



(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

217 773 B

(21) A bejelentés ügyszáma: P 96 02957

(22) A bejelentés napja: 1996. 10. 25.

(30) Elsőbbségi adatok:
60/008,022 1995. 10. 27. US

(51) Int. Cl.7

C 07 D 487/02

C 07 D 487/04

A 01 N 43/90

(40) A közzététel napja: 1997. 06. 30.

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 2000. 04. 28.

(72) Feltalálók:

Krummel, Günther, Vendersheim (DE)
Liers, Peter Heinz Rudi, Münster-Sarmsheim
(DE)

Pees, Klaus-Jürgen, Mainz (DE)
Stumm, Karl-Otto, Aspisheim (DE)

(73) Szabadalmas:

American Cyanamid Co., Wayne, New Jersey
(US)

(74) Képvisező:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
Budapest

(54)

Eljárás dihalogén-pirimidin-származékok előállítására

KIVONAT

A találmány tárgya hatékony és jó hozamokat adó eljárás az (I) általános képletű dihalogén-azolo-pirimidin-származékok – a képletben

X₁ jelentése hidrogén-, klór- vagy brómatom;

R jelentése adott esetben szubsztituált fenilcsoport, adott esetben szubsztituált naftilcsoport, hidrogénatom,

alkilcsoport, cikloalkilcsoport vagy alkenilcsoport,

X jelentése –CR₁ általános képletű csoport vagy nitrogénatom;

Y jelentése –CR₂ általános képletű csoport vagy nitrogénatom;

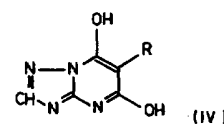
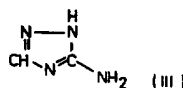
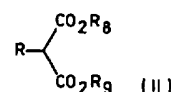
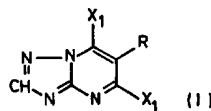
Z jelentése –CR₃ általános képletű csoport vagy nitrogénatom;

R₁, R₂ és R₃ egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy alkilcsoportot jelent, mely utóbbi adott esetben szubsztituálva lehet,

továbbá R₁ és R₂ azokkal az atomokkal együtt, amelyekhez kapcsolódnak, olyan gyűrűt képezhetnek, amelyben R₁R₂ együtt –CR₄=CR₅–CR₆=CR₇– általános képletű csoport jelent, és az utóbbiban R₄, R₅, R₆ és R₇ egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy nitro-, ciano-, alkil-, halogén-alkil-, alkoxi- vagy halogén-alkoxi-csoportot jelent –

előállítására. Az eljárás lényege, hogy valamely (II) általános képletű malonsav-észtert – a képletben R₈ és

R₉ egymástól függetlenül alkilcsoportot jelent, és R jelentése a korábban megadott – valamely (III) általános képletű heterociklusos aminvegyülettel – a képletben X, Y és Z jelentése a korábban megadott – reagáltatnak 120 °C és 200 °C hőmérsékleten egy tercier amin mint bázis jelenlétében, a képződött köztitermék sót adott esetben vizes savval megsavanyítják, és így egy (IV) általános képletű dihidroxi-azolo-pirimidin-származékokat – a képletben R, X, Y és Z jelentése a korábban megadott – állítanak elő, és X₁ helyén klór- vagy brómatomot hordozó (I) általános képletű vegyület előállítására a köztitermék sót vagy a (IV) általános képletű dihidroxi-azolo-pirimidin-származékokat halogénezik.



A leírás terjedelme 10 oldal (ezen belül 4 lap ábra)

HU 217 773 B

A találmány eljárás dihalogén-azolo-pirimidin-származékok előállítására.

A dihalogén-azolo-pirimidin-származékok különböző, az agrokémiában és a gyógyászatban használható vegyületek előállításánál köztitermékeként hasznosíthatók. Így például az 5,7-dihalogén-6-aril-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-származékok kulcsfontosságú köztitermékek az EP-A2-550113 számú európai szabadalmi publikációban ismertetett, fungicid hatású triazolo-pirimidin-származékok előállításában.

Az utóbb említett szabadalmi publikációban egy módszert ismertetnek 5,7-dihalogén-6-aril-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-származékok előállítására malonsav-észterekből és 3-amino-1,2,4-triazolból. Ez a módszer azonban nem teljesen kielégítő, minthogy így a pirimidinszármazékok alacsony hozamokkal állíthatók elő.

Fischer, G. az *Advances in Heterocyclic Chemistry*, 57., 81–138. (1993) szakirodalmi helyen triazolo-pirimidin-származékok előállítását ismerteti 1,3-dikarbonil-vegyületekből és 3-amino-1,2,4-triazolból. Fischer megállapítja, hogy a jégecetben való forralás a szokásos előállítási mód. Makisumi, Y. a *Chem. Pharm. Bull.*, 9., 801–808. (1961) szakirodalmi helyen leírja, hogy az említett körülmények között dietil-malonát és 3-amino-1,2,4-triazol között kondenzáció nem megy végbe. Makisumi megállapítja, hogy a reagáltatás végrehajtható nátrium-etilát jelenlétében etanolban, továbbá hogy a termékként képződő dihidroxetriazolo-pirimidin a megfelelő diklór-triazolo-pirimidinné alakítható át foszfor-oxid-triklorid nagy fölöslegével. A Makisumi által ismertetett módszer sem teljesen kielégítő dihalogén-azolo-pirimidin-származékok előállítására, minthogy a foszfor-oxid-trikloridból nagy fölöslegre van szükség, továbbá a dietil-malonátból kiinduló reakciók összhozama gyakran alacsony.

A találmány tárgya hatékony és termelékeny eljárás az I általános képletű dihalogén-azolo-pirimidin-származékok – a képletben

X_1 jelentése hidrogén-, klór- vagy brómatom;

R jelentése fenilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva van a következőkben felsorolt helyettesítők közül eggyel vagy többel:

halogénatom vagy nitro-, ciano-, 1–6 szénatomot tartalmazó alkil-, halogén-(1–6 szénatomot tartalmazó)alkil-, 1–6 szénatomot tartalmazó alkoxi-, halogén-(1–6 szénatomot tartalmazó)alkoxi-, (1–4 szénatomot tartalmazó)alkoxikarbonil-, fenil-, fenoxi- vagy benzil-oxi-csoport,

naftilcsoport, amely adott esetben helyettesítve van a következőkben felsorolt helyettesítők közül eggyel vagy többel:

halogénatom vagy nitro-, ciano-, 1–6 szénatomot tartalmazó alkil-, halogén-(1–6 szénatomot tartalmazó)alkil-, 1–6 szénatomot tartalmazó alkoxi-, halogén-(1–6 szénatomot tartalmazó)alkoxi-, (1–4 szénatomot tartalmazó)alkoxikarbonil-, fenil-, fenoxi- vagy benzil-oxi-csoport, hidrogénatom,

1–6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, amely adott esetben helyettesítve van a következőkben felsorolt helyettesítők közül eggyel vagy többel: halogénatom vagy nitro-, ciano-, 1–4 szénatomot tartalmazó alkil-, halogén-(1–4 szénatomot tartalmazó)alkil-, 1–4 szénatomot tartalmazó alkoxi- vagy halogén-(1–4 szénatomot tartalmazó)alkoxi-csoport,

3–8 szénatomot tartalmazó cikloalkilcsoport, amely adott esetben helyettesítve van a következőkben felsorolt helyettesítők közül eggyel vagy többel:

halogénatom vagy nitro-, ciano-, 1–4 szénatomot tartalmazó alkil-, halogén-(1–4 szénatomot tartalmazó)alkil-, 1–4 szénatomot tartalmazó alkoxi- vagy halogén-(1–4 szénatomot tartalmazó)alkoxicsoprt, vagy

2–6 szénatomot tartalmazó alkenilcsoport, amely adott esetben helyettesítve van a következőkben felsorolt helyettesítők közül eggyel vagy többel: halogénatom vagy nitro-, ciano-, 1–4 szénatomot tartalmazó alkil-, halogén-(1–4 szénatomot tartalmazó)alkil-, 1–4 szénatomot tartalmazó alkoxi- vagy halogén-(1–4 szénatomot tartalmazó)alkoxicsoprt – előállítására.

A találmány értelmében úgy járunk el, hogy valamely II általános képletű malonsav-észtert – a képletben R_8 és R_9 egymástól függetlenül 1–6 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent és R jelentése a korábban megadott – a III képletű 3-amino-1,2,4-triazollal – reagáltatunk 120 °C és 200 °C közötti hőmérsékleten egy tercier amin mint bázis jelenlétében; a képződött köztitermék sót adott esetben vizes savval megsavanyítjuk, és így egy IV általános képletű dihidroxetriazolo-pirimidin-származékokat – a képletben R jelentése a korábban megadott – állítunk elő, és X_1 helyén klór- vagy brómatomot hordozó I általános képletű vegyület előállítására a köztitermék sót vagy a IV általános képletű dihidroxetriazolo-pirimidin-származékokat halogénezük legalább mintegy 2 mólekvivalens halogénezőszszerrel, célszerűen foszfor-oxid-trikloriddal, foszfor-oxidtribromiddal, foszfor-peptakloriddal vagy foszfor-pentabromiddal vagy ezek alkalmas keverékeivel legalább mintegy 100 °C hőmérsékleten.

Az I általános képletű vegyületek szűkebb csoportját alkotó IV általános képletű dihidroxetriazolo-pirimidin-származékok – a képletben R jelentése a korábban megadott – előállíthatók tehát a fentiekben ismertetett módon a köztitermék só megsavanyítása útján, majd kívánt esetben izolálhatók.

A következőkben a találmány szerinti eljárást részletesebben ismertetjük.

A találmány szerinti eljárás egy előnyös fogatosítási módja értelmében valamely II általános képletű malonsav-észtert legalább 1 mólekvivalens mennyiségben vett III képletű 3-amino-1,2,4-triazollal reagáltatunk mintegy 120 °C és 200 °C, előnyösebben mintegy 150 °C és 180 °C közötti hőmérsékleten, adott esetben egy bázis és/vagy oldószer jelenlétében, a köztitermék

só előállítására céljából. A köztitermék sót legalább mintegy 2 mólekvalens foszfor-oxid-trikloriddal, foszfor-oxid-tribromiddal, foszfor-pentakloriddal vagy foszfor-pentabromiddal vagy ezek alkalmas keverékeivel halogénezzük, előnyösen mintegy 120 °C és 150 °C közötti hőmérsékleten.

Előnyös módon ezzel a módszerrel a dihalogén-azolo-pirimidin-származékok kiváló hozammal és nagy tisztaságban állíthatók elő. Ezzel szemben a technika állása szerint ismert módszerekkel a dihalogén-azolo-pirimidin-származékok csak viszonylag alacsony hozammal állíthatók elő.

A találmány szerinti eljárás egy további előnye, hogy egyetlen reakcióedényben végrehajtható, ha a köztitermék sót nem savanyítjuk meg. Egyetlen reakcióedényben végrehajtható reakciósorozat rendkívül célszerű, minthogy nincs szükség a köztitermék vegyületek elkülönítésére, illetve ezáltal a képződött kémiai jellegű hulladék anyagok mennyisége szignifikáns módon csökkenthető.

A találmány szerinti eljárás egy további előnyös foganatosítási módja értelmében a köztitermék sót járulékosan alkalmazott bázis jelenlétében állítjuk elő. Ez a bázis előnyösen legalább mintegy 1 mólekvalensnyi mennyiségben van jelen a malonsav-észterre vonatkoztatva. A találmány szerinti eljárásban hasznosítható bázisokra példaképpen megemlíthetünk tercier aminokat, így például tri(2–6 szénatomot tartalmazó)alkil-aminokat, piridint, szubsztituált piridineket, kinolint, szubsztituált kinolinokat és karbamidszármazékokat; alkálifém-hidroxidokat, például nátrium-hidroxidot és kálium-hidroxidot; alkáliföldfém-hidroxidokat, például kalcium-hidroxidot és magnézium-hidroxidot; alkálifém-(1–6 szénatomot tartalmazó)alkoholátokat, például nátrium-etilátot és kálium-terc-butilátot; alkáliföldfém-(1–6 szénatomot tartalmazó)alkoholátokat, például a magnézium-etilátot; alkálifém-karbonátokat, például a nátrium-karbonátot és kálium-karbonátot; és alkáliföldfém-karbonátokat, például a kalcium-karbonátot. Az előnyösen hasznosítható bázisok közé tartoznak tri(2–6 szénatomot tartalmazó)alkil-aminok, például a trietil-amin és tributil-amin; piridin, 4-(N,N-dimetil-amino)-piridin, kinolin és N,N,N',N'-tetrametil-karbamid, a felsoroltak közül a trietil-amin és a tributil-amin a leginkább előnyös.

A találmány szerinti eljárásban hasznosított köztitermék sók az V általános képlettel jellemezhetők, ha előállításuk járulékos bázis távollétében történik, illetve a VI általános képlettel jellemezhetők, ha előállításuk járulékos bázis jelenlétében történik. Az V és VI általános képletekben R jelentése a korábban megadott, míg a „bázis” jelenti a járulékos bázist.

A találmány szerinti eljárás egy előnyös foganatosítási módja értelmében a reagáltatást oldószerben hajtjuk végre. A találmány szerinti eljárásban hasznosítható oldószernek közé tartoznak a legalább 80 °C forráspontú oldószer. Példaképpen megemlíthetünk aromás szénhidrogéneket, így például a mezitilént, toluolt és xilolt, illetve ezek elegyeit; klórozott aromás szénhidrogéneket, például a mono- és dihalogén-benzolokat és

ezek elegyeit; polinukleáris aromás szénhidrogéneket, például a naftalint, alkil-naftalinokat és ezek elegyeit; alkoholokat, például a butanolt; és ezeknek az oldószernek az elegyeit. A találmány szerinti eljárásban hasznosított oldószer forráspontja előnyösen mintegy 80 °C és 220 °C, különösen előnyösen mintegy 120 °C és 180 °C közötti. A találmány szerinti eljárásban leginkább előnyösen hasznosítható oldószerre példaképpen a mezitilént említhetjük.

A malonsav-észter és heterociklusos amin közötti reagáltatást előnyösen mintegy 1 atmoszféra vagy ennél nagyobb nyomáson hajtjuk végre. Ha a reagáltatáshoz a reakció-hőmérsékletnél alacsonyabb forráspontú (normális atmoszferikus nyomáson meghatározva) oldószerrel használunk, akkor a reakció nyomását úgy kell megemelnünk, hogy az oldószer forráspontja legalább a reakció-hőmérsékletre emelkedjék.

A találmány szerinti eljárás bizonyos foganatosítási módjai esetében vizes savat használunk a köztitermék só megsavanyítása céljából. E célra vizes savként használhatunk vizes ásványi savakat, például sósavat, hidrogén-bromidot és kénsavat, illetve vizes szerves savakat, például trifluor-ecetsav és sósav elegyét. A felsorolt savak közül a hidrogén-bromid és a kénsav előnyös.

A halogénezési reakció során a köztitermék sót vagy a dihidroxid-azolo-pirimidint egy alkalmas halogénezőszerezettel reagáltatjuk olyan körülmények között, amelyek eredményeképpen a kívánt dihalogén-azolo-pirimidin képződik. A halogénezéshez a szakirodalomból ismert bármely halogénezőszert, illetve körülményt hasznosíthatunk. Előnyösen a halogénezőszert és a halogénezés körülményeit a találmány szerinti eljárás előnyös foganatosítási módjai kapcsán ismertetett módon választjuk meg. Előnyösen a halogénezést atmoszferikus nyomáson vagy ennél nagyobb nyomáson hajtjuk végre. A halogénezőszerek vonatkozásában a leírásban és az igénypontokban használt „alkalmas keverékek” kifejezés alatt azt értjük, hogy a foszfor-oxid-triklorid és a foszfor-pentaklorid, illetve a foszfor-oxid-tribromid és a foszfor-pentabromid hasznosítható ilyen elegyeként.

A találmány szerinti eljárás különösen előnyösen hasznosítható olyan I általános képletű dihalogén-azolo-pirimidin-származékok előállítására, amelyek képletében

X₁ jelentése klóratom; és

R jelentése fenilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva van a következőkben felsorolt helyettesítők közül eggyel vagy többel:

halogénatom vagy nitro-, ciano-, 1–6 szénatomot tartalmazó alkil-, halogén-(1–6 szénatomot tartalmazó)alkil-, 1–6 szénatomot tartalmazó alkoxi-, halogén-(1–6 szénatomot tartalmazó)alkoxi-, (1–4 szénatomot tartalmazó)alkoxi-karbonil-, fenil-, fenoxi- vagy benzil-oxi-csoport, vagy naftilcsoport.

A találmány szerinti eljárás még inkább előnyösen hasznosítható olyan I általános képletű dihalogén-azolo-pirimidin-származékok előállítására, amelyek képletében

X₁ jelentése klóratom; és

R jelentése fenilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva van a következőkben felsorolt helyettesítők közül eggyel vagy többel:

halogénatom vagy 1–4 szénatomot tartalmazó alkil-, halogén-(1–4 szénatomot tartalmazó)alkil-, 1–4 szénatomot tartalmazó alkoxi- vagy halogén-(1–4 szénatomot tartalmazó)alkoxi-csoport.

A találmány szerinti eljárás alkalmazásával meglepően magas hozamokkal állíthatók elő dihidroxi-azolo-pirimidin-származékok és dihalogén-azolo-pirimidin-származékok.

Az egyik kulcsfontosságú tényező a malonsavészter és a heterociklusos amin közötti reagáltatás hőmérséklete. Egy bázis és/vagy oldószer használata egyes foganatosítási módok esetében szintén javíthatja a hozamot. Szakember számára érthető, hogy a találmány szerinti eljárás egy adott foganatosítási módjának megvalósításához a leginkább előnyös hőmérséklet, adott esetben használt bázis és/vagy oldószer kombinációt különösebben nehéz kísérletek nélkül meg lehet állapítani, a korábbiakban ismertetett előnyös foganatosítási

módok és az ezután ismertetésre kerülő kiviteli példák figyelembevételével.

A találmányt közelebbről a következő példákkal kívánjuk megvilágítani, anélkül azonban, hogy az oltalmi kört ezekre a példákra kívánnánk korlátozni.

1. példa

5,7-Dihidroxi-6-(2-klór-6-fluor-fenil)-1,2,4-triazolo-[1,5-a]piridin-3-amino-1,2,4-triazol-só előállítása – 1. reakcióvázlat

29 g (0,1 mol) dietil (2-klór-6-fluor-fenil)-malonát, 8,4 g (0,1 mol) 3-amino-1,2,4-triazol és 10 ml mezitilén mint oldószer keverékét 160 °C-on 7 órán át melegítjük, majd szűrjük a szilárd anyag elkülönítése céljából. A szilárd anyagot ezután diizopropil-éterrel mosunk, majd szárítjuk. Így 18 g (50%) mennyiségben a 260–266 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk.

Lényegében a fentiekben ismertetett módon eljárva, de megfelelő oldószereket és/vagy bázisokat használva a I. táblázatban felsorolt 5,7-dihidroxi-6-(2-klór-6-fluor-fenil)-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin-sók állíthatók elő.

I. táblázat

Oldószer	Bázis	Hőmérséklet (°C)	Százalékos hozam	Só
mezitilén	–	160	50	3-amino-1,2,4-triazol
mezitilén	trietyl-amin	160	32	trietyl-amin
SHELLSOL®	–	180	48	3-amino-1,2,4-triazol
toluol	trietyl-amin	170	64	trietyl-amin
–	trietyl-amin	160	64	trietyl-amin
–	kinolin	180	20	kinolin

2. példa

5,7-Diklór-6-(2-klór-6-fluor-fenil)-1,2,4-triazolo[1,5a]pirimidin előállítása – 2. reakcióvázlat

34,8 g (0,095 mol) 5,7-dihidroxi-6-(2-klór-6-fluor-fenil)-1,2,4-triazolo[1,5-a]piridin-3-amino-1,2,4-triazol-só és 100 ml foszfor-oxid-triklorid keverékét 140 °C hőmérsékleten és 2,8 bar nyomáson 4 órán át melegítjük, majd a fölös foszfor-oxid-trikloridot desztillálással eltávolítjuk. Az így kapott reakcióelegyet ezután szobahőmérsékletre lehűtjük, majd víz és diklór-metán 1:1 térfogatarányú elegyből 300 ml-be öntjük, miközben a vizes elegy hőmérsékletét 30 °C alatt tartjuk. A szerves fázist ezután elválasztjuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Az ekkor kapott olaj egy éjszakai állás során kristályosodik, 22,4 g (74%) mennyiségben a 118–120 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet adva.

3. példa

5,7-Diklór-6-(2-klór-6-fluor-fenil)-1,2,4-triazolo[1,5a]pirimidin előállítása – 3. reakcióvázlat

12,6 g (0,15 mol) 3-amino-1,2,4-triazol, 47,6 g (0,15 mol) dietil (2-klór-6-fluor-fenil)-malonát és 27,8 g

(0,15 mol) tributil-amin keverékét 170 °C-on melegítjük, miközben a reakció során képződő etanolt ledesztillálódni hagyjuk. 2 óra elteltével a visszamaradt etanolt eltávolítjuk 30 percen át lassú nitrogéngázáram segítségével. A reakcióelegyet ezután 130 °C-ra lehűtjük, majd 20 perc leforgása alatt cseppenként beadagolunk 69 g (0,45 mol) foszfor-oxid-trikloridot. Az így kapott tiszta, barna színű oldatot visszafolyató hűtő alkalmazásával 6 órán át forraljuk, majd szobahőmérsékletre lehűtjük, ezt követően pedig keverés közben hozzáadjuk toluol és víz 5:6 térfogatarányú elegyből 1100 ml-hez. A szerves fázist ezután elválasztjuk, egymás után híg vizes sósavoldattal és vízzel mossuk, vízmentes nátrium-szulfát fölött szárítjuk és vákuumban bepároljuk. Így 44,5 g mennyiségben barna, viszkózus olajat kapunk, amely 90%-ban a cím szerinti vegyületet tartalmazza (hozam: 83%).

4. példa

5,7-Dihidroxi-6-(2-klór-6-fluor-fenil)-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin előállítása – 4. reakcióvázlat

7,3 g (0,025 mol) dietil (2-klór-6-fluor-fenil)-malonát, 2,1 g (0,025 mol) 3-amino-1,2,4-triazol, 20 ml me-

zitolén és 5 ml piridin keverékét visszafolyató hűtő alkalmazásával 170 °C hőmérsékleten 7 órán forraljuk, majd szobahőmérsékletre lehűtjük és a szilárd anyagról a folyadékot dekantáljuk. A szilárd anyag; 50 ml vízzel készült oldatát 5 ml tömény sósavoldattal megsavanyítjuk, majd a képződött csapadékot elkülönítjük, vízzel

mossuk és szárítjuk. Így 5 g (71%) mennyiségben a 220 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk.

Lényegében ugyanilyen módon eljárva, de megfelelő oldószert és/vagy bázist használva 5,7-dihidrox-6-(2-klór-6-fluor-fenil)-1,2,4-triazolo[1,5-a]pirimidin állítható elő a II. táblázatban megadott hozamokkal.

II. táblázat

Oldószer	Bázis	Hőmérséklet (°C)	Százalékos hozam
mezitolén	nátrium-hidroxid	170	27
mezitolén	kálium-terc-butilát	170	28
mezitolén	4-(N,N-dimetil-amino)-piridin	150	61
mezitolén	kinolin	180	48
mezitolén	nátrium-etoxilát	170	55
SHELLSOL®	piridin	180	38
–	piridin	160	42
–	N,N,N',N'-tetrametil-karbamid	170	51

Összehasonlító példa

5,7-Dihidrox-6-(2-klór-6-fluor-fenil) 1,2,4-triazolo[1,5-a]-pirimidin előállítás – 5. reakcióvázlat

8,5 g (0,37 mol) fémnátrium 250 ml etanolban való feloldása útján előzetesen elkészített nátrium-etilát-oldathoz hozzáadunk 108 g (0,37 mol) dietil (2-klór-6-fluor-fenil)-malonátot és 31,2 g (0,37 mol) 3-amino-1,2,4-triazolt, majd az így kapott reakcióelegyet visszafolyató hűtő alkalmazásával 50 órán át forraljuk, szobahőmérsékletre lehűtjük és szűrjük. Az ekkor kapott szilárd anyagot diizopropil-éterrel mossuk, majd a mosott anyag vizes oldatát tömény sósavoldattal megsavanyítjuk. Az ekkor képződött csapadékot elkülönítjük, vízzel mossuk és szárítjuk. Így 15,7 g (14,5%) mennyiségben a 215 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk.

5 példa

5,7-Dihidrox-6-(2-klór-6-fluor-fenil)-benzimidazopirimidin-2-amino-benzimidazol-só előállítás – 6. reakcióvázlat

5,8 g (0,02 mol) dietil (2-klór-6-fluor-fenil)-malonát és mezitolén keverékét visszafolyató hűtő alkalmazásával forrásba hozzuk, majd a forrásban lévő keverékhez 2 óra leforgása alatt kis adagokban beadagolunk 2,7 g (0,02 mol) 2-amino-benzimidazolt. Ezután a visszafolyató hűtő alkalmazásával végzett forralást 4 órán át folytatjuk, majd a reakcióelegyet szobahőmérsékletre lehűtjük és acetonnal hígítjuk. Ezután szűrést végzünk, amikor 5,1 g (55%) mennyiségben a 313–325 °C olvadáspontú cím szerinti vegyületet kapjuk.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű dihalogén-azolo-pirimidin-származékok – a képletben X₁ jelentése hidrogén-, klór- vagy brómatom;

R jelentése fenilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva van a következőkben felsorolt helyettesítők közül eggyel vagy többel:

halogénatom vagy nitro-, ciano-, 1–6 szénatomot tartalmazó alkil-, halogén-(1–6 szénatomot tartalmazó)alkil-, 1–6 szénatomot tartalmazó alkoxi-, halogén-(1–6 szénatomot tartalmazó)alkoxi-, (1–4 szénatomot tartalmazó)alkoxi-karbonil-, fenil-, fenoxi- vagy benzil-oxi-csoport,

naftilcsoport, amely adott esetben helyettesítve van a következőkben felsorolt helyettesítők közül eggyel vagy többel:

halogénatom vagy nitro-, ciano-, 1–6 szénatomot tartalmazó alkil-, halogén-(1–6 szénatomot tartalmazó)alkil-, 1–6 szénatomot tartalmazó alkoxi-, halogén-(1–6 szénatomot tartalmazó)alkoxi-, (1–4 szénatomot tartalmazó)alkoxi-karbonil-, fenil-, fenoxi- vagy benzil-oxi-csoport, hidrogénatom,

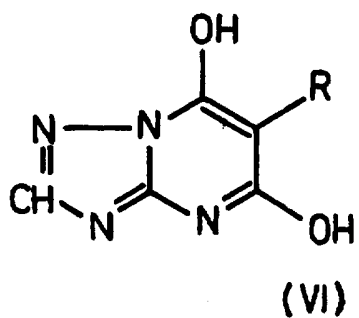
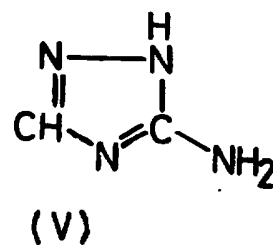
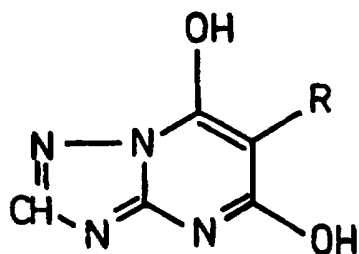
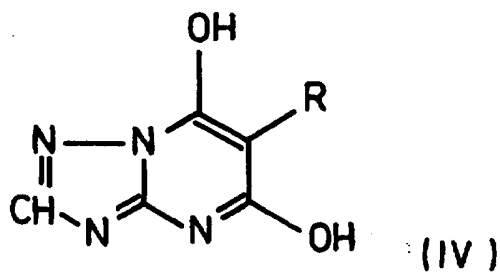
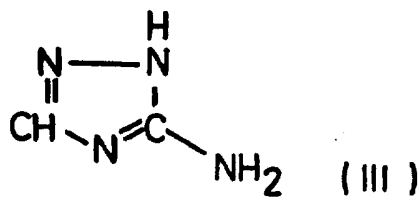
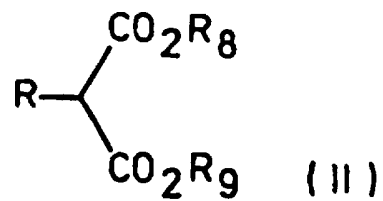
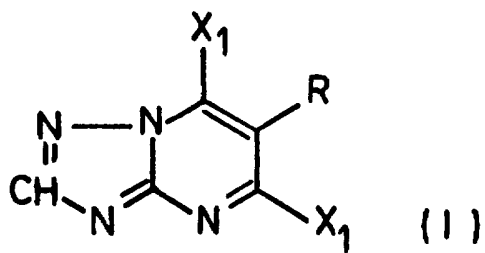
1–6 szénatomot tartalmazó alkilcsoport, amely adott esetben helyettesítve van a következőkben felsorolt helyettesítők közül eggyel vagy többel: halogénatom vagy nitro-, ciano-, 1–4 szénatomot tartalmazó alkil-, halogén-(1–4 szénatomot tartalmazó)alkil-, 1–4 szénatomot tartalmazó alkoxi- vagy halogén-(1–4 szénatomot tartalmazó)alkoxi-csoport,

3–8 szénatomot tartalmazó cikloalkilcsoport, amely adott esetben helyettesítve van a következőkben felsorolt helyettesítők közül eggyel vagy többel:

halogénatom vagy nitro-, ciano-, 1–4 szénatomot tartalmazó alkil-, halogén-(1–4 szénatomot tartalmazó)alkil-, 1–4 szénatomot tartalmazó alkoxi- vagy halogén-(1–4 szénatomot tartalmazó)alkoxi-csoport, vagy

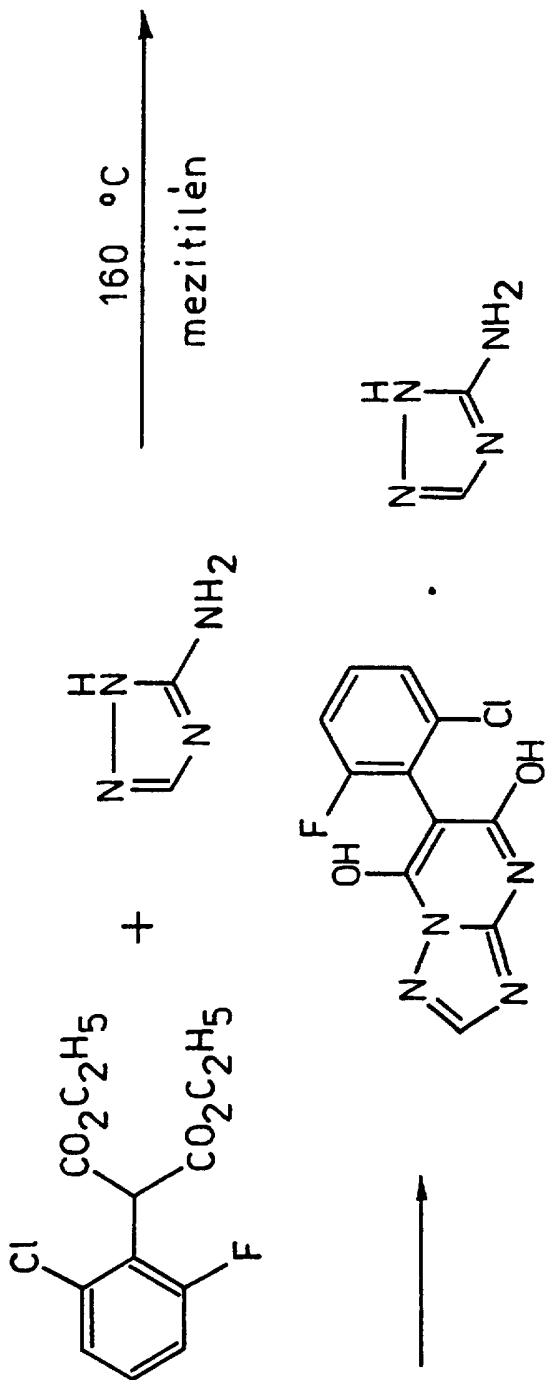
2–6 szénatomot tartalmazó alkenilcsoport, amely adott esetben helyettesítve van a következőkben

- felsorolt helyettesítők közül eggyel vagy többel: halogénatom vagy nitro-, ciano-, 1–4 szénatomot tartalmazó alkil-, halogén-(1–4 szénatomot tartalmazó)alkil-, 1–4 szénatomot tartalmazó alkoxi- vagy halogén-(1–4 szénatomot tartalmazó)alkoxicsoport – előállítására, *azzal jellemezve*, hogy
- i) valamely (II) általános képletű malonsav-észter – a képletben R₈ és R₉ egymástól függetlenül 1–6 szénatomot tartalmazó alkilcsoportot jelent és R jelentése a tárgyi körben megadott – valamely (III) általános képletű heterociklusos aminvegyülettel – a képletben X, Y és Z jelentése a tárgyi körben megadott – reagáltatunk 120 °C és 200 °C közötti hőmérsékleten egy tercier amin mint bázis jelenlétében,
 - ii) a képződött köztitermék sót adott esetben vizes savval megsavanyítjuk, és így egy, az (I) általános képletű vegyületek szűkebb csoportjába tartozó (IV) általános képletű dihidroxí-azolo-pirimidin-származékot – a képletben R, X, Y és Z jelentése a tárgyi körben megadott – állítunk elő, és
 - iii) X₁ helyén klór- vagy brómatomot hordozó (I) általános képletű vegyületek előállítására a köztitermék sót vagy a (IV) általános képletű dihidroxí-azolo-pirimidin-származékot halogénezzük legalább mintegy 2 molekvalens halogénezőszerszerrel.
2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az iii) lépésben halogénezőszerszerként foszfor-oxid-trikloridot, foszfor-oxid-tribromidot, foszfor-pentakloridot vagy foszfor-pentabromidot vagy ezek alkalmas keverékét használjuk, és a halogénezést legalább 100 °C hőmérsékleten hajtjuk végre.
3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az i) lépésben egy mol (II) általános képletű malonsav-észterre vonatkoztatva legalább egy mol tercier amint használunk.
4. A 3. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy tercier aminként tri(2–6 szénatomot tartalmazó)alkil-aminokat, piridint, szubsztituált piridineket, kinolint, szubsztituált kinolinokat és N,N,N',N'-tetrametil-karbamidot használunk.
5. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az (i) lépésben a reagáltatást oldószer jelenlétében hajtjuk végre.
6. Az 5. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy oldószerként 80 °C és 220 °C közötti forráspontú oldószert használunk.
7. Az 5. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy oldószerként aromás szénhidrogéneket, klórozott aromás szénhidrogéneket, polinukleáris aromás szénhidrogéneket, alkoholokat és ezeknek az oldószereknek az elegyeit használjuk, mimellett az oldószer forráspontja legalább 80 °C.
8. A 7. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy aromás szénhidrogénként mezitilént, toluolt vagy xilolt, vagy ezek elegyeit, polinukleáris aromás szénhidrogénként naftalint, alkil-naftalinokat vagy ezek elegyeit, továbbá alkoholként butanolt használunk.
9. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az i) lépésben egy molekvalens (II) általános képletű malonsav-észterre vonatkoztatva legalább egy molekvalens (III) általános képletű heterociklusos amint használunk.
10. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az ii) lépésben vizes savként sósav, hidrogénbromid és kénsav közül megválasztott vizes ásványi savat használunk.
11. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az iii) lépésben a halogénezést egy atmoszféránál nagyobb nyomáson hajtjuk végre.
12. Az 1. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyeknél X₁ jelentése klóratom;
- R jelentése fenilcsoport, amely adott esetben szubsztituálva van a következőkben felsorolt helyettesítők közül eggyel vagy többel:
- halogénatom vagy nitro-, ciano-, 1–6 szénatomot tartalmazó alkil-, halogén-(1–6 szénatomot tartalmazó)alkil-, 1–6 szénatomot tartalmazó alkoxi-, halogén-(1–6 szénatomot tartalmazó)alkoxi-, (1–4 szénatomot tartalmazó)alkoxi-karbonil-, fenil-, fenoxi- vagy benzil-oxi-csoport, vagy naftilcsoport,
- azzal jellemezve*, hogy megfelelően szubsztituált kiindulási vegyületeket használunk.

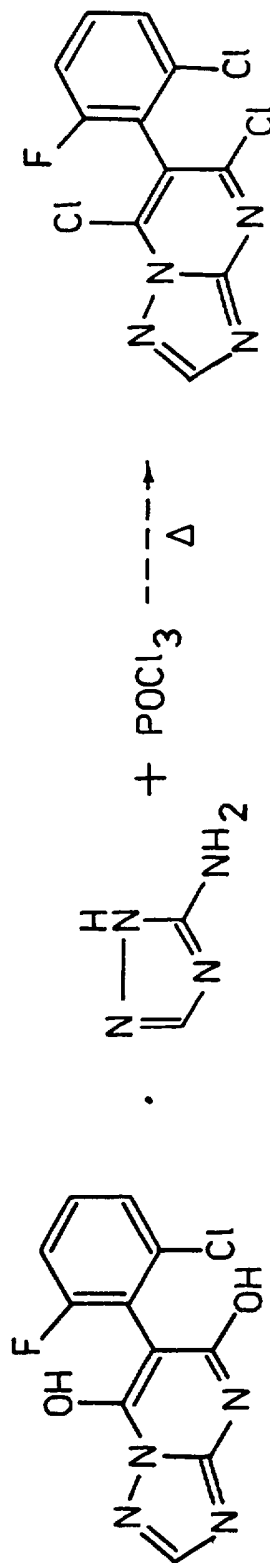


• bázis

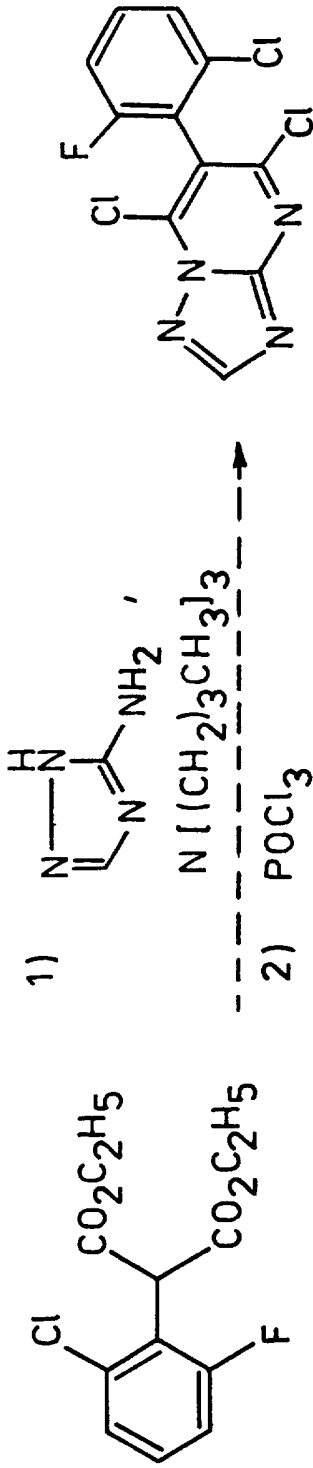
1. reakcióvázlat



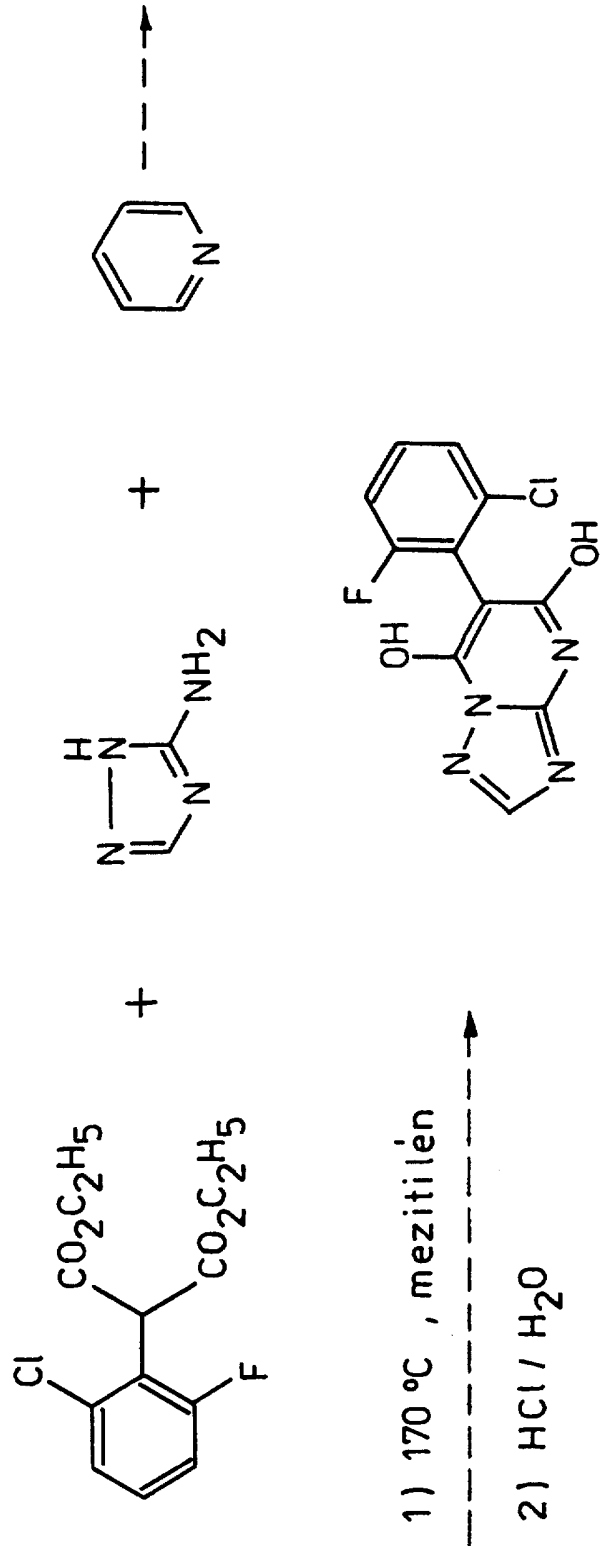
2. reakcióvázlat



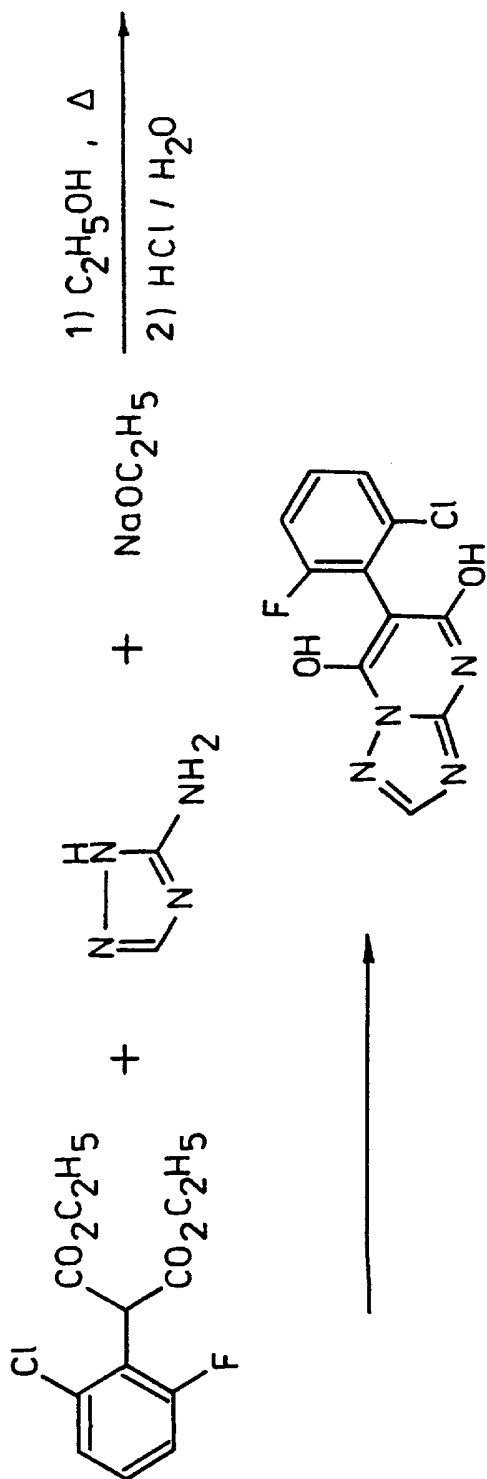
3. reakcióvázlat



4. reakcióvázlat



5. reakcióvázlat



6. reakcióvázlat

