

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET  
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT



(11) 158838 B

(21) Patentansøgning nr.: 4590/86

(51) Int.Cl.<sup>5</sup> C 07 D 239/95

(22) Indleveringsdag: 25 sep 1986

C 07 D 285/24

C 07 D 409/06

(41) Alm. tilgængelig: 08 apr 1987

(44) Fremlagt: 23 jul 1990

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 07 okt 1985 GB 8524663

(71) Ansøger: \*Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.; No. 3, Doshomachi 4-chome; Higashi-ku, Osaka-shi; Osaka, JP

(72) Opfinder: Masashi \*Hashimoto; JP, Teruo \*Oku; JP, Yoshikuni \*Ito; JP, Takayuki \*Namiki; JP, Kozo \*Sawada; JP, Chiyoshi

\*Kasahara; JP, Yukihisa \*Baba; JP

(74) Fuldmægtig: Plougmann & Vingtoft Patentbureau

(54) Quinazolinderivater, en fremgangsmåde til fremstilling deraf, farmaceutiske præparater indeholdende derivater samt anvendelse af derivaterne til fremstilling af medikamenter

(56) Fremdragne publikationer

DE off. g. skrift nr. 2652144

Andre publikationer. Eur. J. Med. Chem. - Clinica Therapeutica,

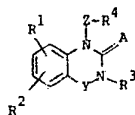
vol 9 (1974) s. 263-68.

Annales Pharmaceutiques Francaises, vol 32 (1974) s. 125-32.

(57) Sammendrag:

4590-86

Quinazolinderivater med den almene formel I



hvor R<sup>1</sup> og R<sup>2</sup> hver betegner hydrogen, halogen, lavere alkoxy eller halogen lavere alkyl.

R<sup>3</sup> er aryl eller aryl lavere alkyl, idet begge kan have en eller flere egnede substituentter, eller heterocyclisk lavere alkyl.

R<sup>4</sup> er carboxy eller beskyttet carboxy.

A er et hydrogen eller svovlatom.

Y er carbonyl, thio-carbonyl eller sulfonyl, og

Z er lavere alkylen.

eller farmaceutisk acceptable salte deraf samt fremgangsmåde til fremstilling deraf. Forbindelserne kan anvendes til behandling af diabetiske komplikationer

DK 158838 B

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte quinazolinderivater. Opfindelsen angår især hidtil ukendte quinazolinderivater og farmaceutisk acceptable salte deraf, som har aldosereduktase-inhibitorisk virkning; en fremgangsmåde til fremstilling deraf; et farmaceutisk præparat, som omfatter derivaterne; samt anvendelse af disse til fremstilling af medikamenter.

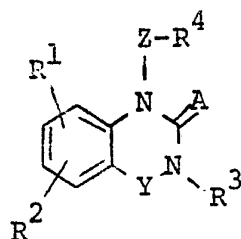
Et aspekt af den foreliggende opfindelse er således at tilvejebringe hidtil ukendte og nyttige quinazolinderivater og farmaceutisk acceptable salte deraf.

Et andet aspekt af den foreliggende opfindelse er at tilvejebringe en fremgangsmåde til fremstilling af quinazolinderivaterne og salte deraf.

Et yderligere aspekt af den foreliggende opfindelse er at tilvejebringe et farmaceutisk præparat, der som aktiv bestanddel indeholder quinazolinderivaterne eller farmaceutisk acceptable salte deraf.

Et yderligere aspekt af den foreliggende opfindelse er at tilvejebringe en anvendelse af quinazolinderivaterne og farmaceutisk acceptable salte deraf til fremstilling af medikamenter til terapeutisk behandling af diabetiske komplikationer såsom manglende heling af corneasår, cataract, neuropati, retinopati, nephropati.

De hidtil ukendte quinazolinderivater ifølge den foreliggende opfindelse kan repræsenteres af følgende almene formel I



hvor R<sup>1</sup> og R<sup>2</sup> hver er hydrogen, halogen, lavere alkoxy eller halogen-lavere-alkyl,

- 5  $R^3$  er mono-, di- eller trihalogenphenyl, naphthyl-lavere alkyl, phenyl-lavere alkyl substitueret med én eller flere substituentter, som er valgt fra gruppen bestående af halogen, lavere alkoxy, halogen-lavere alkyl og lavere alkyl, eller thienyl-lavere alkyl,
- $R^4$  er carboxy eller lavere alkoxy-carbonyl,  
A er et oxygen- eller svovlatom,  
Y er carbonyl, thiocarbonyl eller sulfonyl, og  
Z er lavere alkylen.

- 10 Egnede salte af forbindelserne I er konventionelle farmaceutisk acceptable salte og kan omfatte et salt med en base såsom et uorganisk basesalt, fx et alkalimetalsalt (fx natriumsalt, kaliumsalt, etc.), et jordalkalimetalsalt (fx calciumsalt, magnesiumsalt, etc.), et ammoniumsalt, et organisk basesalt, fx et organisk aminsalt (fx  
15 triethylaminsalt, pyridinsalt, picolinsalt, ethanolaminsalt, triethanolaminsalt, dicyclohexylaminsalt, N,N'-dibenzylethylendiaminsalt, etc.), et salt med en basisk aminosyre (fx arginin, etc.); og lignende.

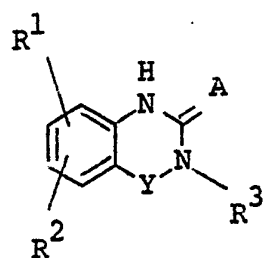
- 20 Tysk offentliggørelsesskrift 2652144 beskriver beslægtede quinazolinderivater, der udviser analgetisk og antiinflammatorisk virkning; enkelte af disse forbindelser kan også udvise sedative egenskaber.

- I Eur. J. Med. Chem.-Chimica Therapeutica 9 (1974), s. 263-268 er der beskrevet beslægtede benzoylen-ureaderivater, der besidder diuretisk, analgetisk og CNS-sedativ aktivitet, og i Annales Pharmaceutiques  
25 Françaises 32 (1974), s. 125-132 er der beskrevet yderligere, beslægtede benzoylen-ureaderivater, der kan have folinsyreantagonistisk aktivitet.

- 30 Det har overraskende vist sig, at forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse udviser aldosereduktase-inhibitorisk virkning, der gør dem anvendelige som medikamenter til terapeutisk behandling af diabetiske komplikationer.

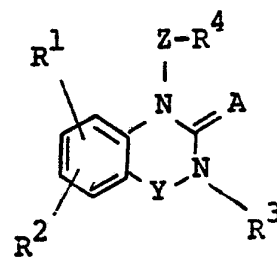
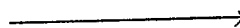
Ifølge den foreliggende opfindelse kan quinazolinderivaterne I og salte deraf fremstilles ved de fremgangsmåder, som belyses nedenfor.

## Fremgangsmåde 1



II

eller salte deraf

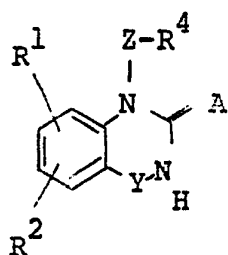
 $R^4-Z-X$  (III)  
 eller salte deraf


I

eller salte deraf

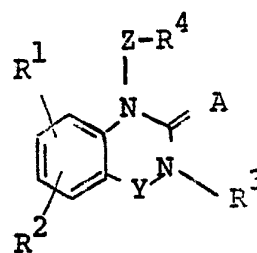
## Fremgangsmåde 2

5



IV

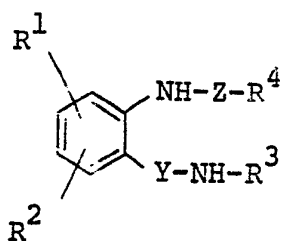
eller salte deraf

 $R^3-X$  (V)  
 eller salte deraf


I

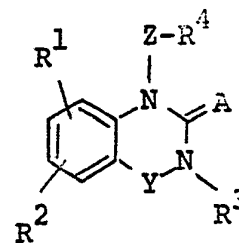
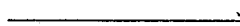
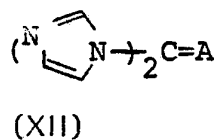
eller salte deraf

## Fremgangsmåde 3



XVI

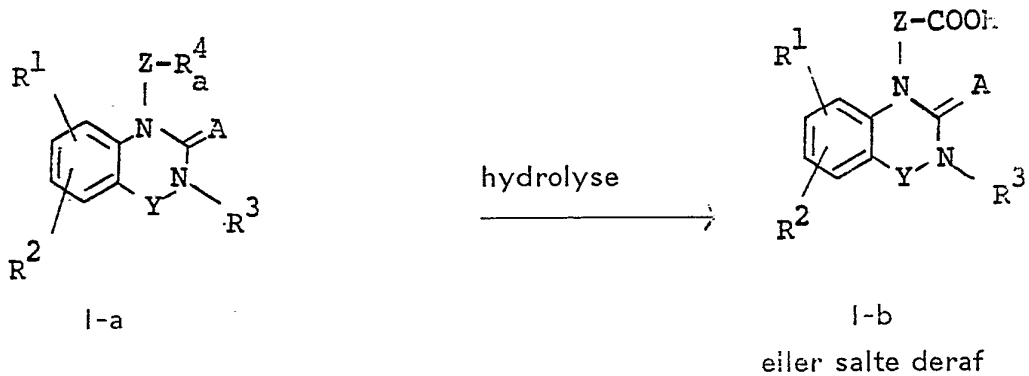
eller salte deraf



I

eller salte deraf

## Fremgangsmåde 4

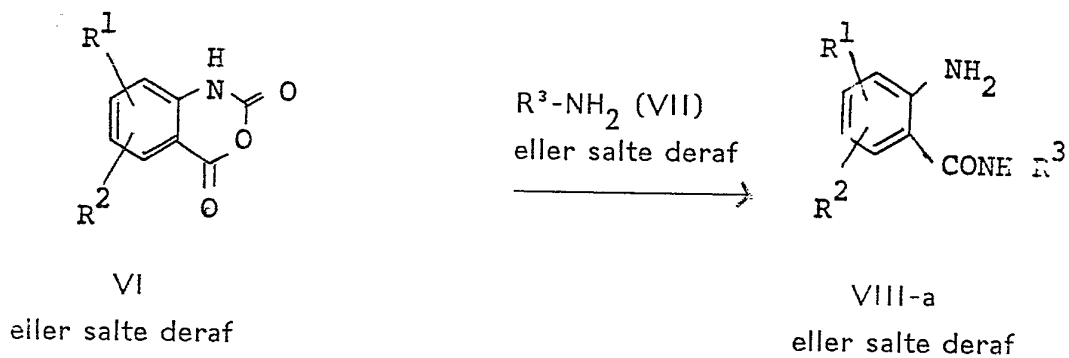


- 5 hvor  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , A, Y og Z er som defineret ovenfor,  
 $R_a^4$  er beskyttet carboxy og  
 X er en fraspaltelig enhed.

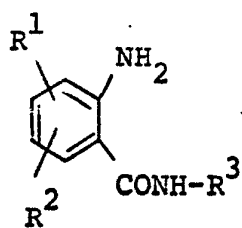
Udgangsforbindelserne II, IV<sup>m</sup> og XVI ved de ovenfor anførte fremgangs-  
 måder indeholder hidtil ukendte og kendte forbindelser, og de hidtil  
 ukendte forbindelser kan fx fremstilles ved nedenstående fremgangs-  
 måder.

10

## Fremgangsmåde A-1

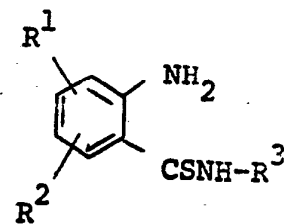
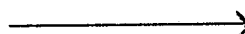


## Fremgangsmåde A-2



VIII-a

eller salte deraf

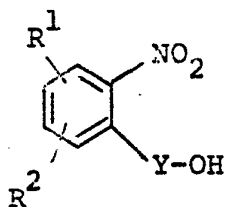
 $P_2S_5$  (IX)

VIII-b

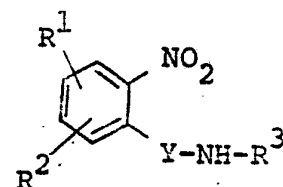
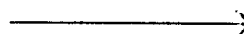
eller salte deraf

## Fremgangsmåde A-3

5



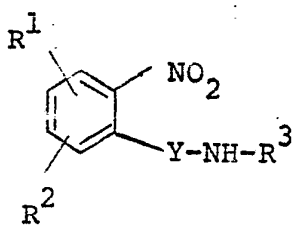
X

eller dets reaktive derivat  
eller salte deraf $R^3-NH_2$  (VII)  
eller salte deraf

XI

eller salte deraf

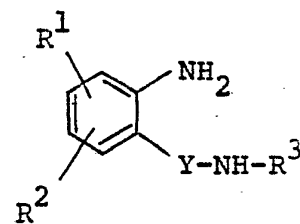
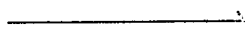
## Fremgangsmåde A-4



XI

eller salte deraf

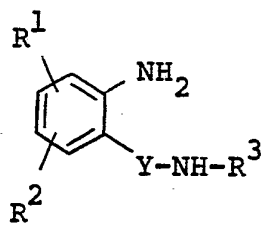
Reduktion



VIII

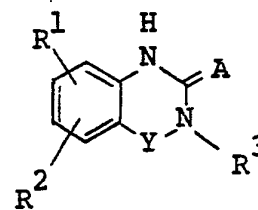
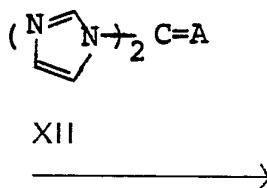
eller salte deraf

## Fremgangsmåde A-5



VIII

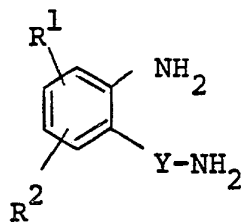
eller salte deraf



II

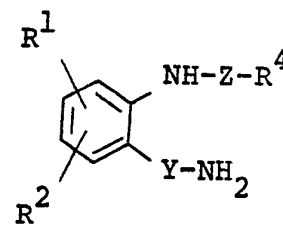
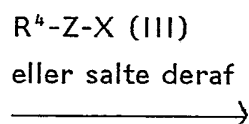
## Fremgangsmåde B-1

5



XIII

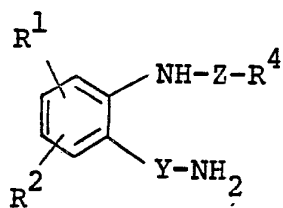
eller salte deraf



XIV

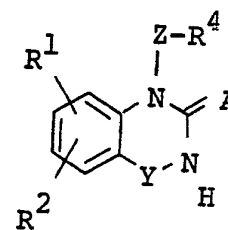
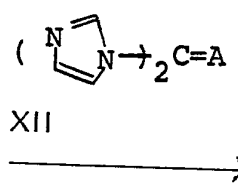
eller salte deraf

## Fremgangsmåde B-2



XIV

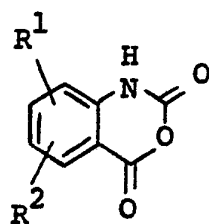
eller salte deraf



IV

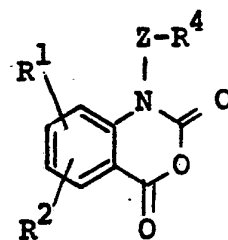
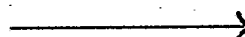
eller salte deraf

## Fremgangsmåde B-3



VI

eller salte deraf

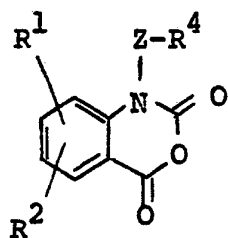
 $R^4-Z-X$  (III)  
 eller salte deraf


XV

eller salte deraf

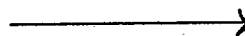
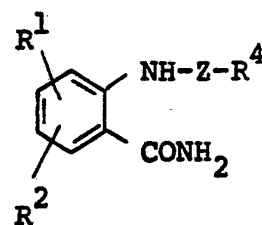
## Fremgangsmåde B-4

5



XV

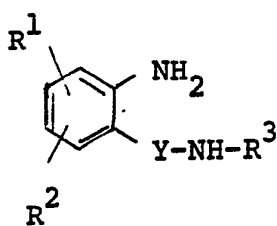
eller salte deraf

 $NH_3$ 

XIV-a

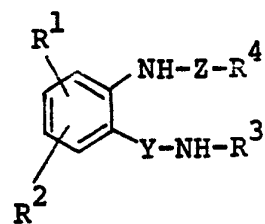
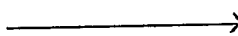
eller salte deraf

## Fremgangsmåde C-1



VIII

eller salte deraf

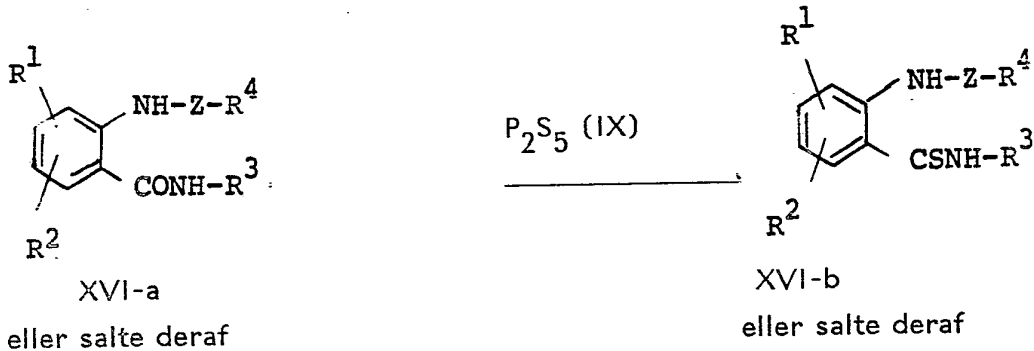
 $R^4-Z-X$  (III)  
 eller salte deraf


XVI

eller salte deraf



Fremgangsmåde C-2



hvor  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , A, X, Y og Z er som defineret ovenfor.

- 5 I nærværende tekst beskrives detaljeret egnede eksempler på de forskellige definitioner, der ligger inden for opfindelsens område.

Udtrykket "lavere" anvendt i nærværende tekst skal, medmindre andet er anført, betegne 1-6 carbonatomer.

Egnet "halogen" kan omfatte fluor, chlor, brom, iod og lignende.

- 10 Egnet "lavere alkoxy" kan være ligekædet eller forgrenet såsom methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, pentyloxy, isopentyloxy, hexyloxy og lignende, idet et mere foretrukket eksempel kan være  $C_{1-4}$ -alkoxy, og et særligt foretrukket eksempel kan være methoxy.
- 15 Egnet "halogen-lavere-alkyl" kan omfatte monohalogen-lavere-alkyl (fx chlormethyl, brommethyl, chlorpropyl, etc.), dihalogen-lavere-alkyl (fx 1,2-dichloretyl, 1,2-dibrometyl, 2,2-dichloretyl, etc.), trihalogen-lavere-alkyl, (fx trifluormetyl, 1,2,2-trichloretyl, etc.), idet trihalogen- $C_{1-4}$ -alkyl er mere foretrukket, og specielt
- 20 trifluormetyl foretrækkes.

Et foretrukket eksempel på halogenphenyl er dihalogenphenyl, især dichlorphenyl.

- Eksempler på phenyl- eller naphthyl-lavere-alkyl er phenyl- $C_{1-4}$ -alkyl, naphthyl- $C_{1-4}$ -alkyl, og phenyl- $C_{1-4}$ -alkyl substitueret med én eller to substituenten valgt fra gruppen bestående af halogen,  $C_{1-4}$ -
- 25

alkoxy, C<sub>1-4</sub>-alkyl og trihalogen-C<sub>1-4</sub>-alkyl, især benzyl, naphthyl-  
methyl, 4-chlorbenzyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- eller 3,5-di-  
chlorbenzyl, 4-chlor-2-fluorbenzyl, 4-brom-2-fluorbenzyl, 2-fluor-  
3(eller 4)iodbenzyl, 4-brom-3-chlorbenzyl, 4-methoxybenzyl, 4-methyl-  
5 benzyl, 4-chlor-3-methoxy(eller 3-trifluormethyl)benzyl, 3-chlor-4-  
iod(eller 4-methoxy)benzyl og 3,5-bis(trifluormethyl)benzyl.

Eksempler på thienyl-lavere alkyl er thienylmethyl, thienylethyl,  
thienylpropyl, thienylbutyl, thienylpentyl og thienylhexyl, især  
thienyl-C<sub>1-4</sub>-alkyl, specielt thienylmethyl.

10 Eksempler på "lavere alkoxy-carbonyl" er C<sub>1-4</sub>-alkoxy-carbonyl såsom  
methoxy-carbonyl, ethoxy-carbonyl, propoxy-carbonyl, isopropoxy-carbonyl,  
butoxy-carbonyl og tert.butoxy-carbonyl, især ethoxy-carbonyl.

En egnet "beskyttet carboxy" i fremgangsmåde 4 kan omfatte esterifi-  
ceret carboxy såsom lavere alkoxy-carbonyl (fx methoxy-carbonyl, eth-  
15 oxy-carbonyl, propoxy-carbonyl, isopropoxy-carbonyl, butoxy-carbonyl,  
tert.butoxy-carbonyl, etc.), mono-, di- eller triphenyl-lavere alkoxy-  
carbonyl, som kan have en nitrogruppe (fx benzyloxycarbonyl, 4-nitro-  
benzyloxycarbonyl, phenethyloxycarbonyl, benzhydryloxycarbonyl, tri-  
tyloxycarbonyl, etc.) og lignende, idet et mere foretrukket eksempel  
20 kan være C<sub>1-4</sub>-alkoxy-carbonyl, og et særlig foretrukket eksempel kan  
være ethoxy-carbonyl.

Egnet "lavere alkyl" kan være ligekædet eller forgrenet såsom  
methylen, ethylen, trimethylen, tetramethylen, pentamethylen, hexa-  
methylen, methylmethylen, ethylethylen, propylen og lignende, idet et  
25 mere foretrukket eksempel kan være C<sub>1-4</sub>-alkylen, og et særligt fore-  
trukket eksempel kan være methylen og methylmethylen.

En egnet "fraspaltelig enhed" kan omfatte hydroxy og en syrerest, og  
et egnet eksempel på en "syrerest" kan være halogen (fx chlor, brom,  
iod, etc.), sulfonyloxy (fx methansulfonyloxy, benzensulfonyloxy,  
30 toluensulfonyloxy, etc.) og lignende, idet det foretrukne eksempel  
kan være halogen.

Fremgangsmåderne til fremstilling af quinazolinderivaterne I ifølge den foreliggende opfindelse beskrives detaljeret nedenfor.

1) Fremgangsmåde 1

Forbindelserne I eller salte deraf kan fremstilles ved at omsætte  
5 forbindelsen II eller salte deraf med forbindelsen III eller salte deraf.

Egnede salte af forbindelserne II og III kan være de samme som for forbindelserne I.

Foretrukne eksempler på forbindelsen III til anvendelse i fremgangs-  
10 måden kan være lavere alkylester af halogen-lavere-alkansyre (fx methylchloracetat, methylbromacetat, ethylchloracetat, ethylbromacetat, propylbromacetat, tert.butylchloracetat, ethyl-3-chlorpropionat, ethyl-3-brompropionat, ethyl-2-chlorpropionat, ethyl-2-brompropionat, etc.) lavere alkoxy-carbonyl-lavere alkylester af sulfonsyre (fx ethoxy-carbonylmethylmethansulfonat, 1-ethoxy-carbonylethylmethansulfonat,  
15 ethoxy-carbonylmethylbenzensulfonat, 1-ethoxy-carbonylethylbenzensulfonat, ethoxy-carbonylmethyltoluensulfonat, 1-ethoxy-carbonylethyltoluensulfonat, etc.) og lignende.

Denne reaktion kan udføres i nærværelse af en organisk eller uorganisk base såsom alkalimetall (fx lithium, natrium, kalium, etc.),  
20 jordalkalimetall (fx calcium, etc.), alkalimetallhydrid (fx natriumhydrid, etc.), jordalkalimetallhydrid (fx calciumhydrid, etc.), alkalimetallhydroxid (fx natriumhydroxid, kaliumhydroxid, etc.), alkalimetallcarbonat (fx natriumcarbonat, kaliumcarbonat, etc.), alkalimetallhydrogencarbonat (fx natriumhydrogencarbonat, kaliumhydrogencarbonat, etc.), alkalimetallalkoxid (fx natriummethoxid, natriumethoxid, kalium-tert.butoxid, etc.), alkalimetallalkansyre (fx natriumacetat, etc.), trialkylamin (fx triethylamin, etc.), pyridinforbindelse (fx pyridin, lutidin, picolin, 4-dimethylaminopyridin, etc.), quinolin og  
30 lignende.

Denne reaktion udføres sædvanligvis i et konventionelt opløsningsmiddel, som ikke påvirker reaktionen på ugunstig måde, såsom dichlormethan, methanol, ethanol, propanol, pyridin, N,N-dimethylformamid, etc. eller en blanding deraf.

- 5 Reaktionstemperaturen er ikke kritisk, og reaktionen udføres sædvanligvis ved en temperatur i området fra afkøling til opvarmning.

## 2) Fremgangsmåde 2

Forbindelserne med formlen I eller salte deraf kan fremstilles ved at omsætte forbindelsen IV eller salte deraf med forbindelsen V eller  
10 salte deraf.

Egnede salte af forbindelsen IV og V kan være de samme som for forbindelserne I.

Denne reaktion udføres fortrinsvis i nærværelse af en organisk eller uorganisk base såsom dem, der er beskrevet i forbindelse med fremgangsmåde 1.  
15

Denne reaktion kan i hovedsagen udføres på samme måde som reaktionen ifølge fremgangsmåde 1, og fremgangsmåden og betingelserne (fx opløsningsmiddel, reaktionstemperatur, etc.) er således anført i beskrivelsen af fremgangsmåde 1.

## 20 3) Fremgangsmåde 3

Forbindelserne med formlen I eller salte deraf kan fremstilles ved at omsætte forbindelserne XVI eller salte deraf med forbindelsen XII.

Egnede salte af forbindelserne XVI kan være de samme som for forbindelsen I.

25 Denne reaktion udføres sædvanligvis i nærværelse eller fravær af et konventionelt opløsningsmiddel, som ikke har ugunstig virkning på

reaktionen, såsom acetone, benzen, tetrahydrofuran, pyridin, N,N-dimethylformamid, dioxan, etc. eller en blanding deraf.

Reaktionstemperaturen er ikke kritisk, og reaktionen udføres sædvanligvis under temperaturbetingelser, der går fra afkøling til opvarmning.

#### 4) Fremgangsmåde 4

Forbindelserne I-b eller salte deraf kan fremstilles ved at hydrolysere forbindelserne I-a.

Egnede salte af forbindelserne I-b kan være de samme som for forbindelsen I.

Hydrolysen kan udføres i nærværelse af en base eller en syre, og en egnet base kan de være de uorganiske baser, som er anført i forbindelse med fremgangsmåde 1. En egnet syre kan være en organisk syre (fx myresyre, eddikesyre, propionsyre, trifluoreddikesyre, benzensulfonsyre, p-toluensulfonsyre, etc.) og en uorganisk syre (fx saltsyre, brombrintesyre, svovlsyre, phosphorsyre, etc.).

Denne reaktion udføres sædvanligvis i et konventionelt opløsningsmiddel, som ikke påvirker reaktionen ugunstigt, såsom vand, acetone, dichlormethan, methanol, ethanol, propanol, pyridin, N,N-dimethylformamid, etc. eller en blanding deraf, og endvidere således, at når den base eller syre, der skal anvendes i denne reaktion, er en væske, kan den yderligere anvendes som opløsningsmiddel.

Reaktionstemperaturen er ikke kritisk, og reaktionen udføres sædvanligvis under temperaturbetingelser, der går fra afkøling til opvarmning.

Fremgangsmåderne A, B og C til fremstilling af de hidtil ukendte udgangsforbindelser II, IV, XVI og deres mellemproduktforbindelser beskrives detaljeret nedenfor.

## 1) Fremgangsmåde A-1)

Forbindelsen VIII-a eller salte deraf kan fremstilles ved at omsætte forbindelsen VI eller salte deraf med forbindelser VII eller salte deraf.

- 5 Egnede salte af forbindelsen VIII-a kan være salte, som er dannet med en base, såsom saltene af forbindelserne I, salte dannet med en syre såsom et uorganisk syreadditionssalt (fx hydrochlorid, hydrobromid, sulfat, fosfat, etc.), et organisk syreadditionssalt (fx formiat, acetat, trifluoracetat, maleat, tartrat, methansulfonat, benzensulfonat, toluensulfonat, etc.).
- 10

Egnede salte af forbindelsen VI kan være de samme som for forbindelsen I.

Egnede salte af forbindelsen VII kan være syreadditionssalte som eksemplificeret for forbindelsen VIII-a.

- 15 Denne reaktion udføres sædvanligvis i et konventionelt opløsningsmiddel, som ikke påvirker reaktionen ugunstigt, såsom acetone, benzen, tetrahydrofuran, pyridin, N,N-dimethylformamid, etc. eller en blanding deraf.

- 20 Reaktionstemperaturen er ikke kritisk, og reaktionen udføres sædvanligvis under temperaturbetingelser, der går fra afkøling til opvarmning.

## 2) Fremgangsmåde A-2)

Forbindelsen VIII-b eller salte deraf kan fremstilles ved at omsætte forbindelsen VIII-a eller salte deraf med forbindelsen IX .

- 25 Egnede salte af forbindelsen VIII-b kan være de samme som saltene for forbindelsen VIII-a.

Denne reaktion udføres sædvanligvis i et konventionelt opløsningsmiddel, som ikke påvirker reaktionen ugunstigt, såsom dichlormethan, methanol, ethanol, propanol, pyridin, N,N-dimethylformamid, dioxan, etc. eller en blanding deraf.

- 5 Reaktionstemperaturen er ikke kritisk, og reaktionen udføres sædvanligvis under temperaturbetingelser, der går fra afkøling til opvarmning.

### 3) Fremgangsmåde A-3)

- 10 Forbindelsen XI eller salte deraf kan fremstilles ved at omsætte forbindelsen X eller dens reaktive derivat eller salte deraf med forbindelsen VII eller salte deraf.

- Egnede reaktive derivater af forbindelsen X kan omfatte et syrehalogenid såsom syrechlorid, syrebromid, etc., syreanhydrid såsom et blandet syreanhydrid med en syre (fx phosphorsyre, dialkylphosphorsyrling, svovlsyrling, svovlsyre, alkylcarbonat, aliphatisk carboxylsyre, aromatisk carboxylsyre, etc.), et aktiveret syreamid med en heterocyclisk forbindelse (fx imidazol, triazol, etc.), en aktiveret ester (fx cyanomethylester, 2,4-dinitrophenylester, etc.), og lignende, idet et foretrukket eksempel kan være syrehalogenid og et aktiveret syreamid med én af de ovennævnte heterocycliske forbindelser, og idet et særligt foretrukket eksempel kan være syrechlorid og et aktiveret syreamid med imidazol.
- 15
- 20

Egnede salte af forbindelserne XI og X kan være de samme som for forbindelserne I.

- 25 Reaktionen udføres fortrinsvis i nærværelse af en uorganisk eller organisk base såsom et alkalimetahydroxid (fx natriumhydroxid, kaliumhydroxid, etc.), et alkalimetahydrogencarbonat (fx natriumhydrogencarbonat, kaliumhydrogencarbonat, etc.), et alkalimetahydrogencarbonat (fx natriumhydrogencarbonat, kaliumhydrogencarbonat, etc.), tri-lavere alkylamin (fx trimethylamin, triethylamin, etc.), pyridin eller dens derivater (fx picolin, lutidin, 4-dimethylaminopyridin, etc.) og lignende.
- 30

Når forbindelsen X anvendes i form af fri syre eller salt deraf i denne reaktion, udføres reaktionen fortrinsvis i nærværelse af et konventionelt kondenseringsmiddel såsom N,N'-dicyclohexylcarbodiimid, N-cyclohexyl-N'-morpholinoethylcarbodiimid, N-ethyl-N'-(3-dimethyl-aminopropyl)carbodiimid, thionylchlorid, oxalylchlorid, lavere alkoxy-carbonylhalogenid (fx ethylchlorformiat, isobutylchlorformiat, etc.), 1-(p-chlorbensensulfonyloxy)-6-chlor-1H-benzotriazol og lignende.

Denne reaktion udføres endvidere sædvanligvis i et konventionelt opløsningsmiddel, som ikke påvirker reaktionen ugunstigt, såsom acetone, dichlormethan, chloroform, pyridin, N,N-dimethylformamid, etc. eller en blanding deraf. Hvis den base eller det kondenseringsmiddel, der skal anvendes, er en væske, kan disse endvidere anvendes som opløsningsmidler.

Reaktionstemperaturen er ikke kritisk, og reaktionen udføres sædvanligvis under temperaturbetingelser, der går fra afkøling til opvarmning.

#### 4) Fremgangsmåde A-4

Forbindelsen VIII eller salte deraf kan fremstilles ved reduktion af forbindelsen XI eller salte deraf.

Egnede salte af forbindelsen VIII kan være de samme som for forbindelsen VIII-a.

Reduktionen af forbindelsen XI kan udføres ved en konventionel fremgangsmåde, fx ved anvendelse af et reduktionsmiddel såsom lithiumaluminiumhydrid, stannochlorid, etc.; ved kemisk reduktion under anvendelse af metal (fx zink, jern, kobber, etc.) og syre (fx saltsyre, svovlsyre, eddikesyre, etc.), eller ved katalytisk reduktion. Katalytisk reduktion udføres sædvanligvis i nærværelse af en konventionel katalysator såsom Raney-nikkel, palladium, platin, rhodium, kobber og lignende.



Denne reaktion udføres sædvanligvis i et konventionelt opløsningsmiddel, som ikke påvirker reaktionen ugunstigt, såsom vand, alkohol (fx methanol, ethanol, etc.), pyridin, N,N-dimethylformamid, etc. eller en blanding deraf, og hvis den syre, der skal anvendes i den kemiske  
5 reduktion, endvidere er en væske, kan denne også anvendes som opløsningsmiddel.

Reaktionstemperaturen er ikke kritisk, og reaktionen udføres sædvanligvis under temperaturbetingelser, der går fra afkøling til opvarmning.

10 5) Fremgangsmåde A-5 og fremgangsmåde B-2

Forbindelserne II og IV eller salte deraf kan fremstilles ved at omsætte forbindelserne VIII eller XIV eller salte deraf med forbindelsen XII.

15 Egnede salte af forbindelsen XIV kan være de samme for forbindelsen VIII-a.

Reaktionen udføres sædvanligvis i nærværelse eller fravær af et konventionelt opløsningsmiddel, som ikke påvirker reaktionen ugunstigt, såsom acetone, benzen, tetrahydrofuran, pyridin, N,N-dimethylformamid, dioxan, etc., eller en blanding deraf.

20 Reaktionstemperaturen er ikke kritisk, og reaktionen udføres sædvanligvis under temperaturbetingelser, der går fra afkøling til opvarmning.

6) Fremgangsmåde B-1

25 Forbindelsen XIV eller salte deraf kan fremstilles ved at omsætte forbindelsen XIII eller salte deraf med forbindelsen III eller salte deraf.

Egnede salte af forbindelserne XIII kan være de samme som for forbindelsen VIII-a.

Denne reaktion udføres fortrinsvis i nærværelse af en organisk eller uorganisk base såsom dem, der er nævnt i forbindelse med fremgangsmåde 1.

Denne reaktion kan i hovedsagen udføres på samme måde som for fremgangsmåde 1, og reaktionsfremgangsmåden og -betingelserne (fx opløsningsmiddel, reaktionstemperatur, etc.) er således anført i forbindelse med fremgangsmåde 1.

10 7) Fremgangsmåde B-3

Forbindelsen XV eller salte deraf kan fremstilles ved at omsætte forbindelsen VI eller salte deraf med forbindelsen III eller salte deraf.

Egnede salte af forbindelsen XV kan være de samme som for forbindelserne I.

Denne reaktion kan i hovedsagen udføres på samme måde som for fremgangsmåde 1, og reaktionsfremgangsmåden og -betingelserne (fx opløsningsmiddel, reaktionstemperatur, etc.) er derfor som anført i forbindelse med fremgangsmåde 1.

20 Reaktionsproduktet af denne fremgangsmåde kan anvendes i den næste fremgangsmåde med eller uden isolering og/eller oprensning.

8) Fremgangsmåde B-4

Forbindelsen XIV-a eller salte deraf kan fremstilles ved at omsætte forbindelsen XV eller salte deraf med  $\text{NH}_3$ .

25 Egnede salte af forbindelsen XIV-a kan være de samme som for forbindelsen XIV.

Denne reaktion kan udføres i et konventionelt opløsningsmiddel, som ikke påvirker reaktionen ugunstigt, såsom vand, methanol, ethanol, propanol, pyridin, N,N-dimethylformamid, toluen, dioxan, etc., eller en blanding deraf.

- 5 Reaktionstemperaturen er ikke kritisk, og reaktionen udføres sædvanligvis under temperaturbetingelser, der går fra afkøling til opvarming.

#### 9) Fremgangsmåde C-1

- 10 Forbindelsen XVI eller salte deraf kan fremstilles ved at omsætte forbindelsen VIII eller salte deraf med forbindelsen III eller salte deraf.

- 15 Denne reaktion kan i hovedsagen udføres på samme måde som for fremgangsmåde 1, og reaktionsfremgangsmåden og -betingelserne (fx opløsningsmiddel, reaktionstemperatur, etc.) er som anført i forbindelse med fremgangsmåde 1.

#### 10) Fremgangsmåde C-2

Forbindelsen XVI-b eller salte deraf kan fremstilles ved at omsætte forbindelsen XVI-a eller salte deraf med forbindelsen IX.

- 20 Egnede salte af forbindelserne XVI-a og XVI-b kan være de samme som for forbindelsen XVI.

Reaktionen kan i hovedsagen udføres på samme måde som ved fremgangsmåde A-2, og reaktionsfremgangsmåden og -betingelserne (fx opløsningsmiddel, reaktionstemperatur, etc.) er derfor som anført i forbindelse med fremgangsmåde A-2.

- 25 De forbindelser, der opnås i de ovenfor beskrevne fremgangsmåder 1-4 og fremgangsmåde A, B og C, kan isoleres og oprenses på konventionel

måde, fx ved ekstraktion, præcipitation, fraktioneret chromatografi, fraktioneret krystallisation, omkrystallisation, og lignende.

De således fremstillede slutforbindelser I kan, hvis det ønskes, om-dannes til farmaceutisk acceptable salte ved konventionelle metoder.

- 5 Som nævnt foroven har quinazolinderivaterne I og farmaceutisk accep-table salte deraf ifølge opfindelsen vist sig at have aldoseredukta-se-inhibitorisk virkning, og de er nyttige fx som medikamenter til terapeutisk behandling af diabetiske komplikationer såsom mangelfuld heling af corneasår, cataract, neuropati, retinopati, nephropati,  
10 især cataract og neuropati.

Værdierne for den aldosereduktase-inhibitoriske virkning hos nogle repræsentanter for quinazolinderivaterne I er anført nedenfor.

A) *In vitro*-test

	1) Enzymatisk assaymetode	
15	0,5 M fosfatpuffer (pH 6,2)	0,1 ml
	2,0 M lithiumsulfat	0,2 ml
	Den ifølge den foreliggende opfindelse nedenfor nævnte forbindelse 3)	0,1 ml
	(opløst i fysiologisk saltvandsopløsning)	
20	Enzymopløsning [aldosereduktase-opløs- ning fremstillet som beskrevet nedenfor 2)]	0,5 ml
	60 mM D,L-glycerolaldehyd	0,05 ml
	2,5 mM nicotinamid-adenin- dinucleotidphosphat (reduceret form)	0,05 ml
25	(NADPH)	

- De ovenfor nævnte reaktanter blev blandet og omsat ved 35°C i 2 mi-nutter, og formindskelsen af NADPH-mængde blev målt med "Automic Reaction Rate Analyzer Model LKB-8600" (varemærke, fremstillet af LKB Producter A.B.). Som enhed blev anvendt den enzymaktivitet, som  
30 bevirkede en absorptionsændring på 0,001 pr. minut.

## 2) Fremgangsmåde til fremstilling af en enzymopløsning

Kaninøjne blev udskrællet, og linserne blev indsamlet. Linserne blev homogeniseret med 3 volumener destilleret vand ved 4°C (alle efterfølgende procedurer blev også udført ved 4°C) og centrifugeret ved 10.000 x g i 60 minutter. Supernatanten blev dialyseret mod 2 liter 0,05M saltvandsopløsning, og den dialyserede opløsning blev anvendt som enzymopløsning.

## 3) Testforbindelser

- 1) 2-[3-(3,4-Dichlorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre (i det følgende betegnet som forbindelse A)
- 2) 2-[3-(4-brom-2-fluorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre (i det følgende betegnet som forbindelse B)
- 3) 2-[3-(4-brom-2-fluorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre (i det følgende betegnet som forbindelse C)
- 4) 2-[3-(4-fluor-4-iodbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre (i det følgende betegnet som forbindelse D)
- 5) 2-[7-brom-3-(4-brom-2-fluorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre (i det følgende betegnet som forbindelse E).

## 4) Testresultater

Resultaterne vises i nedenstående tabel.

Hver  $IC_{50}$ -værdi (M) betegner den koncentration af forbindelsen ifølge den foreliggende opfindelse, ved hvilken 50% af aldosereduktase-aktiviteten inhiberes.

	Testforbindelser	$IC_{50}$ -Værdi (M)
5	<hr/>	
	Forbindelse A	$5,4 \times 10^{-9}$
	Forbindelse B	$4,8 \times 10^{-9}$
	Forbindelse C	$5,4 \times 10^{-9}$
	Forbindelse D	$5,3 \times 10^{-9}$
10	Forbindelse E	$3,1 \times 10^{-9}$
	<hr/>	

B) *In vivo*-test

Inhibitorisk virkning af medikamenter på sorbitols akkumulation i nervus ischiadicus

15 1) Testmetode

Sprague-Dawley-hanrotter (6 uger gamle) blev holdt fastende i 24 timer og derpå gjort diabetiske ved intraperitoneal injektion (2 ml/kg) af streptozotocin (75 mg/kg) opløst i 2 mM citratpuffer (pH 4,5).

20 Syv dage efter streptozotocin-injektion blev blodglucoseværdier målt på blod udtaget fra halevenen. Rotter med blodglucoseværdier på >300 mg/dl blev anvendt som dyr, der var gjort diabetiske ved streptozotocin-induktion.

Diabetiske dyr blev randomiseret opdelt i 2 grupper (gruppe A og B).

25 Medikamentet blev suspenderet i 0,5%'s vandig methylcelluloseopløsning og indgivet peroralt til hver rotte i gruppe A én gang daglig i 5 dage (i det følgende betegnet som medikamentbehandlede diabetiske rotter).

Hver rotte i gruppe B og hver normalrotte fik indgivet bæreren (0,5%'s vandig methylcelluloseopløsning) (i det følgende betegnet som henholdsvis ubehandlede diabetiske rotter og kontrolrotter).

6 timer efter den sidste indgift af medikament eller bærer blev dyrene aflivet, og sorbitolindholdet i nervus ischiadicus blev analyseret. Medikamentets inhibitoriske effekt (%) på sorbitolakkumulation i nervus ischiadicus blev beregnet på følgende måde:

$$I (\%) = \frac{S - S_D}{S - N} \times 100$$

10

I Inhibitorisk procent.

S Sorbitolindhold i nervus ischiadicus hos ubehandlede diabetiske rotter.

S<sub>D</sub> Sorbitolindhold i nervus ischiadicus hos medikamentbehandlede diabetiske rotter

15

N Sorbitolindhold i nervus ischiadicus hos kontrolrotter

## 2) Testforbindelser

1 Forbindelse D

2 Forbindelse E

20 3 2-[3-(4-Brom-2-fluorbenzyl)-7-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre (i det følgende betegnet som forbindelse F)

## 3) Testresultater

25 Testforbindelser                      Dosering (mg/kg)                      I (%)  
(medikamenter)

Forbindelse D	32	101
Forbindelse E	32	103
Forbindelse F	32	99

30

Det farmaceutiske præparat tilvejebringes i forskellige former såsom faste præparater, halvfaste præparater og flydende præparater, som indeholder de aktive forbindelser ifølge den foreliggende opfindelse, dvs. forbindelserne I eller farmaceutisk acceptable salte deraf, sammen med en organisk eller uorganisk bærer og/eller en excipiens, som er egnet til ekstern, intern eller lokal indgift. Denne aktive forbindelse anvendes i kombination med uskadelige og farmakologisk acceptable hjælpekompone-  
5 ter, hvilket tilvejebringer egnede doseringsformer såsom tabletter, pellets, kapsler, suppositorier, opløsninger, emulsioner, suspensioner, etc. Eksempler på hjælpekompone-  
10 ter sådanne, som effektivt kan anvendes til fremstilling af faste, halvfaste eller flydende præparater, fx vand, glucose, lactose, gelatine, mannitol, stivelsespasta, magnesiumtrisilicat, majsstivelse, keratin, kolloidt siliciumdioxid, kartoffelstivelse, urea, etc. End-  
15 videre kan der som hjælpestoffer inkorporeres stabilisatorer, fyldstoffer, farvestoffer og duftstoffer. De farmaceutiske præparater ifølge den foreliggende opfindelse kan endvidere indeholde konserveringsmidler, således at den aktive forbindelses virkning kan bevares. Disse præparater bør indeholde den aktive forbindelse i en  
20 mængde, som er tilstrækkelig til opnåelse af de ønskede terapeutiske virkninger over for den pågældende sygdoms øjeblikkelige eller fremadskridende tilstand.

Når de farmaceutiske præparater anvendes til mennesker, indgives de fortrinsvis intravenøst, intramuskulært eller peroralt. Den effektive  
25 dosis af hver aktive forbindelse afhænger af den behandlede patients alder og/eller symptomer. De farmaceutiske præparater indeholder imidlertid sædvanligvis ca. 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg eller 1000 mg af den aktive forbindelse pr. enhedsdoseringsform, og de indgives til mennesker eller dyr i en daglig dosis på 0,1-100 mg pr.  
30 kg legemsvægt.

De følgende fremstillinger og eksempler belyser den foreliggende opfindelse nærmere.



## FREMSTILLING 1

1) En blanding af 2H-3,1-benzoxazin-2,4(1H)-dion (20 g) og 3,4-dichlorbenzylamin (16,4 ml) i benzen (200 ml) blev kogt under tilbagesvaling i 3 timer. Efter afkøling blev opløsningsmidlet fjernet under reduceret tryk, hvilket gav en remanens, som blev omkrystalliseret af n-hexan-ethylacetat (1:2), hvilket gav 2-amino-N-(3,4-dichlorbenzyl)benzamid (30,5 g).

IR-Spektrum (Nujol)  $\nu_{\max} = 3450, 3350, 3300, 1620 \text{ cm}^{-1}$ .  
NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 3,30 (2H, bred, s), 4,30 (2H, d, J=7Hz), 6,00-7,70 (7H, m), 8,70 (1H, t, J=7Hz).

De følgende forbindelser blev i hovedsagen opnået på samme måde som fremstilling 1-1).

2) 2-Amino-N-(4-brom-2-fluorbenzyl)benzamid, smeltepunkt 117-117,5°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 3470, 3350, 3270, 1765, 1730, 1610, 1585, 1540 \text{ cm}^{-1}$ .  
NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 4,40 (2H, d, J=6Hz), 6,39 (2H, bred s), 6,4-6,8 (2H, m), 7,0-7,8 (5H, m), 8,70 (1H, t, J=6Hz).

## FREMSTILLING 2

En blanding af 2-amino-N-(3,4-dichlorbenzyl)benzamid (3,5 g) og phosphorpentasulfid (4,74 g) i dioxan (56 ml) blev omrørt ved stuetemperatur i 5 timer. Reaktionsblandingen blev holdt i vandigt natriumhydrogencarbonat og ekstraheret med ethylacetat. Ekstrakten blev vasket med vand og tørret. Afdampning af opløsningsmidlet gav en remanens, som blev chromatograferet på silicagel. Eluering med chloroform efterfulgt af omkrystallisation af isopropylether gav 2-amino-N-(3,4-dichlorbenzyl)benzencarbothioamid (1,56 g), smeltepunkt 89-91°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 3370, 1605 \text{ cm}^{-1}$ .

## FREMSTILLING 3

1) Til en opløsning af 3,4-dichlorbenzylamin (3,97 g) og triethylamin (3,5 ml) i chloroform (80 ml) blev under omrøring sat en opløsning af 2-nitrobenzensulfonylchlorid (5 g) i chloroform (20 ml) ved 0°C, og  
5 blandingen blev omrørt i 30 minutter ved den nævnte temperatur. Reaktionsblandingen blev vasket successivt med fortyndet saltsyre og vand og derpå tørret. Afdampning af opløsningsmidlet gav N-(3,4-dichlorbenzyl)-2-nitrobenzensulfonamid (6,87 g).

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 3300, 1530, 1160 \text{ cm}^{-1}$ .  
10 NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 4,23 (2H, d, J=5Hz), 7,15-8,03 (7H, m), 8,67 (1H, t, J=5Hz).

Den følgende forbindelse blev i hovedsagen opnået på samme måde som beskrevet i forbindelse med fremstilling 3-1).

2) N-(4-Brom-2-fluorbenzyl)-3-methoxy-2-nitrobenzamid

15 IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 3300, 1640, 1610 \text{ cm}^{-1}$ .  
NMR-Spektrum (DMSO):  $\delta$  (ppm) = 3,95 (3H, s), 4,39 (2H, d, J=6Hz), 7,13-7,63 (6H, m), 9,22 (1H, t, J=6Hz).

## FREMSTILLING 4

1) En blanding af N-(3,4-dichlorbenzyl)-2-nitrobenzensulfonamid (4 g)  
20 og jern (2 g) i eddikesyre (30 ml) blev omrørt ved 100°C i 45 minutter. Efter afkøling blev jernet frafiltreret. Filtratet blev gjort basisk med fortyndet vandigt natriumhydroxid og ekstraheret med ethylacetat. Ekstrakten blev vasket med vand, tørret og inddampet. Omkrystallisation af ethylether gav 2-amino-N-(3,4-dichlorbenzyl)ben-  
25 zensulfonamid (3,40 g).

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 3500, 3380, 3290, 1615 \text{ cm}^{-1}$ .  
NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 3,99 (2H, s), 5,88 (2H, bred s), 6,44-7,54 (7H, m), 8,12 (1H, bred s).

Den følgende forbindelse blev i hovedsagen opnået på samme måde som beskrevet i forbindelse med fremstilling 4-1).

2) 2-Amino-N-(4-brom-2-fluorbenzyl)-3-methoxybenzamid

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 3500, 3380, 3300, 1630, 1600 \text{ cm}^{-1}$ .

5 NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 3,82 (3H, s), 4,43 (2H, d, J=6Hz), 6,12 (2H, bred s), 6,52-7,57 (6H, m), 8,72 (1H, t, J=6Hz).

FREMSTILLING 5

1) En blanding af 2-amino-N-3,4-dichlorbenzylbenzamid (0,295 g) og N,N'-carbonyldiimidazol (0,18 g) i benzen (3 ml) blev kogt under  
10 tilbagesvaling i 15 minutter. Efter afkøling blev de dannede krystaller opsamlet og vasket med ethanol, hvilket gav 3-(3,4-dichlorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin (0,25 g), smeltepunkt 274-275°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1710, 1660 \text{ cm}^{-1}$ .

15 NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 5,07 (2H, s), 7,10-8,07 (7H, m), 11,50 (1H, bred s).

De følgende forbindelser blev i hovedsagen opnået på samme måde som beskrevet i forbindelse med fremstilling 5-1).

2) 3-(4-Brom-2-fluorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin,  
20 smeltepunkt 251-252°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1720, 1660 \text{ cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 5,15 (2H, s), 8,70-8,0 (7H, m), 11,50 (1H, bred s).

3) 3-(3,4-Dichlorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxo-4-thioquinazolin,  
25 smeltepunkt 287-288°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1690, 1590 \text{ cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 5,73 (2H, s), 7,13-8,50 (7H, m),  
12,03 (1H, bred s).

4) 2-(3,4-Dichlorbenzyl)-3,4-dihydro-3-oxo-2H-1,2,4-benzothiadiazin-  
1,1-dioxid

5 IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1695, 1600 \text{ cm}^{-1}$ .  
NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 5,00 (2H, s), 7,18-7,95 (7H, m),  
11,53 (1H, bred s).

5) 3-(4-Brom-2-fluorbenzyl)-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxo-  
quinazolin.

10 IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1720, 1660 \text{ cm}^{-1}$ .

#### FREMSTILLING 6

1) En blanding af 2-aminobenzamid (100 g), ethylbromacetat (97,74 ml)  
og kaliumcarbonat (253,78 g) i N,N-dimethylformamid (400 ml) blev om-  
rørt ved 60°C i 4,5 timer. Efter afkøling blev reaktionsblandingen  
15 hældt i isvand (2 liter), og de dannede krystaller blev opsamlet ved  
filtrering. Det således opnåede produkt blev oprenset ved omkrystal-  
lisation af ethanol, hvilket gav ethyl N-(2-carbamoylphenyl)aminoace-  
tat (123,93 g), smeltepunkt 147-148°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 3380, 3180, 1740, 1635, 1615 \text{ cm}^{-1}$ .  
20 NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,22 (3H, t, J=7Hz), 4,02 (2H, s),  
4,14 (2H, q, J=7Hz), 6,48-6,68 (2H, m), 7,11-7,68 (4H, m).

De følgende forbindelser blev i hovedsagen opnået på samme måde som  
beskrevet i forbindelse med fremstilling 6-1).

2) Ethyl N-(2-carbamoyl-5-methoxyphenyl)aminoacetat.

25 IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 3420, 3390, 3320, 3240, 1725, 1655,$   
1625  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,20 (3H, t, J=7Hz), 3,73 (3H, s), 4,00 (2H, d, J=5Hz), 4,12 (2H, q, J=7Hz), 6,00 (1H, dd, J=2, 8Hz), 6,22 (1H, d, J=2Hz), 7,23 (2H, bred s), 7,57 (1H, d, J=8Hz), 8,73 (1H, t, J=5Hz).

- 5 3) Ethyl N-(2-carbamoyl-4-methoxyphenyl)aminoacetat, smeltepunkt 108-110°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 3375, 3200, 1720, 1645, 1600, 1510  $\text{cm}^{-1}$ .

- NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,20 (3H, t, J=7Hz), 3,73 (3H, s), 3,92-4,28 (4H, m), 6,53 (1H, d, J=6Hz), 6,97 (1H, dd, J=2, 6Hz), 7,23 (1H, d, J=2Hz), 7,98 (2H, m).
- 10

4) Ethyl N-(2-carbamoyl-5-chlorphenyl)aminoacetat.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 3420, 1730, 1670, 1645, 1610  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,22 (3H, t, J=7Hz), 4,14 (2H, q, J=7Hz), 4,08 (1H, d, J=9Hz), 4,82 (1H, d, J=9Hz), 6,50-8,60 (6H, m).

- 15 5) Ethyl N-(2-carbamoyl-4-chlorphenyl)aminoacetat, smeltepunkt 139-140°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 3400, 3225, 1720, 1650, 1615  $\text{cm}^{-1}$ .

- NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,28 (3H, t, J=7Hz), 3,93 (2H, d, J=6Hz), 4,23 (2H, q, J=7Hz), 6,05 (2H, bred s), 6,47 (1H, d, J=9Hz), 7,24 (1H, dd, J=2, 9Hz), 7,40 (1H, d, J=2Hz), 8,17 (1H, t, J=6Hz).
- 20

6) Ethyl N-(2-carbamoyl-3-chlorphenyl)aminoacetat, smeltepunkt 151-154°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 3370, 3180, 1750, 1645, 1615  $\text{cm}^{-1}$ .

- 7) Ethyl N-(2-carbamoyl-3-methoxyphenyl)aminoacetat, smeltepunkt 138-140°C.
- 25

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 3425, 3310, 3180, 1735, 1630, 1605, 1590  $\text{cm}^{-1}$ .

## FREMSTILLING 7

- 1) En blanding af ethyl N-(2-carbamoylphenyl)aminoacetat (54 g) og N,N'-carbonyldiimidazol (78,8 g) blev omrørt ved 130°C i 40 minutter. Efter afkøling blev krystallerne opsamlet ved filtrering og vasket med ethanol, hvilket gav ethyl 2-(1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl)acetat (54,96 g), smeltepunkt 249-250°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 3170, 3050, 1740, 1705, 1685, 1605 \text{ cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1,24 (3H, t, J=7Hz), 4,16 (2H, q, J=7Hz), 4,91 (2H, s), 7,13-8,10 (4H, m).

- 10 De følgende forbindelser blev i hovedsagen opnået på samme måde som beskrevet i forbindelse med fremstilling 7-1).

2) Ethyl 2-(1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2,4-dioxoquinazolin-1-yl)-acetat

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 3150, 1730, 1710, 1695, 1610 \text{ cm}^{-1}$ .

- 15 NMR-Spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1,22 (3H, t, J=7Hz), 3,87 (3H, s), 4,18 (2H, q, J=7Hz), 4,92 (2H, s), 6,77 (1H, dd, J=2, 8Hz), 6,93 (1H, d, J=2Hz), 7,97 (1H, d, J=8Hz).

3) Ethyl 2-(1,2,3,4-tetrahydro-6-methoxy-2,4-dioxoquinazolin-1-yl)-acetat, smeltepunkt 260-261°C.

- 20 IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 3175, 3050, 1740, 1705, 1670, 1480 \text{ cm}^{-1}$ .  
NMR-Spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1,22 (3H, t, J=7Hz), 3,83 (3H, s), 4,20 (2H, q, J=7Hz), 4,88 (2H, s), 7,32 (2H, m), 7,47 (1H, m), 11,73 (1H, bred s).

- 25 4) Ethyl 2-(6-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl)acetat, smeltepunkt 251-252°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1735, 1700 \text{ (sh)}, 1690, 1610 \text{ cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1,60 (3H, t, J=7Hz), 4,15 (2H, q,

$J=7\text{Hz}$ ), 4,90 (2H, s), 7,42 (1H, d,  $J=9\text{Hz}$ ), 7,78 (1H, dd,  $J=3, 9\text{Hz}$ ), 7,95 (1H, d,  $J=3\text{Hz}$ ), 11,90 (1H, bred s).

5) Ethyl 2-(5-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl)acetat, smeltepunkt 233-235°C.

5 IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\text{max}} = 1735, 1720, 1690, 1590, 1580 \text{ cm}^{-1}$ .

6) Ethyl 2-(1,2,3,4-tetrahydro-5-methoxy-2,4-dioxoquinazolin-1-yl)acetat, smeltepunkt 258-260°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\text{max}} = 3175, 1740, 1700, 1680, 1600, 1590$  (skulder)  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 10 FREMSTILLING 8

Ethyl N-(2-carbamoyl-5-chlorphenyl)aminoacetat (357 g) og N,N'-carbonyldiimidazol (451 g) blev opløst i 1,4-dioxan (1,5 #), og 1,4-dioxan blev koncentreret til ca. 0,5 # ved destillation. Den dannede blanding blev omrørt ved 150°C i 30 minutter. Efter afkøling blev de  
15 præcipiterede krystaller opsamlet ved filtrering og vasket med ethanol, hvilket gav ethyl 2-(7-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl)acetat (353 g).

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\text{max}} = 3200, 3070, 1740, 1710, 1690, 1605, 1580 \text{ cm}^{-1}$ .

20 NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,23 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 4,18 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 4,92 (2H, s), 7,32 (1H, dd,  $J=2, 8\text{Hz}$ ), 7,55 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 8,00 (1H, d,  $J=8\text{Hz}$ ).

#### FREMSTILLING 9

En blanding af 2-benzyloxycarbonylamino-4-chlorbenzoesyre (564 g) og  
25 phosphortribromid (1,5 kg) i diethylether (9 #) blev kogt under tilbagesvaling i 40 timer og henstod ved stuetemperatur i 5 dage. De dannede præcipitater blev opsamlet ved filtrering og vasket succes-

sivt med diethylether (5 #) og ethanol (3 #), hvilket gav 7-chlor-2H-3,1-benzoxazin-2,4(1H)dion (335 g), smeltepunkt 282-283°C (sønderdeling).

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 3175, 1740$  (bred), 1710, 1615  $\text{cm}^{-1}$ .

- 5 NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 7,15 (1H, d, J=1,5Hz), 7,30 (1H, dd, J=1,5, 5Hz), 7,93 (1H, d, J=5Hz), 11,83 (1H, s).

#### FREMSTILLING 10

Til en suspension af 4,6-dichlorindolin-2,3-dion (5,95 g) i eddikesyre (95 ml) blev under omrøring sat chromtrioxid (16 g) over en  
10 periode på 15 minutter ved 60°C, og blandingen blev omrørt ved 70-75°C i 1 time. Efter afkøling blev reaktionsblandingen holdt i vand (360 ml), og de dannede præcipitater blev opsamlet ved filtrering. Filtratet blev ekstraheret med ethylacetat. Ekstrakten blev vasket  
15 med vand og tørret. Fjernelse af opløsningsmidlet gav en remanens, som blev forenet med præcipitaterne. Omkrystallisation af isopropylether gav 5,7-dichlor-2H-3,1-benzoxazin-2,4(1H)dion (2,85 g), smeltepunkt 267-268°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 3225, 3200, 3100, 3075, 1790, 1775, 1705, 1610, 1585$   $\text{cm}^{-1}$ .

- 20 NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 7,09 (1H, d, J=1,2Hz), 7,48 (1H, d, J=1,2Hz).

#### FREMSTILLING 11

En blanding af 7-chlor-2H-3,1-benzoxazin-2,4(1H)dion (18,4 g) og 4-brom-2-fluorbenzylamin (26 g) i tetrahydrofuran (200 ml) blev kogt  
25 under tilbagesvaling i 15 minutter. Efter afkøling blev tetrahydrofuran afdampet, hvilket gav en remanens. Omkrystallisation af isopropylether gav 2-amino-N-(4-brom-2-fluorbenzyl)-4-chlorbenzamid (26,6 g), smeltepunkt 119,5°C.



IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 3460, 3350, 3260, 1625, 1605 \text{ cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 4,4 (2H, d, J=5,6Hz), 6,5-6,8 (4H, m), 7,3-7,6 (4H, m), 8,8 (1H, t, J=5,6Hz).

#### FREMSTILLING 12

- 5 1) Til en opløsning af 4-brom-2-fluorbenzylamin (2,3 g) og triethylamin (1,55 ml) i chloroform (40 ml) blev dråbevis under omrøring sat en opløsning af 4-brom-2-nitrobenzoylchlorid (2,69 g) i chloroform (10 ml) ved 0°C, og blandingen blev omrørt ved den nævnte temperatur i 1 time. Reaktionsblandingen blev vasket successivt med fortyndet  
10 vandig saltsyre og vand og derpå tørret. Afdampning af opløsningsmidlet efterfulgt af omkrystallisation af diethylether gav 4-brom-2-fluorbenzyl)-2-nitrobenzamid (3,60 g), smeltepunkt 192-193°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 3275, 1650, 1605, 1555, 1535, 1485 \text{ cm}^{-1}$ .

- 15 NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 4,42 (2H, d, J=5,7Hz), 7,39-7,62 (4H, m), 8,02 (1H, dd, J=1,9, 8,2Hz), 8,28 (1H, d, J=1,9Hz), 9,29 (1H, t, J=5,7Hz).

De følgende forbindelser blev i hovedsagen opnået på samme måde som beskrevet i forbindelse med fremstilling 12-1).

- 20 2) N-(4-Brom-2-fluorbenzyl)-4-iod-2-nitrobenzamid, smeltepunkt 204-205°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 3270, 1645, 1580, 1570, 1535, 1485 \text{ cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 4,42 (2H, d, J=6Hz), 7,34-7,58 (4H, m), 8,17 (1H, d, J=1,3, 8Hz), 8,36 (1H, d, J=1,3Hz), 9,26 (1H, t, J=5,8Hz).

- 25 3) N-(4-Brom-2-fluorbenzyl)-4-fluor-2-nitrobenzamid, smeltepunkt 157-159°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 3250, 1620, 1540, 1360 \text{ cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 4,62 (2H, d, J=5,9Hz), 6,24 (1H, bred s), 7,24-7,78 (6H, m).

4) N-(4-Brom-2-fluorbenzyl)-4-chlor-2-nitrobenzamid.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 3300, 1645, 1610, 1540, 1360 \text{ cm}^{-1}$ .

5) N-(4-Brom-2-fluorbenzyl)-3-chlor-2-nitrobenzamid, smeltempunkt 198-200°C.

5 IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 3260, 1635 \text{ cm}^{-1}$ .  
NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 4,43 (2H, d, J=6Hz), 7,23-8,07 (6H, m), 9,50 (1H, t, J=6Hz).

6) 4-Chlor-N-[4-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-2-nitrobenzamid, smeltempunkt 151-152°C.

10 IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 3260, 1640, 1600, 1550, 1530 \text{ cm}^{-1}$ .  
NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 4,55 (2H, d, J=6Hz), 7,52-8,08 (5H, m), 8,17 (1H, d, J=2Hz), 9,33 (1H, t, J=6Hz).

7) N-(4-Brom-2-fluorbenzyl)-2-nitro-4-(trifluormethyl)benzamid, smeltempunkt 174-175°C.

15 IR-Spektrum (rent):  $\nu_{\max} = 1640, 1530, 1400, 1360, 1320, 1120 \text{ cm}^{-1}$ .

8) 4-Fluor-N-(2-fluor-4-iodbenzyl)-2-nitrobenzamid.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 3250, 3050, 1640, 1620, 1605, 1535, 1360 \text{ cm}^{-1}$ .

20 NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 4,4 (2H, d, J=5,6Hz), 7,2 (1H, dd, J=8, 8Hz), 7,6-7,8 (5H, m), 8,0 (1H, dd, J=1,8, 8,6Hz), 9,3 (1H, t, J=5,6Hz).

9) N-(2-Fluor-4-iodbenzyl)-4-iod-2-nitrobenzamid, smeltempunkt 213-214°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 3270, 3080, 1650, 1540, 1360, 860 \text{ cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 9,29 (1H, t, J=5,8Hz), 8,36-7,18 (6H, m), 4,41 (2H, d, J=5,8Hz).

## FREMSTILLING 13

En blanding af 4-brom-2-nitrobenzoesyre (3,0 g) og N,N'-carbonyldi-  
imidazol (2,37 g) i tetrahydrofuran (30 ml) blev omrørt ved stuetem-  
peratur i 4 timer. Til denne blanding blev sat en opløsning af 2-  
fluor-4-iodbenzylamin (3,37 g) i tetrahydrofuran (10 ml), og den  
dannede blanding blev omrørt ved stuetemperatur natten over. Reak-  
tionsblandingen blev holdt i en blanding af ethylacetat og 0,5N salt-  
syre. Den organiske fase blev fraskilt, successivt vasket med vand,  
vandigt natriumhydrogencarbonat, vand og mættet vandigt natriumchlo-  
rid og tørret over magnesiumsulfat. Opløsningsmidlet blev fjernet  
under vakuum, og den krystallinske remanens blev omkrystalliseret af  
en blanding af ethylacetat og hexan, hvilket gav 4-brom-N-(2-fluor-  
4-iodbenzyl)-2-nitrobenzamid (4,88 g), smeltepunkt 139-140°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 3260, 1645 \text{ cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 4,43 (2H, d, J=5,6Hz), 7,23 (1H, t, J=8Hz), 7,58-7,67 (3H, m), 8,03 (1H, dd, J=2,8Hz), 8,28 (1H, d, J=2Hz), 9,28 (1H, t, J=5,5Hz).

## 20 FREMSTILLING 14

1) En blanding af 4-brom-N-(4-brom-2-fluorbenzyl)-2-nitrobenzamid  
(3,4 g) og jern (1,45 g) i eddikesyre (66 ml) blev omrørt ved 100°C i  
30 minutter. Efter afkøling blev jernet frafiltreret. Filtratet blev  
inddampet, hvilket gav en remanens, som blev gjort basisk med vandigt  
1N natriumhydroxid og ekstraheret med ethylacetat. Ekstrakten blev  
vasket med vand og tørret. Fjernelse af opløsningsmidlet gav 2-amino-  
4-brom-N-(4-brom-2-fluorbenzyl)benzamid (3,10 g), smeltepunkt 143-  
144°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 3460, 3350, 3260, 1630, 1610, 1580, 1535,$   
1485  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 4,39 (2H, d, J=6Hz), 6,64 (1H, d, J=1,5Hz), 6,68 (2H, s), 6,92 (1H, d, J=1,5Hz), 7,25-7,54 (4H, m), 8,85 (1H, t, J=5,8Hz).

De følgende forbindelser blev i hovedsagen opnået på samme måde som beskrevet i forbindelse med fremstilling 14-1).

2) 2-Amino-N-(4-brom-2-fluorbenzyl)-4-iodbenzamid, smeltepunkt 180°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 3450, 3350, 3275, 1635, 1605, 1570, 1535  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 4,39 (2H, d, J=6Hz), 6,58 (2H, s), 6,84 (1H, d, J=8Hz), 7,13 (1H, s), 7,25-7,54 (4H, m), 8,84 (1H, t, J=6Hz).

3) 2-Amino-N-(4-brom-2-fluorbenzyl)-4-chlorbenzamid.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 3460, 3350, 3260, 1625, 1605  $\text{cm}^{-1}$ .

4) 2-Amino-N-(4-brom-2-fluorbenzyl)-3-chlorbenzamid, smeltepunkt 170-171°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 3480, 3375, 3290, 1625, 1605  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 4,43 (2H, d, J=6Hz), 6,50 (2H, bred s), 6,57-7,70 (6H, m), 8,97 (1H, t, J=6Hz).

5) 2-Amino-4-chlor-N-[4-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]benzamid, smeltepunkt 122-125°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 3450, 3300, 1630, 1580, 1525, 1480  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 4,48 (2H, d, J=6Hz), 6,43-6,93 (4H, m), 7,47-7,90 (4H, m), 8,87 (1H, t, J=6Hz).

6) 2-Amino-4-brom-N-(2-fluor-4-iodbenzyl)benzamid, smeltepunkt 111-112°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 3400, 3300, 3270, 1630  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 4,43 (2H, d,  $J=5,5\text{Hz}$ ), 7,24 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7,57-7,67 (3H, m), 8,16 (1H, dd,  $J=2,8\text{Hz}$ ), 8,28 (1H, d,  $J=2\text{Hz}$ ), 9,28 (1H, t,  $J=5,5\text{Hz}$ ).

7) 2-Amino-4-fluor-N-(2-fluor-4-iodbenzyl)benzamid.

- 5 IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\text{max}}$  = 3460, 3350, 3260, 1630, 1600  $\text{cm}^{-1}$ .  
 NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 4,4 (2H, d,  $J=5,5\text{Hz}$ ), 6,3-6,5 (2H, m), 6,8 (2H, s), 7,1 (1H, dd,  $J=8, 8\text{Hz}$ ), 7,5-7,7 (3H, m), 8,8 (1H, t,  $J=5,5\text{Hz}$ ).

#### FREMSTILLING 15

- 10 1) En opløsning af N-(4-brom-2-fluorbenzyl)-4-fluor-2-nitrobenzamid (4,79 g) og stannochlorid (12,24 g) i ethanol (26 ml) blev omrørt ved 70-80°C i 30 minutter under en nitrogenatmosfære. Efter afkøling blev reaktionsblandingen holdt i iskoldt vand og neutraliseret med vandigt mættet natriumhydrogencarbonat. De dannede præcipitater blev frafiltreret og vasket med ethylacetat. Filtratet blev ekstraheret med  
 15 ethylacetat, og ekstrakten blev vasket med vand og tørret. Fjernelse af opløsningsmidlet gav 2-amino-N-(4-brom-2-fluorbenzyl)-4-fluorbenzamid (3,58 g), smeltepunkt 120-121°C.

- IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\text{max}}$  = 3250, 1610, 1520, 1360  $\text{cm}^{-1}$ .  
 20 NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 4,41 (2H, d,  $J=5,6\text{Hz}$ ); 6,33 (1H, t,  $J=8,3\text{Hz}$ ), 6,47 (1H, d,  $J=8,3\text{Hz}$ ), 6,78 (2H, s), 7,67-7,27 (4H, m), 8,78 (1H, t,  $J=5,6\text{Hz}$ ).

De følgende forbindelser blev i hovedsagen opnået på samme måde som beskrevet i forbindelse med fremstilling 15-1).

- 25 2) 2-Amino-N-(4-brom-2-fluorbenzyl)-4-(trifluormethyl)benzamid, smeltepunkt 174-175°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\text{max}}$  = 1640, 1590, 1530, 1370  $\text{cm}^{-1}$ .

3) 2-Amino-N-(2-fluor-4-iodbenzyl)-4-iodbenzamid, smeltepunkt 178-179°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 3470, 3150, 3260, 1630, 1600, 1570, 1530, 1300, 860, 720  $\text{cm}^{-1}$ .

5 NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 4,44 (2H, d, J=5,5Hz), 6,65-7,70 (6H, m), 8,89 (1H, t, J=5,5Hz)

#### FREMSTILLING 16

1) 2-Amino-4-brom-N-(4-brom-2-fluorbenzyl)benzamid (2,90 g) og N,N'-carbonyldiimidazol (4,68 g) blev opløst i dioxan (50 ml). Opløsningen  
10 blev indampet, hvilket gav en remanens, som blev omrørt ved 150°C i 30 minutter. Efter afkøling blev præcipitaterne opsamlet ved filtrering og vasket med ethanol, hvilket gav 7-brom-3-(4-brom-2-fluorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin (2,92 g), smeltepunkt >280°C.

15 IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1720, 1660, 1610, 1595, 1580, 1485  $\text{cm}^{-1}$ .  
NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 5,07 (2H, s), 7,19-7,86 (6H, m)

De følgende forbindelser blev i hovedsagen opnået på samme måde som beskrevet i forbindelse med fremstilling 16-1).

2) 3-(4-Brom-2-fluorbenzyl)-7-iod-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin, smeltepunkt >280°C.  
20

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1715, 1660, 1605, 1590, 1580, 1485  $\text{cm}^{-1}$ .  
NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 5,06 (2H, s), 7,16 (1H, dd, J=8, 8Hz), 7,32 (1H, d, J=8Hz), 7,51-7,59 (3H, m), 7,66 (1H, d, J=8Hz).

3) 3-(4-Brom-2-fluorbenzyl)-7-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin, smeltepunkt 250-251°C.  
25

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1720, 1660, 1600, 1360  $\text{cm}^{-1}$ .  
NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 5,08 (2H, s), 7,57-6,93 (5H, m), 8,01 (1H, dd, J=6, 7Hz).

4) 3-(4-Brom-2-fluorbenzyl)-7-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxo-quinazolin, smeltepunkt  $>280^{\circ}\text{C}$ .

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\text{max}} = 3200, 3060, 1720, 1660, 1615, 1600, 1580 \text{ cm}^{-1}$ .

5 NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 5,1 (2H, s), 7,2-7,3 (4H, m), 7,5 (1H, d, J=8Hz), 7,9 (1H, d, J=8Hz).

5) 3-(4-Brom-2-fluorbenzyl)-8-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxo-quinazolin, smeltepunkt  $288-290^{\circ}\text{C}$ .

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\text{max}} = 1715, 1660, 1610 \text{ cm}^{-1}$ .

10 NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 5,10 (2H, s), 7,10-8,00 (6H, m).

6) 7-Chlor-3-[4-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl]-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin, smeltepunkt  $239^{\circ}\text{C}$ .

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\text{max}} = 1720, 1700, 1630 \text{ cm}^{-1}$ .

15 NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 5,15 (2H, s), 7,07-7,40 (2H, m), 7,53-8,13 (4H, m).

7) 3-(4-Brom-2-fluorbenzyl)-7-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin, smeltepunkt  $260-261^{\circ}\text{C}$ .

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\text{max}} = 1720, 1660, 1600, 1380, 1360, 1170, 1130 \text{ cm}^{-1}$ .

## 20 FREMSTILLING 17

1) En blanding af 2-amino-4-brom-N-(2-fluor-4-iodbenzyl)benzamid (3,80 g), N,N'-carbonyldiimidazol (5,5 g) og 1,4-dioxan (30 ml) blev tilbagesvalet i 2 timer. De dannede krystaller blev opsamlet ved filtrering, vasket med 1,4-dioxan og tørret over phosphorpentoxid, hvilket gav 7-brom-3-(2-fluor-4-iodbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin (2,85 g), smeltepunkt  $303-304^{\circ}\text{C}$ .

25

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1715, 1655 \text{ cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 5,05 (2H, s), 7,00 (1H, t, J=8Hz), 7,37 (2H, s), 7,46 (1H, t, J=8Hz), 7,63 (1H, d, J=9Hz), 7,85 (1H, d, J=9Hz).

- 5 De følgende forbindelser blev i hovedsagen opnået på samme måde som beskrevet i forbindelse med fremstilling 17-1).

2) 7-Fluor-3-(2-fluor-4-iodbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1720, 1660, 1620, 1610, 1600 \text{ cm}^{-1}$ .

- 10 NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 5,1 (2H, s), 6,9-7,1 (3H, m), 7,5 (1H, dd, J=1,4, 8,1Hz), 7,6 (1H, dd, J=1,6, 9,7Hz), 8,0 (1H, dd, J=6,2, 8,8Hz).

3) 3-(2-Fluor-4-iodbenzyl)-7-iod-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin, smeltepunkt 320-322°C.

- 15 IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 3470, 3360, 3270, 1720, 1660, 1600, 1480, 960, 860, 760 \text{ cm}^{-1}$ .  
NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 5,0 (2H, s), 7,0 (1H, t, J=8Hz), 7,45-7,68 (5H, m).

#### FREMSTILLING 18

- 20 1) Ethyl N-(2-carbamoyl-4,5-dichlorphenyl)aminoacetat (4,6 g) og N,N'-carbonyldimidazol (5,12 g) blev opløst i dioxan (50 ml). Opløsningen blev indampet, hvilket gav en remanens, som blev omrørt ved 140°C i 30 minutter. Efter afkøling blev præcipitaterne opsamlet ved filtrering og vasket med ethanol, hvilket gav ethyl 2-(6,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl)acetat (4,40 g),  
25 smeltepunkt >280°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1735, 1720, 1690, 1605, 1570 \text{ cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,22 (3H, t, J=7Hz), 4,17 (2H, q, J=7Hz), 4,90 (2H, s), 7,86 (1H, s), 8,11 (1H, s).



De følgende forbindelser blev i hovedsagen opnået på samme måde som beskrevet i forbindelse med fremstilling 18-1).

2) Ethyl 2-(5,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-diozoquinazolin-1-yl)-acetat, smeltepunkt 244-247°C.

- 5 IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1750, 1740 (skulder), 1710, 1690, 1590, 1565  $\text{cm}^{-1}$ .  
 NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,22 (3H, t, J=7Hz), 4,18 (2H, q, J=7Hz), 4,92 (2H, s), 7,49 (1H, s), 7,57 (1H, s), 11,89 (1H, s).

#### FREMSTILLING 19

- 10 1) Til en opløsning af 7-chlor-2H-3,1-benzoxazin-2,4(1H)-dion (330 g) i N,N-dimethylformamid (3,3 #) blev sat natriumhydrid (60%'s i mineralolie, 86,8 g) ved en temperatur under 20°C, og blandingen blev omrørt ved 5°C i 30 minutter. Til denne opløsning blev der sat ethylbromacetat (222 ml) ved 10°C over en 30 minutters periode, og den  
 15 dannede blanding blev omrørt ved stuetemperatur i 1,5 time. Til denne reaktionsblanding blev sat 28% vandig ammoniak (696 ml) ved en temperatur under 10°C, og den dannede blanding blev omrørt ved 5°C i 20 minutter. Blandingen blev hældt i 1N saltsyre (16,5 #). Præcipitaterne blev opsamlet ved filtrering og vasket successivt med vand (3 gan-  
 20 ge) og diethylether, hvilket gav ethyl N-(2-carbamoyl-5-chlorphenyl)aminoacetat (360 g), smeltepunkt 157-155°C.

- IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 3400, 1725, 1650, 1610  $\text{cm}^{-1}$ .  
 NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,20 (3H, t, J=4,5Hz), 4,05 (2H, d, J=4Hz), 4,15 (2H, q, J=4,5Hz), 6,58 (1H, d, J=1,5Hz), 6,62 (1H, dd, J=1,5, 6Hz), 7,63 (1H, d, J=6Hz), 7,7 (2H, bred), 8,67 (1H, d, J=4Hz).
- 25

De følgende forbindelser blev i hovedsagen opnået på samme måde som beskrevet i forbindelse med fremstilling 19-1).

2) Ethyl N-(2-carbamoyl-4,5-dichlorphenyl)aminoacetat, smeltepunkt 181°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 3400, 3360, 3225, 1720, 1655, 1620, 1570, 1505 \text{ cm}^{-1}$ .

5 NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,21 (3H, t, J=7Hz), 4,09 (2H, d, J=5,5Hz), 4,15 (2H, q, J=7Hz), 6,80 (1H, s), 7,86 (1H, s), 8,58 (1H, t, J=5,5Hz).

3) Ethyl N-(2-carbamoyl-3,5-dichlorphenyl)aminoacetat, smeltepunkt 171-173°C.

10 IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 3400$  (skulder), 3375, 3200, 1750, 1645, 1615, 1585, 1565  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,21 (3H, t, J=7Hz), 3,99 (2H, d, J=5,5Hz), 4,14 (2H, q, J=7Hz), 5,87 (1H, t, J=5,5Hz), 6,53 (1H, s), 6,78 (1H, s), 7,80 (1H, s), 7,98 (1H, s).

## 15 FREMSTILLING 20

1) En blanding af 2-amino-N-benzylbenzamid (400 mg), ethylbromacetat (295 mg) og kaliumcarbonat (244 mg) i N,N-dimethylformamid (10 ml) blev omrørt ved 100°C i 17 timer. Efter afkøling blev reaktionsblandingen holdt i iskoldt vand og ekstraheret med diethylether. Eks-  
20 trakten blev vasket med vand og tørret. Fjernelse af opløsningsmidlet gav en remanens, som blev chromatograferet på silicagel. Eluering med chloroform gav ethyl 2-[2-(N-benzylcarbamoyl)anilino]acetat (137 mg).

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1735, 1630 \text{ cm}^{-1}$ .

25 NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 3,25 (3H, t, J=7Hz), 3,95 (2H, d, J=5Hz), 4,20 (2H, q, J=7Hz), 4,60 (2H, d, J=5Hz), 6,60 (2H, d, J=8Hz), 7,10-7,50 (9H, m), 8,00 (1H, bred s).

De følgende forbindelser blev i hovedsagen opnået på samme måde som beskrevet i forbindelse med fremstilling 20-1).

2) Ethyl 2-[2-(N-(3,4-dichlorbenzyl)carbamoyl)anilino]acetat.

#### FREMSTILLING 21

En blanding af ethyl 2-[2-(N-(3,4-dichlorbenzyl)carbamoyl)anilino]-acetat (16,3 g), phosphorpentasulfid (19,0 g) og 1,4-dioxan (320 ml) blev tilbagesvalet i 1 time. Reaktionsblandingen blev filtreret, og filtratet blev koncentreret under vakuum. Remanensen blev chromatograferet på silicagel (300 g) under eluering med chloroform, hvilket gav ethyl 2-[2-(N-(3,4-dichlorbenzyl)thiocarbamoyl)anilino]acetat (13,72 g).

10 IR-Spektrum ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu_{\text{max}} = 3400, 1740 \text{ cm}^{-1}$ .  
NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,29 (3H, t, J=7Hz), 3,83 (2H, s), 4,22 (2H, q, J=7Hz), 4,96 (2H, d, J=5,5Hz), 6,47 (1H, d, J=8Hz), 6,67 (1H, dt, J=1,8Hz), 7,12-7,29 (3H, m), 7,42-7,51 (2H, m), 8,23 (1H, t, J=5,5Hz).

#### 15 EKSEMPEL 1

1) Til en suspension af 3-(3,4-dichlorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin (1 g) i N,N-dimethylformamid (15 ml) blev under omrøring sat natriumhydrid (60%'s i mineralolie, 0,17 g) ved  $0^\circ\text{C}$ , og blandingen blev omrørt i 15 minutter ved den nævnte temperatur. Til denne blanding blev sat ethylbromacetat (0,45 ml), og blandingen blev omrørt i 1 time ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen blev hældt i fortyndet saltsyre og ekstraheret med ethylacetat. Ekstrakten blev vasket med saltopløsning, tørret og inddampet, hvilket gav en remanens. Det således opnåede produkt blev oprenset ved omkrystallisation af isopropylether, hvilket gav ethyl 2-[3-(3,4-dichlorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat (1,21 g), smeltepunkt  $121-122^\circ\text{C}$ .

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\text{max}} = 1725, 1700, 1665, 1605 \text{ cm}^{-1}$ .

De følgende forbindelser blev i hovedsagen opnået på samme måde som beskrevet i forbindelse med eksempel 1-1).

- 2) Ethyl 2-[3-(4-brom-2-fluorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltepunkt 153-154°C.
- 5 IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1735, 1715, 1665, 1605 \text{ cm}^{-1}$ .  
NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,15 (3H, t, J=7Hz), 4,15 (2H, q, J=7Hz), 4,97 (2H, s), 5,15 (2H, s), 7,0-8,2 (7H, m).
- 3) Ethyl 2-[3-benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat
- 10 IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1740, 1700, 1660, 1650 \text{ cm}^{-1}$ .  
NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,30 (3H, t, J=7Hz), 3,32 (2H, s), 4,25 (2H, q, J=7Hz), 5,10 (2H, d, J=10Hz), 7,30-8,30 (9H, m).
- 4) Ethyl 2-[3-(3,4-dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat
- 15 IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1740, 1710, 1665, 1605 \text{ cm}^{-1}$ .  
NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,23 (3H, t, J=7Hz), 4,18 (2H, q, J=7Hz), 4,97 (2H, s), 7,18-8,15 (7H, m).
- 5) Ethyl 2-[3-(3,4-dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]propionat, smeltepunkt 130-131°C.
- 20 IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1735, 1700, 1655, 1605 \text{ cm}^{-1}$ .
- 6) Ethyl 2-[3-(3,4-dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxo-4-thioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltepunkt 157-158°C.
- IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1740, 1690, 1605, 1590 \text{ cm}^{-1}$ .  
NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1,27 (3H, t, J=7Hz), 4,25 (2H, q, J=7Hz), 4,90 (2H, s), 5,85 (2H, s), 6,87-8,85 (7H, m).
- 25 7) Ethyl 2-[2-(3,4-dichlorbenzyl)-3,4-dihydro-3-oxo-2H-1,2,4-benzothiazin-4-yl]acetat-1,1-dioxid

IR-Spektrum ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu_{\text{max}} = 1740, 1690, 1600 \text{ cm}^{-1}$ .

8) Ethyl 2-[3-(4-brom-2-fluorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-8-methoxy-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\text{max}} = 1755, 1745, 1700, 1660, 1600 \text{ cm}^{-1}$ .

5 NMR-Spektrum ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,22 (3H, t,  $J=7\text{Hz}$ ), 3,83 (3H, s), 4,18 (2H, q,  $J=7\text{Hz}$ ), 5,03 (2H, s), 5,17 (2H, s), 7,00-7,80 (6H, m).

9) Ethyl 2-[3-(4-chlorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltempunkt  $137^\circ\text{C}$ .

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\text{max}} = 1730, 1700, 1670, 1605, 1480 \text{ cm}^{-1}$ .

10 10) Ethyl 2-[3-(2,6-dichlorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltempunkt  $182-183^\circ\text{C}$ .

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\text{max}} = 1745, 1720, 1680, 1610, 1480 \text{ cm}^{-1}$ .

11) Ethyl 2-[3-(3,5-dichlorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltempunkt  $122-123^\circ\text{C}$ .

15 IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\text{max}} = 1730, 1700, 1660, 1600, 1570, 1480 \text{ cm}^{-1}$ .

12) Ethyl 2-[3-(2,4-dichlorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\text{max}} = 1730, 1710, 1660, 1610 \text{ cm}^{-1}$ .

20 13) Ethyl 2-[3-(2,5-dichlorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\text{max}} = 1740, 1705, 1660, 1605 \text{ cm}^{-1}$ .

14) Ethyl 2-[1,2,3,4-tetrahydro-3-(4-methoxybenzyl)-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltempunkt  $135^\circ\text{C}$ .

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1730, 1700, 1660, 1600, 1480 \text{ cm}^{-1}$ .

15) Ethyl 2-[1,2,3,4-tetrahydro-3-(1-naphthylmethyl)-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltempunkt 164-167°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1745, 1700, 1660, 1605 \text{ cm}^{-1}$ .

5 17) Ethyl 2-[3-(4-brom-2-fluorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1740, 1690, 1650, 1610 \text{ cm}^{-1}$ .

18) Ethyl 2-[3-(4-brom-2-fluorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-methoxy-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltempunkt 160-160,5°C.

10 IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1725, 1700, 1655, 1500, 1480 \text{ cm}^{-1}$ .

19) Ethyl 2-[3-(4-brom-2-fluorbenzyl)-6-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltempunkt 146-147°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1730, 1710, 1675, 1610 \text{ cm}^{-1}$ .

15 20) Ethyl 2-[3-(2-fluor-4-iodbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltempunkt 157°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1750, 1705, 1670, 1610, 1480 \text{ cm}^{-1}$ .

21) Ethyl 2-[3-(4-chlor-2-fluorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltempunkt 144-145°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1730, 1705, 1660, 1610, 1480 \text{ cm}^{-1}$ .

20 22) Ethyl 2-[3-(4-brom-3-chlorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltempunkt 128-129°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1735, 1700, 1660, 1600, 1480 \text{ cm}^{-1}$ .

23) Ethyl 2-[3-(2,3-dichlorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltempunkt 158-160°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1740, 1705, 1660, 1605, 1480  $\text{cm}^{-1}$ .

24) Ethyl 2-[1,2,3,4-tetrahydro-3-(4-methylbenzyl)-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltempunkt 140-141°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1735, 1700, 1660, 1605, 1480  $\text{cm}^{-1}$ .

25) Ethyl 2-[3-(4-chlor-3-methoxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1740, 1705, 1660, 1610  $\text{cm}^{-1}$ .

10 26) Ethyl 2-[3-(3-chlor-4-methoxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1730, 1700, 1660, 1605  $\text{cm}^{-1}$ .

27) Ethyl 2-[1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxo-3-(2-thienylmethyl)quinazolin-1-yl]acetat, smeltempunkt 115-120°C.

15 IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1730, 1700, 1660, 1605  $\text{cm}^{-1}$ .

28) Ethyl 2-[1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxo-3-(2-naphthylmethyl)quinazolin-1-yl]acetat, smeltempunkt 149-150°C.

29) Ethyl 2-[3-(4-brom-2-fluorbenzyl)-5-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltempunkt 186-187°C.

20 IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1740, 1710, 1670, 1590  $\text{cm}^{-1}$ .

30) Ethyl 2-[3-(4-brom-2-fluorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-methoxy-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltempunkt 166-168°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1735, 1710, 1665, 1600, 1580  $\text{cm}^{-1}$ .

31) 2-[3-(3,4-dichlorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltempunkt 225-227°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1695, 1650, 1600 \text{ cm}^{-1}$ .

32) 2-[3-(4-Brom-2-fluorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltempunkt 208-210°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1730, 1700, 1660, 1610 \text{ cm}^{-1}$ .

33) 2-[3-(Benzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltempunkt 222-223°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1725, 1700, 1655, 1605, 1480 \text{ cm}^{-1}$ .

34) 2-[3-(3,4-Dichlorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]propionsyre, smeltempunkt 93°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1700, 1655, 1605 \text{ cm}^{-1}$ .

35) 2-[3-(3,4-Dichlorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxo-4-thioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltempunkt 253,5-254,5.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1705, 1680, 1660, 1600, 1585 \text{ cm}^{-1}$ .

36) 2-[3-(4-Chlorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltempunkt 229-230°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1725, 1705, 1660, 1600, 1480 \text{ cm}^{-1}$ .

37) 2-[3-(2,6-Dichlorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltempunkt 273-275°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1720, 1660, 1605, 1475 \text{ cm}^{-1}$ .

38) 2-[3-(3,5-Dichlorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltempunkt 212-213°C.



IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1740, 1720, 1690, 1635, 1605, 1560, 1480 \text{ cm}^{-1}$ .

39) 2-[3-(2,4-Dichlorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltempunkt 223°C.

5 IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1720, 1675, 1615 \text{ cm}^{-1}$ .

40) 2-[3-(2,5-Dichlorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltempunkt 207°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1710, 1665, 1605 \text{ cm}^{-1}$ .

10 41) 2-[1,2,3,4-Tetrahydro-3-(4-methoxybenzyl)-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltempunkt 213-215°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1720, 1700, 1660, 1600, 1480 \text{ cm}^{-1}$ .

42) 2-[1,2,3,4-Tetrahydro-3-(1-naphthylmethyl)-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltempunkt 216-218°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1705, 1660, 1605 \text{ cm}^{-1}$ .

15 44) 2-[3-(4-Brom-2-fluorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltempunkt 222-223°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1715, 1660, 1620 \text{ cm}^{-1}$ .

45) 2-[3-(4-Brom-2-fluorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-methoxy-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltempunkt 224-226°C.

20 IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1740, 1690, 1640, 1500, 1480 \text{ cm}^{-1}$ .

46) 2-[3-(4-Brom-2-fluorbenzyl)-7-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltempunkt 223-224°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1720, 1700, 1660, 1600 \text{ cm}^{-1}$ .

47) 2-[3-(4-Brom-2-fluorbenzyl)-6-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltepunkt 238-239°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1725, 1710 \text{ (sh)}, 1665, 1605 \text{ cm}^{-1}$ .

48) 2-[2-(3,4-Dichlorbenzyl)-3,4-dihydro-3-oxo-2H-1,2,4-benzothiazin-4-yl]eddikesyre-1,1-dioxid, smeltepunkt 190°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1720, 1690, 1665 \text{ cm}^{-1}$ .

49) 2-[3-(2-Fluor-4-iodbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltepunkt 217°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1765, 1705, 1645, 1605, 1480 \text{ cm}^{-1}$ .

50) 2-[3-(4-Chlor-2-fluorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltepunkt 215°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1730, 1710, 1665, 1630, 1610, 1480 \text{ cm}^{-1}$ .

51) 2-[3-(4-Brom-3-chlorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltepunkt 233-234°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1695, 1680, 1600, 1470 \text{ cm}^{-1}$ .

52) 2-[3-(2,3-Dichlorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltepunkt 212°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1720, 1700, 1660, 1600, 1480 \text{ cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 4,93 (2H, s), 5,27 (2H, s), 6,83-8,23 (7H, m).

53) 2-[1,2,3,4-tetrahydro-3-(4-methylbenzyl)-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltepunkt 223-224°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1725, 1700, 1655, 1605, 1480 \text{ cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,27 (3H, s), 4,88 (2H, s), 5,10 (2H, s), 6,97-8,20 (8H, m).

54) 2-[3-(4-Chlor-2-methoxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltepunkt 184°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1725, 1700, 1650, 1610 \text{ cm}^{-1}$ .

5 NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 3,81 (3H, s), 4,92 (2H, s), 5,18 (2H, s), 6,78-8,18 (7H, m).

55) 2-[3-(3-Chlor-4-methoxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltepunkt 198°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1740, 1695, 1640, 1605 \text{ cm}^{-1}$ .

10 56) 2-[3-(4-Brom-2-fluorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-8-methoxy-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltepunkt 204-206°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1730, 1700, 1660, 1600 \text{ cm}^{-1}$ .

57) 2-[1,2,3,4-Tetrahydro-2,4-dioxo-3-(2-thienylmethyl)quinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltepunkt 248-250°C (sønderdeling).

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1725, 1700, 1655, 1605 \text{ cm}^{-1}$ .

15 58) 2-[1,2,3,4-Tetrahydro-3-(2-naphthylmethyl)-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltepunkt 183-185°C.

59) 2-[3-(4-Brom-2-fluorbenzyl)-5-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltepunkt 217-218°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1725, 1710, 1660, 1590 \text{ cm}^{-1}$ .

20 60) 2-[3-(4-Brom-2-fluorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-methoxy-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltepunkt 253-255°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1735, 1700, 1640, 1600 \text{ cm}^{-1}$ .

## EKSEMPEL 2

1) Til en suspension af natriumhydrid (60%'s mineralolie, 367 mg) i N,N-dimethylformamid (15 ml) blev under omrøring sat en opløsning af ethyl 2-(1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl)acetat (2,0 g) i  
5 N,N-dimethylformamid (35 ml) ved stuetemperatur under en nitrogenatmosfære, og blandingen blev omrørt ved den nævnte temperatur i 15 minutter. Til denne blanding blev under omrøring sat 4-chlorbenzylchlorid (1,48 g) ved stuetemperatur, og blandingen blev omrørt ved den nævnte temperatur i 1 time. Opløsningsmidlet blev afdampet under  
10 vakuum, hvilket gav en remanens, som blev opløst i ethylacetat. Ethylacetatopløsningen blev vasket med vand og tørret. Afdampning af opløsningsmidlet gav en remanens, som blev vasket med n-hexan, hvilket gav ethyl 2-[3-(4-chlorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat (2,55 g), smeltepunkt 137°C.

15 IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1730, 1700, 1670, 1605, 1480  $\text{cm}^{-1}$ .  
NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,20 (3H, t, J=7Hz), 4,20 (2H, q, J=7Hz), 5,00 (2H, s), 5,13 (2H, s), 7,17-8,23 (8H, m).

De følgende forbindelser blev i hovedsagen opnået på samme måde som beskrevet i forbindelse med eksempel 2-1).

20 2) Ethyl 2-[3-(2,6-dichlorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltepunkt 182-183°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1745, 1720, 1680, 1610, 1480  $\text{cm}^{-1}$ .  
NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,17 (3H, t, J=7Hz), 4,15 (2H, q, J=7Hz), 4,93 (2H, s), 5,40 (2H, s), 7,17-8,17 (7H, m).

25 3) Ethyl 2-[3-(3,5-dichlorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltepunkt 122-123°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1730, 1700, 1660, 1600, 1570, 1480  $\text{cm}^{-1}$ .  
NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,22 (3H, t, J=7Hz), 4,18 (2H, q, J=7Hz), 5,00 (2H, s), 5,17 (2H, s), 7,15-8,23 (7H, m).

4) Ethyl 2-[3-(2,4-dichlorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1730, 1710, 1660, 1610 \text{ cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,20 (3H, t, J=7Hz), 4,17 (2H, q, J=7Hz), 5,00 (2H, s), 5,20 (2H, s), 7,02-8,18 (7H, m).

5) Ethyl 2-[3-(2,5-dichlorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1740, 1705, 1660, 1605 \text{ cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,21 (3H, t, J=7Hz), 4,18 (2H, q, J=7Hz), 5,00 (2H, s), 5,20 (2H, s), 7,06-8,17 (7H, m).

6) Ethyl 2-[1,2,3,4-tetrahydro-3-(4-methoxybenzyl)-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltempunkt 135°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1730, 1700, 1660, 1600, 1480 \text{ cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,20 (3H, t, J=7Hz), 3,72 (3H, s), 4,23 (2H, q, J=7Hz), 5,00 (2H, s), 5,10 (2H, s), 6,85 (2H, d, J=9Hz), 7,30 (2H, d, J=9Hz), 7,17-8,20 (4H, m).

7) Ethyl 2-[1,2,3,4-tetrahydro-3-(1-naphthylmethyl)-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltempunkt 164-167°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1745, 1700, 1660, 1605 \text{ cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1,25 (3H, t, J=7Hz), 4,23 (2H, q, J=7Hz), 4,90 (2H, s), 5,80 (2H, s), 5,80 (2H, s), 6,90-8,43 (11H, m).

9) Ethyl 2-[3-(4-brom-2-fluorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1740, 1690, 1650, 1610 \text{ cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,20 (3H, t, J=7Hz), 3,88 (3H, s), 4,14 (2H, q, J=7Hz), 4,97 (2H, s), 5,10 (2H, s), 6,83-8,05 (6H, m).

10) Ethyl 2-[3-(4-brom-2-fluorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-methoxy-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltempunkt 160-160,5°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1725, 1700, 1655, 1500, 1480 \text{ cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,20 (3H, t, J=7Hz), 3,88 (3H, s), 4,23 (2H, q, J=7Hz), 5,00 (2H, s), 5,20 (2H, s), 6,95-7,67 (6H, m).

11) Ethyl 2-[3-(4-brom-2-fluorbenzyl)-6-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-  
5 2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltempunkt 146-147°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1730, 1710, 1675, 1610 \text{ cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1,27 (3H, t, J=7Hz), 4,25 (2H, q, J=7Hz), 4,87 (2H, s), 5,30 (2H, s), 6,87-8,33 (6H, m).

12) Ethyl 2-[3-(2-fluor-4-iodbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxo-  
10 quinazolin-1-yl]acetat, smeltempunkt 157°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1750, 1705, 1670, 1610, 1480 \text{ cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,22 (3H, t, J=7Hz), 4,18 (2H, q, J=7Hz), 4,98 (2H, s), 5,15 (2H, s), 6,77-8,20 (7H, m).

13) Ethyl 2-[3-(4-chlor-2-fluorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxo-  
15 quinazolin-1-yl]acetat, smeltempunkt 144-145°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1730, 1705, 1660, 1610, 1480 \text{ cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,18 (3H, t, J=7Hz), 4,18 (2H, q, J=7Hz), 4,97 (2H, s), 5,17 (2H, s), 7,10-8,23 (7H, m).

14) Ethyl 2-[3-(4-brom-3-chlorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxo-  
20 quinazolin-1-yl]acetat, smeltempunkt 128-129°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1735, 1700, 1660, 1600, 1480 \text{ cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,22 (3H, t, J=7Hz), 4,20 (2H, q, J=7Hz), 5,0 (2H, s), 5,13 (2H, s), 7,10-8,23 (7H, m).

15) Ethyl 2-[3-(2,3-dichlorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquina-  
25 zolin-1-yl]acetat, smeltempunkt 158-160°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1740, 1705, 1660, 1605, 1480 \text{ cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,22 (3H, t, J=7Hz), 4,20 (2H, q, J=7Hz), 5,02 (2H, s), 5,25 (2H, s), 6,88-8,22 (7H, m).

16) Ethyl 2-[1,2,3,4-tetrahydro-3-(4-methylbenzyl)-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltempunkt 140-141°C.

- 5 IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1735, 1700, 1660, 1605, 1480  $\text{cm}^{-1}$ .  
 NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,20 (3H, t, J=7Hz), 2,30 (3H, s), 4,25 (2H, q, J=7Hz), 5,03 (2H, s), 5,17 (2H, s), 7,01-8,30 (8H, m).

17) Ethyl 2-[3-(4-chlor-3-methoxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat

- 10 IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1740, 1705, 1660, 1610  $\text{cm}^{-1}$ .  
 NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,20 (3H, t, J=7Hz), 3,81 (3H, s), 4,16 (2H, q, J=7Hz), 4,98 (2H, s), 5,13 (2H, s), 6,77-8,13 (7H, m).

18) Ethyl 2-[3-(3-chlor-4-methoxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat

- 15 IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1730, 1700, 1660, 1605  $\text{cm}^{-1}$ .  
 NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,21 (3H, t, J=7Hz), 3,83 (3H, s), 4,21 (2H, q, J=7Hz), 5,00 (2H, s), 5,08 (2H, s), 6,98-8,18 (7H, m).

19) Ethyl 2-[1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxo-3-(2-thienylmethyl)quinazolin-1-yl]acetat, smeltempunkt 115-120°C.

- 20 IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1730, 1700, 1660, 1605  $\text{cm}^{-1}$ .  
 NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,25 (3H, t, J=7Hz), 4,23 (2H, q, J=7Hz), 4,88 (2H, s), 5,42 (2H, s), 6,82-8,40 (7H, m).

20) Ethyl 2-[1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxo-3-(2-naphthylmethyl)quinazolin-1-yl]acetat, smeltempunkt 149-150°C.

- 25 NMR-Spektrum ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,23 (3H, t, J=7Hz), 4,22 (2H, q, J=7Hz), 4,87 (2H, s), 5,43 (2H, s), 6,87-8,40 (11H, m).

21) Ethyl 2-[3-(4-brom-2-fluorbenzyl)-5-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltempunkt 186-187°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1740, 1710, 1670, 1590  $\text{cm}^{-1}$ .

22) Ethyl 2-[3-(4-brom-2-fluorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-methoxy-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltempunkt 166-168°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1735, 1710, 1665, 1600, 1580  $\text{cm}^{-1}$ .

23) Ethyl 2-[3-(3,4-dichlorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltempunkt 121-122°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1725, 1700, 1665, 1605  $\text{cm}^{-1}$ .

24) Ethyl 2-[3-(4-Brom-2-fluorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltempunkt 153-154°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1735, 1715, 1665, 1605  $\text{cm}^{-1}$ .

25) Ethyl 2-[3-benzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1740, 1700, 1660, 1650  $\text{cm}^{-1}$ .

26) Ethyl 2-[3-(3,4-dichlorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]propionat, smeltempunkt 130-131°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1735, 1700, 1655, 1605  $\text{cm}^{-1}$ .

27) Ethyl 2-[3-(3,4-dichlorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxo-4-thioquinazolin-1-yl]acetat, smeltempunkt 157-158°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1740, 1690, 1605, 1590  $\text{cm}^{-1}$ .

28) Ethyl 2-[3-(3,4-dichlorbenzyl)-3,4-dihydro-3-oxo-2H-1,2,4-benzothiadiazin-4-yl]acetat-1,1-dioxid



IR-Spektrum ( $\text{CHCl}_3$ ):  $\nu_{\text{max}} = 1740, 1690, 1600 \text{ cm}^{-1}$ .

29) Ethyl 2-[3-(4-brom-2-fluorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-8-methoxy-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\text{max}} = 1755, 1745, 1700, 1660, 1600 \text{ cm}^{-1}$ .

### 5 EKSEMPEL 3

1) En blanding af ethyl 2-(3,4-dichlorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl)acetat (1,2 g) og vandigt 1N natriumhydroxid (3 ml) i methanol (25 ml) blev tilbagesvalet i 1 time. Efter afkøling blev opløsningsmidlet fjernet under reduceret tryk, hvilket gav en  
10 remanens, som blev surgjort med vandig 1N saltsyre og ekstraheret med ethylacetat. Ekstrakten blev vasket med saltopløsning, tørret og inddampet. Det således opnåede produkt blev oprenset ved omkrystallisation af isopropylether, hvilket gav 2-[3-(3,4-dichlorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre (1,075 g), smelte-  
15 punkt 225-227°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\text{max}} = 1695, 1650, 1600 \text{ cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 4,88 (2H, s), 5,13 (2H, s), 7,17-8,20 (7H, m).

De følgende forbindelser blev i hovedsagen opnået på samme måde som  
20 beskrevet i forbindelse med eksempel 3-1).

2) 2-[3-(4-Brom-2-fluorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltepunkt 208-210°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\text{max}} = 1730, 1700, 1660, 1610 \text{ cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 4,90 (2H, s), 5,17 (2H, s), 6,9-8,1  
25 (7H, m).

3) 2-[3-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltepunkt 222-223°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1725, 1700, 1655, 1605, 1480 \text{ cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 4,87 (2H, s), 5,15 (2H, s), 7,17-8,23 (9H, m).

- 4) 2-[3-(3,4-Dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltempunkt 268°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1730, 1720, 1670, 1640, 1610 \text{ cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 4,88 (2H, s), 7,18-8,17 (7H, m).

- 5) 2-[3-(3,4-Dichlorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]propionsyre, smeltempunkt 93°C.

- 10 IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1700, 1655, 1605 \text{ cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1,70 (3H, d, J=7Hz), 5,15 (2H, s), 5,38 (1H, q, J=7Hz), 7,00-8,37 (7H, m).

- 6) 2-[3-(3,4-Dichlorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxo-4-thioquinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltempunkt 253,5-254,5°C.

- 15 IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1705, 1680, 1660, 1600, 1585 \text{ cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 4,95 (2H, s), 5,80 (2H, s), 7,20-8,70 (7H, m).

- 7) 2-[3-(4-Chlorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltempunkt 229-230°C.

- 20 IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1725, 1705, 1660, 1600, 1480 \text{ cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 4,90 (2H, s), 5,13 (2H, s), 7,23-8,23 (8H, m).

- 8) 2-[3-(2,6-Dichlorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-4-1-yl]eddikesyre, smeltempunkt 273-275°C.

- 25 IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1720, 1660, 1605, 1475 \text{ cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 4,85 (2H, s), 5,40 (2H, s), 7,07-8,13 (7H, m).

9) 2-[3-(3,5-Dichlorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltepunkt 212-213°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1740, 1720, 1690, 1635, 1605, 1560, 1480 \text{ cm}^{-1}$ .

5 NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 4,88 (2H, s), 5,13 (2H, s), 7,13-8,20 (7H, m).

10) 2-[3-(2,4-Dichlorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltepunkt 223°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1720, 1675, 1615 \text{ cm}^{-1}$ .

10 NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 4,90 (2H, s), 5,18 (2H, s), 7,00-8,15 (7H, m).

11) 2-[3-(2,5-Dichlorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltepunkt 207°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1710, 1665, 1605 \text{ cm}^{-1}$ .

15 NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 4,90 (2H, s), 5,20 (2H, s), 7,09-8,17 (7H, s).

12) 2-[1,2,3,4-Tetrahydro-3-(4-methoxybenzyl)-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltepunkt 213-215°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1720, 1700, 1660, 1600, 1480 \text{ cm}^{-1}$ .

20 NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 3,70 (3H, s), 4,88 (2H, s), 5,08 (2H, s), 6,90 (2H, d, J=6Hz), 7,30 (2H, d, J=6Hz), 7,22-8,22 (4H, m).

13) 2-[1,2,3,4-Tetrahydro-3-(1-naphthylmethyl)-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltepunkt 216-218°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1705, 1660, 1605 \text{ cm}^{-1}$ .

25 NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 4,93 (2H, s), 5,67 (2H, s), 7,03-8,40 (11H, m), 13,20 (1H, bred s).

15) 2-[3-(4-Brom-2-fluorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltepunkt 222-223°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1715, 1660, 1620 \text{ cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 3,88 (3H, s), 4,88 (2H, s), 5,12 (2H, s), 6,83-8,07 (6H, m).

16) 2-[3-(4-Brom-2-fluorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-methoxy-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltepunkt 224-226°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1740, 1690, 1640, 1500, 1480 \text{ cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 3,83 (3H, s), 4,87 (2H, s), 5,17 (2H, s), 6,87-7,73 (6H, m).

17) 2-[3-(4-Brom-2-fluorbenzyl)-6-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltepunkt 238-239°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1725, 1710$  (skulder), 1665, 1605  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 4,88 (2H, s), 5,15 (2H, s), 7,05-8,12 (6H, m).

18) 2-[2-(3,4-Dichlorbenzyl)-3,4-dihydro-3-oxo-2H-1,2,4-benzothiadiazin-4-yl]eddikesyre-1,1-dioxid, smeltepunkt 190°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1720, 1690, 1660 \text{ cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 3,98 (2H, s), 4,90 (2H, s), 7,20-8,07 (7H, m).

19) 2-[3-(2-Fluor-4-iodbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltepunkt 217°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1765, 1705, 1645, 1605, 1480 \text{ cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 4,87 (2H, s), 5,13 (2H, s), 6,77-8,23 (7H, m).

20) 2-[3-(4-Chlor-2-fluorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltepunkt 215°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1730, 1710, 1665, 1630, 1610, 1480 \text{ cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 4,88 (2H, s), 5,18 (2H, s), 7,12-8,22 (7H, m).

21) 2-[3-(4-Brom-3-chlorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltempunkt 233-234°C.

5 IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1695, 1680, 1600, 1470  $\text{cm}^{-1}$ .  
NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 4,93 (2H, s), 5,17 (2H, s), 7,05-8,25 (7H, m).

22) 2-[3-(2,3-Dichlorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltempunkt 212°C.

10 IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1720, 1700, 1660, 1600, 1480  $\text{cm}^{-1}$ .  
NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 4,93 (2H, s), 5,27 (2H, s), 6,83-8,23 (7H, m).

23) 2-[1,2,3,4-Tetrahydro-3-(4-methylbenzyl)-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltempunkt 223-224°C.

15 IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1725, 1700, 1655, 1605, 1480  $\text{cm}^{-1}$ .  
NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 2,27 (3H, s), 4,88 (2H, s), 5,10 (2H, s), 6,97-8,20 (8H, m).

24) 2-[3-(4-Chlor-3-methoxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltempunkt 184°C.

20 IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1725, 1700, 1650, 1610  $\text{cm}^{-1}$ .  
NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 3,81 (3H, s), 4,92 (2H, s), 5,18 (2H, s), 6,78-8,18 (7H, m).

25) 2-[3-(3-Chlor-4-methoxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltempunkt 198°C.

25 IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1740, 1695, 1640, 1605  $\text{cm}^{-1}$ .  
NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 3,83 (3H, s), 4,90 (2H, s), 5,08 (2H, s), 6,99-8,15 (7H, m).

26) 2-[3-(4-Brom-2-fluorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-8-methoxy-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltepunkt 204-206°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1730, 1700, 1660, 1600  $\text{cm}^{-1}$ .

5 NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 3,83 (3H, s), 5,00 (2H, s), 5,15 (2H, s), 7,13-7,80 (6H, m).

27) 2-[1,2,3,4-Tetrahydro-2,4-dioxo-3-(2-thienylmethyl)quinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltepunkt 248-250°C (sønderdeling).

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1725, 1700, 1655, 1605  $\text{cm}^{-1}$ .

10 NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 4,88 (2H, s), 5,28 (2H, s), 6,87-8,23 (7H, m), 12,67 (1H, bred s).

28) 2-[1,2,3,4-Tetrahydro-3-(2-naphthylmethyl)-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltepunkt 183-185°C.

NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 4,92 (2H, s), 5,33 (2H, s), 7,23-8,23 (11H, m).

15 29) 2-[3-(4-Brom-2-fluorbenzyl)-5-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltepunkt 217-218°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1725, 1710, 1660, 1590  $\text{cm}^{-1}$ .

30) 2-[3-(4-Brom-2-fluorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-methoxy-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltepunkt 253-255°C.

20 IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1735, 1700, 1640, 1600  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 3,83 (3H, s), 4,83 (2H, s), 5,08 (2H, s), 6,80-7,80 (6H, m).

#### EKSEMPEL 4

25 Til en opløsning af ethyl 2-(7-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl)acetat (176 g) i N,N-dimethylformamid (3,5 #) blev sat natriumhydrid (60%'s i mineralolie, 32,3 g) ved 0°C, og blandingen

blev omrørt ved stuetemperatur i 4 timer. Til reaktionsblandingen blev sat en opløsning af 4-brom-2-fluorbenzylbromid (200 g) i N,N-dimethylformamid (100 ml) ved en temperatur under 20°C over en 20-minutters periode, og den dannede blanding blev omrørt ved stuetemperatur i 1 time. 3N vandig saltsyre (62,2 ml) blev sat til blandingen ved en temperatur under 15°C, og opløsningsmidlet blev afdampet under vakuum. Remanensen blev holdt i en blanding af ethylacetat (3 l) og vand (3 l), og den dannede blanding blev omrørt i 15 minutter. Præcipitaterne blev frafiltreret og den organiske fase fraskilt.

10 Opløsningen blev vasket med saltopløsning, tørret over magnesiumsulfat og inddampet under vakuum. Remanensen blev krystalliseret ved tilsætning af isopropylether, og krystallerne blev opsamlet ved filtrering og vasket med isopropylether. De rå krystaller og præcipitaterne blev blandet og omkrystalliseret af en blanding af ethylacetat (0,9 l) og n-hexan (0,9 #), hvilket gav ethyl 2-[3-(4-brom-2-fluorbenzyl)-7-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]-acetat (251 g).

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1740, 1720, 1680, 1610, 1580 \text{ cm}^{-1}$ .

20 NMR-Spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1,20 (3H, t, J=7Hz), 4,17 (2H, q, J=7Hz), 4,98 (2H, s), 5,13 (2H, s), 7,07-8,15 (6H, m).

#### EKSEMPEL 5

En blanding af ethyl 2-[3-(4-brom-2-fluorbenzyl)-7-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat (249 g) og 1N vandigt natriumhydroxid (795 ml) i methanol (1,6 l) blev tilbagesvalet i 30 minutter under omrøring. Opløsningsmidlet blev afdampet, og remanensen blev opløst i varmt vand (5 liter). Den vandige opløsning blev holdt i iskold 0,5N saltsyre (3 l). Præcipitaterne blev opsamlet ved filtrering og omkrystalliseret af en blanding af ethanol (6 l) og vand (3 l), hvilket gav 2-[3-(4-brom-2-fluorbenzyl)-7-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre (198 g), smeltepunkt 223-224°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1720, 1700, 1660, 1600 \text{ cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 4,88 (2H, s), 5,12 (2H, s), 7,05-8,12 (6H, m).

## EKSEMPEL 6

1) En opløsning af 3-(4-brom-2-fluorbenzyl)-7-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin (500 mg), ethylbromacetat (218 mg) og kaliumcarbonat (360 mg) i N,N-dimethylformamid (5 ml) blev omrørt ved 30°C i 30 minutter. Opløsningen blev indampet, og remanensen blev opløst i ethylacetat. Opløsningen blev vasket successivt med 0,5N vandig saltsyre og vand og derpå tørret over magnesiumsulfat. Opløsningsmidlet blev fjernet under vakuum, hvilket gav en krystallinsk remanens, som blev krystalliseret af en blanding af ethylacetat og n-hexan, hvilket gav ethyl 2-[3-(4-brom-2-fluorbenzyl)-7-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat (550 mg).

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1740, 1720, 1680, 1610, 1580 \text{ cm}^{-1}$ .

15 De følgende forbindelser blev i hovedsagen opnået på samme måde som beskrevet i forbindelse med eksempel 6-1).

2) Ethyl 2-(7-fluor-3-(2-fluor-4-iodbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1730, 1710, 1680, 1625, 1600, 1570 \text{ cm}^{-1}$ .

20 NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,2 (3H, t, J=7,0Hz), 4,2 (2H, q, J=7,0Hz), 5,0 (2H, s), 5,1 (2H, s), 7,0 (1H, dd, J=8, 8Hz), 7,2 (1H, dd, J=8, 8Hz), 7,5-7,7 (3H, m), 8,1 (1H, dd, J=6, 8Hz).

## EKSEMPEL 7

1) Til en opløsning af 7-brom-3-(4-brom-2-fluorbenzyl)-2,4-dioxoquinazolin (2,80 g) i N,N-dimethylformamid (56 ml) blev under omrøring 25 sat natriumhydrid (60%'s i mineralolie, 334 mg) ved 0°C under en nitrogenatmosfære, og blandingen blev omrørt ved stuetemperatur i 1 time. Til denne blanding blev dråbevis sat ethylbromacetat (0,85 ml),



og blandingen blev omrørt ved stuetemperatur i 2 timer. Opløsningsmidlet blev fjernet under reduceret tryk, hvilket gav en remanens, som blev holdt i vand og ekstraheret med ethylacetat. Ekstrakten blev vasket med vand og tørret. Fjernelse af opløsningsmidlet efterfulgt af omkrystallisation af isopropylether gav ethyl 2-[7-brom-3-(4-brom-2-fluorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat (3,11 g), smeltepunkt 163-164°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1740, 1710, 1675, 1600, 1580, 1490  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,20 (3H, t, J=7Hz), 4,16 (2H, q, J=7Hz), 4,98 (2H, s), 5,13 (2H, s), 7,14 (1H, dd, J=8, 8Hz), 7,35 (1H, d, J=8Hz), 7,52-7,57 (2H, m), 7,83 (1H, s), 7,99 (1H, d, J=8Hz).

Følgende forbindelser blev i hovedsagen opnået på samme måde som beskrevet i forbindelse med eksempel 7-1).

2) Ethyl 2-[3-(4-brom-2-fluorbenzyl)-8-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltepunkt 83-85°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1735, 1710, 1660, 1595  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1,25 (3H, t, J=7Hz), 4,25 (2H, q, J=7Hz), 5,25 (2H, s), 5,27 (2H, s), 7,10-8,33 (6H, m).

3) Ethyl 2-[7-chlor-3-(4-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltepunkt 133-134°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1730, 1700, 1650, 1600  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,20 (3H, t, J=7Hz), 4,20 (2H, q, J=7Hz), 4,98 (2H, s), 5,18 (2H, s), 7,23-8,20 (6H, m).

4) Ethyl 2-[3-(4-brom-2-fluorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-iod-dioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltepunkt 169-169,5°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1740, 1710, 1675, 1595, 1575, 1490  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,20 (3H, t, J=7Hz), 4,17 (2H, q, J=7Hz), 4,97 (2H, s), 5,12 (2H, s), 7,13 (1H, dd, J=8, 8Hz), 7,34 (1H, d, J=8Hz), 7,55 (1H, d, J=8Hz), 7,75 (2H, m), 7,92 (1H, s).

5) Ethyl 2-[3-(4-brom-2-fluorbenzyl)-7-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltempunkt 144-145°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1700, 1660, 1600, 1370 \text{ cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,20 (3H, t, J=7Hz), 4,16 (2H, q, J=7Hz), 4,96 (2H, s), 5,14 (2H, s), 7,10-7,58 (5H, m), 8,16 (1H, dd, J=7, 7Hz).

6) Ethyl 2-[3-(4-brom-2-fluorbenzyl)-7-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltempunkt 150-152°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1700, 1660, 1600, 1370, 1260 \text{ cm}^{-1}$ .

10 7) Ethyl 2-[7-brom-3-(2-fluor-4-iodbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltempunkt 183-184°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1735, 1710, 1670 \text{ cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,20 (3H, t, J=7Hz), 4,17 (2H, q, J=7Hz), 4,98 (2H, s), 5,11 (2H, s), 6,96 (1H, t, J=8Hz), 7,51 (2H, t, J=8Hz), 7,64 (1H, d, J=10Hz), 7,82 (1H, s), 7,99 (1H, d, J=8Hz).

8) Ethyl 2-[3-(2-fluor-4-iodbenzyl)-7-iod-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltempunkt 184-185°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1740, 1715, 1670, 1600, 720 \text{ cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,2 (3H, t, J=7Hz), 4,2 (2H, q, J=7Hz), 5,0 (2H, s), 5,1 (2H, s), 7,0 (1H, t, J=8Hz), 7,5-8,3 (5H, m).

9) Ethyl 2-[3-(4-brom-2-fluorbenzyl)-6,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1730, 1710, 1675, 1575, 1490 \text{ cm}^{-1}$ .

25 10) Ethyl 2-[3-(4-brom-2-fluorbenzyl)-5,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1730, 1720, 1680, 1595, 1570 \text{ cm}^{-1}$ .

11) Ethyl 2-[7-chlor-3-(2-fluor-4-iodbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1740, 1715, 1675, 1610 \text{ cm}^{-1}$ .

12) Ethyl 2-[3-(7-chlor-3-(2-fluor-3-iodbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-  
5 2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1750, 1720, 1660, 1610 \text{ cm}^{-1}$ .

13) Ethyl 2-[7-chlor-3-(3-chlor-4-iodbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1735, 1710, 1670, 1605, 1580 \text{ cm}^{-1}$ .

10 14) Ethyl 2-[7-chlor-3-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1735, 1710, 1665, 1610, 1580 \text{ cm}^{-1}$ .

15) Ethyl 2-[6,7-dichlor-3-(2-fluor-4-iodbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltempunkt 225-226°C.

15 IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1725, 1710, 1675, 1605, 1575 \text{ cm}^{-1}$ .

16) Natrium 2-[3-(4-brom-2-fluorbenzyl)-7-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltempunkt >300°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 3500, 1705, 1670, 1610 \text{ cm}^{-1}$ .

17) 2-[7-Brom-3-(4-brom-2-fluorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre  
20

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1725, 1710, 1660, 1600, 1580, 1490 \text{ cm}^{-1}$ .

18) 2-[3-(4-Brom-2-fluorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-iod-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1710, 1670, 1600, 1580, 1490  $\text{cm}^{-1}$ .

19) 2-[3-(4-Brom-2-fluorbenzyl)-7-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1710, 1660, 1580, 1360  $\text{cm}^{-1}$ .

5 20) 2-[7-Chlor-3-(2-fluor-4-iodbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1730, 1710, 1670, 1610  $\text{cm}^{-1}$ .

21) 2-[7-Chlor-3-(2-fluor-3-iodbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre

10 IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1720, 1700, 1660, 1600  $\text{cm}^{-1}$ .

22) 2-[7-Chlor-3-(3-chlor-4-iodbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1725, 1710, 1665, 1605, 1580  $\text{cm}^{-1}$ .

15 23) 2-[7-Chlor-3-(4-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1720, 1705, 1660, 1600, 1575  $\text{cm}^{-1}$ .

24) 2-[7-Chlor-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1740, 1700, 1650, 1605, 1590  $\text{cm}^{-1}$ .

20 25) 2-[3-(4-Brom-2-fluorbenzyl)-8-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1730, 1710, 1670, 1605 (skulder), 1595  $\text{cm}^{-1}$ .

26) 2-[3-(4-Brom-2-fluorbenzyl)-6,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1720, 1675, 1600, 1570, 1485 \text{ cm}^{-1}$ .

27) 2-[3-(4-Brom-2-fluorbenzyl)-5,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 3250, 1730, 1710, 1670, 1665$  (skulder),  $1605, 1590, 1570 \text{ cm}^{-1}$ .

28) 2-[3-(4-Brom-2-fluorbenzyl)-7-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre

10 IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1700, 1660, 1580, 1360 \text{ cm}^{-1}$ .

29) 2-[6,7-Dichlor-3-(2-fluor-4-iodbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltepunkt  $255-257^{\circ}\text{C}$ .

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1725$  (skulder),  $1710, 1675, 1600, 1570 \text{ cm}^{-1}$ .

15 30) 2-[7-Brom-3-(2-fluor-4-iodbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltepunkt  $252-253^{\circ}\text{C}$ .

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1715, 1675, 1600 \text{ cm}^{-1}$ .

31) 2-[7-Fluor-3-(2-fluor-4-iodbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltepunkt  $214-215^{\circ}\text{C}$ .

20 IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 3480, 1710, 1660, 1620, 1600 \text{ cm}^{-1}$ .

32) 2-[3-(2-Fluor-4-iodbenzyl)-7-iod-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltepunkt  $279-281^{\circ}\text{C}$ .

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1715, 1680, 1600, 1340, 1260, 840 \text{ cm}^{-1}$ .

33) 2-[3-Benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-4-oxo-2-thioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltepunkt 194-197°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1720, 1700 \text{ cm}^{-1}$ .

5 34) 2-[3-(3,4-Dichlorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-4-oxo-2-thioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltepunkt 105-110°C.

IR-Spektrum (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu_{\max} = 1700 \text{ cm}^{-1}$ .

35) Ethyl 2-[3-(3,4-dichlorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dithioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltepunkt 155-156°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1725 \text{ cm}^{-1}$ .

10 36) 2-[3-(3,4-Dichlorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dithioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltepunkt 222-223°C (sønderdeling).

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1710, 1685 \text{ cm}^{-1}$ .

#### EKSEMPEL 8

1) Til en suspension af ethyl 2-(6,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl)acetat (2,0 g) i N,N-dimethylformamid (50 ml)  
 15 blev under omrøring sat natriumhydrid (60%'s i mineralolie, 288 mg) ved stuetemperatur, og blandingen blev omrørt ved den nævnte temperatur i 1 time. Til denne blanding blev under omrøring sat 4-brom-2-fluorbenzylbromid (1,93 g) ved stuetemperatur, og blandingen blev  
 20 omrørt ved den nævnte temperatur i 2 timer. Opløsningsmidlet blev fjernet, hvilket gav en remanens, som blev hældt i vand. De dannede præcipitater blev opsamlet ved filtrering og vasket med n-hexan, hvilket gav ethyl 2-[3-(4-brom-2-fluorbenzyl)-6,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat (2,94 g), smeltepunkt 220-  
 25 221°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1730, 1710, 1675, 1575, 1490 \text{ cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum (DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1,20 (3H, t, J=7Hz), 4,16 (2H, q, J=7Hz), 4,97 (2H, s), 5,12 (2H, s), 7,16 (1H, dd, J=8, 8Hz), 7,34 (1H, d, J=8Hz), 7,55 (1H, d, J=8Hz), 7,97 (1H, s), 8,19 (1H, s).

De følgende forbindelser blev i hovedsagen opnået på samme måde som  
5 beskrevet i forbindelse med eksempel 8-1).

2) Ethyl 2-[3-(4-brom-2-fluorbenzyl)-5,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltepunkt 172-173°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1730, 1720, 1680, 1595, 1570 cm<sup>-1</sup>.

10 NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1,30 (3H, t, J=7Hz), 4,28 (2H, q, J=7Hz), 4,86 (2H, s), 5,26 (2H, s), 6,87-7,33 (5H, m).

3) Ethyl 2-[7-chlor-3-(2-fluor-4-iodbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltepunkt 178-179°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1740, 1715, 1675, 1610 cm<sup>-1</sup>.

15 NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1,29 (3H, t, J=7Hz), 4,27 (2H, q, J=7Hz), 4,85 (2H, s), 5,28 (2H, s), 6,97-8,20 (6H, m).

4) Ethyl 2-[7-chlor-3-(2-fluor-3-iodbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltepunkt 140-141°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1750, 1720, 1660, 1610 cm<sup>-1</sup>.

20 5) Ethyl 2-[7-chlor-3-(3-chlor-4-iodbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltepunkt 144-145°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1735, 1710, 1670, 1605, 1580 cm<sup>-1</sup>.

6) Ethyl 2-[7-chlor-3-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltepunkt 111-112°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1735, 1710, 1665, 1610, 1580 cm<sup>-1</sup>.

25 7) Ethyl 2-[6,7-dichlor-3-(2-fluor-4-iodbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltepunkt 225-226°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1725, 1710, 1675, 1605, 1575 \text{ cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 1,19 (3H, t, J=7Hz), 4,16 (2H, q, J=7Hz), 4,97 (2H, s), 5,11 (2H, s), 6,90-7,75 (3H, m), 7,96 (1H, s), 8,19 (1H, s).

- 5 8) Ethyl 2-[7-brom-3-(4-brom-2-fluorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1740, 1710, 1675, 1600, 1580, 1490 \text{ cm}^{-1}$ .

- 9) Ethyl 2-[3-(4-brom-2-fluorbenzyl)-8-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat

- 10 IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1735, 1710, 1660, 1595 \text{ cm}^{-1}$ .

- 10) Ethyl 2-[7-chlor-3-(4-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1730, 1700, 1650, 1600 \text{ cm}^{-1}$ .

- 11) Ethyl 2-[3-(4-brom-2-fluorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-iod-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1740, 1710, 1675, 1595, 1575, 1490 \text{ cm}^{-1}$ .

- 12) Ethyl 2-[3-(4-brom-2-fluorbenzyl)-7-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1700, 1660, 1600, 1370 \text{ cm}^{-1}$ .

- 20 13) Ethyl 2-[3-(4-brom-2-fluorbenzyl)-7-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1700, 1660, 1600, 1370, 1260 \text{ cm}^{-1}$ .

- 14) Ethyl 2-[7-fluor-3-(2-fluor-4-iodbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat



IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1730, 1710, 1680, 1625, 1600, 1570 \text{ cm}^{-1}$ .

15) Ethyl 2-[7-brom-3-(2-fluor-4-iodbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltepunkt 183-184°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1735, 1710, 1670 \text{ cm}^{-1}$ .

5 16) Ethyl 2-[3-(2-fluor-4-iodbenzyl)-7-iod-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltepunkt 184-185°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1740, 1715, 1670, 1600, 720 \text{ cm}^{-1}$ .

17) Ethyl 2-[3-(3,4-dichlorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dithiooxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltepunkt 155-156°C.

10 IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1725 \text{ cm}^{-1}$ .

#### EKSEMPEL 9

En opløsning af ethyl 2-[3-(4-brom-2-fluorbenzyl)-7-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat (69 g) og 1N vandigt natriumhydroxid (191 ml) i ethanol (350 ml) blev omrørt ved 60°C i 3 timer. Efter afkøling til 0°C blev præcipitaterne opsamlet ved filtrering, vasket med vand og tørret over phosphorpentoxid. Omkrystallisation af vand (360 ml) gav natrium 2-[3-(4-brom-2-fluorbenzyl)-7-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat (39,2 g), smeltepunkt >300°C.

20 IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 3500, 1705, 1670, 1610 \text{ cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum (D<sub>2</sub>O):  $\delta$  (ppm) = 4,66 (2H, s), 5,21 (2H, s), 7,1-7,4 (6H, m), 8,04 (1H, d, J=9Hz).

## EKSEMPEL 10

1) En opløsning af ethyl 2-[7-brom-3-(4-brom-2-fluorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat (3,0 g) og 1N vandigt natriumhydroxid (5,83 ml) i methanol (69,6 ml) blev tilbagesvalet i 1  
 5 time under omrøring. Efter afkøling blev opløsningsmidlet afdampet, hvilket gav en remanens, som blev surgjort med 1N vandig saltsyre og ekstraheret med ethylacetat. Ekstrakten blev vasket med saltopløsning og tørret. Fjernelse af opløsningsmidlet gav en remanens, som blev  
 10 omkrystalliseret af en blanding af ethylacetat og n-hexan, hvilket gav 2-[7-brom-3-(4-brom-2-fluorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxo-quinazolin-1-yl]eddikesyre (2,36 g), smeltepunkt 217°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1725, 1710, 1660, 1600, 1580, 1490  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 4,90 (2H, s), 5,13 (2H, s), 7,14  
 (1H, dd, J=8, 8Hz), 7,34 (1H, d, J=8Hz), 7,50-7,58 (2H, m), 7,78 (1H,  
 15 s), 7,99 (1H, d, J=8Hz).

De følgende forbindelser blev i hovedsagen opnået på samme måde som beskrevet i forbindelse med eksempel 10-1).

2) 2-[3-(4-Brom-2-fluorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-iod-2,4-dioxo-quinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltepunkt 251-252,5°C.

20 IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1710, 1670, 1600, 1580, 1490  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 4,89 (2H, s), 5,13 (2H, s), 7,13  
 (1H, dd, J=8, 8Hz), 7,34 (1H, d, J=8Hz), 7,55 (1H, d, J=8Hz), 7,75  
 (2H, m), 7,89 (1H, s).

3) 2-[3-(4-Brom-2-fluorbenzyl)-7-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxo-quinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltepunkt 210-211°C.  
 25

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1710, 1660, 1580, 1360  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 3,50 (1H, bred s), 4,87 (2H, s),  
 5,14 (2H, s), 7,10-7,56 (5H, m), 8,15 (1H, dd, J=6,6Hz, 7,5Hz).

4) 2-[7-Chlor-3-(2-fluor-4-iodbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxo-quinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltepunkt 232-233°C.  
 30

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1730, 1710, 1670, 1610 \text{ cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 4,90 (2H, s), 5,12 (2H, s), 6,93-8,10 (6H, m).

- 5) 2-[7-Chlor-3-(2-fluor-3-iodbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltepunkt 165-167°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1720, 1700, 1660, 1600 \text{ cm}^{-1}$ .

- 6) 2-[7-Chlor-3-(3-chlor-4-iodbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltepunkt 240°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1725, 1710, 1665, 1605, 1580 \text{ cm}^{-1}$ .

- 10) 7) 2-[7-Chlor-3-(4-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltepunkt 212-213°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1720, 1705, 1660, 1600, 1575 \text{ cm}^{-1}$ .

- 8) 2-[7-Chlor-3-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltepunkt 202-203°C.

- 15) IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1740, 1700, 1650, 1605, 1590 \text{ cm}^{-1}$ .

- 9) 2-[3-(4-Brom-2-fluorbenzyl)-8-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltepunkt 212-215°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1730, 1710, 1670, 1605$  (skulder),  $1595 \text{ cm}^{-1}$ .

- 20) NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 5,03 (2H, s), 5,12 (2H, s), 7,10-8,23 (6H, m).

- 10) 2-[3-(4-Brom-2-fluorbenzyl)-6,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltepunkt 255°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1720, 1675, 1600, 1570, 1485 \text{ cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 4,90 (2H, s), 5,13 (2H, s), 7,17 (1H, dd, J=8, 8Hz), 7,34 (1H, d, J=8Hz), 7,55 (1H, d, J=8Hz), 7,93 (1H, s), 8,19 (1H, s).

- 11) 2-[3-(4-Brom-2-fluorbenzyl)-5,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltepunkt 238-239°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 3250, 1730, 1710, 1670, 1665 (skulder), 1605, 1590, 1570  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 4,92 (2H, s), 5,10 (2H, s), 7,13-7,63 (5H, m)..-

- 10 12) 2-[3-(4-Brom-2-fluorbenzyl)-7-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltepunkt 230-231°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1700, 1660, 1580, 1360  $\text{cm}^{-1}$ .

- 13) 2-[6,7-Dichlor-3-(2-fluor-4-iodbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltepunkt 255-257°C.

- 15 IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1725 (skulder), 1710, 1675, 1600, 1570  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 4,90 (2H, s), 5,12 (2H, s), 6,90-7,70 (3H, m), 7,93 (1H, s), 8,18 (1H, s), 13,30 (1H, bred s).

- 20 14) 2-[7-Brom-3-(2-fluor-4-iodbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltepunkt 252-253°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1715, 1675, 1600  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 4,90 (2H, s), 5,12 (2H, s), 6,96 (1H, t, J=8Hz), 7,50 (2H, t, J=8Hz), 7,64 (1H, d, J=10Hz), 7,78 (1H, s), 7,98 (1H, d, J=8Hz).

- 25 15) 2-[7-Fluor-3-(2-fluor-4-iodbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltepunkt 214-215°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 3480, 1710, 1660, 1620, 1600  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 4,9 (2H, s), 5,1 (2H, s), 7,0 (1H, dd,  $J=8$ , 8Hz), 7,2 (1H, dd,  $J=8$ , 8Hz), 7,4-7,7 (3H, m), 8,1 (1H, dd,  $J=7$ , 8Hz).

- 16) 2-[3-(2-Fluor-4-iodbenzyl)-7-iod-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxo-  
5 quinazolin-1-yl]eddikesyre, smeltepunkt 279-281°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1715, 1680, 1600, 1340, 1260, 840  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 4,90 (2H, s), 5,12 (2H, s), 6,96 (1H, t,  $J=8\text{Hz}$ ), 7,46-7,89 (5H, m).

#### EKSEMPEL 11

- 10 1) En blanding af ethyl 2-[2-(N-benzylcarbamoyl)anilino]acetat  
(1,5 g) og N,N'-thiocarbonyldiimidazol (2,85 g) blev omrørt ved 120°C  
i 30 minutter. Efter afkøling blev reaktionsblandingen fortyndet med  
chloroform og chromatograferet på silicagel. Eluering med chloroform  
15 gav ethyl 2-(3-benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-4-oxo-2-thioxoquinazolin-1-  
yl]acetat. En blanding af ethyl 2-(3-benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-4-oxo-  
2-thioxoquinazolin-1-yl)acetat og 1N natriumhydroxid (2 ml) i metha-  
nol (10 ml) blev omrørt i 4 timer ved stuetemperatur. Reaktionsblan-  
dingen blev holdt i fortyndet saltsyre og ekstraheret med chloroform.  
Ekstrakten blev vasket med saltopløsning og tørret. Fjernelse af  
20 opløsningsmidlet gav 2-(3-benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-4-oxo-thioxoqui-  
nazolin-1-yl]eddikesyre (280 mg), smeltepunkt 194-197°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1720, 1700  $\text{cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum ( $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  (ppm) = 4,90 (2H, s), 5,20 (2H, s), 7,00-7,50 (9H, m).

- 25 De følgende forbindelser blev i hovedsagen opnået på samme måde som  
beskrevet i forbindelse med eksempel 11-1).

- 2) 2-[3-(3,4-Dichlorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-4-oxo-2-thioxoquinazo-  
lin-1-yl]eddikesyre, smeltepunkt 105-110°C.

IR-Spektrum ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\max}$  = 1700  $\text{cm}^{-1}$ .

## EKSEMPEL 12

1) En blanding af ethyl 2-[2-(N-(3,4-dichlorbenzyl)thiocarbamoyl)anilino]acetat (4,0 g) og N,N'-thiocarbonyldiimidazol (8,97 g) blev opvarmet ved 120°C i 15 minutter, og reaktionsblandingen blev chromatograferet på silicagel (100 g) under eluering med chloroform. De fraktioner, som indeholdt den ønskede forbindelse, blev forenet og koncentreret under vakuum. Remanensen blev omkrystalliseret af en blanding af ethylacetat og hexan, hvilket gav ethyl 2-[3-(3,4-dichlorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dithioquinazolin-1-yl]acetat (560 mg), smeltepunkt 155-156°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1725 \text{ cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) = 1,31 (3H, t, J=7Hz), 4,30 (2H, q, J=7Hz), 5,55 (2H, bred s), 6,53 (2H, s), 7,06-7,39 (5H, m), 7,71 (1H, dt, J=1,5, 8Hz), 8,71 (1H, dd, J=1,5, 8Hz).

15 De følgende forbindelser blev i hovedsagen opnået på samme måde som beskrevet i forbindelse med eksempel 12-1).

2) Ethyl 2-[3-(3,4-dichlorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltepunkt 121-122°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1725, 1700, 1665, 1605 \text{ cm}^{-1}$ .

20 3) Ethyl 2-[3-(4-brom-2-fluorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltepunkt 153-154°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1735, 1715, 1665, 1605 \text{ cm}^{-1}$ .

4) Ethyl 2-[3-benzyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat

25 IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1740, 1700, 1660, 1650 \text{ cm}^{-1}$ .

5) Ethyl 2-[3-(3,4-dichlorphenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1740, 1710, 1665, 1605 \text{ cm}^{-1}$ .

6) Ethyl 2-[3-(3,4-dichlorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]propionat, smeltempunkt 130-131°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1735, 1700, 1655, 1605 \text{ cm}^{-1}$ .

7) Ethyl 2-[3-(3,4-dichlorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2-oxo-4-thiooxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltempunkt 157-158°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1740, 1690, 1605, 1590 \text{ cm}^{-1}$ .

10 8) Ethyl 2-[2-(3,4-dichlorbenzyl)-3,4-dihydro-3-oxo-2H-1,2,4-benzothiadiazin-4-yl]acetat-1,1-dioxid

IR-Spektrum (CHCl<sub>3</sub>):  $\nu_{\max} = 1740, 1690, 1600 \text{ cm}^{-1}$ .

9) Ethyl 2-[3-(4-brom-2-fluorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-8-methoxy-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat.

15 IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1755, 1745, 1700, 1660, 1600 \text{ cm}^{-1}$ .

10) Ethyl 2-[3-(4-chlorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltempunkt 137°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1730, 1700, 1670, 1605, 1480 \text{ cm}^{-1}$ .

11) Ethyl 2-[3-(2,6-dichlorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltempunkt 182-183°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1745, 1720, 1680, 1610, 1480 \text{ cm}^{-1}$ .

12) Ethyl 2-[3-(3,5-dichlorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltempunkt 122-123°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1730, 1700, 1660, 1600, 1570, 1480  $\text{cm}^{-1}$ .

13) Ethyl 2-[3-(2,4-dichlorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1730, 1710, 1600, 1610  $\text{cm}^{-1}$ .

5 14) Ethyl 2-[3-(2,5-dichlorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1740, 1705, 1660, 1605  $\text{cm}^{-1}$ .

15) Ethyl 2-[1,2,3,4-tetrahydro-3-(4-methoxybenzyl)-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltempunkt 135°C.

10 IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1730, 1700, 1660, 1600, 1480  $\text{cm}^{-1}$ .

16) Ethyl 2-[1,2,3,4-tetrahydro-3-(1-naphthylmethyl)-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltempunkt 164-167°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1745, 1700, 1660, 1605  $\text{cm}^{-1}$ .

15 18) Ethyl 2-[3-(4-brom-2-fluorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-methoxy-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1740, 1690, 1650, 1601  $\text{cm}^{-1}$ .

19) Ethyl 2-[3-(4-brom-2-fluorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-6-methoxy-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltempunkt 160-160,5°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1725, 1700, 1655, 1500, 1480  $\text{cm}^{-1}$ .

20 20) Ethyl 2-[3-(4-brom-2-fluorbenzyl)-6-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltempunkt 146-147°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1730, 1710, 1675, 1610  $\text{cm}^{-1}$ .



21) Ethyl 2-[3-(2-fluor-4-iodbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltpunkt 157°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1750, 1705, 1670, 1610, 1480  $\text{cm}^{-1}$ .

22) Ethyl 2-[3-(4-chlor-2-fluorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltpunkt 144-145°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1730, 1705, 1660, 1610, 1480  $\text{cm}^{-1}$ .

23) Ethyl 2-[3-(4-brom-3-chlorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltpunkt 128-129°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1735, 1700, 1660, 1600, 1480  $\text{cm}^{-1}$ .

24) Ethyl 2-[3-(2,3-dichlorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltpunkt 158-160°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1740, 1705, 1660, 1605, 1480  $\text{cm}^{-1}$ .

25) Ethyl 2-[1,2,3,4-tetrahydro-3-(4-methylbenzyl)-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltpunkt 140-141°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1735, 1700, 1660, 1605, 1480  $\text{cm}^{-1}$ .

26) Ethyl 2-[3-(4-chlor-3-methoxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1740, 1705, 1660, 1610  $\text{cm}^{-1}$ .

27) Ethyl 2-[3-(3-chlor-4-methoxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1730, 1700, 1660, 1605  $\text{cm}^{-1}$ .

28) Ethyl 2-[1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxo-3-(2-thienylmethyl)quinazolin-1-yl]acetat, smeltpunkt 115-120°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1730, 1700, 1660, 1605 \text{ cm}^{-1}$ .

29) Ethyl 2-[1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxo-3-(2-naphthylmethyl)quinazolin-1-yl]acetat, smeltempunkt 149-150°C.

30) Ethyl 2-[3-(4-brom-2-fluorbenzyl)-5-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltempunkt 186-187°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1740, 1710, 1670, 1590 \text{ cm}^{-1}$ .

31) Ethyl 2-[3-(4-brom-2-fluorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-5-methoxy-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltempunkt 166-168°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1735, 1710, 1665, 1600, 1580 \text{ cm}^{-1}$ .

32) Ethyl 2-[3-(4-brom-2-fluorbenzyl)-7-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1740, 1720, 1680, 1610, 1580 \text{ cm}^{-1}$ .

33) Ethyl 2-[7-fluor-3-(2-fluor-4-iodbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1730, 1710, 1680, 1625, 1600, 1570 \text{ cm}^{-1}$ .

34) Ethyl 2-[7-brom-3-(4-brom-2-fluorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltempunkt 163-164°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1740, 1710, 1675, 1600, 1580, 1490 \text{ cm}^{-1}$ .

35) Ethyl 2-[3-(4-brom-2-fluorbenzyl)-8-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltempunkt 83-85°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1735, 1710, 1660, 1595 \text{ cm}^{-1}$ .

36) Ethyl 2-[7-chlor-3-(4-chlor-3-(trifluormethyl)benzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltempunkt 133-134°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1730, 1700, 1650, 1600  $\text{cm}^{-1}$ .

37) Ethyl 2-[3-(4-brom-2-fluorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-7-iod-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltpunkt 169-169,5°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1740, 1710, 1675, 1595, 1575, 1490  $\text{cm}^{-1}$ .

5 38) Ethyl 2-[3-(4-brom-2-fluorbenzyl)-7-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltpunkt 144-145°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1700, 1660, 1600, 1370  $\text{cm}^{-1}$ .

39) Ethyl 2-[3-(4-brom-2-fluorbenzyl)-7-trifluormethyl-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltpunkt 150-152°C.

10 IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1700, 1660, 1600, 1370, 1260  $\text{cm}^{-1}$ .

40) Ethyl 2-[7-brom-3-(2-fluor-4-iodbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltpunkt 183-184°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1735, 1710, 1670  $\text{cm}^{-1}$ .

15 41) Ethyl 2-[3-(2-fluor-4-iodbenzyl)-7-iod-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltpunkt 184-185°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1740, 1715, 1670, 1600, 720  $\text{cm}^{-1}$ .

42) Ethyl 2-[3-(4-brom-2-fluorbenzyl)-6,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1730, 1710, 1675, 1575, 1490  $\text{cm}^{-1}$ .

20 43) Ethyl 2-[3-(4-brom-2-fluorbenzyl)-5,7-dichlor-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1730, 1720, 1680, 1595, 1570  $\text{cm}^{-1}$ .

44) Ethyl 2-[7-chlor-3-(2-fluor-4-iodbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1740, 1715, 1675, 1610  $\text{cm}^{-1}$ .

45) Ethyl 2-[7-chlor-3-(2-fluor-3-iodbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1750, 1720, 1660, 1610  $\text{cm}^{-1}$ .

46) Ethyl 2-[7-chlor-3-(3-chlor-4-iodbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1735, 1710, 1670, 1605, 1580  $\text{cm}^{-1}$ .

47) Ethyl 2-[7-chlor-3-(3,5-bis(trifluormethyl)benzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1735, 1710, 1665, 1610, 1580  $\text{cm}^{-1}$ .

48) Ethyl 2-[6,7-dichlor-3-(2-fluor-4-iodbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]acetat, smeltepunkt 225-226°C.

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max}$  = 1725, 1710, 1675, 1605, 1575  $\text{cm}^{-1}$ .

#### EKSEMPEL 13

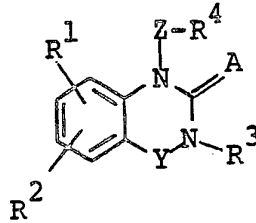
En blanding af ethyl 2-[3-(3,4-dichlorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dithioquinazolin-1-yl]acetat (85 mg), 1N vandigt natriumhydroxid (0,5 ml) og tetrahydrofuran (1 ml) blev omrørt ved stuetemperatur i 20 timer. Reaktionsblandingen blev holdt i en blanding af ethylacetat og 0,5N saltsyre. Den organiske fase blev fraskilt, vasket med vand og saltopløsning samt tørret over magnesiumsulfat. Opløsningsmidlet blev fjernet, og remanensen blev krystalliseret af chloroform, hvilket gav 2-[3-(3,4-dichlorbenzyl)-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dithioquinazolin-1-yl]eddikesyre (36 mg), smeltepunkt 222-223°C (sønderdeling).

IR-Spektrum (Nujol):  $\nu_{\max} = 1710, 1685 \text{ cm}^{-1}$ .

NMR-Spektrum (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  (ppm) = 5,54 (2H, bred s), 5,75 (2H, s),  
7,17-7,60 (5H, m), 7,88 (1H, t, J=7Hz), 8,16 (1H, d, J=8Hz).

## PATENTKRAV

## 1. Forbindelser med den almene formel I



- 5 hvor R<sup>1</sup> og R<sup>2</sup> hver betegner hydrogen, halogen, lavere alkoxy eller halogen-lavere-alkyl,  
 R<sup>3</sup> er mono-, di- eller trihalogenphenyl, naphthyl-lavere alkyl, phenyl-lavere alkyl substitueret med én eller flere substituenter, som er valgt fra gruppen bestående af  
 10 halogen, lavere alkoxy, halogen-lavere alkyl og lavere alkyl, eller thienyl-lavere alkyl,  
 R<sup>4</sup> er carboxy eller lavere alkoxy-carbonyl,  
 A er et oxygen- eller svovlatom,  
 Y er carbonyl, thiocarbonyl eller sulfonyl, og  
 15 Z er lavere alkylen,  
 og farmaceutisk acceptable salte deraf.

## 2. Forbindelser ifølge krav 1,

k e n d e t e g n e t ved, at

- 20 R<sup>1</sup> og R<sup>2</sup> hver er hydrogen, halogen, lavere alkoxy eller mono-, di- eller trihalogen-lavere alkyl.

## 3. Forbindelser ifølge krav 2,

k e n d e t e g n e t ved, at

- 25 R<sup>1</sup> og R<sup>2</sup> hver er hydrogen, halogen, lavere alkoxy eller trihalogen-lavere alkyl, og  
 R<sup>3</sup> er mono-, di- eller trihalogenphenyl, naphthyl-lavere alkyl, phenyl-lavere alkyl substitueret med én eller to substituenter, som er valgt fra gruppen bestående af halogen, C<sub>1-4</sub>-alkoxy, mono-, di- og trihalogen-C<sub>1-4</sub>-alkyl og C<sub>1-4</sub>-alkyl, eller thienyl-lavere alkyl.

4. Forbindelser ifølge krav 3,

k e n d e t e g n e t ved, at

$R^1$  og  $R^2$  hver er hydrogen, halogen,  $C_{1-4}$ -alkoxy eller trihalogen- $C_{1-4}$ -alkyl,

5  $R^3$  er naphthyl- $C_{1-4}$ -alkyl, phenyl- $C_{1-4}$ -alkyl substitueret med én eller to substituentter, som er valgt fra gruppen bestående af halogen,  $C_{1-4}$ -alkoxy, trihalogen- $C_{1-4}$ -alkyl og  $C_{1-4}$ -alkyl, eller thienyl- $C_{1-4}$ -alkyl, og

$R^4$  er carboxy eller  $C_{1-4}$ -alkoxycarbonyl.

10 5. Forbindelser ifølge krav 4,

k e n d e t e g n e t ved, at

A er oxygen, og

Y er carbonyl.

6. Forbindelser ifølge krav 5,

15 k e n d e t e g n e t ved, at

$R^1$  er hydrogen,

$R^2$  er halogen,

$R^3$  er dihalogenphenyl- $C_{1-4}$ -alkyl og

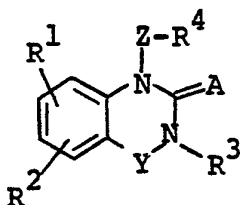
$R^4$  er carboxy.

20 7. Forbindelse ifølge krav 6,

k e n d e t e g n e t ved, at den er 2-[3-(4-brom-2-fluorbenzyl)-7-chlor-1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxoquinazolin-1-yl]eddikesyre.

8. Fremgangsmåde til fremstilling af en forbindelse med den almene formel I

25



hvor  $R^1$  og  $R^2$  hver betegner hydrogen, halogen, lavere alkoxy

eller halogen-lavere-alkyl,

$R^3$  er mono-, di- eller trihalogenphenyl, naphthyl-lavere  
alkyl, phenyl-lavere alkyl substitueret med én eller flere  
substituentter, som er valgt fra gruppen bestående af  
5 halogen, lavere alkoxy, halogen-lavere alkyl og lavere  
alkyl, eller thienyl-lavere alkyl,

$R^4$  er carboxy eller lavere alkoxy-carbonyl,

A er et oxygen- eller svovlatom,

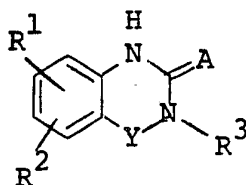
Y er carbonyl, thiocarbonyl eller sulfonyl, og

10 Z er lavere alkylen,

eller salte deraf,

k e n d e t e g n e t ved, at

a) en forbindelse med den almene formel II

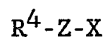


II

15

hvor  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , A og Y hver er som defineret ovenfor,  
eller salte deraf,

omsættes med en forbindelse med den almene formel III

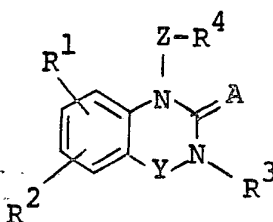


III

20 hvor  $R^4$  og Z hver er som defineret ovenfor, og

X er en fraspaltelig enhed,

eller salte deraf, hvilket giver en forbindelse med den almene for-  
mel I



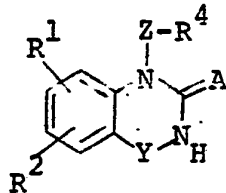
I

25



hvor  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , A, Y og Z hver er som defineret ovenfor,  
eller salte deraf; eller

b) en forbindelse med den almene formel IV



IV

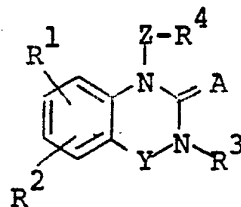
5

hvor  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ , A, Y og Z hver er som defineret ovenfor,  
eller salte deraf,  
omsættes med en forbindelse med den almene formel V



V

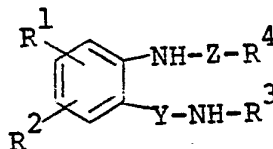
10 hvor  $R^3$  og X hver er som defineret ovenfor,  
eller salte deraf,  
hvilket giver en forbindelse med den almene formel I



I

15 hvor  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , A, Y og Z hver er som defineret ovenfor,  
eller salte deraf; eller

c) en forbindelse med den almene formel XVI

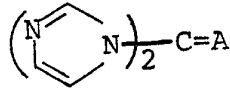


XVI

20 hvor  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ , Y og Z hver er som defineret ovenfor,

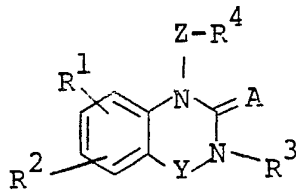
eller salte deraf,

omsættes med en forbindelse med den almene formel XII



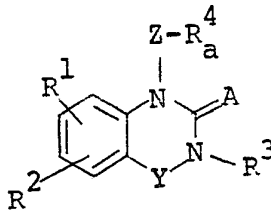
XII

- 5 hvor A er som defineret ovenfor,  
hvilket giver en forbindelse med den almene formel I



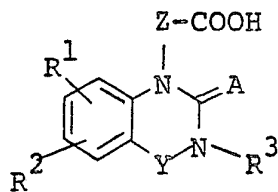
- 10 hvor R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, A, Y og Z hver er som defineret ovenfor;  
eller salte deraf; eller

d) en forbindelse med den almene formel Ia



Ia

- 15 hvor R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, A, Y og Z hver er som defineret ovenfor, og  
R<sup>4a</sup> er beskyttet carboxy,  
hydrolyseres, hvilket giver en forbindelse med den almene formel Ib



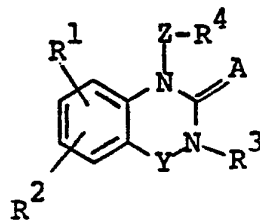
Ib

hvor R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, A, Y og Z hver er som defineret ovenfor,

eller salte deraf.

9. Farmaceutisk præparat,  
k e n d e t e g n e t ved, at det som aktiv bestanddel omfatter en  
forbindelse ifølge krav 1 i blanding med farmaceutisk acceptable  
5 bærere.

10. Forbindelser med den almene formel I



10 hvor R<sup>1</sup> og R<sup>2</sup> hver betegner hydrogen, halogen, lavere alkoxy  
eller halogen-lavere-alkyl,  
R<sup>3</sup> er mono-, di- eller trihalogenphenyl, naphthyl-lavere  
alkyl, phenyl-lavere alkyl substitueret med én eller flere  
substituenter, som er valgt fra gruppen bestående af halo-  
gen, lavere alkoxy, halogen-lavere alkyl og lavere alkyl,  
15 eller thienyl-lavere alkyl,  
R<sup>4</sup> er carboxy eller lavere alkoxy-carbonyl,  
A er et oxygen- eller svovlatom,  
Y er carbonyl, thiocarbonyl eller sulfonyl, og  
Z er lavere alkylen,  
20 og farmaceutisk acceptable salte deraf

til anvendelse som lægemidler.

11. Anvendelse af forbindelser med den almene formel I ifølge krav 1  
og farmaceutisk acceptable salte deraf til fremstilling af farmaceu-  
tiske præparater til behandling af diabetiske komplikationer.