



SUOMI—FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU UTLÄGGNINGSSKRIFT 66609

C (45) Patentti myönnetty 12 11 1984
Patent meddelat

(51) Kv.Nr. / Int.Cl. ³ C 07 D 401/06 // C 07 D 239/72

(21) Patentihakemus — Patentansökan 800047
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag 07.01.80
(23) Alkuperä — Giltighetsdag 07.01.80
(41) Tulot julkaisuihin — Blivt offentlig 09.07.80
(44) Nähtävöityksen ja kuuljulkaisun päiv. —
Ansökan utgått och utskriften publicerad 31.07.84
(32)(33)(31) Pyydetty suoikeus — Begärd prioritet 08.01.79
12.10.79 USA(US) 001493, 084272
Toteennäytetty-Styrkt

- (71) Janssen Pharmaceutica Naamloze Vennootschap, Turnhoutsebaan, 30, Beerse, Belgia-Belgien(BE)
- (72) Jan Vandenberk, Beerse, Ludo Edmond Josephine Kennis, Vosselaar, Marcel Josef Maria Catharina Van der Aa, Vosselaar, Albert Henricus Maria Theresia Van Heertum, Vosselaar, Belgia-Belgien(BE)
- (74) Oy Kolster Ab
- (54) Menetelmä uusien, terapeuttisesti käyttökelpoisten (piperidinyyli-alkyyli)kinatsoliinijohdannaisten valmistamiseksi - Förfarande för framställning av nya, terapeutiskt användbara (piperidinylialkyl)-kinazolinderivat

Alalla tunnetaan useita farmakologisesti aktiivisia kinatsolinoneja, joiden heterosyklisessä renkaassa on substituenttina piperidinyylialkyyliketju. Tällaisia yhdisteitä on selostettu seuraavissa julkaisuissa: US-patenttijulkaisut no. 3 322 766, 3 528 982, 3 635 976, 3 812 257, 3 865 827, 4 096 144 ja 4 099 022, FR-patenttijulkaisu no. 1 431 815 ja julkaisu J. Med. Chem. 8 (1965) 807. Tämän keksinnön mukaisesti valmistettavat yhdisteet eroavat edellämäinituista oleellisesti siinä suhteessa, että ne sisältävät tiettyjä substituentteja piperidinyylialkyyliivuketjun piperidiinirenkaassa.

US-patenttijulkaisussa no. 4 035 369 on selostettu ryhmää 1-(bentsatsolyylialkyyli)-4-substituoituja piperidiinejä, joista tämän keksinnön mukaisesti valmistettavat yhdisteet eroavat oleellisesti siinä suhteessa, että näissä bentsatsoliryhmän on korvattu kinatsoliiniryhmällä.

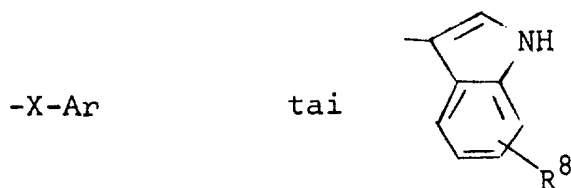
Tämän keksinnön kohteena on menetelmä uusien, terapeuttisesti käyttökelpoisten (piperidinyylialkyyli)kinatsolijohdannais-
ten valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava I



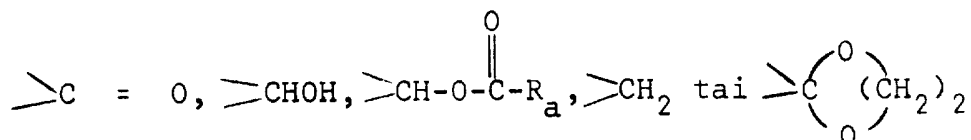
ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi, joissa

Alk on 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyleeniketju;

Q on kinatsolinyyliryhmä, joka on 1-, 2-, 3- tai 4- asemastaan kytketty alkyleenisivuketjuun, ja kinatsolinyyliryhmässä on 2- tai 4- asemassa tai näissä molemmissa karbonyyli- tai tiokarbonyyliryhmä ja kinatsolinyyliryhmän bentseenirengas on mahdollisesti substituoitu 1-3 substituentilla, joista kukin itsenäisesti on halogeeni, alempi alkyyli, alempi alkyylioksi, nitro tai trifluorimetyyli, ja kinatsolinyyliryhmän pyrimidinorengas voi olla osittain tai täysin tyydyttynyt ja mahdollisesti substituoitu 1-3 substituentilla, joista kukin itsenäisesti on alempi alkyyli tai Ar^1 joka on fenyyli, substituoitu fenyyli tai pyridinyyli, jolloin substituoidussa fenyyli-ryhmässä on 1-3 substituenttia, joista kukin itsenäisesti on halogeeni, alempi alkyyli tai alempi alkyylioksi, R on vety, hydroksi tai alempi alkyyli; ja Z on ryhmä, jolla on kaava



joissa X on ryhmä, jolla on kaava



joissa R_a on alempi alkyyli; ja R^8 on vety, halogeeni, alempi alkyyli tai alempi alkyylioksi; ja Ar merkitsee fenyyliä, substituotua fenyyliä, tienyyliä tai pyridinyyliä, jolloin substituoidussa fenyyliiryhmässä on 1-3 substituenttia, joista kukin itsenäisesti on halogeeni, alempi alkyyli, alempi alkyylioksi, trifluorimetyyli tai amino.

Edelläolevissa määritelmässä käytetty termi "alempi alkyyli" tarkoittaa suora- tai haaraketjuisia, 1-6 hiiliatomia sisältäviä hiilivetyryhmiä, joita ovat esim. metyyli, etyyli, 1-metyylietyyli, 1,1-dimetyylietyyli, propyyli, butyyli, pentyyli, heksyyli tms., ryhmä Alk määritelmässä käytetty termi "alkyleeni" tarkoittaa suora- tai haaraketjuisia, 1-4 hiiliatomia sisältäviä alkyleeniketjuja ja termi "halogeeni" tarkoittaa fluoria, klooria, bromia tai jodia.

Esimerkkejä tämän keksinnön kattamaan alaan kuuluvista kinatsolinyyliiryhmistä Q ovat 1,4-dihydro-2,4-diokso-3(2H)-kinatsolinyyli, 3,4-dihydro-2,4-diokso-1(2H)-kinatsolinyyli, 3,4-dihydro-4-okso-1(2H)-kinatsolinyyli, 1,2,3,4-tetrahydro-4-okso-2-kinatsolinyyli, 1,4-dihydro-4-okso-3(2H)-kinatsolinyyli tms. ryhmät, jotka mahdollisesti ovat substituoituja.

Edullisia kaavan (I) mukaisia yhdisteitä ovat ne, joissa X on CO. Erittäin edullisia yhdisteitä ovat ne, joissa X on CO ja Alk on 1,2-etaanidiyliryhmä. 3- $\sqrt{2}$ - $\sqrt{4}$ -(4-fluoribentsooyli)-1-piperidinyyli/etyyli-2,4(1H,3H)-kinatsoliinidioni on erittäin edullinen yhdiste.

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet ovat ominaisuuksiltaan emäksisiä, ja näin ollen ne voidaan muuntaa terapeuttisesti aktiivisiksi, myrkkövaikutuksettomiksi happoadditiosuoloiksi käsittelemällä sopivilla hapoilla, joita ovat esimerkiksi epäorgaaniset hapot kuten halogeenivedyt (esim. kloorivetyhappo, bromivetyhappo jne.), rikkihappo, typpihappo, forsihappo tms. ja orgaaniset hapot kuten etikkahappo, propaanihappo, hydroksietikkahappo, 2-hydroksipropaanihappo, 2-oksopropaanihappo, propaanidihappo, butaanidihappo, (Z)-2-buteenidihappo, (E)-2-buteenidihappo, 2-hydroksibutaanidihappo, 2,3-dihydroksibutaanidihappo, 2-hydroksi-1,2,3-propaanitrikarboksyylihappo, bentsoehappo, 3-fenyyli-2-propeenihappo, α -hydroksibentseenietikkahappo, metaanisulfonihappo, etaanisulfonihappo, bentseenisulfonihappo, 4-metyylibent-

seenisulfonihappo. sykloheksaanisulfamidihappo, 2-hydroksibentsoehappo, 4-amino-2-hydroksibentsoehappo tms. hapot.

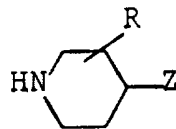
Suolamuoto voidaan puolestaan emäskäsittelyllä muuttaa takaisin emäsmuodoksi.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle uusien kaavan I mukaisen (piperidinyylialkyyli)kinatsolijohdannaisten valmistamiseksi on tunnusomaista, että

a) yhdiste, jolla on kaava (II)



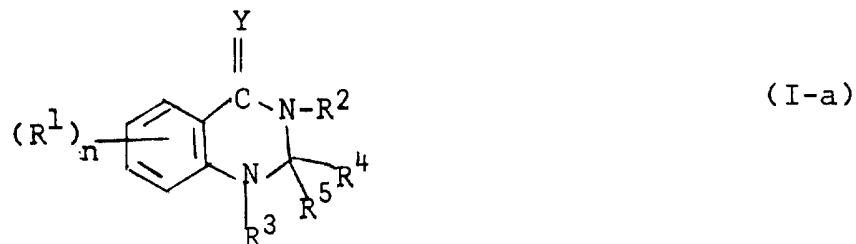
jossa W on reaktiivinen esteritähde, kuten halogeeni, tai sulfonyylioksiiryhmä, kuten metyyli-sulfonyylioksiiryhmä tai 4-metyylifenyyli-sulfonyylioksiiryhmä, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava (III)



(III)

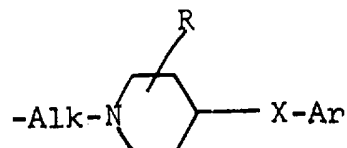
korotetussa lämpötilassa sopivassa reaktiolle inertissä orgaanisessa liuottimessa ja sopivan emäksen läsnäollessa, tai

b) yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava (I-a)



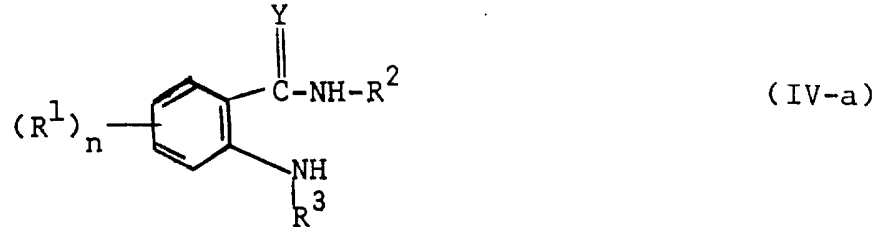
(I-a)

jossa yksi ryhmistä R^2 , R^3 , R^4 ja R^5 on D ja D on ryhmä, jolla on kaava



ja muista ryhmistä R^2 , R^3 , R^4 ja R^5 kukin on itsenäisesti vety, alempi alkyyli, aryyli tai aryyli(alempi alkyyli); R^1 on halo-

geeni, alempi alkyyli, alempi alkyylioksi, trifluorimetyyli, nitro tai syaani; kukin Y on O tai S; ja n on kokonaisluku 0-3, yhdiste, jolla on kaava (IV-a)

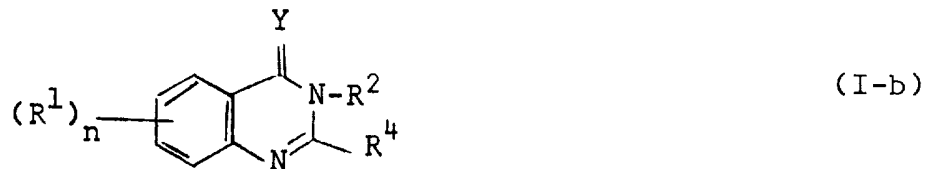


syklisoidaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava (V)

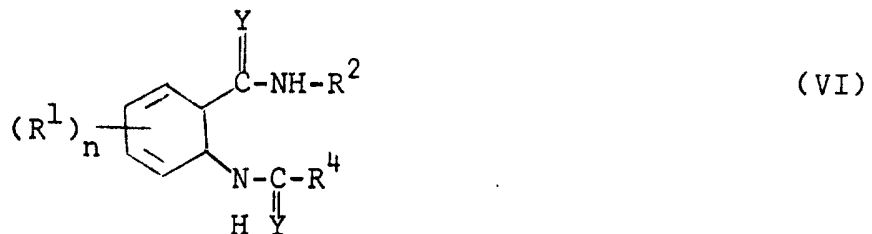


sekoittamalla reagoivia aineita keskenään sopivassa liuottimessa korotetussa lämpötilassa, ja haluttaessa kaavan (V) mukainen yhdiste voidaan syklisointireaktiossa korvata sen sopivalla, funktionaalisesti ekvivalenttisella johdannaisella, kuten di(alempi alkyyli)asetaatilla tai syklisellä asetaatilla, tai

c) yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava (I-b)



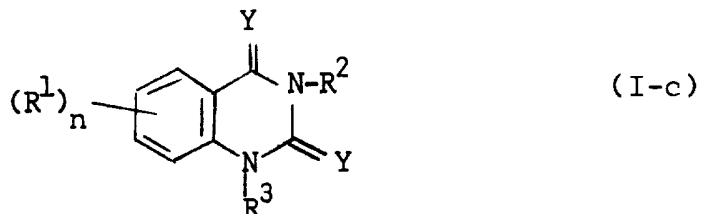
yhdiste, jolla on kaava (VI)



jossa toinen ryhmistä R^2 ja R^4 on D ja toinen on vety, alempi alkyyli, aryyli tai aryyli(alempi alkyyli), sekoittamalla ja kuumentamalla 2-(asyyliamino)bentsamidia tai -bentseenitioamidia (VI)

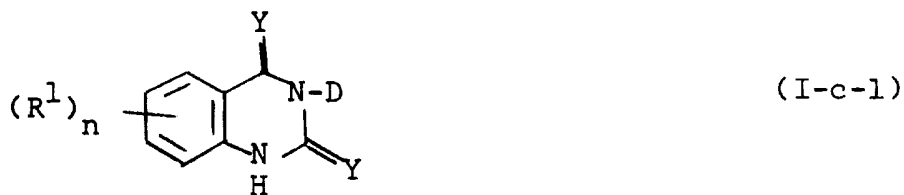
sopivassa reaktiolle inertissä liuottimessa sopivan emäksen läsnäollessa, tai

d) yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava (I-c)

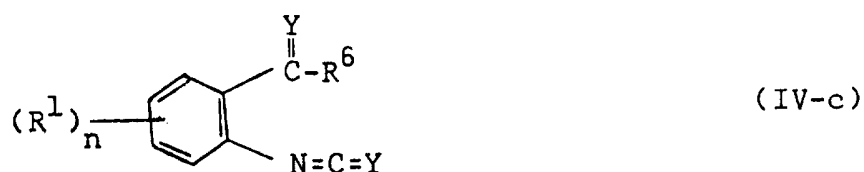


jossa toinen ryhmistä R^2 ja R^3 on D, ja D merkitsee samaa kuin edellä, ja toinen on vety, alempi alkyyli, aryyli tai aryyli(alempi alkyyli), R^1 ja n merkitsevät samaa kuin edellä ja kukin Y on itsenäisesti O tai S, edellä määritelty kaavan (IV-a) mukainen yhdiste syklisoidaan urean tai tioureaan kanssa sekoittamalla reagoivia aineita keskenään korotetussa lämpötilassa sopivassa liuottimessa, tai

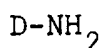
e) yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava (I-c-1)



yhdiste, jolla on kaava (IV-c)



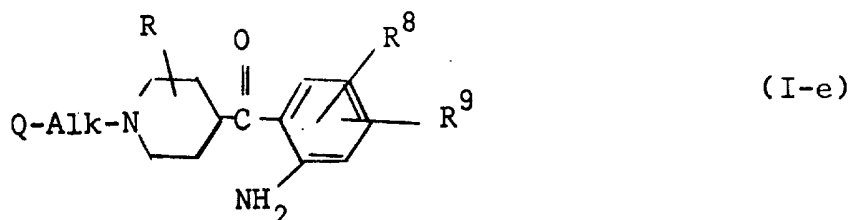
syklisoidaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava (VIII-a)



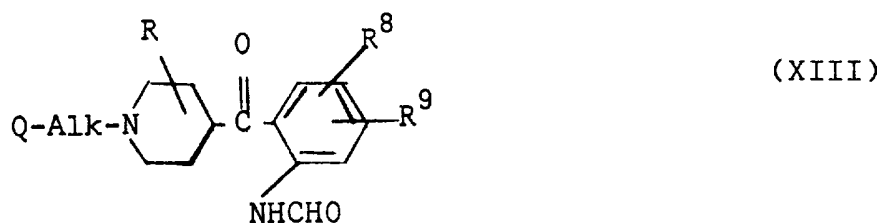
(VIII-a)

joissa R^6 on sopiva poistuva ryhmä ja R^1 , n ja Y merkitsevät samaa kuin edellä, sekoittamalla reagoivia aineita keskenään korotetussa lämpötilassa sopivassa liuottimessa, tai

f) yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava (I-e)

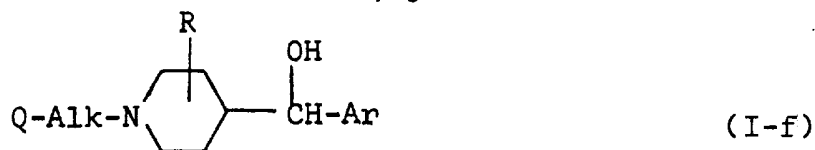


jossa R^8 ja R^9 ovat itsenäisesti vety, halogeeni, alempi alkyyli, alempi alkyylioksi, trifluorimetyyli tai amino, yhdiste, jolla on kaava (XIII)

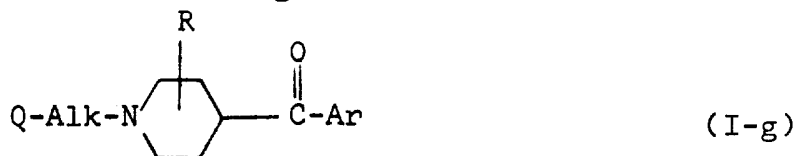


hydrolysoidaan happamassa väliaineessa, tai

g) yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava (I-f)



yhdisteestä, jolla on kaava (I-g)



pelkistetään karbonyyliryhmä sopivalla pelkistimellä emäksisessä vesipitoisessa väliaineessa, joka sisältää veteensekoittuvaa orgaanista liuotinta, ja

haluttaessa vaiheissa a) - g) saadut yhdisteet muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäviksi happoadditiosuoloiksi.

Menetelmävaihtoehdon a) mukainen reaktio suoritetaan noudattamalla tavanomaisia N-alkylointimenetelmiä. Mainittu reaktio

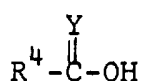
panoli, tms. Reaktiota voidaan nopeuttaa käyttämällä hieman korotetun reaktiolämpötilan lisäksi katalyyttistä määrää sopivaa vahvaa happoa, kuten 4-metyylibentseenisulfonihappoa, kloorivetyhappoa tms. Reaktio on edullisinta suorittaa reaktioseoksen palautusjäähdytyslämpötilassa.

Edellä olevassa reaktiossa voidaan kaavan (V) mukainen reagenssi korvata sopivalla funktionaalisesti ekvivalenttisella johdannaisellaan, kuten esim. di(alempi alkyyl)asetaalilla, sykliksellä asetaalilla tms.

Menetelmävaihtehdon c) mukaisesti kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa Q on 3,4-dihydro-4-okso-2-kinatsolinyyyliryhmä, 4-okso-3(4H)-kinatsolinyyyliryhmä tai vastaava tioksoanalogi, ja joita edustaa kaava (I-b), saadan kaavan (IV-a) mukaisesta, tarvittavalla tavalla substituoidusta 2-aminobentsamidista tai -bentseenitioamidista, jossa R³ on vety, (IV-a-1), muuntamalla yhdiste (IV-a-1) asyloimalla vastaavaksi kaavan (VI) mukaiseksi 2-(asyyliamino)bentsamidiksi tai -bentseenitioamidiksi ja sykloimalla viimeksimainittu alalla tunnettuja renkaanmuodostusmenetelmiä käyttämällä.

Edellämainittu renkaanmuodostusreaktio voidaan suorittaa sekoittamalla ja kuumentamalla, edullisesti palautusjäähdyttämällä, kaavan (VI) mukaista 2-(asyyliamino)bentsamidia tai -bentseenitioamidia sopivassa reaktiolle inertissä liuottimessa, joita ovat esim. alemmat alkanolit kuten metanoli, etanoli, 2-propanoli tms., alifaattiset tai aromaattiset hiilivedyt kuten heksaani, bentseeni, metyylibentseeni tms., halogenoidut hiilivedyt kuten trikloorimetaani tms. Reaktion nopeuttamiseksi lisätään sopivaa emästä, kuten alkalimetalli- tai maa-alkalimetallihydroksidia, -karbonaattia tai -vetykarbonaattia, esim. natriumhydroksidia, kaliumkarbonaattia, natriumvetykarbonaattia tms.

Kaavan (IV-a-1) mukaisen 2-aminobentsamidin tai -bentseenitioamidin muuntaminen kaavan (VI) mukaiseksi 2-(asyyliamino)bentsamidiksi tai -bentseenitioamidiksi voidaan suorittaa saatamalla yhdiste (IV-a-1) reaktioon tarvittavan kaavan (VII) mukaisesta haposta.



(VII)

jossa R^4 on edellä määriteltä, johdetun asylointireagenssin kanssa. Sopivia asylointireagensseja ovat mm. kaavan (VII) mukaisesta haposta johdetut anhydridit ja asyylihalogenidit. Happoa (VII) voidaan mahdollisesti sinänsä käyttää asylointireagenssina. Viimeksimainitussa tapauksessa on reaktiossa syntyvä vesi syytä poistaa asestrooppisella tislauksella.

Menetelmävaihtoehdon d) mukaisesti kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa Q on 1,4-dihydro-2,4-diokso-3(2H)-kinatsolinyyli-ryhmä, 3,4-dihydro-2,4-diokso-1(2H)-kinatsolinyyli-ryhmä tai näiden mono- tai ditioksojohdannainen, ja joita edustaa kaava (I-c), saadaan vastaavasta kaavan (IV-a) mukaisesta 2-aminobentsamidista tai -bentseenitioamidista syklisoimalla se urean, tioureaan tai näiden funktionaalisen ekvivalentin kanssa.

Mainittu renkaanmuodostus suoritetaan sekoittamalla reagoivat aineet keskenään korotetussa lämpötilassa sopivassa liuotuksessa, joita ovat esim. aromaattiset hiilivedyt kuten bentseeni tms. ja sykliset eetterit kuten tetrahydrofuraani tms. Sopivia ureaan ja tioureaan johdannaisia ovat esim. 1,1'-bis[1H-imidatsol-1-yyli]metanoni ja sitä vastaava tioni.

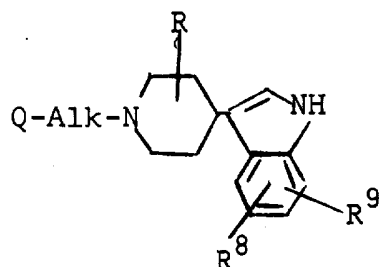
Menetelmävaihtoehdon e) mukaisesti kaavan (I-c) mukaiset yhdisteet, joissa R^3 on vety ja R^2 on D, ja joita edustaa kaava (I-c-1), valmistetaan saattamalla kaavan (IV-c) mukainen isosyanaatti tai isotiosyanaatti renkaanmuodostusreaktioon primäärisen amiinin kanssa, jolla on kaava $D-NH_2$ (VIII-a).

Mainittu renkaanmuodostusreaktio on edullista suorittaa sekoittamalla ja kuumentamalla reagoivia aineita keskenään sopivassa reaktiolle inertissä liuotuksessa, jolla on suhteellisen korkea kiehumispiste, kuten alifaattisessa tai aromaattisessa hiilivedyissä (esim. petrolieetteri, dimetyylibentseeni tms.).

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet voidaan myös valmistaa kaavan (XI) mukaisesta yhdisteestä, jossa P on vastaavan Ar-X-ryhmän prekursori, siten, että mainittu P muunnetaan halutuksi ryhmäksi Ar-X alalla tunnettuja menetelmiä noudattaen.



Tällöin menetelmävaihtoehdon f) mukaisesti kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa Z on Ar-X, joka on mahdollisesti substituoitu 2-aminobentsoyyliryhmä, ja joita edustaa kaava (I-e), valmistetaan siten, että vastaavan indolijohdannaisen (XII)



(XII)

kaksoissidos katkaistaan hapettamalla ja näin muodostunut formamidi (XIII) hydrolysoidaan. Mainittu hapettamalla tapahtuva katkaisu voidaan suorittaa saattamalla yhdiste (XII) reagoimaan sopivan hapettimen, kuten natriumperjodaatin, kanssa käyttämällä apuna katalyyttistä määrää osmiumtetroksidia sopivassa liuottimesa, kuten 1,4-dioksaanissa tms. Hapetus voidaan yhtä hyvin suorittaa siten, että otsonoidun hapen annetaan kuplia yhdisteen (XII) etikkahappoliuoksen läpi ja sen jälkeen näin muodostettu otsonidivälituote hajotetaan vedellä. Näin saatu (formyyliamino)fenyylikarbonyylivälituote (XIII) muunnetaan yhdisteeksi (I-e) suorittamalla hydrolyysi happamassa väliaineessa.

Menetelmävaihtoehdon g) mukaisesti kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa X on CHOH-ryhmä, (I-f), valmistetaan lähtemällä vastaavasta karbonyylijohdannaisesta, (I-g), jonka karbonyyliryhmä pelkistetään sopivalla pelkistimellä, esim. natriumboorihydridillä, natriumsyanoborihydridillä tms. alalla tunnettuja menetelmiä noudattaen.

Jos pelkistimenä käytetään natriumboorihydridiä, on reaktio edullista suorittaa emäksisessä vesiliuoksessa. Veteensekoittavana orgaanisena liuottimena voidaan käyttää alisyklistä eetteriä (esim. tetrahydrofuraani, 1,4-dioksaani tms.) tai alempaa alkanolia (esim. metanoli, propanoli tms.).

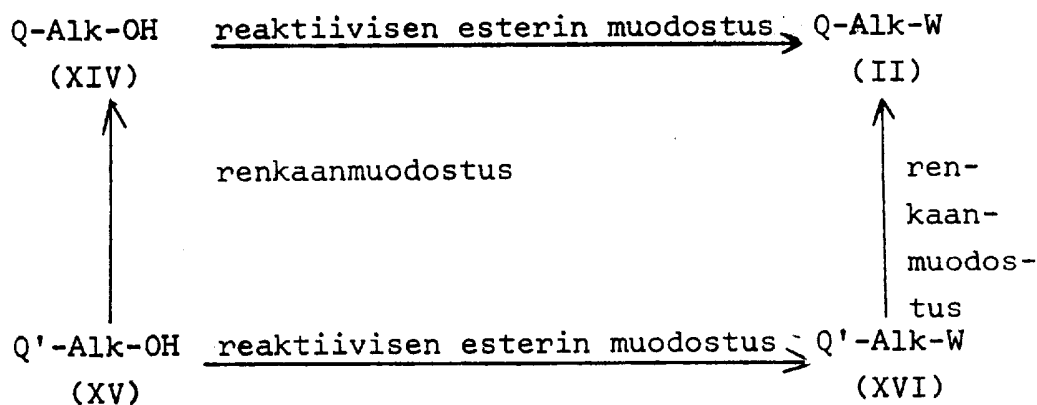
Eräät edellä kuvatuissa valmistusreaktioissa käytetyt väli tuotteet ja lähtöaineet ovat tunnettuja yhdisteitä, muut voidaan

valmistaa tunnetuilla menetelmillä ja eräät ovat uusia, ja näin ollen niiden valmistus selostetaan jäljempänä.

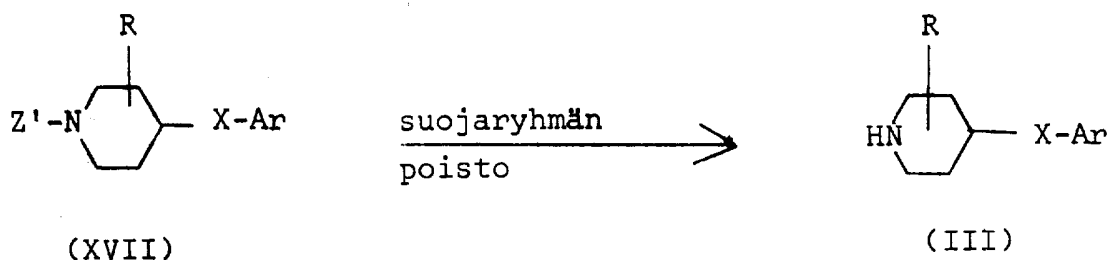
Kaavan (II) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa muuntamalla vastaavan alkoholin (XIV) hydroksyyli-ryhmä reaktiiviseksi poistuvaksi ryhmäksi esim. saattamalla alkoholi (XIV) reagoimaan tionyylikloridin, sulfuryylikloridin, fosforipentabromidin, fosforyylikloridin, metaanisulfonyylikloridin, 4-metyyli-bentseeni-sulfonyylikloridin tms. kanssa. Tässä lähtöaineina käytetyt alkoholit (XIV) voidaan johtaa alkoholista (XV), jossa Q' on ryhmän Q prekursori, noudattamalla edellä yhdisteiden (I-a), (I-b) ja (I-c) valmistuksessa kuvattuja menetelmiä lähtien tarvittavasta kaavan (IV) mukaisesta välituotteesta.

Vaihtoehtoisesti voidaan kaavan (II) mukaiset yhdisteet johtaa alkoholista (XV) muuntamalla hydroksyyli-ryhmä poistuvaksi ryhmäksi ja sen jälkeen syklisoimalla prekursori Q' näin muodostuneessa välituotteessa (XVI) edellä kuvattuja menetelmiä noudattaen.

Seuraavassa reaktiokaaviossa ovat Q, Q', Alk ja W edellä määriteltäviä.



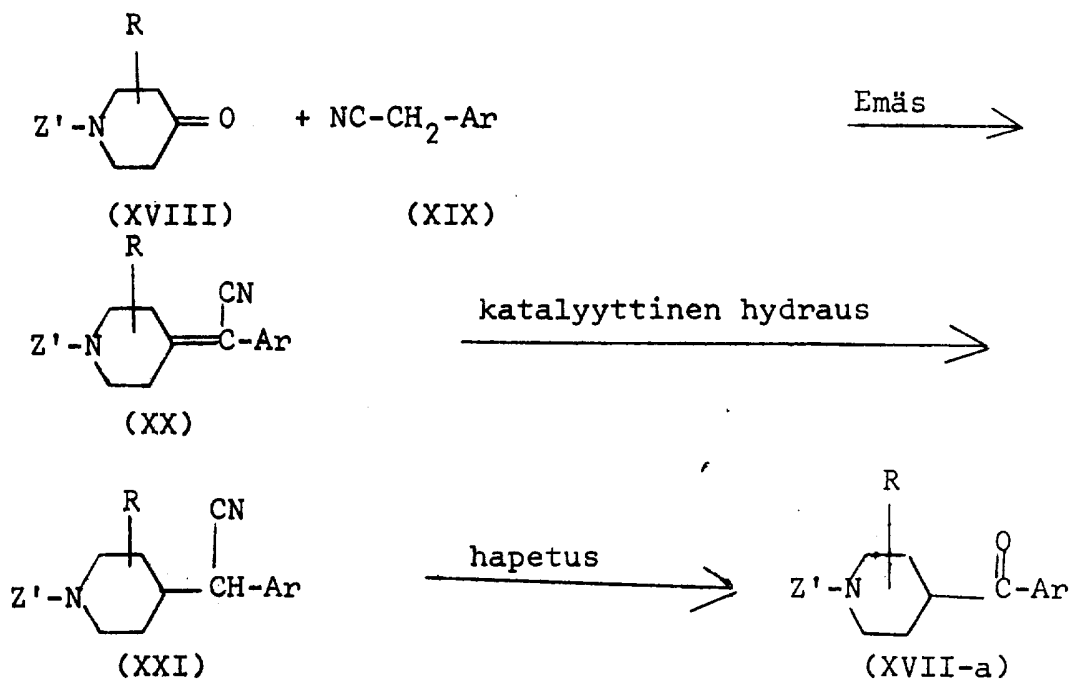
Kaavan (III) mukaiset yhdisteet, joissa Z on X-Ar, voidaan johtaa kaavan (XVII) mukaisista yhdisteistä poistamalla suoja-ryhmä Z' alalla tunnetuilla menetelmillä.



Ryhmän Z' poisto voidaan suorittaa alalla tunnetuilla menetelmillä riippuen ryhmän Z' luonteesta, esim. hydraamalla katalyyttisesti bentsyylianalogi (XVII), jos Z' on bentsyyli-ryhmä, tai hydrolysoimalla alempi alkyylioksidikarbonyylianalogi (XVII) happamassa väliaineessa, jos Z' on alempi alkyylioksidikarbonyyli-ryhmä.

Kaavan (XVII) mukaiset yhdisteet voidaan valmistaa tunnetuilla menetelmillä.

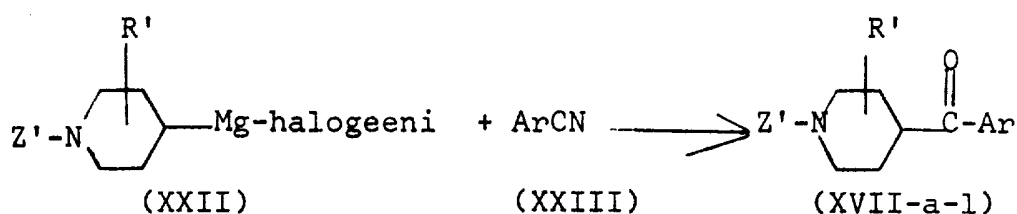
Esimerkiksi kaavan (XVII) mukaiset yhdisteet, joissa X on CO, (XVII-a), voidaan valmistaa lähtemällä tarvittavalla tavalla substituoidusta 4-piperidinonista (XVIII) ja tarvittavasta aryyylimetyylisyanidista (XIX) ja toimimalla seuraavan reaktio-kaavion mukaisesti.



Yhdisteiden (XVIII) ja (XIX) välinen reaktio voidaan suorittaa sekoittamalla ja haluttaessa kuumentamalla reagoivia aineita keskenään sopivassa reaktiolle inertissä liuottimessa sopivan emäksen läsnäollessa, joita ovat esim. alkalimetallialkano- laatit, kuten natriummetanolaatti tms. Yhdisteen (XX) katalyyttinen hydraus on edullista suorittaa sopivassa reaktiolle inertissä liuottimessa, kuten alemmassa alkanolissa (esim. me- tanoli tms.) sopivan katalyytin, kuten Pd/C tms., läsnäollessa.

Nitriiliryhmän hydrautumisen välttämiseksi saattaa olla aiheellista lisätä katalyyttimyrkkyä, kuten tiofeeniä tms. Yhdisteen (XXI) hapetus voidaan suorittaa alalla tunnetuilla hapetusmenetelmillä, vrt. Journal of Organic Chemistry 40 (1975) 267.

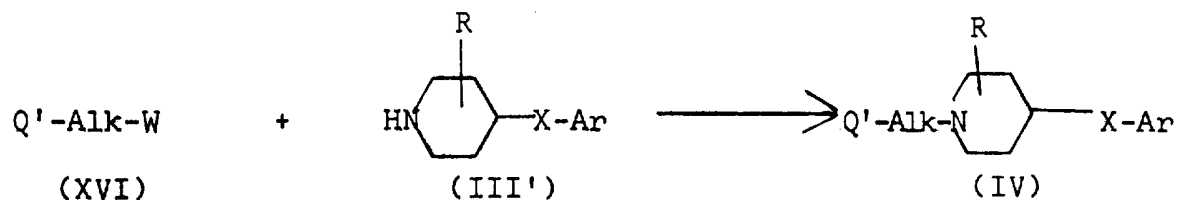
Kaavan (XVII-a) mukaiset yhdisteet, joissa R on muu kuin hydroksi, jolloin ryhmästä R käytetään merkintää R' ja mainituista välituotteista merkintää (XVII-a-1), voidaan myös valmistaa saattamalla tarvittavalla tavalla substituoitu 4-piperidinyyli-magnesiumhalogenidi (XXII) Grignard-reaktioon tarvittavan aryyli-lisyanidin (XXIII) kanssa.



Mainittu Grignard-reaktio suoritetaan sekoittamalla ja haluttaessa kuumentamalla reagoivia aineita keskenään sopivan reaktiolle inertin liuottimen, kuten 1,1'-oksibisetaanin, tetrahydrofuraanin tms., läsnäollessa.

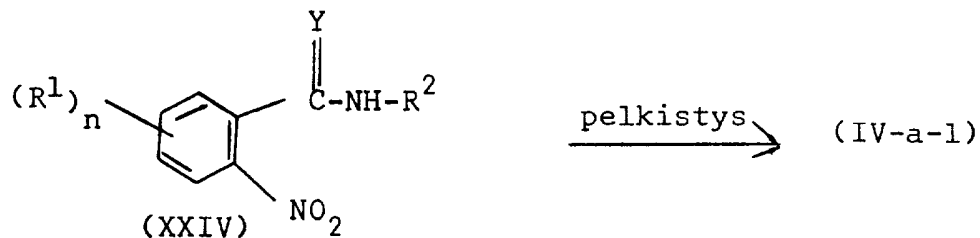
Kaavan (III) mukaiset lähtöaineet, joissa X on muu kuin CO, (III-b), voidaan johtaa vastaavista aryylikarboxyylipiperidiineistä, (III-a), pelkistämällä.

Kaavan (IV) mukaiset välituotteet voidaan yleensä valmistaa N-alkyloimalla piperidiini (III') tarvittavalla tavalla substituoidulla reaktiivisella esterillä (XVI) noudattamalla alalla tunnettuja N-alkylointimenetelmiä, kuten edellä on kuvattu valmistettaessa yhdisteitä (I) lähtemällä yhdisteistä (II) ja (III).

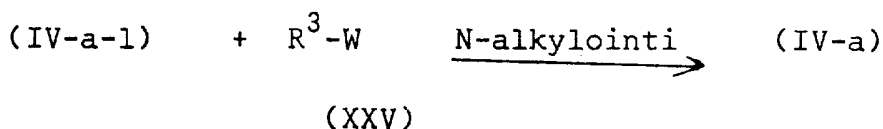


Kaavan (IV-a-1) mukaiset välituotteet voidaan myös valmistaa pelkistämällä vastaavat nitrojohtannaiset (XXIV) alalla tunnetuilla menetelmillä amiineiksi, esim. hydraamalla nitrojohtannaiset (XXIV) katalyyttisesti sopivan katalyytin, esim. Pt/C

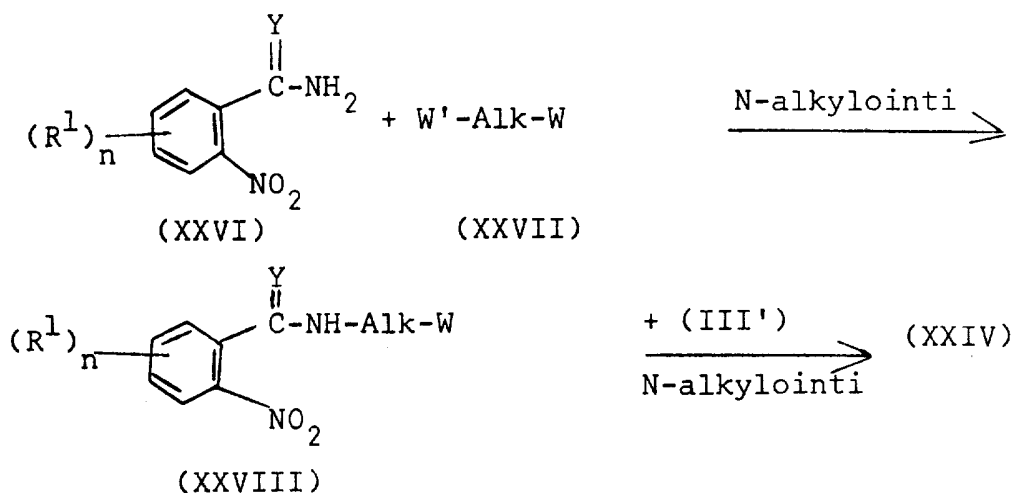
tms., läsnäollessa sopivassa reaktiolle inertissä liuotuksessa, kuten alemmassa alkanolissa, esim. metanolissa tms. Saattaa olla aiheellista käyttää katalyyttimyrkkyä, esim. tiofeeniä, jotta välttyttäisiin muiden funktonaalisten ryhmien ei-toivotuilta reaktioilta.



Kaavan (IV-a) mukaiset yhdisteet voidaan yleensä johtaa välituotteista (IV-a-1) N-alkyloimalla ne tarvittavalla reaktiivisella esterillä $\text{R}^3\text{-W}$ (XXV) noudattamalla alalla tunnettuja N-alkylointimenetelmiä.

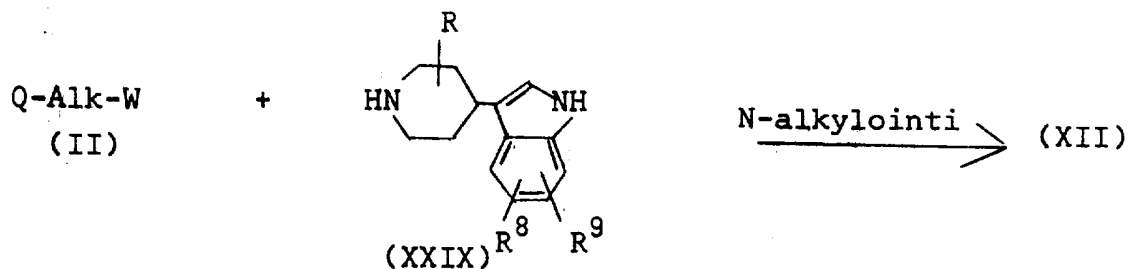


Nitrojohdannaiset (XXIV) itse voidaan valmistaa N-alkyloimalla tarvittavalla tavalla substituoidut 2-nitrobentsamidit (XXVI) tarvittavalla kaavan (XXVII) mukaisella yhdisteellä, jossa W ja W' ovat kumpikin poistuvia ryhmiä, mutta W' poistuu helpommin kuin W. Näin saatu yhdiste (XXVIII) saatetaan sen jälkeen reaktioon tarvittavalla tavalla substituoidun piperidiini-johdannaisen (III') kanssa.

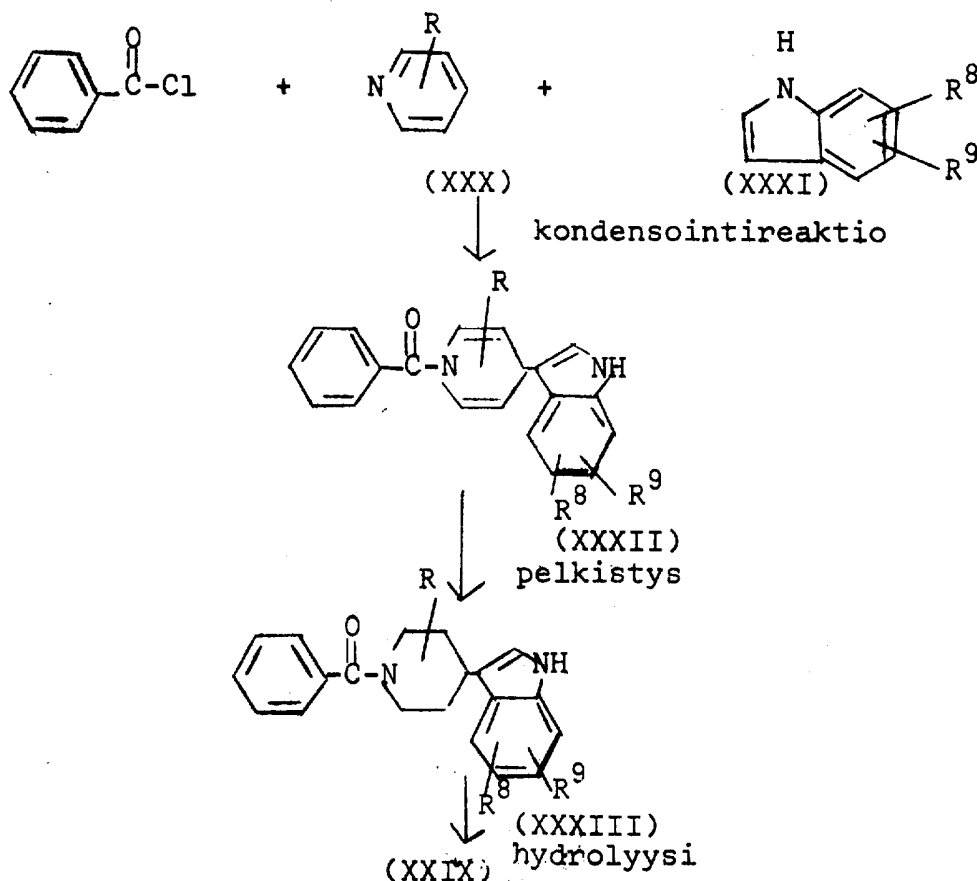


Kumpikin N-alkylointi voidaan suorittaa alalla tunnettuja menetelmiä noudattaen, kuten edellä kuvattiin valmistettaessa yhdisteitä (I) lähtemällä yhdisteistä (II) ja (III).

Kaavan (XII) mukaiset välituotteet voidaan valmistaa N-alkyloimalla piperidiini (XXIX), jossa R, R⁸ ja R⁹ ovat edellä määriteltäviä, tarvittavalla kaavan (II) mukaisella reaktiivisella esterillä noudattamalla tavallisia N-alkylointimenetelmiä.



Kaavan (XXXIX) mukaisia lähtöaineita on selostettu Belgian patenttijulkaisussa no. 858 101 ja ne voidaan valmistaa siten, että bentsooylikloridi kondensoidaan tarvittavalla tavalla substituoidun pyridiinin (XXX) ja tarvittavalla tavalla substituoidun 1H-indolin (XXXI) kanssa, näin saatu dihydropyridiini (XXXII) pelkistetään, esim. hydraamalla viimeksimainittu sopivan katalyytin, kuten Pd/C, läsnäollessa ja näin saatu bentsooylijohdannainen (XXXIII) hydrolysoidaan emäksisessä väliaineessa.



Kaavan (I) mukaisilla yhdisteillä ja näiden farmaseuttisesti aktiivisilla happoadditiosuoloilla on hyödyllisiä farmakologisia ominaisuuksia. Ne ovat hyvin voimakkaita serotoniinin antagonisteja ja näin ollen niitä voidaan käyttää hoidettaessa mitä erilaisimpia sairauksia, joissa serotoniinin vapautuminen esittää merkittävää osaa.

Tämän keksinnön mukaisten yhdisteiden serotoniinia antagonisoiva vaikutus ilmenee selvästi seuraavista koetuloksista.
Koe 1: Serotoniinia antagonisoiva vaikutus rotan häntävaltimossa

Kokeessa käytetään paastolla pidettyjen koiraspuolisten rottien (210-235 g) häntävaltimoita. Kustakin valtimosta otetaan kaksi kierukkamaista kaistaa, pituus 5-6 cm, leveys 2 mm, ja ne latetaan pystysuoraan asentoon 100 ml:n kudskylpyyn, joka sisältää happipitoista Krebs-Henseleit-liuosta. Serotoniinia lisätään kudskylpyyn 40 ng/ml yhtenä annoksena 2 minuutin ajan 10 minuutin välein ja näin aiheutettuja heikentyneitä valtimokais-tojen supistuksia seurataan. Supistusten amplitudit mitataan ennen lääkkeen antamista ja 5 minuuttia sen jälkeen. Suoritetaan pesu ja lisätään vielä kolme kertaa antagonistia, jotta nähtäisiin palautuko ja normalisoituuko supistus.

Taulukon 1 ensimmäisessä sarakkeessa on esitetty useille kaavan (I) mukaisille yhdisteille edellä kuvatussa kokeessa saadut ED_{50} -arvot (ng/ml). Tässä yhteydessä ED_{50} -arvot tarkoittavat kyseisten lääkkeiden pienimpiä väkevyyksiä, joilla supistuksen amplitudi pienenee vähintään 50 prosenttiin normaaliarvostaan.

Koe 2: Vaikutukset mahalaukun vammoja aiheuttavissa kokeissa

a. Yhdisteellä 48/80 aiheutetut vammat

Yhdiste 48/80 (oligomeeriseos, joka on saatu kondensoimalla 4-metoksi-N-metyyllibentseenietaaniamiinia ja formaldehydiä) vapauttaa verisuoniin vaikuttavia amiineja, kuten histamiinia ja serotoniinia, tehokkaasti endogeenisistä varastoista. Rotille, joihin on injektoitu yhdistettä 48/80, ilmenee säännönmukaisesti muutoksia eri verenkierron alueilla: viiden minuutin kuluttua ruiskeen antamisesta sinertyvät korvat ja raajat voimakkaasti ja rotat kuolevat šokkiin 30 minuutin kuluessa. Šokki ja sitä seuraava kuolema voidaan välttää, jos rotille annetaan etukäteen

klassista H1-antagonistia. Vaikka yhdisteellä 48/80 käsitellyt rotat suojattaisiinkin šokilta H1-antagonistilla, ei mahanesteen erittymistä stimuloiva vaikutus vähene ja rotilla ilmenevät kaikki maharauhasten intensiivisen toiminnan merkit, joita ruumiinavauksessa osoittavat venynyt mahalaukku, jonka sisältö on epänormaali, koko limakalvoa peittävät karkeat, kirkkaanpunaiset täplät, jotka vastaavat erillisiä rauhasalueita. Useat tunnetut serotoniinin antagonistit, kuten metysergidi, kyproheptadiini, kinanseriini, mianseriini, pipamperoni, spiperoni, pitsotifen ja metergoliini, estävät täysin korvien ja raajojen sinistymisen, mahalaukun rauhasalueiden vammat sekä epänormaalien mahalaukun venymisen.

b. Menetelmä

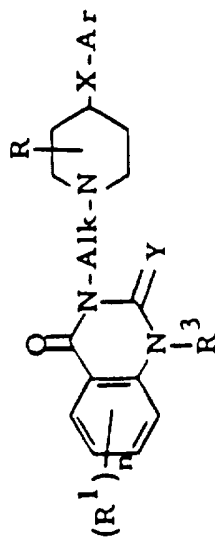
Koiraspuoliset, sukusiitoksilla saadut Wistar-rotat (220-250 g) pidetään paastolla yön yli, mutta niiden annetaan juoda vettä mielin määrin. Koeyhdisteet annetaan suun kautta vesiliuoksina tai -suspensioina. Vertailurottia ja "sokea" rotta saavat koeyhdistettä. Tästä 1 tunnin kuluttua annetaan kaikille rotille ihonalaisesti 2,5 mg/kg 5-[4-(difenyylimetyyli)-1-piperatsinyylimetyyli]-7-1-metyyli-1H-bentsimidatsoli-2-metanolia. Kahden tunnin kuluttua siitä, kun annettiin koeyhdistettä suun kautta, annetaan kaikille rotille, paitsi "sokeille", laskimonsisäisesti yhdistettä 48/80 (annos 1 mg/kg) (juuri veteen liuotettuna, väkevyys 0,25 mg/ml). Viiden minuutin kuluttua antamisesta arvioidaan raajojen sinerrys käyttäen asteikkoa 0 (ei havaittavissa), + (keskimääräinen) tai ++ (voimakas). Rotat surmataaan ja maha avataan neljän tunnin kuluttua siitä, kun niille annettiin yhdistettä 48/80 laskimonsisäisesti. Mahalaukuista tutkitaan venyminen ja sisältö (veri, neste, ruoka) ja ne pestään puolellisesti. Silminhavaittavat vammat arvioidaan asteikolla 0 - +++, jossa 0 merkitsee, ettei näkyviä vammoja ole, ja korkein arvo tarkoittaa punertavia, karkeita täpliä, jotka peittävät yli puolet rauhasalueesta.


Taulukon 1 toisessa sarakkeessa on esitetty useille kaavan (I) mukaisille yhdistelle annokset (mg/kg ruumiinpainoa), joilla mahalaukun venymistä ja mahalaukun rauhasalueen vammoja ei esiinny lainkaan 50 prosentilla koe-eläimistä (ED_{50} -arvot).

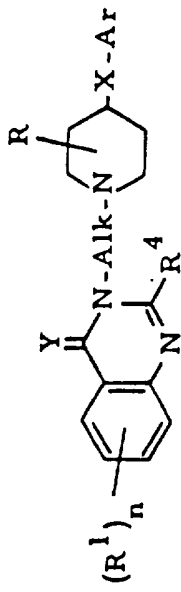
Taulukon 1 kolmannessa sarakkeessa on esitetty useille kaavan (I) mukaisille yhdisteille annokset (mg/kg ruumiinpainoa), joilla korvien ja raajojen sinertymistä ei esiinny lainkaan 50 prosentilla koe-eläimistä (ED_{50} -arvot).

Taulukossa 1 lueteltuja yhdisteitä ei ole tarkoitettu keksintöä rajoittaviksi vaan ainoastaan esimerkeiksi niistä hyödyllisistä farmakologisista vaikutuksista, joita kaikilla tämän keksinnön mukaisilla yhdisteillä on.

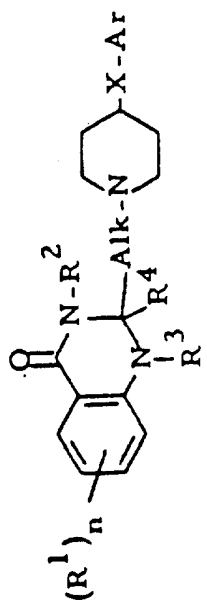
Taulukko 1



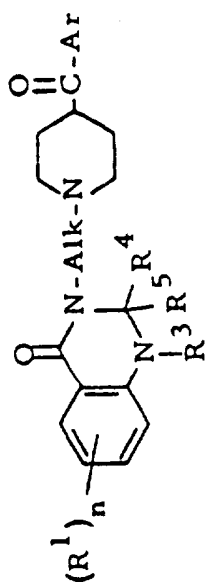
$(R^1)_n$	R^3	Y	Aik	R	X	Ar	Häntävaltimo (ng/ml)	Mahalaukun vaunmat ED ₅₀ (mg/kg)	Sinertyminen ED ₅₀ (mg/kg)
-	H	O	-(CH ₂) ₃ -	-	-CO-	4-F-C ₆ H ₄	1.25	2.5	-
-	H	O	-(CH ₂) ₂ -	-	-CO-	4-F-C ₆ H ₄	0.7	0.16	0.08
-	H	O	-(CH ₂) ₂ -	-	-CO-	4-Cl-C ₆ H ₄	2.5	-	-
-	H	O	-(CH ₂) ₂ -	-	-CO-	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	2.5	-	-
-	H	S	-(CH ₂) ₃ -	-	-CO-	4-F-C ₆ H ₄	2	2.5	0.63
-	H	S	-(CH ₂) ₂ -	-	-CO-	4-F-C ₆ H ₄	0.6	0.08	0.04
7-Cl	H	O	-(CH ₂) ₂ -	-	-CO-	4-F-C ₆ H ₄	2	1.25	1.25
-	CH ₃	O	-(CH ₂) ₂ -	-	-CO-	4-F-C ₆ H ₄	0.7	1.25	0.16
-	H	O	-(CH ₂) ₂ -	-	-CO-	2-NH ₂ , 4-F-C ₆ H ₃	0.6	1.25	0.16
7-F	H	O	-(CH ₂) ₂ -	-	-CO-	4-F-C ₆ H ₄	0.7	1.25	0.16
7-OCH ₃	H	O	-(CH ₂) ₂ -	-	-CO-	4-F-C ₆ H ₄	0.7	0.31	0.16
6-CH ₃	H	O	-(CH ₂) ₂ -	-	-CO-	4-F-C ₆ H ₄	1.3	2.5	0.63
-	H	O	-(CH ₂) ₂ -	-	-CHOH-	4-F-C ₆ H ₄	20	1.25	1.25
-	H	O	-(CH ₂) ₂ -	-		4-F-C ₆ H ₄	11	0.31	0.16



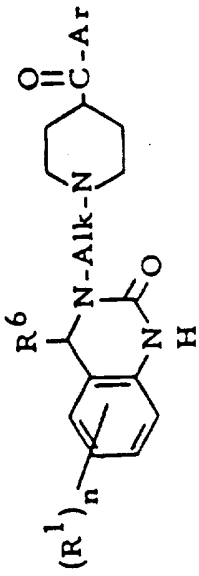
$(R^1)_n$	R^4	Y	Alk	R	X	Ar	Häntäval- timo (ng/mL)	Mahalaukun vaumat ED_{50} (mg/kg)	Sinertyminen ED_{50} (mg/kg)
-	H	O	$-(CH_2)_2-$	-	-CO-	4-F- C_6H_4	0.6	0.31	0.31
-	H	O	$-(CH_2)_3-$	-	-CO-	4-F- C_6H_4	5	2.5	-
-	CH_3	O	$-(CH_2)_2-$	-	-CO-	4-F- C_6H_4	0.6	0.16	0.16



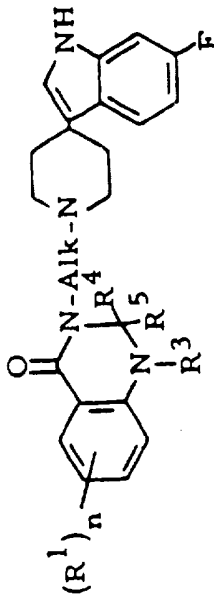
$(R^1)_n$	R^2	R^3	R^4	Alk	X	Ar	Häntävaltimo (ng/ml)	Mahalaukun vaumat ED ₅₀ (mg/kg)	Sinertyminen ED ₅₀ (mg/kg)
-	H	H	H	-(CH ₂) ₂	CO	4-F-C ₆ H ₄	0.7	2.5	1.25.



(R ¹) _n	R ³	R ⁴	R ⁵	Alk	Ar	Häntävaltimo (ng/ml)	Mahalaukun vaimat ED ₅₀ (mg/kg)	Sinertyminen ED ₅₀ (mg/kg)
-	H	H	H	-(CH ₂) ₂ -	4-F-C ₆ H ₄	5	≥ 2.5	-
-	H	H	H	-(CH ₂) ₃ -	4-F-C ₆ H ₄	10	≥ 2.5	-



$(R^1)_n$	R^6	Aik	Ar	Häntävaltimo (ng/ml)	Mahalaukun vam- mat ED ₅₀ (mg/kg)	Sinertyminen ED ₅₀ (mg/kg)
-	C_6H_5	$(CH_2)_2$	4-F- C_6H_4	0.6	0.08	0.08
6-Cl	C_6H_5	$(CH_2)_2$	4-F- C_6H_4	-	0.63	0.63



$(R^1)_n$	R^3	R^4	R^5	Aik	Häntävaltimo (ng/ml)	Mahalaukun vam- mat ED ₅₀ (mg/kg)	Sinertyminen ED ₅₀ (mg/kg)
-	H	H	H	$(CH_2)_2$	0.7	0.31	0.16

Kaavan (I) mukaiset yhdisteet estävät täysin vammat, jotka aiheutuvat serotoniinin ylenmääräisestä vapautumisesta, salpaavat serotoniinin aiheuttaman bronkiaalisen kudoksen ja verisuonten, sekä valtimoiden että laskimoiden, supistumisen, ja näin ollen tämän keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää mahahaavan, keuhkoputken kouristuksen, peräpukamien, suonikohjujen ja muiden verentungoksesta aiheutuvien sairauksien hoidossa.

Verentungosta hillitsevien ominaisuuksiensa vuoksi tämän keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan sisällyttää eri tavoin annettaviin farmaseuttisiin valmisteisiin. Vaikka vaikuttavan aineen määrä voi vaihdella melko laajoissa rajoissa olosuhteista riippuen, joita ovat esim. sairauden laatu ja vakavuus, ovat annokset 0,04-4 mg vaikuttavaa ainetta ruumiinpainon kiloa kohti, mielellään 0,1-2 mg ruumiinpainon kiloa kohti, joko kerran tai useammin, yleensä tyydyttäviä.

Seuraavat esimerkit valaisevat keksintöä. Ellei toisin ilmoiteta, kaikki osat tarkoittavat paino-osia ja kaikki lämpötilat ovat Celsius-asteita.

A) Välituotteiden valmistus

Esimerkki I

5 osaan magnesiumia lisätään 2,18 osaa 1,2-dibromietaania ja pieni määrä jodia reaktion aloittamiseksi. Sitten lisätään tipoittain liuos, jossa on 28 osaa 4-kloori-1-metyylipiperidiiniä 180 osassa tetrahydrofuraania, samalla kun seos kuumennetaan 70°C:seen. Seos jäähdytetään ja siihen lisätään tipoittain liuos, jossa on 14 osaa 3-metyylibentsonitriiliä 90 osassa tetrahydrofuraania. Lisäyksen jälkeen sekoitusta jatketaan 1 tunti palautusjäähdytyslämpötilassa. Reaktioseos jäähdytetään ja kaadetaan liuokseen, jossa on 75 osaa ammoniumkloridia vedessä. Tuote uutetaan 2,2'-oksibispropanilla. Kun uute pestään vedellä, kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan, saadaan 35 osaa (3-metyylifenyyli)-(1-metyyli-4-piperidinyyli)-metanonia öljymäisenä jäänöksenä.

Kun noudatetaan edellä kuvattua menettelyä, mutta käytetään ekvivalenttiset määrät tarvittavalla tavalla substituoituja bentsonitriilejä ja 4-kloori-1-metyylipiperidiiniä, saadaan seuraavat yhdisteet:

(4-bromifenyyli)-(1-metyyli-4-piperidinyyli)metanoni jäänöksenä ja

(2-kloorifenylyli)-(1-metyyli-4-piperidinyyli)metanoni öljymäisenä jäännöksenä.

Esimerkki II

7 osaan magnesiumia lisätään tiipoittain liuos, jossa on 50 osaa 1-bromi-2-metyyllibentseeniä 140 osassa 1,1'-oksibisetaania, siten, että seosta samalla palautusjäähdytetään. Lisäyksen jälkeen seosta palautusjäähdytetään 15 minuuttia. Grignard-kompleksi jäähdytetään 10°C:seen ja siihen lisätään tiipoittain liuos, jossa on 30 osaa 1-(fenyylimetyyli)-4-piperidiinikarbonitriiliä 70 osassa 1,1'-oksibisetaania. Lisäyksen jälkeen sekoitusta jatketaan 4 tuntia huoneen lämpötilassa. Reaktioseos hajotetaan lisäämällä liuos, jossa on 40 osaa ammoniumkloridia 400 osassa vettä. Kun orgaaninen faasi erotetaan, kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan, saadaan 31 osaa (2-metyylifenylyli)-1-(fenyylimetyyli)-4-piperidinyyli/metanonia öljymäisenä jäännöksenä.

Esimerkki III

Sekoitettuun seokseen, jossa on 35 osaa (3-metyylifenylyli)-(1-metyyli-4-piperidinyyli)metanonia, 1 osa natriumkarbonaattia ja 225 osaa dimetyyllibentseeniä, lisätään 20°C:ssa tiipoittain 22 osaa etyyliklooriformiaattia. Lisäyksen jälkeen sekoitusta jatketaan 6 tuntia palautusjäähdytyslämpötilassa. Kun reaktioseos haihdutetaan, saadaan 12 osaa etyyli-4-(3-metyyllibentsooyli)-1-piperidiinikarboksylaattia öljymäisenä jäännöksenä.

Kun noudetaan edellä kuvattua menettelyä, mutta lähtöaineena käytetään vastaavaa fenylyli(1-metyyli tai 1-fenyylimetyyli-4-piperidinyyli)metanonia, saadaan

etyyli-4-(4-bromibentsooyli)-1-piperidiinikarboksylaatti jäännöksenä,

etyyli-4-(2-klooribentsooyli)-1-piperidiinikarboksylaatti öljymäisenä jäännöksenä ja

etyyli-4-(2-metyyllibentsooyli)-1-piperidiinikarboksylaatti öljymäisenä jäännöksenä.

Esimerkki IV

Seosta, jossa on 12 osaa etyyli-4-(3-metyyllibentsooyli)-1-piperidiinikarboksylaattia ja 225 osaa bromivetyhapon 48 % vesiliuosta, palautusjäähdytetään 3 tuntia samalla sekoittaen.

Kun reaktioseos haihdutetaan ja jäännös uudelleenkiteytetään 2-propanolista, saadaan 7,5 osaa (3-metyylifenylyli)-(4-pi-

peridinyyli)metanonihydrobromidia.

Kun hydrolysoidaan edellä kuvatulla tavalla, saadaan (4-bromifenyyli)-(4-piperidinyyli)metanonihydrobromidi, (2-kloorifenyyli)-(4-piperidinyyli)metanoni hydrobromidi, sp. 200°C ja (2-metyylifenyyli)-(4-piperidinyyli)metanonihydrobromidi.

Esimerkki V

Seosta, jossa on 25 osaa 2-klooripropaaninitriiliä, 61 osaa (4-fluorifenyyli)-(4-piperidinyyli)metanonihydrokloridia, 63 osaa natriumkarbonaattia ja 160 osaa asetonitriiliä, palautusjäähdytetään (100°C) yön yli samalla sekoittaen. Reaktioseos jäähdytetään, lisätään vettä ja kerrokset erotetaan. Vesifaasi uutetaan 4-metyyli-2-pentanonilla. Orgaaniset faasit kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan. Jäännös puhdistetaan pylväskromatografisesti käyttämällä eluenttina trikloorimetaanin, heksaanin ja metanolin seosta (50:49:1 tilavuusosina). Puhtaat jakeet kerätään talteen ja eluentti haihdutetaan. Kiinteä jäännös kiteytetään 2,2'-oksibispropaanista. Kun tuote suodatetaan erilleen ja kuivataan, saadaan 17 osaa 4-(4-fluoribentsoyyli)- α -metyyli-1-piperidiiniasetonitriiliä, sp. 126,7°C.

Seos, jossa on 32 osaa 4-(4-fluoribentsoyyli)- α -metyyli-1-piperidiiniasetonitriiliä ja 400 osaa metanolia, ja joka on kyllästetty ammoniakilla, hydrataan Parr-laitteessa 25°C:ssa käyttämällä katalyyttinä 5 osaa Raney-nikkeliä. Kun laskettu määrä vetyä on sitoutunut, katalyytti suodatetaan erilleen ja suodos haihdutetaan. Jäännös sekoitetaan metyylibentseeniin, joka haihdutetaan. Jäännös liuotetaan 2,2'-oksibispropaaniin ja liuos suodatetaan kirkkaaksi. Kun liuotin haihdutetaan, saadaan 32 osaa (100 %) [1-(2-amino-1-metyylietyyli)-4-piperidinyyli]-4-(4-fluorifenyyli)metanonia öljymäisenä jäännöksenä.

Esimerkki VI

Seosta, jossa on 4,5 osaa 1-kloori-3,3-dietoksipropaania, 12,15 osaa (4-fluorifenyyli)-(4-piperidinyyli)metanonihydrokloridia, 10,6 osaa natriumkarbonaattia ja 120 osaa 4-metyyli-2-pentanonia, palautusjäähdytetään yön yli samalla sekoittaen. Reaktioseos jäähdytetään, lisätään vettä ja kerrokset erotetaan. Orgaaninen faasi kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan. Jäännös puhdistetaan pylväskromatografisesti silikageelillä käyttämällä eluenttina trikloorimetaanin ja metanolin seosta (95:5 tilavuus-

osina). Puhtaat jakeet kerätään talteen ja eluentti haihdutetaan. Kun jäännös kiteytetään metyylibentseenin ja 2,2'-oksibispropaanin seoksesta, saadaan 9 osaa (53 %) 1-(3,3-dietoksi-propyyli)-4-piperidinyyli-7-(4-fluorifenyyli)metanonia.

Esimerkki VII

Seos, jossa on 50 osaa 2-amino-3,5-diklooribentsoehappoa ja 240 osaa etanolia, kyllästetään kaasumaisella kloorivedyllä. Näin saatua seosta palautusjäähdytetään 10 tuntia samalla sekoittaen. Reaktioseoksen annetaan jäähtyä ja liuotin haihdutetaan. Kiinteään jäännökseen lisätään vettä ja natriumhydroksidia. Kun saostunut tuote suodatetaan erilleen ja kuivataan, saadaan 25 osaa etyyli-2-amino-3,5-diklooribentsoaattia.

Sekoitettuun seokseen, jossa on 25 osaa etyyli-2-amino-3,5-diklooribentsoaattia ja 180 osaa dimetylibentseeniä, lisätään tiptoittain 30 osaa etyyliklooriformiaattia. Lisäyksen jälkeen sekoitusta jatketaan vielä 8 tuntia palautusjäähdytyslämpötilassa. Reaktioseos haihdutetaan ja jäännös kiteytetään petrolieetteristä. Kun tuote suodatetaan erilleen ja kuivataan, saadaan 30 osaa etyyli-3,5-dikloori-2-(etoksikarbonyyliamino)bentsoaattia.

Esimerkki VIII

Seosta, jossa on 40 osaa etyyli-4-kloori-2-(etoksikarbonyyli)aminobentsoaattia ja 10 osaa 2-aminoetanolia, sekoitetaan ja se kuumennetaan 160-170°C:seen samalla, kun muodostunut etanoli tislataan erilleen. Sekoitusta jatketaan noin 30 minuuttia, seos jäähdytetään ja lisätään 2-propanolia. Kun kiinteä tuote suodatetaan erilleen ja kuivataan, saadaan 23 osaa (64 %) 7-kloori-3-(2-hydroksietyyli)-2,4(1H,3H)-kinatsoliinidionia.

Kun noudatetaan edellä kuvattua renkaanmuodostusmenettelyä, mutta käytetään ekvivalenttiset määrät tarvittavalla tavalla substituoitua 2-(etoksikarbonyyli)aminobentsoaattia ja 2-aminoetanolia, saadaan seuraavat yhdisteet:

3-(2-hydroksietyyli)-1-metyyli-2,4(1H,3H)-kinatsoliinidioni,
6-kloori-3-(2-hydroksietyyli)-2,4(1H,3H)-kinatsoliinidioni,
6,8-dikloori-3-(2-hydroksietyyli)-2,4(1H,3H)-kinatsoliinidioni ja 3-(2-hydroksietyyli)-6-metyyli-2,4(1H,3H)-kinatsoliinidioni.

Esimerkki IX

Seosta, jossa on 14 osaa 6-kloori-3,4-dihydro-3-(2-hydroksietyyli)-4-fenyyli-2(1H)-kinatsolinonia, 5 osaa natriumasettaattia

ja 200 osaa metanolia, hydrataan normaalipaineessa huoneen lämpötilassa käyttämällä katalyyttinä 2 osaa Pd/C (10 %). Kun laskettu määrä vetyä on sitoutunut, katalyytti suodatetaan erilleen ja suodos haihdutetaan. Jäännös sekoitetaan 2,2'-oksibispropaniin. Kiinteä tuote suodatetaan erilleen ja sekoitetaan 200 osaan vettä. Kun tuote suodatetaan jälleen ja kuivataan, saadaan 11,2 osaa (91 %). 3,4-dihydro-3-(2-hydroksietyyli)-4-fenyyl-2(1H)-kinatsolinonia, sp. 141°C.

Esimerkki X

Seosta, jossa on 23 osaa 7-kloori-3-(2-hydroksietyyli)-2,4(1H,3H)-kinatsoliinidionia, 32 osaa tionyylikloridia ja 150 osaa trikloorimetaania, palautusjäähdytetään 4 tuntia samalla sekoittaen. Reaktioseos jäähdytetään. Kun saostunut tuote suodatetaan erilleen, pestään trikloorimetaanilla ja petrolieetterillä ja kuivataan, saadaan 22 osaa (88 %) 7-kloori-3-(2-kloorietyyli)-2,4(1H,3H)-kinatsoliinidiodia.

Vastaavalla tavalla valmistetaan:

3-(2-kloorietyyli)-1-metyyli,2,4(1H,3H)-kinatsoliinidioni,
3-(2-kloorietyyli)-3,4-dihydro-4-fenyyl-2(1H)-kinatsolinoni, sp. 179,5°C,

6-kloori-3-(2-kloorietyyli)-3,4-dihydro-4-fenyyl-2(1H)-kinatsolinoni,

6-kloori-3-(2-kloorietyyli)-2,4(1H,3H)-kinatsoliinidioni,
6,8-dikloori-3-(2-kloorietyyli)-2,4(1H,3H)-kinatsoliinidioni, sp. 207°C ja

3-(2-kloorietyyli)-6-metyyli-2,4(1H,3H)-kinatsoliinidioni.

Esimerkki XI

Seosta, jossa on 13,6 osaa 2-aminobentsamidia, 31,5 osaa 1-bromi-3-klooripropania, 21 osaa natriumkarbonaattia ja 200 osaa etanolia, palautusjäähdytetään viikonlopun yli samalla sekoittaen. Reaktioseos suodatetaan ja suodos haihdutetaan. Öljymäinen jäännös sekoitetaan metyylibentseeniin. Seos suodatetaan kirkkaaksi ja liuotin haihdutetaan. Öljymäinen jäännös puhdistetaan pylväskromatografisesti silikageelillä käyttäen eluenttina trikloorimetaanin ja metanolin seosta (95:5 tilavuusosina). Puhtaat jakeet kerätään talteen ja eluentti haihdutetaan. Kiinteä jäännös sekoitetaan 2,2'-oksibispropaniin. Kun tuote suodatetaan erilleen ja kuivataan, saadaan 7 osaa (33 %) 2-[(3-klooripropyli)amino]bentsamidia, sp. \pm 100°C.

Esimerkki XII

Seosta, jossa on 10 osaa 2-(3-klooripropyli)aminobentsamidia, 16 osaa 2-propanonia, 1 osa 4-metyylibentseenisulfo-
nihappoa ja 40 osaa etanolia, palautusjäähdytetään yön yli samalla
sekoittaen. Reaktiosseos haihdutetaan ja öljymäinen jäännös se-
koitetaan 2,2'-oksibispropaniin. Kun tuote suodatetaan erilleen
ja kuivataan, saadaan 10 osaa 1-(3-klooripropyli)-2,3-dihydro-
2,2-dimetyyli-4(1H)-kinatsolinonia.

Esimerkki XIII

Sekoitettuun ja jäähdytettyyn (jäähäude) liuokseen, jossa
on 27,5 osaa 2-bromietaaniamiinihydrobromidia 200 osassa vettä,
lisätään 5-10°C:ssa liuos, jossa on 28,9 osaa 4-metoksi-2-nitro-
bentsoylikloridia 63 osassa bentseeniä. Seosta sekoitetaan voi-
makkaasti samalla, kun siihen lisätään 5-10°C:ssa liuos, jossa
on 10,8 osaa natriumhydroksidia 250 osassa vettä. Lisäyksen jäl-
keen sekoitusta jatketaan 2 tuntia tässä lämpötilassa. Päällim-
mäinen faasi dekantoidaan ja öljymäinen jäännös sekoitetaan
2-propanoliin. Kun tuote suodatetaan erilleen ja kuivataan, saa-
daan 27,5 osaa (68 %) N-(2-bromietyyli)-4-metoksi-2-nitrobentsami-
dia, sp. 133,8°C.

Esimerkki XIV

Sekoitettuun ja jäähdytettyyn seokseen, jossa on 25 osaa
2-aminoetanolia ja 135 osaa metyylibentseeniä, lisätään tipoittain
liuos, jossa on 29 osaa 4-fluori-2-nitrobentsoylikloridia metyy-
libentseenissä. Lisäyksen jälkeen sekoitusta jatketaan 30 minuut-
tia huoneenlämpötilassa. Saostunut tuote suodatetaan erilleen,
sekoitetaan veteen ja uutetaan 4-metyyli-2-pentanonilla. Kun uute
kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan, saadaan 28 osaa (64 %)
4-fluori-N-(2-hydroksietyyli)-2-nitrobentsamidia jäännöksenä.

Seosta, jossa on 28 osaa 4-fluori-N-(2-hydroksietyyli)-
2-nitrobentsamidia, 40 osaa tionyylikloridia ja 150 osaa trikloori-
metaania, palautusjäähdytetään 2 tuntia samalla sekoittaen. Kun
seos jäähdytetään, saostunut tuote suodatetaan erilleen ja kuiva-
taan, saadaan 24,5 osaa (83 %) N-(2-kloorietyyli)-4-fluori-2-nit-
robentsamidia.

Esimerkki XV

Seosta, jossa on 14,4 osaa N-(3-bromipropyli)-2-nitrobentsamidia, 12,2 osaa (4-fluorifenyyli)-(4-piperidinyyli)metanoni-hydrokloridia, 16 osaa natriumkarbonaattia ja 200 osaa 4-metyyli-2-pentanonia, palautusjäähdytetään samalla sekoittaen ja käyttäen vedenerotusta. Reaktioseos jäähdytetään, lisätään vettä ja kerrokset erotetaan. Orgaaninen faasi kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan. Öljymäinen jäännös puhdistetaan pylväskromatografisesti käyttämällä eluenttina trikloorimetaanin ja metanolin seosta (90:10 tilavuusosina). Kun puhtaat jakeet kerätään ja haihdutetaan, saadaan 18 osaa (87 %) N- $\overline{3}$ - $\overline{4}$ -(4-fluoribentsoyyli)-1-piperidinyyli $\overline{7}$ propyyli $\overline{7}$ -2-nitrobentsamidia öljymäisenä jäännöksenä.

Kun noudatetaan edellä kuvattua menettelyä, mutta käytetään ekvivalenttiset määrät (4-fluorifenyyli)-(4-piperidinyyli)metanoni-hydrokloridia ja tarvittavalla tavalla substituoitua 2-nitrobentsamidia, saadaan:

N- $\overline{2}$ - $\overline{4}$ -(4-fluoribentsoyyli)-1-piperidinyyli $\overline{7}$ etyyli $\overline{7}$ -2-nitrobentsamidi, sp. 150°C,

4-fluori-N- $\overline{2}$ - $\overline{4}$ -(4-fluoribentsoyyli)-1-piperidinyyli $\overline{7}$ etyyli $\overline{7}$ -2-nitrobentsamidi, sp. 163,5°C ja

N- $\overline{2}$ - $\overline{4}$ -(4-fluoribentsoyyli)-1-piperidinyyli $\overline{7}$ etyyli $\overline{7}$ -4-metoksi-2-nitrobentsamidi, sp. + 134°C.

Esimerkki XVI

1 osaan liuosta, jossa on 2 osaa tiofeeniä 40 osassa etanolia, lisätään 18 osaa N- $\overline{3}$ - $\overline{4}$ -(4-fluoribentsoyyli)-1-piperidinyyli $\overline{7}$ propyyli $\overline{7}$ -2-nitrobentsamidia ja 200 osaa metanolia. Seos hydrataan normaalipaineessa huoneenlämpötilassa käyttämällä katalyyttinä 2 osaa Pt/C (5 %). Kun laskettu määrä vetyä on sitoutunut, katalyytti suodatetaan erilleen ja suodos haihdutetaan. Öljymäinen jäännös puhdistetaan pylväskromatografisesti silikageelillä käyttäen eluenttina trikloorimetaanin ja metanolin seosta (90:10 tilavuusosina). Puhtaat jakeet kerätään talteen ja eluentti haihdutetaan. Öljymäinen jäännös kiteytetään 2-propanolista. Kun tuote suodatetaan erilleen ja kuivataan, saadaan 7,5 osaa (45 %) 2-amino-N- $\overline{3}$ - $\overline{4}$ -(4-fluoribentsoyyli)-1-piperidinyyli $\overline{7}$ propyyli $\overline{7}$ -bentsamidia, sp. 113,2°C.

Kun emälius haihdutetaan, saadaan toisena jakeena 6 osaa (36 %) 2-amino-N- $\bar{3}$ - $\bar{4}$ -(4-fluoribentsoyyli)-1-piperidinyyli $\bar{7}$ -propyyli $\bar{7}$ -bentsamidia öljymäisenä jäännöksenä.

Kun noudatetaan edellä kuvattua hydrausmenettelyä, saadaan: 2-amino-N- $\bar{2}$ - $\bar{4}$ -(4-fluoribentsoyyli)-1-piperidinyyli $\bar{7}$ -etyyli $\bar{7}$ -bentsamidi, sp. 142,5°C,

2-amino-4-fluori-N- $\bar{2}$ - $\bar{4}$ -(4-fluoribentsoyyli)-piperidinyyli $\bar{7}$ -etyyli $\bar{7}$ -bentsamidi, sp. 124,1°C ja

2-amino-N- $\bar{2}$ - $\bar{4}$ -(4-fluoribentsoyyli)-1-piperidinyyli $\bar{7}$ -etyyli $\bar{7}$ -4-metoksibentsamidi, sp. 168,1°C.

Esimerkki XVII

Seosta, jossa on 7,2 osaa 2- $\bar{4}$ -(4-kloori-1-oksobutyli)amino $\bar{7}$ -bentsamidia, 7,3 osaa (4-fluorifenyyli)-(4-piperidinyyli)metanonihydrokloridia, 10,1 osaa N,N-dietyylietaaniamiinia ja 120 osaa asetonitriiliä, palautusjäähdytetään 24 tuntia samalla sekoittaen. Reaktioseos haihdutetaan ja jäännökseen lisätään vettä. Öljymäinen tuote uutetaan trikloorimetaanilla. Kun uute kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan, saadaan 10 osaa (81 %) N- $\bar{2}$ -(2-aminokarbonyyli)fenyyli $\bar{7}$ -4-(4-fluoribentsoyyli)-1-piperidiinibutaaniamidia jäännöksenä.

Esimerkki XVIII

A. Sekoitettuun seokseen, jossa on 250 osaa pyridiiniä ja 39 osaa 6-fluori-1H-indolia, lisätään tipoitain 42 osaa bentsoyylikloridia 22°C:ssa. Lisäyksen jälkeen sekoitusta jatketaan 2 tuntia huoneenlämpötilassa. Reaktioseos laimennetaan vedellä ja siihen lisätään 2N suolahappoliuosta. Tuote uutetaan kahdesti 350 osalla 1,1'-oksibisetaania. Yhdistetyt utteet kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan. Jäännös puhdistetaan pylväskromatografisesti silikageelin avulla käyttäen eluenttina trikloorimetaanin ja metanolia seosta (95:5). Kun puhtaat jakeet kerätään talteen ja eluentti haihdutetaan, saadaan 95 osaa 1-bentsoyyli-4-(6-fluori-1H-indol-3-yyli)-1,4-dihydropyridiiniä öljymäisenä jäännöksenä.

B. Seos, jossa on 95 osaa 1-bentsoyyli-4-(6-fluori-1H-indol-3-yyli)-1,4-dihydropyridiiniä ja 540 osaa N,N-dimetyyliasetamidia, hydrataan Parr-laitteessa käyttämällä 5 osaa Pd/C (10 %)

katalyyttinä. Kun laskettu määrä vetyä on sitoutunut, katalyytti suodatetaan erilleen Hyflolla ja kun suodos kaadetaan veteen muodostuu öljymäinen sakka. Ylemmän kerroksen muodostava vesifaasi dekantoidaan erilleen ja jäljelle jäänyt öljy pestään vedellä. Öljymäinen tuote uutetaan trikloorimetaanilla. Uute kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan. Jäännös pestään perättäin petroli-eetterin ja 2,2'-oksibispropanin seoksella, 2N suolahappo-liuoksella ja vedellä ja liuotetaan trikloorimetaaniin. Liuos pestään 1N natriumhydroksidiliuoksella ja vedellä, kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan. Jäännöstä kuumennetaan pienessä määrässä N,N-dimetyyliasetamidia 80°C:ssa ja saadun seoksen annetaan seisoa viikonlopun yli. Kun kiinteä tuote suodatetaan erilleen, pestään veden ja etanolin seoksella ja kuivataan vakuumis- sa 80°C:ssa, saadaan 25 osaa 1-bentsoyyli-4-(5-fluori-1H-indol-3-yyli)piperidiiniä, sp. 220°C.

C. Seosta, jossa on 24 osaa 1-bentsoyyli-4-(6-fluori-1H-indol-3-yyli)piperidiiniä, 70 osaa kaliumhydroksidiä, 495 osaa 1,2-etaanidiolia ja 80 osaa vettä, palautusjäähdytetään 6 tuntia samalla sekoittaen. Reaktioseos jäähdytetään ja siihen lisätään 500 osaa vettä samalla sekoittaen. Kun saostunut tuote suodatetaan erilleen, pestään vedellä ja petroli-eetterillä ja kuivataan vakuumissa 80°C:ssa, saadaan 16 osaa 6-fluori-3-(4-piperidinyyli)-1H-indolia, sp. 224°C.

D. Seosta, jossa on 7,5 osaa 3-(2-kloorietyyli)-2,4(1H,3H)-kinatsoliinidionia, 6,8 osaa 6-fluori-3-(4-piperidinyyli)-1H-indolia, 10 osaa natriumkarbonaattia, 0,1 osa kaliumjodidia ja 240 osaa 4-metyyli-2-pentanonia, palautusjäähdytetään yön yli samalla sekoittaen. Lisätään vettä ja kerrokset erotetaan. Vesifaasi heitetään pois ja orgaaninen faasi kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan. Kiinteää jäännöstä keitetään 2-propanolissa. Kun tuote suodatetaan erilleen ja kuivataan, saadaan ensimmäisenä jakeena 4 osaa 3- $\overline{2}$ - $\overline{4}$ -(6-fluori-1H-indol-3-yyli)-1-piperidinyylietyyli-2,4(1H,3H)-kinatsoliinidionia.

Kiinteä tuote suodatetaan talteen vesifaasista (ks. edellä) ja sitä keitetään 2-propanolissa. Kun tuote suodatetaan erilleen ja kuivataan, saadaan toisena jakeena 3 osaa 3- $\overline{2}$ - $\overline{4}$ -(6-fluori-1H-indol-3-yyli)-1-piperidinyylietyyli-2,4(1H,3H)-kinatsoliinidionia, sp. 300,6°C.

E. Otsonoitua happea annetaan kuplia seokseen, jossa on 6 osaa 3- $\overline{2}$ - $\overline{4}$ -(6-fluori-1H-indol-3-yyli)-1-piperidinyyli $\overline{7}$ -etyyli $\overline{7}$ -2,4-(1H,3H)-kinatsoliinidionia ja 100 osaa etikkahappoa, kunnes saadaan kirkas liuos. Sitten lisätään 200 osaa murskattua jäätä ja 100 osaa vettä ja saatu seos tehdään emäksiseksi natriumhydroksidiliuoksella. Tuote uutetaan trikloorimetaanilla ja pienellä määrällä etanolia. Kun uute kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan, saadaan 2,3 osaa N- $\overline{2}$ - $\overline{1}$ - $\overline{2}$ -(1,4-dihydro-2,4-diokso-3(2H)-kinatsolinyyli)etyyli $\overline{7}$ -4-piperidinylikarboxyyli $\overline{7}$ -5-fluorifenyyli $\overline{7}$ formamidia jäännöksenä.

Esimerkki XIX

13,5 osaa 1-(2-aminofenyyli)etanonia, 12,1 osaa N,N-dietyylietaaniamiinia ja 72 osaa bentseeniä sekoitetaan keskenään ja seos jäähdytetään 5-10°C:een. Seos pidetään 1-10°C:ssa samalla, kun lisätään tipoittain 18,2 osaa triklooriasetyylikloridia 36 osassa bentseeniä. Lisäyksen jälkeen sekoitusta jatketaan 30 minuuttia. Reaktioseos suodatetaan, sakkakakku pestään bentseenillä ja suodos haihdutetaan. Kiinteätä jäännöstä keitetään metanolissa. Kun seos jäähdytetään, tuote suodatetaan erilleen ja kuivataan, saadaan 19 osaa (68 %) N-(2-asetyylifenyyli)-2,2,2-triklooriasetamidia, sp. 112,7°C.

Seosta, jossa on 60 osaa N-(2-asetyylifenyyli)-2,2,2-triklooriasetamidia, 14 osaa 2-aminoetanolia ja 200 osaa etanolia, palautusjäähdytetään ensin 5,50 tuntia ja sen jälkeen sekoitusta jatketaan yön yli antaen lämpötilan samalla laskea huoneen lämpötilaan. Muodostunut sakka suodatetaan erilleen. Kun tuote pestään 2,2'-dioksibispropanilla ja kuivataan vakuudessa, saadaan 40 osaa (59 %) 2,2,2-trikloori-N- $\overline{2}$ - $\overline{1}$ - $\overline{2}$ -hydroksietyyli)-imino $\overline{7}$ -etyyli $\overline{7}$ fenyyli $\overline{7}$ asetamidia, sp. 182°C.

135 osaan N,N-dimetyyliformamidia lisätään ensin 16,2 osaa 2,2,2-trikloori-N- $\overline{2}$ - $\overline{1}$ - $\overline{2}$ -hydroksietyyli)imino $\overline{7}$ etyyli $\overline{7}$ fenyyli $\overline{7}$ asetamidia ja sen jälkeen pienessä erissä 5,7 osaa natriumboorihydriidiä, eksoterminen reaktio. Lisäyksen jälkeen sekoitusta jatketaan yön yli huoneen lämpötilassa. Reaktioseos kaadetaan veteen ja tuote uutetaan trikloorimetaanilla. Uute kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan. Jäännös puhdistetaan pylväskromatografisesti silikageelin avulla käyttämällä eluenttina trikloori-

metaanin ja metanolin seosta (90:10 tilavuusosina). Kun puhtaat jakeet kerätään talteen ja eluentti haihdutetaan, saadaan 8,5 osaa 3,4-dihydro-3-(2-hydroksietyyli)-4-metyyli-2(1H)-kinatsolinonia kiinteänä jäännöksenä.

Seosta, jossa on 8 osaa 3,4-dihydro-3-(2-hydroksietyyli)-4-metyyli-2(1H)-kinatsolinonia, 8 osaa tionyylikloridia ja 90 osaa trikloorimetaania, palautusjäähdytetään 1,50 tuntia samalla sekoittaen. Reaktioseos haihdutetaan. Jäännös puhdistetaan pylväskromatografisesti silikageelillä käyttäen eluenttina trikloorimeetaanin ja metanolin seosta (95:5 tilavuusosina). Puhtaat jakeet kerätään talteen ja eluentti haihdutetaan. Jäännös sekoitetaan 2,2'-oksibispropaniin. Kun tuote suodatetaan erilleen ja kuivataan, saadaan 6,6 osaa 3-(2-kloorietyyli)-3,4-dihydro-4-metyyli-2(1H)-kinatsolinonia, sp. 126,4°C.

Esimerkki XX

Sekoitettuun seokseen, jossa on 10 osaa metyyli-2-(2-hydroksietyyli)aminobentsoaattia ja 100 osaa etikkahappoa, lisätään tiipoittain liuos, jossa on 4,5 osaa kaliumsyanaattia 25 osassa vettä. Lisäyksen jälkeen sekoitusta jatketaan huoneenlämpötilassa yön yli. Reaktioseos haihdutetaan. Kiinteä jäännös sekoitetaan veteen. Kun tuote suodatetaan erilleen, pestään vedellä ja etanolilla ja kuivataan, saadaan 5 osaa (48 %) 1-(2-hydroksietyyli)-2,4(1H,3H)-kinatsoliinidionia, sp. 273,6°C.

Seosta, jossa on 3,6 osaa 1-(2-hydroksietyyli)-2,4(1H,3H)-kinatsoliinidionia ja 40 osaa tionyylikloridia, palautusjäähdytetään yön yli samalla sekoittaen. Reaktioseoksen annetaan jäähtyä huoneenlämpötilaan. Kun saostunut tuote suodatetaan erilleen, pestään 2,2'-oksibispropanilla ja kuivataan, saadaan 3,4 osaa (86 %) 1-(2-kloorietyyli)-2,4(1H,3H)-kinatsoliinidionia, sp. 215,3°C.

Kun noudatetaan edellä kuvattuja menetelmiä, mutta käytetään ekvivalenttiset määrät tarvittavia lähtöaineita, saadaan

1-(3-hydroksipropyli)-2,4(1H,3H)-kinatsoliinidionia, sp. 240°C ja

1-(3-klooripropyli)-2,4(1H,3H)-kinatsoliinidionia, sp. 187,1°C.

Esimerkki XXI

Sekoitettuun seokseen, jossa on 18 osaa 2-fenyyli-4(3H)-kinatsolinonia ja 225 osaa N,N-dimetyyliformamidia, lisätään pienissä erissä huoneenlämpötilassa 3,2 osaa natriumhydrididispersiota (60 %), (eksoterminen reaktio, lämpötila nousee 34°C:een). Lisäyksen jälkeen seosta sekoitetaan 10 minuuttia ja sen jälkeen lisätään tipoittain 12,4 osaa 2-bromietanolia (hieman eksoterminen). Lisäyksen jälkeen sekoitetaan 1 tunti huoneenlämpötilassa ja sen jälkeen 2 tuntia 80°C:ssa ja vielä yön yli huoneenlämpötilassa. Reaktioseos jäädytetään, kaadetaan veteen ja kiinteä tuote imusuodatetaan erilleen. Kun se pestään vedellä ja 2,2'-oksibispropanilla ja kuivataan vakuuissa 60°C:ssa, saadaan 15 osaa 3-(2-hydroksietyyli)-2-fenyyli-4(3H)-kinatsolinonia.

Sekoitettuun seokseen, jossa on 15 osaa 3-(2-hydroksietyyli)-2-fenyyli-4(3H)-kinatsolinonia ja 375 osaa trikloorimetaania, lisätään tipoittain 24 osaa tionyylikloridia huoneenlämpötilassa. Lisäyksen jälkeen sekoitusta jatketaan 2 tuntia palautusjäähdytyslämpötilassa. Reaktioseos haihdutetaan. Jäännökseen lisätään vettä ja seos neutraloidaan natriumvetykarbonaattiliuoksella. Tuote uutetaan trikloorimetaanilla. Uute pestään vedellä, kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan. Jäännös kiteytetään 2,2'-oksibispropanin ja petrolieetterin seoksesta. Kun tuote suodatetaan erilleen ja kuivataan, saadaan 11,6 osaa 3-(2-kloorietyyli)-2-fenyyli-4(3H)-kinatsolinonia.

Seosta, jossa on 5,5 osaa 3-(2-kloorietyyli)-2-fenyyli-4(3H)-kinatsolinonia, 3,2 osaa 3-(4-piperidinyyli)-1H-indolia, 7 osaa natriumkarbonaattia, 0,1 osa kaliumjodidia ja 200 osaa 4-metyyli-2-pentanonia, palautusjäähdytetään 22 tuntia samalla sekoittaen. Reaktioseos suodatetaan Hyflolla ja suodos haihdutetaan. Jäännös puhdistetaan pylväskromatografisesti silikageelin avulla käyttämällä eluenttina trikloorimetaanin ja metanolin seosta (92:8 tilavuusosina). Puhtaat jakeet kerätään talteen ja eluentti haihdutetaan. Kun jäännös kiteytetään etanolin ja 1,1'-oksibisetaanin seoksesta, saadaan 5 osaa 3-(2-kloorietyyli)-2-fenyyli-4(3H)-kinatsolinonia, sp. 191,3°C.

Esimerkki XXII

Sekoitettuun seokseen, jossa on 80 osaa natriummetoksidia ja 160 osaa metanolia, lisätään 50 osaa 2-tiofeeniasetonitriiliä ja sen jälkeen tipoittain 66 osaa 1-(fenyyylimetyyli)-4-piperidionia. Lisäyksen jälkeen seos kuumennetaan palautusjäähdytyslämpötilaan ja sekoitusta jatketaan tässä lämpötilassa 1 tunti. Reaktioseos jäähdytetään ja haihdutetaan. Kun jäännös tislataan molekyylitislaukslaitteessa, saadaan noin 70 osaa α -[1-(fenyyylimetyyli)-4-piperidinyliideeni]-2-tiofeeniasetonitriiliä jäännöksenä.

Seos, jossa on 70 osaa α -[1-(fenyyylimetyyli)-4-piperidinyliideeni]-2-tiofeeniasetonitriiliä 800 osassa metanolia, hydrataan huoneenlämpötilassa normaalipaineessa käyttämällä katalyyttinä 10 osaa Pd/C (10 %). Kun laskettu määrä vetyä on sitoutunut, katalyytti suodatetaan erilleen ja suodos haihdutetaan ja saadaan 70 osaa 1-(fenyyylimetyyli)- α -(2-tienyyli)-4-piperidiiniasetonitriiliä jäännöksenä.

Sekoitettuun seokseen, jossa on 29,6 osaa 1-(fenyyylimetyyli)- α -(2-tienyyli)-4-piperidiiniasetonitriiliä 100 osassa dimetyylisulfoksidia, lisätään pienissä erissä 4 osaa natriumhydridispersiota (60 %). Lisäyksen jälkeen sekoitusta jatketaan yön yli. Reaktioseos kaadetaan veteen. Saostunut tuote imusuodatetaan ja uutetaan trikloorimetaanilla. Uute kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan. Kun jäännös kiteytetään 2,2'-oksibispropanista, saadaan 10 osaa (35 %) [1-(fenyyylimetyyli)-4-piperidinyyli]-2-tienyyli-metanonia, sp. 100,5°C.

Sekoitettuun seokseen, jossa on 15 osaa [1-(fenyylimeetyyli)-4-piperidinyyli]-2-tienyyli-metanonia 120 osassa bentseeniä, lisätään tipoittain 8 osaa etyyliklooriformiaattia. Lisäyksen jälkeen seosta palautusjäähdytetään 6 tuntia samalla sekoittaen. Kun reaktioseos jäähdytetään, suodatetaan ja haihdutetaan, saadaan 13 osaa etyyli-4-(2-tienyylikarbonyyli)-1-piperidiinikarboksylaattia jäännöksenä.

Seosta, jossa on 20 osaa etyyli-4-(2-tienyylikarbonyyli)-1-piperidiinikarboksylaattia ja 120 osaa bromivedyn 48 % vesiliuosta, palautusjäähdytetään 2 tuntia samalla sekoittaen. Reaktioseos jäähdytetään ja saostunut tuote suodatetaan talteen. Kun

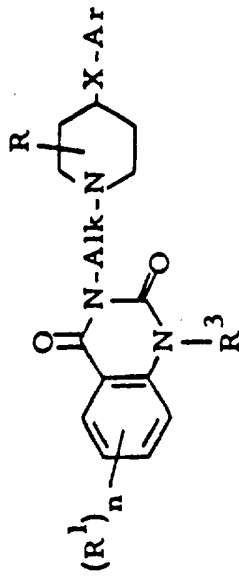
tuote pestään 2-propanolilla ja kuivataan, saadaan 17 osaa (85 %) (4-piperidinyyli)-(2-tienyyli)metanonihydrobromidia.


B) Lopputuotteiden valmistus

Esimerkki XXIII

Seosta, jossa on 4,5 osaa 3-(2-kloorietyyli)-2,4(1H,3H)-kinatsoliinidionia, 4,9 osaa (4-fluorifenyyli)-(4-piperidinyyli)-metanonihydrokloridia, 8 osaa natriumkarbonaattia ja 80 osaa 4-metyyli-2-pentanonia, palautusjäähdytetään yön yli samalla sekoittaen. Reaktioseos jäähdytetään ja lisätään vettä. Kun saostunut tuote suodatetaan erilleen ja kiteytetään 4-metyyli-2-pentanonista ja kuivataan, saadaan 2,2 osaa (27 %) 3- $\overline{2}$ - $\overline{4}$ -(4-fluoribentsoyyli)-1-piperidinyyli $\overline{7}$ -etyyli $\overline{7}$ -2,4(1H,3H)-kinatsoliinidionia, sp. 227-235°C.

Kun menetellään edellä kuvatulla tavalla, mutta käytetään ekvivalenttiset määrät lähtöaineita, saadaan seuraavat yhdisteet:



$(R^1)_n$	R^3	Alk	R	X	Ar	Emäs tai suola	Sulamispiste $_{OC}$
-	H	$(CH_2)_3$	H	CO	4-F-C ₆ H ₄	-	187.2
-	H	$(CH_2)_2$	H	CO	4-Cl-C ₆ H ₄	-	259
-	H	$(CH_2)_2$	H	CO	4-OCH ₃ -C ₆ H ₄	-	236.5
-	H	$(CH_2)_2$	H	CO	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	-	211.7
7-Cl	H	$(CH_2)_2$	H	CO	4-F-C ₆ H ₄	-	235.2
-	CH ₃	$(CH_2)_2$	H	CO	4-F-C ₆ H ₄	HCl	248.1
-	H	$(CH_2)_2$	H	CO	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	-	182.6-184.6
-	H	$(CH_2)_2$	H	CO	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	-	171
-	H	$(CH_2)_2$	H	CO	4-Br-C ₆ H ₄	-	251.5
6,8-Cl ₂	H	$(CH_2)_2$	H	CO	4-F-C ₆ H ₄	-	211
-	H	$(CH_2)_2$	H	CO	2-Cl-C ₆ H ₄	-	162.5
-	H	$(CH_2)_2$	H		4-F-C ₆ H ₄	-	204.5
-	H	$(CH_2)_2$	H	CH ₂	4-F-C ₆ H ₄	-	193.4
-	H	$(CH_2)_2$	4-OH	CO	4-F-C ₆ H ₄	-	255.2

$(R^1)_n$	R^3	Aik	R	X	Ar	Emäs tai suola	Sulamispiste OC
6-Cl	H	$(CH_2)_2$	H	CO	4-F-C ₆ H ₄	-	222.2-223
6-CH ₃	H	$(CH_2)_2$	H	CO	4-F-C ₆ H ₄	-	205.5
-	H	$(CH_2)_2$	H	CO	C ₆ H ₅	-	214.5
-	H	$(CH_2)_2$	H	CO	2-CH ₃ -C ₆ H ₄	-	193.8
-	H	$(CH_2)_2$	H	CO	2-	-	266.9

Esimerkki XXIV

Seosta, jossa on 6 osaa 3-(2-kloorietyyli)-1-fenyli-2,4-(1H,3H)-kinatsoliinidionia, 8,3 osaa (4-fluorifenyli)-(4-piperidinyyli)metanonia ja 48 osaa etanolia, palautusjäähdytetään samalla sekoittaen. Palautusjäähdytyslämpötilassa lisätään niin paljon N,N-dimetyyliformamidia, että kaikki kiinteä aine liukee. Sekoitusta jatketaan palautusjäähdytyslämpötilassa yön yli. Jäännös puhdistetaan kahdesti pylväskromatografisesti käyttämällä ensin eluenttina trikloorimetaanin ja metanolin seosta (95:5 tilavuusosina) ja sen jälkeen toista trikloorimetaanin ja metanolin seosta (98:2 tilavuusosina). Puhtaat jakeet kerätään ja eluentti haihdutetaan. Kun jäännös kiteytetään 2-propanolista, saadaan 2,2 osaa (23 %) 3- $\overline{2}$ - $\overline{4}$ -(4-fluoribentsoyyli)-1-piperidinyyli $\overline{7}$ -etyyli $\overline{7}$ -1-fenyli-2,4(1H,3H)-kinatsoliinidionia, sp. 166,1°C.

Esimerkki XXV

Seosta, jossa on 5,8 osaa 6-kloori-3-(2-kloorietyyli)-3,4-dihydro-4-fenyli-2(1H)-kinatsolinonia, 7,4 osaa (4-fluorifenyli)-(4-piperidinyyli)metanonia ja 56 osaa etanolia, palautusjäähdytetään yön yli samalla sekoittaen. Reaktioseos haihdutetaan. Jäännös puhdistetaan pylväskromatografisesti silikageelillä käyttäen eluenttina trikloorimetaanin ja metanolin seosta (95:5 tilavuusosina). Puhtaat jakeet kerätään talteen ja eluentti haihdutetaan. Öljymäinen jäännös kiinteytyy, kun se hierretään 2,2'-oksibispropaaniin. Kun tuote suodatetaan erilleen ja kuivataan, saadaan 5 osaa (57 %) 6-kloori-3- $\overline{2}$ - $\overline{4}$ -(4-fluoribentsoyyli)-1-piperidinyyli $\overline{7}$ etyyli $\overline{7}$ -3,4-dihydro-4-fenyli-2(1H)-kinatsolinonia, sp. 196°C.

Samalla tavalla valmistetaan

3- $\overline{2}$ - $\overline{4}$ -(4-fluoribentsoyyli)-1-piperidinyyli $\overline{7}$ etyyli $\overline{7}$ -3,4-dihydro-4-fenyli-2(1H)-kinatsolinoni, sp. 173,3°C ja

3- $\overline{2}$ - $\overline{4}$ -(4-fluoribentsoyyli)-1-piperidinyyli $\overline{7}$ etyyli $\overline{7}$ -3,4-dihydro-4-metyyli-2(1H)-kinatsolinoni, sp. 172°C.

Esimerkki XXVI

Seosta, jossa on 3,6 osaa 1-(3-klooripropyli)-2,4(1H,3H)-kinatsoliinidionia, 3,02 osaa (4-fluorifenyli)-(4-piperidinyyli)-metanonihydrokloridia, 3,7 osaa natriumkarbonaattia, 0,1 osa kaliumjodidia ja 120 osaa 4-metyyli-2-pentanonia, palautusjäähdy-

tetään yön yli samalla sekoittaen ja käyttäen vedenerottajaa. Reaktioseos jäädytetään, lisätään vettä ja kerrokset erotetaan. Orgaaninen faasi kuivataan, suodatetaan ja väkevöidään pieneen tilavuuteen. Kun konsentraatti jäädytetään, saostunut tuote suodatetaan erilleen ja kiteytetään 2-propanolista, saadaan 1,3 osaa (18,5 %) 1- $\overline{3}$ - $\overline{4}$ -(4-fluoribentsooyli)-1-piperidinyyli $\overline{7}$ propyyli $\overline{7}$ -2,4(1H,3H)-kinatsoliinidionia, sp. 192,9°C.

Kun noudatetaan edellä kuvattua menettelyä, mutta lähde-
tään 1-(2-kloorietyyli)-2,4(1H,3H)-kinatsoliinidionista, saadaan
1- $\overline{2}$ - $\overline{4}$ -(4-fluoribentsooyli)-1-piperidinyyli $\overline{7}$ etyyli $\overline{7}$ -2,4-
(1H,3H)-kinatsoliinidioni, sp. 219,7°C.

Esimerkki XXVII

Seosta, jossa on 5,6 osaa 1-(3-klooripropyyli)-2,3-dihydro-2,2-dimetyyli-4(1H)-kinatsolinonia, 4,9 osaa (4-fluorifenyyli)-(4-piperidinyyli)metanonihydrokloridia, 10 osaa natriumkarbonaattia, 0,1 osa kaliumjodidia ja 200 osaa 4-metyyli-2-pentanonia, palautusjäädytetään yön yli samalla sekoittaen ja käyttäen vedenerottajaa. Reaktioseos jäädytetään, lisätään vettä ja kerrokset erotetaan. 4-metyyli-2-pentanonifaasi kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan. Kiinteä jäännös puhdistetaan pylväskromatografisesti silikageelin avulla käyttämällä eluenttina trikloorimetanonin ja metanolin seosta (95:5 tilavuusosina). Puhtaat jakeet kerätään ja eluentti haihdutetaan. Kiinteä jäännös sekoitetaan 2,2'-oksibispropaniin. Kun tuote suodatetaan erilleen ja kuivataan, saadaan 6,6 osaa (78 %) 1- $\overline{3}$ - $\overline{4}$ -(4-fluoribentsooyli)-1-piperidinyyli $\overline{7}$ propyyli $\overline{7}$ -2,3-dihydro-2,2-dimetyyli-4(1H)-kinatsolinonia, sp. 185,7°C.

Esimerkki XXVIII

Seosta, jossa on 5,5 osaa 3-(2-kloorietyyli)-2-fenyyli-4(3H)-kinatsolinonia, 4 osaa (4-fluorifenyyli)-(4-piperidinyyli)-metanonihydrokloridia, 7 osaa natriumkarbonaattia, 0,1 osa kaliumjodidia ja 200 osaa 4-metyyli-2-pentanonia, palautusjäädytetään 24 tuntia samalla sekoittaen ja käyttäen vedenerottajaa. Reaktioseos suodatetaan sen ollessa vielä kuuma. Suodos haihdutetaan. Jäännös puhdistetaan pylväskromatografisesti silikageelin avulla käyttäen eluenttina trikloorimetanonin ja metanolin seosta

(95:5 tilavuusosina). Puhtaat jakeet kerätään ja eluentti haihdutetaan. Jäännös kiteytetään etanolin ja 1,1'-oksibisetaanin seoksesta. Kun tuote suodatetaan erilleen ja kuivataan, saadaan 5 osaa (69 %) 3- $\overline{2}$ - $\overline{4}$ -(4-fluoribentsoyyli)-1-piperidinyyli $\overline{7}$ -etyyli $\overline{7}$ -2-fenyyl-4(3H)-kinatsolinonia, sp. 143,8°C.

Esimerkki XXIX

Seosta, jossa on 10 osaa N- $\overline{2}$ -(aminokarbonyyli)fenyyli $\overline{7}$ -4-(4-fluoribentsoyyli)-1-piperidiinibutaaniamidia, 60 osaa 2N natriumhydroksidiliuosta ja 80 osaa etanolia, palautusjäähdytetään 1,50 tuntia samalla sekoittaen. Reaktioseos haihdutetaan ja jäännökseen lisätään vettä. Öljymäinen tuote liuotetaan trikloorimetaaniin. Liuos kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan. Jäännös kiteytetään kahdesti 4-metyyli-2-pentanonista. Kun tuote suodatetaan erilleen ja kuivataan, saadaan 1 osa (10,5 %) 2- $\overline{3}$ - $\overline{4}$ -(4-fluoribentsoyyli)-1-piperidinyyli $\overline{7}$ propyyli $\overline{7}$ -4(3H)-kinatsolinonia, sp. 184°C.

Esimerkki XXX

Seosta, jossa on 7 osaa 2-amino-N- $\overline{3}$ - $\overline{4}$ -(4-fluoribentsoyyli)-1-piperidinyyli $\overline{7}$ propyyli $\overline{7}$ bentsamidia, 12 osaa muurahaishappoa ja 135 osaa metyylibentseeniä, palautusjäähdytetään 1 tunti samalla sekoittaen. Sekoitusta jatketaan palautusjäähdytyslämpötilassa 1 tunti käyttäen samalla vedenerottajaa. Liuotin haihdutetaan. Öljymäinen jäännös puhdistetaan pylväskromatografisesti silikageelillä käyttäen eluenttina trikloorimetaanin ja metanolin seosta (90:10 tilavuusosina). Puhtaat jakeet kerätään ja eluentti haihdutetaan. Jäännös muunnetaan (E)-buteenidionaattisuolaksi 2-propanolissa. Kun suola suodatetaan erilleen ja kuivataan, saadaan 5 osaa (54 %) 3- $\overline{3}$ - $\overline{4}$ -(4-fluoribentsoyyli)-1-piperidinyyli $\overline{7}$ propyyli $\overline{7}$ -4(3H)kinatsolinoni-(E)-2-buteenidionaattia (1:1), sp. 201,1°C.

Kun noudatetaan edellä kuvattua menettelyä käyttämällä lähtöaineena 2-amino-N- $\overline{2}$ - $\overline{4}$ -(4-fluoribentsoyyli)-1-piperidinyyli $\overline{7}$ -etyyli $\overline{7}$ -bentsamidia, saadaan

3- $\overline{2}$ - $\overline{4}$ -(4-fluoribentsoyyli)-1-piperidinyyli $\overline{7}$ etyyli $\overline{7}$ -4(3H)-kinatsolinonia, sp. 139,2°C.

Esimerkki XXXI

Seosta, jossa on 6,5 osaa 2-amino-N- $\overline{2}$ - $\overline{4}$ -(4-fluoribentsoyyli)-1-piperidinyyli $\overline{7}$ etyyli $\overline{7}$ bentsamidia, 0,5 osaa paraformaldehydiä, 3 tippaa 50 % natriumhydroksidiliuosta, 80 osaa etanolia ja 10 osaa vettä, palautusjäähdytetään yön yli samalla sekoittaen. Reaktioseoksen annetaan jäähtyä huoneenlämpötilaan samalla sekoittaen. Kun saostunut tuote suodatetaan erilleen, pestään etanolilla ja kiteytetään 200 osasta etanolia, saadaan 3,3 osaa (50 %) 3- $\overline{2}$ - $\overline{4}$ -(4-fluoribentsoyyli)-1-piperidinyyli $\overline{7}$ etyyli $\overline{7}$ -2,3-dihydro-4(1H)-kinatsolinonia, sp. 203,4°C.

Kun noudatetaan edellä kuvattua menettelyä lähtemällä 2-amino-N- $\overline{3}$ - $\overline{4}$ -(4-fluoribentsoyyli)-1-piperidinyyli $\overline{7}$ propyyli $\overline{7}$ bentsamidista, saadaan

3- $\overline{3}$ - $\overline{4}$ -(4-fluoribentsoyyli)-1-piperidinyyli $\overline{7}$ propyyli $\overline{7}$ -2,3-dihydro-4(1H)-kinatsolinoni-(E)-2-buteenidioaatti (1:1), sp. 188,2°C.

Esimerkki XXXII

Seosta, jossa on 6 osaa 2-amino-N- $\overline{2}$ - $\overline{4}$ -(4-fluoribentsoyyli)-1-piperidinyyli $\overline{7}$ etyyli $\overline{7}$ bentsamidia, 10 osaa etikkahappoanhydridiä ja 108 osaa metyylibentseeniä, palautusjäähdytetään yön yli samalla sekoittaen. Reaktioseos haihdutetaan ja öljymäiseen jäännökseen lisätään vettä. Saatu seos tehdään emäksiseksi laimealla natriumhydroksidiliuoksella ja uutetaan trikloorimetäänilla. Uute kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan. Öljymäinen jäännös kiteytetään 4-metyyli-2-pentanolin ja 2,2'-oksibispropanin seoksesta. Kun tuote suodatetaan erilleen ja uudelleenkitetytetään 2-propanolista, saadaan 4,4 osaa (69 %) 3- $\overline{2}$ - $\overline{4}$ -(4-fluoribentsoyyli)-1-piperidinyyli $\overline{7}$ etyyli $\overline{7}$ -2-metyyli-4(3H)-kinatsolinonia, sp. 164,9°C.

Esimerkki XXXIII

Seosta, jossa on 9 osaa 2-aminobentseenikarboksiamidia, 12 osaa väkevää suolahappoa ja 120 osaa absoluuttista etanolia, palautusjäähdytetään 2 tuntia samalla sekoittaen. Sitten lisätään 3,6 osaa $\overline{1}$ -(3,3-dietoksi-propyyli)-4-piperidinyyli $\overline{7}$ -(4-fluorifenyyli)metanomia ja sekoitusta jatketaan palautusjäähdytyslämpötilassa yön yli. Reaktioseos haihdutetaan ja jäännös sekoitetaan veteen. Seos tehdään emäksiseksi ammoniakilla ja tuote

uutetaan trikloorimetaanilla. Uute kuivataan, suodatetaan ja haihdutetaan. Jäännös puhdistetaan pylväskromatografisesti silikaageelillä käyttäen eluenttina trikloorimetaanin ja metanolin seosta (95:5 tilavuusosina). Puhtaat jakeet kerätään ja eluentti haihdutetaan. Kun jäännös kiteytetään kahdesti 4-metyyli-2-pentanonista, saadaan 1,9 osaa (19 %) 2-[2]-[4]-(4-fluoribentsooyli)-1-piperidinyyli[7]etyyli[7]-2,3-dihydro-4(1H)-kinatsolinonia, sp. 153,4°C.

Esimerkki XXXIV

Seosta, jossa on 6,7 osaa metyyli-2-isotiosyanatobentsoaattia, 8 osaa [1-(2-amino-1-metyylietyyli)-4-piperidinyyli](4-fluorifenyyli)metanonia ja 108 osaa tetrahydrofuraania, sekoitetaan yön yli huoneenlämpötilassa. Reaktioseos haihdutetaan. Jäännös puhdistetaan kahdesti pylväskromatografisesti käyttämällä ensin eluenttina trikloorimetaanin ja metanolin seosta (90:10 tilavuusosina) ja sen jälkeen toista trikloorimetaanin ja metanolin seosta (95:5 tilavuusosina). Puhtaat jakeet kerätään ja eluentti haihdutetaan. Kun jäännös kiteytetään kahdesti 2-propanolista, saadaan 1,6 osaa (13 %) 3-[2]-[4]-(4-fluoribentsooyli)-1-piperidinyyli[7]propyyli[7]-2,3-dihydro-2-tiokso-4(1H)-kinatsolinonia, sp. 160,6°C.

Esimerkki XXXV

Seosta, jossa on 2,2 osaa 2-amino-4-fluori-N-[2]-[4]-(4-fluoribentsooyli)-1-piperidinyyli[7]etyyli[7]bentsamidia, 1,2 osaa 1,1'-bis[1H-imidatsol-1-yyli]metanonia ja 45 osaa tetrahydrofuraania, palautusjäähdytetään 3 tuntia samalla sekoittaen. Reaktioseos jäähdytetään ja liuotin haihdutetaan. Jäännöstä keitetään 4-metyyli-2-pentanonissa. Kun kiinteä tuote suodatetaan erilleen ja kiteytetään N,N-dimetyyliformamidista, saadaan 0,8 osaa (30 %) 7-fluori-3-[2]-[4]-(4-fluoribentsooyli)-1-piperidinyyli[7]etyyli[7]-2,4(1H,3H)-kinatsoliinidionia, sp. 248°C.

Samalla tavalla valmistetaan

3-[2]-[4]-(4-fluoribentsooyli)-1-piperidinyyli[7]etyyli[7]-7-metoksi-2,4(1H,3H)-kinatsoliinidioni, sp. 245,4°C.

Esimerkki XXXVI

Sekoitettuun liuokseen, jossa on 6,5 osaa 2-amino-N-[3-[4-(4-fluoribentsoyyli)-1-piperidinyyli]propyyli]bentsamidia 63 osassa tetrahydrofuraania, lisätään 3 osaa 1,1'-bis[1H-imidatsol-1-yyli]-metaanitionia huoneenlämpötilassa. Sekoitusta jatketaan 1 tunti huoneenlämpötilassa. Reaktioseos suodatetaan kirkkaaksi ja liuotin haihdutetaan. Öljymäinen jäännös sekoitetaan veden ja 2,2'-oksibispropanin seokseen. Kun saostunut tuote suodatetaan erilleen ja kiteytetään N,N-dimetyyliformamidin, veden ja pienen etanolimäärän seoksesta, saadaan 5,6 osaa (78 %) 3-[3-[4-(4-fluoribentsoyyli)-1-piperidinyyli]propyyli]-2,3-dihydro-2-tiokso-4(1H)-kinatsolinonia, sp. 200,2°C.

Samalla tavalla valmistetaan

3-[2-[4-(4-fluoribentsoyyli)-1-piperidinyyli]etyyli]-2,3-dihydro-2-tiokso-4(1H)-kinatsolinoni, sp. 225,5°C.

Esimerkki XXXVII

Seosta, jossa on 2,3 osaa N-[2-[1-[2-(1,4-dihydro-2,4-diokso-3(2H)-kinatsolinyyli)etyyli]-4-piperidinylikarbonyyli]-5-fluorifenyyli]formamidia, 33 osaa väkevää rikkihappoa ja 144 osaa etanolia, palautusjäähdytetään 1 tunti samalla sekoittaen. Reaktioseos kaadetaan jäämurskaan ja tehdään emäksiseksi laimealla natriumhydroksidiliuoksella. Kun saostunut tuote suodatetaan erilleen ja kiteytetään 4-metyyli-2-pentanonista, saadaan 0,4 osaa 3-[2-[4-(2-amino-4-fluoribentsoyyli)-1-piperidinyyli]etyyli]-2,4(1H,3H)-kinatsoliinidionia, sp. 269,5°C.

Esimerkki XXXVIII

Sekoitettuun seokseen, jossa on 2,6 osaa 3-[2-[4-(4-fluoribentsoyyli)-1-piperidinyyli]etyyli]-2,4(1H,3H)-kinatsoliinidionia ja 120 osaa metanolia, lisätään pienissä erissä 2 osaa natriumboorihydridiä. Lisäyksen jälkeen sekoitusta jatketaan yön yli huoneenlämpötilassa. Lisätään vettä ja seos haihdutetaan. Jäännös sekoitetaan veteen. Kun kiinteä tuote suodatetaan erilleen ja kiteytetään 2-propanonista, saadaan 1,2 osaa 3-[2-[4-(4-fluorifenyyli)hydroksimetyyli]-1-piperidinyyli]etyyli]-2,4(1H,3H)-kinatsoliinidionia, sp. 212,8°C.

Esimerkki XXXIX

Seosta, jossa on 5 osaa 3-(2-kloorietyyli)-2,4(1H,3H)-kinatsoliinidionia, 6 osaa ~~L~~-(4-fluorifenyyli)-4-piperidiini-metanoliasetaattihydrokloridia (esteri), 8 osaa natriumkarbonaattia ja 280 osaa 4-metyyli-2-pentanonia, palautusjäähdytetään yön yli samalla sekoittaen. Reaktioseos suodatetaan ja suodos haihdutetaan. Öljymäinen jäännös puhdistetaan pylväskromatografisesti silikageelillä käyttäen eluenttina trikloorimetaanin ja metanolin (95:5 tilavuusosina) seosta. Puhtaat jakeet kerätään ja eluentti haihdutetaan. Kun jäännös kiteytetään 4-metyyli-2-pentanonista, saadaan 2,3 osaa 1-~~7~~-(1,4-dihydro-2,4-diokso-3(2H)-kinatsoliinyyli)etyyli~~7~~-~~L~~-(4-fluorifenyyli)-4-piperidiinimetanoliasetaattia (esteri), sp. 185,2°C.

Esimerkki XL

Kun noudatetaan esimerkissä XXV kuvattua menetelmää, mutta käytetään ekvivalenttiset määrät tarvittavia lähtöaineita, saadaan 3,4-dihydro-3-~~2~~-~~4~~-(4-fluoribentsoyyli)-1-piperidinyyli~~7~~-etyyli~~7~~-2(1H)-kinatsolinonia, sp. 182,1°C.

Esimerkki XLI

Kun noudatetaan esimerkissä XXIII kuvattua menetelmää, mutta käytetään ekvivalenttiset määrät tarvittavia lähtöaineita, saadaan

3-~~2~~-~~4~~-(3-pyridinylikarboxyyli)-1-piperidinyyli~~7~~etyyli~~7~~-2,4-(1H,3H)-kinatsoliinidioni.

Esimerkki XLII

Kun noudatetaan esimerkissä XVIII - D kuvattua menetelmää, mutta käytetään ekvivalenttiset määrät tarvittavia lähtöaineita, saadaan

3-~~2~~-~~4~~-(1H-indol-3-yyli)-1-piperidinyyli~~7~~etyyli~~7~~-2,4(1H,3H)-kinatsoliinidionia, sp. 291,2°C.

Esimerkki XLIII

Seosta, jossa on 5,8 osaa 3-(2-bromietyyli)-2-(3-kloorifenyyli)-4(3H)-kinatsolinonia, 3,6 osaa (4-fluorifenyyli)(4-piperidinyyli)metanonihydrokloridia, 8 osaa natriumkarbonaattia ja 120 osaa 4-metyyli-2-pentanonia, sekoitetaan ja palautusjäähdytetään yön yli käyttämällä vedenerotinta. Reaktioseos jäähdytetään

ja siihen lisätään vettä. Saostunut tuote otetaan talteen suodattamalla ja kiteytetään uudelleen 96 osasta 2-propanolia, jolloin saadaan 3 osaa 2-(3-kloorifenyyl)-3- $\overline{2}$ - $\overline{4}$ -(4-fluoribentsoyyli)-1-piperidinyyli $\overline{7}$ etyyli $\overline{7}$ -4(3H)-kinatsolinonia; sp. 169,8°C.

Samalla tavalla valmistetaan seuraavat yhdisteet:

2-(2-kloorifenyyl)-3- $\overline{2}$ - $\overline{4}$ -(4-fluoribentsoyyli)-1-piperidinyyli $\overline{7}$ etyyli $\overline{7}$ -4(3H)-kinatsolinoni-(E)-2-buteenidioaatti (1;1); sp. 199,2°C;

2-(4-kloorifenyyl)-3- $\overline{2}$ - $\overline{4}$ -(4-fluoribentsoyyli)-1-piperidinyyli $\overline{7}$ etyyli $\overline{7}$ -4(3H)-kinatsolinoni-(E)-2-buteenidioaatti (1:1); sp. 225,6°C;

3- $\overline{2}$ - $\overline{4}$ -(4-fluoribentsoyyli)-1-piperidinyyli $\overline{7}$ etyyli $\overline{7}$ -2-(fenyyli-metyyli)-4(3H)-kinatsolinoni-(E)-2-buteenidioaatti (1:1); sp. 226°C;

3- $\overline{2}$ - $\overline{4}$ -(4-fluoribentsoyyli)-1-piperidinyyli $\overline{7}$ etyyli $\overline{7}$ -7-nitro-2,4(1H,3H)kinatsoliinidioni; sp. 238,1-240,1°C;

3- $\overline{2}$ - $\overline{4}$ -(4-fluoribentsoyyli)-1-piperidinyyli $\overline{7}$ etyyli $\overline{7}$ -2,3-dihydro-7-nitro-2-tiokso-4(1H)-kinatsolinoni;

3- $\overline{2}$ - $\overline{4}$ -(5-kloori-1H-indol-3-yyli)-1-piperidinyyli $\overline{7}$ etyyli $\overline{7}$ -2,4(1H,3H)-kinatsoliinidioni; sp. 260,3°C;

3- $\overline{2}$ - $\overline{4}$ -(7-metyyli-1H-indol-3-yyli)-1-piperidinyyli $\overline{7}$ etyyli $\overline{7}$ -2,4(1H,3H)-kinatsoliinidioni; sp. 275,8°C;

3- $\overline{2}$ - $\overline{4}$ -(5-fluori-1H-indol-3-yyli)-1-piperidinyyli $\overline{7}$ etyyli $\overline{7}$ -2,4(1H,3H)-kinatsoliinidioni; sp. 269,3°C;

cis-3- $\overline{2}$ - $\overline{4}$ -(1H-indol-3-yyli)-3-metyyli-1-piperidinyyli $\overline{7}$ etyyli $\overline{7}$ -2,4(1H,3H)-kinatsoliinidioni; sp. 285,5°C;

3- $\overline{2}$ - $\overline{4}$ -(5-metoksi-1H-indol-3-yyli)-1-piperidinyyli $\overline{7}$ etyyli $\overline{7}$ -2,4(1H,3H)-kinatsoliinidioni; sp. 223,6°C;

trans-3- $\overline{2}$ - $\overline{4}$ -(4-fluoribentsoyyli)-3-metyyli-1-piperidinyyli $\overline{7}$ etyyli $\overline{7}$ -2,4(1H,3H)-kinatsoliinidionimonohydrokloridi; sp. 273,3°C;

3- $\overline{2}$ - $\overline{4}$ -(4-fluoribentsoyyli)-1-piperidinyyli $\overline{7}$ etyyli $\overline{7}$ -2,3-dihydro-2-metyyli-2-(2-metyylipropyli)-4(1H)-kinatsolinoni; sp. 157,9-158,7°C;

2- $\overline{4}$ -(4-fluoribentsoyyli)-1-piperidinyyli $\overline{7}$ metyyli $\overline{7}$ -1-fenyli-4(1H)-kinatsolinoni; sp. 223,7°C;

2- $\overline{4}$ -(1H-indol-3-yyli)-1-piperidinyyli $\overline{7}$ metyyli $\overline{7}$ -1-fenyli-4(1H)-kinatsolinoni; sp. 206,3°C;

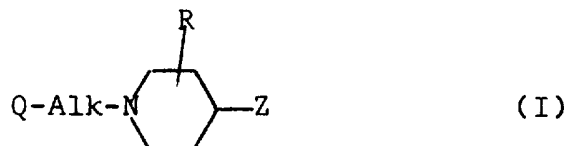
2- $\overline{2}$ - $\overline{4}$ -(1H-indol-3-yyli)-1-piperidinyyli/etyyli)-1-fenyyl-
4(1H)-kinatsolinoni; sp. 247,3°C;
3- $\overline{4}$ - $\overline{4}$ -(4-fluoribentsoyyli)-1-piperidinyyli/butyyl-2,4(1H,
3H)-kinatsoliinidioni-(Z)-2-buteenidioaatti (1:1); sp. 184,5°C,
3- $\overline{4}$ - $\overline{4}$ -(4-fluoribentsoyyli)-1-piperidinyyli/butyyl-2,4(1H,3H)-
kinatsoliinidionimonohydrokloridi; sp. 244,3°C;
(+)-3- $\overline{4}$ - $\overline{4}$ -(4-fluoribentsoyyli)-1-piperidinyyli/butyyl-2,4-
(1H,3H)-kinatsoliinidioni- \overline{R} -(R*,R*)-2,3-dihydroksibutaani-
dioaatti (1:1); sp. 132,1°C;
3- $\overline{2}$ - $\overline{4}$ - $\overline{2}$ -(4-fluorifenyyl)-1,3-dioksalan-2-yyli-1-piperidinyyli-
etyyli-6-nitro-2,4(1H,3H)-kinatsoliinidioni; sp. 250,9°C; ja
3- $\overline{2}$ - $\overline{4}$ -(4-fluoribentsoyyli)-1-piperidinyyli/etyyli-6-nitro-
2,4(1H,3H)-kinatsoliinidioni-(Z)-2-buteenidioaatti (1;), hemi-
hydraatti; sp. 213,7°C.

Esimerkki XLIV

Seosta, jossa on 3,8 osaa 3-(2-kloorietyyli)-2,4(1H,3H)-
kinatsoliinidionia, 5 osaa (4-fluorifenyyl)-(4-metyyli-4-piperi-
dinyyli)-metanonihydrobromidia, 5 osaa natriumkarbonaattia, 0,1
osaa kaliumjodidia ja 240 osaa 4-metyyli-2-pentanonia, palautus-
jäähdytetään 24 tuntia samalla sekoittaen. Reaktioseos suodate-
taan kuumana Hyflolla ja suodos haihdutetaan. Jäännös puhdiste-
taan pylväskromatografisesti silikageelillä käyttäen eluenttina
trikloorimetaania ja metanolin (90:10 tilavuusosina) seosta.
Puhtaat jakeet kerätään ja eluentti haihdutetaan. Kun jäännös
kiteytetään 2-propanonista, saadaan kuivauksen jälkeen 1,5 osaa
3- $\overline{2}$ - $\overline{4}$ -(4-fluoribentsoyyli-4-metyyli-1-piperidinyyli/etyyli)-
2,4(1H,3H)kinatsoliinidionia, sp. 189,1°C.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä uusien, terapeuttisesti käyttökelpoisten (piperidinyylialkyyli)kinatsolijohdannaisten valmistamiseksi, joilla on yleinen kaava I



ja niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi, joissa

Alk on 1-4 hiiliatomia sisältävä alkyleeniketju;

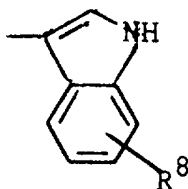
Q on kinatsolinyyli-ryhmä, joka on 1-, 2-, 3- tai 4- asemastaan kytketty alkyleenisivuketjuun, ja kinatsolinyyli-ryhmässä on 2- tai 4- asemassa tai näissä molemmissa karbonyyli- tai tiokarbonyyli-ryhmä ja kinatsolinyyli-ryhmän bentseenirengas on mahdollisesti substituoitu 1-3 substituentilla, joista kukin itsenäisesti on halogeeni, alempi alkyyli, alempi alkyylioksi, nitro tai trifluorimetyyli, ja kinatsolinyyli-ryhmän pyrimidinirengas voi olla osittain tai täysin tyydyttynyt ja mahdollisesti substituoitu 1-3 substituentilla, joista kukin itsenäisesti on alempi alkyyli tai Ar^1 , joka on fenyyli, substituoitu fenyyli tai pyridinyyli, jolloin substituoitussa fenyyli-ryhmässä on 1-3 substituenttia, joista kukin itsenäisesti on halogeeni, alempi alkyyli tai alempi alkyylioksi;

R on vety, hydroksi tai alempi alkyyli; ja

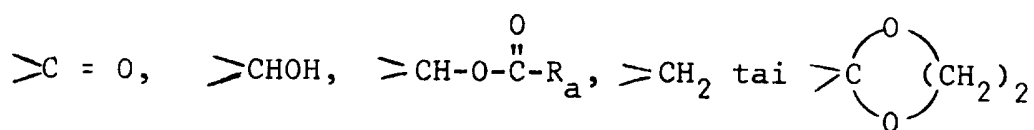
Z on ryhmä, jolla on kaava

-X-Ar

tai



joissa X on ryhmä, jolla on kaava



joissa R_a on alempi alkyyli; ja R^8 on vety, halogeeni, alempi alkyyli tai alempi alkyylioksi; ja Ar merkitsee fenyyliä, substituotua fenyyliä, tienyyliä tai pyridinyyliä, jolloin substituoidussa fenyyli-ryhmässä on 1-3 substituenttia, joista kukin itsenäisesti on halogeeni, alempi alkyyli, alempi alkyylioksi, trifluorimetyyli tai amino, t u n - n e t t u siitä, että

a) yhdiste, jolla on kaava (II)

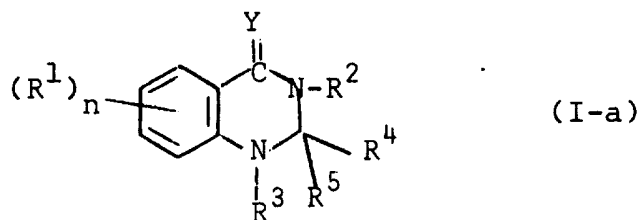


jossa W on reaktiivinen esteritähde, kuten halogeeni, tai sulfonyylioksi-ryhmä, kuten metyyli-sulfonyylioksi-ryhmä tai 4-metyyli-fenyyli-sulfonyylioksi-ryhmä, saatetaan reagoimaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava (III)

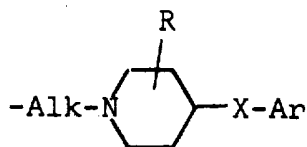


korotetussa lämpötilassa sopivassa reaktiolle inertissä orgaanisessa liuottimessa ja sopivan emäksen läsnäollessa, tai

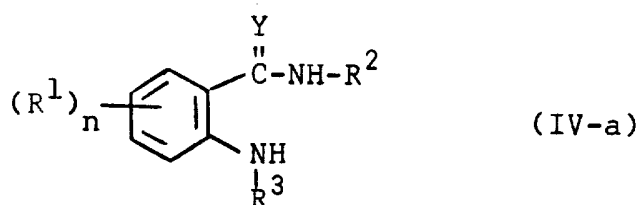
b) yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava (I-a)



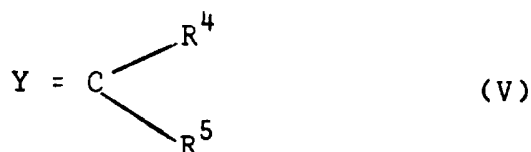
jossa yksi ryhmistä R^2 , R^3 , R^4 ja R^5 on D ja D on ryhmä, jolla on kaava



ja muista ryhmistä R^2 , R^3 , R^4 ja R^5 kukin on itsenäisesti vety, alempi alkyyli, aryyli tai aryyli(alempi alkyyli); R^1 on halogeeni, alempi alkyyli, alempi alkyylioksi, trifluorimetyyli, nitro tai syaani; kukin Y on O tai S; ja n on kokonaisluku 0-3, yhdiste, jolla on kaava (IV-a)

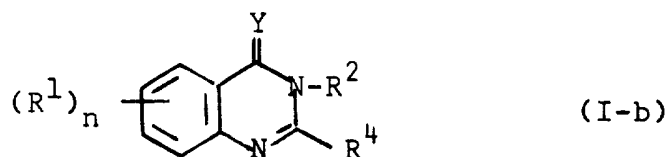


syklisoidaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava (V)

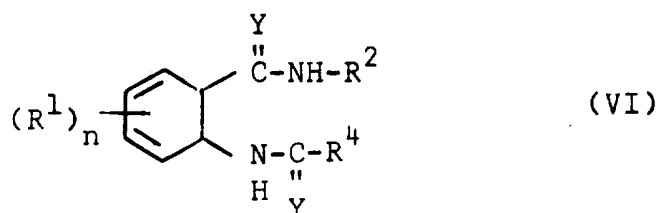


sekoittamalla reagoivia aineita keskenään sopivassa liuottimessa korotetussa lämpötilassa, ja haluttaessa kaavan (V) mukainen yhdiste voidaan syklisointireaktiossa korvata sen sopivalla, funktionaalisesti ekvivalenttisella johdannaisella, kuten di(alempi alkyyli)asetaatilla tai syklisellä asetaatilla, tai

c) yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava (I-b)



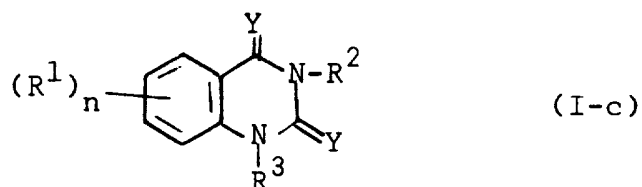
yhdiste, jolla on kaava (VI)



66609

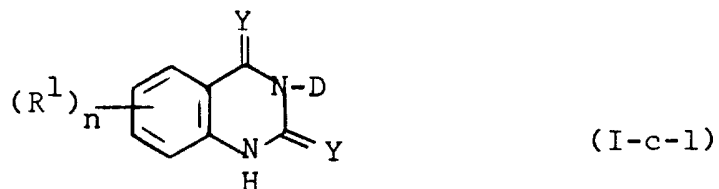
jossa toinen ryhmistä R^2 ja R^4 on D ja toinen on vety, alempi alkyyli, aryyli tai aryyli(alempi alkyyli), sekoittamalla ja kuumentamalla 2-(asyyliamino)bentsamidia tai -bentseenitioamidia (VI) sopivassa reaktiolle inertissä liuottimessa sopivan emäksen läsnäollessa, tai

d) yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava (I-c)

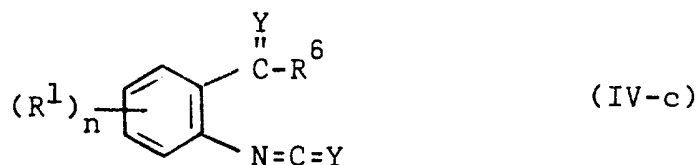


jossa toinen ryhmistä R^2 ja R^3 on D, ja D merkitsee samaa kuin edellä, ja toinen on vety, alempi alkyyli, aryyli tai aryyli(alempi alkyyli), R^1 ja n merkitsevät samaa kuin edellä ja kukin Y on itsenäisesti O tai S, edellä määritelty kaavan (IV-a) mukainen yhdiste syklistoidaan urean tai tioureaan kanssa sekoittamalla reagoivia aineita keskenään korotetussa lämpötilassa sopivassa liuottimessa, tai

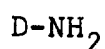
e) yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava (I-c-1)



yhdiste, jolla on kaava (IV-c)



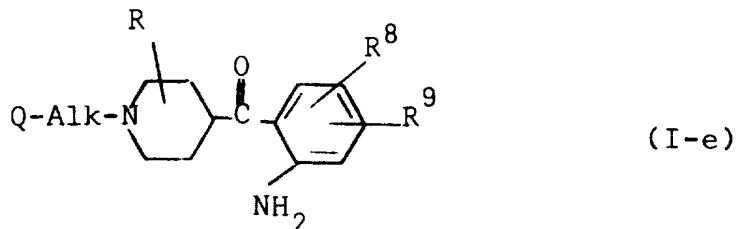
syklistoidaan yhdisteen kanssa, jolla on kaava (VIII-a)



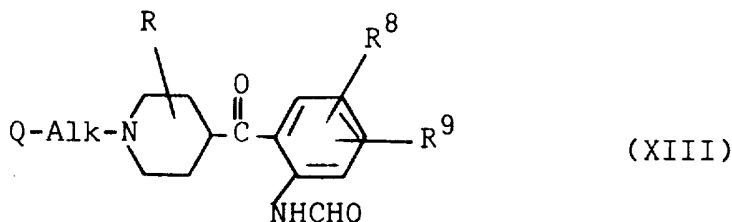
joissa R^6 on sopiva poistuva ryhmä ja R^1 , n ja Y merkitsevät

samaa kuin edellä, sekoittamalla reagoivia aineita keskenään korotetussa lämpötilassa sopivassa liuottimessa, tai

f) yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava (I-e)

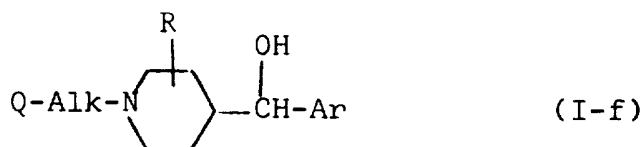


jossa R⁸ ja R⁹ ovat itsenäisesti vety, halogeeni, alempi alkyyli, alempi alkyylioksi, trifluorimetyyli tai amino, yhdiste, jolla on kaava (XIII)

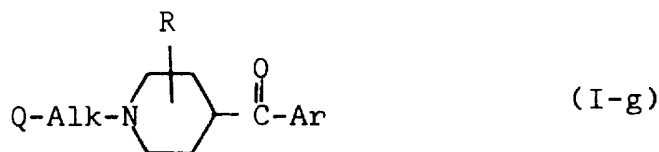


hydrolysoidaan happamassa välineessä, tai

g) yhdisteen valmistamiseksi, jolla on kaava (I-f)



yhdisteestä, jolla on kaava (I-g)



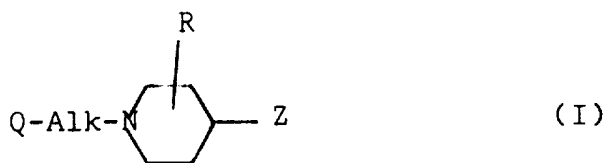
pelkistetään karbonyyliryhmä sopivalla pelkistimellä emäksisessä vesipitoisessa väliaineessa, joka sisältää veteensekoitettavaa orgaanista liuotinta, ja

haluttaessa vaiheissa a) - g) saadut yhdisteet muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäviksi happoadditiosuoloiksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä 3- $\{2\text{-}\overline{4}\text{-}(4\text{-fluoribentsoyyli})\text{-}1\text{-piperidinyyli}\overline{7}\text{etyyli}\}$ -2,4(1H,3H)-kinatsoliinidionin ja sen farmaseuttisesti hyväksyttävien happoadditiosuolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että 3-(2-kloorietyyli)-2,4(1H,3H)-kinatsolidiinidioni saatetaan reagoimaan (4-fluorifenyyli)-(4-piperidinyyli)-metanonihydrokloridin kanssa ja haluttaessa saatu yhdiste muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av nya, terapeutiskt användbara (piperidinyllalkyl)kinazolinderivat med den allmänna formeln I



och de farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalterna därav, varvid

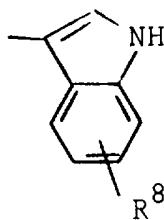
Alk är en alkylkedja med 1-4 kolatomer;

Q är en kinazolinyllgrupp, vars 1-, 2-, 3- eller 4-ställning är förenad med alkylensidokedjan, och kinazolinyllgruppen i ena eller vardera av 2- och 4-ställningarna bär en karbonyl- eller tiokarbonylgrupp och bensenringen i kinazolinyllgruppen är eventuellt substituerad med 1-3 substituent, vilka oberoende av varandra betecknar halogen, lägre alkyl, lägre alkyloxi, nitro eller trifluormetyl, och pyrimidinoringen av kinazolinyllgruppen kan vara partiellt eller helt mättad och eventuellt substituerad med 1-3 substituent, vilka oberoende av varandra betecknar lägre alkyl eller Ar¹ som betecknar fenyl, substituerad fenyl eller pyridinyl, varvid den substituerade fenylgruppen har 1-3 substituent som oberoende av varandra betecknar halogen, lägre alkyl eller lägre alkyloxi;

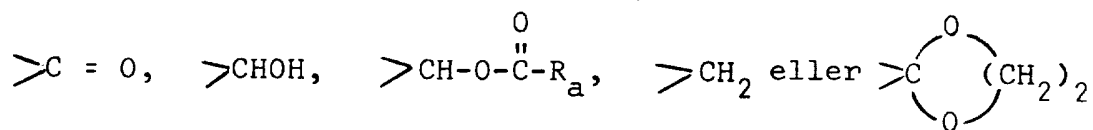
R är väte, hydroxi eller lägre alkyl; och

Z är en grupp med formeln

-X-Ar eller



vari X är en grupp med formeln

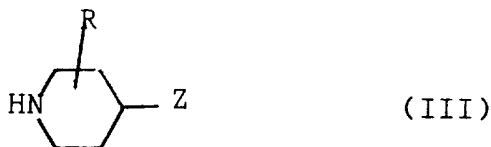


vari R_a är lägre alkyl; och
 R^8 är väte, halogen, lägre alkyl eller lägre alkyloxi; och
 Ar är fenyl, substituerad fenyl, tienyl eller pyridinyl, varvid
 den substituerade fenylgruppen har 1-3 substituenten som oberoende
 av varandra betecknar halogen, lägre alkyl, lägre alkyloxi,
 trifluormetyl eller amino,
 k ä n n e t e c k n a t därav, att

a) man omsätter en förening med formeln (II)

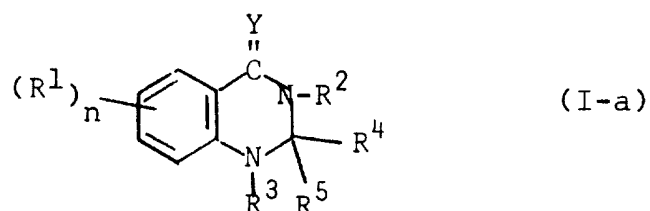


vari W är en reaktiv esterrest, såsom halogen, eller en sulfonyloxigrupp, såsom metylsulfonyloxigrupp, eller 4-metylfenylsulfonyloxigrupp, med en förening med formeln (III)

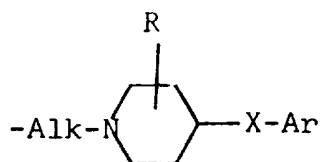


vid en förhöjd temperatur i ett lämpligt reaktionsinert organiskt lösningsmedel och i närvaro av en lämplig bas, eller

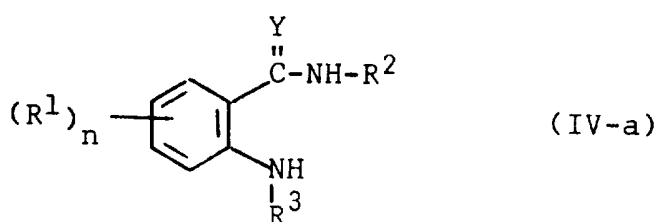
b) för framställning av en förening med formeln (I-a)



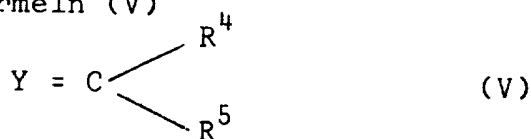
vari en av gruppen R^2, R^3, R^4 och R^5 är D och D är en grupp med formeln



och var och en av de återstående grupperna R^2 , R^3 , R^4 och R^5 oberoende av de andra betecknar väte, lägre alkyl, aryl eller aryl(lägre alkyl); R^1 är halogen, lägre alkyl, lägre alkyloxi, trifluormetyl, nitro eller cyan; varje Y är O eller S; och n är ett heltal 0-3, man cykliserar en förening med formeln (IV-a)

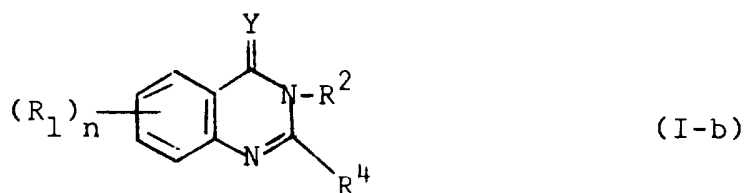


med en förening med formeln (V)

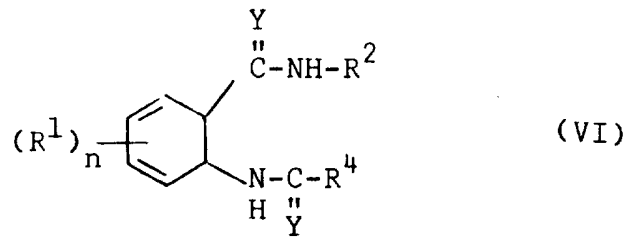


genom omrörande av reaktanterna tillsammans i ett lämpligt lösningsmedel vid en förhöjd temperatur, och ifall önskvärt, kan i cykliseringsreaktionen föreningen med formeln (V) ersättas med ett lämpligt funktionellt ekvivalent derivat därav, såsom ett di(lägre alkyl)acetal eller ett cykliskt acetal, eller

c) för framställning av en förening med formeln (I-b)

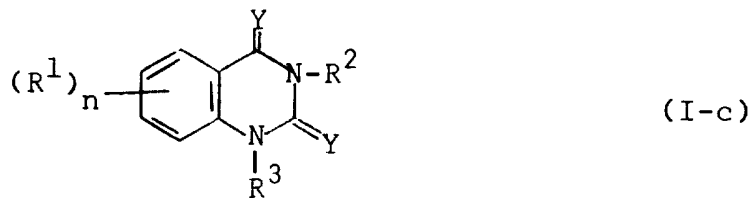


man cykliserar en förening med formeln (VI)



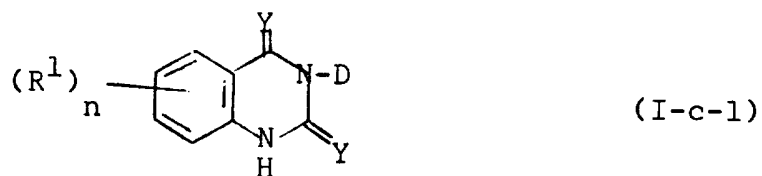
vari den ena av grupperna R^2 och R^4 är D och den andra är väte, lägre alkyl, aryl eller aryl(lägre alkyl), genom omröring och uppvärmning av 2-(acylamino)bensamid eller -bensentioamid (VI) i ett lämpligt reaktionsinert lösningsmedel i närvaro av en lämplig bas, eller

d) för framställning av en förening med formeln (I-c)

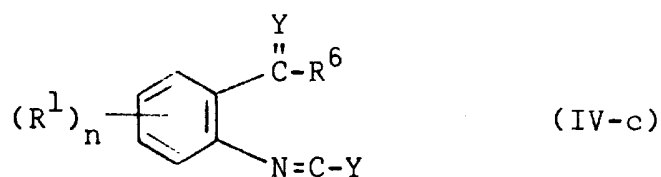


vari den ena av grupperna R^2 och R^3 är D, och D betecknar detsamma som ovan, och den andra är väte, lägre alkyl, aryl eller aryl(lägre alkyl), R^1 och n betecknar detsamma som ovan och varje Y betecknar självständigt O eller S, man cykliserar en förening med formeln (IV-a) såsom ovan definierats, med urea eller tio-urea genom omrörande av reaktanterna tillsammans vid en förhöjd temperatur i närvaro av ett lämpligt lösningsmedel, eller

e) för framställning av en förening med formeln (I-c-1)



man cykliserar en förening med formeln (IV-c)

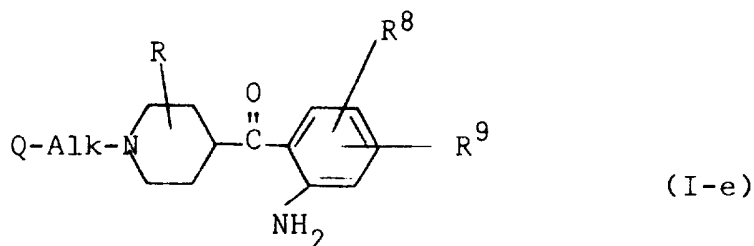


med en förening med formeln (VIII-a)

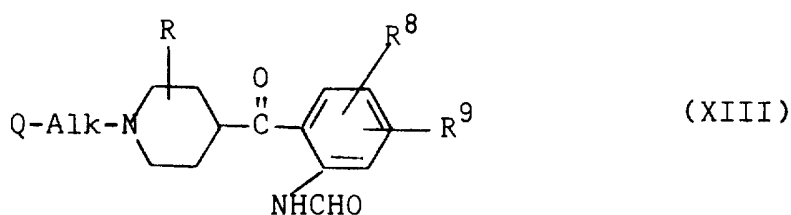


varvid R⁶ betecknar en lämplig avgående grupp och R¹, n och Y betecknar detsamma som ovan, genom omrörande av reaktanterna tillsammans vid en förhöjd temperatur i närvaro av ett lämpligt lösningsmedel, eller

f) för framställning av en förening med formeln (I-e)

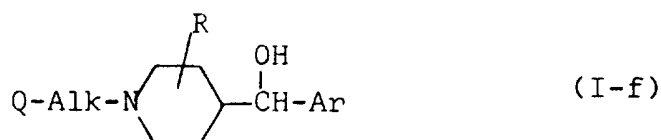


vari R⁸ och R⁹ självständigt är väte, halogen, lägre alkyl, lägre alkyloxi, trifluormetyl eller amino, man hydrolyserar en förening med formeln (XIII)

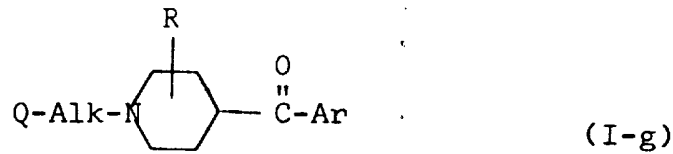


i ett surt medium, eller

g) för framställning av en förening med formeln (I-f)



man reducerar karbonylgruppen i en förening med formeln (I-g)



med ett lämpligt reduceringsmedel i ett alkaliskt vattenhaltigt medium med ett vattenblandbart organiskt lösningsmedel, och ifall önskvärt, överför de i stegen a) - g) erhållna föreningarna till farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalter.

2. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av 3-{2-/4-(4-fluorbensoyl)-1-piperidiny]etyl}-2,4(1H,3H)-kinazolindion och de farmaceutiskt godtagbara syraadditionssalterna därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att man omsätter 3-(2-kloretyl)-2,4(1H,3H)-kinazolindion med (4-fluorfenyl)-(4-piperidiny]metanonhydroklorid och, ifall önskvärt, överför den erhållna föreningen till ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt därav.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

-