



SUOMI—FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 64589

C (45) Patentti myönnetty 12 12 1983

Patentti tiedotus

(51) Kv.lk. 3 Int.Cl. 3 C 07 D 401/04

// C 07 D 239/95

(21) Patenttihakemus — Patentansöknin	791562
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	16.05.79
(23) Alkuperä — Giltighetsdag	16.05.79
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig	19.11.79
(44) Nähtäväksiapanon ja kuuljulkaisun pvm. — Ansökan utlagd och utskriften publicerad	31.08.83
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	18.05.78
Englanti—England(GB) 20351/78	

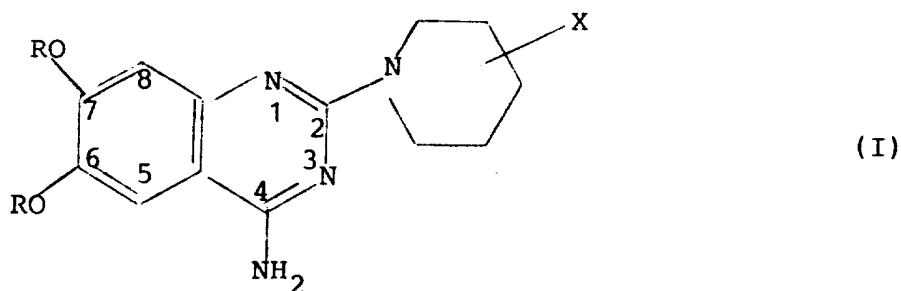
(71) Pfizer Corporation, Calle 15 1/2, Avenida Santa Isabel, Colon, Panama(PA)

(72) Simon Fraser Campbell, Deal, Kent, John Christopher Danilewicz, Ash,
Nr. Canterbury, Kent, Colin William Greengrass, Sandwich, Kent,
Rhona Plews, Ash, Nr. Canterbury, Kent, Englanti—England(GB)

(74) Oy Kolster Ab

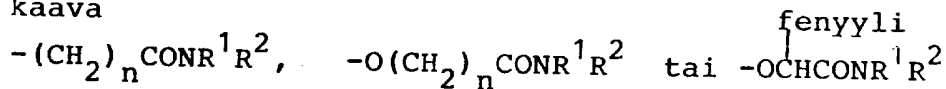
(54) Menetelmä uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten 4-amino-2-piperidino-
kinatsoliinijohdannaisten valmistamiseksi - Förfarande för framställning
av nya terapeutiskt användbara 4-amino-2-piperidinokinazolinderivat

Keksintö koskee menetelmää uusien terapeuttisesti käyttökelpoisten 4-amino-2-piperidinokinatsoliinijohdannaisten, joilla on kaava I



jossa R on alempi alkyyli; ja

X, joka on liittynyt piperidinoryhmän 3- tai 4-asemaan, on ryhmä, jolla on kaava

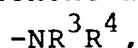


joissa n on 0, 1 tai 2; ja

a) joko R¹ on vety tai alempi alkyyli, ja

R² on alempi alkyyli; fenyyli, joka mahdollisesti on substituoitu yhdellä tai kahdella substituenteista alempi alkyyli, alempi

alkoksi ja halogeeni; C_3 - C_7 -sykloalkyyli; tai alempi alkyyli, joka on substituoitu mahdollisesti yhdellä tai kahdella substitueinteista alempi alkyyli, alempi alkoksi ja halogeeni substituoitulla fenyyllillä, C_3 - C_7 -sykloalkyyllillä, halogeenilla, trifluorimetyyllillä, hydroksilla, alemmalla alkoksilla, alemmalla alkenyyllillä, alemmalla alkynyyllillä, alemmalla alkoksikarbonyyllillä, mahdollisesti yhdellä tai kahdella substitueinteista alempi alkyyli, alempi alkoksi ja halogeeni substituoitulla fenoksilla tai ryhmällä, jolla on kaava



jossa R^3 ja R^4 molemmat merkitsevät vetyä, alempaa alkyyliä, alempaa alkanoyyliä tai (alempi alkyyli) sulfonyyliä; edellyttäen, että jokainen R^2 :n happi-, typpi- tai halogeeniatomi on ainakin 2 hiiliatomin etäisyydellä siitä typpiatomista, johon R^2 on liittynyt; b) tai R^1 ja R^2 yhdessä typpiatomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, muodostavat morfolinoryhmän, joka mahdollisesti on substituoitu yhdellä tai kahdella alemmalla alkyyli-ryhmällä, tai 1,2,3,4-tetrahydroisokinolyyli-ryhmän, jonka bentseenirenkaas-osa on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai kahdella alemmalla alkoksiryhmällä; ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi.

Nämä uudet 4-amino-2-piperidinokinatsoliinijohdannaiset ovat hyödyllisiä sydänverisuoniston säännöstelijöinä ja, erityisesti, hoidettaessa verenpainetautia.

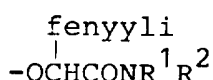
FR-patenttijulkaisusta 2 321 890 tunnetaan kinatsoliinijohdannaisia, joilla on verenpainetta alentava vaikutus. Uusilla kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä on kuitenkin parempi - verenpainetta alentava vaikutus kuin näillä tunnetuilla yhdisteillä.

"Halogeeni" tarkoittaa tässä fluoria, klooria, bromia, tai jodia. Alkyyli-, alkoksi-, alkanoyyli-, alkenyyli- tai alkinyyli-ryhmän yhteydessä käytetty termi "alempi" ilmaisee, että sellaisessa ryhmässä on enintään 6 hiiliatomia, edullisesti enintään 4 hiiliatomia, ja, milloin on tarkoituksenmukaista, sellainen ryhmä voi olla suoraketjuinen tai haarautunut.

Farmaseuttisesti hyväksyttäviä happoadditiosuoloja ovat suolat, jotka on muodostettu myrkyttömiä happoadditiosuoloja muodostavista hapoista ja joissa on farmaseuttisesti hyväksyttäviä anioneja, kuten hydrokloridi-, hydrobromidi-, sulfaatti- tai vetysulfaatti-, fosfaatti- tai vetyfosfaatti-, asetaatti-, maleaatti-, fumaraatti-, laktaatti-, tartraatti-, sitraatti-, glukonaatti-, sakkaraatti- tai p-tolueenisulfonaattisuolat.

Keksinnön yhdisteet, joissa on yksi tai useampia asymmetria-keskuksia, esiintyvät yhtenä tai useampana enantiomeeriparina, ja sellaiset parit tai yksityiset isomeerit voidaan erottaa fysikaalisin menetelmin. esim. fraktiokiteyttämällä sopivia suoloja. Keksinnön piiriin sisältyvät erotetut parit samoin kuin niiden seokset, raseemisina seoksina tai erotettuina optisesti aktiivisina d- ja l-isomeerimuotoina.

Erään aspektin mukaisesti X on muu kuin:



ja R^2 on muu kuin alempi alkyyli, jossa on substituenttina alempi alkenyyli, alempi alkynylyli tai alempi alkoksikarbonyyli.

Keksinnön ensisijaiset yhdisteet ovat kaavan (I) mukaisia, jossa R on metyyli; X on liittynyt piperidino-ryhmän 4-asemaan ja on ryhmä, jonka kaava on:

a) $-\text{CONR}^1\text{R}^2$, jossa R^1 on vety, metyyli tai etyyli; ja R^2 on C_1 - C_6 -alkyyli; fenyyli, joka mahdollisesti on substituoitu yhdellä tai kahdella substitueista alempi alkyyli, alempi alkoksi ja halogeeni; C_3 - C_6 -sykloalkyyli; tai C_1 - C_4 -alkyyli, jossa on substituenttina fenyyli, joka mahdollisesti on substituoitu yhdellä tai kahdella substitueista alempi alkyyli, alempi alkoksi ja halogeeni, C_3 - C_6 -sykloalkyyli, hydroksi, C_1 - tai C_2 -alkoksi, $-\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{C}=\text{CH}_2$, $-\text{C}=\text{CH}$, (C_1 - tai C_2 -alkoksi)karbonyyli, fenoksi, CH_3 , $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{NHCOCH}_3$, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ tai halogeeni; edellyttäen, että jokainen R^2 :n happi-, typpi- tai halogeeniatomi on ainakin 2 hiiliatomin etäisyydellä typpiatomista, johon R^2 on liittynyt; tai R^1 ja R^2 yhdessä typpiatomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, muodostavat morfoliinoryhmän tai 1,2,3,4-tetrahydro-isokinolyyli-ryhmän, jonka bentseenirengasosassa voi olla substituenttina valinnaisesti yksi tai kaksi metoksiryhmää;

b) $-\text{CH}_2\text{CONHR}^2$, jossa R^2 on C_1 - C_6 -alkyyli, bentsyyli, syklopropyyli- tai $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$;

c) $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CONHR}^2$, jossa R^2 on C_1 - C_6 -alkyyli tai bentsyyli;

d) $-\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CONH}(\text{C}_1\text{-}\text{C}_6\text{-alkyyli})$, jossa n on 0 tai 1; tai

e) $-\text{OCHCONHR}^2$, jossa R^2 on C_1 - C_6 -alkyyli, bentsyyli tai syklopropyyli- tai



64589

Edullisimpia kaavan (I) mukaisia yhdisteitä ovat ne, jossa R on metyyli ja X on 4-asemassa ja on ryhmä, jolla on kaava $-\text{CONHC}_2\text{H}_5$, $-\text{CONH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, $-\text{CONHCH}_2$.syklopropyyli, $-\text{CONH}$.bentsyyli, $-\text{CONH}$. $\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ tai $-\text{CH}_2\text{CONHCH}_2$.syklopropyyli.

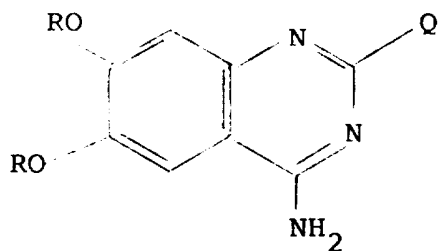
Edellä käytetty termi "farmaseuttisesti hyväksyttävä bioedeltäjä" kaipaava pienen selityksen. Lääkeaineen jonkin ei-toivotun fyysikaalisen tai kemiallisen ominaisuuden välttämiseksi lääkekemian alalla on, luonnollisestikin, yleisenä tapana muuttaa lääkeaine kemialliseksi johdannaiseksi, joka ei aiheuta ei-toivottua ominaisuutta, mutta joka eläimelle tai ihmiselle annettuna muuttuu takaisin peruslääkkeeksi.

Esimerkiksi jos lääke ei absorboitu hyvin eläimelle tai potilaalle suun kautta annettuna, lääke voidaan muuttaa kemialliseksi johdannaiseksi, joka absorboituu hyvin ja joka muuttuu seerumissa tai kudoksissa takaisin peruslääkkeeksi. Jos taas lääke ei säily liuoksessa, voidaan valmistaa lääkkeen kemiallista johdannaista, joka säilyy ja jota voidaan antaa liuoksena, mutta joka muuttuu kehossa takaisin peruslääkkeeksi. Lääkekemisti on hyvin selvillä mahdollisuuksista poistaa lääkkeen oleelliset puutteellisuudet kemiallisin modifioinnein, jotka ovat vain tilapäisiä ja palautuvia eläimelle tai potilaalle annettuna.

Tässä patenttijulkaisussa kaavan (I) mukaisen yhdisteen "farmaseuttisesti hyväksyttävällä bioedeltäjällä" tarkoitetaan yhdistettä, jonka rakennekaava on erilainen kuin kaavan (I) mukaisten yhdisteiden, mutta joka siitä huolimatta, eläimelle tai ihmiselle annettuna, muuttuu potilaan kehossa kaavan (I) mukaiseksi yhdisteeksi.

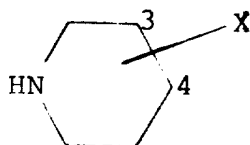
Keksinnön mukaiselle menetelmälle 4-amino-2-piperidino-kinatsoliinijohdannaisten valmistamiseksi, on tunnusomaista, että

a) yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on kaava I, jossa R ja X merkitsevät samaa kuin edellä, saatetaan kinatsoliini, jolla on kaava II



II

jossa R merkitsee samaa kuin edellä ja Q on kloori, bromi, jodi, alempi alkoksi, (alempi alkyylitio tai (alempi alkyylisulfonyyli, reagoimaan piperidiinin kanssa, jolla on kaava III



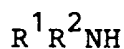
jossa X merkitsee samaa kuin edellä, tai

b) yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on kaava I, jossa X on $-(CH_2)_n CONR^1R^2$, jossa n on 0, 1 tai 2;

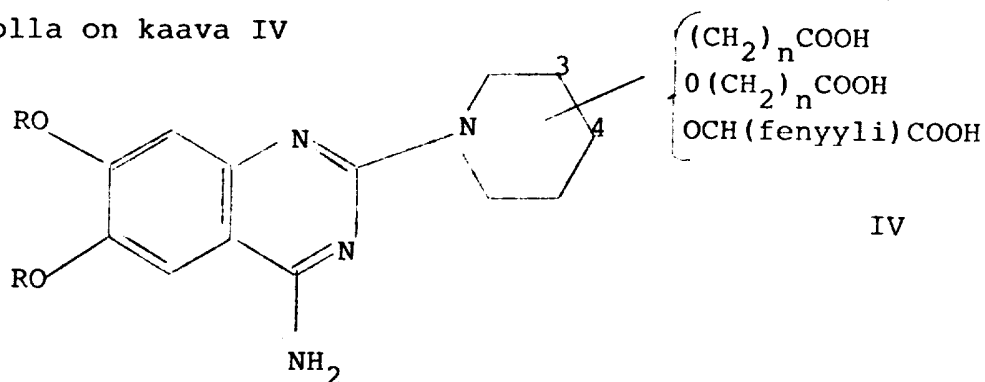
$-(CH_2)_n CONR^1R^2$, jossa n on 1 tai 2; tai

$-OCH(\text{fenyyli})CONR^1R^2$;

joissa R^1 ja R^2 merkitsevät samaa kuin edellä, saatetaan amiini, jolla on kaava



jossa R^1 ja R^2 merkitsevät samaa kuin edellä, reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava IV



IV

tai asylointiaineena sen kanssa ekvivalentisti reagoivan yhdisteen kanssa, joka on kaavan IV mukaisen yhdisteen happokloridi tai -bromidi, "aktivoitu" esteri, seka-anhydridi tai imidatsolidi, jolloin kaavassa IV n on edellä tässä menetelmässä b) määritelty ja R merkitsee samaa kuin edellä, ja

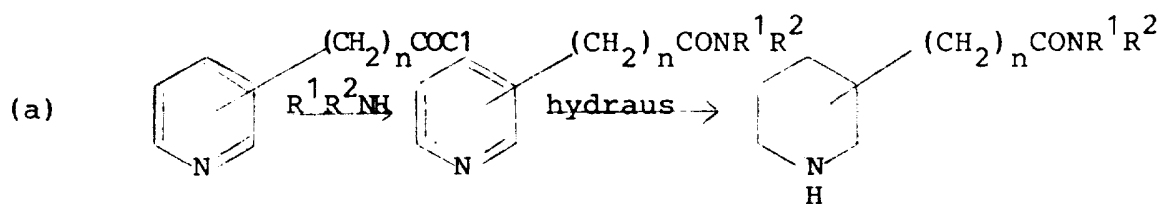
saatu kaavan I mukainen yhdiste muutetaan haluttaessa farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolakseen antamalla sen reagoida myrkyttömän hapon kanssa.

Menetelmävaihtoehto a) suoritetaan tyypillisesti tertiäärisen orgaanisen amiiniemäksen, kuten trietyyliamiinin tai ylimäärin käytetyn kaavan (III) mukaisen reagenssin läsnäollessa, joskaan tämä ei ole oleellista.

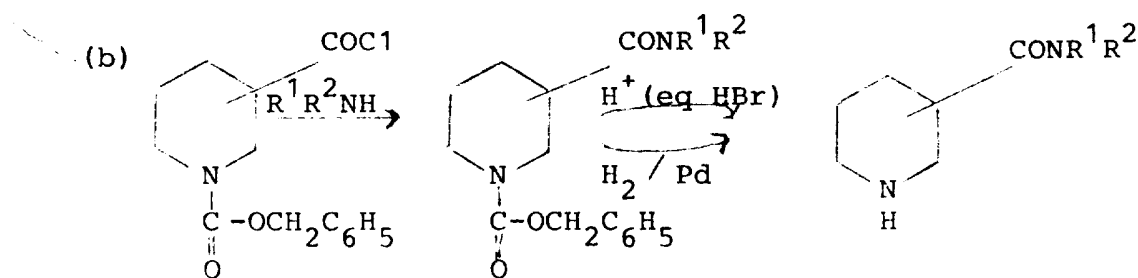
Tyypillisessä menetelmässä reagoivia aineita lämmitetään yhdessä, esim. kiehattaen, neutraalissa orgaanisessa liuottimessa, esim. n-butanolissa, enintään noin 48 tunnin ajan. Tuote voidaan eristää ja puhdistaa tavanomaisin menetelmin. Tyypillisesti reaktioseos voidaan jäähdyttää, liuotin haihduttaa pois vakuuissa, ja saatua kiinteää ainetta ravistellaan esim. kloroformin tai veden kanssa. Suodattamisen jälkeen kiinteä aine (tai sen suola) voidaan kiteyttää uudelleen sopivasta liuottimesta, esim. etanolista, tai puhdistaa kromatograafisesti.

Kaavan (II) mukaiset väliyhdisteet ovat yleensä tunnettuja yhdisteitä tai niitä voidaan valmistaa aikaisemmin tunnettujen menetelmien mukaisesti.

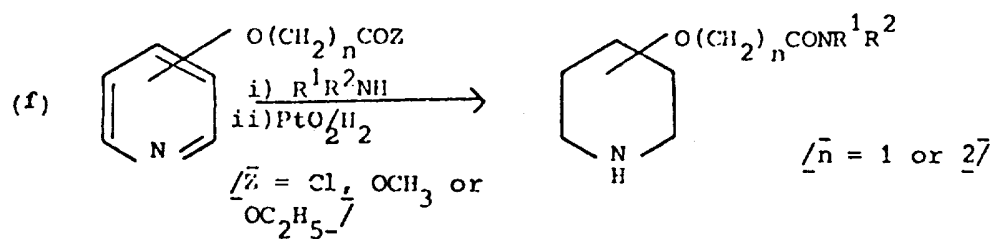
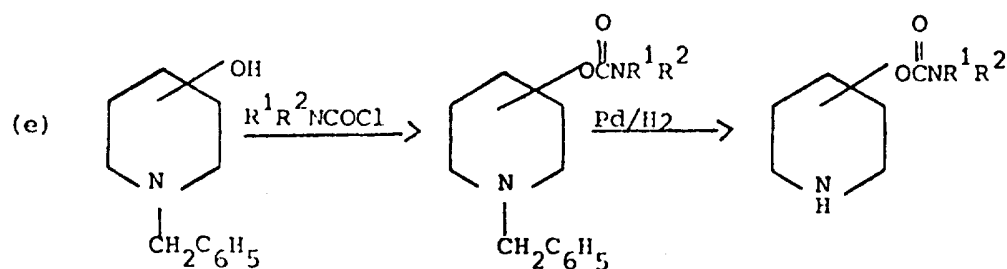
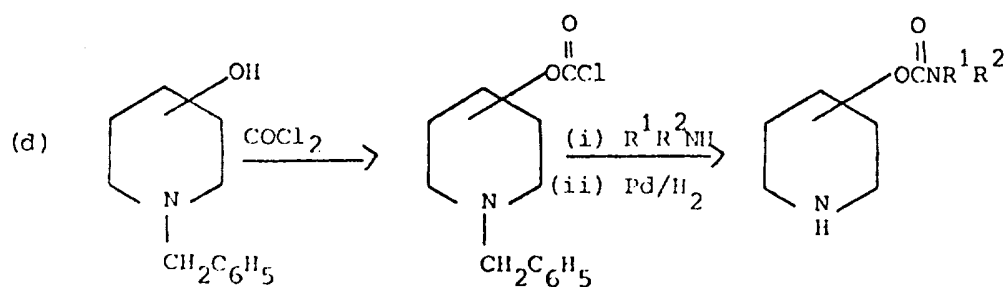
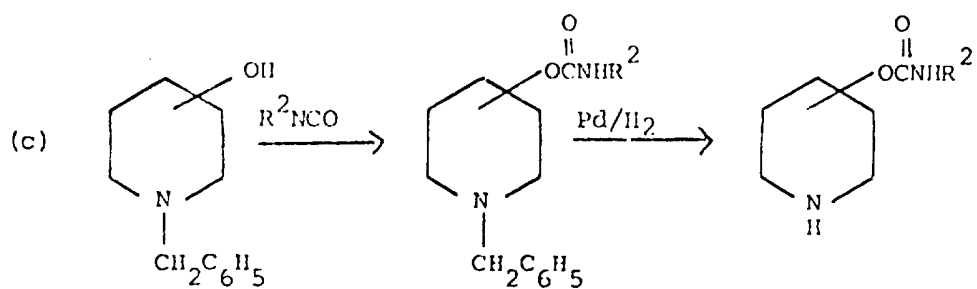
Kaavan (III) mukaiset väliyhdisteet ovat joko tunnettuja yhdisteitä tai niitä voidaan valmistaa tavanomaisin menetelmin, mahdollisia tapoja ovat esimerkiksi seuraavat:



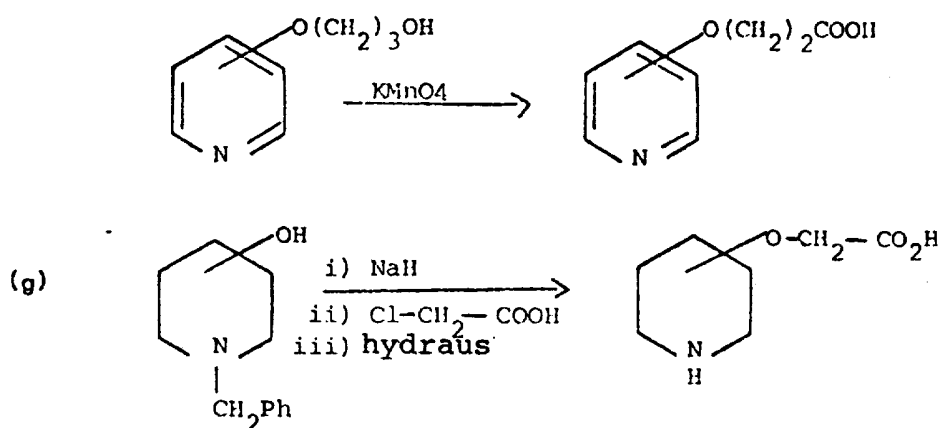
Happokloridin asemesta voidaan käyttää happobromidia, "aktivoitua" esteriä tai seka-anhydridiä;



1-bentsyylioksikarbonyylipiperidiini-3- tai 4-karboksyylihappokloridi-lähtöainetta voidaan valmistaa samalla tavalla kuin menetelmässä J.Org.Chem., 31, (1966) 2957.



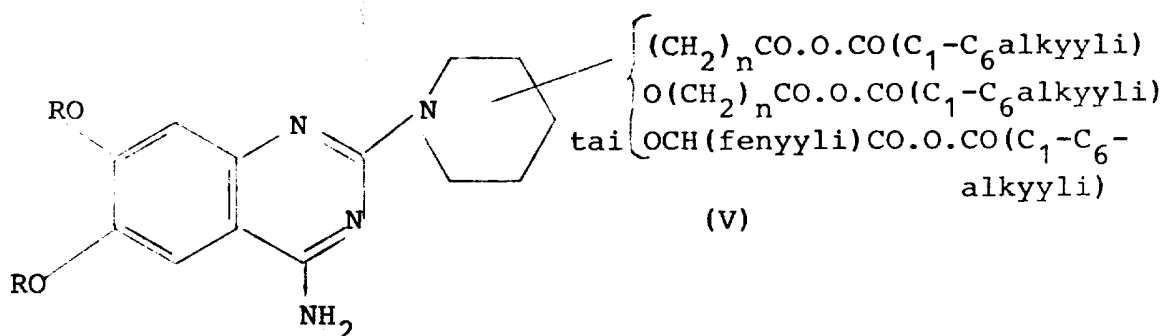
Kaavion (f) happoklorideja ja estereitä voidaan valmistaa tavanomaisin menetelmin vastaavista vapaista hapoista. Pyridiinihapot, joissa n on 1, ovat joko tunnettuja yhdisteitä tai niitä voidaan valmistaa aikaisemmin tunnettujen menetelmien mukaisesti; myös yhdisteitä, joissa n on 2, voidaan valmistaa tavanomaisin menetelmin, esim. vastaavista alkoholeista:



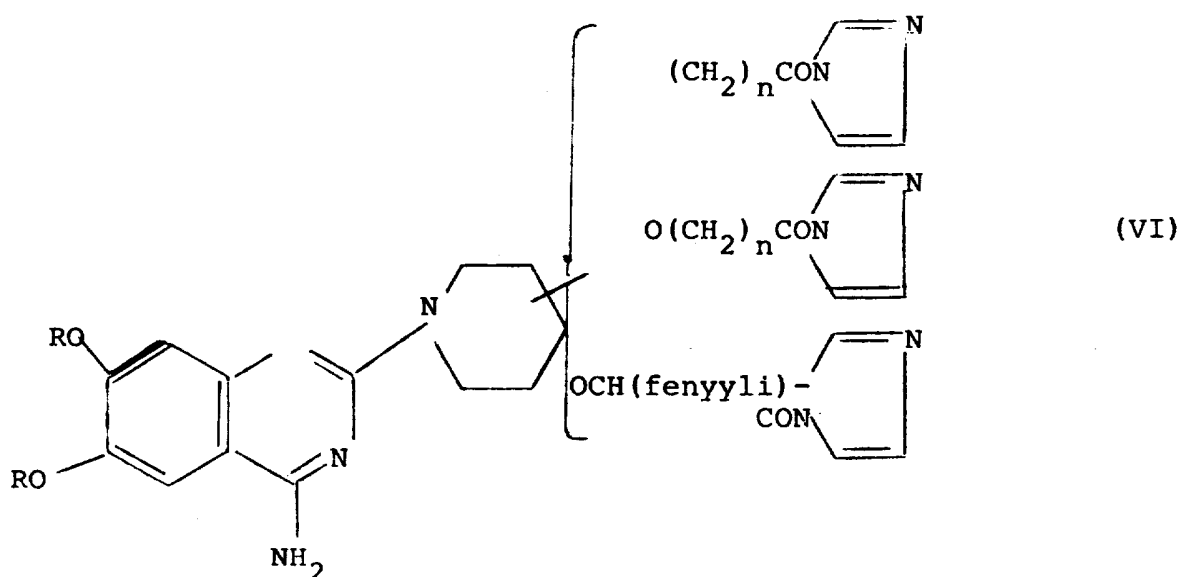
Jos menetelmävaihtoehdossa käytetään vapaata happomuotoa (IV), on reaktio tavallisesti suoritettava dehydratoivan aineen, kuten disykloheksyylikarbodi-imidin läsnäollessa.

Happoklorideja ja -bromideja voidaan valmistaa tavanomaisin menetelmin, esim. antamalla vapaan hapon reagoida, vastaavasti, tionyylikloridin tai -bromidin kanssa.

Ensisijaisia "aktivoituja" estereitä ovat sukkiini-imido- ja ftaali-imidoesterit, joita puolestaan voidaan valmistaa tavanomaisin menetelmin, esim. antamalla vapaan hapon reagoida N-hydroksisukkiini-imidin tai N-hydroksiftaali-imidin kanssa dehydratoivan aineen, esim. disykloheksyylikarbodi-imidin läsnäollessa. Sopivien seka-anhydridien kaava on:



jossa R ja n merkitsevät samaa kuin menetelmävaihtoehdossa b). Näitä voidaan valmistaa tavanomaisin menetelmin, esim. antamalla vapaan hapon reagoida sopivan alkanoyylikloridin (esim. pivaloyylikloridin) kanssa emäksen, kuten trietyyliamiinin läsnäollessa. Imidatsolideja, joiden kaava on:



jossa R ja n merkitsevät samaa kuin menetelmävaihtoehdossa b), voidaan valmistaa tavanomaista tekniikkaa käyttäen antamalla vapaan hapon (IV) reagoida sopivassa liuottimessa, esim. dimetyyliformamidissa, N,N'-karbonyylidi-imidatsolin kanssa.

Tyypillisessä menetelmässä N,N'-karbonyylidi-imidatsoli voidaan lisätä liuokseen, jossa vapaa happo (IV) on sopivassa liuottimessa, esim. dimetyyliformamidissa, valinnaisesti molekyyliseulojen läsnäollessa, lämpötilan ollessa 50-100°C. Kun seosta on sekoitettu 2-4 tuntia tässä lämpötilassa, lisätään kaavan R^1R^2NH mukainen amiini ja liuosta pidetään tässä lämpötilassa noin 10 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen molekyyliseulat voidaan poistaa suodattamalla, ja pestään hyvin kloroformilla. Sen jälkeen kloroformipesunesteet ja suodos

voidaan yhdistää. Ne pestään vedellä, kuivataan, ja haihdutetaan kuiviin vakuuissa, jolloin jäljelle jää raakatuote, joka voidaan puhdistaa tavanomaisin menetelmin.

Kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R^2 on hydroksilla substituoitu alempi alkyyli, voidaan valmistaa myös hydratoimalla vastaavaa yhdistettä, jossa R^2 on alemmalla alkenyyllillä substituoitu alempi alkyyli, käyttämällä tavanomaisia sellaisessa hydrataatiossa käytettäviä menetelmiä.

Happoadditiosuolaa voidaan valmistaa liuottamalla raakatuote minimäärään sopivaa liuotinta, esim. kloroformia, ja käsittelemällä tätä liuosta liuoksella, jossa on sopivaa happoa sopivassa liuottimessa, esim. kloorivedyn eetteriliuoksella. Saatu happoadditiosuolassa voidaan suodattaa erilleen ja, tarvittaessa, kiteyttää uudelleen sopivasta liuottimesta, esim. isopropanoli/metanoli-seoksesta.

Kaavan (IV) mukaisia vapaita happoja voidaan valmistaa tavanomaisin menetelmin, esim. antamalla sopivan 4-amino-6,7-di (alempi alkoksi)-2-kloorikinatsoliinin reagoida sopivasti substituoidun piperidiinin kanssa käyttämällä samanlaista menetelmää kuin edellä menetelmässä (a).

Keksinnön yhdisteiden liikapaineisuutta alentavaa vaikutusta osoittaa niiden kyky alentaa verenpainetta tajuissaan olevilla rotilla, joiden liiallinen verenpaine on itsesyntyinen ja tajuissaan olevilla koirilla, joilla liiallinen verenpaine on munuaissyntyinen, suun kautta annettujen annosten ollessa enintään 5 mg/kg.

Tutkittaessa kaavan (I) mukaisten yhdisteiden verenpainetta alentavaa vaikutusta käytettiin vertailuyhdisteenä FR-patenttijulkaisun 2 321 890 parasta yhdistettä (ks. ko. FR-julkaisu, esimerkki 9, sivu 9, yhdiste Synthelabo "SLD-174" ja taulukko III, sivu 12, aktiivisuustieto).

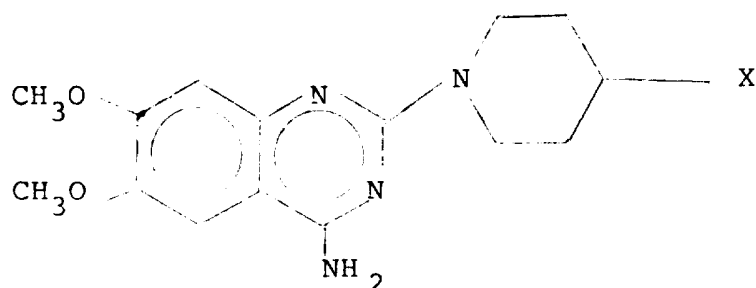
Kokeessa tutkittiin kohonneen verenpaineen alenemista Uuden Seelannin rotilla, joilla perinnöllisesti oli kohonnut verenpaine, antamalla niille tutkittavaa yhdistettä 5 mg/kg oraalisesti. Verenpaineet mitattiin hännäniskuista. Verenpaineen alenemis-% laskettiin seuraavasti:

$$\frac{\text{verenpaineen alenema (mm)}}{\text{lähtöverenpaine} - 130} \times \frac{100}{1}$$

Mittaukset suoritettiin 2, 4 ja 6 tuntia koeyhdisteen antamisen jälkeen. Taulukosta I ilmenee, että keksinnön mukaisesti valmistetuilla yhdisteillä on pitempiaikainen vaikutuksenkesto kuin tunne-

tulla vertailuyhdisteellä SLD-174, koska ne kaikki ovat paljon tehokkaampia kuin SLD-174 kuusi tuntia koeyhdisteen antamisen jälkeen. Käytännössä yhdisteellä, joka on hyvin tehokas kaksi tuntia annostelun jälkeen, mutta vain vähän tehokas kuusi tuntia annostelun jälkeen, ei ole suurtakaan merkitystä kohonneen verenpaineen hoidossa.

Taulukko I



X	% verenpaineen alenema, kun annostelusta oli kulunut		
	2 tuntia	4 tuntia	6 tuntia
Vertailuyhdiste SLD-174: CH_3 $-\text{CH}_2\text{NCO}_2\text{C}_2\text{H}_5$	70	55	50
$-\text{CONHC}_4\text{H}_9$	77	73	65
$-\text{CONHC}_2\text{H}_5$	67	72	83
$-\text{CONHCH}(\text{CH}_3)_2$	62	57	60
$-\text{CONHC}_3\text{H}_7$	35	69	53
H $-\text{CONCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	25	43	60
H $-\text{CONCH}_2$ 	32	63	78
H $-\text{CON}$  OCH_3	26	69	69
$-\text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	67	86	70

Taulukko I (jatkoa)

X	% verenpaineen alenema, kun annostelusta oli kulunut		
	2 tuntia	4 tuntia	6 tuntia
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ -\text{CONC}_6\text{H}_5 \end{array}$	39	70	70
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ -\text{CONCH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	52	100	90
$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{CH}_3 \\ \quad / \\ -\text{CONCHC}_6\text{H}_5 \end{array}$	47	63	67
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ -\text{CONCH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	57	73	67
$\begin{array}{c} \text{H} \quad \text{CH}_3 \\ \quad \\ -\text{CONCH}_2 \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \end{array}$	32	51	64
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CONCH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \end{array}$	61	65	57
$\begin{array}{c} -\text{CON} \text{---} \text{C}_6\text{H}_4 \end{array}$	36	57	55
$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ -\text{CH}_2\text{CONC}_3\text{H}_7 \end{array}$	90	110	100
$\text{CH}_2\text{CONHCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	67	84	90
$\begin{array}{c} -\text{CH}_2\text{CONHCH}_2 \text{---} \triangle \end{array}$	37	63	56
$\begin{array}{c} \text{C}_6\text{H}_5 \\ \\ -\text{OCHCONHC}_2\text{H}_5 \end{array}$	78	64	56

Keksinnön yhdisteitä voidaan antaa pelkkänä, mutta tavallisesti ne annetaan seoksena farmaseuttisen kantajan kanssa, joka on valittu huomioimalla ajateltu antotapa ja normaali farmaseuttinen käytäntö. Niitä voidaan antaa esimerkiksi suun kautta tabletteina, jotka sisältävät sellaisia täyteaineita kuten tärkkelys tai laktoosi, tai kapsелеissa joko sellaisinaan tai seoksena täyteaineiden kanssa, tai eliksiireinä tai suspensioina, jotka sisältävät makuaineita tai väriaineita. Niitä voidaan injektoida parenteraalisesti, esimerkiksi, lihaksensisäisesti, laskimonsisäisesti tai ihonalaisesti.

Parenteraalisesti annettaessa niitä on paras käyttää steriilinä vesiliuoksena, joka voi sisältää muita liuennneita aineita, esimerkiksi, liuoksen isotooniseksi tekevän määrän suolaa tai glukosia.

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan antaa ihmisille liikapaineisuuden hoitamiseksi joko suun kautta tai parenteraalisesti, tyyppillisesti annosyksikön muodossa, ja niitä voidaan antaa suun kautta annosmäärien ollessa suunnilleen rajoissa 0,5-50 mg/päivä täysi-ikäiselle keskiarvo-potilaalle (70 kg), joko antamalla yhtenä annoksena tai enintään kolmena jaettuna annoksena. Laskimonsisäisten annosmäärien odotetaan olevan noin 1/5-1/10 päivittäisestä suun kautta annettavasta annoksesta. Täten täysikasvuiselle keskiarvo-potilaalle annettavat yksilölliset, suun kautta annettavat, tabletin tai kapselin muodossa olevat annokset sisältävät aktiivista yhdistettä rajoissa 0,25-25 mg. Variaatiot ovat luonnollisesti välttämättömiä riippuen hoidettavan kohteen painosta ja tilasta ja valitusta erityisestä antotiestä, kuten alan asiantuntijat tietävät.

Seuraavat valmistustavat, joissa kaikki lämpötilat on ilmoitettu Celsius-asteina, valaisevat eräiden seuraavissa esimerkeissä käytettyjen lähtöaineiden valmistusta:

Valmistus A:

4-(N-fenyylikarbomyyli)piperidiinin valmistus

4-(N-fenyylikarbomyyli)pyridiiniä (75,0 g, valmistettu kuten artikkelissa Chem. Abs., (1958) 2013h⁷ hydrattiin etikkahapossa (800 ml) käyttämällä platinaoksidi-katalyyttiä (345 kPa/30⁰). Sen jälkeen katalyytti poistettiin suodattamalla, liuos haihdutettiin kuiviin, jäännös tehtiin emäksiseksi pH-arvoon noin 12 natriumhydroksidilla, uutettiin kloroformilla, ja orgaaninen uute heitettiin pois. Vesifaasi haihdutettiin kuiviin, jäännöstä kiehutettiin klo-

roformin kanssa, suodatettiin ja haihdutettiin kuiviin, jolloin jällelle jäi 4-(N-fenyylikarbamoyyli)piperidiiniä (17,0 g), sp. 121-127°. Hydrokloridisuolaa, sp. 231-233°, valmistettiin isopropanolissa vapaasta emäksisestä ja kloorivedystä, ja kiteytettiin uudelleen isopropanolissa vapaasta emäksestä ja kloorivedystä, ja kiteytettiin uudelleen isopropanoli/etyyliasetaatiseoksesta.

Analyysi, %:

Saatu: C, 60,1; H, 7,2; N, 11,7

Laskettu yhdisteelle

$C_{12}H_{16}N_2O \cdot HCl$: C, 59,9; H, 7,1; N, 11,6.

Valmistus B

4-(N-n-butylikarbamoyyli)piperidiinin valmistus

Isonikotinoylikloridia (100,0 g) lisättiin tunnin kuluessa liuokseen, jossa oli n-butyylimiamiinia (51,6 g) tolueenissa (600 ml) 0°:ssa. Seoksen annettiin olla paikoillaan yön ajan, lämmitettiin vesihauteella 1/2 tuntia, minkä jälkeen lisättiin vettä. Vesikerros erotettiin, tehtiin emäksiseksi pH-arvoon noin 12 (NaOH), ja uutettiin etyyliasetaatilla (2 kertaa). Yhdistetyt orgaaniset uutteet kuivattiin ($MgSO_4$), haihdutettiin kuiviin ja saatu jäännös (36,0 g) liuotettiin etikkahappoon (400 ml) ja hydrattiin platinaoksidin läsnäollessa (345 kPa/30°). Katalyytti poistettiin suodattamalla, liuos haihdutettiin kuiviin, jäännös tehtiin emäksiseksi pH-arvoon noin 12 (Na_2CO_3), ja uutettiin kloroformilla. Kloroformiuutteet kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 4-(N-n-butylikarbamoyyli)-piperidiiniä, (18,7 g), sp. 75-79°. Oksalaattisuolaa valmistettiin isopropanolissa vapaasta emäksestä ja oksaalihaposta ja kiteytettiin uudelleen isopropanoli/etyyliasetaatiseoksesta, sp. 143-144°.

Analyysi, %:

Saatu: C, 52,9; H, 8,0; N, 10,3

Laskettu yhdisteelle

$C_{10}H_{20}N_2O \cdot C_2H_2O_4$: C, 52,5; H, 8,1; N, 10,2.

Valmistus C

4-(N-2,4-diklooribentsyylikarbamoyyli)piperidiinin valmistus

Liuos, jossa oli 1-bentsyylioksikarbonyylipiperidino-4-karboksyylihappokloridia [4,6 g, valmistettu kuten artikkelissa J.Org. Chem. 31 (1966) 2957] kloroformissa (25 ml), lisättiin tiputtamalla jäädytettyyn (jää/vesi-haude) liuokseen, jossa oli 2,4-diklooribentsyyliamiinia (3,87 g) ja trietyyliamiinia (2,2 g) kloroform-

missa (100 ml). Lisäyksen päätyttyä liuoksen annettiin olla huoneen lämpötilassa tunnin ajan, pestiin vedellä, kuivattiin (Na_2SO_4) ja haihdutettiin kuiviin. Saatu kiinteä jäännös kiteytettiin tolueeni-metanoliseoksesta, jolloin saatiin 1-bentsyylioksikarbonyyli-4-(N-2,4-diklooribentsyylikarbamoyyli)piperidiiniä (7,04 g), sp. 144-145°.

Analyysi, %

Saatu: C, 60,0; H, 5,2; N, 6,8

Laskettu yhdisteelle

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3\text{Cl}_2$: C, 59,9; H, 5,3; N, 6,7.

Jäähdytettyyn (jää/vesi-haude) ja sekoitettuun liuokseen, jossa oli edellä mainittua tuotetta (6,5 g) etikkahapossa (25 ml), lisättiin hitaasti kyllästettyä bromivedyn etikkahappoliuosta (25 ml). Reaktioseosta sekoitettiin 20°:ssa tunnin ajan, jolloin muodostui sakkaa. Sitten lisättiin kuivaa eetteriä (100 ml), kiinteä tuote koottiin talteen, ja pestiin eetterillä, jolloin saatiin 4-(N-2,4-diklooribentsyylikarbamoyyli)piperidiini-hydrobromidia (3,4 g), sp. 171-173°, IR- ja NMR-spektrien ollessa tämän rakenteen mukaiset. Tuotetta käytettiin esimerkissä 5 enempää puhdistamatta.

Valmistus D

4-(N-2-metoksibentsyylikarbamoyyli)piperidiinin valmistus

Edellä mainittua yhdistettä valmistettiin samalla tavalla kuin valmistuksessa C käyttämällä lähtöaineina 1-bentsyylioksikarbonyyli-piperidiini-4-karboksylihappokloridia ja 2-metoksibentsyyliamiinia, ja sen sp. oli 139-140°.

Analyysi, %:

Saatu: C, 67,3; H, 8,1; N, 11,0

Laskettu yhdisteelle

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 67,7; H, 8,1; N, 11,3.

Valmistus E

4-(N-metyyli-N-bentsyylikarbamoyyli)piperidiinin valmistus

Tätä yhdistettä valmistettiin samalla tavalla kuin valmistuksessa C käyttämällä lähtöaineina 1-bentsyylioksikarbonyylipiperidiini-4-karboksylihappokloridia ja N-metyylibentsyyliamiinia, ja sitä käytettiin sellaisenaan esimerkissä 10. Tätä väliyhdistettä luonnehti sen hydrokloridisuolan sp. 175-176°.

Analyysi, %:

Saatu: C, 62,4; H, 7,7; N, 10,1

Laskettu yhdisteelle

$\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{HCl}$: C, 62,6; H, 7,9; N, 10,4.

Valmistus F4-(1,2,3,4-tetrahydroisokinol-2-yylikarbonyyli)piperidiinin valmistus

Tätä yhdistettä valmistettiin samalla tavalla kuin valmistuksessa C käyttämällä lähtöaineina 1-bentsyylioksikarbonyylipiperidiini-4-karboksyylihappokloridia ja 1,2,3,4-tetrahydroisokinoliinia, ja sitä käytettiin sellaisenaan esimerkissä 13. Tätä väliyhdistettä luonnehti sen hydrokloridi-suolan sp. 245-247°.

Analyysi, %:

Saatu:

C, 63,6; H, 7,6; N, 9,9

Laskettu yhdisteelle

$C_{14}H_{20}N_2O \cdot HCl$:

C, 64,2; H, 7,6; N, 10,0.

Valmistus G4-[N-(2-metoksietyyli)karbamoyyli]piperidiinin valmistus

1-bentsyylioksikarbonyyli-4-[N-(2-metoksietyyli)karbamoyyli]-piperidiiniä 5,76 g, sp. 85-86°, analyysi, %: C, 63,9; H, 7,5; N, 8,4; laskettu: C, 63,7; H, 7,6; N, 8,8; valmistettu samalla tavalla kuin C käyttämällä kuitenkin kloroformin asemesta tolueenia ja käyttämällä lähtöaineina 1-bentsyylioksikarbonyylipiperidiini-4-karboksyylihappokloridia ja 2-metoksietyyliamiinia hydrattiin etanolissa (75 ml) 5-prosenttisella palladium-puuhillellä (345 kPa/50°). Katalyytti poistettiin suodattamalla, ja suodos haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin 4-[N-(2-metoksietyyli)-karbamoyyli]piperidiiniä öljynä, joka muuttui paikoillaan ollessaan kiinteäksi. IR- ja NMR-spektrit olivat tämän rakenteen mukaiset ja tuotetta käytettiin enempää puhdistamatta esimerkissä 7.

Valmistus H4-[N-(2-hydroksietyyli)karbamoyyli]piperidiinin valmistus

1-bentsyylioksikarbonyyli-4-[N-(2-hydroksietyyli)karbamoyyli]-piperidiiniä 6,24 g, sp. 107-108°; analyysi, %: saatu: C, 62,8; H, 7,2; N, 9,0; laskettu: C, 62,7; H, 7,2; N, 9,1; valmistettu samalla tavalla kuin valmistuksessa C, käyttämällä kuitenkin lähtöaineina 1-bentsyylioksikarbonyylipiperidiini-4-karboksyylihappokloridia ja 2-hydroksietyyliamiinia hydrattiin kuten valmistuksessa G, jolloin saatiin 4-[N-(2-hydroksietyyli)karbamoyyli]piperidiiniä. IR- ja NMR-spektrit olivat tämän rakenteen mukaiset ja tuotetta käytettiin enempää puhdistamatta esimerkissä 6.

Valmistus I4-[N-(α -metyylibentsyyli)karbamoyyli]piperidiinin valmistus

1-bentsyylioksikarbonyyli-4-[N-(α -metyylibentsyyli)karbamoyyli]-piperidiiniä 5,5 g; sp. 136°, valmistettu kuten valmistuksessa C käyttämällä lähtöaineina 1-bentsyylioksikarbonyylipiperidiini-4-

karboksyylihappokloridia ja α -metyylibentsyyliamiinia; analyysi, %: saatu. C, 72,2; H, 7,1; N, 7,5; laskettu yhdisteelle $C_{22}H_{26}N_2=3$: C, 72,1; H, 7,2; N, 7,77 hydrattiin kuten valmistuksessa G ja raaka-tuotetta käytettiin enempää puhdistamatta esimerkissä 11.

Valmistus J

4-amino-2-(4-karboksipiperidino)-6,7-dimetoksinatsoliini-monohydraatin valmistus

Edellä mainittua yhdistettä valmistettiin samalla tavalla kuin esimerkissä 1 käyttämällä lähtöaineina 4-amino-2-kloori-6,7-dimetoksi-kinatsoliinia ja 4-karboksipiperidiiniä, ja sen sp. oli 295° .

Analyyysi, %:

Saatu: C, 54,9; H, 6,0; N, 16,1

Laskettu yhdisteelle

$C_{16}H_{20}N_4O_4 \cdot H_2O$: C, 54,8; H, 6,4; N, 16,0.

Valmistus K

4-(N-etyylikarbamoyylioksi)piperidiinin valmistus

1-bentsyyli-4-piperidinolia (293,4 g), etvyli-isosyanaattia (120 g) ja 1,2-dikloorietaania (1467 ml) lämmitettiin ja sekoitettiin yhdessä 7 tuntia kiehua. Sitten lisättiin vielä 10,9 g etvyli-isosyanaattia ja kiehuuttamista jatkettiin vielä 6 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen ja seoksen oltua 36 tuntia huoneen lämpötilassa reaktio ei ollut tapahtunut loppuun, joten lisättiin vielä 33 g etvyli-isosyanaattia ja lämmittämistä kiehua jatkettiin vielä 6 tuntia. Seos jäähdytettiin, kaadettiin veteen (2000 ml) ja sekoitettiin 1 1/2 tuntia, minkä jälkeen orgaaninen kerros erotettiin, pestiin kyllästetyllä natriumvetvkarbonaattiliuoksella (2000 ml) ja vedellä (2000 ml).

Yhdistetyt vesifaasit uutettiin edelleen dikloorietaanilla (150 ml) ja yhdistetyt orgaaniset faasit kuivattiin ($MgSO_4$) ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa, jolloin saatiin raakatuotetta, jota sekoitettiin kiehuvan heksaanin kanssa, jäähdytettiin, ja suodatettiin, jolloin saatiin 1-bentsyyli-4-(N-etyvlikarbamoyylioksi)-piperidiiniä (354,4 g), sp. $96-98^{\circ}C$.

Tätä tuotetta (118 g) hydrattiin teollisuusmetyylialkoholissa (825 ml) ($50^{\circ}/345$ kPa) 5-prosenttisellä palladium-puuhiili-katalyytillä (12 g) kunnes vedyn sitoutuminen lakkasi. Katalyytti noistettiin suodattamalla, suodos haihdutettiin kuiviin vakuuissa, ja saatu jäännös kiteytettiin uudelleen heksaanin (450 ml) ja etvyliasetaatin (112 ml) seoksesta, jolloin saatiin 4-(N-etyylikarbamoyylioksi)piperidiiniä (208,1 g), sp. $85-87^{\circ}$, jota käytettiin sellaisenaan esimerkissä 12.

Valmistus LA. 2-(1-bentsyyli-piperidiini-4-oksi)etikkahapon hydrokloridin valmistus

1-bentsyyli-4-hydroksipiperidiiniä (10 g) lisättiin kuivassa DMF:ssa (50 ml) tiputtamalla sekoitettuun suspensioon, jossa oli natriumhydridiä (5 g, 50-prosenttista mineraaliöljydispersiota) kuivassa DMF:ssa 20^o:ssa typen suojaamana. Suspensiota sekoitettiin 20^o:ssa 4 tuntia, minkä jälkeen lisättiin hitaasti kahtena yhtä suurena eränä 2 tunnin välein liuos, jossa oli 2-kloorietikkahappoa (4,95 g) DMF:ssa (50 ml). Saatua paksua lietettä sekoitettiin 20^o:ssa 24 tuntia. Lisättiin isopropanolia (75 ml) ja liete tehtiin happameksi pH-arvoon 6 2n suolahapolla, minkä jälkeen konsentroitiin vakuuissa. Vesipitoisen jäännöksen pH säädettiin arvoon 10 natriumhydroksidiliuoksella ja uutettiin kloroformilla (3 x 100 ml). Vesikerros erotettiin, tehtiin happameksi pH-arvoon 3 2n suolahapolla ja uutettiin kloroformilla (3 x 100 ml). Orgaaniset utteet heitettiin jälleen pois ja vesifaasi konsentroitiin puoleen tilavuudestaan, suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin vakuuissa, jolloin saatiin 2-(1-bentsyyli-piperidiini-4-oksi)-etikkahapon hydrokloridia (3 g), jota luonnehti sen NMR-spektri.

B. N-n-butyli-2-(piperidiini-4-oksi)asetamidin hydrokloridin valmistus

2-(1-bentsyyli-piperidiini-4-oksi)etikkahapon hydrokloridia (7,0 g) ja tionyylikloridia (5 ml) lämmitettiin kiehattaen 2 1/2 tuntia kuivassa kloroformissa (100 ml). Liuotin haihdutettiin pois vakuuissa ja saatu happokloridi liuotettiin kloroformiin (50 ml) ja lisättiin tiputtaen liuokseen, jossa oli n-butyylimiamiinia (5 ml) kloroformissa (50 ml) ja jota sekoitettiin 0^o:ssa. Liuosta sekoitettiin 0^o:ssa 4 tuntia ja annettiin olla sen jälkeen huoneen lämpötilassa yön ajan. Kloroformiliuos pestiin vedellä (3 x 50 ml), natriumhydroksidiliuoksella (3 x 50 ml, 2n) ja suolahappoliuoksella (3 x 50 ml, 2n). Hapan vesiliuos tehtiin emäksiseksi pH-arvoon 12 ja uutettiin kloroformilla (3 x 100 ml). Kloroformiuute kuivattiin ja liuotin haihdutettiin pois vakuuissa. Eetterissä olevaa jäännöstä käsiteltiin kloorivedyn eetteriliuoksella, saatu kiinteä aine koottiin talteen, pestiin eetterillä ja kuivattiin, jolloin saatiin N-n-butyli-2-(1-bentsyyli-piperidiini-4-oksi)asetamidin hydrokloridia (3,5 g), joka identifioitiin NMR-spektroskopiaa käyttäen.

Tätä tuotetta (3 g) hydrattiin etanolissa (100 ml) 5-prosenttisella palladium-puuhiili-katalyytillä (Engelhardt'in erikois-debentsylointikatalyytti) ($50^{\circ}/345$ kPa). Katalyytti poistettiin suodattamalla ja liuotin haihdutettiin pois vakuuissa. Jäännöstä trituroitiin eetterin kanssa ja valkea kiinteä aine suodatettiin erilleen, jolloin saatiin N-n-butyvli-2-(piperidiini-4-oksi)asetamidin hydrokloridia (1,7 g). Tästä otettu näyte kiteytettiin uudelleen isopropanoli/dietyylieetteristä ja sitten etyyliasetaatista, ja sen sp. oli $145-146^{\circ}$.

Analyysi, %:

Saatu: C, 52,3; H, 9,2; N, 10,9

Laskettu yhdisteelle

$C_{11}H_{22}N_2O_2 \cdot HCl$: C, 52,7; H, 9,3; N, 11,2.

Valmistus M

N-etyyli-2-(piperidiini-4-oksi)asetamidin valmistus

2-(1-bentsyyli-piperidiini-4-oksi)etikkahapon hydrokloridi, valmistettu samalla tavalla kuin valmistuksen L A-osassa, muutettiin metyyliesterikseen kiehattamalla metanolissa, jossa oli väkevää suolahappoa. Metyyli-2-(1-bentsyyli-piperidiini-4-oksi)asetaatia (10 g) ja etyyliamiinia (50 ml) lämmitettiin 3A-molekyyliseulojen kanssa pommiputkessa 120° :ssa 6 tuntia. Sen jälkeen liuotin haihdutettiin pois vakuuissa, jäännöstä trituroitiin eetterin kanssa, suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin, jolloin saatiin öljynä N-etyyli-2-(1-bentsyyli-piperidiini-4-oksi)asetamidia (7,7 g). Tätä tuotetta (7,0 g) hydrattiin etanolissa (150 ml) 5-prosenttisellä palladium-puuhiilikatalyytillä (Engelhardtin erikois-debentsylointi-katalyytti) ($50^{\circ}/345$ kPa). Katalyytti poistettiin suodattamalla, suodos haihdutettiin kuiviin ja jäännös liuotettiin tolueniin ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa, jolloin saatiin N-etyyli-2-(piperidiini-4-oksi)asetamidia (4,8 g) öljynä. Tästä otettu näyte muutettiin eetterissä hydrokloridisuolaksi käsittelemällä kloorivedyn eetteriliuoksen kanssa, kiteyttämällä sen jälkeen uudelleen metanoli/eetteri-seoksesta ja sitten isopropanolista, sp. $172-173^{\circ}$.

Analyysi, %:

Saatu: C, 48,8; H, 8,8; N, 12,4

Laskettu yhdisteelle

$C_9H_{18}N_2O_2 \cdot HCl$: C, 48,5; H, 8,6; N, 12,6.

Valmistus N3-(N-n-butylikarbamoyyli)piperidiinin valmistus

N-n-butylinikotiiniamidia (7,0 g) hydrattiin etikkahapossa (100 ml) platinaoksidilla ($50^{\circ}/345$ kPa). Katalyytti poistettiin suodattamalla, suodos haihdutettiin kuiviin ja jäännöstä käsiteltiin tolueenin kanssa ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa. Kloroformiin (50 ml) liuotettu jäännös pestiin natriumvetykarbonaattiliuoksella (3 x 50 ml), orgaaninen kerros erotettiin, kuivattiin (Na_2SO_4) ja liuotin haihdutettiin pois vakuuissa, jolloin saatiin öljynä 3-(N-n-butylikarbamoyyli)piperidiiniä (3,8 g).

Kloroformiin liuotettu näyte muutettiin oksalaattisuolaksi käsittelemällä oksaalihapon kanssa eetterissä, muodostunut puoli-kiinteä aine trituroitiin eetterin ja etyyliasetaatin kanssa ja kiteytettiin sitten uudelleen isopropanolista, sp. $145-146^{\circ}\text{C}$.

Analyysi, %:

Saatu: C, 52,9; H, 8,4; N, 10,0

Laskettu yhdisteelle

$\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4$: C, 52,5; H, 8,1; N, 10,2.

Valmistus O4- $\overline{\text{N}}$ -(2,4-dimetoksibentsyyli)karbamoyyli/piperidiinin valmistus

1-bentsyylioksikarbonyyli-4- $\overline{\text{N}}$ -2,4-dimetoksibentsyylikarbamoyyli/piperidiiniä valmistettiin samalla tavalla kuin valmistuksessa C käyttämällä lähtöaineina 1-bentsyylioksikarbonyylipiperidiini-4-karboksylihappokloridia ja 2,4-dimetoksibentsyyliamiinia. Tuote identifioitiin NMR-spektroskopian avulla. Tätä tuotetta (7,6 g) hydrattiin etanolissa (150 ml) 5-prosenttisella palladium-puuhiilellä ($50^{\circ}/345$ kPa). Katalyytti poistettiin suodattamalla ja suodos haihdutettiin kuiviin vakuuissa, jolloin saatiin 4- $\overline{\text{N}}$ -(2,4-dimetoksibentsyyli)karbamoyyli/piperidiiniä (5,0 g) kiinteänä aineena. Näyte tästä muutettiin kloroformissa hydrokloridisuolaksi käsittelemällä kloorivedyn eetteriliuoksella ja kiteytettiin uudelleen isopropanolista, sp. $222-224^{\circ}$.

Analyysi, %:

Saatu: C, 57,4; H, 7,5; N, 8,9

Laskettu yhdisteelle

$\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3 \cdot \text{HCl}$: C, 57,2; H, 7,4; N, 8,9

Valmistus P4-amino-2-(4-karboksimetyylipiperidino)-6,7-dimetoksikinatsoliinihydrokloridin valmistus

4-amino-2-kloori-6,7-dimetoksikinatsoliinia (17,3 g), piperidiini-4-etikkahappo-hydrokloridia (12,0 g) ja trietyyliamiinia (20 ml) sekoitettiin n-butanolissa (500 ml) kiehattaen 20 tuntia. Seos jäähdytettiin sitten 0-4^o:seen ja erottunut tuote otettiin talteen. Kiinteä aine lietetttiin asetoniin (100 ml), suodatettiin, lietetttiin kloroformiin (100 ml), suodatettiin ja pestiin eetterillä, jolloin saatiin 4-amino-2-(4-karboksimetyylipiperidino)-6,7-dimetoksikinatsoliini-hydrokloridia (19,0 g). Näyte kiteytettiin uudelleen etikkahaposta ja sen sp. oli 250-252^o.

Analyysi, %:

Saatu: C, 53,1; H, 6,4; N, 14,2

Laskettu yhdisteelle

C₁₇H₂₂N₄O₄·HCl: C, 53,3; H, 6,1; N, 14,6.

Valmistus Q4-amino-2-[4-(2-karboksietyyli)piperidino]-6,7-dimetoksikinatsoliini-hydrokloridin valmistus

4-amino-2-kloori-6,7-dimetoksikinatsoliinia (24,9 g) ja 3-(4-piperidinyyli)propionihappoa, hydrokloridia (20 g) sekoitettiin kiehattaen 20 tuntia n-butanolissa (1000 ml). Kuuma suspensio suodatettiin ja liukenematon aines hävitettiin. Suodos jäähdytettiin jää/vesi-hauteessa, saostunut kiinteä aine koottiin talteen ja suodos haihdutettiin kuiviin vakuuissa. Muodostunut kiinteä aine ja saostettu kiinteä aine yhdistettiin ja kiteytettiin isopropanolista, jolloin saatiin 4-amino-2-[4-(2-{n-butoksikarbonyyli}etyyli)piperidino]-6,7-dimetoksikinatsoliinin hydrokloridia (27,0 g), jonka sp. oli 250-252^o.

Analyysi, %:

Saatu: C, 58,0; H, 7,3; N, 12,5

Laskettu yhdisteelle

C₂₂H₃₂N₄O₄·HCl: C, 58,3; H, 7,3; N, 12,4.

Tätä n-butyyliesteriä (20 g) liuotettuna metanoliin (50 ml) ja natriumhydroksidiliuosta (50 ml, 5n) lämmitettiin kiehattaen 4 tuntia. Orgaaninen liuotin haihdutettiin pois ja vesipitoinen jäännös tehtiin happameksi 2n suolahapolla, ja jäähdytettiin. Saostu-

tunut kiinteä aine koottiin talteen, kuivattiin, lietettiin eetteriin ja suodatettiin, jolloin saatiin 4-amino-2-(4-(2-karboksietyyli)piperidino)-6,7-dimetoksinatsoliini hydrokloridia (17,9 g). Näyte kiteytettiin uudelleen vedestä ja sen jälkeen DMF:sta ja sen sp. oli 238-241°.

Analyysi, %:

Saatu: C, 54,2; H, 6,3; N, 14,3

Laskettu yhdisteelle

$C_{18}H_{24}N_4O_4 \cdot HCl$: C, 54,5; H, 6,4; N, 14,1.

Valmistus R

A. Etyyli-2-(1-asetyyli-piperidiini-4-oksi)fenyyliasetaatin valmistus

N-asetyyli-4-hydroksipiperidiiniä (27,5 g) lisättiin kuivassa DMF:ssa (100 ml) hitaasti sekoitettuun suspensioon, jossa oli natriumhydridiä (25 g, 50-prosenttista mineraaliöljysuspensiota) DMF:ssa (150 ml) ja dimetoksietaania (10 ml). Suspensiota sekoitettiin huoneen lämpötilassa 3 tuntia. Sitten lisättiin hitaasti jää/vesi-hauteessa jäähdyttäen 2-bromifenyylietikkahappoa (45 g) DMF:ssa (250 ml). Seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 20 tuntia, minkä jälkeen lisättiin isopropanolia ja liuotin haihdutettiin pois vakuuissa. Jäännös liuotettiin veteen, tehtiin happameksi pH-arvoon 1 2n suolahapolla ja uutettiin neljä kertaa kloroformilla (300 ml). Yhdistetyt kloroformiuutteet pestiin vedellä ja suolaliuoksella, kuivattiin ($MgSO_4$) ja liuotin haihdutettiin pois vakuuissa. Jäännöstä lämmitettiin kuivassa etanolissa (450 ml) väkevän rikkihapon (9 ml) kanssa kiehattaen 8 tuntia. Jäähdytetty liuos neutraloitiin varovaisesti natriumkarbonaatin vesiliuoksella ja orgaaninen liuotin haihdutettiin pois vakuuissa. Vesipitoisen jäännöksen pH säädettiin natriumkarbonaattiliuoksella arvoon 10 ja uutettiin kahdesti kloroformilla. Yhdistetyt kloroformiuutteet kuivattiin ($MgSO_4$), ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa. Tislaamalla jäännös saatiin etyyli-2-(1-asetyyli-piperidiini-4-oksi)fenyyliasetaattia (37,2 g), kp. 190-194°/0,18 mm.

Analyysi, %:

Saatu: C, 66,4; H, 7,8; N, 4,5

Laskettu yhdisteelle

$C_{17}H_{23}NO_4$: C, 66,9; H, 7,6; N, 4,6.

B. 2-(piperidiini-4-oksi)fenyylietikkahapon, hydrokloridin valmistus

Etyyli-2-(1-asetyyli-piperidiini-4-oksi)fenyyliasetaatia (10,0 g) liuotettuna metanoliin (50 ml) ja natriumhydroksidiliuosta (30 ml, 5n) lämmitettiin kiehattaen 5 tuntia. Orgaaninen liuotin haihdutettiin pois vakuuissa ja vesipitoinen jäännös tehtiin happameksi pH-arvoon 2 suolahappoliuoksella ja suodatettiin. Suodos haihdutettiin kuiviin vakuuissa, käsiteltiin tolueenin kanssa ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa. Jäännöstä käsiteltiin isopropanolin (50 ml) kanssa, suodatettiin ja kiinteä aine pestiin isopropanolilla. Suodos ja pesunesteet yhdistettiin ja liuotin haihdutettiin pois vakuuissa. Jäännös trituroitiin asetonin kanssa, valkea kiinteä aine koottiin talteen ja kiteytettiin isopropanolista, jolloin saatiin 2-(piperidiini-4-oksi)fenyylietikkahapon hydrokloridia, sp. 180-182° (5,05 g).

Analyysi, :

Saatu: C, 57,4; H, 6,8; N, 5,5

Laskettu yhdisteelle

C₁₃H₁₇NO₃·HCl: C, 57,5; H, 6,7; N, 5,2.

C. 4-amino-2-(4-(1-karboksi-1-fenyyli-metoksi)piperidino)-6,7-dimetoksikinatsoliinin valmistus

4-amino-2-kloori-6,7-dimetoksikinatsoliinia (4,8 g), 2-(piperidiini-4-oksi)fenyylietikkahappo-hydrokloridia (4,9 g) ja trietyyliamiinia (5 ml) lämmitettiin kiehattaen 20 tuntia n-butanolissa (100 ml). Seos jäähdytettiin, ja saostunut kiinteä aine koottiin talteen ja pestiin eetterillä. Näyte tästä kiinteästä aineesta (0,7 g) kiteytettiin uudelleen etikkahaposta, ja saatu kiinteä aine pestiin eetterillä, jolloin saatiin 4-amino-2-(4-(1-karboksi-1-fenyyli-metoksi)piperidino)-6,7-dimetoksikinatsoliiniasetaatia (0,56 g), sp. 271-274°.

Analyysi, %:

Saatu: C, 60,0; H, 6,0; N, 11,3

Laskettu yhdisteelle

C₂₃H₂₆N₄O₅·CH₃CO₂H: C, 60,2; H, 6,1; N, 11,2

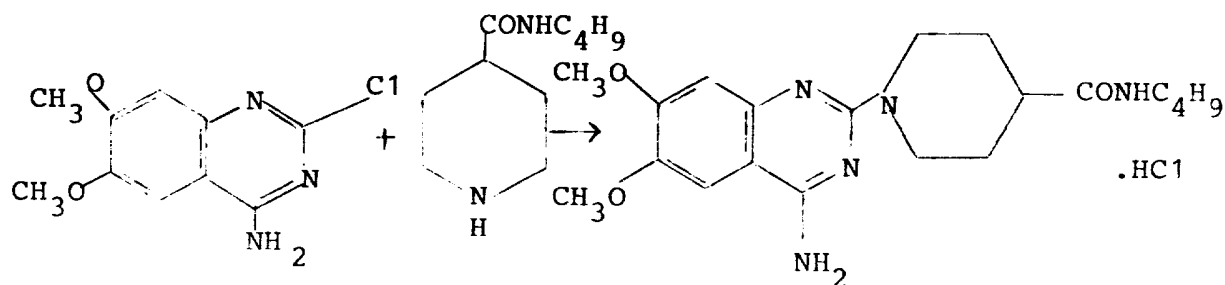
Jäljellä oleva tuote lietettiin kuumaan isopropanoliin, suodatettiin ja kiinteä aine pestiin isopropanolilla ja eetterillä, jolloin saatiin 4-amino-2-(4-(1-karboksi-1-fenyyli-metoksi)piperidino)-6,7-dimetoksikinatsoliinia (6,46 g).

Valmistus SMono-N-(metaanisulfonyyli)etyleenidiamiinin valmistus

Metaanisulfonyylikloridia (16,8 g) lisättiin kuivassa kloroformissa (25 ml) tiputtamalla sekoitettuun liuokseen, jossa oli mono-N-asetyyli-etyleenidiamiinia (15 g) ja trietyyliamiinia (15 ml) kuivassa kloroformissa (25 ml) 0°:ssa. Liuosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 60 tuntia. Reaktioseos uutettiin sitten vedellä (3 x 50 ml) ja yhdistettyjä vesifraktioita ravisteltiin kloroformin kanssa ja erotettiin. Vesifraktiot haihdutettiin kuiviin vakuuissa, ja metanoliin (100 ml) liuotettua jäännöstä ja väkevää suolahappoa (50 ml) lämmitettiin kiehua 12 tuntia. Liuotin haihdutettiin sitten pois vakuuissa ja jäännöstä käsiteltiin metanolin kanssa kiehua. Liukenematon kiinteä aine suodatettiin pois ja hävitettiin. Suodos haihdutettiin kuiviin vakuuissa ja jäännöstä käsiteltiin kloroformin kanssa kiehua. Liuotin dekantoihtiin pois, jolloin jällelle jäi N-monometaanisulfonyylietyleenidiamiinin hydrokloridia puolikiinteänä aineena, jonka joukossa oli myös trietyyliamiini-hydrokloridia. Tuotetta käytettiin enempää puhdistamatta valmistettaessa esimerkin 36 tuotetta.

[Huomattakoon, että 4-amino-2-kloori-6,7-dimetoksi-kinatsoliini ja substituoidut piperidiini-väliyhdisteet, joita on käytetty esimerkeissä 3, 8 ja 9, ovat tunnettuja yhdisteitä; myös esimerkissä 14 käytetyn piperidiini-väliyhdisteen valmistusta on selostettu GB-patenttihakemuksemme 26202/78 valmistuksen 21 yhteydessä. Samoin amiinit, joita on käytetty edellä esimerkissä 19 (esimerkissä 36 käytettyä amiinia lukuunottamatta, jonka valmistusta on selostettu edellä), ovat tunnettuja yhdisteitä].

Seuraavat esimerkit, joissa kaikki lämpötilat ovat Celsius-asteita, valaisevat keksintöä:

Esimerkki 14-amino-6,7-dimetoksi-2-(4-n-butylikarbamoyyli)piperidiini-kinatsoliini-hydrokloridin valmistus

4-amino-2-kloori-6,7-dimetoksinatsoliinia (1,2 g), 4-(N-n-butylikarbamoyyli)piperidiiniä (1,01 g) ja trietyyliamiinia (2,52 g) lämmitettiin n-butanolissa (105 ml) kiehuaen 24 tuntia. Sitten seos jäähdytettiin, liuotin haihdutettiin pois vakuuissa, ja saatua kiinteää ainetta ravisteltiin kloroformin ja veden kanssa. Kiinteä tuote koottiin talteen suodattamalla, ja kiteytettiin uudelleen kahdesti etanolista, jolloin saatiin 4-amino-6,7-dimetoksi-2-[4-(N-n-butylikarbamoyyli)piperidino]kinatsoliinihydrokloridia (0,57 g), sp. 263-264°.

Analyysi, %:

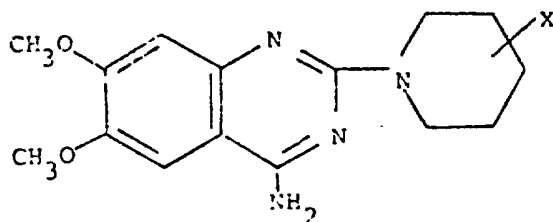
Saatu: C, 56,8; H, 7,4; N, 16,5

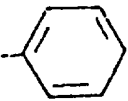
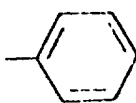
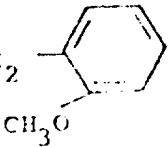
Laskettu yhdisteelle

C₂₀H₂₉N₅O₃.HCl: C, 56,7; H, 7,1; N, 16,5.

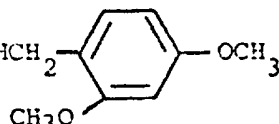
Esimerkit 2-18

Seuraavia kinatsoliineja valmistettiin samalla tavalla kuin esimerkissä 1 käyttämällä lähtöaineina 4-amino-2-kloori-6,7-dimetoksinatsoliinia ja sopivasti substituotua piperidiiniä, ja eristettiin mainitussa muodossa. Esimerkeissä 9 ja 16 raakatuote puhdistettiin kromatograafisesti.



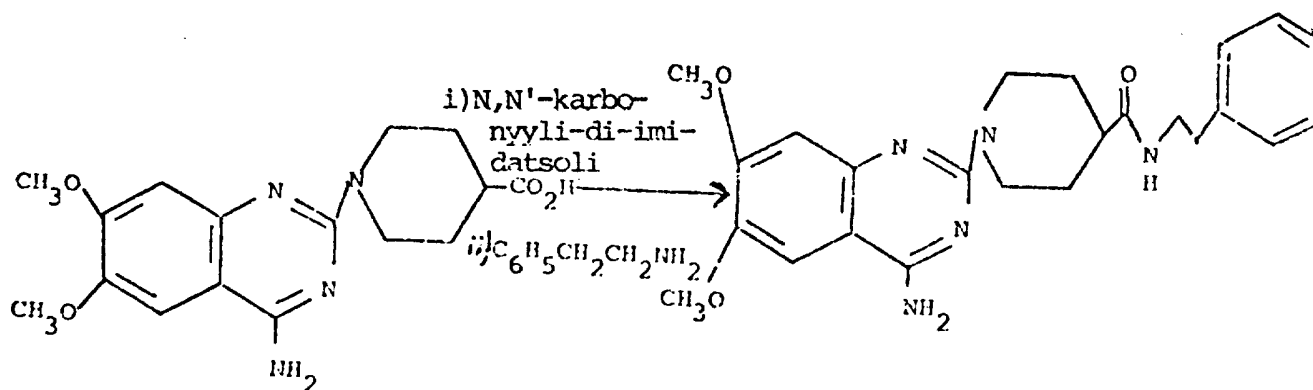
Esim.	X	Ryhmän X liittymis- kohta piperidino- ryhmään	Eristetty muoto ja sp. (°C)	Analyysi, % (teoreettiset arvot suluissa)		
				C	H	N
2	-CONH 	4-	Hydrokloridi 263-266°	59.4 (59.5)	6.0 5.9	15.6 15.8
3	-CONHCH ₂ 	4-	Hydrokloridi 263-264°	60.0 (60.3)	6.0 6.1	15.1 15.3
4	-CONHCH ₂ 	4-	Hydrokloridi 269-270°	59.5 (59.1)	6.5 6.2	14.6 14.4

Esim. n:o	X	Ryhmän X liittymis- kohta pi- peridino- ryhmään	Eristetty muoto ja sp. (°C)	Analyysi, % (teoreettiset arvot sulussa)		
				C	H	N
5		4-	Hydrokloridi 286-287°	52.2 (52.4)	4.9 5.0	13.3 13.3)
6	$-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$	4-	Hydro- kloridi 279-281°	52.9 (52.5)	6.4 6.4	17.6 17.0)
7	$-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	4-	Hydro- kloridi 276-277°	53.4 (53.6)	6.5 6.6	16.2 16.4)
8	$-\text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	4-	Hydrokloridi puolihydraatti, 283-284°	55.3 (55.5)	7.0 7.2	15.9 16.2)
9	$-\text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	3-	Hydrokloridi 282°	56.7 (56.6)	7.1 7.1	15.8 16.5)
10		4-	Hydrokloridi hydraatti 209-211°	58.5 (58.8)	6.2 6.6	14.2 14.2)
11		4-	Hydrokloridi 251-252°	60.5 (61.1)	6.3 6.4	14.6 14.8)
12	$-\text{OCNHC}_2\text{H}_5$	4-	Hydrokloridi 275-276°	51.9 (52.5)	6.2 6.4	16.9 17.0)
13		4-	Hydrokloridi puolihydraatti, 211-213°	60.8 (60.9)	6.1 6.3	14.1 14.2)

Esim. n:o	X	Ryhmän X liitt. kohta piperi- dino- ryhmään	Eristetty muoto ja sp. (°C)	Analyysi, % (teoreettiset arvot suluissa)		
				C	H	N
14	$-\text{CH}_2\text{CONH}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$	4-	Hydrokloridi 248-250°	56.5 (56.7)	7.0 (7.1)	16.1 (16.5)
15	$-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CNHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	3-	Hydrokloridi puolihydraatti, 239-240°	55.6 (55.5)	7.0 (7.2)	16.5 (16.2)
16	$-\text{OCH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CNHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	4-	Hydrokloridi 232-234°	55.3 (55.6)	7.1 (7.1)	15.2 (15.4)
17	$-\text{OCH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CNHCH}_2\text{CH}_3$	4-	Hydrokloridi 226-228°	53.3 (53.6)	6.7 (6.6)	16.5 (16.4)
18	$-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CNHCH}_2$ - 	4-	Hydrokloridi hydraatti 252-254°	55.8 (56.0)	6.1 (6.4)	13.1 (13.1)

Esimerkki 19

4-amino-6,7-dimetoksi-2-/4-(N-fenetyvlikarbamoyyli)piperidino/7-kinatsoliini-hydrokloridin valmistus



N,N'-karbonyylidi-imidatsolia (2,0 g) lisättiin 4-amino-2-(4-karboksi-piperidino)-6,7-dimetoksi-kinatsoliinin (2,0 g) joukkoon dimetyyli-formamidissa (100 ml) 3A-molekyyliseulojen läsnäollessa 70^o:ssa Liuosta sekoitettiin 70^o:ssa 2 tuntia, sitten lisättiin 2-fenyyli-etyyliamiinia (1,0 g) ja reaktioseosta pidettiin edelleen 70^o:ssa 5 tuntia. Sitten seoksen annettiin olla paikoillaan huoneen lämpötilassa yön ajan, minkä jälkeen sekoitettiin 70^o:ssa 3 tuntia. Jäähdyttämisen jälkeen molekyyliseulat poistettiin suodattamalla, ja pestiin hyvin kloroformilla. Suodos ja kloroformipesunesteet yhdistettiin ja saatu liuos pestiin vedellä, kuivattiin (Na₂SO₄) ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa. Saatu jäännös liuotettiin minimi-tilavuuteen kloroformia, käsiteltiin kloorivedyn eetteriliuoksella, kiinteä tuote koottiin talteen, pestiin eetterillä, ja kiteytettiin isopropanoli/metanoli-seoksesta, jolloin saatiin 4-amino-6,7-di-metoksi-2-[4-(N-fenetyylikarbamoyyli)piperidino]kinatsoliini-hydro-kloridia (0,81 g), sp. 284-285^o.

Analyysi, %:

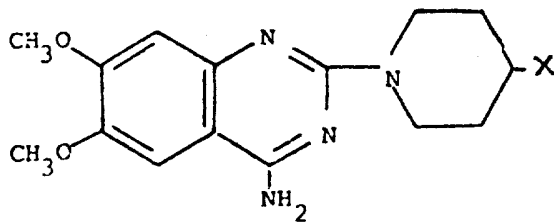
Saatu: C, 61,0; H, 6,5; N, 14,5

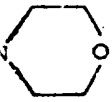
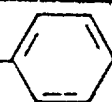
Laskettu yhdis-

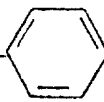
teelle C₂₄H₂₉N₅O₃·HCl: C, 61,1; H, 6,4; N, 14,8.

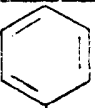
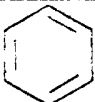
Esimerkit 20-43

Seuraavia yhdisteitä valmistettiin samalla tavalla kuin esi-merkissä 19 käyttämällä lähtöaineina sopivaa karboksi-pitoista kinatsoliinia, N,N'-karbonyyli-di-imidatsolia, ja sopivaa kaavan R¹R²NH mukaista amiinia. Esimerkeissä 20-22, 25, 27-30, 34 ja 40-43 raakatuote puhdistettiin kromatograafisesti piidioksidilla eluoimalla kloroformin ja metanolin seoksella.



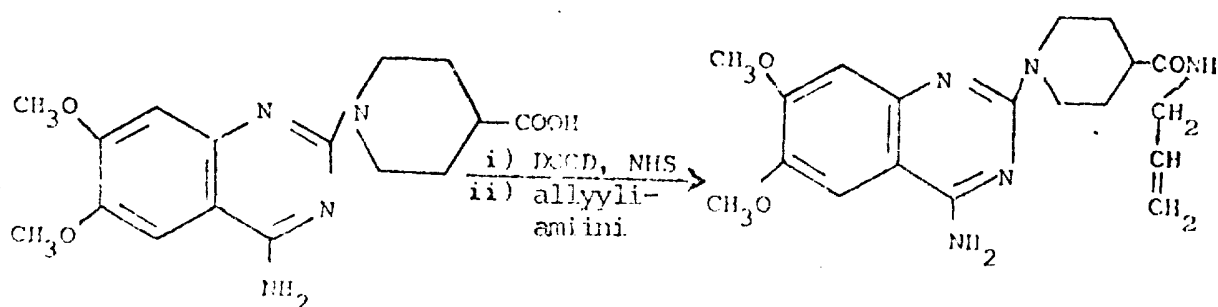
Esim. n:o	X	Eristetty muoto ja sp. (°C)	Analyysi, % (teoreettiset arvot suluissa)		
			C	H	N
20	$-\text{CONHC}_2\text{H}_5$	Hydrokloridi puolihydraatti, 287-288°	53.7 (53.4)	6.7 6.7	17.4 17.3)
21	$-\text{CONHCH}(\text{CH}_3)_2$	Hydrokloridi- puolihydraatti 281-282°	54.6 (54.5)	6.9 7.0	16.9 16.7)
22	$-\text{CONH.syklo-}$ pentyyli	Hydrokloridi- hydraatti, 263-264°	55.5 (55.6)	6.8 7.1	15.4 15.4)
23	$-\text{CON}$ 	Hydrokloridi, > 300°	54.6 (54.9)	6.3 6.4	16.0 16.0)
24	$-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$	Di-hydrokloridi 1/2-hydraatti 244-245°	47.5 (48.0)	6.4 6.7	16.5 16.8)
25	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CNHCH}_2\text{CH}_3$	Hydrokloridi, 242-243°	56.7 (56.7)	7.2 7.1	16.9 16.5)
26	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CNHCH}_2$ 	Hydrokloridi, 238-239°	61.8 (61.8)	6.3 6.6	14.1 14.4)
27	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CNH}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$	Hydrokloridi 219-220°	58.1 (58.5)	7.5 7.6	15.6 15.5)
28	$-\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CNHCH}_2\text{CH}_3$	Hydrokloridi puolihydraatti 238-239°	54.6 (54.5)	7.0 7.0	16.5 16.7)

Esim. n:o	X	Eristetty muoto ja sp. (°C)	Analyysi, %		
			(teoreettiset arvot suluissa)		
			C	H	N
29	$-\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CNHCH}_2-$ 	Hydrokloridi puolihydraatti 254-255°	59.6 (59.9)	6.3 6.5	14.8 14.6)
30	$-\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CNHCH}_2-$ 	Hydrokloridi puolihydraatti 247-249°	56.6 (56.7)	7.0 7.0	15.6 15.7)
31	$-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CNH}(\text{CH}_2)_3\overset{\text{O}}{\parallel}\text{NHCCH}_3$	Hydrokloridi puolihydraatti 256-257°	53.3 (53.0)	6.6 6.8	18.0 17.7)
32	$-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CNHCH}_2\text{CH}_2\text{O}-$ 	Vapaa emäs 210-212°	63.4 (63.8)	6.7 6.5	15.3 15.5)
33	$-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CNH}(\text{CH}_2)_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{NHCCH}_3$	Vapaa emäs puolihydraatti 252-255°	56.8 (56.5)	6.7 6.9	19.5 19.3)
34	$-\text{CH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CNHCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	Hydrokloridi puolihydraatti 239-241°	56.0 (55.7)	6.6 6.8	16.7 16.3)
35	$-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CNHCH}_2\overset{\text{O}}{\parallel}\text{COC}_2\text{H}_5$	Hydrokloridi puolihydraatti 250-251°	51.8 (51.9)	6.0 6.3	15.2 15.1)
36	$-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{CNHCH}_2\overset{\text{H}}{\text{CH}_2}\text{NSO}_2\text{CH}_3$	Hydrokloridi puolihydraatti 256-258°	59.6 (59.8)	6.5 6.4	14.2 13.9)
37	$-\text{CONHCH}_2-$ 	Hydrokloridi puolihydraatti 242-243°	58.3 (58.4)	7.3 7.5	14.6 14.8)

Esim. n:o	X	Eristetty muoto ja sp. (°C)	Analyysi, % (teoreettiset arvot suluissa)		
			C	H	N
38	 -OCH-CONHC ₂ H ₅	Hydrokloridi 256-258°	59.6 (59.8)	6.5 6.4	14.2 13.9)
39	 -OCHCONHCH ₂ -fenyyli	Hydrokloridi hydraatti 175-180°	61.2 (61.9)	6.1 6.2	11.8 12.0)
40	 -OCHCONH(CH ₂) ₃ CH ₃	Hydrokloridi puolihydraatti 195-198°	60.1 (60.2)	6.7 6.9	13.0 13.0)
41	 -OCHCONHCH ₂ - 	Hydrokloridi 210-213°	61.0 (61.4)	6.6 6.5	13.7 13.3)
42	-CONH(CH ₂) ₃ Cl	Vapaa emäshyd- raatti 251-253°	53.6 (53.6)	6.4 6.6	16.7 16.4)
43	-CONHCH ₂ CH ₂ OC ₂ H ₅	Hydrokloridi puolihydraatti, 255-258°	53.6 (53.5)	6.8 7.0	15.8 15.6)

Esimerkki 44

4-amino-2-[4-(N-allylikarbamoyyli)piperidino]-6,7-dimetoksi-
kinatsoliini-hydrokloridi



4-amino-2-[4-karboksipiperidino]-6,7-dimetoksi-kinatsoliinia (2,3 g), disykloheksyylikarbodi-imidiä (DCCD) (1,4 g) ja N-hydroksisukkiini-imidiä (NHS) (0,8 g) sekoitettiin yhdessä kuivassa dimetyyliformamidissa (DMF) 2 tuntia 60^o:ssa. Saatuun suspensioon lisättiin sitten allyyliamiinia (0,4 g) ja lämmittämistä jatkettiin 60^o:ssa 6 tuntia. Jäähtyneeseen seokseen lisättiin sitten 5n suolahappoa (50 ml), minkä jälkeen lisättiin kloroformia (50 ml). Seosta ravisteltiin ja erotettiin. Vesifaasi tehtiin emäksiseksi pH-arvoon 12 5-normaalilla natriumhydroksidiliuoksella ja uutettiin kloroformilla (2 x 50 ml). Kloroformiute kuivattiin (MgSO₄) ja haihdutettiin kuiviin vakuuissa, jolloin saatiin keltaista hartsia (1,4 g), joka liuotettiin minimimäärään isopropanolia ja käsiteltiin hiukan ylimäärin käytetyn kuivan kloorivetykaasun kanssa. Kiteyttämällä tuote uudelleen etyyliasetaatti/metanoli-seoksesta saatiin puhdasta 4-amino-2-[4-(N-allyylikarbamoyyli)piperidino]-6,7-dimetoksinatsoliini-hydrokloridi-hemihydraattia (0,6 g), sp. 277^o.

Analyysi, %:

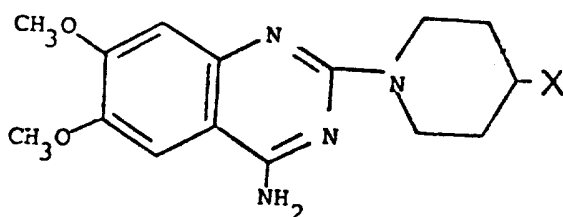
Saatu: C, 54,9; H, 6,5; N, 16,9

C₁₉H₂₅N₅O₃·HCl·1/2H₂O

edellyttä: C, 54,6; H, 6,6; N, 16,8.

Esimerkit 45-55

Seuraavia yhdisteitä valmistettiin samalla tavalla kuin aikaisemmassa esimerkissä käyttämällä lähtöaineina sopivaa karboksipitoista piperidinokinatsoliinia, N-hydroksisukkiini-imidiä, disykloheksyylikarbodi-imidiä ja sopivaa kaavan R¹R²NH mukaista amiinia.



Esim. n:o	X	Eristetty muoto ja sp. (°C)	Analyysi, % (teoreettiset arvot suluissa)		
			C	H	N
45		Hydroklo- ridi puoli- hydraatti 270-272°	55.5 6.6 (55.7 6.8)	16.3 (16.3)	
46		Oksalaatti, monohyd- raatti 242°	53.5 5.8 (53.5 6.3)	14.4 (14.2)	
47		Oksalaatti 1/4 H ₂ O 249-250°	54.3 5.5 (54.4 5.5)	14.7 (15.1)	
48		Hydroklo- ridi-mono- hydraatti, 260°	57.4 6.2 (57.0 6.4)	13.6 (13.8)	
49		Hydroklo- ridi-mono- hydraatti, 241-242°	57.8 6.3 (57.7 6.6)	13.8 (13.5)	
50		Hydroklo- ridi sek- vihydraatti 250-251° (pehmiää 180°:ssa)	54.9 5.9 (55.1 6.5)	13.0 (12.9)	
51		Hydroklo- ridi-di- hydraatti, 250-251°	56.8 6.2 (56.7 6.8)	13.8 (13.8)	
52		Hydroklo- ridi-sek- vihydraatti 215-216°	53.2 5.9 (53.2 5.8)	13.6 (13.5)	
53		Hydroklo- ridi-puo- lihydraatti 290-292°	59.6 6.6 (59.9 6.5)	14.7 (14.6)	
54		Hydroklo- ridi-di- hydraatti 210-212°	56.3 6.2 (55.9 6.6)	12.3 (12.1)	
55		Hydroklo- ridi-puoli- hydraatti 266-267°	57.1 6.3 (57.0 6.3)	13.6 (13.3)	

Esimerkki 56

4-amino-6,7-dimetoksi-2- $\sqrt{4}$ -(N-{2-metyyli-2-hydroksipropyli}-karbamoyyli)piperidino/kinatsoliini-hydrokloridi-monohydraatti

4-amino-6,7-dimetoksi-2- $\sqrt{4}$ -(N-{2-metyyliallyyli}-karbamoyyli)piperidino/kinatsoliinia (2,0 g) liuotettiin 50-prosenttiseen rikkihapon vesiliuokseen (100 ml) ja liuoksen annettiin olla paikoillaan ympäristön lämpötilassa 24 tuntia. Sitten seos jäähdytettiin jää/vesihauteessa ja tehtiin emäksiseksi pH-arvoon 8,0 lisäämällä väkevää ammoniakkaa (tiheys 0,880), minkä jälkeen se haihdutettiin kuiviin. Jäännös suspendoitiin kuumaan etanoliin (200 ml), suodatettiin epäorgaanisten suolojen poistamiseksi ja suodos konsentroitiin vakuuissa, jolloin saatiin valkeata kiinteätä ainetta (1,6 g). Kiinteä aine liuotettiin metanoliin (10 ml) ja käsiteltiin pienen ylimäärän kanssa kloorivedyn eetteriliuosta. Kiteyttämällä saatu kiinteä aine uudelleen etyyliasetaatti/metanoli-seoksesta saatiin 4-amino-6,7-dimetoksi-2- $\sqrt{4}$ -(N-{2-metyyli-2-hydroksipropyli}-karbamoyyli)piperidino/kinatsoliini-hydrokloridi-monohydraattia (0,6 g), sp. 232-4°.

Analyysi, %:

Saatu: C, 52,4; H, 6,8; N, 15,1

Laskettu yhdisteelle

C₂₀H₂₉N₅O₄·HCl·H₂O: C, 52,5; H, 7,0; N, 15,3.

Esimerkki 57

4-amino-2- $\sqrt{4}$ -(N-n-butyli-karbamoyylimetyyli)piperidino/6,7-dimetoksikinatsoliini-hydrokloridi

4-amino-2- $\sqrt{4}$ -karboksimetyylipiperidino/6,7-dimetoksikinatsoliinia (3,0 g), N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidiä (1,83 g) ja N-hydroksi-sukkiini-imidiä (1,04 g) sekoitettiin kuivassa DMF:ssä (50 ml) 70°:ssa 2 tuntia. Sitten lisättiin n-butyliamiinia (10 ml) ja liuosta sekoitettiin 50°:ssa 4 tuntia. Jäähdytynyt liuos suodatettiin, suodosta käsiteltiin suolahappoliuoksen kanssa (5a, 50 ml) ja uutettiin kloroformilla (3 x 50 ml). Kloroformiute kuivattiin (Na₂SO₄) ja liuotin haihdutettiin pois vakuuissa, jolloin saatiin öljyä, joka liuotettiin suolahappoon (10 ml, 2n) ja ravisteltiin etyyliasetaatin kanssa. Vesifaasi erotettiin, pH säädettiin natriumhydroksidiliuoksella arvoon 11 ja uutettiin kloroformilla (3 x 20 ml). Kloroformiute kuivattiin ja liuotin haihdu-

tettiin pois vakuuissa. Jäännöstä käsiteltiin dioksaanin kanssa, suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin vakuuissa. Tuote kromatografioitiin piidioksidilla (100 g) eluoimalla kloroformilla ja sen jälkeen kloroformi/metanoli-seoksella (30:1). Tuotetta sisältäneet fraktiot yhdistettiin, konsentroitiin ja kloroformissa oleva jäännös muutettiin hydrokloridisuolaksi käsittelemällä kloorivedyn eetteriliuoksella. Kiteyttämällä uudelleen metanoli/dioksaani-seoksesta saatiin 4-amino-2-[4-(N-n-butyylkarbamoyylimetyyli)-piperidino]-6,7-dimetoksinatsoliini-hydrokloridi-puolihydraattia, (0,25 g), sp. 238-239°.

Analyysi, %:

Saatu: C, 56,5; H, 7,3; N, 15,4

Laskettu yhdisteelle

$C_{21}H_{31}N_5O_3 \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$: C, 56,4; H, 7,4; N, 15,7.

Esimerkki 58

4-amino-6,7-dimetoksi-2-[4-(N-{2,2-dimetyylipropyli}karbamoyylimetyyli)piperidino]kinatsoliini-hydrokloridin valmistus

4-amino-2-[4-(karboksimeetyli)piperidino]-6,7-dimetoksinatsoliinia (3,0 g), N,N'-disykloheksyylikarbodi-imidiä (1,83 g) ja N-hydroksisukkiini-imidiä (1,04 g) sekoitettiin kuivassa DMF:ssä 70°C:ssä 2 1/2 tuntia. Sitten lisättiin 2,2-dimetyylipropyyliamiinia (0,78 g) ja seosta sekoitettiin 4 tuntia 50°C:ssä. Jäähdytysliuos suodatettiin ja suodos haihdutettiin kuiviin vakuuissa. Jäännös liuotettiin kloroformiin (50 ml), uutettiin natriumvetykarbonaattiliuoksella, orgaaninen kerros kuivattiin (Na_2SO_4) ja liuotin haihdutettiin pois vakuuissa. Jäännös kromatografioitiin piidioksidilla (120 g) eluoimalla kloroformilla ja sen jälkeen kloroformi/metanoli-seoksella 20:1. Tuotetta sisältävät fraktiot yhdistettiin, haihdutettiin kuiviin ja kloroformissa oleva jäännös muutettiin hydrokloridisuolaksi käsittelemällä kloorivedyn eetteriliuoksella. Kiteyttämällä kiinteä aine uudelleen metanoli/dioksaani-seoksesta ja sen jälkeen metanoli/asetonitriili-seoksesta, saatiin 4-amino-6,7-dimetoksi-2-[4-(N-{2,2-dimetyylipropyli}-karbamoyylimetyyli)piperidino]kinatsoliinihydrokloridi-puolihydraattia (0,45 g), sp. 228-231°.

Analyysi, %:

Saatu: C, 57,3; H, 7,8; N, 15,3

Laskettu yhdisteelle

$C_{22}H_{44}N_5O_3 \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$: C, 57,3; H, 7,7; N, 15,2.

Esimerkki 594-amino-6,7-dimetoksi-2-[4-(N-n-propyylikarbamoyyli)piperi-
dino]-kinatsoliini-hydrokloridin valmistus

Tätä valmistettiin samalla tavalla kuin aikaisemmassa esimerkissä 4-amino-2-(4-karboksipiperidino)-6,7-dimetoksikinatsoliinista ja n-propyyliamiinista puhdistamatta kuitenkaan kromatografisesti. Hydrokloridi-puolihydraatti kiteytettiin uudelleen metanoli/isopropanoli-seoksesta ja sen jälkeen etanolista ja sen sp. oli 263-264°.

Analyysi, %:

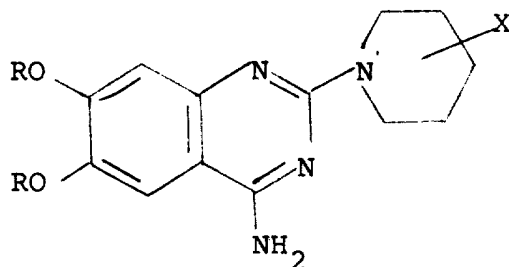
Saatu: C, 54,4; H, 6,6; N, 16,8

Laskettu yhdisteelle

$C_{19}H_{27}N_5O_3 \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$: C, 54,5; H, 7,0; N, 16,7.

Patenttivaatimus

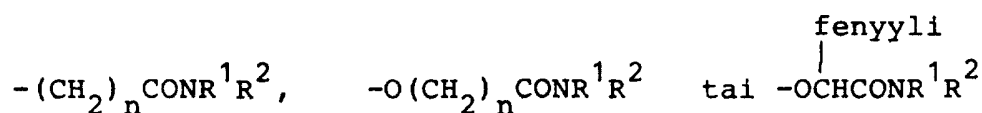
Menetelmä uusien, terapeuttisesti käyttökelpoisten 4-amino-2-piperidinokinatsoliinijohdannaisten, joilla on kaava I



I

jossa R on alempi alkyyli; ja

X, joka on liittynyt piperidinoryhmän 3- tai 4-asemaan, on ryhmä, jolla on kaava



joissa n on 0, 1 tai 2; ja

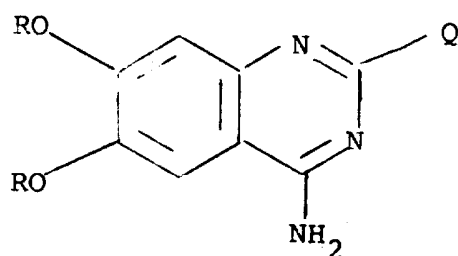
a) joko R^1 on vety tai alempi alkyyli, ja

R^2 on alempi alkyyli; fenyyli, joka mahdollisesti on substituoitu yhdellä tai kahdella substitueista alempi alkyyli, alempi alkoksi ja halogeeni; C_3 - C_7 -sykloalkyyli; tai alempi alkyyli, joka on substituoitu mahdollisesti yhdellä tai kahdella substitueista alempi alkyyli, alempi alkoksi ja halogeeni substituoidulla fenyyllillä, C_3 - C_7 -sykloalkyyllillä, halogeenilla, trifluorimetyyllillä, hydroksilla, alemmalla alkoksilla, alemmalla alkenyyllillä, alemmalla alkyneyllillä, alemmalla alkoksikarbonyyllillä, mahdollisesti yhdellä tai kahdella substitueista alempi alkyyli, alempi alkoksi ja halogeeni substituoidulla fenoksilla, tai ryhmällä, jolla on kaava $-\text{NR}^3 \text{R}^4$, jossa R^3 ja R^4 molemmat merkitsevät vetyä, alempaa alkyyliä, alempaa alkanoyyliä tai (alempi alkyyli) sulfonyyliä; edellyttäen, että jokainen R^2 :n happi-, typpi- tai halogeeniatomi on ainakin 2 hiiliatomin etäisyydellä siitä typpiatomista, johon R^2 on liittynyt;

b) tai R^1 ja R^2 yhdessä typpiatomin kanssa, johon ne ovat liittyneet, muodostavat morfolinoryhmän, joka mahdollisesti on substituoitu yh-

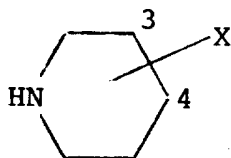
dellä tai kahdella alemmalla alkyyyliryhmällä, tai 1,2,3,4-tetrahydro-isokinolyyli-ryhmän, jonka bentseenirengasosa on mahdollisesti substituoitu yhdellä tai kahdella alemmalla alkoksiryhmällä, ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

a) yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on kaava I, jossa R ja X merkitsevät samaa kuin edellä, saatetaan kinatsoliini, jolla on kaava II



II

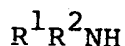
jossa R merkitsee samaa kuin edellä ja Q on kloori, bromi, jodi, alempi alkoksi, (alempi alkyyli)tio tai (alempi alkyyli)sulfonyyli, reagoimaan piperidiinin kanssa, jolla on kaava III



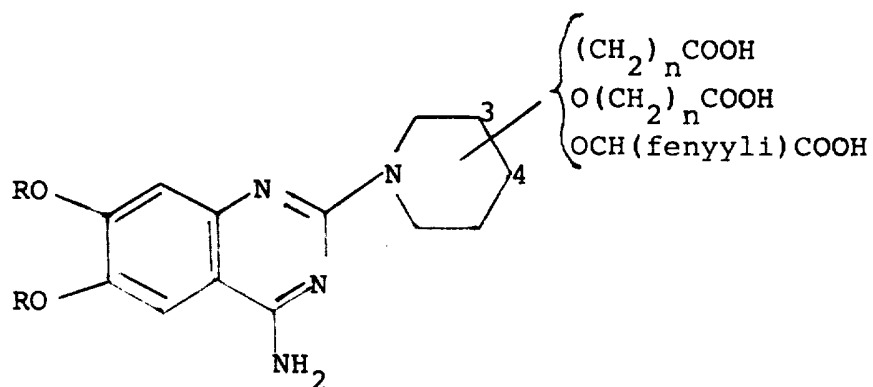
III

jossa X merkitsee samaa kuin edellä, tai

b) yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on kaava I, jossa X on $-(CH_2)_nCONR^1R^2$, jossa n on 0, 1 tai 2; $-O(CH_2)_nCONR^1R^2$, jossa n on 1 tai 2; tai $-OCH(fenyylä)CONR^1R^2$; joissa R^1 ja R^2 merkitsevät samaa kuin edellä, saatetaan amiini, jolla on kaava



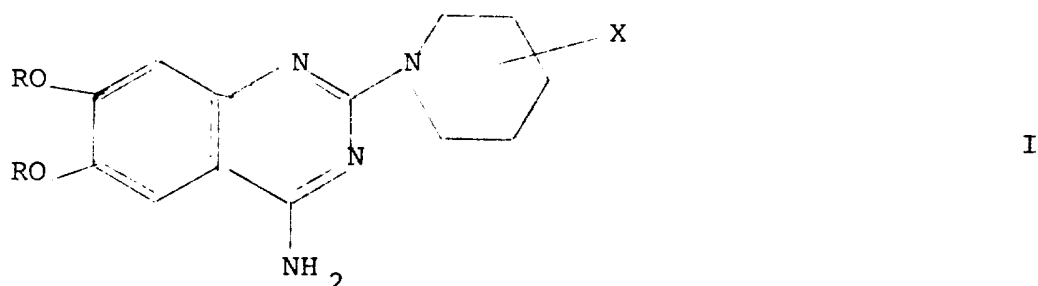
jossa R^1 ja R^2 merkitsevät samaa kuin edellä, reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava IV



tai asylointiaineena sen kanssa ekvivalenttisesti reagoivan yhdisteen kanssa, joka on kaavan IV mukaisen yhdisteen happokloridi tai -bromidi, "aktivoitu" esteri, seka-anhydridi tai imidatsolidi, jolloin kaavassa IV n on edellä tässä menetelmässä b) määriteltä ja R merkitsee samaa kuin edellä, ja

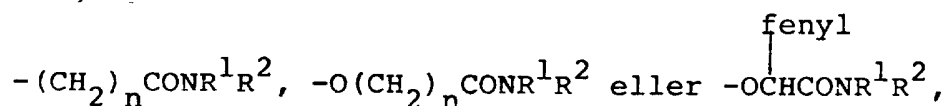
saatu kaavan I mukainen yhdiste muutetaan haluttaessa farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi antamalla sen reagoida myrkyttömän hapon kanssa.

Förfarande för framställning av nya, terapeutiskt användbara 4-amino-2-piperidinokinazolinderivat med formeln I



vari R är lägre alkyl; och

X, som är bunden vid 3- eller 4-ställning av piperidino-gruppen, är en grupp med formeln



vari n, är 0, 1 eller 2; och

a) antingen R^1 är väte eller lägre alkyl, och

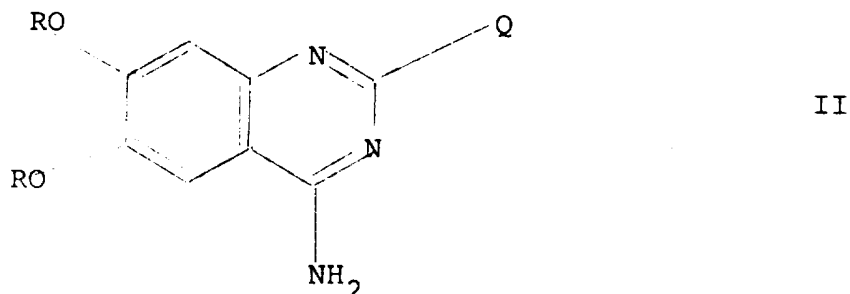
R^2 är lägre alkyl; fenyl, som eventuellt substituerats med en eller två av substituenten lägre alkyl, lägre alkoxi och halogen C_3 - C_7 -cykloalkyl; eller lägre alkyl, som substituerats med fenyl, som eventuellt substituerats med en eller två av substituenten lägre alkyl, lägre alkoxi och halogen, C_3 - C_7 -cykloalkyl, halogen, trifluormetyl, hydroxi, lägre alkoxi, lägre alkenyl, lägre alkynyl, lägre alkoxikarbonyl, fenoxi, som eventuellt substituerats med en eller två av substituenten lägre alkyl, lägre alkoxi och halogen, eller en grupp med formeln $-\text{NR}^3 \text{R}^4$, vari R^3 och R^4 vardera betecknar väte, lägre alkyl, lägre alkanoyl eller (lägre alkyl) sulfonyl; med villkor att varje syre-, kväve- eller halogenatom i R^2 separeras av åtminstone 2 kolatomer från kväveatomen, vid vilken R^2 är bunden;

b) R^1 och R^2 tagna tillsammans med kväveatomen, vid vilken de är bundna, bildar en morfolinogrupp, som eventuellt substituerats med en eller två lägre alkylgrupper, eller en 1,2,3,4-tetrahydroisokinolylgrupp, som eventuellt substituerats i bensenringdelen med en eller två lägre alkoxigrupper;

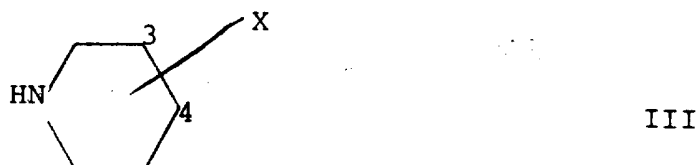
och farmaceutiskt godtagbara syra-additionssalter därav,

k ä n n e t e c k n a t d ä r a v , a t t

a) för framställning av föreningar med formeln I, vari R och X betecknar detsamma som ovan, omsätter ett kinazolin med formeln II

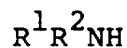


vari R betecknar detsamma som ovan och Q är klor, brom, jod, lägre alkoxi, (lägre alkyl) tio eller (lägre alkyl) sulfonyl, med ett piperidin med formeln III

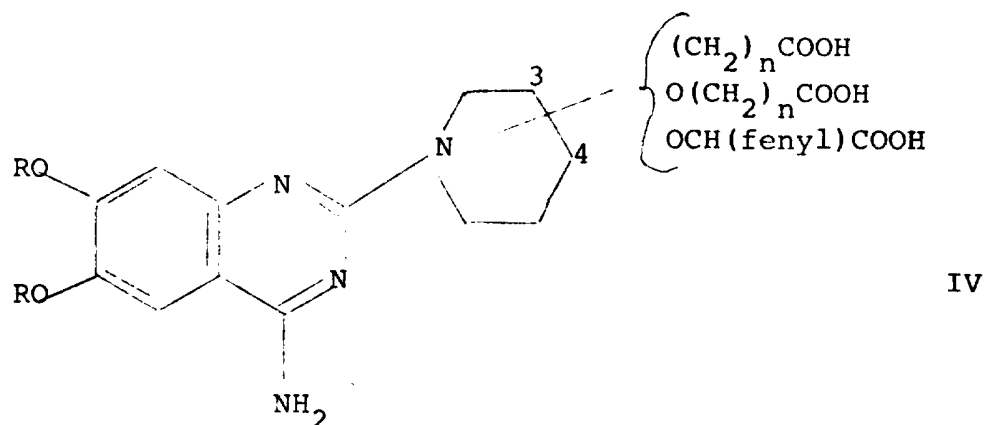


vari X betecknar detsamma som ovan, eller

b) för framställning av föreningar med formeln I, varvid X är $-(CH_2)_n CONR^1R^2$, vari n är 0, 1 eller 2; $-O(CH_2)_n CONR^1R^2$, vari n är 1 eller 2; eller $-OCH(fenyl)CONR^1R^2$; varvid R^1 och R^2 betecknar detsamma som ovan, omsätter man en amin med formeln



vari R^1 och R^2 betecknar detsamma som ovan, med en förening med formeln IV



eller dess funktionella ekvivalent såsom acyleringsmedel, vilket är en syraklorid eller -bromid, "aktiverad ester", blandad anhydrid eller imidazolid av föreningen med formeln(IV), varvid n i formeln IV är som definierats ovan i detta förfarande b) och R betecknar detsamma som ovan, och

ifall önskvärt, omvandlar man en erhållen förening med formeln I till ett farmaceutiskt godtagbart syra-additionssalt genom att omsätta den med en giftfri syra.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia:-Offentliga finska patentansökningar: 771447 (C 07 D 239/95).