

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 802053 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 802053

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **27.06.1980**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **27.06.1980**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **01.01.1981**

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

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

05.07.1979 CH 6298/79

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Sandoz AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Fynfschilling, Peter, TOWN UNKNOWN, SVEITSI, (CH)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

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

Menetelmä 4-fenyyli-2(IH)- kinatsolinonien ja -tetrahydro-2(IH)- kinatsolinonien valmistamiseksi.

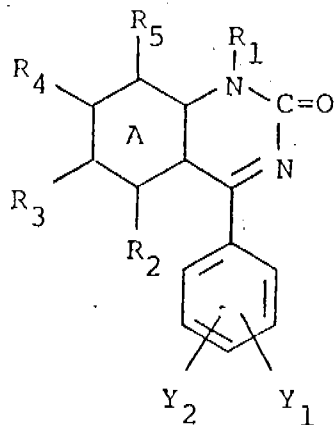
Förfarande för framställning av 4- fenyl-2(IH)-kinazolinoner och -tetrahydro-2(IH)-kinatsolinonier.

Sandoz AG., CH-4002 Basel, Sveitsi.

Menetelmä 4-fenyyli-2(1H)-kinatsolinonien ja tetrahydro-2(1H)-kinatsolinonien valmistamiseksi - Förfarande för framställning av 4-fenyl-2(1H)-kinazolinoner och -tetrahydro-2(1H)-kinazolinoner

Esillä olevan keksinnön kohteena on menetelmä 4-fenyyli-2(1H)-kinatsolinonien ja -4a,5,6,8a-tetrahydro-2(1H)-kinatsolinonien valmistamiseksi.

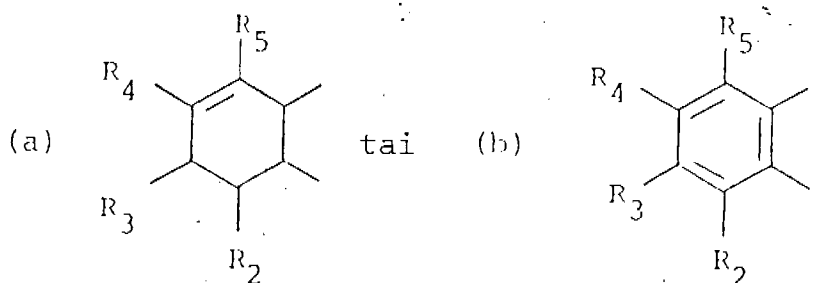
Tarkemmin määriteltynä keksintö kohdistuu menetelmään kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi,



I

jossa kaavassa

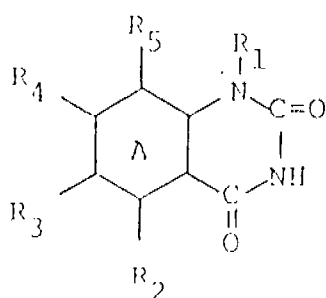
R_1 on C_1 - C_5 -alkyyli-, C_3 - C_6 -syklöalkyyli-, C_3 - C_6 -sykloalkyyli- (C_1 - C_4)-alkyyli-, C_1 - C_5 -haloalkyyli-, alkyli- tai propalgyyli-ryhmä, R_2 , R_3 , R_4 ja R_5 ovat toisistaan riippumatta vety-, fluori-, kloori- tai bromiatomeja, C_1 - C_4 -alkyyli-, C_1 - C_4 -alkoksi-, C_1 - C_4 -alkyyli- tai trifluorimetyyli-ryhmiä, jolloin R_2 :sta, R_3 :sta, R_4 :stä ja R_5 :stä ainakin kaksi on vetyatomeja, Y_1 ja Y_2 ovat toisistaan riippumatta vety-, fluori-, kloori- tai bromiatomeja tai C_1 - C_4 -alkyyli-, C_1 - C_4 -alkoksi- tai trifluorimetyyli-ryhmiä, ja renkaalla A on seuraava rakenne:



Tunnetaan useita 4-fenyyli-2(1H)-kinatsolinonien valmistusmenetelmiä, esim. menetelmä, jossa 2-aminobentsofenoneja sykklisoidaan. Nyt on kuitenkin yllättäen havaittu, että saadaan huomattavasti parempia saantoja pienemmillä kustannuksilla valmistettaessa ensin kinatsoliinidioni ja liitettäessä tähän sen jälkeen haluttu fenyyli-ryhmä.

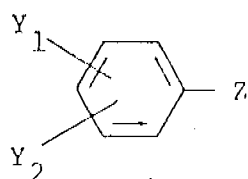
Fenyyli-ryhmä liittyy lähes yksinomaan kinatsoliinidionin 4-asemaan eikä juuri lainkaan 2- ja 4-asemaan.

Keksinnön mukaisen menetelmä kohdistuu täten menetelmään edellä määriteltujen kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi antamalla kaavan II mukaisen yhdisteen,



II

jossa kaavassa R_1 - R_5 ja A merkitsevät samaa kuin edellä, reagoida kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa,



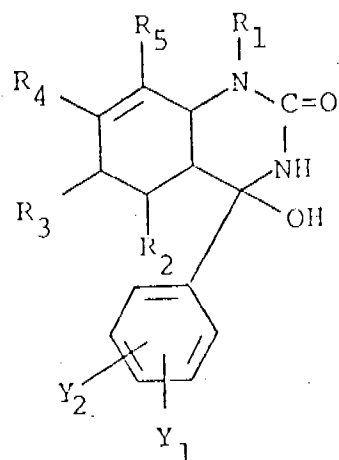
III

jossa kaavassa Y_1 ja Y_2 merkitsevät samaa kuin edellä ja Z on litiumatomi tai ryhmä $-MgX$, jossa X merkitsee kloori-, bromi- tai jodiatsomia, minkä jälkeen muodostunut tuote hydrolysoidaan, ja haluttaessa näin saatu kaavan I mukainen tuote, jossa A:lla on rakenne (a), hapetetaan, jolloin saadaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa A:lla on rakenne (b).

Kaavojen II ja III mukaisten yhdisteiden välinen reaktio suoritetaan edullisesti inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten tetrahydrahydrofuraanissa, dioksaanissa, dimetoksietaanissa tai dietyylieetterissä vedettömissä olosuhteissa, ja haluttaessa kaavan III mukaista yhdistettä voidaan lisätä ylimäärin. Edullinen reaktiolämpötila on $0^\circ - 60^\circ\text{C}$, edullisin $30 - 50^\circ\text{C}$. Keksinnön edullisessa sovellutusmuodossa kaavan II mukaista yhdistettä käsitellään ensin natriumhydridillä, minkä jälkeen sen annetaan reagoida kaavan III mukaisen yhdisteen kanssa, jolloin jälkimmäistä yhdistettä ei tarvitse lisätä ylimäärin.

Reaktiotuotteen hydrolyysi voidaan suorittaa tavanomaisella tavalla, esim. vedellä, laimeilla mineraalihapoilla tai heikosti happamilla yhdisteillä, kuten ammoniumkloridilla tai viinihapolla.

Kun reaktiotuote, jossa A:lla on rakenne (a), hydrolysoidaan heikosti happamissa tai neutraaleissa olosuhteissa, voidaan saada kaavan Ia mukainen välituote,

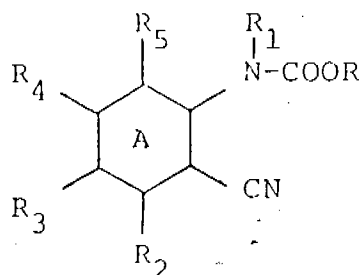


Ia

jossa kaavassa $R_1 - R_5$, Y_1 ja Y_2 merkitsevät samaa kuin edellä, ja tämä välituote voidaan muuttaa kaavan I mukaiseksi yhdisteeksi, jossa A:lla on rakenne (a), käsittelemällä sitä vettä poistavalla aineella.

Muodostuneet kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa A:lla on rakenne (a), voidaan hapettaa kaavan I mukaisiksi yhdisteiksi, joissa A:lla on rakenne (b), esim. rikillä, seleenillä, bentso-kinonilla, tetrasyaanietyleenillä, trifenyylimetyyliperkloraatilla tai katalysaattorilla, kuten esim. palladium/hiilellä, nikkelillä tai rauta(III)oksidilla. Edullinen reaktiolämpötila on $200 - 210^{\circ}\text{C}$. Haluttaessa reaktio voidaan suorittaa myös inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten esim. o-diklooribentseenissä, dekaliinissa tai dodekyylibentseenissä.

Kaavan II mukaiset yhdisteet ovat uusia, ja myös ne ovat keksinnön kohteena. Niitä voidaan valmistaa hydrolysoimalla kaavan IV mukainen yhdiste,



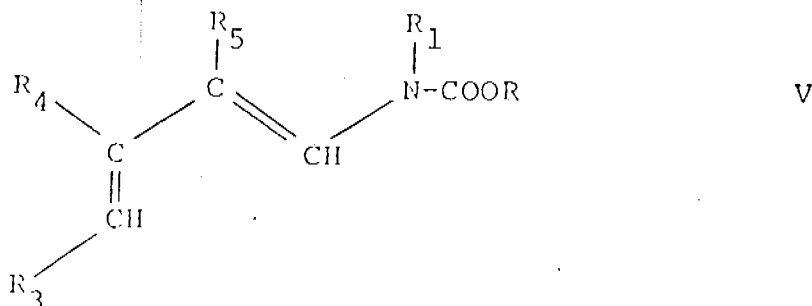
IV

jossa kaavassa A ja $R_1 - R_5$ merkitsevät samaa kuin edellä ja R on $C_1 - C_4$ -alkyyli-ryhmä, ja haluttaessa hapettamalla näin saatu kaavan II mukainen yhdiste, jossa A:lla on rakenne (a), kaavan II mukaiseksi yhdisteeksi, jossa A:lla on rakenne (b).

Hydrolyysi suoritetaan edullisesti emäksisessä väliaineessa huoneen lämpötilassa. Tähän käytetään edullisesti alkalimetallihydroksidia, kuten natrium- tai kaliumhydroksidia, esim. etanolipitoista natriumhydroksidia. Edullisimmin reaktio suoritetaan kuitenkin vetyperoksidin läsnäollessa.

Hapetus voidaan suorittaa samalla tavalla kuin kaavan I mukaisten yhdisteiden hapetuksen yhteydessä on kuvattu.

Kaavan IV mukaiset yhdisteet ovat uusia, ja ne ovat myös keksinnön kohteena, niitä voidaan valmistaa antamalla kaavan V mukaisen yhdisteen



reagoida kaavan VI mukaisen yhdisteen kanssa,



joissa kaavoissa $R_1 - R_5$ ja R merkitsevät samaa kuin edellä, ja haluttaessa hapettamalla näin saatu kaavan IV mukainen yhdiste, jossa A:lla on rakenne (a), kaavan IV mukaiseksi yhdisteeksi, jossa A:lla on rakenne (b).

Yhdisteiden V ja VI välinen reaktio voidaan suorittaa liuottimen läsnäollessa tai ilman liuotinta esim. 120-140°C:n lämpötilassa. Sopivia liuottimia ovat o-diklooribentseeni, dekaaliini ja ksyleeni.

Hapetus voidaan suorittaa samalla tavalla kuin kaavan I mukaisten yhdisteiden hapetuksen yhteydessä on kuvattu.

—

•



1



joissa kaavoissa R_1 , $R_3 - R_5$ ja R merkitsevät samaa kuin edellä ja X' on kloori- tai bromiatomi.

Reaktio suoritetaan edullisesti huoneen lämpötilassa inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten bentseenissä, tolueenissa, heksaanissa tai metyleenikloridissa. Voidaan käyttää myös happoa sitovaa ainetta, kuten esim. dietyylianiiliinia tai 2,4,6-trimetyylipyridiiniä.

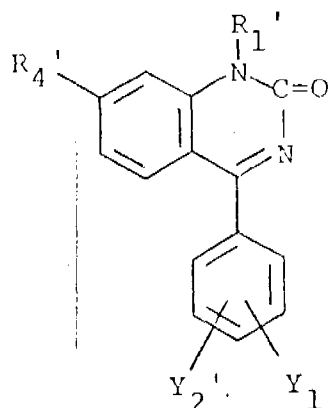
•

Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa A:lla on rakenne (b), ovat tunnettuja esim. saksalaisista hakemusjulkaisuista 1 695 769, 2 230 393, 1 805 501 ja 2 307 808, ja niillä on havaittu esim. analgeettinen ja anti-inflammatorinen vaikutus.

Kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa A:lla on rakenne (a), ovat uusia, ja ne ovat myös esillä olevan keksinnön kohteena.

Kaavan I mukaisissa yhdisteissä R_1 :n ollessa alkyyliryhmä tämä on edullisesti isopropyyliryhmä, R_1 :n ollessa haloalkyyli tämä on edullisesti 2,2,2-trifluorietyyliryhmä ja R_1 :n ollessa sykloalkyylialkyyli- tai syklopropyyli-ryhmä. R_3 on edullisesti fenyyli- tai halofenyyli-ryhmä, erikoisesti fluorifenyyli-ryhmä ja edullisimmin 4-fluorifenyyli-ryhmä.

Erikoisen edullisia kaavan I mukaisia yhdisteitä ovat kaavan Ib mukaiset yhdisteet,



Ib

jossa kaavassa

R_1' on $C_1 - C_5$ -alkyyli-, $C_3 - C_6$ -sykloalkyyli-, $C_3 - C_6$ -sykloalkyyli-($C_1 - C_4$)-alkyyli-, $C_1 - C_5$ -polyhaloalkyyli-, allyyli- tai propargyyliryhmä,

R_4' on vety-, fluori-, kloori- tai bromiatomi tai $C_1 - C_3$ -alkyyli-, $C_1 - C_3$ -alkoksi-, $C_1 - C_3$ -alkyyli- tai -tio-, nitro- tai trifluorimetyyli-ryhmä, ja Y_1' ja Y_2' ovat toisistaan riippumatta vety-, fluori-, kloori- tai bromiatomeja tai $C_1 - C_4$ -alkyyli-, $C_1 - C_4$ -alkoksi- tai trifluorimetyyli-ryhmiä, jolloin ainoastaan toinen Y_1' :stä ja Y_2' :stä voi olla trifluorimetyyli-ryhmä.

Esimerkkejä kaavan I mukaisista yhdisteistä, joita voidaan valmistaa keksinnön mukaisella menetelmällä, ovat

- 1-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-7-metyyli-2(1H)-kinatsolinoni,
- 1-isopropyyli-4-fenyyli-2(1H)-kinatsolinoni,
- 1-isopropyyli-4-fenyyli-7-metyyli-2(1H)-kinatsolinoni,
- 1-syklopropyyli-4-fenyyli-6-metoksi-2(1H)-kinatsolinoni ja
- 1-(β -trifluorietyyli)-4-fenyyli-6-kloori-2(1H)-kinatsolinoni.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat keksintöä.

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

a) N-isopropyyli-N-(3-metyyli-1,3-butadienyli)-karbamii-
nihapon metyyliesteri

Liuokseen, jossa oli 657 g dietyylaniliinia 2 l:ssa tolueenia, lisättiin sekoittaen noin 5 minuutin aikana pisaroittain 416 g metyylidiklooriformiaattia. Sen jälkeen lisättiin sekoittaen vähintään kahden tunnin ajan pisaroittain liuos, joka sisälsi 500 g N-(3-metyyli-2-butenylideeni)-isopropyyliaminiä 500 ml:ssa tolueenia, ja seoksen lämpötila pidettiin 25-30°C:ssa. Sekoitusta jatkettiin yhden tunnin ajan, ja sen jälkeen reaktioseokseen lisättiin 400 ml vettä ja 90 ml väkevää suolahappoa. Orgaaninen ja epäorgaaninen faasi erotettiin toisistaan, ja orgaaninen faasi pestiin 600 ml:lla kyllästettyä natriumbikarbonaatin vesiliuosta ja 600 ml:lla vettä, kuivattiin ja haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste.

b) 2-(N-isopropyyli-N-karbometoksiamino)-4-metyylibentsonitriili

915 g N-isopropyyli-N-(3-metyyli-1,3-butadienyli)-karbamiihapon metyyliesteriä kuumennettiin ilman liuotinta 120°C:ssa, ja 345 g akrylonitriiliä lisättiin pisaroittain. Sen jälkeen reaktioseosta sekoitettiin yhden tunnin ajan 140°C:ssa. Muodostunutta 2-(N-isopropyyli-N-karbometoksiamino)-4-metyyli-3-syklohekseninitriiliä lämmitettiin 200°C:ssa, ja siihen lisättiin vähintään kahden tunnin ajan pienissä erissä 386 g rikkijauhetta. Reaktioseosta sekoitettiin sen jälkeen kahden tunnin ajan 205°C:ssa. Muodostunut seos tislattiin korkeassa vakuuissa 110-120°C:ssa (0,1 mm Hg), ja jäännös kiteytettiin uudelleen bentseenistä, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste, sp. 100 - 101°C.

c) 1-isopropyyli-7-metyyli-kinatsoliini-2,4(1H,3H)-dioni.

Suspensioon, joka sisälsi 300 g 2-(N-isopropyyli-N-karbometoksiamino)-4-metyylibentsonitriiliä 750 ml:ssa etanolia ja 234 ml:ssa 10-n natriumhydroksidia, lisättiin pisaroittain vähintään 80 minuutin aikana 576 g 40-% vetyperoksidiliuosta.

muodostunut kirkas liuos tehtiin happameksi 195 ml:lla väkevää suolahappoa, jolloin saostui otsikon mukainen yhdiste, sp. 250-251°C.

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

Suspensioon, joka sisälsi 1,8 g natriumhydridiä 25 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisättiin pienissä erissä 13,08 g 1-isopropyyli-7-metyylikinatsoliini-2,4(1H,3H)-dionia, jolloin vetyä vapautui jatkuvasti. Kirkkaaseen liuokseen lisättiin 40°C:ssa pisaroittain 40 ml 2-n fenyylimagnesiumbromidin tetrahydrofuraaniliuosta, ja muodostunutta suspensiota sekoitettiin 40°C:ssa 15 tuntia. Seokseen lisättiin vettä, ja liuotin haihdutettiin tyhjössä. Jäännökseen lisättiin metyleenikloridia ja 30 ml 12-% suolahappoa. Orgaaninen ja epäorgaaninen faasi erotettiin toisistaan, ja orgaaninen faasi konsentroitiin, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste (uudelleen kiteytetty tolueenista), sp. 140-143°C.

Käyttämällä 40 ml 2-n p-fluorifenyylimagnesiumbromidia saatiin 1-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-7-metyyli-2(1H)-kinatsolinoni, sp. 174-176°C.

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

a) 1-isopropyyli-7-metyyli-4a,5,6,8a-tetrahydro-2,4-(1H)-kinatsoliinidioni

Liuokseen, joka sisälsi 100 g 2-(N-isopropyyli-N-karbo-metoksiamino)-4-metyyli-3-sykloheksenininitriiliä 700 ml:ssa 95-% etanolia, lisättiin 90 ml väkevää natriumhydroksidin vesiliuosta. Tähän seokseen lisättiin neljän tunnin aikana pisaroittain sekoittaen 600 ml 40-% vetyperoksidia reaktiolämpötilan ollessa 40°C. Sekoitusta jatkettiin yön yli huoneen lämpötilassa. Reaktioseos konsentroitiin tyhjössä, ja jäännökseen lisättiin vettä ja tolueenia. Kerrokset erotettiin, ja vesikerros uutettiin kahdesti tolueenilla, tolueeniuutteet yhdistettiin, pestiin vedellä ja haihdutettiin tyhjössä, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste.

b) 1-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-7-metyyli-4a,5,6,8a-tetrahydro-2(1H)-kinatsolinoni

Suspensioon, jossa oli 2,37 g natriumhydridiä 45 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisättiin sekoittaen pienissä erissä huoneen lämpötilassa 13,32 g 1-isopropyyli-7-metyyli-4a,5,6,8a-tetrahydro-

2,4-(1H-kinatsoliinidionia, ja seosta sekoitettiin 45 minuuttia. Sen jälkeen lisättiin pisaroittain kahden tunnin ajan 39 ml 2-n 4-fluorifenyyylimagnesiumbromidin tetrahydrofuraaniliuosta reaktiolämpötilan ollessa 40°C, ja muodostunutta suspensiota sekoitettiin 40°C:ssa 15 tuntia. Sen jälkeen lisättiin 23 ml 15-% suolahappoa pitämällä reaktioseosta jäähauteessa, ja sitten liuotin haihdutettiin tyhjössä. Jäännökseen lisättiin vettä ja metyleenikloridia. Metyleenikloridifaasi haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste.

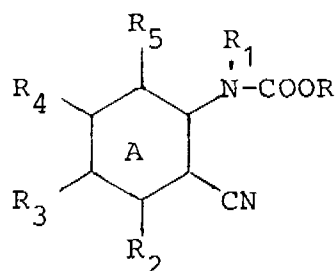
Käytettäessä 15-% suolahapon tilalla ammoniumkloridin vesiliuosta saatiin 1-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-4-hydroksi-7-metyyli-4a,5,6,8a-tetrahydro-2(1H)-kinatsolinoni (sp. 154-158°C), joka voidaan muuttaa otsikon mukaiseksi yhdisteeksi suolahapolla käsittelemällä.

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

17,4 g 1-isopropyyli-4-(4-fluorifenyyli)-7-metyyli-4a,5,6,8a-tetrahydro-2(1H)-kinatsolinonia liuotettiin lämmittäen 50 ml:aan dekaliinia, ja liuokseen lisättiin 140°C:ssa pienissä erissä 4 g rikkijauhetta. Sen jälkeen sekoitusta jatkettiin yhden tunnin ajan 160°C:ssa. Seos laimennettiin tolueenilla ja uutettiin useita kertoja 15-% suolahapolla. Suolahappofaasi käsiteltiin metyleenikloridilla ja neutraloitiin natriumhydroksidiliuoksella jäähauteessa. Orgaaninen ja epäorgaaninen faasi erotettiin toisistaan, vesifaasi uutettiin metyleenikloridilla useita kertoja, metyleenikloridiuutteet yhdistettiin ja konsentroitiin tyhjössä. Jäännös kromatografoitiin piihappogeelillä käyttämällä dikloorimetanolia eluenttina. Tuote kiteytettiin uudelleen tolueenista, jolloin saatiin otsikon mukainen yhdiste, sp. 174-176°C.

Patenttivaatimukset

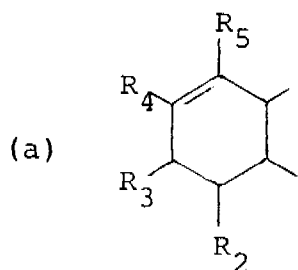
1. Terapeuttisesti arvokkaiden 4-fenyyli-2(1H)-kinatsolinonien ja -tetrahydro-2(1H)-kinatsolinonien valmistuksessa väli- tuotteina käyttökelpoisia yhdisteitä, t u n n e t t u siitä, että niillä on kaava IV



(IV)

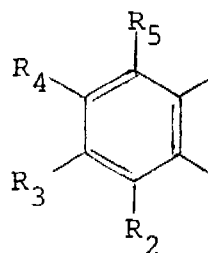
jossa kaavassa

R₁ on C₁-C₅-alkyyli-, C₃-C₆-sykloalkyyli-, C₃-C₆-sykloalkyyli-, (C₁-C₄)-alkyyli-, C₁-C₅-halogeenialkyyli-, allyyli- tai propalgyyliryhmä, R₂, R₃, R₄ ja R₅ ovat toisistaan riippumatta vety-, fluori-, kloori- tai bromiatomeja tai C₁-C₄-alkyyli-, C₁-C₄-alkoksi-, C₁-C₄-alkyyllitio-, nitro- tai trifluorimetyyliryhmiä, jolloin ainakin kaksi R₂:sta, R₃:sta, R₄:stä ja R₅:stä on vetyatomeja, R on C₁-C₄-alkyyli-ryhmä ja renkaalla A on seuraava rakenne:

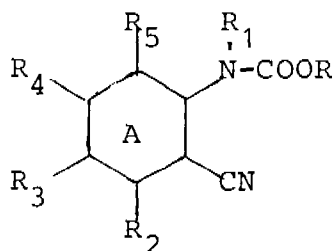


tai

(b)



2. Menetelmä kaavan IV mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi,



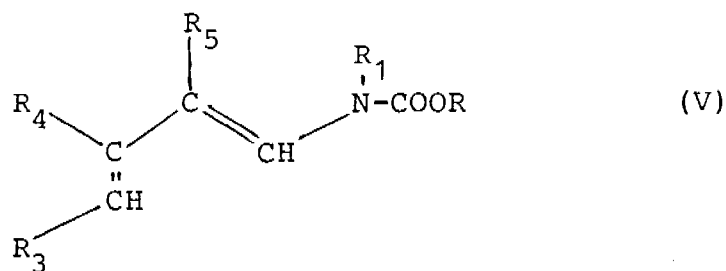
(IV)

jossa kaavassa

R_1 on C_1 - C_5 -alkyyli-, C_3 - C_6 -sykloalkyyli-, C_3 - C_6 -sykloalkyyli- (C_1 - C_4)-alkyyli-, C_1 - C_5 -halogeenialkyyli-, allyyli- tai propalgyyliryhmä, R_2 , R_3 , R_4 ja R_5 ovat toisistaan riippumatta vety-, fluori-, kloori- tai bromiatomeja tai C_1 - C_4 -alkyyli-, C_1 - C_4 -alkoksi-, C_1 - C_4 -alkyyllitio-, nitro- tai trifluorimetyyliryhmiä, jolloin ainakin kaksi R_2 :sta, R_3 :sta, R_4 :stä ja R_5 :stä on vetyatomeja, R on C_1 - C_4 -alkyyyliryhmä, ja renkaalla A on seuraava rakenne:



t u n n e t t u siitä, että kaavan (V) mukaisen yhdisteen



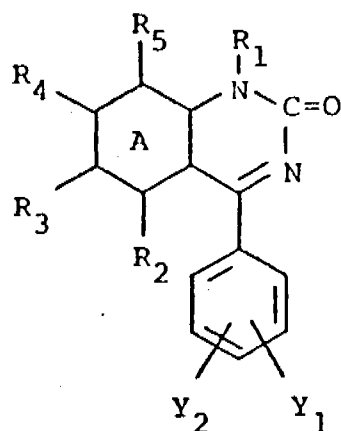
annetaan reagoidan kaavan VI mukaisen yhdisteen kanssa,



joissa kaavoissa R_1 - R_5 ja R ovat samat kuin edellä, ja haluttaessa näin saatu kaavan IV mukainen yhdiste, jossa A:lla on rakenne (a), hapetetaan, jolloin saadaan kaavan IV mukainen yhdiste, jossa A:lla on rakenne (b).

PATENTKRAV :

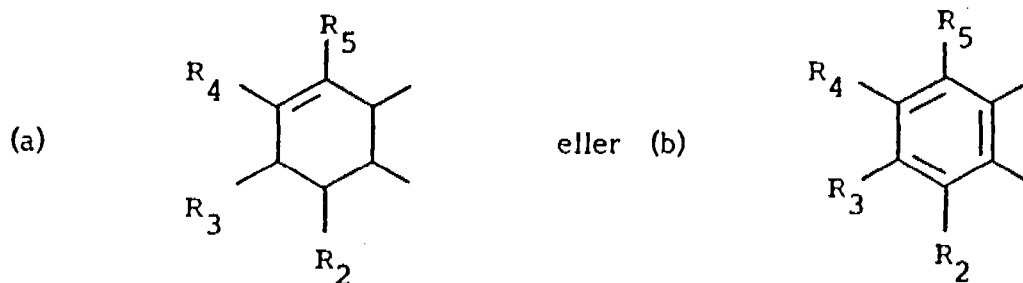
1. Sätt att framställa en förening med formeln I,



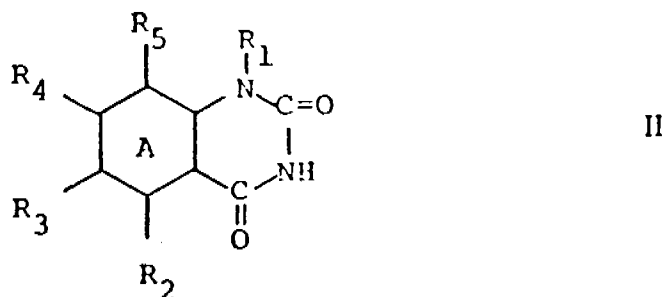
där R_1 betecknar C_1 - C_5 -alkyl, C_3 - C_6 -cykloalkyl, C_3 - C_6 -cykloalkyl- $(C_1$ - $C_4)$ -alkyl, C_1 - C_5 -haloalkyl, allyl eller propargyl,

R_2 , R_3 , R_4 och R_5 oberoende av varandra betecknar väte, fluor, klor, brom, C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -alkoxi, C_1 - C_4 -alkyltio, nitro eller trifluormetyl, varvid minst två av R_2 , R_3 , R_4 och R_5 är väte,

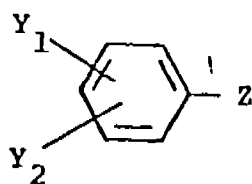
Y_1 och Y_2 oberoende av varandra betecknar väte, fluor, klor, brom, C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -alkoxi eller trifluormetyl, och ring A har strukturen



k ä n n e t e c k n a t av att man låter en förening med formeln II,



där R_1 till R_5 och A har den ovan angivna innebörden, reagera med en förening med formeln III,



III

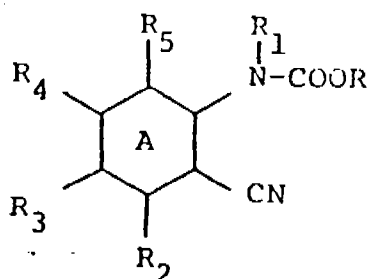
där Y_1 och Y_2 har den ovan angivna innebörden, och Z betecknar litium eller en grupp med formeln $-MgX$, där X betecknar klor, brom eller jod, hydrolyserar den erhållna produkten och, om så erfordras, oxiderar en sålunda erhållen förening med formeln I, där A har strukturen (a), för framställning av en förening med formeln I, där A har strukturen (b).

2. Sätt att framställa en förening med formeln I i patentkravet 1, där R_1 till R_5 , Y_1 och Y_2 har den i patentkravet 1 angivna innebörden och A har strukturen (b),

k ä n n e t e c k n a t av att man oxiderar en förening med formeln I, där A har strukturen (a).

3. Sätt enligt patentkravet 1 eller 2,

k ä n n e t e c k n a t av att föreningen med formeln II framställs genom hydrolys av en förening med formeln IV,

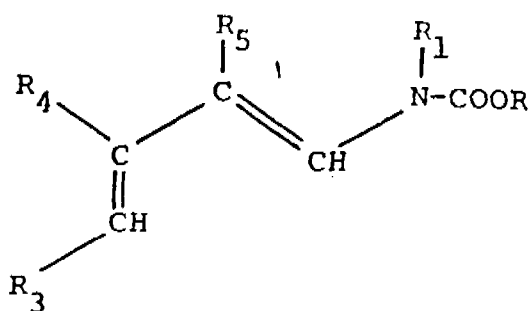


IV

där A och R_1 till R_5 har den ovan angivna innebörden, och R betecknar C_1-C_4 -alkyl, och, om så erfordras, oxidation av en sålunda erhållen produkt med formeln II, där A har strukturen (a), för framställning av en förening med formeln II, där A har strukturen (b).

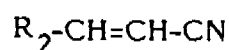
4. Sätt enligt patentkravet 3,

k ä n n e t e c k n a t av att föreningen med formeln IV framställs genom att man låter en förening med formeln V,



V

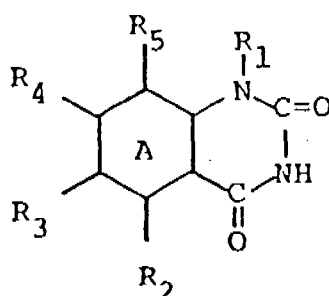
reagera med en förening med formeln VI,



VI

där R_1 till R_5 och R har den ovan angivna innebörden, och, om så erfordras, oxiderar en sålunda erhållen produkt med formeln IV, där A har strukturen (a), för framställning av en förening med formeln IV, där A har strukturen (b).

5. Sätt att framställa en förening med formeln II,

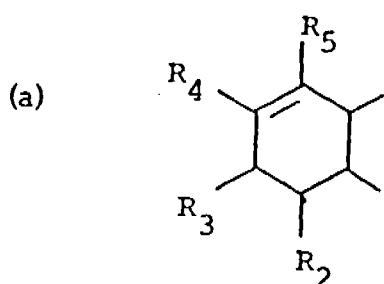


II

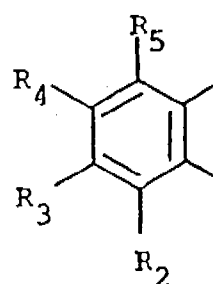
där

R_1 betecknar C_1 - C_5 -alkyl, C_3 - C_6 -cykloalkyl, C_3 - C_6 -cykloalkyl- $(C_1$ - $C_4)$ -alkyl, C_1 - C_5 -haloalkyl, allyl eller propargyl, och

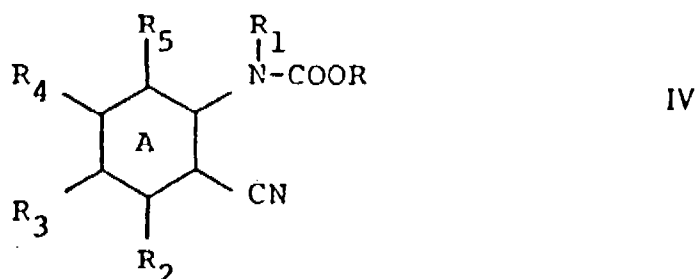
R_2 , R_3 , R_4 och R_5 oberoende av varandra betecknar väte, fluor, klor, brom, C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -alkoxi, C_1 - C_4 -alkyltio, nitro eller trifluormetyl, varvid åtminstone två av R_2 , R_3 , R_4 och R_5 är väte, och ring A har strukturen



eller (b)



k ä n n e t e c k n a t av att man hydrolyserar en förening med formeln IV,



där A och R_1 till R_5 har den ovan angivna innebörden, och R betecknar C_1 - C_4 -alkyl,

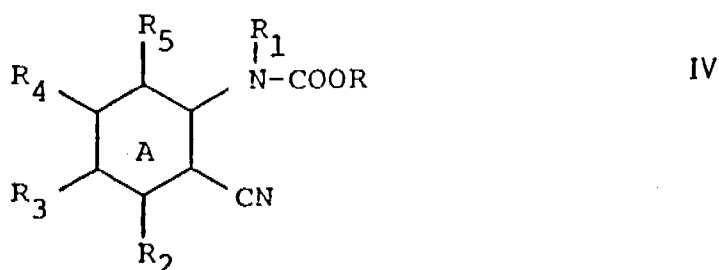
och, om så erfordras, oxiderar en sålunda erhållen produkt med formeln II, där A har strukturen (a), för framställning av en förening med formeln II, där A har strukturen (b).

6. Sätt att framställa en förening med formeln II i patentkravet 5, där R_1 till R_5 har den i patentkravet 5 angivna innebörden och A har strukturen (b),
k ä n n e t e c k n a t av att man oxiderar motsvarande förening med formeln II, där A har strukturen (a).

7. Sätt enligt patentkravet 1 eller 2,
k ä n n e t e c k n a t av att man initialt behandlar föreningen med formeln II med natriumhydrid.

8. Sätt enligt patentkravet 3, 5 eller 6,
k ä n n e t e c k n a t av att det utförs i närvaro av alkalisk väteperoxid.

9. Sätt att framställa en förening med formeln IV

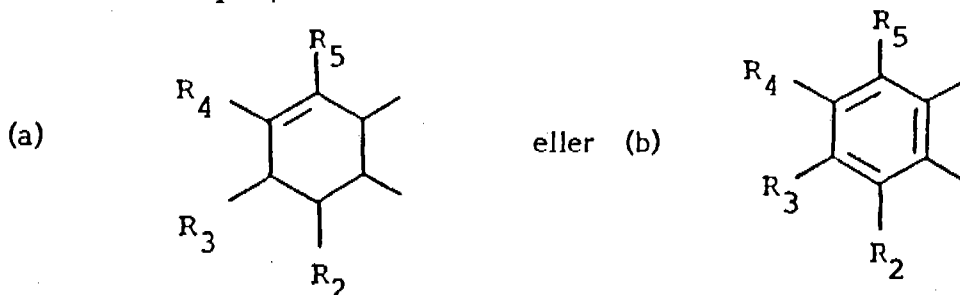


där

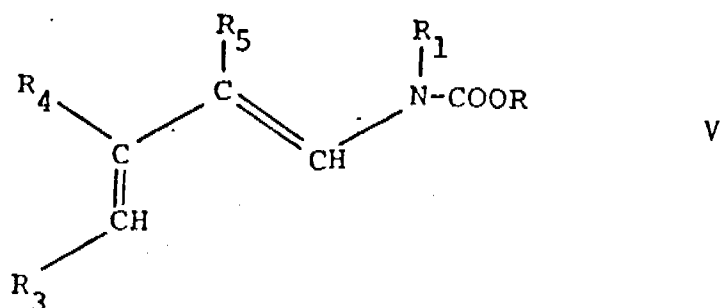
R_1 betecknar C_1 - C_5 -alkyl, C_3 - C_6 -cykloalkyl, C_3 - C_6 -cykloalkyl- (C_1-C_4) -alkyl, C_1 - C_5 -haloalkyl, allyl eller propargyl,

R_2 , R_3 , R_4 och R_5 oberoende av varandra betecknar väte, fluor, klor, brom, C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -alkoxi, C_1 - C_4 -alkyltio, nitro eller trifluormetyl, varvid åtmin-

stone två av R_2 , R_3 , R_4 och R_5 är väte,
 R betecknar C_1 - C_4 -alkyl, och ring A har strukturen



k ä n n e t e c k n a t av att man låter en förening med formeln V,



reagera med en förening med formeln VI,



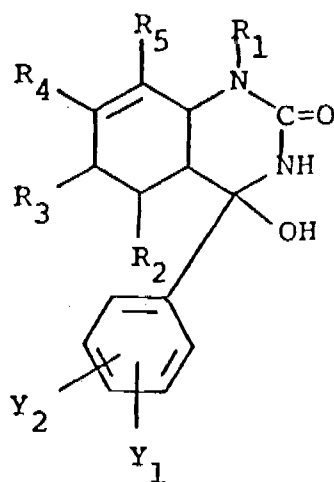
där R_1 till R_5 och R har den i patentkravet 5 angivna innebörden,
 och, om så erfordras, oxiderar en sålunda erhållen produkt med formeln IV, där A
 har strukturen (a), för framställning av en förening med formeln IV, där A har
 strukturen (b).

10. Sätt att framställa en förening med formeln IV i patentkravet 9, där R_1
 till R_5 och R har den i patentkravet 9 angivna innebörden och A har strukturen
 (b),

k ä n n e t e c k n a t av att man oxiderar motsvarande förening med formeln IV,
 där A har strukturen (a).

11. Sätt att framställa en förening med formeln I i patentkravet 1, där R_1
 till R_5 , Y_1 och Y_2 har den i patentkravet 1 angivna innebörden och ring A har
 strukturen (a),

k ä n n e t e c k n a t av att man dehydratiserar en förening med formeln Ia,



Ia

där R_1 till R_5 , Y_1 och Y_2 har den i patentkravet 1 angivna innebörden.

12. Förening med formeln I i patentkravet 1,

k ä n n e t e c k n a d av att R_1 till R_5 , Y_1 och Y_2 har den i patentkravet 1 angivna innebörden och A har strukturen (a).

13. Sätt att framställa en förening med formeln I i patentkravet 1, där R_1 till R_5 , Y_1 och Y_2 har den i patentkravet 1 angivna innebörden och A har strukturen (b),

k ä n n e t e c k n a t av att man dehydratiserar en förening med formeln Ia, såsom den anges i patentkravet 11, och oxiderar en sålunda erhållen förening med formeln I, där A har strukturen (a).

14. Sätt enligt patentkravet 11 eller 13,

k ä n n e t e c k n a t av att föreningen med formeln Ia framställs genom hydrolys av en förening med formeln II i patentkravet 1, där R_1 till R_5 har den i patentkravet 1 angivna innebörden och A har strukturen (a), under svagt sura eller neutrala betingelser.

15. Förening med formeln II enligt patentkravet 5,

k ä n n e t e c k n a d av att R_1 till R_5 , Y_1 och Y_2 och A har den i patentkravet 5 angivna innebörden.

16. 1-Isopropyl-7-metyl-kinazolin-2,4(1H,3H)-dion.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

3074/71 (C07 D 239/82)

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

FI

CH

DE

H 2 022 470 (C07 d 51/48) ja H 2 142 317 (A61 k 27/0)

DK

FR

GB

NO

SE

US P 3 723 432 (C07 d 51/48), P 3 937 705 (C07 D 239/82),
P 3 996 227 (C07 D 239/82), P 4 065 496 (C07 C 103/365) ja
P 4 171 441 (C07 D 239/82, vast. FI 66 362)

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

EP

WO

JP 73 2/955

NL H 7/14936

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

18.9.87

TVK

Allekirjoitus