



NORGE

(19) [NO]

[B] (12) **UTLEGNINGSSKRIFT** (11) **NR. 155243**

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

(51) Int. Cl.⁴ C 07 D 401/06

(21) Patentsøknad nr. **800034**

(22) Inngivelsesdag 07.01.80

(24) Lopedag 07.01.80

(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(71)(73) Søker/Patenthaver **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.**,
Turnhoutsebaan 30,
Beerse,
Belgia.

(83)

(86) Internasjonal søknad nr. -

(86) Internasjonal inngivelsesdag -

(85) Videreføringsdag -

(41) Alment tilgjengelig fra 09.07.80

(44) Utlegningsdag 24.11.86

(72) Oppfinder **JAN VANDENBERK**, Beerse,
LUDO EDMOND JOSEPHINE KENNIS,
Vosselaar,
MARCEL JOSEF MARIA CATHARINA
VAN DER AA, Vosselaar,
ALBERT HENRICUS MARIA THERESIA
VAN HEERTUM, Vosselaar.
Belgia.

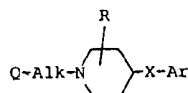
(74) Fullmektig Siv.ing. Jan E. Helgerud
Bryns Patentkontor A/S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 08.01.79, 12.10.79, USA,
nr. 1493, 84272.

(54) Oppfinnelsens benevnelse **ANALOGIFREMANGSMÅTE FOR FREM-
STILLING AV TERAPEUTISK AKTIVE
KINAZOLINDERIVATER.**

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

(57) Sammendrag Fremstilling av en kjemisk forbindelse fra gruppen
kinazolinderivater med formelen:

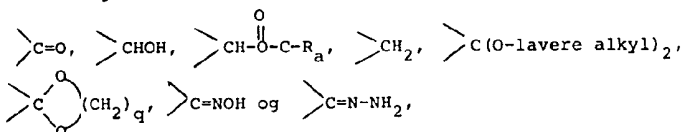


(I)

og farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter derav, der

Ar er en arylrest;

X er valg blant:



hvor R_a er hydrogen eller lavere alkyl og q er 2 eller 3;
R er valgt blant hydrogen, hydroksy og lavere alkyl;
Alk er en alkylenkjede med fra 1 - 4 karbonatomer; og Q
er en kinazolinyrest der 1-, 2-, 3- eller 4-stillingen
er forbundet med alkylensidekjeden der kinazolinyresten
i én eller begge av 2- og 4-stillingene bærer en karbonyl-
eller tiokarbonylgruppe, idet benzenringen i kinazolinyl-
resten eventuelt er substituert med 1 - 3 substituerter
hver uavhengig valgt fra halogen, lavere alkyl, lavere
alkyloksy, trifluormetyl, nitro og cyano, og hvori pyri-
midinoringen i kinazolinyresten kan være partielt eller
helt mettet, idet pyrimidinoringen eventuelt er substi-
tuert med 1 - 3 substituerter uavhengig valgt blant lavere
alkyl, aryl og aryl(lavere aryl); hvor arylet som benyttet
i definisjonen av Ar og av Q er valgt blant fenyl, substi-
tuert fenyl, tienyl og pyridinyl, idet nevnte substituerter
fenyl har fra 1 - 3 substituerter hver uavhengig valgt
blant halogen, lavere alkyl, lavere alkyloksy, trifluor-
metyl og amino.

Forbindelsene med den ovenfor angitte formel I har
farmakologiske egenskaper som serotoninantagonister.

Foreliggende oppfinnelse angår fremstilling av nye kinazolinderivater som i den heterocykliske del av kinazolinkjernen omfatter minst én karbonyl- eller tiokarbonylgruppe og en spesielt substituert piperidinyllalkyl-sidekjede, med virkning som serotoninantagonister.

5

I teknikken er det kjent et antall farmakologisk aktive kinazolinoner som i den heterocykliske ring er substituert med en piperidinyllalkyl-sidekjede. Slike forbindelser kan finnes i følgende referanser:

10

US-PS 3.322.766, 3.528.982, 3.635.976, 3.812.257, 3.865.827, 4.096.144 og 4.099.002;

FR-PS 1.431.815; og

"J. Med. Chem.", 8, 807 (1965).

15

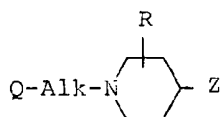
Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse skiller seg fra de foregående i det vesentlige ved nærværet av en spesiell substituentgruppe på piperidinringen i piperidinyllalkyl-sidekjeden.

20

I US-PS 4.035.369 er det beskrevet en serie 1-(benzazolylalkyl)-4-substituerte piperidiner, fra hvilke gjenstanden for foreliggende oppfinnelse skiller seg vesentlig ved erstatning av benzazolgruppen med en kinazolingrouppe.

25

Som nevnt ovenfor angår foreliggende oppfinnelse en analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive kinazolinderivater med formelen:



(I)

30

og farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter derav, hvori

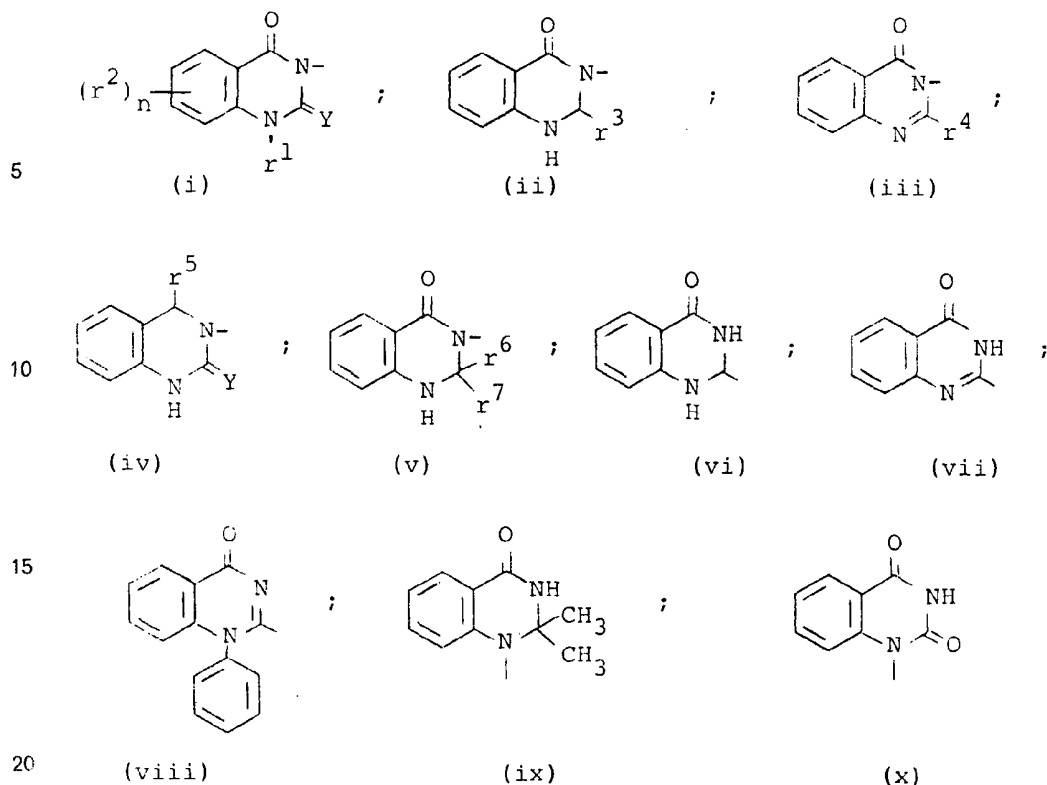
Alk er en alkylenkjede med 1-4 karbonatomer;

Q er en kinazolinyrest med formelen:

35

155243

2



hvor:

Y er O eller S;

n er tallet 1 eller, der r^2 er klor, også eventuelt tallet 2;

25 r^1 er hydrogen, metyl, fenyl eller fenylmetyl;

r^2 er hydrogen, nitro, klor, fluor, metoksy eller metyl;

r^3 er hydrogen, pyridinyl eller metoksyfenyl;

r^4 er hydrogen, metyl, fenyl, eventuelt substitueret med fluor, klor, metyl eller metoksy, pyridinyl eller fenylmetyl;

30 r^5 er hydrogen, metyl eller fenyl, eventuelt substitueret med metyl eller klor; og

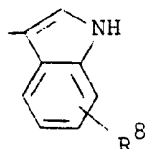
r^6 og r^7 hver uafhængig er C_{1-4} -alkyl;

R er valgt blandt hydrogen, hydrokxy og C_{1-4} -alkyl; og

Z er valgt blandt en rest med formelen:

35 $-X-Ar$; og

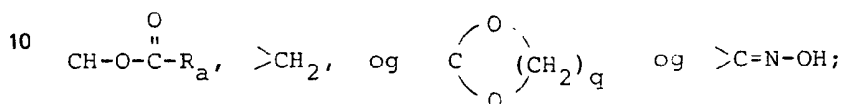
en rest med formelen:



5 hvori:

Ar er en arylrest;

X er valgt blant >C=O , >CHOH ,



hvor

R_a er laverealkyl og q er det hele tall 2; og

15 R^8 er hydrogen, halogen, C_{1-4} -alkyl eller C_{1-4} -alkyloksy,

hvor aryl som benyttet i definisjonen for Ar er valgt blant fenyl, substituert fenyl, tienyl og pyridinyl, hvor det substituerte fenyl har fra 1 til 2 substituenten hver uavhengig valgt blant halogen, C_{1-4} -alkyl,

20 C_{1-4} -alkyloksy, trifluormetyl og amino.

Foretrukne forbindelser innenfor rammen av formel (I) er de hvor X angir CO. Spesielt foretrukne forbindelser er de der X er CO og Alk angir en 1,2-etandiylrest. Forbindelsen 3-[2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidinyl]etyl]-2,4-(1H,3H)-kinazolidion er spesielt foretrukket.

Forbindelsene med formel (I) har basiske egenskaper og som et resultat derav kan de omdannes til sine terapeutisk aktive ikke-giftige syreaddisjonsalter ved behandling med egnede syrer slik som f.eks. uorganiske syrer som hydrogenhalogensyrer, f.eks. saltsyre, hydrobromsyre o.l., samt svovelsyre, salpetersyre, fosforsyre o.l.; eller organiske syrer slik som f.eks. eddiksyre, propanonsyre, hydroksyeddiksyre, 2-hydroksypropanonsyre, 2-oksopropanonsyre, propandionsyre, butandionsyre, (Z)-2-butendionsyre, (E)-2-butendionsyre, 2-hydroksybutandionsyre, 2,3-dihydroksybutandionsyre, 2-hydroksy-1,2,3-propantrikarboksylysyre, benzosyre, 3-fenyl-2-propenonsyre, α -hydroksybenzeneddiksyre, metansulfonsyre, etansulfonsyre, benzensulfonsyre, 4-metylbenzensulfonsyre,

155243

4

cykloheksensulfaminsyre, 2-hydroksybenzoylsyre, 4-amino-2-hydroksybenzoylsyre og lignende syrer.

Omvendt kan saltformen omdannes ved behandling med alkali til den fri baseform.

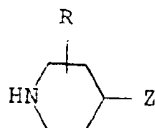
Forbindelsene med formel (I) kan generelt fremstilles ved:

a) å omsette en forbindelse med formelen:

10 Q-Alk-W (II)

hvor W er en reaktiv esterrest slik som halogen, eller en sulfonyloksyrest slik som metylsulfonyloksy eller 4-metylfenylsulfonyloksy, med en forbindelse med formelen:

15



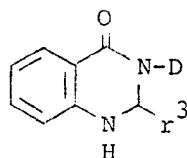
(III)

20

ved forhøyet temperatur i et egnet reaksjonsinert organisk oppløsningsmiddel og i nærvær av en egnet base;

b) å fremstille en forbindelse med formelen:

25

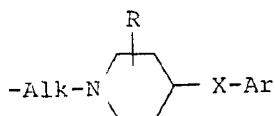


(I-a)

30

hvor D er en rest med formelen:

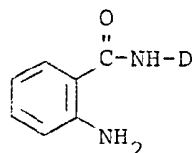
35



155243

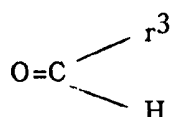
5

ved ringslutning av en forbindelse med formelen:



(IV-a-1)

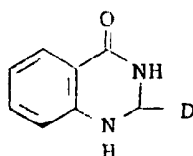
med en forbindelse med formelen:



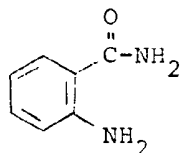
(V-a)

idet ringslutningsreaksjonen gjennomføres ved omrøring av reaktantene sammen i nærvær av et egnet oppløsningsmiddel ved forhøyede temperaturer,

c) a fremstille en forbindelse med formelen:



ved ringslutning av en forbindelse med formelen:



(IV-a-2)

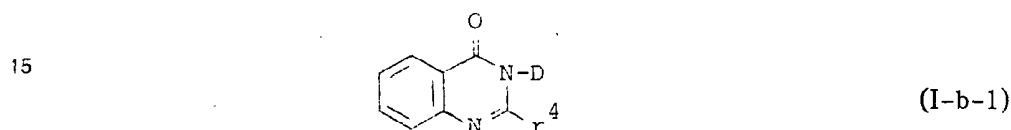
med en forbindelse med formelen:

155243

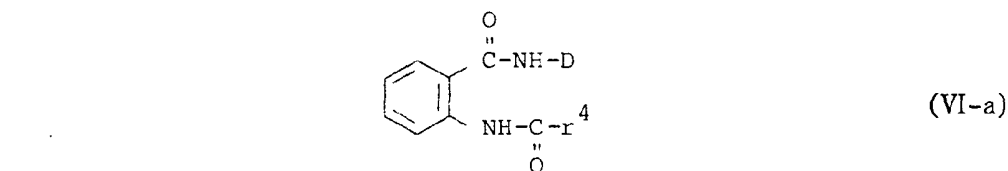


idet ringslutningen gjennomføres ved omrøring av reaktantene sammen i nærvær av et egnet oppløsningsmiddel ved forhøyet temperatur, og hvis ønskelig, i den foregående reaksjon, reagensen med formelen (V-a) eller (V-b) kan erstattes av et egnet funksjonelt ekvivalent derivat derav slik som et di-laverealkyl-acetal eller et cyklisk acetal; eller

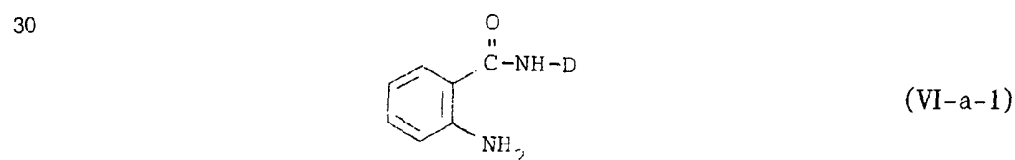
d) å fremstille en forbindelse med formelen:



ved ringslutning av en forbindelse med formelen:



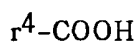
som in situ kan fremstilles ved omsetning av en forbindelse med formelen:



med en syre med formelen:

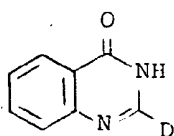
155243

7



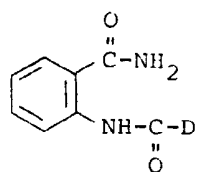
eller et reaktivt funksjonelt derivat derav;

5 e) a fremstille en forbindelse med formelen:



(I-b-2)

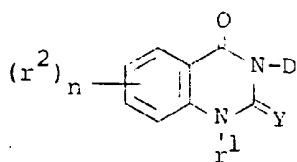
ved ringslutning av en forbindelse med formelen:



(VI-b)

20 idet ringslutningsreaksjonen gjennomføres ved omrøring og oppvarming av 2-(acylamino)benzamid eller -benzentioamid (VI) i et egnet reaksjonsinert oppløsningsmiddel og i nærvær av en egnet base; eller

25 f) a fremstille en forbindelse med formelen:



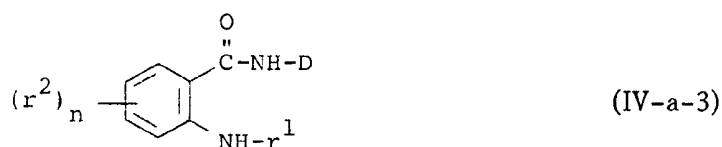
(I-c)

ved ringslutning av en forbindelse med formelen:

35

155243

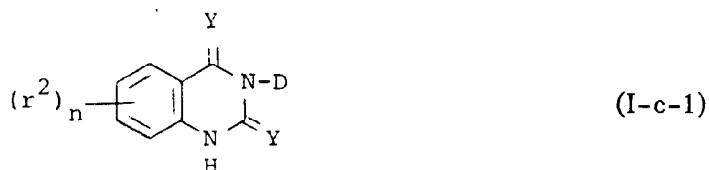
8



5

med urea eller tiourea eller et reaktivt derivat derav, idet ringslutningen gjennomføres ved omrøring av reaktantene sammen ved forhøyet temperatur og i nærvær av et egnet oppløsningsmiddel; eller

10 g) å fremstille en forbindelse med formelen:



15

ved ringslutning av en forbindelse med formelen:

20



25

med en forbindelse med formelen:



30

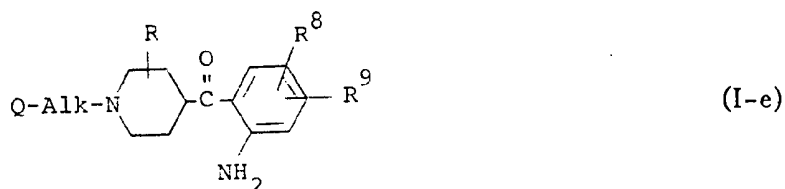
hvor W betyr en egnet avspaltbar gruppe og r^2 og Y er som definert ovenfor, idet ringslutningen gjennomføres ved omrøring av reaktantene sammen ved forhøyet temperatur og i nærvær av et egnet oppløsningsmiddel; eller

h) å fremstille en forbindelse med formelen:

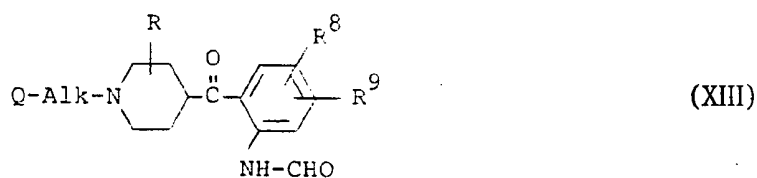
35

155243

9



hvor R^8 og R^9 hver uavhengig velges blant hydrogen, halogen, C_1 - C_4 -alkyl, C_1 - C_4 -alkyloksy, trifluormetyl eller amino, ved hydrolysering av en forbindelse med formelen:



i surt medium; eller

i) å fremstille en forbindelse med formelen:



ved å redusere karbonylgruppen i en forbindelse med formelen:



med et egnet reduksjonsmiddel i alkalisk vandig medium med et vannblandbart organisk oppløsningsmiddel; og,

hvis ønskelig, å fremstille farmasøytisk aksepterbare syreaddisjonssalter av de ovenfor fremstilte produkter fra trinnene a) til i).

155243

10

Visse av mellomproduktene og utgangsstoffene som benyttes i de foregående fremstillingsprosedyrer er kjente forbindelser, andre kan fremstilles i henhold til kjente metoder for fremstilling av lignende forbindelser.

5

Forbindelsene med formel (I) og disses farmasøytisk aktive syreaddisjons-salter har brukbare farmakologiske egenskaper. De er meget potente serotonin-antagonister og som sådanne kan de brukes ved behandling av et antall sykdommer der serotonin-frigjøring er av overveiende betydning.

10

Potensen for forbindelsene som serotonin-antagonister påvises klart ved de resultater som oppnås i de følgende prøver der den antagonistiske virkning av forbindelsene (I) på virkningen av serotonin undersøkes.

15 Prøve 1: Antagonistisk virkning på serotonineffekten på en rottes caudalarterie.

Caudalarterier fra sultede hannrotter (210-235 g) benyttes i prøven. To skrueformede strimler med en lengde på 5-6 cm og en bredde på 2 mm hentes fra hver arterie og anbringes vertikalt i et 100 ml organbad
20 inneholdende en oksygenert Krebs-Henseleit-oppløsning. Submaksimal kontraksjon av arteriestrimlene oppnås ved tilførsel av enkeltdoser av serotonin (40 ng/ml) til organbadet i 2 minutter med hver gang et intervall på 10 minutter. Kontraksjonsamplituden måles før og 5 minutter etter tilsetning av midlet. Etter utvasking blir antagonisten tilsatt igjen
25 tre ganger for å se hvorvidt kontraksjonen gjenopprettes og normaliseres.

Den første kolonne i tabell 1 viser ED₅₀-verdiene i ng/ml for et antall forbindelser ifølge formel (I) i den ovenfor angitte prøve. I denne
30 forbindelse er ED₅₀-verdiene den minimale konsentrasjon for det angjeldende medikament som reduserer amplituden for kontraksjonen til minst 50% av den normale verdi.

Prøve 2: Virkning i magesårprøver

35 a. Lesjoner induisert ved forbindelse 48/80:

Forbindelse 48/80 (en blanding av oligomerer oppnådd ved kondensasjon av 4-metoksy-N-metylbenzenetamin og formaldehyd) er en potent

frigjører av vasoaktive aminer fra endogene lagre slik som f.eks. histamin og serotonin. Rotter injisert med forbindelse 48/80 viser konsistent forandring av blodstrømningen i forskjellige vaskulære sjikt: cyanose i ørene og ekstremitetene er prominent innen 5 minutter etter injeksjon av forbindelse; rottene dør av sjokk innen 30 minutter. Sjokket, fulgt av død, kan unngås hvis rotten forbehandles med en klassisk H1-antagonist. Den stimulerende virkning på magesekresjon er imidlertid ikke undertrykket slik at rotter som behandles med forbindelse 48/80 og beskyttet fra sjokk ved en H1-antagonist kan visse alle tegn på intens magetarmvirkning: autopsi viser oppblåste mager med abnormt innhold og grove lyserøde områder over hele mucosa, tilsvarende områdene for disintegrerte kjertler. Et antall kjente serotonin-antagonister slik som f.eks. metysergid, cyproheptadin, cinanserin, mianserin, pipamperon, spiperon, pizotifen og metergolin, forhindrer totalt cyanosen av ørene og ekstremitetene så vel som lesjonene i kjertelområdet i magen og den abnorme mageoppsvulming.

b. Metode:

Hannrotter av en Wistar innavlrace med en vekt på 220-250 g sultes over natt, mens vann ubegrenset var tilstede. Prøveforbindelsene inngis oralt som en oppløsning eller som en suspensjon i vandig medium. En kontrollrotte og en "blank" rotte mottok prøveforbindelsen. Etter 1 time ble 5-[(4-(dif enylmetyl)-1-piperazinylmetyl)-1-metyl-1H-benzimidazol-2-metanol] inngitt subkutant til alle rotter i en dose på 2,5 mg/kg. 2 timer etter oral inngivelse av prøveforbindelsen ble forbindelsen 48/80 (nettopp oppløst i vann i en konsentrasjon på 0,25 mg/ml) injisert intravenøst i alle rotter i en dose på 1 mg/kg, bortsett fra de "blanke" rotter. 5 minutter etter injeksjonen ble intensiteten av purpurblå farging (cyanose) i ekstremitetene bedømt som 0 (fraværende), + (moderat) eller ++ (intens). 4 timer etter intravenøs injeksjon av forbindelsen 48/80 ble rottene avlivet og magene fjernet. Deretter ble magene undersøkt for oppblåring og innhold (blod, væske, mat) og grundig skyllet. De makroskopiske lesjoner ble bedømt fra 0 - +++, der 0 tilsvarte totalt fravær av synlige lesjoner og den høyeste bedømmelse tilsvarte røde, grove blemmer som dekket mer enn halve kjertelområdet.

155243

12

Den andre kolonne i tabell 1 viser for et antall forbindelser med formelen (I) dosene i mg/kg kroppsvekt ved hvilken oppblæringen av magen så vel som lesjonene i kjertelområdet i magen er totalt fraværende i 50% av prøverottene (ED₅₀-verdiene).

5

Den tredje kolonne i tabell 1 viser for et antall forbindelser med formelen (I) den dose i mg/kg kroppsvekt ved hvilken cyanosen i ører og ekstremiteter helt er fraværende i 50% av prøverottene (ED₅₀-verdiene).

- 10 Forbindelsene som er angitt i tabell 1 er ikke gitt for å begrense oppfinnelsen, men kun for å eksemplifisere de brukbare farmakologiske aktiviteter for alle forbindelser innenfor rammen av formel (I).

- 15 I tabell 1 gjelder for enkelthets skyld en del substituentbetegnelser kun for de forbindelser som er angitt foran hver tabelldel.

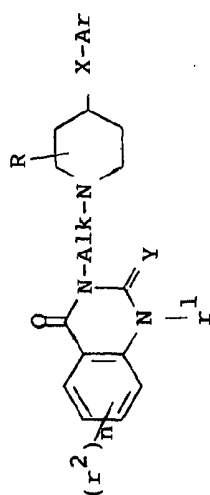
20

25

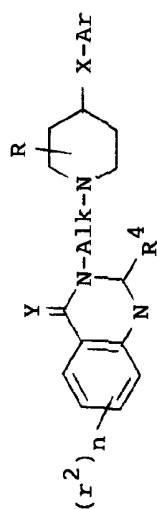
30

35

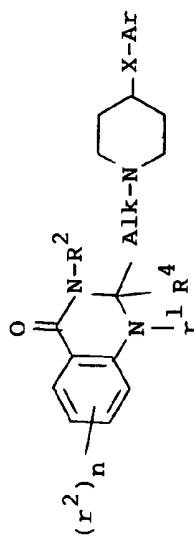
T a b e l l 1



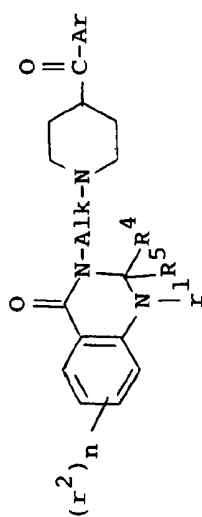
$(r^2)_n$	r^1	Y	Alk	R	X	Ar	Caudal- arterie ng/ml	Kjertel- lesjon ED ₅₀ mg/kg	Cyanose ED ₅₀ mg/kg
-	H	O	-(CH ₂) ₃ -	-	-CO-	4-F-C ₆ H ₄	1,25	2,5	-
-	H	O	-(CH ₂) ₂ -	-	-CO-	4-F-C ₆ H ₄	0,7	0,16	0,08
-	H	O	-(CH ₂) ₂ -	-	-CO-	4-Cl-C ₆ H ₄	2,5	-	-
-	H	O	-(CH ₂) ₂ -	-	-CO-	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	2,5	-	-
-	H	S	-(CH ₂) ₃ -	-	-CO-	4-F-C ₆ H ₄	2,0	2,5	0,63
-	H	S	-(CH ₂) ₂ -	-	-CO-	4-F-C ₆ H ₄	0,6	0,08	0,04
7-Cl	H	O	-(CH ₂) ₂ -	-	-CO-	4-F-C ₆ H ₄	2,0	1,25	1,25
-	CH ₃	O	-(CH ₂) ₂ -	-	-CO-	4-F-C ₆ H ₄	0,7	1,25	0,16
-	H	O	-(CH ₂) ₂ -	-	-CO-	2-NH ₂ , 4-F-C ₆ H ₃	0,6	1,25	0,16
7-F	H	O	-(CH ₂) ₂ -	-	-CO-	4-F-C ₆ H ₄	0,7	1,25	0,16
7-OCH ₃	H	O	-(CH ₂) ₂ -	-	-CO-	4-F-C ₆ H ₄	0,7	0,31	0,16
6-CH ₃	H	O	-(CH ₂) ₂ -	-	-CO-	4-F-C ₆ H ₄	1,3	2,5	0,63
-	H	O	-(CH ₂) ₂ -	-	-CHOH-	4-F-C ₆ H ₄	20,0	1,25	1,25
-	H	O	-(CH ₂) ₂ -	-	-C-	4-F-C ₆ H ₄	11,0	0,31	0,16



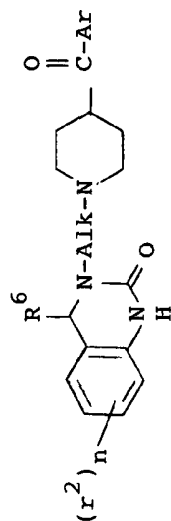
$(r^2)_n$	R^4	Y	Alk	R	X	Ar	Caudal- arterie ng/ml	Kjertel- lesjon ED ₅₀ mg/kg	Cyanose ED ₅₀ mg/kg
-	H	O	$-(CH_2)_2$	-	-CO-	4-F-C ₆ H ₄	0,6	0,31	0,31
-	H	O	$-(CH_2)_3$	-	-CO-	4-F-C ₆ H ₄	5,0	2,5	-
-	CH ₃	O	$-(CH_2)_2$	-	-CO-	4-F-C ₆ H ₄	0,6	0,16	0,16



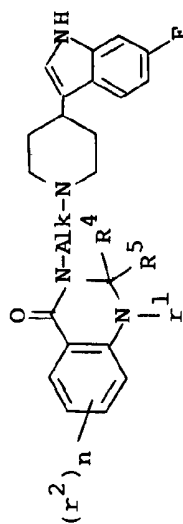
$(r^2)_n$	R^2	r^1	R^4	Alk	X	Ar	Caudal- arterie ng/ml	Kjertel- lesjon ED ₅₀ mg/kg	Cyanose ED ₅₀ mg/kg
-	H	H	H	$-(CH_2)_2$	CO	4-F-C ₆ H ₄	0,7	2,5	1,25



$(r^2)_n$	r^1	R^4	R^5	Alk	Ar	Caudal- arterie ng/ml	Kjertel- lesjon ED ₅₀ mg/kg	Cyanose ED ₅₀ mg/kg
-	H	H	H	$-(CH_2)_2-$	$4-F-C_6H_4$	5,0	$\geq 2,5$	-
-	H	H	H	$-(CH_2)_3-$	$4-F-C_6H_4$	10,0	$\geq 2,5$	-



$(r^2)_n$	R^6	Alk	Ar	Caudal- arterie ng/ml	Kjertel- lesjon ED ₅₀ mg/kg	Cyanose ED ₅₀ mg/kg
-	C_6H_5	$(CH_2)_2$	4-F- C_6H_4	0,6	0,08	0,08
6-Cl	C_6H_5	$(CH_2)_2$	4-F- C_6H_4	-	0,63	0,63



$(r^2)_n$	r^1	R^4	R^5	Alk	Caudal- arterie ng/ml	Kjertel- lesjon ED ₅₀ mg/kg	Cyanose ED ₅₀ mg/kg
-	H	H	H	$(CH_2)_2$	0,7	0,31	0,16

Forbindelsene med formel (I) forhindrer helt lesjoner som forårsakes av overdreven serotonin-frigjøring og de blokkerer også serotonin-induserte kontraksjoner av bronkialvev og blodkar, arterier så vel som vener, og som et resultat kan forbindelsene som fremstilles ifølge oppfinnelsen
5 benyttes ved behandling av gastrointestinale sår, bronkiespasmer, hemorroider, åreknuter og lignende sykdommer, alt forårsaket av kongestion.

I lys av de brukbare anti-kongestive egenskaper kan foreliggende
10 forbindelser formuleres til forskjellige farmasøytiske former for inngivelsesformål. For å fremstille de farmasøytiske preparater ifølge oppfinnelsen kombineres en effektiv anti-kongestiv mengde av den angjeldende forbindelse i base- eller syreaddisjonssaltform som aktiv bestanddel i intim blanding med farmasøytisk akseptable bærere, som kan
15 ha et vidt antall former avhengig av den ønskede preparatform for inngivelse. Disse farmasøytiske preparater er ønskelige i enhetsdose fortrinnsvis for inngivelse oralt, rektalt eller ved parenteral injeksjon. Ved fremstilling av preparatene i oral doseform kan f.eks. et hvilket som helst av de vanlige farmasøytiske media benyttes slik som f.eks. vann,
20 glykoler, oljer, alkoholer o.l. når det gjelder orale flytende preparater slik som suspensjoner, siruper, eliksirer og oppløsninger; eller faste bærere slik som stivelses, sukkere, kaolin, smøremidler, bindemidler, disintegreringsmidler o.l. når det gjelder pulvere, piller, kapsler og tabletter. På grunn av inngivelseslettheten representerer tabletter og
25 kapsler den mest fordelaktige orale enhetsdoseform, i hvilket tilfelle det hyppigst benyttes faste farmasøytiske bærere. For parenterale preparater vil bæreren vanligvis omfatte sterilt vann, i det minste hovedsakelig, selv om andre bestanddeler f.eks. for å understøtte oppløseligheten kan innarbeides. Injiserbare oppløsninger kan f.eks. fremstilles der bæreren
30 omfatter en saltoppløsning, en glukoseoppløsning eller en blanding av disse. Injiserbare suspensjoner kan også fremstilles der en egnet flytende bærer, suspensmidler og lignende kan benyttes. Syreaddisjonssalter av (I) er åpenbart mere egnet ved fremstilling av vandige preparater på grunn av sin økede vannoppløselighet i forhold til den tilsvarende baseform.

A) Fremstilling av mellomprodukterEksempel I

- Til 5 deler magnesium tilsettes 2,18 deler 1,2-dibrometan og en liten mengde jod for å initiere reaksjonen. Deretter tilsettes dråpevis en
- 5 oppløsning av 28 deler 4-klor-1-metyl-piperidin i 180 deler tetrahydrofuran, mens blandingen oppvarmes til 70°C. Etter avkjøling tilsettes det dråpevis en oppløsning av 14 deler 3-metylbenzonitril i 90 deler tetrahydrofuran. Etter ferdig tilsetning fortsettes omrøringen i 1 time ved tilbaketemperatur. Reaksjonsblanding avkjøles og helles i en
- 10 oppløsning av 75 deler ammoniumklorid i vann. Produktet ekstraheres med 2,2'-oksybispropan. Ekstrakten vaskes med vann, tørkes, filtreres og fordampes, og man oppnår 35 deler (3-metylphenyl)-(1-metyl-4-piperidinyl)-metanon som en oljelignende rest.
- 15 Ved å følge den samme fremgangsmåte og ved å bruke ekvivalente mengder av de tilsvarende substituerte benzonitriler og 4-klor-1-metyl-piperidin fremstilles også:
- (4-bromphenyl)(1-metyl-4-piperidinyl)metan som en rest; og
- (2-klorphenyl)(1-metyl-4-piperidinyl)metan som en oljeaktig rest.

20

Eksempel II

- Til 7 deler magnesium tilsettes dråpevis en oppløsning av 50 deler 1-brom-2-metylbenzen i 140 deler 1,1'-oksybisetan slik at blandingen koker under tilbaketemperatur. Det hele omrøres i 15 minutter under tilbaketemperatur.
- 25 Grignard-komplekset avkjøles til 10°C og det tilsettes dråpevis en oppløsning av 30 deler 1-(fenylmetyl)-4-piperidinkarbonitril i 70 deler 1,1'-oksybisetan. Etter ferdig tilsetning fortsettes omrøringen i 4 timer ved romtemperatur. Reaksjonsblanding dekomponeres med en blanding av 40 deler ammoniumklorid i 400 deler vann. Den organiske fase
- 30 separeres, tørkes, filtreres og fordampes og man oppnår 31 deler (2-metylphenyl)-[1-(fenylmetyl)-4-piperidinyl]metanon som en oljeaktig rest.

Eksempel III

- Til en omrørt blanding av 35 deler (3-metylphenyl)(1-metyl-4-piperidinyl)-
- 35 metanon, 1 del natriumkarbonat og 225 deler dimetylbenzen tilsettes dråpevis 22 deler etylkarbonklorid ved 20°C. Etter ferdig tilsetning fortsettes omrøringen i 6 timer under tilbaketemperatur. Reaksjons-

blandingen fordampes og man oppnå 12 deler etyl-4-(3-metylbenzoyl)-1-piperidin-karboksylat som en oljeaktig rest.

På samme måte fremstilles også ved å gå ut fra det tilsvarende fenyl(1-metyl eller 1-fenylmetyl-4-piperidinyll)metanon:

etyl-4-(4-brombenzoyl)-1-piperidinkarboksylat som en rest;

etyl-4-(2-klorbenzoyl)-1-piperidinkarboksylat som en oljeaktig rest;

og

etyl-4-(2-metylbenzoyl)-1-piperidinkarboksylat som en oljeaktig rest.

Eksempel IV

En blanding av 12 deler etyl-4-(3-metylbenzoyl)-1-piperidinkarboksylat og 225 deler hydrobromsyreoppløsning med en styrke av 48% i vann omrøres og kokes under tilbaketilgang i 3 timer. Reaksjonsblandingen fordampes og resten krystalliseres fra 2-propanol og man oppnår 7,5 deler (3-metyl-fenyl)(4-piperidinyll)-metanol-hydrobromid.

Ved å følge den samme hydrolyseprosedyre fremstilles også:

(4-bromfenyl)(4-piperidinyll)metanon-hydrobromid;

(2-klorfenyl)(4-piperidinyll)metanon-hydrobromid; med smeltepunkt 200°C; og

(2-metylfenyl)(4-piperidinyll)metanon-hydrobromid.

Eksempel V

En blanding av 25 deler 2-klorpropannitril, 61 deler (4-fluorfenyl)(4-piperidinyll)metanon-hydroklorid, 63 deler natriumkarbonat og 160 deler acetonitril omrøres og kokes under tilbaketilgang (100°C) over natt. Reaksjonsblandingen avkjøles, vann tilsettes og sjiktene separeres. Den vandige fase ekstraheres med 4-metyl-2-pentanon. De kombinerte organiske faser tørkes, filtreres og fordampes. Resten renses ved kolonnekromatografi over silikagel ved bruk av en blanding av triklormetan, heksan og metanol i et volumforhold på 50:49:1 som elueringsmiddel. De rene fraksjoner samles og elueringsmidlet fordampes. Den faste rest krystalliseres fra 2,2'-oksybispropan. Produktet filtreres av og tørkes og man oppnår 17 deler 4-(4-fluorbenzoyl)- α -metyl-1-piperidin-acetonitril med smeltepunkt 126,7°C.

155243

20

En blanding av 32 deler 4-(4-fluorbenzoyl)- α -metyl-1-piperidinacetonitril og 400 deler metanol, mettet med ammoniakk, hydrogeneres i en Parr-apparatur ved 25°C med 5 deler Raney-nikkelkatalysator. Etter at den beregnede hydrogen er tatt opp, blir katalysatoren filtrert av og filtratet
5 fordampet. Resten tas opp i metylbenzen og den sistnevnte fordampes igjen. Resten oppløses i 2,2'-oksybispropan og oppløsningen filtreres til den er klar. Oppløsningsmidlet fordampes og man oppnår 32 deler eller 100% [1-(2-amino-1-metyletyl)-4-piperidinyl](4-fluorfenyl)metanon som en oljeaktig rest.

10

Eksempel VI

En blanding av 4,5 deler 1-klor-3,3-dietoksypropan, 12,15 deler (4-fluorfenyl)(4-piperidinyl)metanon-hydroklorid, 10,6 deler natriumkarbonat og 120 deler 4-metyl-2-pentanone omrøres og kokes under tilbaketilbake-
15 natten. Reaksjonsblandingen avkjøles, vann tilsettes og sjiktene separeres. Den organiske fase tørkes, filtreres og fordampes. Resten renses ved kolonnekromatografi over silikagel ved bruk av en blanding av triklormetan og metanol i et volumforhold på 95:5 som elueringsmiddel. De rene fraksjoner samles og elueringsmidlet fordampes. Resten krystalliseres fra
20 en blanding av metylbenzen og 2,2'-oksybispropan og man oppnådde 9 deler eller 53% [1-(3,3-dietoksypropyl)-4-piperidinyl](4-fluorfenyl)-metanon.

Eksempel VII

25 En blanding av 50 deler 2-amino-3,5-diklorbenzoesyre og 240 deler etanol mettes med gassformig hydrogenklorid. Det hele omrøres og kokes under tilbaketilbake-
tilbaketilbake i 10 timer. Reaksjonsblandingen tillates avkjøling og oppløsningsmidlet fordampes. Til den faste rest tilsettes vann og natriumhydroksyd. Det utfelte produkt filtreres av og tørkes og man oppnår
30 deler etyl-2-amino-3,5-diklorbenzoat.

Til en omrørt blanding av 25 deler etyl-2-amino-3,5-diklorbenzoat og 180 deler dimetylbenzen tilsettes dråpevis 30 deler etylkarbonkloridat. Etter ferdig tilsetning fortsettes omrøringen i 8 timer ved tilbaketilbake-
35 tur. Reaksjonsblandingen fordampes og resten krystalliseres fra petrol-eter. Produktet filtreres av og tørkes og man oppnår 30 deler etyl-3,5-diklor-2-(etoksykarbonylamino)benzoat.

Eksempel VIII

En blanding av 40 deler etyl-4-klor-2-[(etoksykarbonyl)-amino]benzoat og 10 deler 2-aminoetanol omrøres og oppvarmes til 160-170°C, mens den dannede etanol destillerer av. Etter omrøring i ca. 30 minutter blir
5 blandingen avkjølt og 2-propanol tilsatt. Det faste produkt filtreres av og tørkes og man oppnår 23 deler eller 64% 7-klor-3-(2-hydroksyetyl)-2,4(1H,3H)-kinazolindion.

Ved å følge den samme ringslutningsprosedyre og ved å bruk ekvivalente
10 mengder av den tilsvarende substituerte 2-[(etoksykarbonyl)amino]-benzoat og 2-aminoetanol fremstilles også:

- 3-(2-hydroksyetyl)-1-metyl-2,4(1H,3H)-kinazolindion;
- 6-klor-3-(2-hydroksyetyl)-2,4(1H,3H)-kinazolindion;
- 6,8-diklor-3-(2-hydroksyetyl)-2,4(1H,3H)-kinazolindion; og
- 15 3(2-hydroksyetyl)-6-metyl-2,4(1H,3H)-kinazolindion.

Eksempel IX

En blanding av 14 deler 6-klor-3,4-dihydro-3-(2-hydroksyetyl)-4-fenyl-2(1H)-kinazolin, 5 deler natriumacetat og 200 deler metanol hydrogeneres
20 ved vanlig trykk og romtemperatur med 2 deler 10% palladium på trekullkatalysator. Etter at den beregnede mengde hydrogen er tatt opp, blir katalysatoren filtrert av og filtratet fordampet. Resten omrøres i 2,2'-oksybispropan. Det faste produkt filtreres av og omrøres i 200 deler vann. Det filtreres av igjen og tørkes og man oppnår 11,2 deler eller 91%
25 3,4-dihydro-3-(2-hydroksyetyl)-4-fenyl-2(1H)-kinazolinon med smeltepunkt 141°C.

Eksempel X

En blanding av 23 deler 7-klor-3-(2-hydroksyetyl)-2,4(1H,3H)-kinazolin-
30 dion, 32 deler tionylklorid og 150 deler triklormetan omrøres og kokes under tilbaketilgang i 4 timer. Reaksjonsblanding avkjøles. Det utfelte produkt filtreres av, vaskes med triklormetan og med petroleter og tørkes, og man oppnår 22 deler eller 88% 7-klor-3-(2-kloretyl)-2,4(1H,3H)-kinazolindion.

35 På samme måte fremstilles også:

- 3-(2-kloretyl)-1-metyl-2,4(1H,3H)-kinazolindion;

155243

22

- 3-(2-kloretyl)-3,4-dihydro-4-fenyl-2(1H)-kinazolinon med smeltepunkt 179,5°C;
6-klor-3-(2-kloretyl)-3,4-dihydro-4-fenyl-2(1H)-kinazolinon;
6-klor-3-(2-kloretyl)-2,4(1H,3H)-kinazolindion;
5 6,8-diklor-3-(2-kloretyl)-2,4(1H,3H)-kinazolidindion med smeltepunkt 207°C; og
3-(2-kloretyl)-6-metyl-2,4(1H,3H)-kinazolindion.

Eksempel XI

- 10 En blanding av 13,6 deler 2-aminobenzoamid, 31,5 deler 1-brom-3-klorpropan, 21 deler natriumkarbonat og 200 deler etanol omrøres og kokes under tilbakesløp over helgen. Reaksjonsblandingen filtreres og filtratet fordampes. Den oljeaktige rest omrøres i metylbenzen. Blandingen filtreres til den er klar og oppløsningsmidlet fordampes. Den
15 oljeaktige rest renses ved kolonnekromatografi over silikagel ved bruk av en blanding av triklormetan og metanol i et volumforhold på 95:5 som elueringsmiddel. De rene fraksjoner samles og elueringsmidlet fordampes. Den faste rest omrøres i 2,2'-oksybispropan. Produktet filtreres av og tørkes og man oppnår 7 deler eller 33% 2-[(3-klorpropyl)amino]-benzamid
20 med smeltepunkt $\pm 100^\circ\text{C}$.

Eksempel XII

- En blanding av 10 deler 2-[(3-klorpropyl)amino]benzamid, 16 deler 2-propanon, 1 del 4-metylbenzensulfonsyre og 40 deler etanol omrøres og
25 kokes under tilbakesløp over natten. Reaksjonsblandingen fordampes og den oljeaktige rest omrøres i 2,2'-oksybispropan. Produktet filtreres av og tørkes og man oppnår 10 deler 1-(3-klorpropyl)-2,3-dihydro-2,2-dimetyl-4(1H)-kinazolinon.

Eksempel XIII

- Til en omrørt og avkjølt (isbad) oppløsning av 27,5 deler 2-brometanaminhydrobromid i 200 deler vann tilsettes en oppløsning av 28,9 deler 4-metoksy-2-nitrobenzoylchlorid i 63 deler benzen ved 5-10°C. Under heftig omrøring tilsettes dråpevis en oppløsning av 10,8 deler natriumhydroksyd
35 i 250 deler vann ved 5-10°C. Etter ferdig tilsetning fortsettes omrøringen i 2 timer ved denne temperatur. Den ovenstående fase dekanteres og den oljeaktige rest omrøres i 2-propanol. Produktet filtreres av og tørkes og

man oppnår 27,5 deler eller 68% N-(2-brometyl)-4-metoksy-2-nitrobenzamid med smeltepunkt 133,8°C.

Eksempel XIV

- 5 Til en omrørt og avkjølt blanding av 25 deler 2-aminoetanol og 135 deler metylbenzen tilsettes dråpevis en oppløsning av 29 deler 4-fluor-2-nitrobenzoylchlorid i metylbenzen. Etter ferdig tilsetning fortsettes omrøringen i 30 minutter ved romtemperatur. Det utfelte produkt filtreres av, tas opp i vann og ekstraheres med 4-metyl-2-pentanon. Ekstrakten
10 tørkes, filtreres og fordampes og man får 28 deler eller 64% 4-fluor-N-(2-hydroksyetyl)-2-nitrobenzamid som en rest.

- En blanding av 28 deler 4-fluor-N-(2-hydroksyetyl)-2-nitrobenzamid, 40 deler tionylchlorid og 150 deler triklormetan omrøres og kokes under
15 tilbakeløp i 2 timer. Etter avkjøling blir det utfelte produkt filtrert av og tørket og man oppnår 24,5 deler eller 83% N-(2-kloretyl)-4-fluor-2-nitrobenzamid.

Eksempel XV

- 20 En blanding av 14,4 deler N-(3-brompropyl)-2-nitrobenzamid, 12,2 deler (4-fluorfenyl)(4-piperidiny)metanon-hydroklorid, 16 deler natriumkarbonat og 200 deler 4-metyl-2-pentanon omrøres og kokes under tilbakeløp i 3 timer ved bruk av en vannseparator. Reaksjonsblandingen avkjøles, vann tilsettes og sjiktene separeres. Den organiske fase tørkes, filtreres og
25 fordampes. Den oljeaktige rest renses ved kolonnekromatografi over silikagel ved bruk av en blanding av triklormetan og metanol i et volumforhold på 90:10 som elueringsmiddel. De rene fraksjoner samles og elueringsmidlet fordampes og man oppnår 18 deler eller 87% N-[3-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidiny]propyl]-2-nitrobenzamid som en oljeaktig rest.

- 30 Ved å følge den samme prosedyre og ved å bruke ekvivalente mengder (4-fluorfenyl)(4-piperidiny)metanon-hydroklorid og et egnet substituert 2-nitrobenzamid fremstilles også:

- N-[2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidiny]-2-nitrobenzamid med smeltepunkt 150°C;
35 4-fluor-N-[2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidiny]etyl]-2-nitrobenzamid med smeltepunkt 163,5°C; og

155243

24

N-[2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidinyl]etyl]-4-metoksy-2-nitrobenzamid med smeltepunkt $\pm 134^{\circ}\text{C}$.

Eksempel XVI

- 5 Til 1 del av en oppløsning av 2 deler tiofen i 40 deler etanol tilsettes 18 deler N-[3-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidinyl]propyl]-2-nitrobenzamid og 200 deler metanol. Det hele hydrogeneres ved vanlig trykk og romtemperatur med 2 deler 5% platina på trekull-katalysator. Etter at den beregnede mengde hydrogen er tatt opp, blir katalysatoren filtrert av og
10 filtratet fordampet. Den oljeaktige rest renses ved kolonnekromatografi over silikagel ved bruk av en blanding av triklormetan og metanol i et volumforhold på 90:10 som elueringsmiddel. De rene fraksjoner samles og elueringsmidlet fordampes. Den oljeaktige rest krystalliseres fra 2-propanol. Produktet filtreres av og tørkes og man får 7,5 deler eller 45%
15 2-amino-N-[3-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidinyl]propyl]benzamid med smeltepunkt $113,2^{\circ}\text{C}$.

- Moderluten fordampes og man oppnår en andre fraksjon på 6 deler eller 36% 2-amino-N-[3-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidinyl]propyl]benzamid som
20 en oljeaktig rest.

Ved å følge den samme hydrogeneringsprosedyre fremstilles også:

- 2-amino-N-[2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidinyl]etyl]benzamid med smeltepunkt $142,5^{\circ}\text{C}$;
25 2-amino-4-fluor-N-[2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidinyl]etyl]benzamid med smeltepunkt $124,1^{\circ}\text{C}$; og
2-amino-N-[2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidinyl]etyl]-4-metoksybenzamid med smeltepunkt $168,1^{\circ}\text{C}$.

30 Eksempel XVII

- En blanding av 7,2 deler 2-[(4-klor-1-oksobutyl)amino]benzamid, 7,3 deler (4-fluorfenyl)(4-piperidinyl)metanon-hydroklorid, 10,1 deler N,N-dietyl-
etanamin og 120 deler acetonitril omrøres og kokes under tilbaketrekning i 24 timer. Reaksjonsblandingen fordampes og vann tilsettes til resten. Det
35 oljeaktige produkt ekstraheres med triklormetan. Ekstrakten tørkes, filtreres og fordampes og man oppnår 10 deler eller 81% N-[2-(amino-karbonyl)fenyl]-4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidinbutanamid som en rest.

Eksempel XVIII

A. Til en omrørt blanding av 250 deler pyridin og 39 deler 6-fluor-1H-indol tilsettes dråpevis 42 deler benzoylchlorid ved 22°C. Etter ferdig tilsetning fortsettes omrøringen i 2 timer ved romtemperatur. Reaksjons-
5 blandingen fortynnes med vann og en 2N saltsyreoppløsning tilsettes. Produktet ekstraheres to ganger med 350 deler 1,1'-oksybisetan. De kombinerte ekstrakter tørkes, filtreres og fordampes. Resten renses ved kolonnekromatografi over silikagel ved bruk av en blanding av triklormetan og metanol i et volumforhold på 95:5 som elueringsmiddel. De rene
10 fraksjoner samles og elueringsmidlet fordampes, og man oppnår 95 deler 1-benzoyl-4-(6-fluor-1H-indol-3-yl)-1,4-dihydropyridin som en oljeaktig rest.

B. En blanding av 95 deler 1-benzoyl-4-(6-fluor-1H-indol-3-yl)-1,4-dihydropyridin og 540 deler N,N-dimetylacetamid hydrogeneres i en Parr-apparatur med 5 deler 10% palladium på trekull-katalysator. Etter at den beregnede mengde hydrogen er tatt opp, blir katalysatoren filtrert av over "Hyflo" og filtratet helles på vann under omrøring hvorved det utfelles en olje. Den ovenstående vandige fase dekanteres og restoljen
20 vaskes med vann. Det oljeaktige produkt ekstraheres med triklormetan. Ekstrakten tørkes, filtreres og fordampes. Resten vaskes suksessivt med en blanding av petroleter og 2,2'-oksybispropan, med en 2N saltsyreoppløsning og med vann, og oppløses i triklormetan. Det sistnevnte vaskes med en 1N natriumhydroksydoppløsning og med vann, tørkes, filtreres og
25 fordampes. Resten oppvarmes i en liten mengde N,N-dimetylacetamid ved 80°C og blandingen settes hen over helgen. Det faste produkt filtreres av, vaskes med en blanding av vann og etanol og tørkes i vakuum ved 80°C, hvorved man oppnår 25 deler 1-benzoyl-4-(6-fluor-1H-indol-3-yl)-piperidin med smeltepunkt 220°C.

30 C. En blanding av 24 deler 1-benzoyl-4-(6-fluor-1H-indol-3-yl)piperidin, 70 deler kaliumhydroksyd, 495 deler 1,2-etandiol og 80 deler vann omrøres og kokes under tilbakeløp i 6 timer. Reaksjonsblanding avkjøles og 500 deler vann tilsettes under omrøring. Det utfelte produkt filtreres
35 fra, vaskes med vann og petroleter og tørkes i vakuum ved 80°C, noe som gir 16 deler 6-fluor-3-(4-piperidiny1)-1H-indol med smeltepunkt 224°C.

155243

26

- D. En blanding av 7,5 deler 3-(2-kloretyl)-2,4(1H,3H)-kinazolindion, 6,8 deler 6-fluor-3-(4-piperidiny1)-1H-indol, 10 deler natriumkarbonat, 0,1 del kaliumjodid og 240 deler 3-metyl-2-pentanon omrøres og kokes under tilbakeløp over natt. Vann tilsettes og sjiktene separeres. Den vandige fase settes til side. Den organiske fase tørkes, filtreres og fordampes. Den faste rest kokes i 2-propanol. Produktet filtreres av og tørkes og man oppnår en første fraksjon på 4 deler 3-[2-[4-(6-fluor-1H-indol-3-yl)-1-piperidiny1]etyl]-2,4(1H,3H)-kinazolindion.
- 10 Fra den vandige fase (se ovenfor) filtreres det av et fast produkt som kokes i 2-propanol. Produktet filtreres fra og tørkes og man oppnår en andre fraksjon på 3 deler 3-[2-[4-(6-fluor-1H-indol-3-yl)-1-piperidiny1]-etyl]-2,4(1H,3H)-kinazolindion med smeltepunkt 300,6°C.
- 15 E. Ozonisert oksygen bobles gjennom en omrørt blanding av 6 deler 3-[2-[4-(6-fluor-1H-indol-3-yl)-1-piperidiny1]etyl]-2,4(1H,3H)-kinazolindion og 100 deler eddiksyre inntil det er oppnådd en klar oppløsning. Deretter tilsettes 200 deler knust is og 100 deler vann og det hele gjøres alkalisk med en natriumhydroksydoppløsning. Produktet ekstraheres med triklor-
- 20 metan og en liten mengde etanol. Ekstrakten tørkes, filtreres og fordampes og man oppnår 2,3 deler N-[2-[1-[2-(1-dihydro-2,4-diokso-3(2H)-kinazolinyl)etyl]-4-piperidiny1]karbonyl]-5-fluorfenyl]formamid som en rest.
- 25 Eksempel XIX
- En blanding av 13,5 deler 1-(2-aminofenyl)etanon, 12,1 deler N,N-dietyletanamin og 72 deler benzen omrøres og avkjøles til 5-10°C. Deretter tilsettes dråpevis en oppløsning av 18,2 deler trikloracetylklorid i 36 deler benzen under fortsatt avkjøling til 1-10°C. Etter ferdig tilsetning fortsettes omrøring ved denne temperatur i 30 minutter. Reaksjonsblandingen filtreres, filterkaken vaskes med benzen og filtratet fordampes. Den faste rest kokes med metanol. Etter avkjøling blir produktet filtrert av og tørket og man oppnår 19 deler eller 68% N-(2-acetylphenyl)-2,2,2-trikloracetamid med smeltepunkt 112,7°C.
- 35 En blanding av 60 deler N-(2-acetylphenyl)-2,2,2-trikloracetamid, 14 deler 2-aminoetanol og 200 deler etanol omrøres først i 5,50 timer under

tilbakeløpstemperatur og videre over natt, mens temperaturen tillates å synke til romtemperatur. Det dannede bunnfall filtreres av. Produktet vaskes med 2,2'-oksybispropan og tørkes i vakuum og man oppnår 40 deler eller 59% 2,2,2-triklor-N-[2-[1-[(2-hydroksyetyl)imino]etyl]fenyl]-acetamid med smeltepunkt 182°C.

Til 135 deler N,N-dimetylformamid tilsettes først 16,2 deler 2,2,2-triklor-N-[2-[1-[(2-hydroksyetyl)imino]etyl]fenyl]acetamid og deretter portionsvis 5,7 deler natriumborhydrid under omrøring: eksoterm reaksjon. Etter ferdig tilsetning fortsettes omrøringen over natt ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen helles på vann og produktet ekstraheres med triklormetan. Ekstrakten tørkes, filtreres og fordampes. Resten renses ved kolonnekromatografi over silikagel ved bruk av en blanding av triklormetan og metanol i et volumforhold på 90:10 som elueringsmiddel. De rene fraksjoner samles og elueringsmidlet fordampes hvorved man oppnår 8,5 deler 3,4-dihydro-3-(2-hydroksyetyl)-4-metyl-2(1H)-kinazolinon som en fast rest.

En blanding av 8 deler 3,4-dihydro-3-(2-hydroksyetyl)-4-metyl-2(1H)-kinazolinon, 8 deler tionylklorid og 90 deler triklormetan omrøres og kokes under tilbakeløp i 1,50 timer. Reaksjonsblandingen fordampes. Resten renses ved kolonnekromatografi over silikagel ved bruk av en blanding av triklormetan og metanol i et volumforhold på 95:5 som elueringsmiddel. De rene fraksjoner samles og elueringsmidlet fordampes. Resten omrøres i 2,2'-oksybispropan. Produktet filtreres av og tørkes og man oppnår 6,6 deler 3-(2-kloretyl)-3,4-dihydro-4-metyl-2(1H)-kinazolinon med smeltepunkt 126,4°C.

Eksempel XX

Til en omrørt blanding av 10 deler metyl-2-[(2-hydroksyetyl)amino]-benzoat og 100 deler eddiksyre tilsettes dråpevis en oppløsning av 4,5 deler kaliumcyanat i 25 deler vann. Etter ferdig tilsetning fortsettes omrøringen ved romtemperatur over natt. Reaksjonsblandingen fordampes. Den faste rest omrøres med vann. Produktet filtreres av, vaskes med vann og etanol og tørkes og man oppnår 5 deler eller 48% 1-(2-hydroksyetyl)-2,4(1H,3H)-kinazolindion med smeltepunkt 273,6°C.

155243

28

En blanding av 3,6 deler 1-(2-hydroksyetyl)-2,4(1H,3H)-kinazolindion og 40 deler tionylklorid omrøres og kokes under tilbaketilgang over natt. Reaksjonsblandingen tillates avkjøling til romtemperatur. Det utfelte produkt filtreres av, vaskes med 2,2'-oksybispropan og tørkes og man oppnår 3,4 deler eller 86% 1-(2-kloretyl)-2,4(1H,3H)-kinazolindion med smeltepunkt 215,3°C.

Ved å følge den samme prosedyre og ved å bruke ekvivalente mengder av de egnede utgangsstoffer fremstilles også:

- 10 1-(3-hydroksypropyl)-2,4(1H,3H)-kinazolindion med smeltepunkt 240°C;
og
1-(3-klorpropyl)-2,4(1H,3H)-kinazolindion med smeltepunkt 187,1°C.

Eksempel XXI

- 15 Til en omrørt blanding av 18 deler 2-fenyl-4(3H)-kinazolinon og 225 deler N,N-dimetylformamid tilsettes porsjonsvis ved romtemperatur 3,2 deler av en 60%-ig natriumhydriddispersjon (eksoterm reaksjon: temperaturen stiger til 34°C). Etter at tilsetningen er ferdig, blir det hele omrørt i 10 minutter hvorefter 12,4 deler 2-brometanol tilsettes dråpevis (noe eksoterm reaksjon). Etter ferdig tilsetning fortsettes omrøringen først i 1 time ved romtemperatur og deretter i 2 timer ved 80°C og ytterligere over natt ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen avkjøles, helles på vann og det faste produkt suges av. Det vaskes med vann og 2,2'-oksybispropan og tørkes i vakuum ved 60°C hvorved man oppnår 15 deler
25 3-(2-hydroksyetyl)-2-fenyl-4(3H)-kinazolinon.

- Til en omrørt blanding av 15 deler 3-(2-hydroksyetyl)-2-fenyl-4(3H)-kinazolinon og 375 deler triklormetan tilsettes dråpevis 24 deler tionylklorid ved romtemperatur. Etter ferdig tilsetning fortsettes omrøringen i
30 2 timer under tilbaketilgang. Reaksjonsblandingen fordampes. Vann tilsettes til resten og det hele nøytraliseres med en natriumhydrogenkarbonat-oppløsning. Produktet ekstraheres med triklormetan. Ekstraktet vaskes med vann, tørkes, filtreres og fordampes. Resten krystalliseres fra en blanding av 2,2'-oksybispropan og petroleter. Produktet filtreres av og
35 tørkes og man oppnår 11,6 deler 3-(2-kloretyl)-2-fenyl-4(3H)-kinazolinon.

En blanding av 5,5 deler 3-(2-kloretyl)-2-fenyl-4(3H)-kinazolinon, 3,2 deler 3-(4-piperidinyll)-1H-indol, 7 deler natriumkarbonat, 0,1 del kaliumjodid og 200 deler 4-metyl-2-pentanon omrøres og kokes under tilbaketiløp i 22 timer. Reaksjonsblandingen filtreres over "Hyflo" og 5 filtratet fordampes. Resten renses ved kolonnekromatografi over silikagel ved bruk av en blanding av triklormetan og metanol i et volumforhold på 92:8 som elueringsmiddel. De rene fraksjoner samles og elueringsmidlet fordampes. Resten krystalliseres fra en blanding av etanol og 1,1'-oksybisetan hvorved man oppnår 5 deler 3-[2-[4-(1H-indol-3-yl)-1-piperidinyll]etyl]-2-fenyl-4(3H)-kinazolinon med smeltepunkt 191,3°C. 10

Eksempel XXII

Til en omrørt blanding av 80 deler natriummetoksyd og 160 deler metanol tilsettes suksessivt 50 deler 2-tiofen-acetonitril og deretter dråpevis 66 15 deler 1-(fenylmetyl)-4-piperidinon. Etter ferdig tilsetning oppvarmes det hele til tilbaketiløp og omrøres ved tilbaketiløpstemperatur i ytterligere 1 time. Reaksjonsblandingen avkjøles og fordampes. Resten destilleres i en molekyldestillasjonsapparat hvorved man oppnår ca. 70 deler α -[1-(fenylmetyl)-4-piperidinylliden]-2-tiofenacetonitril som en rest.

20 En blanding av 70 deler α -[1-(fenylmetyl)-4-piperidinylliden]-2-tiofenacetonitril i 800 deler metanol hydrogeneres ved vanlig trykk og ved romtemperatur med 10 deler 10% palladium på trekullkatalysator. Etter at den beregnede mengde hydrogen er tatt opp, blir katalysatoren filtrert 25 av og filtratet fordampet, noe som gir 70 deler 1-(fenylmetyl)- α -(2-tienyl)-4-piperidinacetonitril som en rest.

Til en omrørt blanding av 29,6 deler 1-(fenylmetyl)- α -(2-tienyl)-4-piperidinacetonitril i 100 deler dimetylsulfoksyd tilsettes porsjonsvis 4 30 deler 60% natriumhydriddispersjon. Etter ferdig tilsetning blir omrøringen fortsatt over natt. Reaksjonsblandingen helles i vann. Det utfelte produkt suges av og ekstraheres med triklormetan. Ekstrakten tørkes, filtreres og fordampes. Resten krystalliseres fra 2,2'-oksybispropan og man oppnår 10 deler eller 35% [1-(fenylmetyl)-4-piperidinyll](2-tienyl)metanon med 35 smeltepunkt 100,5°C.

155243

30

Til en omrørt blanding av 15 deler [1-(fenylmetyl)-4-piperidiny] (2-tienyl)metanon i 120 deler benzen tilsettes dråpevis 8 deler etylkarbonokloridat. Etter ferdig tilsetning blir det hele oppvarmet til tilbakesløp og omrørt i 6 timer ved tilbakesløpstemperatur. Reaksjonsblandingen avkjøles, 5 filtreres og fordampes, og man oppnår 13 deler etyl-4-(2-tienylkarbonyl)-1-piperidinkarboksylat som en rest.

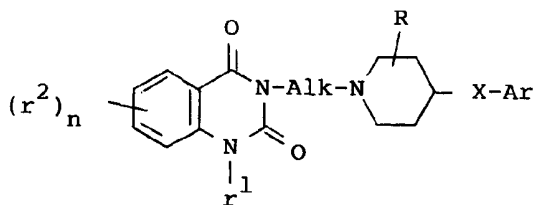
En blanding av 20 deler etyl-4-(2-tienylkarbonyl)-1-piperidinkarboksylat og 120 deler 48 %-ig hydrobromsyreoppløsning i vann omrøres og kokes 10 under tilbakesløp i 2 timer. Reaksjonsblandingen avkjøles og det utfelte produkt filtreres av. Det vaskes med 2-propanol og tørkes, og man oppnår 17 deler eller 85% (4-piperidiny] (2-tienyl)metanon-hydrobromid.

B) Fremstilling av sluttforbindelser

15 Eksempel 1

En blanding av 4,5 deler 3-(2-kloretyl)-2,4(1H,3H)-kinazolindion, 4,9 deler (4-fluorfenyl)(4-piperidiny]metanol-hydroklorid, 8 deler natriumkarbonat og 80 deler 4-metyl-2-pentanone omrøres og kokes under tilbakesløp over natt. Reaksjonsblandingen avkjøles og vann tilsettes. Det utfelte produkt 20 filtreres av og krystalliseres fra 4-metyl-2-pentanone hvorved man etter tørking oppnår 2,2 deler eller 27% 3-[2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidiny]-etyl]-2,4(1H,3H)-kinazolindion med et smeltepunkt på 227-235°C.

Ved å følge den samme prosedyre og ved å benytte ekvivalente mengder 25 av de egnede utgangsstoffer fremstilles også:



35

$(r^2)_n$	r^1	Alk	R	X	Ar	Base eller salt	Smeltepunkt i °C
-	H	$(CH_2)_3$	H	CO	4-F-C ₆ H ₄	-	187,2
-	H	$(CH_2)_2$	H	CO	4-Cl-C ₆ H ₄	-	259
-	H	$(CH_2)_2$	H	CO	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	-	236,5
-	H	$(CH_2)_2$	H	CO	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	-	211,7
7-Cl	H	$(CH_2)_2$	H	CO	4-F-C ₆ H ₄	-	235,2
-	CH ₃	$(CH_2)_2$	H	CO	4-F-C ₆ H ₄	HCl	248,1
-	H	$(CH_2)_2$	H	CO	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	-	182,6-184,6
-	H	$(CH_2)_2$	H	CO	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	-	171
-	H	$(CH_2)_2$	H	CO	4-Br-C ₆ H ₄	-	251,5
6,8-Cl ₂	H	$(CH_2)_2$	H	CO	4-F-C ₆ H ₄	-	211
-	H	$(CH_2)_2$	H	CO	2-Cl-C ₆ H ₄	-	162,5
-	H	$(CH_2)_2$	H	CO	4-F-C ₆ H ₄	-	204,5
6,8-Cl ₂	H	$(CH_2)_2$	H		4-F-C ₆ H ₄	-	193,4
-	H	$(CH_2)_2$	4-OH	CO	4-F-C ₆ H ₄	-	255,2
6-Cl	H	$(CH_2)_2$	H	CO	4-F-C ₆ H ₄	-	222,2-223
6-CH ₃	H	$(CH_2)_2$	H	CO	4-F-C ₆ H ₄	-	205,5
-	H	$(CH_2)_2$	H	CO	C ₆ H ₅	-	214,5
-	H	$(CH_2)_2$	H	CO	2-CH ₃ -C ₆ H ₄	-	193,8
-	H	$(CH_2)_2$	H	CO	2-tienyl	-	266,9

155243

32

Eksempel 2

En blanding av 6 deler 3-(2-kloretyl)-1-fenyl-2,4(1H,3H)-kinazolindion, 8,3 deler (4-fluorfenyl)(4-piperidiny)metanon og 48 deler etanol omrøres og kokes under tilbaketiløp. N,N-dimetylformamid tilsettes ved tilbaketiløps-
5 temperaturen til alle faststoffer er gått i oppløsning. Omrøringen fortsettes over natt under tilbaketiløp. Reaksjonsblandingen fordampes. Resten renses to ganger ved kolonnekromatografi over silikagel ved først å benytte en blanding av triklormetan og metanol i volumforholdet 95:5 og deretter en blanding av triklormetan og metanol i et volumforhold på
10 98:2 som elueringsmiddel. De rene fraksjoner samles og elueringsmidlet fordampes. Resten krystalliseres fra 2-propanol hvorved man oppnår 2,2 deler eller 23% 3-[2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidiny]etyl]-1-fenyl-2,4(1H,3H)-kinazolindion med smeltepunkt 166,1°C.

15 Eksempel 3

En blanding av 5,8 deler 6-klor-3-(2-kloretyl)-3,4-dihydro-4-fenyl-2(1H)-kinazolinon, 7,4 deler (4-fluorfenyl)(4-piperidiny)metanon og 56 deler etanol omrøres og kokes under tilbaketiløp over natt. Reaksjonsblandingen fordampes. Resten renses ved kolonnekromatografi over silikagel ved
20 bruk av en blanding av triklormetan og metanol i et volumforhold på 95:5 som elueringsmiddel. De rene fraksjoner samles og elueringsmidler fordampes. Den oljeaktige rest blir fast ved triturerings i 2,2'-oksybispropan. Produktet filtreres av og tørkes og man oppnår 5 deler eller 57% 6-klor-3-[2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidiny]etyl]-3,4-dihydro-4-fenyl-
25 2(1H)-kinazolinon med smeltepunkt 196°C.

På samme måte fremstilles også:

3-[2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidiny]etyl]-3,4-dihydro-4-fenyl-2(1H)-kinazolinon med smeltepunkt 173,3°C; og
30 3-[2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidiny]etyl]-3,4-dihydro-4-metyl-2(1H)-kinazolinon med smeltepunkt 172°C.

Eksempel 4

En blanding av 3,6 deler 1-(3-klorpropyl)-2,4(1H,3H)-kinazolindion, 3,02
35 deler (4-fluorfenyl)(4-piperidiny)metanon-hydroklorid, 3,7 deler natriumkarbonat, 0,1 deler kaliumjodid og 120 deler 4-metyl-2-pentanone omrøres og kokes under tilbaketiløp over natt ved bruk av en vannseparator.

Reaksjonsblandingen avkjøles, vann tilsettes og sjiktene separeres. Den organiske fase tørkes, filtreres og konsentreres til et lite volum. Etter avkjøling av konsentratet blir det utfelte produkt filtrert av og krystallisert fra 2-propanol, hvorved man oppnår 1,3 deler eller 18,5% 1-[3-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidiny]propyl]-2,4(1H,3H)-kinazolindion med smeltepunkt 192,9°C.

Ved å følge den samme prosedyre og ved å gå ut fra 1-(2-kloretyl)-2,4(1H,3H)-kinazolindion fremstilles også:

10 1-[2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidiny]etyl]-2,4(1H,3H)-kinazolindion med smeltepunkt 219,7°C.

Eksempel 5

En blanding av 5,6 deler 1-(3-klorpropyl)-2,3-dihydro-2,2-dimetyl-4(1H)-kinazolinon, 4,9 deler (4-fluorfenyl)(4-piperidiny)metanon-hydroklorid, 10 deler natriumkarbonat, 0,1 del kaliumjodid og 200 deler 4-metyl-2-pentanon omrøres og kokes under tilbaketrekning over natt med vannseparator. Reaksjonsblandingen avkjøles, vann tilsettes og sjiktene separeres. 4-metyl-2-pentanon-fasen tørkes, filtreres og fordampes. Den faste rest renses ved kolonnekromatografi over silikagel ved bruk av en blanding av triklormetan og metanol i et volumforhold på 95:5 som elueringsmiddel. De rene fraksjoner samles og elueringsmidlet fordampes. Den faste rest omrøres i 2,2'-oksybispropan. Produktet filtreres av og tørkes og man oppnår 6,6 deler eller 78% 1-[3-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidiny]propyl]-2,3-dihydro-2,2-dimetyl-4(1H)-kinazolinon med smeltepunkt 185,7°C.

Eksempel 6

En blanding av 5,5 deler 3-(2-kloretyl)-2-fenyl-4(3H)-kinazolinon, 4 deler (4-fluorfenyl)(4-piperidiny)metanon-hydroklorid, 7 deler natriumkarbonat, 0,1 del kaliumjodid og 200 deler 4-metyl-2-pentanon omrøres og kokes under tilbaketrekning i 24 timer ved bruk av en vannseparator. Reaksjonsblandingen filtreres i varm tilstand. Filtratet fordampes. Resten renses ved kolonnekromatografi over silikagel ved bruk av en blanding av triklormetan og metanol i et volumforhold på 95:5 som elueringsmiddel. De rene fraksjoner samles og elueringsmidlet fordampes. Resten krystalliseres fra en blanding av etanol og 1,1'-oksybisetan. Produktet filtreres av og

155243

34

tørkes og man oppnår 5 deler eller 69% 3-[2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidinyl]etyl]-2-fenyl-4(3H)-kinazolinon med smeltepunkt 143,8°C.

Eksempel 7

- 5 En blanding av 10 deler N-[2-(aminokarbonyl)fenyl]-4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidinbutanamid, 60 deler 2N natriumhydroksydoppløsning og 80 deler etanol omrøres og kokes under tilbakesløp i 1,5 timer. Reaksjonsblandingen fordampes og vann tilsettes til resten. Den oljeaktige rest oppløses i triklormetan. Oppløsningen tørkes, filtreres og fordampes. Resten krystal-
- 10 liseres to ganger fra 4-metyl-2-pentanon. Produktet filtreres av og tørkes og man oppnår 1 del eller 10,5% 2-[3-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidinyl]-propyl]-4(3H)-kinazolinon med smeltepunkt 184°C.

Eksempel 8

- 15 En blanding av 7 deler 2-amino-N-[3-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidinyl]-propyl]benzamid, 12 deler maursyre og 135 deler metylbenzen omrøres og kokes under tilbakesløp i 1 time. Omrøring under tilbakesløp fortsettes i 1 time ved bruk av en vannseparator. Oppløsningsmidlet fordampes. Den oljeaktige rest renses ved kolonnekromatografi over silikagel ved bruk av
- 20 en blanding av triklormetan og metanol i et volumforhold på 90:10 som elueringsmiddel. De rene fraksjoner samles og elueringsmidlet fordampes. Resten omdannes til (E)-2-butendioatsalt i 2-propanol. Saltet filtreres av og tørkes og man oppnår 5 deler eller 54% 3-[3-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidinyl]propyl]-4(3H)-kinazolinon-(E)-2-butendioat (1:1) med et
- 25 smeltepunkt på 201,1°C.

Ved å følge den samme prosedyre og ved å gå ut fra 2-amino-N-[2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidinyl]etyl]benzamid fremstilles også:

- 30 3-[2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidinyl]etyl]-4(3H)-kinazolinon med smeltepunkt 139,2°C.

Eksempel 9

- En blanding av 6,5 deler 2-amino-N-[2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidinyl]-etyl]benzamid, 0,5 deler paraformaldehyd, 3 dråper 50 %-ig natrium-
- 35 hydroksydoppløsning, 80 deler etanol og 10 deler vann omrøres og kokes under tilbakesløp over natt. Reaksjonsblandingen tillates avkjøling til romtemperatur under omrøring. Det utfelte produkt filtreres av, vaskes

med etanol og krystalliseres fra 200 deler etanol, hvorved man oppnår 3,3 deler eller 50% 3-[2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidiny]etyl]-2,3-dihydro-4(1H)-kinazolinon med smeltepunkt 203,4°C.

- 5 Ved å følge den samme prosedyre og ved å gå ut fra 2-amino-N-[3-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidiny]propyl]benzamid fremstilles også:
3-[3-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidiny]propyl]-2,3-dihydro-4(1H)-kinazolinon-(E)-2-butendioat (1:1) med smeltepunkt 188,2°C.

10 Eksempel 10

- En blanding av 6 deler 2-amino-N-[2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidiny]-etyl]benzamid, 10 deler eddiksyreanhydrid og 108 deler metylbenzen omrøres og kokes under tilbakesløp over natt. Reaksjonsblandingen fordampes og vann tilsettes til den oljeaktige rest. Det hele gjøres
15 alkalisk med en fortynnet natriumhydroksydoppløsning og ekstraheres med triklormetan. Ekstrakten tørkes, filtreres og fordampes. Den oljeaktige rest krystalliseres fra en blanding av 4-metyl-2-pentanone og 2,2'-oksybispropan. Produktet filtreres av og omkrystalliseres fra 2-propanol hvorved man oppnår 4,4 deler eller 69% 3-[2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidiny]etyl]-2-metyl-4(3H)-kinazolinon med smeltepunkt 164,9°C.
20

Eksempel 11

- En blanding av 9 deler 2-aminobenzenkarboksamid, 12 deler konsentrert saltsyre og 120 deler absolutt etanol omrøres og kokes under tilbakesløp i
25 2 timer. Deretter tilsettes 3,6 deler [1-(3,3-dietoksypropyl)-4-piperidiny](4-fluorfenyl)metanon og omrøring under tilbakesløp fortsettes over natt. Reaksjonsblandingen fordampes og resten omrøres med vann. Det hele gjøres alkalisk med ammoniakk og produktet ekstraheres med triklormetan. Ekstrakten tørkes, filtreres og fordampes. Resten renses ved
30 kolonnekromatografi over silikagel ved bruk av en blanding av triklormetan og metanol i et volumforhold på 95:5 som elueringsmiddel. De rene fraksjoner samles og elueringsmidlet fordampes. Resten krystalliseres to ganger fra 4-metyl-2-pentanone hvorved man oppnår 1,9 deler eller 19% 2-[2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidiny]etyl]-2,3-dihydro-4(1H)-kinazolinon
35 med smeltepunkt 153,4°C.

155243

36

Eksempel 12

En blanding av 6,7 deler metyl-2-isotiocyano-benzoat, 8 deler [1-(2-amino-1-metyletyl)-4-piperidiny]-4-fluorfenylmetanon og 108 deler tetrahydrofuran omrøres over natt ved romtemperatur. Reaksjonsblanding 5 den fordampes. Resten renses to ganger ved kolonnekromatografi over silikagel ved bruk av først en blanding av triklormetan og metanol i et volumforhold på 90:10 og deretter en blanding av triklormetan og metanol i et volumforhold på 95:5 som elueringsmiddel. De rene fraksjoner samles og elueringsmidlet fordampes. Resten krystalliseres to ganger fra 2- 10 propanol hvorved man oppnår 1,6 deler eller 13% 3-[2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidiny]propyl]-2,3-dihydro-2-tio-4(1H)-kinazolinon med smeltepunkt 160,6°C.

Eksempel 13

En blanding av 2,2 deler 2-amino-4-fluor-N-[2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidiny]etyl]benzamid, 1,2 deler 1,1'-bis[1H-imidazol-1-yl]metanon og 45 deler tetrahydrofuran omrøres og kokes under tilbakesløp i 3 timer. Reaksjonsblandingen avkjøles og oppløsningsmidlet fordampes. Resten 15 kokes i 4-metyl-2-pentanon. Det faste produkt filtreres av og krystalliseres fra N,N-dimetylformamid hvorved man oppnår 0,8 deler eller 30% 7-fluor-3-[2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidiny]etyl]-2,4(1H,3H)-kinazolindion med et smeltepunkt på 248°C. 20

På lignende måte fremstilles også:

25 3-[2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidiny]etyl]-7-meto-2,4(1H,3H)-kinazolindion med smeltepunkt 245,4°C.

Eksempel 14

Til en omrørt oppløsning av 6,5 deler 2-amino-N-[3-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidiny]propyl]benzamid i 63 deler tetrahydrofuran tilsettes 3 deler 1,1'-bis[1H-imidazol-1-yl]metanton ved romtemperatur. Omrøringen 30 fortsettes i 1 time ved romtemperatur. Reaksjonsblandingen filtreres til den er klar og oppløsningsmidlet fordampes. Den oljeaktige rest omrøres i en blanding av vann og 2,2'-oksybispropan. Det utfelte produkt filtreres av og krystalliseres fra en blanding av N,N-dimetylformamid, vann og en 35 liten mengde etanol, hvorved man oppnår 5,6 deler eller 78% 3-[3-[4-(4-

fluorbenzoyl)-1-piperidiny]propyl]-2,3-dihydro-2-tio-4(1H)-kinazolinon med smeltepunkt 200,2°C.

På samme måte fremstilles også:

- 5 3-[2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidiny]etyl]-2,3-dihydro-2-tio-4(1H)-kinazolinon med smeltepunkt 225,5°C.

Eksempel 15

- En blanding av 2,3 deler N-[2-[1-[2-(1,4-dihydro-2,4-dio-3(2H)-
10 kinazoliny]etyl]-4-piperidiny]karbonyl]-5-fluorfenyl]-formamid, 33 deler konsentrert svovelsyre og 144 deler etanol omrøres og kokes under tilbaketilbake i 1 time. Reaksjonsblandingen helles på knust is og gjøres alkalisk med fortynnet natriumhydroksydoppløsning. Det utfelte produkt filtreres av og krystalliseres fra 4-metyl-2-pentanon hvorved man oppnår
15 0,4 deler 3-[2-[4-(2-amino-4-fluorbenzoyl)-1-piperidiny]etyl]-2,4(1H,3H)-kinazolindion med et smeltepunkt på 269,5°C.

Eksempel 16

- Til en omrørt blanding av 2,6 deler 3-[2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperi-
20 dinyl]etyl]-2,4(1H,3H)-kinazolindion og 120 deler metanol tilsettes porsjonsvis 2 deler natriumborhydrid. Etter ferdig tilsetning fortsettes omrøringen over natt ved romtemperatur. Vann tilsettes og det hele fordampes. Resten omrøres i vann. Det faste produkt filtreres av og krystalliseres fra 2-propanon, hvorved man oppnår 1,2 deler 3-[2-[4-
25 fluorfenyl]hydroksymetyl]-1-piperidiny]etyl]-2,4(1H,3H)-kinazolindion med smeltepunkt 212,8°C.

Eksempel 17

- En blanding av 5 deler 3-(3-kloretyl)-2,4(1H,3H)-kinazolindion, 6 deler α-
30 (4-fluorfenyl)-4-piperidinmetanolacetat(ester)-hydroklorid, 8 deler natriumkarbonat og 280 deler 4-metyl-2-pentanon omrøres og kokes under tilbaketilbake over natt. Reaksjonsblandingen filtreres og filtratet fordampes. Den oljeaktige rest renses ved kolonnekromatografi over silikagel ved bruk av en blanding av triklormetan og metanol i et volumforhold på 95:5
35 som elueringsmiddel. De rene fraksjoner samles og elueringsmidlet fordampes. Resten krystalliseres fra 4-metyl-2-pentanon, hvorved man

155243

38

oppnår 2,3 deler 1-[2-(1,4-dihydro-2,4-diokso-3(2H)-kinazoliny]etyl]- α -(4-fluorfenyl)-4-piperidinmetanolacetat(ester) med et smeltepunkt på 185,2°C.

Eksempel 18

- 5 Ved å følge den i eksempel 3 beskrevne fremgangsmåte og ved å benytte ekvivalente mengder av de egnede utgangsstoffer fremstilles også:

3,4-dihydro-3-[2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidinyl]etyl]-2(1H)-kinazolinon med smeltepunkt 182,1°C.

- 10 Eksempel 19

Ved å følge den prosedyre som er beskrevet i eksempel 1 og ved å bruke ekvivalente mengder av egnede utgangsstoffer fremstilles også:

3-[2-[4-(3-pyridinylkarbonyl)-1-piperidinyl]etyl]-2,4(1H,3H)-kinazolindion.

- 15

Eksempel 20

Ved å følge den prosedyre som er beskrevet i eksempel XVIII-D og ved å benytte ekvivalente mengder av de egnede utgangsstoffer fremstilles også:

3-[2-[4-(1H-indol-3-yl)-1-piperidinyl]-2,4(1H,3H)-kinazolindion med et smeltepunkt 291,2°C.

- 20

- 25

- 30

- 35

P a t e n t k r a v

1.

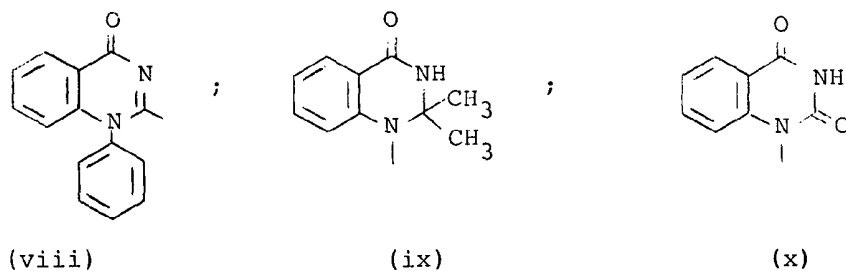
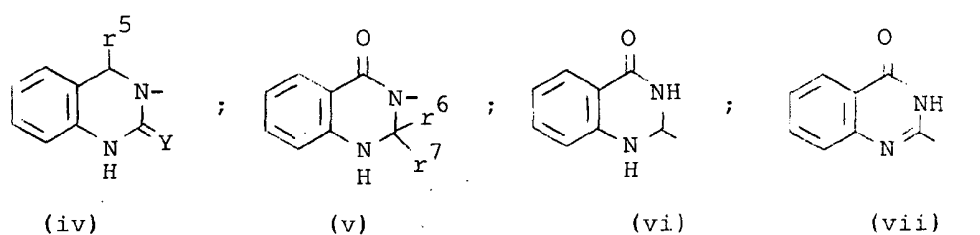
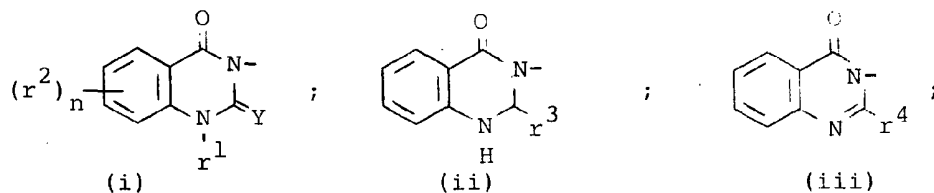
5 Analogifremgangsmåte for fremstilling av et terapeutisk aktivt kinazolin-derivat med formelen:



og farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter derav, hvori

Alk er en alkylenkjede med 1-4 karbonatomer;

Q er en kinazolinylrest med formelen:



155243

40

hvor:

Y er O eller S;

n er tallet 1 eller, der r^2 er klor, også eventuelt tallet 2;

r^1 er hydrogen, metyl, fenyl eller fenylmetyl;

5 r^2 er hydrogen, nitro, klor, fluor, metoksy eller metyl;

r^3 er hydrogen, pyridinyl eller metoksyfenyl;

r^4 er hydrogen, metyl, fenyl, eventuelt substituert med fluor, klor, metyl eller metoksy, pyridinyl eller fenylmetyl;

10 r^5 er hydrogen, metyl eller fenyl, eventuelt substituert med metyl eller klor; og

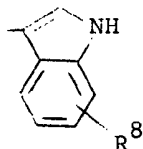
r^6 og r^7 hver uavhengig er C_{1-4} -alkyl;

R er valgt blant hydrogen, hydroksy og C_{1-4} -alkyl; og

Z er valgt blant en rest med formelen:

-X-Ar; og

15 en rest med formelen:

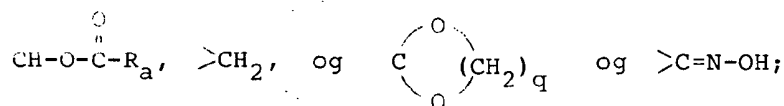


20

hvor:

Ar er en arylrest;

25 X er valgt blant $>C=O$, $>CHOH$,



30 hvor

R_a er laverealkyl og q er det hele tall 2; og

R^8 er hydrogen, halogen, C_{1-4} -alkyl eller C_{1-4} -alkyloksy,

hvor aryl som benyttet i definisjonen for Ar er valgt blant fenyl, substituert fenyl, tienyl og pyridinyl, hvor det substituerte fenyl har fra
35 1 til 2 substituenten hver uavhengig valgt blant halogen, C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -alkyloksy, trifluormetyl og amino,

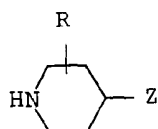
· k a r a k t e r i s e r t v e d

a) å omsette en forbindelse med formelen:



(II)

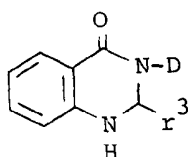
hvor W er en reaktiv esterrest slik som halogen, eller en sulfonyl-
oksyrest slik som metylsulfonyloksy eller 4-metylfenylsulfonyloksy,
med en forbindelse med formelen:



(III)

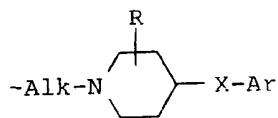
ved forhøyet temperatur i et egnet reaksjonsinert organisk opp-
løsningsmiddel og i nærvær av en egnet base;

b) å fremstille en forbindelse med formelen:

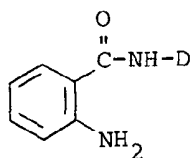


(I-a)

hvor D er en rest med formelen:



ved ringslutning av en forbindelse med formelen:



(IV-a-1)

155243

42

med en forbindelse med formelen:



idet ringslutningsreaksjonen gjennomføres ved omrøring av reaktantene sammen i nærvær av et egnet oppløsningsmiddel ved forhøyede temperaturer,

10

c) a fremstille en forbindelse med formelen:



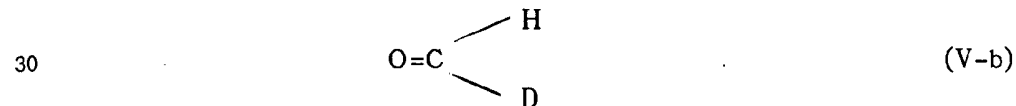
ved ringslutning av en forbindelse med formelen:

20



25

med en forbindelse med formelen:



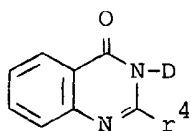
35 idet ringslutningen gjennomføres ved omrøring av reaktantene sammen i nærvær av et egnet oppløsningsmiddel ved forhøyet temperatur, og hvis ønskelig, i den foregående reaksjon, reagensen med formelen (V-a) eller (V-b) kan erstattes av et egnet funksjonelt ekvivalent

155243

43

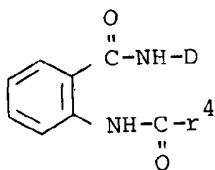
derivat derav slik som et di-laverealkyl-acetal eller et cyklisk acetal;
eller

d) å fremstille en forbindelse med formelen:



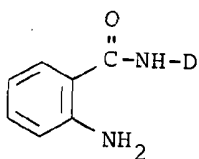
(I-b-1)

ved ringslutning av en forbindelse med formelen:



(VI-a)

som in situ kan fremstilles ved omsetning av en forbindelse med
formelen:



(VI-a-1)

med en syre med formelen:

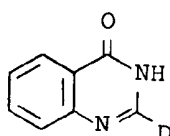


eller et reaktivt funksjonelt derivat derav;

e) å fremstille en forbindelse med formelen:

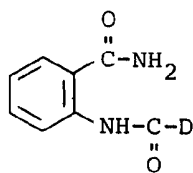
155243

44



(I-b-2)

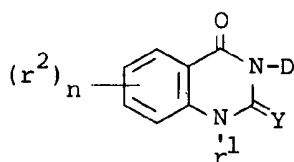
ved ringslutning av en forbindelse med formelen:



(VI-b)

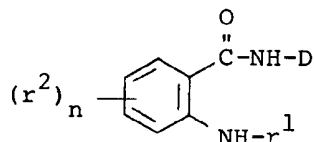
idet ringslutningsreaksjonen gjennomføres ved omrøring og oppvarming av 2-(acylamino)benzamid eller -benzentioamid (VI) i et egnet reaksjonsinert oppløsningsmiddel og i nærvær av en egnet base; eller

f) å fremstille en forbindelse med formelen:



(I-c)

ved ringslutning av en forbindelse med formelen:



(IV-a-3)

med urea eller tiourea eller et reaktivt derivat derav, idet ringslutningen gjennomføres ved omrøring av reaktantene sammen ved forhøyet temperatur og i nærvær av et egnet oppløsningsmiddel; eller

155243

45

g) å fremstille en forbindelse med formelen:



ved ringslutning av en forbindelse med formelen:

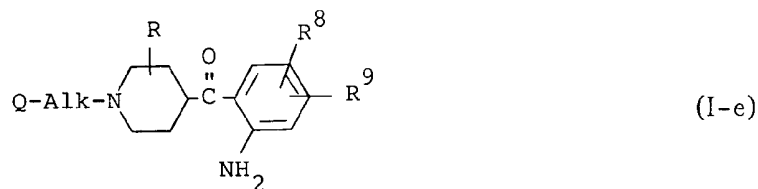


med en forbindelse med formelen:



20 hvori W betyr en egnet avspaltbar gruppe og r² og Y er som definert ovenfor, idet ringslutningen gjennomføres ved omrøring av reaktantene sammen ved forhøyet temperatur og i nærvær av et egnet oppløsningsmiddel; eller

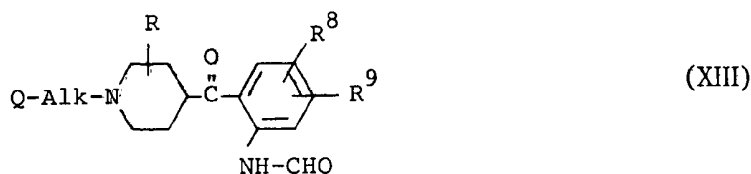
25 h) å fremstille en forbindelse med formelen:



35 hvori R⁸ og R⁹ hver uavhengig velges blant hydrogen, halogen, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-alkyloxy, trifluormetyl eller amino, ved hydrolysering av en forbindelse med formelen:

155243

46



5

i surt medium; eller

i) å fremstille en forbindelse med formelen:

10



15

ved å redusere karbonylgruppen i en forbindelse med formelen:



20

med et egnet reduksjonsmiddel i alkalisk vandig medium med et vannblandbart organisk oppløsningsmiddel; og,

25

hvis ønskelig, å fremstille farmasøytisk aksepterbare syreaddisjonssalter av de ovenfor fremstilte produkter fra trinnene a) til i).

2.

30 Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse ifølge krav 1 valgt blant 3-[2-[4-(4-fluorbenzoyl)-1-piperidiny]etyl]-2,4(1H,3H)-kinazolindion og farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter derav, k a r a k t e r i - s e r t v e d omsetning av 3-(2-kloretyl)-2,4(1H,3H)-kinazolidindion med (4-fluorfenyl)(4-piperidiny)metanon-hydroklorid, og, hvis ønskelig, 35 omdanning av den oppnådde forbindelse til et farmasøytisk akseptabelt syreaddisjonssalt derav.