



Patent dodatkowy  
do patentu nr \_\_\_\_\_

Zgłoszono: 16.05.79 (P. 215626)

Pierwszeństwo: 18.05.78 dla Zastrz. 1  
Wielka Brytania

Zgłoszenie ogłoszono: 25.08.80

Opis patentowy opublikowano: 27.12.1983

Int. Cl.<sup>3</sup> C07D 401/04

Twórca wynalazku: \_\_\_\_\_

Uprawniony z patentu: Pfizer Corporation, Colon (Panama)

## Sposób wytwarzania nowych pochodnych 4-amino-2-piperydynochinazoliny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych 4-amino-2-piperydynochinazoliny o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza grupę metylową, X oznacza przyłączoną w pozycji 3 lub 4 pierścienia piperydynowego grupę o wzorze  $-O(CH_2)_n CONR^1R^2$ , grupę o wzorze  $-O(CH_2)_n CONR^1R^2$  lub grupę o wzorze 2, w których to wzorach n oznacza liczbę 0,1 lub 2, R<sub>1</sub> oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, a R<sub>2</sub> oznacza niższą grupę alkilową, grupę fenyłową ewentualnie podstawioną 1—2 podstawnikami, takimi jak niższa grupa alkilowa, niższa grupa alkoksylowa lub atom chlorowca, grupę cykloalkilową o 3—7 atomach węgla, niższą grupę alkilową podstawioną grupą fenyłową ewentualnie podstawioną 1—2 podstawnikami, takimi jak niższa grupa alkilowa, niższa grupa alkoksylowa lub atom chlorowca, grupą cykloalkilową o 3—7 atomach węgla, atomem chlorowca, grupą trójfluorometylową, grupą hydroksylową, niższą grupą alkoksylową, niższą grupą alkwą, niższą grupą alkinyłową, niższą grupą alkoksylową, grupą fenoksylową, ewentualnie podstawioną 1—2 podstawnikami, takimi jak niższa grupa alkilowa, niższa grupa alkoksylowa lub atom chlorowca lub grupą o wzorze  $-NR^3R^4$ , w którym R<sup>3</sup> i R<sup>4</sup> są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru, niższe grupy alkilowe, niższe grupy alkanoilowe lub niższe grupy alkilosulfonyłowe, przy czym każdy atom tlenu, azotu lub chlorowca wystę-

2

pujący w podstawnik R<sup>2</sup> oddzielony jest od atomu azotu, w którym związany jest podstawnik R<sup>2</sup> co najmniej dwoma atomami węgla, względnie podstawniki R<sup>1</sup> i R<sup>2</sup> tworzą wspólnie z atomem azotu, z którym są związane grupą morfolinową ewentualnie podstawioną 1—2 niższymi grupami alkilowymi albo grupę 1, 2, 3,4-tetrahydroizochinolową ewentualnie podstawioną w pierścieniu benzenowym 1—2 niższymi grupami alkoksylowymi, a także farmakologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych tych związków z kwasami.

Związki o wzorze 1 są użyteczne jako środki regulujące pracę układu sercowo-naczyniowego oraz środki hipotensyjne.

Określenie „atom chlorowca” dotyczy atomów takich chlorowców jak fluor, chlor, brom lub jod.

Określenie „niższa” stosowane w odniesieniu do grupy alkilowej, alkoksylowej, alkanoilowej, alkenylowej i alkinyłowej oznacza, że grupy te zawierają do 6 atomów węgla, korzystnie do 4 atomów węgla, przy czym mogą to być grupy prostoliniowe lub rozgałęzione.

W grupie o wzorze 2 rodnik fenyłowy może być podstawiony 1—2 podstawnikami, takimi jak niższa grupa alkilowa, niższa grupa alkoksylowa lub atom chlorowca.

Farmakologicznie dopuszczalnymi solami addycyjnymi związków o wzorze 1 z kwasami, są nietoksyczne sole zawierające farmakologicznie do-

puszczalne aniony, np. chlorowodorek, bromowodorek, siarczan, wodorosiarczan, fosforan, wodorofosforan, octan, maleinian, fumaran, mleczan, winian, cytrynian, glikonian, cuknan i p-toluenosulfonian.

Związki o wzorze 1 zawierające jedno lub więcej niż jedno centrum asymetrii mogą istnieć w postaci jednej lub więcej niż jednej pary enancjomerów, przy czym takie pary poszczególne izomery można wyodrębnić metodami fizycznymi, np. drogą frakcjonowanej krystalizacji odpowiednich soli. Zakres wynalazku obejmuje sposób wytwarzania wyodrębnionych par enancjomerów lub ich mieszanin, mieszanie racemicznych i poszczególnych optycznie czynnych izomerów d lub l.

Korzystnymi pochodnymi 4-amino-2-piperydynochinazolinami wytwarzanymi sposobem według wynalazku są związki o wzorze 1, w którym R oznacza grupę metylową, X oznacza przyłączoną w pozycji 4 pierścienia piperydynowego grupę o wzorze  $-\text{CONR}^1\text{R}^2$ , w którym  $\text{R}^1$  oznacza atom wodoru, grupę metylową lub etylową, a  $\text{R}^2$  oznacza grupę alkilową o 1–6 atomach węgla, grupę fenyłową ewentualnie podstawioną 1–2 podstawnikami, takimi jak niższa grupa alkilowa, niższa grupa alkoksylowa lub atom chlorowca, grupę cykloalkilową o 3–6 atomach węgla albo grupę alkilową o 1–4 atomach węgla podstawioną grupą fenyłową ewentualnie podstawioną 1–2 podstawnikami, takimi jak niższa grupa alkilowa, niższa grupa alkoksylowa lub atom chlorowca, grupą cykloalkilową o 3–6 atomach węgla, grupą hydroksylową, grupą alkoksylową o 1–2 atomach węgla, grupą etenylową, grupą 1-metyloetenylową, grupą etynylową, grupą alkoksykarbonylową o 1–2 atomach węgla w rodniku alkoksylowym, grupą fenoksylową ewentualnie podstawioną 1–2 podstawnikami, takimi jak niższa grupa alkilowa, niższa grupa alkoksylowa lub atom chlorowca, grupą o wzorze  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , grupą o wzorze  $-\text{NHCOCH}_3$ , grupą o wzorze  $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$  lub atomem chlorowca — przy czym każdy atom tlenu, azotu lub chlorowca występujący w podstawniku  $\text{R}^2$  oddzielony jest od atomu azotu, z którym związany jest podstawnik  $\text{R}^2$  co najmniej dwoma atomami węgla, względnie podstawniki  $\text{R}^1$  i  $\text{R}^2$  tworzą wspólnie z atomem azotu, z którym są związane grupę morfolinową lub grupę 1,2,3,4-tetrahydroizochinolinową, ewentualnie podstawioną w pierścieniu benzenowym 1–2 grupami metoksylowymi, albo też X oznacza przyłączoną w pozycji 4 pierścienia piperydynowego grupę o wzorze  $-\text{CH}_2\text{CONHR}^2$  w którym  $\text{R}^2$  oznacza grupę alkilową o 1–6 atomach węgla, grupę benzylową, grupę cyklopropylometylową lub grupę alkilową, albo też X oznacza przyłączoną w pozycji 4 pierścienia piperydynowego grupę o wzorze  $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CONHAlk}$ , w którym n oznacza liczbę zero lub 1, a Alk oznacza grupę alkilową o 1–6 atomach węgla, albo też X oznacza przyłączoną w pozycji 4 pierścienia piperydynowego grupę o wzorze 2, w którym  $\text{R}^1$  oznacza atom wodoru, a  $\text{R}^2$  oznacza grupę alkilową o 1–6 atomach węgla, grupę benzylową lub grupę cyklopropylometylową.

Najkorzystniejszymi związkami wytwarzanymi sposobem według wynalazku są związki o wzorze 1, w którym R oznacza grupę metylową, a X ozna-

cza przyłączoną w pozycji 4 pierścienia piperydynowego grupę o wzorze  $-\text{CONHC}_2\text{H}_5$ , grupę o wzorze  $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ , grupę o wzorze 3, grupę o wzorze 4, grupę o wzorze  $-\text{CONHCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ , grupę o wzorze  $-\text{CH}_2\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$  lub grupę o wzorze 5.

Cechą sposobu według wynalazku jest to, że pochodną chinazolinę o wzorze 6, w którym R ma wyżej podane znaczenie, a Q oznacza łatwo odszczepiającą się grupę, taką jak atom chloru, bromu lub jodu grupa alkoksylowa, niższa grupa alkilowa lub niższa grupa alkilosulfonylowa, poddaje się reakcji z pochodną piperydyny o wzorze 7, w którym X ma wyżej podane znaczenie.

W związku o wzorze 6 Q korzystnie oznacza atom chloru lub bromu. Reakcję prowadzi się zazwyczaj w obecności organicznej zasady typu trzeciorzędowej aminy, takiej jak trójetylamina lub w obecności nadmiaru związku o wzorze 7, jakkolwiek nie jest to konieczne.

Reagenty na ogół ogrzewa się razem np. w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną, w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, np. n-butanolu w ciągu do około 48 godzin. Produkt można wyodrębniać i oczyszczać znanymi metodami.

Na ogół mieszaninę reakcyjną chłodzi się, rozpuszczalnik odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, a stałą pozostałość wytrząsa się np. z chloroformem lub wodą. Po przesączeniu stałą substancją (ewentualnie w postaci soli) można poddać rekrystalizacji z odpowiedniego rozpuszczalnika, np. z etanolu lub oczyszczać chromatograficznie.

Związki wyjściowe o wzorze 6 są ogólnie znane lub można je wytwarzać sposobami analogicznymi do sposobów wytwarzania związków znanych.

Związki o wzorze 7 są albo znane, albo można je wytwarzać znanymi sposobami, np. metodą zilustrowaną schematem 1. Zamiast chlorku kwasowego stosowanego w tej metodzie można zastosować bromek kwasowy, „zaktywowany” ester lub mieszaną bezwodnik. Związki o wzorze 7 można również otrzymać metodą zilustrowaną schematem 2. Stosowany w tej metodzie wyjściowy chlorek kwasu 1-benzylloksykarbonylopiperydynokarbonylowego-3 lub -4 można wytwarzać sposobem podobnym do podanego w J.Org.Chem., 31, 2957(1966).

Inne metody wytwarzania wiązków o wzorze 7 ilustrują schematy 3–6.

Chlorki kwasowe i estry stanowiące związki wyjściowe w metodzie przedstawionej schematem 6 można wytwarzać znanymi sposobami z odpowiednich kwasów. Kwasy będące pochodnymi piperydyny, we wzorach których n oznacza 1 są albo związkami znanymi, albo można je wytwarzać sposobami analogicznymi do sposobów wytwarzania związków znanych. Kwasy, w których wzorach n oznacza 2 można wytwarzać znanymi sposobami, np. z odpowiednich alkoholi, jak to przedstawiono na schemacie 7 i 8.

Podstawniki  $\text{R}^1$  i  $\text{R}^2$  we wzorach związków na schematach 1–6 mają wyżej podane znaczenie. We wzorze związku wyjściowego na schemacie 6 oznacza atom chloru, grupę metoksylową lub grupę etoksylową, a n oznacza liczbę 1 lub 2.

Związki o wzorze 1 można podawać bez żadnych

domieszek lecz na ogół podaje się je wspólnie z farmakologicznym nośnikiem, którego wybór zależy od drogi podawania leku.

Przykładowo, związki o wzorze 1 można podawać doustnie w postaci tabletek zawierających takie 5 zaróbki jak skrobia lub laktoza, w postaci kapsulek zawierających sam związek o wzorze 1 lub jego mieszaninę z zaróbkami, albo w postaci eliksirów lub zawieszin zawierających środki smakowe 10 lub barwniki. Związki o wzorze 1 można także wstrzykiwać, pn. śródmięśniowo, dożylnie lub podskórnice. W przypadku podawania pozajelitowego najkorzystniejszą postacią leku jest jego jałowy roztwór wodny, który może zawierać także inne rozpuszczone substancje, np. taką ilość soli lub glikozy, by roztwór ten był roztworem izotonicznym.

Tak więc preparat farmakologiczny może zawierać związek o wzorze 1 lub jego farmakologicznie dopuszczalną addycyjną sól z kwasem oraz farmakologicznie dopuszczalny nośnik lub rozcieńczalnik.

Związki o wzorze 1 można podawać ludziom w celu leczenia nadciśnienia, stosując podawanie doustne lub pozajelitowe, zazwyczaj w postaci dawki jednostkowej. Przy podawaniu doustnym rozpiętość dawki wynosi około 0,5–50 mg dziennie w przeliczeniu na przeciętnego dorosłego pacjenta o wadze ciała 70 kg, przy czym lek podaje się raz 20 dziennie lub w dawkach podzielonych (do trzech dawek podzielonych. Rozpiętość dawki przy podawaniu dożylnym odpowiada około 1/5–1/10dziennej dawki doustnej. Tak więc w przypadku przeciętnego dorosłego pacjenta dzienna dawka leku w postaci tabletek lub kapsulek do podawania doustnego odpowiada 0,25–25 mg substancji czynnej. Wartości 25 te oczywiście ulegają zmianie w zależności od wagi pacjenta, stanu w jakim się on znajduje oraz wybranej drogi podawania leku.

Sposób leczenia nadciśnienia u zwierząt i ludzi za pomocą związków o wzorze 1, polega na podawaniu pacjentowi hipotensyjnie skutecznej ilości związku o wzorze 1 lub jego farmakologicznie dopuszczalnej soli addycyjnej z kwasem, względnie opisanego powyżej środka farmakologicznego.

Działanie hipotensyjne związków o wzorze 1 45 wykazano na podstawie zdolności obniżania ciśnienia krwi u przytomnych szczurów z wrodzonym nadciśnieniem i przytomnych psów z nadciśnieniem nerkowym, którym lek podano doustnie w dawce do 5 mg/kg.

Szczurom podawano doustnie związki o wzorze 1 stosując dawkę 5 mg/kg wagi ciała, po czym zarejestrowano okres czasu, po którym nastąpił maksymalny spadek ciśnienia krwi. W celu obliczenia procentowego maksymalnego spadku ciśnienia 50 krwi skorzystano z następującego równania.

$$\text{Procentowy maksymalny spadek ciśnienia krwi} = \frac{\text{maksymalny spadek ciśnienia krwi}}{\text{ciśnienie krwi osobnika kontrolnego} - 130} \times 100$$

W tablicy 1, w kolumnie pierwszej podano numery przykładów opisujących wytwarzanie danego 60

związku o wzorze 1 podawanego szczurom, w kolumnie drugiej wartość procentowego maksymalnego spadku ciśnienia krwi, a w kolumnie trzeciej okres czasu, po którym nastąpił maksymalny spadek ciśnienia.

Tablica 1

| Związek o wzorze 1 (numer przykładu) | Maksymalny spadek ciśnienia krwi (%) | Okres czasu, po którym nastąpił maksymalny spadek ciśnienia krwi (godziny) |
|--------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| I                                    | 76                                   | 2                                                                          |
| II                                   | 70                                   | 4                                                                          |
| III                                  | 100                                  | 4                                                                          |
| IV                                   | 109                                  | 4                                                                          |
| V                                    | 43                                   | 6                                                                          |
| VI                                   | 12                                   | 4                                                                          |
| VII                                  | 69                                   | 4                                                                          |
| VIII                                 | 86                                   | 4                                                                          |
| IX                                   | 47                                   | 1                                                                          |
| X                                    | 90                                   | 1                                                                          |
| XI                                   | 67                                   | 6                                                                          |
| XII                                  | 51                                   | 1 (dawka 1 mg/kg)                                                          |
| XIII                                 | 56                                   | 4                                                                          |
| XIV                                  | 110                                  | 4                                                                          |
| XV                                   | 33                                   | 6                                                                          |
| XVI                                  | 52                                   | 1                                                                          |
| XVII                                 | 49                                   | 2                                                                          |
| XVIII                                | 37                                   | 4                                                                          |

Wynalazek ilustrują następujące przykłady:

Przykład I. Wytwarzanie chlorowodoru 4-amino-6,7-dwumetoksy-2-[4-/N-butylkarbamoilo/piperydyno]azoleny (schemat 9).

1,2 g 4-amino-2-chloro-6,7-dwumetoksychinazoliny, 1,01 g 4-/N-n-butylkarbamoilo/piperydyny i 2,52 g trójetyloaminy ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 24 godzin. Mieszaninę chłodzi się, rozpuszczalnik odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymana stała substancję wytrząsa się z chloroformem i wodą. Po odsączeniu stałej substancji rekrystalizuje się ją dwukrotnie z etanolu otrzymując 0,57 g chlorowodoru 4-amino-6,7-dwumetoksy-2-[4-/N-n-butylkarbamoilo/piperydyno]chinazoliny o temperaturze topnienia 263–264°C.

Analiza elementarna (%) dla  $C_{20}H_{29}N_3O_3 \cdot HCl$ : stwierdzono: C 56,8; H 7,4; N 16,5 obliczono: C 56,7; H 7,1; N 16,5

Przykłady II–XVIII.

Stosując tok postępowania z przykładu I poddaje się 4-amino-2-chloro-6,7-dwumetoksychinazolinę reakcji z odpowiednio podstawionymi pochodnymi piperydyny. Otrzymuje się związki o wzorze 1, w którym R oznacza grupę metylową, a X ma znaczenie podane w tablicy 2. Postać, w jakiej związki te zostały wyodrębnione oraz wyniki analizy elementarnej podane są również w tablicy 2. W przypadku przykładów IX i XVI surowy produkt oczyszczono chromatograficznie.

Tablica 2

| Numer przykładu | X                                                                                     | Pozycja przyłączenia podstawnika X do grupy piperydynowej | Postać wyodrębnionego związku i temperatura topnienia (°C) | Wyniki analizy elementarnej w % (w nawiasach wartości obliczone) |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| II              | wzór 8                                                                                | 4                                                         | chlorowodorek<br>263—266                                   | 59,4 6,0 15,6<br>(59,5 5,9 15,8)                                 |
| III             | wzór 9                                                                                | 4                                                         | chlorowodorek<br>263—264                                   | 60,0 6,0 15,1<br>(60,3 6,1 15,3)                                 |
| IV              | wzór 10                                                                               | 4                                                         | chlorowodorek<br>269—270                                   | 59,5 6,5 14,6<br>(59,1 6,2 14,4)                                 |
| V               | wzór 11                                                                               | 4                                                         | chlorowodorek<br>286—287                                   | 52,2 4,9 13,3<br>(52,4 5,0 13,3)                                 |
| VI              | -CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH                                               | 4                                                         | chlorowodorek<br>279—281                                   | 52,9 6,4 17,6<br>(52,5 6,4 17,0)                                 |
| VII             | -CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>                                 | 4                                                         | chlorowodorek<br>276—277                                   | 53,4 6,5 16,2<br>(53,6 6,6 16,4)                                 |
| VIII            | -CON/C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> /2                                                 | 4                                                         | półwodzian<br>chlorowodorku<br>283—284                     | 55,3 7,0 15,9<br>(55,5 7,2 16,2)                                 |
| IX              | -CON/C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> /2                                                 | 3                                                         | chlorowodorek<br>282                                       | 56,7 7,1 16,8<br>(56,6 7,1 16,5)                                 |
| X               | wzór 12                                                                               | 4                                                         | wodzian<br>chlorowodorku<br>209—211                        | 58,5 6,2 14,2<br>(58,8 6,6 14,2)                                 |
| XI              | wzór 13                                                                               | 4                                                         | chlorowodorek<br>251—252                                   | 60,5 6,3 14,6<br>(61,1 6,4 14,8)                                 |
| XII             | -OCONHC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>                                                   | 4                                                         | chlorowodorek<br>275—276                                   | 51,9 6,2 16,9<br>(52,5 6,4 17,0)                                 |
| XIII            | wzór 14                                                                               | 4                                                         | półwodzian<br>chlorowodorku<br>211—213                     | 60,8 6,1 14,1<br>(60,9 6,3 14,2)                                 |
| XIV             | -CH <sub>2</sub> CONH/CH <sub>2</sub> /2CH <sub>3</sub>                               | 4                                                         | chlorowodorek<br>248—250                                   | 56,5 7,0 16,1<br>(56,7 7,1 16,5)                                 |
| XV              | CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                   | 4                                                         | półwodzian<br>chlorowodorku<br>239—240                     | 55,6 7,0 16,5<br>(55,5 7,2 16,2)                                 |
| XVI             | -OCH <sub>2</sub> CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> | 4                                                         | chlorowodorek<br>232—234                                   | 55,3 7,1 15,2<br>(55,6 7,1 15,4)                                 |
| XVII            | -OCH <sub>2</sub> CONHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>                                 | 4                                                         | półwodzian<br>226—228                                      | 53,3 6,7 16,5<br>(53,6 6,6 16,4)                                 |
| XVIII           | wzór 15                                                                               | 4                                                         | półwodzian<br>chlorowodorku<br>252—254                     | 55,8 6,1 13,1<br>(56,0 6,4 13,1)                                 |

W poniższych przykładach podano sposoby wytwarzania niektórych związków stosowanych jako substancje wyjściowe w poprzednich przykładach.

Przykład XIX. Wytwarzanie 4-/N-fenylokarbamilo/piperydyny

75,0 g 4-/N-fenylokarbamilo/piperydyny/otrzymanej metodą podaną w Chem.Abs., 2013h (1958) uwodornia się w 800 ml kwasu octowego, stosując tlenek platyny jako katalizator, ciśnienie 3,31 kG/cm<sup>2</sup> i temperaturę 30°C. Katalizator odsąca się, a przesącz odparowuje. Pozostałość alkalizuje się

do wartości pH około 12 za pomocą wodorotlenku sodowego, ekstrahuje chloformem i odrzuca warstwę organiczną. Warstwę wodną odparowuje się do sucha, a pozostałość ogrzewa się w temperaturze wrzenia z chloroformem, przesącza i odparowuje, otrzymując 17,0 g 4-/N-fenylokarbamilo/piperydyny o temperaturze topnienia 231—233°C otrzymuje się w izopropanolu działając na wolną zasadę chlorowodorem i rekrytalizując powstały produkt z mieszaniny izopropanolu i octanu etylowego.

Analiza elementarna (%) dla  $C_{12}H_{16}N_2O \cdot HCl$ :  
stwierdzono: C 60,1, H 7,2, N 11,7  
obliczono: C 59,9, H 7,1, N 11,6.

Przykład XX. Wytwarzanie 4-/N-n-butylokarbamoi/piperydyny

100,0 g chlorku izonikotynoilu dodaje się w ciągu 1 godziny w temperaturze  $0^\circ C$  do roztworu 51,6 g n-butyloaminy w 600 ml toluenu. Mieszaninę pozostawia się na noc, po czym ogrzewa się ją na łaźni parowej w ciągu 0,5 godziny i dodaje wody. Warstwę wodną odziera się i jej odczyn doprowadza do wartości pH około 12 za pomocą wodorotlenku sodowego, po czym ekstrahuje się ją dwukrotnie octanem etylowym. Połączone ekstrakty organiczne suszy się nad siarczanem magnezowym i odparowuje, a pozostałość (36,0 g) rozpuszcza się w 400 ml kwasu octowego i uwodornia pod ciśnieniem  $3,31 \text{ kG/cm}^2$  i w temperaturze  $30^\circ C$ , w obecności tlenku platyny. Katalizator odsąca się a roztwór odparowuje do sucha, po czym odczyn pozostałości doprowadza się do wartości pH około 12 za pomocą węgla sodowego.

Po ekstrakcji chloroformem ekstrakty suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje otrzymując 18,7 g 4-/N-n-butylokarbamoi/piperydyny o temperaturze topnienia  $75-79^\circ C$ . Szczawian o temperaturze topnienia  $143-144^\circ C$  otrzymuje się w izopropanolu podając wolną zasadę reakcji z kwasem szczawiowym i rekrytalizując produkt z mieszaniny izopropanolu i octanu etylowego.

Analiza elementarna (%) dla  $C_{10}H_{20}N_2O \cdot C_2H_2O_4$ :  
stwierdzono: C 52,9, H 3,0, N 10,3  
obliczono: C 52,5, H 3,1, N 10,2.

Przykład XXI. Wytwarzanie 4-/N-2,4-dwuchlorobenzylkarbamoi/piperydyny

Roztwór 4,6 g chlorku kwasu 1-benzylksykarbonylopiperydynokarboksylowego-4/ otrzymanego metodą podaną w J. Org. Chem. 31, 2957 (1966) w 25 ml chloroformu wkrapla się do chłodzonego mieszaniną woda-lód roztworu 3,87 g 2,4-dwuchlorobenzylaminy i 2,2 g trójetylaminy w 100 ml chloroformu. Po zakończeniu dodawania roztwór pozostawia się w temperaturze pokojowej w ciągu 1 godziny, przemywa wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Powstałą stałą substancję krystalizuje się z mieszaniny toluenu i metanolu 7,04 g 1-benzylksykarbonylo-4-/N-2,4-dwuchlorobenzylkarbamoi/piperydyny o temperaturze topnienia  $144-145^\circ C$ .

Analiza elementarna (%) dla  $C_{21}H_{22}N_2Cl_2$ :  
stwierdzono: C 60,0, H 5,2, N 6,8  
obliczono: C 59,9, H 5,3, N 6,7.

Na chłodzony mieszaniną woda-lód i mieszaną roztwór 6,5 mg powyższego związku w 25 ml kwasu octowego działa się powoli 25 ml nasyconego roztworu bromowodoru w kwasie octowym. Mieszaninę reakcyjną miesza się w temperaturze  $20^\circ C$  w ciągu 1 godziny, w wyniku czego wytrąca się osad. Po dodaniu 100 ml bezwodnego eteru odsąca się stały produkt i przemywa go eterem otrzymując 3,4 g bromowodoru 4-/N-2,4-dwuchlorobenzylkarbamoi/piperydyny o temperaturze topnienia  $171-173^\circ C$ , którego budowę potwierdzają widma IR i NMR. Produkt ten stosuje się w przykładzie V bez dalszego oczyszczania.

Przykład XXII. Wytwarzanie 4-/N-2-metoksbenzylkarbamoi/piperydyny.

Powyższy związek wytwarza się metodą podobną do podanej w przykładzie XXI, stosując jako 5 związki wyjściowe chlorek kwasu 1-benzylksykarbonylopiperydynokarboksylowego-4-2-metoksbenzylaminy. Temperatura topnienia produktu wynosi  $139-140^\circ C$ .

Analiza elementarna (%) dla  $C_{14}H_{20}N_2O_2$ :  
stwierdzono: C 67,3, H 8,1, N 11,0,  
obliczono: C 67,7, H 8,1, N 11,3.

Przykład XXIII. Wytwarzanie 4-/N-metylo-N-benzylkarbamoi/piperydyny

Związek ten wytwarza się stosując tok postępowania podobny do opisanego w przykładzie XXI i poddając reakcji chlorek kwasu 1-benzylksykarbonylopiperydynokarboksylowego-4 i N-metylobenzylaminy. Produkt stosuje się bezpośrednio w przykładzie X, przy czym analizę przeprowadza się dla chlorowodoru o temperaturze topnienia  $175-176^\circ C$ .

Analiza elementarna (%) dla  $C_{14}H_{20}N_2O \cdot HCl$ :  
stwierdzono: C 62,4, H 7,7, N 10,1,  
obliczono: C 62,6, H 7,9, N 10,4.

Przykład XXIV. Wytwarzanie 4-/1,2,3,4-tetrahydroizochinol-2-ilokarbonylo/piperydyny

Stosuje się tok postępowania z przykładu XXI poddając reakcji chlorek kwasu 1-benzylksykarbonylopiperydynokarboksylowego-4 i 1,2,3,4-tetrahydroizochinalinę. Produkt stosuje się bezpośrednio w przykładzie XXIII, przy czym analizę przeprowadza się dla chlorowodoru o temperaturze topnienia  $245-247^\circ C$ .

Analiza elementarna (%) dla  $C_{14}H_{20}N_2O \cdot HCl$ :  
stwierdzono: C 63,6, H 7,6, N 9,9,  
obliczono: C 64,2, H 7,6, N 10,0.

Przykład XXV. Wytwarzanie 4-[N-/2-metoksyetylo/karbamoilo]piperydyny

Roztwór 5,76 g 1-benzylksykarbonylo-4-[N-/2-metoksyetylo]karbamoi/piperydyny/ związek otrzymany metodą jak w przykładzie XXI z zastosowaniem chlorku kwasu 1-benzylksykarbonylopiperydynokarboksylowego-4 i 2-metoksyetyloaminy jako związków wyjściowych i toluenu zamiast chloroformu temperatura topnienia  $85-86^\circ C$ .

Analiza elementarna (%):  
stwierdzono: C 63,9, H 7,5, N 8,4,  
obliczono: C 63,7, H 7,6, N 8,8

W 75 ml etanolu uwodornia się pod ciśnieniem  $3,31 \text{ kG/cm}^2$  i w temperaturze  $50^\circ C$  w obecności 5% palladu na węglu drzewnym. Katalizator odsąca się a przesącz odparowuje, otrzymując 4-[N-/2-metoksyetylo/karbamoilo]piperydynę w postaci oleju, który zestala się podczas stania. Budowę związku, który stosuje się w przykładzie VII bez dalszego oczyszczania, potwierdzają widma IR i NMR.

Przykład XXVI. Wytwarzanie 4-[N-/2-hydroksyetylo/karbamoilo]piperydyny

6,24 g 1-benzylksykarbonylo-4-[N-/2-hydroksyetylo/karbamoilo]piperydyny/ otrzymanej metodą podaną w przykładzie XXI z użyciem chlorku kwasu 1-benzylksykarbonylopiperydynokarboksylowego-4 i 2-hydroksyetyloaminy jako związków

wyjściowych: produkt o temperaturze topnienia 107–108°C.

Analiza elementarna (%):

stwierdzono: C 62,8, H 7,2, N 9,0.

obliczono: C 62,7 H 7,2, N 9,1.

Uwodornia się jak w przykładzie XXV, otrzymując żądany związek, którego budowę potwierdzają widma IR i NMR. Związek ten stosuje się w przykładzie VI bez dalszego oczyszczania.

Przykład XXVII. Wytwarzanie 4-[N-/α-metylobenzyllokarbamoylo]piperydyny

5,5 g 1-benzylloksykarbonylo-4-[N-/α-metylobenzyllokarbamoylo]piperydyny/ otrzymanej jak w przykładzie XXI z chlorku kwasu 1-benzylloksykarbonylopiperydynokarboksylowego-4 i α-metylobenzylloaminy; produkt o temperaturze topnienia 136°C.

Analiza elementarna (%): dla C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>:

stwierdzono: C 72,2, H 7,1, N 7,5,

obliczono: C 72,2, H 7,2, N 7,7.

Uwodornia się jak w przykładzie XXV i produkt stosuje się bez dalszego oczyszczania w przykładzie XI.

Przykład XXVIII. Wytwarzanie 4-/N-etylokarbamoyloksy/piperydyny

293,4 g 1-benzylpiperydynolu-4, 120 g izocyjanianu etylu i 1467 ml 1,2-dwuchloroetanu ogrzewa się mieszając w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 7 godzin, po czym dodaje się jeszcze 10,9 g izocyjanianu etylu i ogrzewanie w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną kontynuuje się w ciągu 6 godzin. Mieszaninę chłodzi się i pozostawia w ciągu 36 godzin w temperaturze pokojowej, a ponieważ reakcja nie jest jeszcze wtedy zakończona, dodaje się 33 g izocyjanianu etylu i prowadzi się ogrzewanie w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin. Mieszaninę chłodzi się wlewa do 2000 ml wody i miesza w ciągu 1,5 godziny.

Po upływie tego okresu czasu oddziela się warstwę organiczną i przemywa ją kolejno 2000 ml nasyconego roztworu wodorowęglanu sodowego i 2000 ml wody. Połączone fazy wodne ekstrahuje się 150 ml dwuchloroetanu, po czym połączone fazy organiczne suszy się nad siarczanem magnezowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując surowy produkt, który miesza się we wrzącym heksanie, chłodzi i odsacza, uzyskując 354,4 g 1-benzyllo-4-/N-etylokarbamoyloksy/piperydyny o temperaturze topnienia 96–98°C.

118 g tego produktu w 826 ml metylowego etanolu stosowanego do celów przemysłowych uwodornia się pod ciśnieniem 3,31 kG/cm<sup>2</sup> i w temperaturze 50°C, w obecności 12 g 5% palladu na węglu drzewnym, do chwili ustania wchłaniania wodoru. Katalizator odsacza się i przesącz odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rekrytalizuje się z mieszaniną heksanu (450 ml) i octanu etylowego (112 ml), otrzymując 208,1 g 4-/N-etylokarbamoyloksy/piperydyny o temperaturze topnienia 85–87°C, którą stosuje się bezpośrednio w przykładzie XII.

Przykład XXIX.

A. Wytwarzanie chlorowodoru kwasu 2-/1-benzyllopiperydynoksy-4/octowego

10 g 1-benzyllo-4-hydroksypiperydyny w 50 ml bezwodnego dwumetyloformamidu wkrapla się do mieszanej w temperaturze 20°C i w atmosferze azotu zawiesiny 5 g wodoru sodu (50% zawiesina w oleju mineralnym) w 50 ml bezwodnego dwumetyloformamidu. Zawiesinę miesza się w temperaturze 20°C w ciągu 4 godzin, po czym dodaje się powoli 4,95 g kwasu 2-chlorooctowego w 50 ml dwumetyloformamidu w dwu równych porcjach, przy czym między dodaniem pierwszej i drugiej porcji zachowuje się odstęp 2 godzin.

Powstałą gęstą papkę miesza się w temperaturze 20°C w ciągu 24 godzin, po czym dodaje się 75 ml izopropanolu, odczyn papki doprowadza się do wartości pH 6 za pomocą 2n kwasu solnego i zatęża się ją pod zmniejszonym ciśnieniem. Odczyn wodnej pozostałości doprowadza się do wartości pH 10 za pomocą wodorotlenku sodowego, po czym prowadzi się ekstrakcję chloroformem (3×100 ml). Warstwę wodną oddziela się, odczyn jej doprowadza do wartości pH 3 za pomocą 2n kwasu solnego i prowadzi się ekstrakcję chloroformem (3×100 ml). Ekstrakty organiczne odrzuca się, a fazę wodną zatęża się do połowy objętości, odsacza i przesącz odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 3 g chlorowodoru kwasu 2-/1-benzyllopiperydynoksy-4 octowego, którego budowę potwierdza widmo NMR.

B. Wytwarzanie chlorowodoru N-n-butylo-2-piperydynoksy -4/acetamidu

7,0 chlorowodoru kwasu 2-/1-benzyllopiperydynoksy-4/octowego i 5 ml chlorku tionylu w 100 ml chloroformu ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1,5 godziny. Rozpuszczalnik odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a powstały chlorek kwasowy rozтворя się w 50 ml chloroformu i wkrapla do mieszanego w temperaturze 0°C roztworu 5 ml n-butyloaminy w 50 ml chloroformu. Roztwór miesza się w temperaturze 0°C w ciągu 4 godzin i pozostawia na noc w temperaturze pokojowej. Roztwór chloroformowy przemywa się kolejno wodą (3×50 ml), 2n wodorotlenkiem sodowym (3×50 ml) i 2n kwasem solnym (3×50 ml), po czym odczyn roztworu doprowadza się do wartości pH 12 i prowadzi się ekstrakcję chloroformem (3×100 ml). Ekstrakt suszy się i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem rozpuszczalnik, a na pozostałość działa się w środowisku eteru eterowym roztworem chlorowodoru. Powstałą stałą substancję odsacza się, przemywa eterem i suszy, otrzymując 3,5 g chlorowodoru N-n-butylo-2-/1-benzyllopiperydynoksy-4/acetamidu, którego budowę potwierdza widmo NMR.

3 g tego produktu w 100 ml etanolu uwodornia się w obecności 5% palladu na węglu drzewnym (specjalny katalizator Jebenzylujący Engelhardt'a), pod ciśnieniem 3,31 kG/cm<sup>2</sup> i w temperaturze 50°C Katalizator odsacza się, a rozpuszczalnik odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozciera się w eterze i odsacza się stałą substancją białej barwy, otrzymując 1,7 g chlorowodoru N-n-butylo-2-/piperydynoksy-4/acetamidu. Próbkę tego produktu rekrytalizuje się z mieszaniną izopropanoeter, a następnie z octanem etylowym, otrzy-

mujać związek o temperaturze topnienia 145—146°C.

Analiza elementarna (%) dla  $C_{11}H_{22}N_2O_2 \cdot HCl$ :  
stwierdzono: C 52,3, H 9,2, N 10,9,  
obliczono: C 52,7, H 9,3, N 11,2.

Przykład XXX. Wytwarzanie N-etylo-2-(piperidyny-4)acetamidu

Chlorowodorek kwasu 2-/1-benzylpiperidyny-4-/octowego, otrzymany jak w przykładzie XXIX A. przeprowadza się w eter metylowy drogą ogrzewania z metanolem i kwasem solnym w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. 10 g 2-/1-benzylpiperidyny-4-/ octanu metylu, 50 ml etyloaminy i sita molekularne 3A ogrzewa się w zamkniętym naczyniu w temperaturze 120°C w ciągu 6 godzin, po czym odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem rozpuszczalnik, a pozostałość rozciera się z eterem i przesącza.

Przesącz odparowuje się, otrzymując 7,7 g N-etylo-2-/1-benzylpiperidyny-4-/acetamidu w postaci oleju. 7,0 g tego produktu w 150 ml etanolu uwodornia się w obecności 5% palladu na węglu drzewnym (specjalny katalizator debenzylujący Engelhardt'a), w temperaturze 50°C pod ciśnieniem 3,31 kG/cm<sup>2</sup>. Katalizator odsącza się, przesącz odparowuje, a pozostałość rozwarza się w toluenie i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 4,8 g N-etylo-2-/piperidyny-4-/acetamidu postaci oleju. Próbkę eteru przeprowadza się w chlorowodorek działając eterowym roztworem chlorowodoru. Po rekrytalizacji z mieszaniny metanol-eter, a następnie z izopropanolu, otrzymuje się produkt o temperaturze topnienia 172—173°C.

Analiza elementarna (%) dla  $C_9H_{18}N_2O_2 \cdot HCl$ :  
stwierdzono: C 48,8, H 8,8, N 12,4,  
obliczono: C 48,5, H 8,6, N 12,6.

Przykład XXXI. Wytwarzanie 3-/N-n-butylokarbamilo/piperidyny

7,0 g N-n-butyloamidu kwasu nikotynowego w 100 ml kwasu octowego uwodornia się w obecności tlenku platyny, w temperaturze 50°C i pod ciśnieniem 3,31 kG/cm<sup>2</sup>. Katalizator odsącza się, przesącz odparowuje, a na pozostałość działa się toluenem i podparowuje powstałą mieszaninę pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość w 50 ml chloroformu przemycia się wodorowęglanem sodu (3×50 ml), oddziela się warstwę organiczną, suszy ją nad siarczanem sodowym i odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem rozpuszczalnik, otrzymując 3,8 g 3-/N-n-butylokarbamilo/piperidyny w postaci oleju.

Próbkę tego produktu przeprowadza się w chloroformie w szczawian działając kwasem szczawiowym w eterze. Powstałą półstałą substancję rozciera się z eterem i octanem etylu, a następnie rekrytalizuje z izopropanolu, otrzymując związek o temperaturze topnienia 145—146°C.

Analiza elementarna (%) dla  $C_{10}H_{20}N_2O \cdot C_2H_2O_4$ :  
stwierdzono: C 52,9, H 8,4, N 10,0,  
obliczono: C 52,5, H 8,1, N 10,2.

Przykład XXXII. Wytwarzanie 4-[N-/2,4-dwumetoksybenzylo/karbamilo]piperidyny

1-benzylksykarbonylo-4-[N-/2,4-dwumetoksybenzylo/karbamilo]piperidynę wytwarza się metodą podaną w przykładzie XXI, stosując jako

związki wyjściowe chlorek kwasu 1-benzylksykarbonylo-piperidynokarboksylowego-4 i 2,4-dwumetoksybenzyloaminę. Budowę produktu identyfikuje się za pomocą widma NMR. 7,6 g tego produktu w 150 ml etanolu uwodornia się w obecności 5% palladu na węglu drzewnym, w temperaturze 50°C i pod ciśnieniem 3,31 kG/cm<sup>2</sup>. Katalizator odsącza się, a przesącz odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 5,0 g stałej 4-/N-/2,4-dwumetoksybenzylo/karbamilo/piperidyny. Próbkę tego produktu przeprowadza się w chloroformie w chlorowodorek działając eterowym roztworem chlorowodoru. Po rekrytalizacji z izopropanolu otrzymuje się związek o temperaturze topnienia 222—224°C.

Analiza elementarna (%) dla  $C_{15}H_{22}N_2O_3 \cdot HCl$ :  
stwierdzono: C 57,4, H 7,5, N 8,9  
obliczono: C 57,2, H 7,4, N 8,9.

4-amino-2-chloro-6,7-dwumetoksychinazolina i pochodne piperidyny stosowane w przykładach III, VIII i IX są związkami znanymi. Sposób wytwarzania pochodnej piperidyny stosowanej w przykładzie XIV jest znany z brytyjskiego opisu patentowego nr 2000136A.

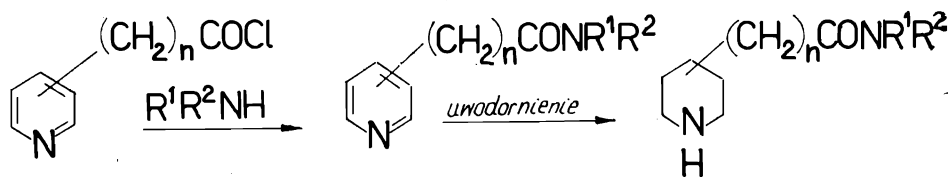
#### Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 4-amino-2-piperidynochinazoliny o wzorze 1, w którym R oznacza grupę metylową, X oznacza przyłączoną w pozycji 3 lub 4 pierścienia piperidynowego grupę o wzorze  $-CH_2/_n CONR^1R^2$ , grupę o wzorze  $-O/CH_2/_n CON^1R^2$  lub grupę o wzorze 2, w których to wzorach n oznacza liczbę 0, 1 lub 2, R<sup>1</sup> oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, a R<sup>2</sup> oznacza niższą grupę alkilową, grupę fenyłową ewentualnie podstawioną 1—2 podstawnikami, takimi jak niższa grupa alkilowa, niższa grupa alkoksylowa lub atom chlorowca, grupę cykloalkilową o 3—7 atomach węgla, niższą grupę alkilową podstawioną grupą fenyłową ewentualnie podstawioną 1—2 podstawnikami, takimi jak niższa grupa alkilowa, niższa grupa alkoksylowa lub atom chlorowca, grupą cykloalkilową o 3—7 atomach węgla, atom chlorowca, grupą trójfluorometylową, grupą hydroksylową, niższą grupą alkoksylową, grupą fenoksylową ewentualnie podstawioną 1—2 podstawnikami, takimi jak niższa grupa alkilowa, niższa grupa alkoksylowa lub atom chlorowca lub grupą o wzorze  $-NR^3R^4$ , w którym R<sup>3</sup> i R<sup>4</sup> są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru, niższe grupy alkilowe, niższe grupy alkanolowe lub niższe grupy alkilosulfonowe, przy czym każdy atom tlenu, azotu, lub chlorowca występujący w podstawniku R<sup>2</sup> oddzielony jest od atomu azotu, z którym związany jest podstawnik R<sup>2</sup> co najmniej dwoma atomami węgla, względnie podstawniki R<sup>1</sup> i R<sup>2</sup> tworzą wspólnie z atomem azotu, z którym są związane grupą morfolinową ewentualnie podstawioną 1—2 niższymi grupami alkilowymi albo grupą 1, 2, 3, 4-tetrahydroizochinolinową ewentualnie podstawioną w pierścieniu benzenowym 1—2 niższymi grupami alkoksylowymi, a także farmakologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych tych związków z kwasami, **znamienny tym**, że pochodną

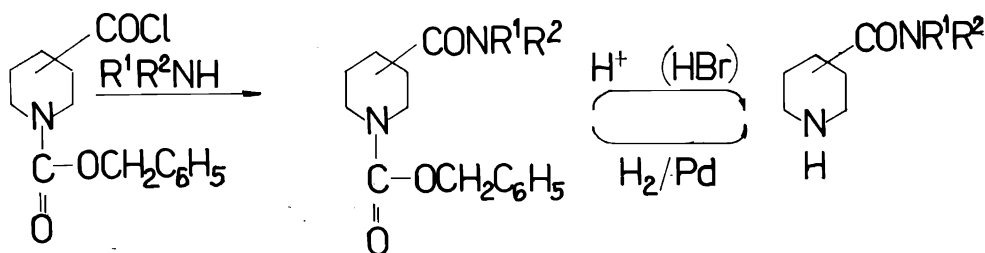
chinazoliny o wzorze 6, w którym Q oznacza łatwo odszczepiającą się grupę, a R ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z pochodną piperydiny o wzorze 7, w którym X ma wyżej podane znaczenie.

2. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 4-amino-2-piperydynochinazoliny o wzorze 1, w którym R oznacza grupę metylową, X oznacza przyłączoną w pozycji 3 lub 4 pierścienia piperydynowego grupę o wzorze  $-\text{CH}_2/\text{n} \text{ CONR}^1\text{R}^2$ , grupę o wzorze  $-\text{O}/\text{CH}_2/\text{n} \text{ CONR}^1\text{R}^2$  lub grupę o wzorze 2, w których to wzorach n oznacza liczbę 0, 1 lub 2,

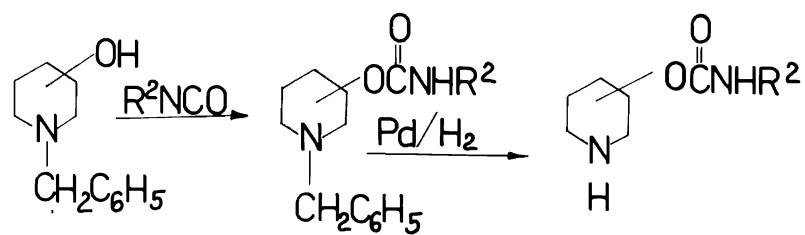
R<sup>1</sup> oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, a R<sup>2</sup> oznacza niższą grupę alkilową, podstawioną 1—2 podstawnikami, takimi jak niższa grupa alkenylowa, niższa grupa alkinylowa lub niższa grupa alkoksykarbonylowa, a także farmakologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych tych związków z kwasami, **znamienny tym**, że pochodną chinazoliny o wzorze 6, w którym Q oznacza atom chloru lub bromu, a R ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z pochodną piperydiny o wzorze 7, w którym X ma wyżej podane znaczenie.



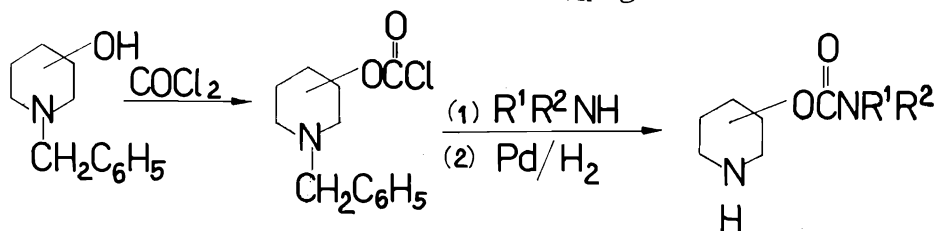
Schemat 1



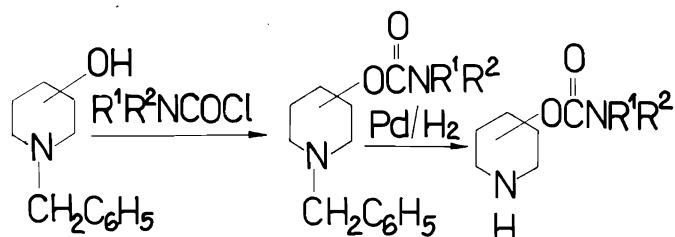
Schemat 2



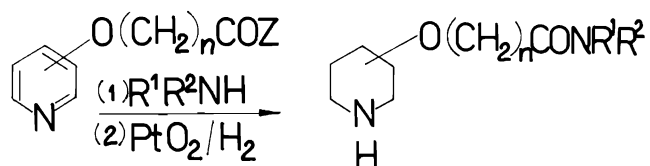
Schemat 3



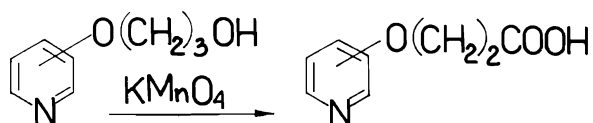
Schemat 4



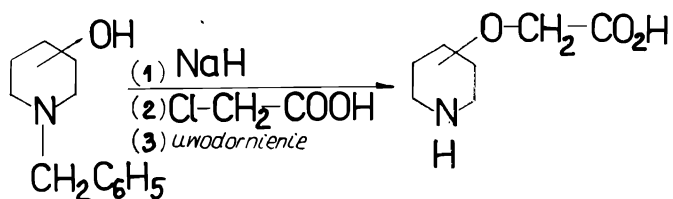
Schemat 5



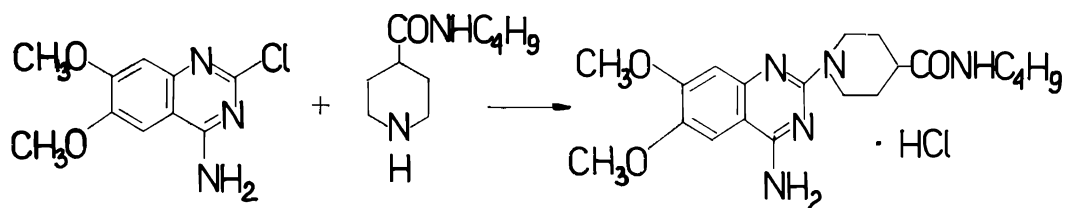
Schemat 6



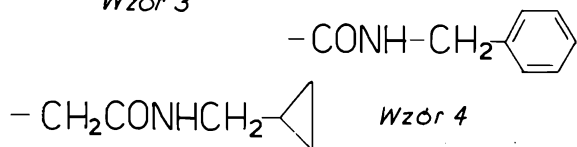
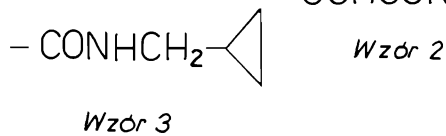
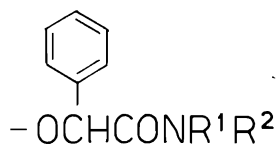
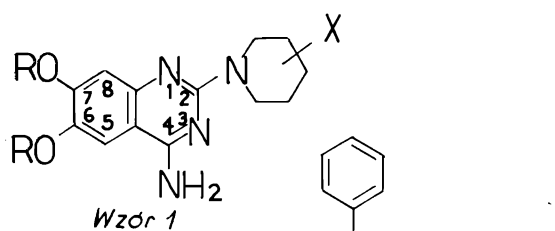
Schemat 7



Schemat 8



Schemat 9



Wzór 5

