

NORGE



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Utlegningskrift nr. 121722

Int. Cl. C 07 d 51/48 Kl. 12p-7/01

Patentsøknad nr. 4890/68 Inngitt 6.XII.1968

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 10.VI.1969

Søknaden utlagt og utlegningskrift utgitt 5.IV.1971

Prioritet begjært fra: 8.XII.1967 Storbritannia,
nr. 55991/67

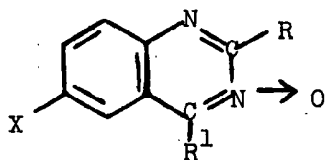
A/S Dumex (Dumex Ltd.),
37 Prags Boulevard, 2300 København 8, Danmark.

Oppfinner: Pasquale Domenico Sorrentino,
Vestavej 4, 2770 Kastrup, Danmark.

Fullmektig: Bryns Patentkontor A/S.

Fremgangsmåte til fremstilling av kinazolin-3-oksyder.

Oppfinnelsen vedrører en spesiell fremgangsmåte til fremstilling av kinazolin-3-oksyder med den generelle formel



I

hvor X er hydrogen, halogen eller en nitrogruppe, R er hydrogen, en aminogruppe, en nitrogruppe eller en alkyl- eller halogenalkylgruppe med ikke over 7 karbonatomer, og R¹ er hydrogen, en alkylgruppe med ikke over 7 karbonatomer, en fenylgruppe eller en med halogen eller

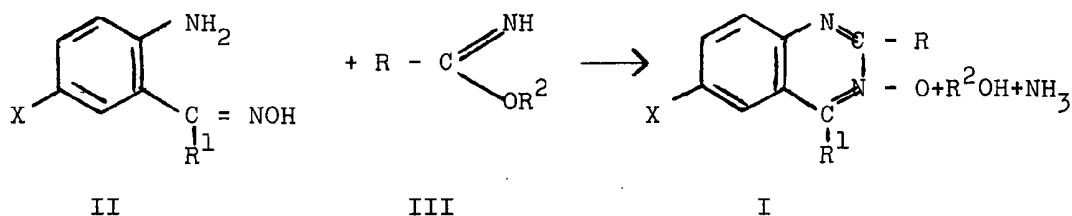
en alkoksygruppe med ikke over 7 karbonatomer substituert fenylgruppe.

I ovennevnte formel I kan halogen være Br, Cl, F eller J, men er fortrinnsvis Cl eller Br, alkylgruppene er mettede og rettlinjede eller forgrenede, fortrinnsvis metyl-, etyl-, propyl-, isopropyl, butyl- eller isobutylgrupper, og den substituerte fenylgruppe kan være en halogenfenyl- eller alkoksyfenylgruppe med ikke over 7 karbonatomer i alkyl delen.

En kjent fremgangsmåte til fremstilling av forbindelsene ifølge formel I består i acylering av en o-aminobenzofenonoksim ved aminogruppen med et acylhalogenid og vannfraspaltning i det resulterende produkt til dannelsen av en ringslutning. Imidlertid vil det ved acyleringen også foregå reaksjoner av oksimgruppen, hvilket resulterer i nedsatte utbytter og urene produkter.

Oppfinnelsens formål er å tilveiebringe en forbedret fremgangsmåte til fremstilling av de omhandlede forbindelser, og det har overraskende vist seg at en omsetning av o-aminobenzofenoksimer med imidoestere resulterer i dannelsen av forbindelser med den generelle formel I i stedet for de ventede amidiner, samt at utbyttene dessuten ligger ofte over 90% med tilsvarende renhet av de resulterende produkter.

I henhold til fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen fremstilles således forbindelser av ovennevnte formel I ifølge oppfinnelsen ved omsetning av o-aminooksimderivater av den nedenfor angitte generelle formel II med passende utvalgte imidoestere av den generelle formel III. Fremgangsmåten belyses av følgende reaksjonsskjema:



hvor X, R og R¹ har ovennevnte betydning, og R² er en alkylgruppe, fortrinnsvis en metyl- eller etylgruppe.

I reaksjonen anvendes imidoesteren med den generelle formel III som sådan, eller fortrinnsvis i form av dens salt med en mineralsyre, og reaksjonen utføres fortrinnsvis i et vannfritt oppløsningsmiddel, som i det minste delvis oppløser reaksjonsdeltakerne.

Eksempler på egnede oppløsningsmidler er metanol, etanol og iseddiksyre.

Reaksjonstemperaturen kan variere fra -5°C til oppløsningsmidlets kokepunkt. Reaksjonen utføres fortrinnsvis ved eller under værelsetemperatur.

Oppfinnelsen skal belyses nærmere ved hjelp av noen eksempler.

Eksempel 1.

Til en avkjølet (-5°C) suspensjon av 7,9 g 2-kloracetimidoetyler, hydroklorid i 25 ml tørr metanol settes en oppløsning av 12,4 g 2-amino-5-klorbenzofenonoksim i 75 ml tørr metanol, idet temperaturen holdes under 0°C . Etter endt tilslutning tillates reaksjonsblandingens temperatur å stige til værelsetemperatur og blandingen henses til neste dag.

De utskilte krystaller frafiltreres, vaskes med metanol og deretter med vann og tørkes i vakuum, idet det fåes 11,6 g 2-klor-metyl-4-fenyl-6-klorkinazolin-3-oksyd. Utbyttet er 75% av det teoretiske og smeltepunktet er $132-133^{\circ}\text{C}$.

Eksempel 2.

7,9 g 2-kloracetimidoetyler, hydroklorid og 12,4 g 2-amino-5-klorbenzofenonoksim i 100 ml iseddik omrøres ved værelsetemperatur i 3 timer. Det utfelte ammoniumklorid filtreres fra og den klare oppløsning inndampes til tørrhet i vakuum. Inndampningsresten oppløses i 100 ml metylenklorid, og det vaskes med 2-n natriumkarbonat og deretter med vann. Det organiske lag tørkes over natriumsulfat og inndampes til tørrhet. Inndampningsresten omkrystalliseres fra 100 ml kokende isopropanol, hvorved det fåes 9,6 g 6-klor-2-klor-metyl-4-fenyl-kinazolin-3-oksyd. Utbyttet tilsvarer 63% av det teoretiske og smeltepunktet er $133-134^{\circ}\text{C}$.

Eksempel 3.

En metanolisk oppløsning av 4,25 g 2-amino-5-klorbenzaldehydoksim settes langsomt til en oppløsning av 3,95 g 2-kloracetimidoetyler, hydroklorid i 12 ml tørr metanol ved værelsetemperatur. Etter henstand ved værelsetemperatur i 3 timer frafiltreres de utskilte krystaller, vaskes med vann og tørkes i vakuum, hvorved det fåes 5,3 g 2-klormetyl-6-klor-kinazolin-3-oksyd. Utbyttet tilsvarer 92% av det teoretiske, og smeltepunktet er 188°C .

Etter omkrystallisering fra isopropanol er smeltepunktet $206-207^{\circ}\text{C}$.

121722

4

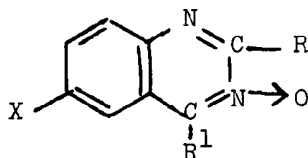
Eksempler 4-11.

Ved å gå frem på tilsvarende måte som i ovennevnte eksempler 1-3 kan det fremstilles følgende kinazolin-3-oksydderivater:

- 4) 6-brom-2-klormetyl-4-fenyl-kinazolin-3-oksyd i et utbytte på 80% og med smeltepunkt 180°C.
- 5) 6-nitro-2-klormetyl-4-fenyl-kinazolin-3-oksyd i et utbytte på 95% og med smeltepunkt 206°C.
- 6) 6-klor-2-metyl-4-fenyl-kinazolin-3-oksyd i et utbytte på 73% og med smeltepunkt 158°C.
- 7) 6-klor-2-diklormetyl-4-fenyl-kinazolin-3-oksyd i et utbytte på 90% og med smeltepunkt 151°C.
- 8) 6-klor-2-(α -brommetyl)-4-fenyl-kinazolin-3-oksyd i et utbytte på 85% og med smeltepunkt 184°C.
- 9) 6-klor-2-klormetyl-4-(2'-klorfenyl)-kinazolin-3-oksyd i et utbytte på 75% og med smeltepunkt 144°C.
- 10) 2-klormetyl-4-(4'-metoksyfenyl)-kinazolin-3-oksyd i et utbytte på 87% og med smeltepunkt 178°C.
- 11) 2-klormetyl-kinazolin-3-oksyd i et utbytte på 90% og med smeltepunkt 143°C.

P a t e n t k r a v.

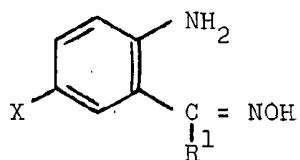
Fremgangsmåte til fremstilling av kinazolin-3-oksyder med den generelle formel



I

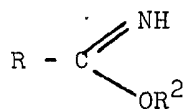
hvor X er hydrogen, halogen eller en nitrogruppe, R er hydrogen, en aminogruppe, en nitrogruppe eller en alkyl- eller halogenalkylgruppe med ikke over 7 karbonatomer, og R^1 er hydrogen, en alkylgruppe med ikke over 7 karbonatomer, en fenylgruppe eller en med halogen eller en alkoksygruppe med ikke over 7 karbonatomer substituert fenylgruppe, k a r a k t e r i s e r t ved at et o-aminooksim med den generelle formel

121722



II

hvor X og R^1 har den ovenfor angitte betydning, omsettes med en imidoester av den generelle formel



III

hvor R har den ovenfor angitte betydning, og R^2 er en alkylgruppe med ikke over 7 karbonatomer.

Anførte publikasjoner: -