(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3629052号
(P3629052)
(45)発行日　平成17年3月16日(2005.3.16)　(24)登録日　平成16年12月17日(2004.12.17)

(51)Int.Cl.[7]　F I
C07D 239/96　C07D 239/96
C07B 37/10　C07B 37/10

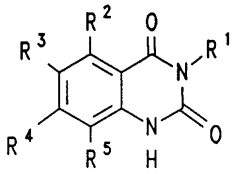
請求項の数 8　(全 10 頁)

(21)出願番号　特願平6-282185
(22)出願日　平成6年11月16日(1994.11.16)
(65)公開番号　特開平7-215950
(43)公開日　平成7年8月15日(1995.8.15)
審査請求日　平成13年11月12日(2001.11.12)
(31)優先権主張番号　P43 39 209:1
(32)優先日　平成5年11月17日(1993.11.17)
(33)優先権主張国　ドイツ(DE)

(73)特許権者　597109656
クラリアント・ゲゼルシヤフト・ミト・ベシユレンクテル・ハフツング
ドイツ連邦共和国、６５９２９フランクフルト・アム・マイン、ブリユーニングストラーセ、５０
(74)代理人　100069556
弁理士　江崎　光史
(74)代理人　100092244
弁理士　三原　恒男
(74)代理人　100093919
弁理士　奥村　義道
(72)発明者　ローベルト・コスモ
ドイツ連邦共和国、６４２９１　ダルムシユタット、ウエーグシヤイデ、９
最終頁に続く

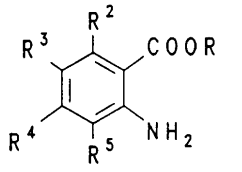
(54)【発明の名称】置換キナゾリン－　２，４－　ジオンの製造方法

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）
【化１】



（Ｉ）

（上式中、R^1 はアリールであり、そしてR^2,R^3,R^4 およびR^5 は互いに独立的にハロゲン、アルキル、アルコキシまたは水素である）
のキナゾリン -２，４- ジオンの製造方法において、式（ＩＩ）
【化２】

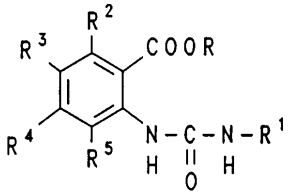


（ＩＩ）

（上式中、Ｒはアルキルであり、そしてR^2 ないしR^5 は上記の意味を有する）

のアントラニル酸エステルを非プロトン性の反応媒質中でアリールイソシアナートR[1]-N＝C＝０と反応せしめて、式（ＩＩＩ）

【化３】



（ＩＩＩ）

（上式中、RおよびR[1] ないしR[5] は上記の意味を有する）

のN- アリールカルバモイルアントラニル酸エステルを生成せしめ、そしてこれを同じ反応媒質中でアルカリ金属またはアルカリ土類金属のアルコキシド、アミド、ヒドリドまたはテトラアルキルアンモニウムヒドロキシドの存在下に環化することを特徴とする上記（Ｉ）のキナゾリン -２，４- ジオンの製造方法。

【請求項２】

R[1] がハロゲン、（C_1-C_4)- アルキルまたは（C_1-C_4)- アルコキシによって置換されていてもよいフエニルであり、Rが（C_1-C_3)- アルキルであり、そしてR[2] ないしR[5] が互いに独立して水素、（C_1-C_3)- アルキル、（C_1-C_3)- アルコキシ、フッ素、塩素または臭素である請求項１に記載の方法。

【請求項３】

使用された非プロトン性反応媒質が芳香族、脂環式または脂肪族炭化水素、複素環式化合物またはケトンである請求項１または２に記載の方法。

【請求項４】

使用された非プロトン性反応媒質が芳香族炭化水素である請求項１または２に記載の方法。

【請求項５】

アルカリ金属またはアルカリ土類金属のアルコキシド、アミド、ヒドリドまたはテトラアルキルアンモニウムヒドロキシドが（ＩＩＩ）を基準にして１ないし９５ｍｏｌ％の量で使用される請求項１～４のうちのいずれか一つに記載の方法。

【請求項６】

メタノール中のナトリウムメトキシドが使用される請求項１～５のうちのいずれか一つに記載の方法。

【請求項７】

アリールイソシアナートとアントラニル酸エステルとの反応が２０ないし１５０℃の温度において実施される請求項１～６のうちのいずれか一つに記載の方法。

【請求項８】

環化の反応温度が生成するアルコールＲＯＨが反応媒質から留出するように選択される請求項１～７のうちのいずれか一つに記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【０００１】

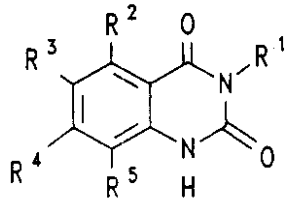
【産業上の利用分野】

本発明は、置換キナゾリン　－２，４－　ジオンの製造方法に関する。

式（Ｉ）の置換キナゾリン　－２，４－　ジオンは、医薬品および植物保護剤のための重要な中間体である（米国特許第４，４０５，６２３号；英国特許第１，０５９，２７１号；ヨーロッパ特許第３６０，４１７号参照）。

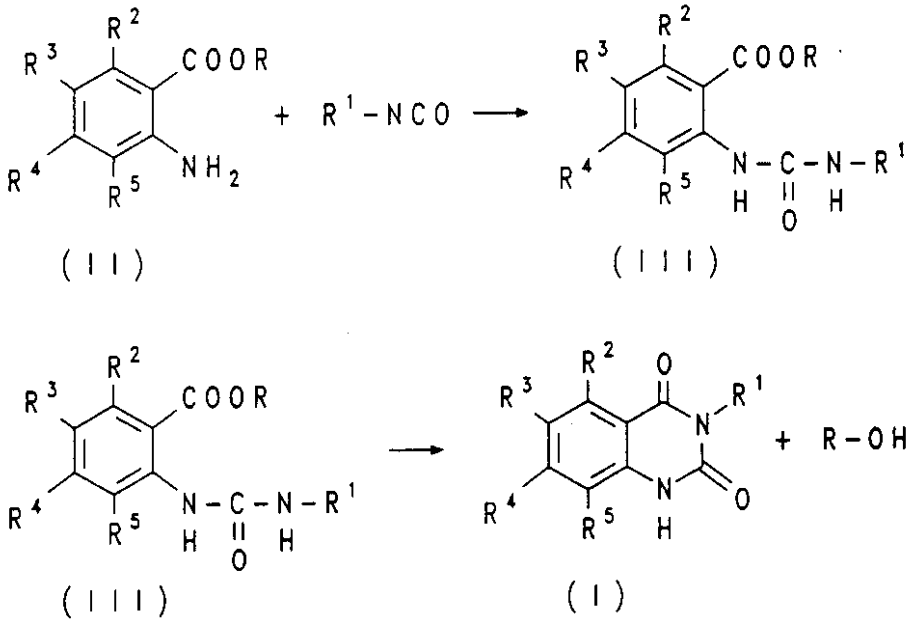
【０００２】

【化４】



（Ｉ）

【０００３】
【従来の技術】
式（Ｉ）の化合物は、通例２つの反応段階において製造される：
【０００４】
【化５】



（ＩＩ）　（ＩＩＩ）

（ＩＩＩ）　（Ｉ）

【０００５】
第１段階においては、中間体（ＩＩＩ）は、式（ＩＩ）の、置換されていてもよいアントラニル酸またはアントラニル酸アルキルとアリールイソシアナートとの、イソシアナート類に対して不活性である反応媒質中での反応によって得られる。
【０００６】
アントラニル酸類の場合には、そのようにして得られた、中間的に単離されるＮ－　アリールカルバモイルアントラニル酸類（ＩＩＩ、Ｒ＝Ｈ）は、場合によっては再結晶によって精製され、そして次に第２の反応段階において、例えば、ポリリン酸中で、１５０℃で５時間の間に（ヨーロッパ特許出願公開第３６０，４１７号参照）、または例えばエタノールのようなプロトン性の有機媒質中で、過剰の強鉱酸、好ましくはガス状の塩酸中で、閉環することによって式（Ｉ）のキナゾリン　－２，４－　ジオンが得られる（英国特許第１，０５９，２７１号、例３参照）。
【０００７】
アリールイソシアナートとの反応においては、対応する方法で、アントラニル酸アルキルは、中間的に単離されるＮ－　アリールカルバモイルアントラニル酸アルキル（ＩＩＩ、Ｒ＝アルキル）をもたらし、そして上記の酸類と類似する方法でキナゾリンジオンへと環化されうる。Ｒ＝アルキルである化合物（ＩＩＩ）についても、例えば、エタノールまたはメタノールのようなプロトン性媒質中で水酸化ナトリウム水溶液の存在下に環化を実施

することも知られている〔ドイツ特許公開公報第１，８０４，３９１号（例４）；Ｊ．Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌ．　Ｃｈｅｍ．，　１９（２）ｐ．２６９（１９８２）参照〕。

【０００８】

【発明が解決しようとする課題】

しかしながら、置換キナゾリン　－２，４－　ジオンのこれらの製造方法は、中間体（ＩＩＩ）の製造が常に（ＩＩＩ）から（Ｉ）への環化の際の反応媒質と異なる反応媒質中で実施されるという重大な欠点がある。

【０００９】

この事実は、明らかに（ＩＩＩ）から（Ｉ）への閉環は、例えばアルコール、強鉱酸またはアルコール性／水性アルカリ性媒質のようなプロトン性の強極性媒質中でのみ実施可能であるという先入観に基づいている。しかしながら、すでに立証されているように、これらの媒質は、イソシアナート類自体と極めて強力に反応するので、（ＩＩ）およびアリールイソシアナートから（ＩＩＩ）を製造するためには不適当である。従って、この事実は、（ＩＩＩ）および（Ｉ）の製造のために異なった反応媒質を使用するので、当然に反応媒質の変更および中間体の単離にともなう必然的な技術的ならびに経済的費用の増大へと導く。

【００１０】

Ｅｕｒｏｐ．　Ｊ．　Ｍｅｄ．　Ｃｈｅｍ．９，ｐ２６３（１９７４）には、アントラニル酸メチル（ＩＩ．Ｒ＝CH_3　、R^2　、R^3　、R^4　、R^5　＝Ｈ）とアリールイソシアナートとのＮ－　アリールカルバモイルアントラニル酸メチル（ＩＩＩ．Ｒ＝CH_3　）への反応および次のキナゾリン　－２，４－　ジオン（Ｉ）への環化は、同じ反応媒質（ベンゼンまたはトルエン）中で実施されうる。

【００１１】

ここでは環化触媒として、化学量論量以下の量のトリエチルアミンが使用される。反応は、また溶媒を用いないでも進行しうる。しかしながら、この反応は、中間体であるＮ－　アリールカルバモイルアントラニル酸アルキル（ＩＩＩ．Ｒ＝アルキル）をキナゾリン　－２，４－　ジオン（Ｉ）へと転化せしめるために、高い反応温度または長い反応時間を必要とするという不利益を伴う。一般に、この方法の生成物は、中間体であるＮ－　アリールカルバモイルアントラニル酸アルキル（ＩＩＩ．Ｒ＝アルキル）で汚染されている。一般に、完全な環化は過剰のトリエチルアミンを使用することによってのみ達成されうる。

【００１２】

極めて短い反応時間および良好な収率にもかかわらず、Ｒがアルキルである（ＩＩＩ）から反応媒質としてのメタノールまたはエタノール中でそして化学量論量以下の量の約５ないし１０％の濃度の水酸化ナトリウム水溶液〔ドイツ特許出願公開第１，８０４，３９１（例４、ｐ１５）；Ｊ．　Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌ．　Ｃｈｅｍ．１９（２）ｐ．２６９（１９８２）参照〕がその際ここでキナゾリン　－２，４－　ジオンのナトリウム塩がまず得られ、このものは次に鉱酸または有機酸を用いる処理によって遊離のジオンへと転化されなければならず、その際１モルの望ましくない、廃水によって汚染された鉱酸または有機酸のナトリウム塩が生ずる。

【００１３】

このように置換キナゾリン　－２，４－　ジオンを高い収率および純度において技術的に簡単な方法でしかも低い環境汚染度において生成せしめうる方法の開発が大いに要望されていた。

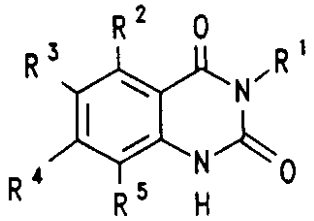
【００１４】

【課題を解決するための手段】

上記の目的は、式（Ｉ）

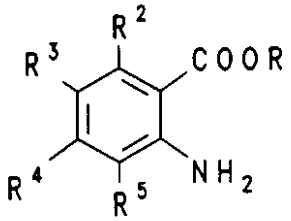
【００１５】

【化６】



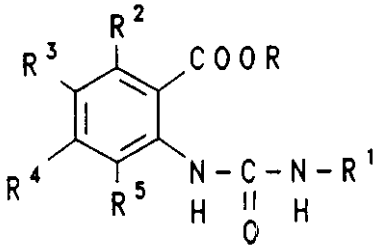
(I)

【００１６】
（上式中、R^1 はアリールであり、そしてR^2，R^3，R^4 およびR^5 は互いに独立的にハロゲン、アルキル、アルコキシまたは水素である）のキナゾリン －２，４－ ジオンの製造方法において、式（ＩＩ）
【００１７】
【化７】



(II)

【００１８】
（上式中、Ｒはアルキルであり、そしてR^2 ないしR^5 は上記の意味を有する）のアントラニル酸エステルを非プロトン性の反応媒質中でアリールイソシアナートR^1 －Ｎ＝Ｃ＝０と反応せしめて、式（ＩＩＩ）
【００１９】
【化８】



(III)

【００２０】
（上式中、ＲおよびR^1 ないしR^5 は上記の意味を有する）のＮ－ アリールカルバモイルアントラニル酸エステルを生成せしめ、そしてこれらをアルカリ金属またはアルカリ土類金属のアルコキシド、アミド、ヒドリドまたはテトラアルキルアンモニウムヒドロキシドの存在下に環化することを特徴とする上記（Ｉ）のキナゾリン －２，４－ ジオンの製造方法によって達成された。特に重要な方法は、R^1 がハロゲン、（C_1－C_4）－ アルキルまたは（C_1－C_4）－ アルコキシによって置換されていてもよいフエニルであり、Ｒが（C_1－C_3）－ アルキルであり、そしてR^2 ないしR^5 が互いに独立的に水素、（C_1－C_3）－ アルキル、（C_1－C_3）－ アルコキシ、フッ素、塩素または臭素である式Ｉの化合物を製造する方法である。これに関連して、今度は、R^2 ないしR^5 が互いに独立的に水素、フッ素、塩素、塩素またはメチルである化合物が重要である。
【００２１】
（ＩＩＩ）から（Ｉ）への環化は、そのままでイソシアナートに対して不活性である非プロトン性反応媒質中で顕著な収率で進行する。好ましくは、化合物（ＩＩＩ）もまた製造される媒質と同一の、例えば、芳香族、脂肪族または脂環式炭化水素、複素環化合物、ま

たはケトン、特に単核アルキル芳香族、または通常の条件下で液体のアルカンおよびシクロアルカンが使用される。多くの場合には、純粋な形のトルエンおよびキシレンまたは異性体混合物が好適であることが立証された。

【００２２】

かくして、有利な方法は、（ＩＩ）とアリールイソシアナートとの（ＩＩＩ）を生成する反応および（ＩＩＩ）の（Ｉ）への環化を１種のそして同一の反応媒質中において低い温度において極めて短い反応時間で実施することにあり、この場合においては、（ＩＩＩ）の中間的単離は、省略することができる。しかしながら、（ＩＩＩ）を、例えば追加的に精製するために単離し、そして次に再び新鮮な反応媒質中で（Ｉ）まで環化することも可能である。

【００２３】

一般に、使用されるアントラニル酸エステルは、アルキルエステル；置換アントラニル酸メチル、特にその製造方法が、例えばドイツ特許出願Ｐ．４３３４４３２．１に記載されているフルオロ　－置換アントラニル酸メチルが好ましく使用される。

【００２４】

塩基として使用されるアルカリ金属またはアルカリ土類金属のアルコキシドは、塊状で、または対応するアルコール中の溶液として使用されうる。多くの場合、メタノール中のナトリウムメトキシドの使用が好適であることが立証されたアルカリ金属またはアルカリ土類金属のヒドリドまたはアミドが使用される場合には、これらは、同様に塊状でまたは非プロトン性溶媒中の懸濁液として使用されうる。

【００２５】

使用される塩基は、通例、Ｎ－　アリールカルバモイルアントラニル酸エステル（ＩＩＩ）を基準にして１ないし９５ｍｏｌ％の量で使用される。１ないし２０ｍｏｌ％、特に５ないし１０ｍｏｌ％の量で使用することが好都合であることが立証された。

【００２６】

Ｅｕｒｏｐ．　Ｊ．　Ｍｅｄ．　Ｃｈｅｍ．，　９，ｐ．２６３（１９７４）に記載された製造経路と比較して、本発明によるキナゾリン　－２，４－　ジオンの製造方法は、以下のような重大な利点を有する：本発明による塩基を使用する場合には、トリエチルアミンを使用する場合（例１および５．１、そしてまた例６．１および６．２参照）に比較して、Ｎ－　アリールカルバモイルアントラニル酸アルキル（ＩＩＩ）をキナゾリン　－２，４－　ジオン（Ｉ）へと完全に環化するために、明らかにより短い時間およびより低い温度を必要とするのみである。式（Ｉ）のキナゾリン　－２，４－　ジオンが、更により良好な収率においてそしてより良好な純度で得られる。

【００２７】

一般に、アントラニル酸メチルとアリールイソシアナートとの反応のための反応温度は、約２０℃と使用された反応媒質の沸点との間の、好ましくは３０ないし１２０℃の範囲内である。（ＩＩＩ）から（Ｉ）への環化の反応温度は、放出されたアルコールが反応媒質から留出するように選択されることが好都合である；（ＩＩ）の好ましいメチルまたはエチルエステルの場合には、これはそれぞれメタノールまたはエタノールの沸点より高い反応温度に相当する。

【００２８】

【実施例】

例１：

３－（４－　クロロフエニル）－２，４－（１Ｈ，３Ｈ）－キナゾリンジオンの製造

トルエン（５０ｍｏｌ）中のｐ－　クロロフエニルイソシアナート（１５．３ｇ、０．１０ｍｏｌ）の溶液を室温においてトルエン（１００ｍｌ）中のアントラニル酸メチルの溶液（１５．１ｇ，０．１０ｍｏｌ）中に計量添加する。添加終了後、この混合物を９０℃に２時間撹拌する。メタノール性ナトリウムメトキシド（０．０１０ｍｏｌ）の３０％濃度の溶液１．８０ｍｌを計量添加し、そしてこの混合物を９０℃において更に１時間撹拌すると、メタノールが留出する。冷却後、この生成物を吸引下に濾別し、そしてトルエン

２０ｍｌで３回洗出す。このトルエンで湿潤した沈殿物を希硫酸で処理し、そして残存するトルエンを共沸蒸留で除去する。この生成物を次に吸引濾別し、水で洗いそして乾燥する。融点２９０～２９２℃の（３－（４－　クロロフエニル）－２，４－（１Ｈ，３Ｈ）－キナゾリンジオン（収率：理論量の９８．３％）２６．８ｇが得られる。

例２：

３－（４－　トリル）－２，４－（１Ｈ，３Ｈ）－キナゾリンジオンの製造

キシレン（３００ｍｌ）中のｐ－　トリルイソシアナート（１３３．２ｇ，１．００ｍｏｌ）のｐ－　トリルイソシアナート（１３３．２ｇ，１．００ｍｏｌ）の溶液をキシレン（６００ｍｌ）中のアントラニル酸エチル（１６５．２ｇ，１．００ｍｏｌ）の溶液に室温において計量添加する。添加の終了後、この混合物を９０℃において２．５時間撹拌する。メタノール性ナトリウムメトキシド（０．１０ｍｏｌ）の３０％の溶液１８．０ｍｌを計量添加し、そしてこの混合物を９０℃において更に２時間撹拌し、エタノールおよびメタノールを留出せしめる。冷却後、この生成物を吸引濾別し、そしてキシレン７５ｍｌで３回洗う。このキシレンで湿潤した沈殿物を希塩酸で処理し、そして残存するキシレンを共沸蒸留により除去する。この生成物を次に吸引濾別し、水で洗いそして乾燥する。融点２６７℃（ｌｉｔ　２６５～２６６℃）の３－（４－　トリル）－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－キナゾリンジオン（収率理論量の９２．４％）が得られる。

例３：

６－　フルオロ　－３－（３－　トリル）－２，４－（１Ｈ，３Ｈ）－キナゾリジオンの製造

キシレン（１００ｍｌ）中のｍ－　トリルイソシアナート（３３．３ｇ，０．２５ｍｏｌ）の溶液を室温においてキシレン（２５０ｍｌ）中の４－　フルオロアントラニル酸エチル（４５．８ｇ，０．２５ｍｌ）の溶液中に計量添加する。添加の終了後、この混合物を９０℃において２．５時間撹拌する。水性テトラブチルアンモニウムヒドロキシド（０．０２５ｍｏｌ）の２０％濃度の溶液３２．５ｍｌを計量添加し、そしてこの混合物を９０℃において更に２時間撹拌し、エタノールを留出せしめる。冷却後、生成物を吸引濾別し、そしてキシレン３０ｍｌで３回洗う。このキシレンで湿潤した沈殿物を希塩酸で処理し、そして残存するキシレンを共沸蒸留により除去する。この生成物を次に吸引濾別し、水で洗いそして乾燥する。融点２７８～２７９℃の６－　フルオロ　－３－（３－　トリル）－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－キナゾリンジオン（収率：理論量の９１．７％）６２．０ｇが得られる。

例４：

３－（２－　トリル）－６，７－　ジメトキシ　－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－キナゾリンジオンの製造

トルエン（４０ｍｌ）中の　ｏ　－トリル－　イソシアナート（１３．３ｇ，０．１０ｍｏｌ）の溶液を室温においてトルエン（７０ｍｌ）中の４，５－　ジメトキシアントラニル酸メチル（２１．１ｇ，０．１０ｍｏｌ）の溶液に計量添加する。添加の終了後、この混合物を９０℃において２時間撹拌する。メタノール性ナトリウムメトキシド（０．０１０ｍｏｌ）の３０％濃度の溶液１．８０ｍｌを計量添加し、そしてこの混合物を９０℃において更に１時間撹拌し、メタノールを留去せしめる。冷却後、この生成物を吸引濾別し、トルエン３０ｍｌで３回洗う。このトルエンで湿潤した沈殿物を希硫酸で処理し、そして残存するトルエンを共沸蒸留により除去する。生成物を次に吸引濾別し、水で洗いそして乾燥する。融点２８２～２８４℃の３－（２－　トリル）－６，７－　ジメトキシ　－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－キナゾリンジオン（収率：理論量の９２．９％）２９．０ｇが得られる。

例５．１～５．４：

各種溶媒中における３－（２，４－　ジクロロ－　フエニル）－６－　フルオロ　－２，４－（１Ｈ，３Ｈ）－キナゾリンジオンの製造

例５．１：

キシレン中における３－（２，４－　ジクロロフエニル）－６－　フルオロ　－２，４（

１Ｈ，３Ｈ）－キナゾリンジオンの製造
キシレン（１３０ｍｌ）中の２，４－　ジクロロフエニルイソシアナート（４７．０ｇ，０．２５ｍｏｌ）の溶液を室温においてキシレン（２１０ｍｌ）中の５－　フルオロアントラニル酸エチル（４５．２　ｇ，　０．２５　ｍｏｌ）の溶液中に計量添加する。添加の終了後、この混合物を９０℃において２．５時間撹拌する。３０％濃度のメタノール性ナトリウムメトキシド（０．０２５ｍｏｌ）４．５０ｍｌを計量添加し、そしてこの混合物を９０℃において更に２時間撹拌し、エタノールおよびメタノールを留去する。冷却後、この生成物を吸引濾別し、そしてキシレン３０ｍｌで３回洗う。このキシレンで湿潤した沈殿物を希塩酸で処理し、残存するキシレンを共沸蒸留によって除去する。生成物を次に吸引濾別し、水で洗いそして乾燥する。融点３１３～３１４℃の３－（２，４－　ジクロロフエニル）－６－　フルオロ　－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－キナゾリンジオン７３．４ｇ（収率：理論量の９０．３％）が得られる。
例５．２：
アセトン中における３－（２，４－　ジクロロフエニル）－６－　フルオロ　－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－キナゾリンジオンの製造
アセトン（５０ｍｌ）中の２，４－　ジクロロフエニルイソシアナート（１８．８ｇ，０．１０ｍｏｌ）の溶液を室温においてアセトン（７０ｍｌ）中の５－　フルオロアントラニル酸エチル（１８．３ｇ，０．１０ｍｏｌ）の溶液中に計量添加する。添加の終了後、この混合物を９０℃において２．５時間撹拌する。３０％の濃度のメタノール性ナトリウムエトキシド（０．０１０ｍｏｌ）１．８０ｍｌを計量添加し、この混合物を還流下に更に２時間撹拌する。冷却後、生成物を吸引濾別し、アセトン１５ｍｌで３回洗う。このアセトンで湿潤した沈澱物を希塩酸で処理し、そして残存するアセトンを共沸蒸留することによって除去する。生成物を次いで吸引濾別し、水で洗いそして乾燥する。融点３１３～３１４℃の３－（２，４－　ジクロロフエニル）－６－　フルオロ　－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－キナゾリンジオン３１．　７　ｇ　（収率：理論量の９７．５％）が得られる。
例５．３：
ヘキサン中における３－（２，４－　ジクロロフエニル）－６－　フルオロ　－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－キナゾリジンジオンの製造
ヘキサン（１２０ｍｌ）中の５－　フルオロアントラニル酸エチル（１８．３ｇ，０．１０ｍｏｌ）の溶液中に、２，４－　ジクロロフエニルイソシアナート（１８．８ｇ，０．１０ｍｏｌ）を室温において部分に分けて導入する。添加の終了後、この混合物を還流下に２時間撹拌する。３０％の濃度のメタノール性ナトリウムメトキシド（０．０２０ｍｏｌ）の溶液３．６０ｍｌを計量添加し、そしてこの混合物を還流下に更に２時間撹拌し、エタノールおよびメタノールを留去する。冷却後、生成物を吸引濾別し、そしてヘキサン１５ｍｌで３回洗う。このヘキサンで湿潤した沈殿物を希塩酸で処理し、そして残存するヘキサンを共沸蒸留により除去する。生成物を次に吸引濾別し、水で洗いそして乾燥する。融点３１２～３１４℃の３－（２，４－　ジクロロフエニル）－６－　フルオロ　－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－キナゾリンジオン３１．２ｇ（収率：理論量の９６．０％）が得られる。
例５．４：
Ｎ－　メチルピロリドン中における３－（２，４－　ジクロロフエニル）－６－　フルオロ　－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－キナゾリンジオンの製造
Ｎ－　メチルピロリドン（７０ｍｌ）中の５－　フルオロアントラニル酸エチル（１８．３ｇ，０．１０ｍｏｌ）の溶液中に、Ｎ－　メチルピロリドン（５０ｍｌ）中の２，４－　ジクロロフエニルイソシアナート（１８．８ｇ，０．１０ｍｏｌ）の溶液を室温において計量添加する。添加の終了後、この混合物を９０℃において２時間撹拌する。３０％の濃度のメタノール性ナトリウムエトキシド（０．０１０ｍｏｌ）１．８ｍｌを計量添加し、この混合物を還流下に更に２時間撹拌し、エタノールおよびメタノールを留去せしめる。冷却後、生成物を希塩酸（１００ｍｌ）の添加によって沈殿せしめる。生成物を次に吸引濾別し、水で洗いそして乾燥する。融点３１１～３１３℃の３－（２，４－　ジクロロ

フエニル）－６－　フルオロ　－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－キナゾリンジオン（収率：理論量の９１．７％）２９．８ｇが得られる。

例６．１：

トルエン（触媒：トリエチルアミン）中における３－（４－　クロロフエニル）－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－キナゾリンジオンの製造－　例１に類似する

トルエン（５０ｍｌ）中のｐ－　クロロフエニルイソシアナート（１５．３ｇ，０．１０ｍｏｌ）の溶液を室温においてトルエン（１００ｍｌ）中のアントラニル酸エチル（１４．１ｇ，０．１０ｍｏｌ）の溶液中に計量添加する。添加の終了後、この混合物を９０℃において２時間撹拌する。トリエチルアミン（１．４ｍｌ、１．０ｇ，０．０１０ｍｏｌ）を計量添加し、この混合物を９０℃において更に３時間撹拌する。冷却後、生成物を吸引濾別し、そしてトルエン２０ｍｌで３回洗いそして乾燥する。融点２８８～２９０℃の３－（４－　クロロフエニル）－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－キナゾリンジオン２１．０ｇ（収率：理論量の７７％）が得られる。薄層クロマトグラフィーによれば、この生成物は、中間体Ｎ－（４－　クロロフエニルカルバモイル）アントラニル酸エチルで汚染されている。

例６．２：

キシレン中における３－（２，４－　ジクロロフエニル）－６－　フルオロ　－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－キナゾリンジオンの製造における試み（比較例触媒：トリエチルアミン）－例５．１に類似する

キシレン（１３０ｍｌ）中の２，４－　ジクロロフエニルイソシアナート（４７．０ｇ，０．２５ｍｏｌ）の溶液を室温においてキシレン（２１０ｍｌ）中の５－　フルオロアントラニル酸エチル（４５．２ｇ，０．２５ｍｏｌ）の溶液中に計量添加する。添加の終了後、混合物を９０℃において２時間撹拌する。トリエチルアミン（３．５ｍｌ，２．５５ｇ，０．０２５ｍｏｌ）を計量添加する。混合物を９０℃において更に２時間撹拌する。冷却後、生成物を吸引濾別し、キシレン３０ｍｌで３回洗いそして乾燥する。融点２１９～２２３℃（分解）のＮ－（２，４－　ジクロロフエニルカルバモイル）－５－　フルオロアントラニル酸エチル８６．９ｇが得られる。環化生成物３－（２，４－　ジクロロフエニル）－６－　フルオロ　－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－キナゾリンジオンは、薄層クロマトグラフィーによって検出できない。

フロントページの続き

(72)発明者　ウオルフガング・トロニッヒ
ドイツ連邦共和国、６５８１７　エップシユタイン、アドルフ－　グッケス－　ウエーク、５

審査官　内藤　伸一

(56)参考文献　特開昭５６－１６１３７５（ＪＰ，Ａ）
J.Heterocyclic Chem.,(1982),19(2)p269-272

(58)調査した分野(Int.Cl.[7]，ＤＢ名)
C07D239/96
C07B 37/10
CA(STN)
REGISTRY(STN)