verbinding met algemene formule 8 wordt ge-
cycliseerd in aanwezigheid van een water onttrekkend middel.

Als functioneel reactief derivaat van een carbon-
zuur met algemene formule 6 wordt bij voorkeur het geschikte
30 zuurhalide, ester, anhydride of gemengd anhydride gebruikt.
De reactie van een verbinding met algemene formule 6 of een
reactief derivaat daarvan kan bij voorkeur worden uitgevoerd
in aanwezigheid van een water onttrekkend middel. Het zo ge-
vormde acylimide met algemene formule 7 wordt omgezet met een
35 verbinding met algemene formule 4, waarna het aldus verkregen
N-amino-N'-acylimide met algemene formule 8 wordt onderworpen
aan een cyclisering, zonder of na isolering, in aanwezigheid
van een water onttrekkend middel. In de boven beschreven

trappen gebruikt men als water onttrekkend middel bij voorkeur een Lewis-zuur (bijv. titaniumtetrachloride, aluminiumchloride, boortrifluoride, enz.) of een fosforoxyhalide (bijv. fosfor-oxychloride, enz.). De reactie kan plaatsvinden bij een temperatuur van 40-160°C, bij voorkeur bij 80-110°C, in een inert organisch oplosmiddel.

Volgens methode b) van de onderhavige uitvinding kunnen verbindingen met algemene formule 1, waarin R_3 waterstof is en R_2 waterstof, C_{1-4} -alkyl of ongesubstitueerd fenyl voorstelt, worden bereid door een verbinding met algemene formule 2 om te zetten met een orthoester met algemene formule 9 en de aldus verkregen iminoether met algemene formule 10 te behandelen met ammonia.

De orthoester met algemene formule 9 wordt geselecteerd onder inachtneming van de definitie van het symbool R_2 in de te bereiden verbinding met algemene formule 1. Wanneer derhalve verbindingen met algemene formule 1, waarin R_2 waterstof voorstelt, moeten worden bereid, wordt een alkylorthoformiaat met algemene formule 9 gebruikt. De reactie van verbindingen met algemene formulae 2 en 9 kan worden uitgevoerd in een inert oplosmiddel. Het verdient de voorkeur een nitril (bijv. acetonitril), een aromatische koolwaterstof (bijv. benzeen of toluen) of een overmaat van de vloeibare verbinding met algemene formule 9 als reactiemedium te gebruiken. De reactie kan bij voorkeur worden uitgevoerd bij verhoogde temperatuur, in het bijzonder bij het kookpunt van het reactiemengsel, ofschoon men eveneens bij lagere temperaturen tewerk kan gaan.

De zo gevormde iminoether met algemene formule 10 wordt omgezet met ammonia, bij voorkeur in een inert organisch oplosmiddel. Het verdient de voorkeur een alcohol als reactiemedium te gebruiken. De reactie kan worden uitgevoerd bij een temperatuur van 10-40°C, bij voorkeur bij kamertemperatuur. De ammonia kan worden gebruikt in equimolaire hoeveelheid of in een geringe overmaat van enkele molaire procenten.

Volgens methode c) van de onderhavige uitvinding kunnen verbindingen met algemene formule 1, waarin R_3 waterstof is en R_2 halogeen voorstelt, worden bereid door een

verbinding met algemene formule 2 tot reactie te brengen met ureum, in aanwezigheid van een halogeen bevattend water onttrekkend middel. Als halogeen bevattend water onttrekkend middel kan bij voorkeur fosforoxychloride worden gebruikt. Als reactiemedium kunnen bij voorkeur oplosmiddelen met een hoog kookpunt, in het bijzonder die welke koken boven 100°C, dienen. Een overmaat van het halogeen bevattende water onttrekkende middel (bijv. fosforoxychloride) kan eveneens fungeren als reactiemedium.

10 Volgens methode d) worden verbindingen met algemene formule 1, waarin R_3 C_{1-4} -alkyl voorstelt, bereid door het alkyleren van een verbinding met algemene formule 1, waarin R_3 waterstof voorstelt. Deze alkylering wordt uitgevoerd door middel van op zichzelf bekende methoden. Men gaat
15 bij voorkeur tewerk door de alkylering uit te voeren met het geschikte alkalialcoholaat in een alcoholisch medium. Derhalve wordt een methylering bij voorkeur uitgevoerd onder toepassing van een alkalimethylaat in methanol als medium.

Een met behulp van één der bovenstaande methoden
20 verkregen verbinding met algemene formule 1 in de vorm van een isomerenmengsel kan desgewenst worden gescheiden in zijn isomeren door middel van op zichzelf bekende methoden.

In een zo verkregen verbinding met algemene formule 1 kan het A^- -anion worden uitgewisseld tegen een ander
25 A^- -anion met behulp van op zichzelf bekende methoden.

Volgens een bijzondere voorkeursuitvoering van de werkwijze volgens de onderhavige uitvinding worden verbindingen met algemene formule 1 bereid, waarbij R_1 voor 4-chloorfenyl staat, R_2 en R_3 waterstof zijn en Z een groep is
30 met formule 1a. Derhalve is de werkwijze van de onderhavige uitvinding bijzonder geschikt voor de bereiding van 1-hydroxy-1-(4-chloorfenyl)-1,2-dihydro-as-triazino- $\bar{6},1\text{-}\bar{a}$ isochinoliniumzouten.

De in de gehele beschrijving gebezigde term
35 "alkyl" verwijst naar alkylgroepen met rechte of vertakte keten (bijv. methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, enz.). De term "alkoxy" heeft betrekking op alkylethergroepen welke de boven genoemde alkylgroepen met rechte of vertakte keten

omvatten (bijv. methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, enz.). De term "halogeen" omvat de fluor-, chloor-, broom- en joodatomen.

A⁻ stelt bij voorkeur het anion van een farmaceutisch aanvaardbaar anorganisch of organisch zuur voor, bijv. chloride, bromide, jodide, perchloraat of acetaat, lactaat, maleaat, fumaraat, ethaansulfonaat, enz.

Van de toegepaste uitgangsmaterialen is de verbinding met algemene formule 3, waarin R₁ staat voor p-chloorfenyl en Y een groep is met formule 11a, bekend [E. Spath et al.: Ber. 63, 134 (193)]⁷.

De uitgangsmaterialen met algemene formulae 2, 5, 7, 8 en 10 zijn nieuwe verbindingen.

Volgens een verder aspect van de onderhavige uitvinding worden nieuwe verbindingen met algemene formulae 2, 5, 7, 8 en 10 verschaft.

De werkwijze volgens de onderhavige uitvinding, gericht op de bereiding van verbindingen met algemene formule 1, bezit verscheidene voordelen ten opzichte van bekende methoden.

Zo kunnen de verbindingen met algemene formule 1 worden bereid met de werkwijze volgens de onderhavige uitvinding, uitgaande van de dihydro-N-aminoverbindingen met algemene formule 2 in minder reactietrappen en met hogere opbrengsten dan volgens het Duitse Offenlegungsschrift nr. 3.434.597 (zie de vergelijking van voorbeeld II van de onderhavige aanvraag en voorbeeld 3 van het Duitse Offenlegungsschrift nr. 3.434.597). De opbrengst van de één-trapscyclisering van de dihydro-N-aminoverbindingen met algemene formule 2 is tevens hoger dan die beschreven in het Duitse Offenlegungsschrift nr. 3.434.597 (zie een vergelijking van voorbeelden I, III en IV van de onderhavige aanvraag met voorbeelden 5 en 6 van het Duitse Offenlegungsschrift nr. 3.434.597).

Verdere details van de onderhavige uitvinding zullen blijken uit de navolgende voorbeelden, zonder dat de beschermingsomvang wordt beperkt tot deze voorbeelden.

VOORBEELD I

Bereiding van 1-hydroxy-(4-chloorfenyl)-1,2-

dihydro-as-triazino[6,1-a]isochinoliniumchloride

Aan een mengsel van 11 ml dioxan en 3,8 g (0,002 mol) titaniumtetrachloride werd bij kamertemperatuur 1,92 g (0,005 mol) 2-amino-1-(4-chloorbenzoyl)-3,4-dihydro-isochinoliniumperchloraat toegevoegd. Het reactiemengsel werd tot koken verhit, terwijl 3,4 g (0,075 mol) formamide werd toegevoegd in een periode van een uur. Het reactiemengsel werd afgekoeld en vermengd met 5 ml geconcentreerd zoutzuur en water. Het gewenste kristallijne produkt sloeg neer in een opbrengst van 85 %, waarbij het smeltpunt 227-228°C was.

Het uitgangsmateriaal kan als volgt worden bereid:

10,5 g (0,039 mol) 1-(4-chloorbenzoyl)-3,4-dihydro-isochinoline werd opgelost in dichloormethaan, waarna een oplossing van 7,3 g (0,039 mol) O-(p-tolueensulfonyl)-hydroxylamine in dichloormethaan werd toegevoegd onder afkoeling met ijs. Het reactiemengsel werd gedurende een half uur geróerd op 0°C en gedurende 2 uur op kamertemperatuur en vervolgens drooggedampt. Het residu werd opgelost in 20 % water bevattend acetonitril, onder verwarming, waarna aan de oplossing 10 ml 70 % perchloorzuur en water werden toegevoegd. Bij koeling precipiteerde kristallijn 2-amino-1-(4-chloorbenzoyl)-3,4-dihydro-isochinolinium-perchloraat, opbrengst 56 %, smp.: 214-216°C.

VOORBEELD II

25 Bereiding van 1-hydroxy-1-(4-chloorfenyl)-1,2-dihydro-as-triazino[6,1-a]isochinoliniumperchloraat

Een mengsel van 4,57 g (0,01 mol) 2-amino-1-(4-chloorbenzoyl)-3,4-dihydro-isochinoliniumtosylaate, 4,45 g (0,03 mol) ethylorthoformiaat en acetonitril werd verhit tot koken gedurende een uur. Het reactiemengsel werd afgekoeld en het produkt, d.w.z. 1-(4-chloorbenzoyl)-2-[N-(ethoxyiminoformyl)]-3,4-dihydro-isochinoliniumtosylaate, werd omgezet onder inleiding van ammoniakgas, waarna het oplosmiddel werd verwijderd en het residu werd behandeld met 5 ml 70 % perchloorzuur. Het mengsel werd geëxtraheerd met nitromethaan en het oplosmiddel werd verwijderd. De gewenste verbinding werd verkregen in een opbrengst van 50 % en met een smeltpunt van

239-240°C.

VOORBEELD III

Bereiding van 1-hydroxy-1-fenyl-1,2-dihydro-as-triazino[6,1-a]isochinolinium-perchloraat

- 5 Een mengsel van 10,15 g (0,024 mol) 2-amino-1-fenyl-3,4-dihydro-isochinoliniumtosylaat, 30 ml formamide en 15 ml fosforoxychloride werd verhit tot 80-90°C. Het reactiemengsel werd afgekoeld, verdund met water, waarna 10 ml 70 % perchloorzuur werd toegevoegd. De gewenste verbinding werd
- 10 verkregen in een opbrengst van 65 % en met een smeltpunt van 245-256°C.

VOORBEELD IV

Bereiding van 4-hydroxy-4-(4-chloorfenyl)-3,4-dihydro-as-triazino[6,1-a]chinolinium-perchloraat

- 15 Een mengsel van 4,57 g (0,01 mol) 1-amino-2-(4-chloorbenzoyl)-3,4-dihydro-chinoliniumtosylaat, 30 ml formamide en 20 ml fosforoxychloride werd verhit op 90°C gedurende een uur. Het reactiemengsel werd uitgegoten in water en na een uur werd 5 ml 70 % perchloorzuur toegevoegd. De gewenste verbinding werd verkregen in een opbrengst van 78 %, smp.: 293-294°C.

VOORBEELD V

Bereiding van 1-(4-chloorfenyl)-1-hydroxy-1,2-dihydro-as-triazino[6,1-a]isochinoliniummethaansulfonaat

- 25 4,1 g (0,01 Mol) 1-(4-chloorfenyl)-1-hydroxy-1,2-dihydro-as-triazino[6,1-a]isochinoliniumperchloraat werd opgelost in 50 ml acetonitril en 2,2 g (0,02 mol) ethaansulfonzuur werd toegevoegd. Het reactiemengsel werd ingedampt en
- 30 het residu werd opgelost in ethylacetaat. De oplossing werd afgekoeld, waarna het neergeslagen produkt werd afgefiltreerd. De gewenste verbinding werd verkregen in een opbrengst van 85 %, smp.: 187-188°C.

VOORBEELD VI

Bereiding van 1-(4-chloorfenyl)-1-methoxy-1,2-dihydro-as-triazino[6,1-a]isochinolinium-perchloraat

- 35 Een mengsel van 9,1 g (0,02 mol) 1-(4-chloor-

8701043

benzoyl)-2-amino-3,4-dihydro-isochinoliniumtosylaar, 30 ml formamide en 15 ml fosforoxychloride werd verhit op 80-90°C. Het reactiemengsel werd afgekoeld en een methanolische oplossing van 0,4 mol natriummethylaar werd toegevoegd. Het produkt 5 werd neergeslagen door 16 ml van een 7 % waterige perchloorzuuroplossing toe te voegen. De gewenste verbinding werd verkregen in een opbrengst van 81 % en had een smeltpunt van 158-159°C.

10

8701043

C O N C L U S I E S

1. Werkwijze voor de bereiding van gecondenseerde as-triaziniumderivaten met algemene formule 1 en isomeren daarvan, waarbij in formule 1

- 5 R_1 staat voor C_{1-10} -alkyl, fenyl of naftyl, waarbij de twee laatst genoemde groepen facultatief één of meer identieke of verschillende halo-, nitro-, amino-, hydroxy-, C_{1-4} -alkyl- en/of C_{1-4} -alkoxysubstituent(en) dragen;
- 10 R_2 waterstof, halogeen, hydroxy, C_{1-4} -alkyl, fenyl of naftyl voorstelt, waarbij de twee laatst genoemde groepen facultatief één of meer identieke of verschillende halo-, nitro-, amino-, hydroxy-, C_{1-4} -alkyl- en/of C_{1-4} -alkoxy-substituent(en) kunnen dragen;
- R_3 waterstof of C_{1-4} -alkyl is;
- 15 Z staat voor een groep met formule 1a of 1b; en A^- is een anion,
- welke werkwijze wordt g e k e n m e r k t
- a) voor de bereiding van verbindingen met algemene formule 1, waarin R_3 staat voor waterstof, door
- 20 a_1) het omzetten van een oxoverbinding met algemene formule 3 met een O-gesubstitueerd hydroxylamine met algemene formule 4 en het cycliseren van de aldus verkregen verbinding met algemene formule 2, zonder of na isolering, met een verbinding met
- 25 algemene formule 2a, in aanwezigheid van een water onttrekkend middel; of
- a_2) het cycliseren van een verbinding met algemene formule 2 met een verbinding met algemene formule 2a, in aanwezigheid van een water onttrekkend
- 30 middel; of
- a_3) het omzetten van een imide met algemene formule 5 met een carbonzuur met algemene formule 6 of een reactief functioneel derivaat daarvan, waarna het aldus verkregen acylimide met algemene formule 7
- 35 wordt omgezet met een O-gesubstitueerd hydroxylamine met algemene formule 4 en de aldus verkregen verbinding met algemene formule 8 wordt gecycliseerd, zonder of na isolering, in aanwezigheid

- van een water onttrekkend middel; of
- a₄) het omzetten van een acylimide met algemene formule 7 met een O-gesubstitueerd hydroxylamine met algemene formule 4 en het cycliseren van de aldus gevormde verbinding met algemene formule 8, zonder of na isolering, in aanwezigheid van een water onttrekkend middel; of
- a₅) het cycliseren van een verbinding met algemene formule 8 in aanwezigheid van een water onttrekkend middel; of
- b) voor de bereiding van verbindingen met algemene formule 1, waarin R₃ waterstof is en R₂ waterstof, C₁₋₄-alkyl of ongesubstitueerd fenyl voorstelt, door
- b₁) het omzetten van een verbinding met algemene formule 2 met een orthoester met algemene formule 9 en het cycliseren van de aldus verkregen formiminoether met algemene formule 10 door een behandeling met ammonia; of
- b₂) het cycliseren van een formiminoether met algemene formule 9 door behandeling met ammonia; of
- c) voor de bereiding van verbindingen met algemene formule 1, waarin R₃ waterstof betekent en R₂ halogeen voorstelt, door het omzetten van een verbinding met algemene formule 2 met ureum in aanwezigheid van een halogeen bevattend water onttrekkend middel; of
- d) voor de bereiding van verbindingen met algemene formule 1, waarin R₃ is C₁₋₄-alkyl, door het alkyleren van de geschikte verbinding met algemene formule 1, waarin R₃ waterstof voorstelt;
- en, desgewenst, het scheiden van een aldus verkregen verbinding met algemene formule 1 in zijn isomeren en/of, desgewenst, het uitwisselen van een A⁻-anion tegen een ander A⁻-anion,
- waarbij in de bovenstaande algemene formulae
- R₁, R₂ en A⁻ de eerder gegeven definities hebben,
- Y staat voor een groep met formule 11a of 11b;
- R₄ een elektronen aantrekkende groep voorstelt;
- R'₂ voor waterstof, C₁₋₄-alkyl of ongesubstitueerd fenyl

staat en
 R_5 is C_{1-4} -alkyl.

2. Werkwijze volgens methode a_1) van conclusie 1, met het kenmerk, dat als uitgangsmateriaal een verbinding met algemene formule 4, waarin R_4 alkylsulfonyl of arylsulfonyl voorstelt, wordt gebruikt.

3. Werkwijze volgens conclusie 2, met het kenmerk, dat als uitgangsmateriaal een verbinding met algemene formule 4 wordt gebruikt, waarin R_4 staat voor methaansulfonyl, benzeensulfonyl, p-broomfenylsulfonyl of p-tolueensulfonyl.

4. Werkwijze volgens een der conclusies $1a_1$), 2 en 3, met het kenmerk, dat de reactie wordt uitgevoerd in een inert organisch oplosmiddel.

5. Werkwijze volgens methode a_1) of a_2) van conclusie 1, met het kenmerk, dat de reactie tussen de verbindingen met algemene formulae 2 en 2a wordt uitgevoerd in aanwezigheid van een Lewis-zuur of een fosfor-oxyhalide als water onttrekkend middel.

6. Werkwijze volgens conclusie 5, met het kenmerk, dat titaniumtetrachloride, aluminiumchloride, boortrifluoride of fosforoxychloride wordt gebruikt als water onttrekkend middel.

7. Werkwijze volgens methode a_3) van conclusie 1, met het kenmerk, dat als functioneel reactief derivaat van een zuur met algemene formule 4 een zuurhalide, ester, anhydride of gemengd anhydride wordt gebruikt.

8. Werkwijze volgens methode a_3) van conclusie 1, met het kenmerk, dat de reactie tussen de verbindingen met algemene formulae 5 en 6 wordt uitgevoerd in aanwezigheid van een water onttrekkend middel.

9. Werkwijze volgens conclusie 8, met het kenmerk, dat een Lewis-zuur of fosforoxyhalide wordt gebruikt als water onttrekkend middel.

10. Werkwijze volgens conclusie 9, met het kenmerk, dat titaniumtetrachloride, aluminiumchloride, boortrifluoride of fosforoxychloride wordt gebruikt als water onttrekkend middel.

8701043

11. Werkwijze volgens methode a_3) of a_4) van conclusie 1, met het kenmerk, dat als uitgangsmateriaal een verbinding met algemene formule 4 wordt gebruikt, waarin R_4 alkylsulfonyl of arylsulfonyl voorstelt.

5 12. Werkwijze volgens methode a_3), a_4) of a_5) van conclusie 1, met het kenmerk, dat de cyclisering van de verbinding met algemene formule 8 wordt uitgevoerd in aanwezigheid van een Lewis-zuur of fosforoxyhalide als water onttrekkend middel.

10 13. Werkwijze volgens conclusie 12, met het kenmerk, dat als water onttrekkend middel titanium-tetrachloride, aluminiumchloride, boortrifluoride of fosfor-oxychloride wordt gebruikt.

15 14. Werkwijze volgens methode b_1) van conclusie 1, met het kenmerk, dat de reactie tussen de verbindingen met de algemene formulae 2 en 9 wordt uitgevoerd in aanwezigheid van een inert organisch oplosmiddel.

20 15. Werkwijze volgens methode b_1) of b_2) van conclusie 1, met het kenmerk, dat de verbinding met algemene formule 10 tot reactie wordt gebracht met ammonia in een inert organisch oplosmiddel bij een temperatuur van 10-40°C.

25 16. Werkwijze volgens methode c) van conclusie 1, met het kenmerk, dat een fosforhalide, bij voorkeur fosforoxychloride, wordt gebruikt als halogeen bevattend water onttrekkend middel.

30 17. Werkwijze volgens een der conclusies 1-16, voor de bereiding van verbindingen met algemene formule 1, waarin R_1 voor 4-chloorfenyl staat, R_2 en R_3 waterstof voorstellen en Z een groep is met formule 1a, met het kenmerk, dat de overeenkomstige uitgangsmaterialen worden gebruikt.

35 18. Werkwijze volgens conclusie 17 voor de bereiding van 1-hydroxy-1-(4-chloorfenyl)-1,2-dihydro-as-triazino- $\bar{6}$,1-a $\bar{7}$ isochinoliniumzouten, met het kenmerk, dat de overeenkomstige uitgangsmaterialen worden gebruikt.

19. Verbindingen met algemene formule 2, waarin R_1 , Y en A $^-$ de in conclusie 1 gedefiniëerde betekenissen

8701043

hebben.

20. Verbindingen met algemene formule 5, waarin R_1 en Y de in conclusie 1 gedefiniëerde betekenissen hebben.

21. Verbindingen met algemene formule 7, waarin 5 R_1 , R_2 en Y de in conclusie 1 gedefiniëerde betekenissen hebben.

22. Verbindingen met algemene formule 8, waarin R_1 , R_2 , Y en A^- de in conclusie 1 gedefiniëerde betekenissen hebben.

10 23. Verbindingen met algemene formule 10, waarin R_1 , R_2' , R_5 , Y en A^- de in conclusie 1 gedefiniëerde betekenissen hebben.

24. Verbindingen met algemene formule 1, bereid volgens de werkwijze van een der conclusies 1-18.

15 25. Werkwijze zoals deze in wezen hierin is beschreven, in het bijzonder in de voorbeelden.

20

8701043

FORMULEBLAD