POLSKA RZECZPOSPOLITA LUDOWA

URZĄD PATENTOWY PRL

OPIS PATENTOWY

89443

Patent dodatkowy do patentu nr _____

Zgłoszono: 24.09.73 (P. 165403)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 01.10.74

Opis patentowy opublikowano: 30.04.1977

MKP C07d 57/12

Int. Cl[2]. C07D 401/14

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Sandoz AG., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych bis-{4-[1-(chinazolinylo-4)-piperydylo]}-alkanów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych bis-{4-[1-(chinazolinylo-4)-piperydylo]}-alkanów o wzorze 1, w którym R i R_1 są jednakowe lub różne i oznaczają atom wodoru lub grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, podstawniki Y są jednakowe lub różne i oznaczają atom wodoru, chloru, bromu lub grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, n oznacza 0, 1, 2, 3 lub 4, m oznacza 0 lub 1, a pierścienie A i B są jednakowe lub różne i oznaczają niepodstawiony lub podstawiony pierścień o wzorze 2, w którym Y_1, Y_2 i Y_3 są jednakowe lub różne i oznaczają atom wodoru, fluoru, chloru, bromu, grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, grupę alkoksylową lub alkilotio każdą o 1—3 atomach węgla, grupę nitrową lub trójfluorometylową, przy czym jednak najwyżej dwa z podstawników Y_1, Y_2 i Y_3 oznaczają grupę nitrową, alkilotio lub trójfluorometylową i jeżeli jeden z podstawników Y_1, Y_2 lub Y_3 oznacza trzeciorzędową grupę butylową, żaden z pozostałych podstawników przy sąsiadujących atomach węgla nie oznacza trzeciorzędowej grupy butylowej lub w którym dwa z podstawników Y_1, Y_2 i Y_3 razem oznaczają grupę 6,7-metylenodwuoksy lub 6,7-etylenodwuoksy, a pozostały oznacza atom wodoru.

Według wynalazku związki o wzorze 1 wytwarza się w ten sposób, że związek lub związki o wzorze 3, w którym Y, Y_1, Y_2 i Y_3 mają wyżej podane znaczenie, a Q oznacza atom chloru, bromu lub grupę -WZ, w której W oznacza atom tlenu lub siarki, a Z oznacza grupę alkilową o 1—4 atomach węgla,

2

grupę fenylową lub benzylową, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 4, w którym R, R_1, n i m mają wyżej podane znaczenie.

Reakcję korzystnie prowadzi się w temperaturze 0—160°C, zwłaszcza 20—100°C, w obojętnym organicznym rozpuszczalniku, na przykład w rozpuszczalniku aromatycznym, takim jak benzen, eter, taki jak dioksan lub alkanol o 1—6 atomach węgla, na przykład izopropanol. Krzystnie reakcję prowadzi się w obecności środka wiążącego kwas, takiego jak węglan sodowy lub trójetyloamina. Reakcję można ewentualnie prowadzić w obojętnej atmosferze, na przykład w atmosferze azotu. Jeżeli pierścienie A i B oraz rodniki Y w pożądanym produkcie końcowym są jednakowe, można wychodzić z jednego tylko produktu wyjściowego o wzorze 3. Jeżeli jednak różnią się one między sobą, wtedy stosuje się mieszaninę związków o wzorze 3. W zasadzie stosuje się związki o wzorze 3 i 4 w stosunku molarnym przynajmniej 2:1.

Wytworzone związki o wzorze 1 można wyodrębniać i oczyszczać w znany sposób. Wolne zasady można w razie potrzeby przeprowadzać w sole addycyjne z kwasem i odwrotnie. Ponadto można wytwarzać wodziany.

Niektóre związki o wzorze 3 są znane. Nieznane związki można wytworzyć w znany sposób ze znanych produktów wyjściowych. Tak na przykład można wytworzyć związki o wzorze 3, w którym dwa z podstawników Y_1, Y_2 i Y_3 oznaczają grupę 6,7-ety-

lenodwuoksy, postępując na przykład tak, jak opisano w przykładach III i IV.

Związki o wzorze 4 są znane lub można je wytworzyć w znany sposób [na przykład Varna i współpracownicy, J. Am. Chem. Soc. 70, 2330—3(1948)], angielski opis patentowy nr 1 173 244, opis patentowy St. Zjedn. Am. nr 2 624 737 oraz 2 624 738 oraz Tolbert i współpracownicy, J. Heterocycl. Chem. 6(6), 963—4 (1969) (angl).

Związki o wzorze 1 są farmakologicznie czynne i dzięki temu można je stosować jako środki lecznicze. Przeciwdziałają one zwłaszcza otyłości i działają przeciwcukrzycowo tak, że można je stosować jako środki przeciw otyłości i cukrzycy. Stosuje się je w tych przypadkach w dawce dziennej około 30—1000 mg, przy czym korzystnie podaje się je w kilku dawkach częściowych 8,5—500 mg, dwa do czterech razy dziennie lub w postaci o przedłużonym działaniu.

Związki o wzorze 1 można stosować ponadto jako środki przeciw anginie, jak również mogą znaleźć zastosowanie w profilaktyce. W tym celu podaje się je w dawce od 10—500 mg w zależności od potrzeby. Dla celów profilaktycznych odpowiednia dawka dzienna wynosi 10—500 mg, korzystnie podawana, w dawkach częściowych około 2,5—250 mg, dwa do czterech razy dziennie lub w postaci o przedłużonym działaniu.

Związki o wzorze 1 można mieszać ze zwykle stosowanymi farmaceutycznie dopuszczalnymi środkami rozcieńczającymi lub nośnikami i można je podawać na przykład w postaci tabletek lub twardych napełnianych kapsułek.

Związki o wzorze 1 można stosować w postaci wolnych zasad lub w postaci soli addycyjnych z kwasami z farmaceutycznie obojętnymi kwasami, przy czym rząd wielkości czynności soli jest taki sam, jak wolnych zasad. Kwasami odpowiednimi do tworzenia soli są na przykład kwas metanosulfonowy, kwas azotowy, kwas maleinowy, kwas fumarowy lub kwas solny. Związki o wzorze 1 można ponadto stosować w postaci wodzianów.

Spośród związków o wzorze 1 korzystne są postaci symetryczne, a zwłaszcza 1,3-bis-{4-[1-(7-nitrochinazolinylo-4)piperydylo]}-propan.

Poniższe przykłady wyjaśniają bliżej sposób według wynalazku.

Przykład I. 1,3-bis-{4-[1-(6,7-dwumetylochinazolinylo-4)-piperydylo]}-propan.

Mieszaninę 5,0 g 4-chloro-6,7-dwumetylochinazoliny, 2,73 g 1,3-bis(piperydylo-4)-propanu, 25 ml izopropanolu i 3,0 g węglanu sodowego ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin, następnie sączy i przesącz odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem do małej objętości. Działając bezwodnym eterem etylowym otrzymuje się jako substancję stałą wolną zasadę związku tytułowego, którą następnie rozpuszcza się w mieszaninie chloroformu i etanolu nasyconej chlorowodorem, dodaje eteru etylowego i otrzymuje dwuchlorowodorek 1,3-bis-{4-[1-(6,7-dwumetylochinazolinylo-4)piperydylo]}-propanu o temperaturze topnienia ponad 270°C.

Dwumetanosulfonian związku tytułowego wytworzony w odpowiedni sposób, topi się w temperaturze 170°C.

Czterochlorowodorek związku tytułowego topi się w temperaturze 165°C z rozkładem.

Przykład II. 1,3-bis-{4-[1-(6,7-dwuetoksychinazolinylo-4)-piperydylo]}-propan.

Mieszaninę 5,0 g 4-chloro-6,7-dwumetoksychinazoliny, 2,31 g 1,3-bis-(piperydylo-4)-propanu, 50,0 ml izopropanolu i 2,5 g węglanu sodowego ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin, następnie sączy i przesącz odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując olej. Otrzymany olej zadaje się 100 ml bezwodnego eteru etylowego, odsącza otrzymaną substancję stałą, przemywa eterem etylowym i przekrystalizowuje z etanolu/wody (95:5), otrzymując wolną zasadę związku tytułowego, topiącą się w temperaturze 140°C i potem znowu w temperaturze 149—151°C.

Wolną zasadę związku tytułowego rozpuszcza się w mieszaninie 30 ml chloroformu i 30 ml etanolu i tak wytworzony roztwór zadaje etanolem nasyconym chlorowodorem do silnie kwaśnego odczynu.

Otrzymane kryształy odsącza się i przemywa dwukrotnie etanolem, przy czym otrzymuje się związek tytułowy w postaci dwuchlorowodorku jako soli addycyjnej z kwasem o temperaturze topnienia 240°C z rozkładem.

Przykład III. 1,3-bis-{4-[1-(6,7-etylenodwuoksychinazolinylo-4)-piperydylo]}-propan.

a) Ester metylowy kwasu 3,4-etylenodwuoksybenzoesowego

Roztwór 4,20 g estru metylowego kwasu 3,4-dwuwodorobenzoesowego w 10 ml metanolu zadaje się 7,0 g metanolanu sodowego, po czym dodaje 15,0 g 1,2-dwubromoetanu. Wytworzoną mieszaninę ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w atmosferze azotu w ciągu 24 godzin, następnie oziębia, sączy, odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymany olej rozpuszcza w 50 ml chloroformu. Roztwór sączy się ponownie i chromatografuje na 100 ml żelu krzemionkowego, przy czym eluuje się chloroformem i w ten sposób otrzymuje ester metylowy kwasu 3,4-etylenodwuoksybenzoesowego o temperaturze topnienia 43—45°C.

b) Ester metylowy kwasu 6-nitro-3,4-etylenodwuoksybenzoesowego

Do roztworu 5,0 g estru metylowego kwasu 3,4-etylenodwuoksybenzoesowego w 5,0 ml kwasu octowego lodowatego wkrapla się 5,0 ml 70% kwasu azotowego w temperaturze 50—60°C. Po zakończeniu wkraplania utrzymuje się mieszaninę reakcyjną w ciągu 1 godziny. w temperaturze 55°C, następnie oziębia i dodaje 50 ml lodu z wodą. Odsącza się wytworzony osad, przemywa go wodą i suszy, otrzymując ester metylowy kwasu 6-nitro-3,4-etylenodwuoksybenzoesowego o temperaturze topnienia 115—118°C.

c) Ester metylowy kwasu 6-amino-3,4-etylenodwuoksybenzoesowego

Mieszaninę 6,0 g estru metylowego kwasu 6-nitro-3,4-etylenodwuoksybenzoesowego, 150 µg 5% palladu osadzonego na węglu i 20 ml kwasu octowego lodowatego uwodarnia się pod ciśnieniem początkowym 2,10—2,80 kg/cm² bez ogrzewania zewnętrznego. Po upływie 4 godzin sączy się mieszaninę reakcyjną, rozcieńcza 80 ml lodu z wodą, miesza przez pół godziny i odsącza wytworzony osad, przemywa

go wodą i suszy otrzymując ester metylowy kwasu 6-amino-3,4-etylenodwuoksybenzoesowego o temperaturze topnienia 73—77°C.

d) 6,7-etylenodwuoksychinazolin-4(3H)-on

Mieszaninę 2,0 g estru metylowego kwasu 6-amino-3,4-etylenodwuoksybenzoesowego i 6 ml 99% formamidu ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1,5 godziny, następnie oziębia, rozcieńcza 5 ml wody i odsącza wytworzony osad. Przemywa się wodą, suszy i otrzymuje 6,7-etylenodwuoksychinazolin-4(3H)-on, o temperaturze topnienia 275°C.

e) 4-chloro-6,7-etylenodwuoksychinazolina

Mieszaninę 25,3 g 6,7-etylenodwuoksychinazolin-4(3H)-onu i 50 ml tlenochlorku fosforu ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 minut, oziębia i mieszając, zadaje 1 litrem lodu. Po dodaniu stężonego amoniaku ekstrahuje się wytworzoną mieszaninę chloroformem i chromatografuje roztwór chloroformowy na 300 ml żelu krzemionkowego, eluując chloroformem. Po odparowaniu eluatu otrzymuje się 4-chloro-6,7-etylenodwuoksychinazolinę o temperaturze topnienia 169—174°C.

f) 1,3-bis-{4-[1-(6,7-etylenodwuoksychinazolinylo-4)-piperydylo]}-propan

Analogicznie do przykładu I lub II, stosując odpowiednie produkty wyjściowe w odpowiednich ilościach, wytwarza się związek tytułowy, którego dwuwodzian dwuchlorowodorku topi się w temperaturze 238—240°C.

Przykład IV. 1,3-bis-{4-[1-(2-metylo-6,7-etylenodwuoksychinazolinylo-4-)-piperydylo]}-propan

a) Ester metylowy kwasu 2-(α-dwumetyloamino-etylidenoamino)-4,5-etylenodwuoksybenzoesowego

Mieszaninę wytworzoną przez zmieszanie 15,2 N,N-dwumetyloacetamidu i 40 ml tlenochlorku fosforu zadaje się porcjami 35,0 g estru metylowego kwasu 6-amino-3,4-etylenodwuoksybenzoesowego, utrzymując temperaturę 40—45°C. Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w ciągu 4 godzin w temperaturze 40—60°C, następnie wylewa lód, zadaje stężonym amoniakiem, ekstrahuje chloroformem i odparowuje roztwór chloroformowy, otrzymując ester metylowy kwasu 2-(α-dwumetyloaminoetylidenoamino)-4,5-etylenodwuoksybenzoesowego w postaci oleju.

b) 2-metylo-4-chloro-6,7-etylenodwuoksychinazolin-4(3H)-on

Mieszaninę 12 g estru metylowego kwasu 2-(α-dwumetyloaminoetylidenoamino)-4,5-etylenodwuoksybenzoesowego, 12 g chlorku amonowego i 100 ml ciekłego amoniaku ogrzewa się w zatopionej rurze w ciągu 10 godzin w temperaturze 110°C. Amoniak odparowuje się i wytworzone substancje stałe przemywa kilkakrotnie wodą i następnie suszy, otrzymując 2-metylo-4-chloro-6,7-etylenodwuoksychinazolin-4(3H)-on o temperaturze topnienia 275°C.

c) 2-metylo-4-chloro-6,7-etylenodwuoksychinazolina

Analogicznie do przykładu IIIe, stosując odpowiednie produkty wyjściowe w odpowiednich ilościach, wytwarza się 2-metylo-4-chloro-6,7-etylenodwuoksychinazolinę o temperaturze topnienia 168,5—169,5°C.

d) Analogicznie do przykładu I lub II, stosując odpowiednie produkty wyjściowe w odpowiednich ilościach, wytwarza się związek tytułowy, którego dwuchlorowodorek topi się w temperaturze 270°C z rozkładem.

Przykład V. 1,3-bis-{4-[1-(6,7,8-trójmetoksychinazolinylo-4)-piperydylo]}-propan

Mieszaninę 3,42 g 4-benzylotio-6,7,8-trójmetoksychinazoliny, 1,05 g 1,3-bis-(piperydylo-4)-propanu i 15 ml izopropanolu ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 18 godzin. Mieszaninę reakcyjną oziębia się i odsącza krystaliczny produkt, otrzymując związek tytułowy ,którego dwuchlorowodorek topi się w temperaturze 110°C z rozkładem.

Przykład VI. 1,3-bis-{4-[1-(6,7,8-trójmetoksychinazolinylo-4)-piperydylo]}-propan

Analogicznie do przykładu IV, stosując 2,4 g 4-metoksy-6,7,8-trójmetoksychinazoliny zamiast 4-benzylotio-6,7,8-trójmetoksychinazoliny i ogrzewając w ciągu 16 godzin zamiast w ciągu 18 godzin, wytwarza się związek tytułowy, którego dwuchlorowodorek topi się w temperaturze 110°C z rozkładem.

Przykład VII. 1,3-bis-{4-[1-(2-chloro-6,7-dwumetoksychinazolinylo-4)-piperydylo]}-propan

W kolbie zaopatrzonej w mieszadło i chłodnicę zwrotną oraz przepłukiwanej azotem umieszcza się mieszaninę 2,0 g 2,4-dwuchloro-6,7-dwumetoksychinazoliny, 1,92 g 1,3-bis-(piperydylo-4)-propanu, 2,01 g węglanu sodowego i 25 ml dioksanu i w atmosferze azotu ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin. Odsącza się substancje stałe i przemywa chlorkiem metylenu/chloroformem. Przesącz odparowuje się, otrzymując surowy produkt, który traktuje się eterem. Pozostałość przekrystalizowuje się z etanolu/chlorku metylenu, otrzymując związek tytułowy o temperaturze topnienia 210—212°C.

Przykład VIII. Postępując w sposób opisany w przykładzie I, lecz zastępując stosowaną tam 4-chloro-6,7-dwumetylochinazolinę(a) i 1,3-bis-(piperydylo-4)-propan (b) w przybliżeniu równoważną ilością:

A_1) 4-chloro-6,7-dwumetoksy-2-metylochinazoliny (a),

B_1) 4-chloro-6-metoksy-chinazoliny (a),

C_1) 4,6-dwuchlorochinazoliny (a),

D_1) 4-chloro-chinazoliny (a),

E_1) 4-chloro-5-metoksy-chinazoliny (a),

F_1) 4-chloro-7-nitro-chinazoliny (a),

G_1) dwu-piperydylo-metanu (b),

H_1) 4-chloro-7-nitro-chinazoliny (a) i dwupiperydylo-metanu (b),

I_1) 4-chloro-6,7,8-trójmetoksychinazoliny (a) i dwu-piperydylo-metanu (b),

K_1) 4-chloro-6,7-dwumetoksy-chinazoliny (a) i dwu-piperydylo-metanu (b),

L_1) 4-chloro-6-metoksy-chinazoliny (a) i dwu-piperydylo-metanu (b),

M_1) 4,6-dwuchloro-chinazoliny (a) i dwu-piperydylo-metanu (b),

N_1) 4,7-dwuchloro-chinazoliny (a) i dwu-piperydylo-metanu (b),

O_1) 4-chloro-7-nitro-chinazoliny (a) i 1,2-bis- piperydylo-etanu (b),

P_1) 1,2-bis-piperydylo-etanu (b),

Q_1) 4,7-dwuchloro-chinazoliny (a),

R_1) 4,6,7-trójchloro-chinazoliny (a),

S_1) 4-chloro-7-trójfluorometylo-chinazoliny (a) i 1,2-bis-piperydylo-etanu (b),

T_1) 4-chloro-7-trójfluorometylo-chinazoliny (a),

U_1) 4-chloro-6-nitro-chinazoliny (a),

V_1) 4-bromo-2-metylo-6,7,8-trójmetoksy-chinazoliny (a),

X_1) 4-chloro-6-metylo-chinazoliny (a),

Y_1) 4-chloro-7,8-dwumetylo-chinazoliny (a),

Z_1) 4-chloro-7-metylo-chinazoliny (a),

AA_1) 4,6,8-trójchlorochinazoliny (a),

AB_1) 4-chloro-7-metoksy-chinazoliny (a),

AC_1) 4-chloro-6-metoksy-chinazoliny (a),

AD_1) 4-chloro-7-metylo-chinazoliny (a) i bis-1,2-piperydylo-etanu (b),

AE_1) 4,7-dwuchloro-chinazoliny (a) i bis-1,2-piperydylo-etanu (b),

AF_1) 4-chloro-7-metoksy-chinazoliny (a) i bis-1,2-piperydylo-etanu (b),

AG_1) 4,6-dwuchloro-chinazoliny (a) i bis-1,2-piperydylo-etanu (b),

AH_1) 4-chloro-6,7-dwumetoksy-chinazoliny (a) i bis-1,2-piperydylo-etanu (b),

AI_1) 4-chloro-7,8-dwumetylochinazoliny (a) i bis-1,2-piperydylo-etanu (b),

AJ_1) 4-chloro-6-nitro-chinazoliny (a) i bis-1,2-piperydylo-etanu (b),

AK_1) 4-chloro-6-metylotiochinazoliny (a)

otrzymuje się:

A) 1,3-bis-{4-[1-6,7-dwumetoksy-2-metylochinazolinylo-4-)-piperydylo]}-propan o temperaturze topnienia 148—149°C,

B) dwuchlorowodorek 1,3-bis-{4-[1-(-metoksychinazolinylo-4)-piperydylo]}-propanu o temperaturze topnienia 249°C z rozkładem,

C) 1,3-bis-{4-[1-(6-chlorochinazolinylo-4)-piperydylo]}-propan, o temperaturze topnienia 162—163°C, temperatura topnienia dwuchlorowodorku 246°C z rozkładem,

D) 1,3-bis-{4-[1-(chinazolinylo-4)-piperydylo]}-propan o temperaturze topnienia 128—129°C, temperatura topnienia dwuchlorowodorku powyżej 270°C,

E) 1,3-bis-{4-[1-(5-metoksychinazolinylo-4)-piperydylo]}-propan o temperaturze topnienia 223—225°C,

F) 1,3-bis-{4-[1-(7-nitrochinazolinylo-4)-piperydylo]}-propan, temperatura topnienia dwumetanosulfonianu 90—95°C z rozkładem,

G) bis-{4-[-1-(6,7-dwumetylochinazolinylo-4)-piperydylo]}-metan, temperatura topnienia dwumetanosulfonianu 285—286°C,

H) bis-{4-[1-(7-nitrochinazolinylo-4)-piperydylo]}-metan o temperaturze topnienia 212—213,5°C,

J) bis-{4-[1-(6,7,8-trójmetoksychinazolinylo-4)-piperydylo]}-metan, temperatura topnienia dwuwodzianu dwumetanosulfonianu 206—207°C,

K) bis-{4-[1-(6,7-dwumetoksychinazolinylo-4)-piperydylo]}-metan, temperatura topnienia dwumetanosulfonianu 283—284°C,

L) bis-{4-[1-(6-metoksychinazolinylo-4)-piperydylo]}-metan, temperatura topnienia dwumetanosulfonianu 269—271°C,

M) bis-{4-[1-(6-chlorochinazolinylo-4)-piperydylo]}-metan, temperatura topnienia dwuchlorowodorku 266—269°C z rozkładem,

N) bis-{4-[1-(7-chlorochinazolinylo-4)-piperydylo]}-metan, temperatura topnienia dwumetanosulfonianu 284—286°C,

O) 1,2-bis-{4-[1-(7-nitrochinazolinylo-4)-piperydylo]}-etan o temperaturze topnienia 218—220°C,

P) 1,2-bis-{4-[1-(6,7-dwumetylochinazolinylo-4)-piperydylo]}-etan, temperatura topnienia dwumetanosulfonianu 247°C z rozkładem,

Q) 1,3-bis-{4-[1-(7-chlorochinazolinylo-4)-piperydylo]}-propan, temperatura topnienia wodzianu dwuchlorowodorku 110°C z rozkładem,

R) 1,3-bis-{4-[1-(6,7-dwuchlorochinazolinylo-4)-piperydylo]}-propan o temperaturze topnienia 204—205°C,

S) 1,2-bis-{4-[1-(7-trójfluorometylochinazolinylo-4)-piperydylo]}-etan, temperatura topnienia dwumetanosulfonianu 245—247°C,

T) 1,3-bis-{4-[1-(7-trójfluorometylochinazolinylo-4)-piperydylo]}-propan, temperatura topnienia dwumetanosulfonianu 181—185°C,

U) 1,3-bis-{4-[1-(6-nitrochinazolinylo-4)-piperydylo]}-propan ,temperatura topnienia dwuchlorowodorku 262—265°C z rozkładem,

V) 1,3-bis-{4-[1-(2-metylo-6,7,8-trójmetoksychinazolinylo-4)-piperydylo]}-propan o temperaturze topnienia 147°C,

W) 1,3-bis-{4-[1-(6,7-metylenodwuoksychinazolinylo-4)-piperydylo]}-propan, temperatura topnienia dwumetanosulfonianu 272°C z rozkładem,

X) n 1,3-bis-{4-[1-(6-metylochinazolinylo-4)-piperydylo]}-propan o temperaturze topnienia 151—153°C,

Y) 1,3-bis-{4-[1-(7,8-dwumetylochinazolinylo-4)-piperydylo]}-propan, temperatura topnienia dwuchlorowodorku 280—285°C z rozkładem,

Z) 1,3-bis-{4-[1-(7-metylochinazolinylo-4)-piperydylo]}-propan, temperatura topnienia dwumetanosulfonianu 215—220°C z rozkładem,

AA) 1,3-bis-{4-[1-(6,8-dwuchlorochinazolinylo-4)-piperydylo]}-propan, temperatura topnienia dwuchlorowodorku 230—240°C,

AB) 1,3-bis-{4-[1-(7-metoksychinazolinylo-4)-piperydylo]}-propan, temperatura topnienia dwumetanosulfonianu 165°C,

AC) 1,2-bis-{4-[1-(6-metoksychinazolinylo-4)-piperydylo]}-etan, temperatura topnienia dwuchlorowodorku 272°C,

AD) 1,2-bis-{4-[1-(7-metylochinazolinylo-4)-piperydylo]}-etan, temperatura topnienia dwumetanosulfonianu 238—243°C,

AE) 1,2-bis-{4-[1-(7-chlorochinazolinylo-4)-piperydylo]}-etan o temperaturze topnienia 213°C,

AF) 1,2-bis-{4-[1-(7-metoksychinazolinylo-4)-piperydylo]}-etan, temperatura topnienia dwumetanosulfonianu 272—273°C,

AG) 1,2-bis-{4-[1-(6-chlorochinazolinylo-4)-piperydylo]}-etan, o temperaturze topnienia 229°C,

AH) 1,2-bis-{4-[6,7-dwumetoksychinazolinylo-4)-piperydylo]}-etan o temperaturze topnienia 247°C z rozkładem,

AI) 1,2-bis-{4-[1-(7,8-dwumetylochinazolinylo-4)-piperydylo]}-etan ,temperatura topnienia dwumetanosulfonianu 232—234°C,

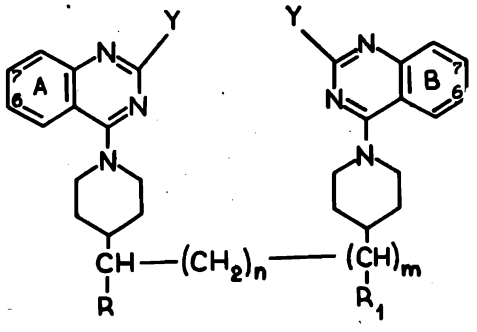
AJ) 1,2-bis-{4-[1-(6-nitrochinazolinylo-4)-piperydylo]}-etan o temperaturze topnienia 226—228°C,

AK) 1,3-bis-{4-[1-(6-metylotiochinazolinylo-4)-piperydylo]}-propan.

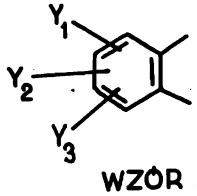
Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych bis-{4-[1-(chinazolinylo-4)-piperydylo]}-alkanów o wzorze 1, w którym R i R_1 są jednakowe lub różne i oznaczają atom wodoru lub grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, podstawniki Y są jednakowe lub różne i oznaczają atom wodoru, chloru, bromu lub grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, n oznacza 0, 1, 2, 3 lub 4, m oznacza 0 lub 1, a pierścienie A i B są jednakowe lub różne i oznaczają niepodstawiony lub podstawiony pierścień o wzorze 2, w którym Y_1, Y_2 i Y_3 są jednakowe lub różne i oznaczają atom wodoru, fluoru, chloru, bromu, grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, grupę alkoksylową lub alkilotiolową

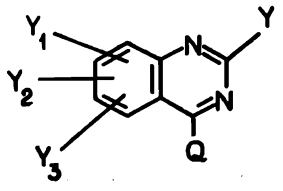
każdą o 1—3 atomach węgla, grupę nitrową lub trójfluorometylową, przy czym jednak najwyżej dwa z podstawników Y_1, Y_2 i Y_3 oznaczają grupę nitrową, alkilotio lub trójfluorometylową i jeżeli jeden z podstawników Y_1, Y_2 lub Y_3 oznacza grupę trzeciorzędową butylową, żaden z pozostałych podstawników przy sąsiednich atomach węgla nie oznacza grupy trzeciorzędowej butylowej, lub w którym dwa z podstawników Y_1, Y_2 i Y_3 razem oznaczają grupę 6,7-metylenodwuoksy lub 6,7-etylenodwuoksy, a pozostały podstawnik oznacza atom wodoru, **znamienny tym,** że związek lub związki o wzorze 3, w którym Y, Y_1, Y_2 i Y_3 mają wyżej podane znaczenie, a Q oznacza atom chloru, bromu lub grupę -WZ, w którym W oznacza atom tlenu lub siarki, a Z oznacza grupę alkilową o 1—4 atomach węgla, grupę fenylową lub benzylową, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 4, w którym R, R_1, n i m mają wyżej podane znaczenie.



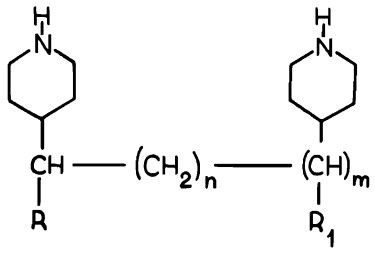
WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4

ŁDA — Zakład 2, Typo — zam. 3151/76 110 egz.

Cena 10 zł