



URZĄD
PATENTOWY
PRL

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

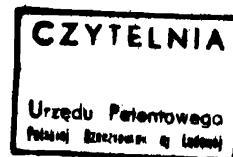
Zgłoszono: 84 10 05 (P. 249916)

Pierwszeństwo: 83 10 06 Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 85 11 05

Opis patentowy opublikowano: 89 06 30

Int. Cl.⁴ C07D 471/04
C07D 401/12
A61K 31/44



Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Janssen Pharmaceutica N. V.,
Beerse (Belgia)

Sposób wytwarzania nowych
N-/bicyklicznych heterocyklilo/-4-piperydinoamin
zawierających pięcioczłonowy pierścień heterocykliczny

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych N-/bicyklicznych heterocyklilo/-4-piperydinoamin, zawierających pięcioczłonowy pierścień heterocykliczny, które wykazują działanie antagonistyczne wobec histaminy i serotoniny, dzięki czemu są użyteczne w leczeniu chorób uczuleniowych.

Z opisu patentowego St. Zjedn. Ameryki nr 4 219 559, znane są liczne N-heterocyklilo-4-piperydinoaminy o wzorze 3, które jak tam podano, są użyteczne jako środki antyhistaminowe.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku różnią się od znanych związków w zasadzie charakterem podstawnika 1-piperydydowego, a także tym, że związki wytwarzane sposobem według wynalazku są nie tylko silnymi antagonistami histaminy, ale również silnymi antagonistami serotoniny.

Sposób według wynalazku dotyczy wytwarzania nowych N-/bicyklicznych heterocyklilo/-4-piperydinoamin o wzorze 1, ewentualnie w postaci dopuszczalnych farmakologicznie, kwasowych soli addycyjnych lub w formie możliwych stereochemicznie postaci izomerycznych, w którym to wzorze 1 ugrupowanie $A^1 = A^2 - A^3 = A^4$ oznacza dwuwartościową grupę o wzorze $-CH=CH-CH=CH-$, o wzorze $-N=CH-CH=CH-$, o wzorze $-CH=N-CH=CH-$, o wzorze $-CH=CH-N=CH-$ lub o wzorze $-CH=CH-CH=N$, w których to grupach jeden lub dwa atomy wodoru mogą być niezależnie od siebie zastąpione atomem chlorowca, grupą alkilową o 1-4 atomach węgla lub grupą alkoksylową o 1-4 atomach węgla, R oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1-4 atomach węgla, R¹ oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1-6 atomach węgla, grupę fenyłową, grupę alkilową o 1-6 atomach węgla podstawioną grupą tienylową lub furyłową, grupę alkilową o 1-4 atomach węgla podstawioną grupą tiazolilową, pirydynylową, fenyłową lub podstawioną fenyłową, przy czym podstawiona grupa fenyłowa ma nie więcej niż 2 podstawniki, z których każdy wybrany jest niezależnie z grupy obejmującej atom chlorowca, grupę alkilową o 1-6 atomach węgla, grupę alkoksylową o 1-6 atomach węgla, grupę aminową i nitrową, R² oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1-4 atomach węgla, L oznacza grupę o wzorze Het-Y-Alk lub grupę o wzorze 2,

w których to wzorach s oznacza 0 lub 1, Alk oznacza grupę alkilenową o 1-6 atomach węgla, Y oznacza atom tlenu lub atom siarki, grupę o wzorze NR^3 , w którym R^3 oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1-4 atomach węgla, grupę fenyloalkilową zawierającą w części alkilowej 1-4 atomów węgla, grupę alkilokarbonylową zawierającą w części alkilowej 1-4 atomów węgla, grupę alkiloaminokarbonylową zawierającą 1-4 atomów węgla w części alkilowej, grupę alkoksykarbonylową zawierającą w części alkilowej 1-4 atomów węgla, grupę fenylokarbonylową lub grupę alkiloaminiotiokarbonylową zawierającą 1-4 atomów węgla w części alkilowej, albo Y o wzorach Het-Y-Alk i we wzorze 2 oznacza bezpośrednie wiązanie, X we wzorze 2 oznacza atom tlenu lub grupę NH, Z we wzorze 2 oznacza atom tlenu, grupę NH lub bezpośrednie wiązanie, a Het we wzorach Het-Y-Alk i we wzorze 2 oznacza grupę tiazolilową, 4,5-dihydrotiazolilową, oksazolilową, imidazolilową, tetrazolilową, 1,3,4-tiadiazolilową, benzimidazolilową, benzotiazolilową, benzoksazolilową lub indolilową, przy czym każda z grup Het może być ewentualnie podstawiona nie więcej niż dwoma podstawnikami wybranymi z grupy alkilowej o 1-6 atomach węgla, fenyłowej, podstawionej fenyłowej, grupy fenyloalkilowej, w której grupa alkilowa zawiera 1-6 atomów węgla, podstawionej grupy fenyloalkilowej, w której grupa alkilowa zawiera 1-6 atomów węgla, grupy aminowej, grupy /aminoiminometylo/aminowej, mono- lub di/alkilo/aminowej, w której grupa alkilowa zawiera 1-6 atomów węgla, grupy fenyloaminowej, grupy nitrowej, pirydynylowej i pirymidynylowej, przy czym podstawiona grupa fenyłowa jest podstawiona 1 lub 2 atomami chlorowca, a podstawnik Het jest przyłączony we wzorze 2 do grupy o wzorze C_6H_{2s} atomem węgla, pod warunkiem, że jeżeli ugrupowanie $A^1 = A^2 - A^3 = A^4$ oznacza dwuwartościową grupę o wzorze $-CH=CH-CH=CH-$ lub o wzorze $-N=CH-CH=CH-$, a L oznacza grupę o wzorze Het-Y-Alk, w którym Y oznacza grupę NH, a Alk ma wyżej podane znaczenie, to Het ma inne znaczenie niż grupa 1H-benzimidazol-2-ilowa.

Używane w powyższych definicjach określenie „chlorowiec” jest nazwą rodzajową grupy atomów obejmującej atomy fluoru, chloru, bromu i jodu. Określenie „grupa alkilowa zawierająca 1-4 lub 1-6 atomów węgla” oznacza grupy mające nasycony łańcuch węglowodorowy prosty lub rozgałęziony, takie jak grupa metylowa, etylowa, 1-metyloetylowa, 1,1-dimetyloetylowa, propylowa, 2-metylopropylowa, butylowa, pentylowa, heksylowa i podobne.

Szczególnie korzystne są te związki o wzorze 1, w których L oznacza grupę o wzorze 2, w którym Het oznacza grupę tiazolilową lub imidazolilową.

Sposób według wynalazku wytwarzania związków o wzorze 1 polega na alkilowaniu piperidyny o wzorze 4 reagentem o wzorze L-W, w których to wzorach R^1 , R^2 , L i $A^1 = A^2 - A^3 = A^4$ mają wyżej podane znaczenie, a W oznacza reaktywną grupę odszczepialną, taką jak atom chlorowca, grupa metylofenylosulfonyloksylowa lub metylosulfonyloksylowa, a reakcję N-alkilowania prowadzi się w rozpuszczalniku obojętnym wobec reakcji.

Reakcję alkilowania prowadzi się dogodnie w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, takim jak węglowodór aromatyczny, na przykład benzen, metylobenzen, dimetylobenzen i podobne, niższy alkanol, na przykład metanol, etanol, 1-butanol i podobne, keton, na przykład 2-propanon, 4-metylo-2-pentanon i podobne, eter, na przykład 1,4-dioksan, eter etylowy, tetrahydrofuran i podobne, N,N-dimetyloformamid /DMF/, N,N-dimetyloacetamid /DMA/, nitrobenzen, 1-metylo-2-pirolidynon, dwumetylosulfotlenek /DMSO/ i podobne. W celu wychwycenia kwasu uwalniającego się podczas reakcji można wykorzystać dodatek odpowiedniej zasady, takiej jak węglan lub wodorowęglan metalu alkalicznego, wodorek sodu lub zasady organicznej, takiej jak N,N-dietyloetyloamina lub N-/1-metyloetylo/-2-propyloamina, /dwiizopropyloamina/. W pewnych przypadkach korzystne jest dodanie soli jodkowej, korzystnie jodku metalu alkalicznego. Nieco podwyższona temperatura może poprawić szybkość reakcji.

Produkty reakcji mogą być wyodrębnione z mieszaniny reakcyjnej i, o ile jest to potrzebne, dalej oczyszczone zgodnie ze znanymi sposobami.

Związki o wzorze 1 mają właściwości zasadowe i w związku z tym mogą być przekształcone w aktywne terapeutyczne, nietoksyczne, kwasowe sole addycyjne, które tworzą się pod działaniem odpowiednich kwasów, takich jak kwasy nieorganiczne, jak kwas chlorowcowodorowy, na przykład chlorowodorowy, bromowodorowy i podobne, kwas siarkowy, kwas azotowy, kwas fosforowy i podobne, lub kwasy organiczne, takie jak kwas octowy, etanokarboksylowy, hydroksyoctowy, 2-hydroksyetanokarboksylowy, 2-ketoetanokarboksylowy, szczawiowy, malonowy,

bursztynowy, Z-etanodwukarboksylowy, E-etenodwukarboksylowy, hydroksyetanodwukarboksylowy, dwuhydroksyetanodwukarboksylowy, 2-hydroksy-1,2,3-propanotrójkarboksylowy, metanosulfonowy, etanosulfonowy, fenylosulfonowy, 4-metylofenylosulfonowy, cykloheksylosulfamidowy, 2-hydroksybenzoesowy, 4-amino-2-hydroksybenzoesowy i podobne kwasy. Na odwrót, sól można przekształcić w zasadę przez działanie substancją alkaliczną.

Niektóre związki wyjściowe stosowane w sposobie według wynalazku są związkami znanymi, a inne są nowe. Związki te mogą być wytwarzane zgodnie ze znanymi sposobami postępowania lub według metod analogicznych do znanych.

Związki wyjściowe o wzorze 4 mogą być dogodnie wytwarzane z pochodnej tiomocznika o wzorze 5, w którym P oznacza odpowiednią grupę ochronną, taką jak niższa grupa alkoksykarbonylowa, grupa o wzorze $\text{Ar}^2\text{-CH}_2\text{-O-CO-}$, grupa o wzorze $\text{Ar}^2\text{-CH}_2\text{-}$, w których to wzorach Ar^2 oznacza grupę fenylową, ewentualnie podstawioną najwyżej trzema podstawnikami, z których każdy wybrany jest niezależnie z grupy obejmującej atom chlorowca, grupę hydroksylową, nitrową, cyjanową, trifluorometylową, niższą grupę alkilową lub niższą grupę alkoksylową, niższą grupę alkilotio, grupę merkpto, grupę aminową, grupę mono- i di/niższą alkilo/aminową, grupę karboksylową, niższą grupę alkoksykarbonylową lub grupę /niższą alkilo/CO i podobne, w reakcji cyklodesulfuryzacji, a następnie eliminacji ochronnej grupy P z otrzymanego związku przejściowego. Eliminacji grupy ochronnej P ze związku o wzorze 5 można zazwyczaj dokonać według znanych metod, takich jak hydroliza w alkalicznym lub kwaśnym środowisku wodnym.

Związki przejściowe o wzorze 5 i związki wyjściowe do nich o wzorze 5, w którym R^2 oznacza atom wodoru, czyli związki o wzorze 8, można wytwarzać przez poddanie piperydyny o wzorze 6 lub o wzorze 9 reakcji z reagentem aromatycznym o wzorze 7 lub o wzorze 10. Reakcje te przedstawiają odpowiednio schematy 1 i 2 na rysunku.

Ze wzoru 1 wynika niezbicie, że związki wytwarzane sposobem według wynalazku mogą mieć kilka asymetrycznych atomów węgla zawartych w szkieletcie. Każde z tych centrów chiralności może istnieć w konfiguracji R i S, które to symbole R- i S- odpowiadają zasadom opisanym przez R. S. Cahn, C. Ingolda, i V. Preloga w Anger. Chem. Ed. Engl., 5, 385, 511 (1966).

Czyste izomery stereochemiczne związków o wzorze 1 można otrzymać przy użyciu znanych metod. Diastereoizomery mogą być oddzielone metodami fizycznymi, takimi jak krystalizacja rozdzielacza i chromatografii, na przykład przy przepływie przeciwpłądowym, a enancjomery mogą być oddzielone od siebie przez selektywną krystalizację ich soli diastereoizomerycznych z kwasami czynnymi optycznie.

Czyste postaci izomeryczne mogą być również otrzymane z odpowiednich czystych postaci izomerycznych odpowiednich związków wyjściowych, pod warunkiem, że reakcja będzie zachodziła stereospecyficznie.

Jest oczywiste, że racematy diastereoizomeryczne cis i trans mogą być dalej rozdzielone na ich izomery optyczne cis/+/ , cis/-/ , trans/+/ i trans/-/ sposobami znanymi znawcom.

Stereochemiczne postaci izomeryczne związków o wzorze 1 wytwarza się oczywiście sposobem według wynalazku.

Cenne właściwości antyhistaminowe związków o wzorze 1 udowodniono przeprowadzając następujące badania. Ochrona szczurów przez śmiercią wywołaną związkiem 48/80.

Związek 48/80, mieszanina oligomerów otrzymana przez kondensację 4-metoksy-N-metylofenyloetyloaminy z formaldehydem, został opisany jako silny środek wyzwalający histaminę [Int. Arch. Allergy, 13, 336 /1958/]. Ochrona przed związkiem 48/80, wywołującym śmiertelną niewydolność krążenia, wydaje się być prostym sposobem oceny jakościowej aktywności antyhistaminowej badanych związków. W doświadczeniu użyto szczurów płci męskiej wsobnego szczepu Wistar o wadze 240–260 g. Po całonocnym głodzeniu, szczury przeniesiono do kondycjonowanego laboratorium (temperatura $21 \pm 1^\circ\text{C}$, wilgotność względna = $65 \pm 5\%$). Szczurom podawano podskórnie lub doustnie badany związek albo jego roztwór /0,9% roztwór NaCl/. Po upływie 1 godziny po podaniu badanego związku szczurom wstrzykiwano dożylnie związek 48/80, świeżo rozpuszczony w wodzie, w dawce 0,5 mg/kg [0,2 ml/100 g wagi ciała]. W doświadczeniach kontrolnych, w których 250 zwierzętom podano rozpuszczalnik, a następnie wstrzyknięto standardową dawkę związku 48/80, nie więcej niż 2,8% zwierząt przeżyło dłużej niż 4 godziny. Przeżycie ponad 4 godziny uznano za bezpieczne kryterium skuteczności ochronnej stosowanego leku.

Wartości ED_{50} związków o wzorze 1 zestawiono w pierwszej kolumnie tabeli 1. ED_{50} są wartościami w mg/kg wagi ciała, przy których badany związek zabezpiecza 50% badanych zwierząt przed śmiercią wywołaną związkiem 48/80.

Związki o wzorze 1 i ich dopuszczalne farmakologicznie kwasowe sole addycyjne są również silnymi antagonistami serotoniny. Siła badanego związku jako antagonisty serotoniny jest widoczna z wyników otrzymanych w niżej opisanych badaniach, w których oceniano aktywność związków jako antagonistów serotoniny.

Aktywność antagonistyczna wobec wpływów serotoniny w badaniu uszkodzenia żołądka.

A. Uszkodzenia wywołane związkiem 48/80. Związek 48/80, mieszanina oligomerów otrzymana przez kondensację 4-metoksy-N-metylofenyloetyloaminy z formaldehydem, jest silnym środkiem uwalniającym aminy naczyniowo-czynne z zasobów endogennych, takich jak histamina i serotonina. Szczury zaszczepione związkiem 48/80 wykazywały zgodnie zmiany przepływu krwi w różnych strefach naczyniowych: sinica uszu i kończyn dominują w ciągu pięciu minut po wstrzyknięciu związku. Szczury giną z powodu szoku w ciągu 30 minut. Szoku, w następstwie którego następuje śmierć, można uniknąć, o ile szczurom poda się uprzednio klasycznego antagonistę H1.

Jednak stymulujące działanie na wydzielanie żołądkowe nie zostaje stłumione, a więc szczury traktowane związkiem 48/80 i chronione przed szokiem antagonistą H1, mogą wykazywać wszystkie znamiona intensywnego działania gruczołu żołądkowego: całkowita autopsja wykazuje rozdęcie żołądków z nieprawidłowymi zawartościami i szorstkie, jasno-czerwone ogniska na całej śluzówce, odpowiadające obszarom rozszczepionych gruczołów. Wiele znanych antagonistów serotoniny, takich jak metysegid, cyproheptadyna, cynanseryna, mianseryna, pipamperon, spiperon, pirotifien i meterglina zapobiega całkowicie sinicy uszu i kończyn, jak również uszkodzeniom gruczołowego obszaru żołądka i nienormalnemu rozdęciu żołądka.

B. Sposób. Szczurom płci męskiej, wsobnego szczepu Wistar o wadze 220–250 g, głodzonym przez noc przy dostępie do wody, podano doustnie badane związki w postaci roztworu lub zawiesiny w środowisku wodnym. Szczur kontrolny i szczur „pusty” otrzymały badany związek. Po upływie godziny wszystkim szczurom podawano podskórnie 5-[4-/difenylometylo/-1-piperazy-nylometylo]-1-metylo-1H-benzimidazolo-2-metanol w dawce 2,5 mg/kg. Po dwóch godzinach po doustnym lub podskórnym podaniu badanego związku wstrzyknięto dożylnie wszystkim szczurom [dawka 1 mg/kg/związek 48/80 świeżo rozpuszczony w wodzie w stężeniu 0,25 mg/ml], z wyjątkiem szczurów „pustych”.

Po 4 godzinach od dożylnego podania związku 48/80 szczury podano dekapitacji i usunięto żołądki. Żołądki badano kolejno na rozdęcie i zawartość (krew, płyn, pożywienie) i starannie przepłukano. Uszkodzenia makroskopowe zanotowano w skali od 0 do + + +, przy czym 0 odpowiada całkowitej nieobecności widocznych uszkodzeń, a najwyższe oznaczenie odpowiada czerwonym, szorstkim wykwitom pokrywającym więcej niż połowę obszaru gruczołowego.

Druga kolumna w tabeli 1 podaje ilość związków o wzorze 1, które w podanych dawkach w mg/kg wagi ciała zapewniają, że u 50% badanych szczurów wartość ED_{50} zarówno rozdęcie żołądka, jak również uszkodzenia obszaru gruczołowego żołądka, zupełnie nie występują.

Związki zestawione w tabeli 1 nie są podane w celu ograniczenia wynalazku tylko do sposobu wytwarzania tych związków, ale jedynie w celu zilustrowania aktywności farmakologicznych wszystkich związków objętych wzorem 1.

Tabela 1

Numer związku	Kolumna 1	Kolumna 2
	związek 48/80, badanie śmiertelności u szczurów ED_{50} w mg/kg wagi ciała	badanie uszkodzenia żołądka ED_{50} w mg/kg wagi ciała
1	2	3
2	0,63	—
7	0,02	0,31
10	0,04	—
12	0,31	—

od. tab. 1

1	2	3
15	0,04	0,31
16	0,08	—
17	0,02	0,16
18	0,02	0,04
19	0,31	—
20	0,16	—
21	0,16	0,31
23	0,08	—
24	0,31	—
25	0,31	0,63
26	0,02	—
27	0,04	—
28	0,08	0,02
29	0,63	0,63
31	0,08	0,63
32	0,63	—
33	0,16	—
35	0,31	—
37	0,08	0,08
43	0,31	—
48	0,08	0,63
49	0,04	0,63
50	0,08	—
52	1,25	0,63
53	0,31	—
56	0,01	—
57	0,005	—
58	0,02	0,04
62	0,16	0,63
66	0,31	—
67	0,63	—
72	0,08	0,63
73	0,63	—
74	0,08	—
75	0,08	0,08
76	0,16	—
77	0,16	—
78	0,16	—
79	0,02	0,04
81	0,04	0,31
82	0,16	—
84	0,16	0,63
85	0,08	0,04
86	0,31	1,25
87	0,31	0,63
90	0,04	0,31
91	0,08	—
92	0,63	—
94	0,08	0,08
98	0,16	0,16
100	0,31	0,63
101	0,31	—
102	0,16	1,25
103	0,08	0,63
104	0,16	—
105	0,16	—
106	0,63	—

W związku z ich właściwościami antyhistaminowymi i antagonistycznymi wobec serotoniny związki o wzorze 1 i ich kwasowe sole addycyjne są bardzo użyteczne w leczeniu chorób alergicznych, takich jak uczuleniowy nieżyt śluzówki nosa, uczuleniowe zapalenie spojówek, przewlekła pokrzywka, astma uczuleniowa i podobne.

W związku z ich użytecznymi właściwościami farmakologicznymi omawiane związki przygotowuje się w różnych postaciach farmaceutycznych nadających się do podawania. W celu otrzymania preparatów farmaceutycznych o wzorze 1 wytwarzanych sposobem według wynalazku skuteczną farmaceutycznie ilość określonego związku w postaci zasady lub kwasowej soli addycyjnej jako składnika

aktywnego miesza się dokładnie z dopuszczalnym farmaceutycznie nośnikiem, który to nośnik może mieć różnorodną postać, w zależności od postaci preparatu do podawania, jaką zamierza się otrzymać. Takie preparaty farmaceutyczne mają korzystnie jednostkowe postacie dawkowania, odpowiednie do podawania doustnego, doodbytniczego lub pozajelitowego. Na przykład, przy wytwarzaniu preparatów do podawania doustnego można stosować dowolną, zwykle stosowaną substancję nośnikową, taką jak woda, glikole, alkohole i podobne w przypadku takich preparatów jak ciecze doustne, na przykład zawiesiny, syropy, eliksiry i roztwory. Nośniki stałe, takie jak skrobie, cukry, kaolin, spoiwa, smary, środki dezintegrujące i podobne stosuje się do wytwarzania proszków, pigułek, kapsułek i tabletek. Ze względu na łatwość podawania najkorzystniejszymi jednostkowymi postaciami dawkowania są tabletki i kapsułki, w skład których niezbędnie wchodzi stałe nośniki farmaceutyczne.

Do preparatów pozajelitowych jako zwykły nośnik stosuje się jałową wodę, co najmniej w większej części, chociaż można również dodać innych składników, na przykład w celu nadania rozpuszczalności. Roztwory do wstrzykiwania można na przykład wytwarzać z użyciem takich nośników, jak roztwór solanki, roztwór glukozy lub mieszanina roztworu solanki i glukozy. Zawiesiny do wstrzykiwania można również wytwarzać z użyciem odpowiednich, ciekłych nośników, środków suspendujących i podobnych. Kwasowe sole addycyjne związków o wzorze 1 ze względu na ich lepszą rozpuszczalność w wodzie w porównaniu z odpowiednimi postaciami zasadowymi związków są oczywiście bardziej przydatne przy wytwarzaniu preparatów wodnych.

Szczególnie korzystne jest przygotowywanie omawianych preparatów farmaceutycznych w postaci dawek jednostkowych do łatwego zażywania w jednakowej ilości. Określenie jednostkowa dawka, określa oddzielną fizycznie porcję, odpowiednią jako jednorazowa dawka, która zawiera określoną uprzednio ilość składnika aktywnego obliczoną tak, żeby dawała pożądany efekt terapeutyczny w połączeniu z odpowiednim nośnikiem farmaceutycznym. Przykładami takich dawek jednostkowych są tabletki (w tym tabletki z rdzeniem i powlekane), kapsułki, pigułki, pakietki proszku, opłatki, roztwory lub zawiesiny do wstrzykiwania, ciecze do podawania łyżeczką do herbaty lub łyżką stołową i podobne oraz ich wybrane wielokrotności.

Środki farmaceutyczne zawierające jako substancję czynną związek o wzorze 1, jego sole lub izomery stosuje się do leczenia zwierząt ciepłokrwistych, cierpiących z powodu chorób uczuleniowych. Odpowiednia dawka dzienna waha się w zakresie 0,1–100 mg, korzystnie 1–50 mg.

Następujące przykłady ilustrują sposób według wynalazku. O ile nie zaznaczono inaczej, wszystkie części są wagowe. Przykłady I–XII ilustrują sposób wytwarzania związków przejściowych, a przykład XIII ilustruje sposób według wynalazku.

Przykład I. Do mieszanego i ogrzewanego (temperatura 60°C) roztworu 41,3 części 1H-benzimidazolo-2-aminy w 162 częściach N,N-dwumetyloformamidu (DMF) dodano porcjami, w ciągu 40 minut, 12 części 60% zawiesiny wodoru sodu. Po zakończeniu, mieszanie w temperaturze 60°C kontynuowano 30 minut. Po ochłodzeniu do temperatury 40°C dodano kroplami, w ciągu 25 minut, roztwór 50 części 1-/chlorometylo/-3-fluorobenzenu w 9 częściach DMF i 36 częściach metylobenzenu. Po zakończeniu dodawania, całość mieszano 1,50 godziny w temperaturze 50–65°C. Mieszaninę reakcyjną ochłodzono i dodano wodę. Stały produkt odsączono i krystalizowano z mieszaniny eteru izopropylowego, tetrahydrofuranu i metanolu. Produkt odsączono i rekrytalizowano z metylobenzenu otrzymując 34,8 części 1-[3-fluorofenylo/metylo]-1H-benzimidazolo-2-aminy o temperaturze topnienia 188,1°C/1/.

W podobny sposób otrzymano również: 2-chloro-1-/4-fluorofenylometylo/-1H-benzimidazol /2/.

Przykład II. Mieszaninę 20 części 1-[3-fluorofenylo/metylo]-1H-benzimidazolo-2-aminy, 495 części metylobenzenu i 1 części kwasu 4-metylofenylosulfonowego mieszano i ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 1,50 godziny, w atmosferze azotu i stosując oddzielacz wody. Następnie dodano kroplami roztwór 15,4 części 4-keto-1-piperydynokarboksylanu etylu w 45 częściach metylobenzenu i mieszanie w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną kontynuowano 23 godziny. Mieszaninę ochłodzono, przesączono i przesącz odparowano. Do oleistej pozostałości dodano 120 części metanolu. Po ochłodzeniu do temperatury 3°C dodano porcjami 3,04 części borowodoru sodu. Po zakończeniu, całość mieszano 2,15 godzin w temperaturze 18°C przez 65,40 godzin, w temperaturze pokojowej. Pozostałą mieszaninę rozcieńczono wodą i produkt

ekstrahowano trichlorometanem. Ekstrakt wysuszono, przesączono i odparowano otrzymując 17,2 części (60%) 4-/[1-/[3-fluorofenylo/metylo]-1H-benzimidazol-1-ilo]amino/-1-piperydynokarboksyłanu etylu o temperaturze topnienia 184,6°C /3/.

Przykład III. Do mieszaney i chłodzonej mieszaniny 4 części wodorotlenku sodu w 60 częściach wody dodano kolejno 7,9 części dwusiarczku węgla i 17,2 części 4-amino-1-piperydynokarboksyłanu etylu w temperaturze poniżej 10°C. Mieszanie kontynuowano 30 minut w tej temperaturze. Następnie dodano kroplami 10,9 części chloromrówczanu etylu (podczas egzotermicznej reakcji temperatura wzrasta do około 35°C). Po zakończeniu, mieszanie kontynuowano 2 godziny w temperaturze 60°C. Mieszaninę reakcyjną ochłodzono i produkt ekstrahowano metylobenzenem. Ekstrakt wysuszono, przesączono i odparowano otrzymując 22 części (100%) 4-izotiocyjaniano-1-piperydynokarboksyłanu etylu /4/.

Przykład IV. Mieszaninę 90 części 4-chloro-3-nitropirydyny, 71 części 4-fluorofenyloaminy, 63 części węglanu sodu i 900 części N,N-dimetyloacetamidu (DMA) mieszano 1 godzinę w temperaturze 50°C. Dodano wodę i produkt ekstrahowano 4-metylo-2-pentanonem. Ekstrakt wysuszono, odsączono i odparowano. Pozostałość krystalizowano z acetonitrylu. Produkt odsączono i wysuszono, otrzymując 106 części (75%) N-/[4-fluorofenylo/metylo]-3-nitro-4-pirydynoaminy o temperaturze topnienia 136,8°C /5/.

W podobny sposób otrzymano również:

N³-/[4-fluorofenylo/metylo]-2,3-pirydynodiaminę /6/; 1-tlenek N-/[4-fluorofenylo/metylo]-4-nitro-3-pirydynoaminy /7/; N-/2-nitrofenylo/-2-furylometyloaminę, temperatura topnienia 85,6°C /8/; N-/3-nitro-2-pirydynylo/-2-pirydynometyloaminę, temperatura topnienia 113,6°C /9/; 2-nitro-N-/2-tienylometylo/fenyloaminę /10/; 3-nitro-N-/2-tienylometylo/-2-pirydynoaminę, temperatura topnienia 100°C /11/; 4-fluoro-N-/4-metoksy-2-nitrofenylo/fenyloaminy /12/; 4-fluoro-N-/4-metylo-2-nitrofenylo/fenyloaminy /13/; 2,6-difluoro-N-/2-nitrofenylo/fenyloaminy /14/ i 4-fluoro-N-/5-metoksy-2-nitrofenylo/fenyloaminy /15/.

Przykład V. Do mieszanego i chłodzonego /0°C/ roztworu 8,7 części 1-tlenku N-/[4-fluorofenylo/metylo]-4-nitro-3-pirydynoaminy i 150 części trichlorometanu dodano kroplami roztwór 10,2 części trójchlorku fosforu w 75 częściach trichlorometanu. Po zakończeniu, pozwolono mieszaninie osiągnąć temperaturę pokojową i mieszanie kontynuowano 1 godzinę w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę reakcyjną ochłodzono i odparowano rozpuszczalnik. Pozostałość mieszano z trichlorometanem. Produkt odsączono i wysuszono otrzymując 9 części monochlorowodoru N-/[4-fluorofenylo/metylo]-4-nitro-3-pirydynoaminy /16/.

Przykład VI. Mieszaninę 125 części 3-nitro-N-/2-tienylometylo/-2-pirydynoaminy i 560 części metanolu nasyconego amoniakiem uwodorniono pod ciśnieniem atmosferycznym, w temperaturze pokojowej, w obecności 10 części 5% platyny na węglu użytej jako katalizator. Po pobraniu obliczonej ilości wodoru, katalizator odsączono i przesącz odparowano. Pozostałość mieszano przez noc w eterze etylowym. Produkt odsączono i wysuszono w próżni, w temperaturze 40°C, otrzymując 77 części (70,8%) N²-/2-tienylometylo/-2,3-pirydynodiaminy o temperaturze topnienia 92,1°C (17).

W podobny sposób otrzymano również: N⁴-/[4-fluorofenylo/metylo]-3,4-pirydynodiaminę, temperatura topnienia 163,7°C /18/, N-/2-furylometylo/-1,2-fenyloaminy /19/, jednochlorowodorek N³-/[4-fluorofenylo/metylo]-3,4-pirydynodiaminy, temperatura topnienia 208,9°C /20/; N²-/2-pirydynylometylo/-2,3-pirydynodiaminę, temperatura topnienia 134,9°C /21/, N²-/-furylometylo/-2,3-pirydynodiaminę /22/, N¹-/2-tienylometylo/-1,2-fenyloaminy /23/, N¹-/[4-fluorofenylo/metylo]-4-metoksy-1,2-fenyloaminy /24/, N¹-/[4-fluorofenylo/metylo]-4-metoksy-1,2-fenyloaminy /25/, N¹-/[2,6-difluorofenylo/metylo]-1,2-fenyloaminy /26/ i N²-/[4-fluorofenylo/metylo]-4-metoksy-1,2-fenyloaminy /27/.

Przykład VII. Mieszaninę 54 części 4-izotiocyjaniano-1-piperydynokarboksyłanu etylu, 48 części N²-/2-furylometylo/-2,3-pirydynodiaminy i 450 części tetrahydrofuranu mieszano i ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez noc. Mieszaninę reakcyjną odparowano i pozostałość krystalizowano z mieszaniny 2-propanonu i eteru izopropylowego. Produkt odsączono i wysuszono otrzymując 76 części (75%) 4-/[2-/[2-furylometylo/amino]-3-pirydynylo] aminotiosometylo/amino]-1-piperydynokarboksyłanu etylu o temperaturze topnienia 132,7°C /28/.

Stosując takie samo postępowanie i używając równoważnych ilości odpowiednich związków wyjściowych otrzymano również związki o wzorze 11, zestawione w tabeli 2.

Tabela 2
Związki o wzorze 11

Numer związku	R ^{2-a}	Temperatura topnienia w °C
29	2-[2-furylometylo/amino]fenyl	—
30	3-[[4-fluorofenylo/metylo]amino]-2-pirydynyl	—
31	4-[[4-fluorofenylo/metylo]amino]-3-pirydynyl	166
32	3-[[4-fluorofenylo/metylo]amino]-4-pirydynyl	—
33	2-[2-pirydynylometylo/amino]-3-pirydynyl	—
34	2-[2-tienylometylo/amino]fenyl	—
35	2-[2-tienylometylo/amino]-3-pirydynyl	—
36	2-[[4-metoksyfenylo/metylo]amino]-fenyl	—
37	2-[[4-fluorofenylo/metylo]amino]-5-metylofenyl	—
38	2-[[2,6-difluorofenylo/metylo]amino]-fenyl	—
39	2-[[4-fluorofenylo/metylo]amino]-4-metoksyfenyl	—
40	2-[[4-fluorofenylo/metylo]amino]-5-metoksyfenyl	—

Przykład VIII. Mieszaninę 28 części 4-[[2-aminofenylo/aminotioksometylo]amino]-1-piperydynokarboksylanu etylu, 112 części jodometanu i 240 części etanolu mieszano i ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną 8 godzin. Mieszaninę reakcyjną odparowano i pozostałość rozpuszczono w wodzie. Całość zalkalizowano wodorotlenkiem amonu i produkt ekstrahowano dichlorometanem. Ekstrakt wysuszono, odsączono i odparowano. Pozostałość krystalizowano z mieszaniny 2-propanolu i eteru izopropylowego. Produkt odsączono i wysuszono otrzymując 7 części (28%) 4-/1H-benzimidazol-2-ilo-amino/-1-piperydynokarboksylanu etylu (41).

Przykład IX. Mieszaninę 74 części 4-[[2-[2-furylometylo/amino]-3-pirydynylo] amino-tioksometylo/-amino]-1-piperydynokarboksylanu etylu, 96 części tlenku rtęciowego /III/, 0,1 części siarki i 800 części etanolu mieszano i 3 godziny ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę reakcyjną przesączono przez Hyflo i przesącz odparowano. Pozostałość krystalizowano z acetonitrylu otrzymując 52,5 części (79%) 4-[[3-/2-furylo-metylo/-3H-imidazo-[4,5-b]pirydyn-2-ylo]amino]-1-piperydynokarboksylan etylu o temperaturze topnienia 149,2°C (42).

W podobny sposób otrzymano również związki o wzorze 12 zestawione w tabeli 3.

Tabela 3
Związki o wzorze 12

Numer związku	R ^{2-a}	Temperatura topnienia °C
43	1-[4-fluorofenylo/ ylo]-1H-imida- zo[4,5-b]pirydyn-2-ylo	212,5
44	1-/2-furylometylo/-1H-benzimidazol-2-ilo	135,8
45	1-[4-fluorofenylo/metylo]-1H-imidazo- [4,5-c] pirydyn-2-ylo*	—
46	3-[4-fluorofenylo/metylo]-3H-imidazo- [4,5-c] pirydyn-2-ylo*	168,6
47	3-/2-pirydynylometylo/-3H-imidazo-[4,5-b] pirydyn-2-ylo	141,3
48	1-/2-tienylometylo/-1H-benzimidazol-2-ilo	142,7
49	3-/2-tienylometylo/-3H-imidazo[4,5-b]- pirydyn-2-ylo	—
50	1-[4-metoksyfenylo/metylo]-1H-benzimida- zol-2-ilo	157,1
51	1-[4-fluorofenylo/metylo]-5-metylo-1H- benzimidazol-2-ilo	202,0

52	1-[/2,6-difluorofenyl/metylo]-1H-benzimidazol-2-ilo	140,0
53	1-[/4-fluorofenyl/metylo]-6-metoksy-1H-benzimidazol-2-ilo	—
54	1-[/4-fluorofenyl/metylo]-5-metoksy-1H-benzimidazol-2-ilo	—

* jednowodnian dichlorowodorku

Przykład X. Mieszaninę 57,5 części 4-/1H-benzimidazol-2-iloamino/-1-piperydynokarboksylationu etylu, 33 części chlorowodorku 2-/chlorometylo/pirydyny, 43 części węglanu sodu, 0,1 części jodku potasu i 630 części DMF mieszano i ogrzewano przez noc w temperaturze 70°C. Mieszaninę reakcyjną ochłodzono i wylano do wody. Produkt ekstrahowano 4-metylo-2-pentanone. Ekstrakt wysuszono, odsączono i odparowano. Pozostałość oczyszczono na kolumnie chromatograficznej z żelom krzemionkowym, stosując jako eluent mieszaninę trichlorometanu z etanolem (objętościowo 96:4). Czyste frakcje zebrano i eluent odparowano. Pozostałość krystalizowano z 4-metylo-2-pentanonu, otrzymując 30 części (40%) 4-/1-[/2-pirydynylo/metylo]-1H-benzimidazol-2-ilo} amino/-1-piperydynokarboksylationu etylu o temperaturze topnienia 161,5°C /55/.

Stosując takie samo postępowanie i używając równoważnych ilości odpowiednich związków wyjściowych otrzymano również związki o wzorze 13 zestawione w tabeli 4.

Tabela 4

Wzór 13

Numer	R ^{1-a}	R ²	Temperatura topnienia °C
56	/3-pirydynyl/	H	191,4
57	/4-tiazolil/	H	156,2
58	/4-fluorofenyl/	CH ₃	—
59	/3,4-dimetylofenyl/	H	—
60	/3-chlorofenyl/	H	—
61	/2-metylofenyl/	H	—
62	/3-metylofenyl/	H	—
63	/2-jodofenyl/	H	—
64	/2-bromo-4-fluorofenyl/	H	—
65	/4-fluorofenyl/	H	180,8

Przykład XI. Mieszaninę 30 części 4-/1-[/2-pirydynylo/metylo]-1H-benzimidazol-2-ilo} amino/-1-piperydynokarboksylationu etylu i 300 części 48% roztworu kwasu bromowodorowego w wodzie mieszano i ogrzewano 3 godziny w temperaturze 80°C. Mieszaninę reakcyjną odparowano, a pozostałość krystalizowano z metanolu. Otrzymano 41 części tribromowodorku N-/4-pirydynylo/-1-[/2-pirydynylo/metylo]-1H-benzimidazolo-2-aminy o temperaturze topnienia 295,9°C /66/.

Stosując takie samo postępowanie i używając równoważnych ilości odpowiednich związków wyjściowych otrzymano również związki o wzorze 14 zestawione w tabeli 5.

Tabela 5

wzór 14

Numer związku	R ^{1-a}	A ¹ = A ² - A ³ = A ⁴	zasada lub sól	Temperatura topnienia °C
67	3-fluorofenyl	CH = CH - CH = CH	zasada	218,4
68	3-pirydynyl	CH = CH - CH = CH	3HBr	+ 260
69	4-fluorofenyl	CH = CH - CH = N	2HBr	+ 300,6
70	4-fluorofenyl	CH = CH - N = CH	2HBr	279,4
71	2-pirydynyl	N = CH - CH = CH	3HBr	265,5
72	4-fluorofenyl	CH = N - CH = CH	2HBr · H ₂ O	291,6
73	4-tiazolil	CH = CH - CH = CH	2HBr · H ₂ O	223,5

74	3-chlorofenyl	CH = CH-CH = CH	2HBr	262,2
75	2-metylofenyl	CH = CH-CH = CH	2HBr	—
76	3-metylofenyl	CH = CH-CH = CH	2HBr	—
77	2-bromo-4-fluoro-fenyl	CH = CH-CH = CH	2HBr	—
78	2-jodofenyl	CH = CH-CH = CH	3HBr·H ₂ O	265,2
79	4-fluorofenyl	CH = CH-CH = CH	2HBr	290,2
80	2,6-difluorofenyl	CH = CH-CH = CH	2HBr	295,5

Przykład XII. Mieszaninę 50 części 4-[[3-/2-furylometylo/-3H-imidazo[4,5-b]pirydyn-2-ylo]amino]-1-piperydynokarboksylanu etylu, 50 części wodorotlenku potasu, 400 części 2-propanolu i 20 kropli wody mieszano i ogrzewano około 5 godzin w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę reakcyjną odparowano i do pozostałości dodano wodę. Produkt ekstrahowano dwukrotnie 4-metylo-2-pentanonem. Połączone ekstrakty wysuszone, odsączone i odparowano. Stałą pozostałość mieszano w eterze etylowym. Produkt przesączono i wysuszone otrzymując 34 części (85%) 3-/2-furylometylo/-N-/4-piperydynylo/-3H-imidazo[4,5-b]-pirydyn-2-aminy o temperaturze topnienia 159,0°C /81/.

Stosując takie samo postępowanie i używając równoważnych ilości odpowiednich związków wyjściowych otrzymano również: 1-/2-furylometylo/-N-/1-piperydynylo/-1H-benzimidazolo-2-aminę, temperatura topnienia 211,0°C /82/, N-/4-piperydynylo/-1-/2-tienylometylo/-1H-benzimidazolo-2-aminę /83/, N-/4-piperydynylo/-3-/2-tienylometylo/-3H-imidazo[4,5-b]-pirydyno-2-aminę, temperatura topnienia 189,6–193,5°C /84/, 1-[/4-metoksyfenylo/metylo]-N-/4-piperydynylo/-1H-benzimidazolo-2-aminę, temperatura topnienia 178,1°C /85/, jednowodzian dichlorowodoru 1-[/4-fluorofenylo/metylo]-N-/4-piperydynylo/-1H-benzimidazolo-2-aminy, temperatura topnienia 222,2°C /86/, 1-[/4-fluorofenylo/metylo]-5-metoksy-N-/4-piperydynylo/-1H-benzimidazolo-2-aminę /87/, 1-[/4-fluorofenylo/metylo]-6-metoksy-N-/4-piperydynylo/-1H-benzimidazolo-2-aminę /88/ i 1-[/4-fluorofenylo/metylo]-5-metylo-N-/4-piperydynylo/-1H-benzimidazolo-2-aminę /89/.

Przykład XIII. Mieszaninę 3,4 części monochlorowodoru 5-/chlorometylo/-4-metylo-1H-imidazolu, 6 części 1-/2-furylometylo/-N-/4-piperydynylo/-1H-benzimidazolo-2-aminy, 4,25 części węglanu sodu i 135 części N,N-dimetyloformamidu mieszano i ogrzewano 3 godziny w temperaturze 70°C. Mieszaninę reakcyjną wylano do wody i produkt ekstrahowano trichlorometanem. Ekstrakt wysuszone, odsączone i odparowano. Pozostałość krystalizowano z mieszaniny acetonitrylu i metanolu otrzymując 4,7 części (60,2%) 1-/2-furylo-metylo/-N-{1-[/4-metylo-1H-imidazol-5-ilo/metylo]-4-piperydynylo}-1H-benzimidazolo-2-aminy o temperaturze topnienia 242,1°C (związek 1).

W podobny sposób otrzymano również: jednowodzian N-[1-/1H-benzimidazol-2-ilometylo/-4-piperydynylo]-1-[/4-fluorofenylo/metylo]-1H-benzimidazolo-2-aminy o temperaturze topnienia 144,7°C (związek 2), 1-[/4-fluorofenylo/metylo]-N-{1-/4-fluorofenylo/metylo}-1H-benzimidazol-2-ilometylo}-4-piperydynylo-1H-benzimidazolo-2-aminę o temperaturze topnienia 183,4°C (związek 3), półwodzian 1-[/4-fluorofenylo/metylo]-N-[1'-/1-metylo-4-nitro-1H-imidazol-5-ilo/-/1,4'-bipiperydyny-4-ylo/-]1H-benzimidazolo-2-aminy o temperaturze topnienia 147,7°C (związek 4), 1-[/4-fluorofenylo/metylo]-N-[1'-/1-metylo-4-nitro-1H-imidazol-5-ilo/-1,3'-bipiperydyny-4-ylo]-1H-benzimidazolo-2-aminę o temperaturze topnienia 159,3°C (związek 5), 1-[/4-fluorofenylo/metylo]-N-/1-{2-[/1-fenylo-1H-tetrazol-5-ilo/amino]etylo}-4-piperydynylo/-1H-benzimidazolo-2-aminę o temperaturze topnienia 171,3°C (związek 6), 1-[/4-fluorofenylo/-metylo]-N-{1-[/4-metylo-1H-imidazol-5-ilo/metylo]-4-piperydynylo}-1H-benzimidazolo-2-aminę o temperaturze topnienia 228,3°C (związek 7), 1-[/4-fluorofenylo/metylo]-N-{1-[2-/4-metylo-5-tiazolilo/etylo]-4-piperydynylo}-1H-benzimidazolo-2-aminę o temperaturze topnienia 153,5°C (związek 8), 1-[/2-furylo/metylo]-N-{1-[2-/4-metylo-5-tiazolilo/etylo]-4-piperydynylo}-1H-benzimidazolo-2-aminę o temperaturze topnienia 172,1°C (związek 9) i /E/-etenodikarboksylan /2:5/ N-/1-{2-[/1-etylo-1H-tetrazol-5-ilo/oksy]-etylo}-4-piperydynylo/-1-[/4-fluorofenylo/metylo]-1H-benzimidazolo-2-aminy o temperaturze topnienia 193,4°C (związek 10).

Według sposobu postępowania opisanego w przykładzie XIII i stosując odpowiednie związki wyjściowe otrzymano również następujące związki: 3-[/4-fluorofenylo/metylo]-N-/1-{2-[/1-metylo-4-nitro-1H-imidazol-5-ilo/amino]etylo}-4-piperydynylo/-3H-imidazo[4,5-b]pirydyno-2-ami-

na, temperatura topnienia 198°C (związek 11), 1-[4-fluorofenylo/metylo]-N-/1-{2-[1-metylo-4-nitro-1H-imidazol-5-ilo/amino]etylo}-4-pirydynylo/-1H-benzimidazolo-2-amina, temperatura topnienia 200°C (związek 12), 3-[4-fluorofenylo/metylo]-N-/1-{3-[2-tiazolilo/amino]-propylo}-4-pirydynylo/-3H-imidazo[4,5-b]pirydyno-2-amina, temperatura topnienia 170°C (związek 13), trójchlorowodorek 1-[3,4-dimetylofenylo/metylo]-N-/1-{2-[2-tiazolilo/amino]etylo}-4-pirydynylo/-1H-benzimidazolo-2-aminy, temperatura topnienia 229°C (związek 14), 1-[4-fluorofenylo/metylo]-N-/1-{2-[5-metylo-1,3,4-tiadiazol-2-ilo/amino]etylo}-4-pirydynylo/-1H-benzimidazolo-2-amina, temperatura topnienia 191°C (związek 15), jednowodzian trójchlorowodoru 1-fenylo-N-{1-[2-/2-tiazoliloamino/etylo]-4-pirydynylo}-1H-benzimidazolo-2-aminy, temperatura topnienia 240°C (związek 45), N-{1-[2-/2-tiazoliloamino/etylo]-4-pirydynylo}-1H-benzimidazolo-2-amina, temperatura topnienia 244°C (związek 46), cis-N-{1-[2-/2-tiazoliloamino/etylo]-3-metylo-4-pirydynylo}-1-/2-tienylometylo/-1H-benzimidazolo-2-amina, temperatura topnienia 105°C (związek 47), 1-[2-furanylo/metylo]-N-{1-[2-/2-tiazoliloamino/etylo]-4-pirydynylo}-1H-benzimidazolo-2-amina, temperatura topnienia 153°C (związek 48), szczawian /2:5/ N-{1-[2-/2-tiazoliloamino/etylo]-4-pirydynylo}-1-/4-tiazolilometylo/-1H-benzimidazolo-2-aminy, temperatura topnienia 201°C (związek 49), 1-[4-fluorofenylo/metylo]-N-/1-{2-[metylo/2-tiazolilo/amino]etylo}-4-pirydynylo-1H-benzimidazolo-2-amina, temperatura topnienia 143°C (związek 50), N-{1-[2-/2-benzotiazoliloksy/etylo]-4-pirydynylo}-1-[4-fluorofenylo/metylo]-1H-benzimidazolo-2-amina, temperatura topnienia 147,0°C (związek 67), N-{1[2-/1-[4-fluorofenylo/metylo]-1H-benzimidazol-2-ilo} oksy /-etylo]-4-pirydynylo}-1-[2-furanylo/-metylo]-1H-benzimidazolo-2-amina, temperatura topnienia 181,5°C (związek 68), 1-[4-fluorofenylo/metylo]-N-{1-[2-/1-[4-fluorofenylo/metylo]-1H-benzimidazol-2-ilo} oksy/etylo]-4-pirydynylo}-1H-benzimidazolo-2-amina, temperatura topnienia 153°C (związek 69), /E/-etenodikarboksylan /1:2/ N-{1-[2-/2-benzotiazoliloksy/etylo]-4-pirydynylo}-1-[2-furanylo/metylo]-1H-benzimidazolo-2-aminy, temperatura topnienia 165,5°C (związek 70), 1-[2-furanylo/-metylo]-N-{1-[2-/2-tiazoliloksy/etylo]-4-pirydynylo}-1H-benzimidazolo-2-amina, temperatura topnienia 136°C (związek 71), 1-[4-fluorofenylo/metylo]-N-{1-[2-/2-tiazoliloksy/etylo]-4-pirydynylo}-1H-benzimidazolo-2-amina, temperatura topnienia 156°C (związek 72), N-/1-{2-[2-benzoksazolilo/tio]etylo}-4-pirydynylo/-1-[4-fluorofenylo/metylo]-1H-benzimidazolo-2-amina, temperatura topnienia 174°C (związek 73), N-/1-{2-[1-etylo-1H-tetrazol-5-ilo/tio]etylo}-4-pirydynylo/-1-[4-fluorofenylo/-metylo]-1H-benzimidazolo-2-amina o temperaturze topnienia 155,9°C (związek 74) i 1-[4-fluorofenylo/metylo]-N-/1-{2-[/-metylo-1H-imidazol-2-ilo/-tio]etylo}-4-pirydynylo/-1H-benzimidazolo-2-amina o temperaturze topnienia 150,2°C (związek 75).

Postępując podobnie i stosując odpowiednie związki wyjściowe otrzymano również następujące związki: N-{2-[4-/1-[4-fluorofenylo/metylo]-1H-benzimidazol-2-ilo]amino/-1-pirydynylo]etylo}-1H-indolo-2-karbonamid, temperatura topnienia 232°C (związek 76), N-{2-[4-/1-[4-fluorofenylo/metylo]-1H-benzimidazol-2-ilo} amino/-1-pirydynylo]etylo}-1H-indolo-3-acetamid, temperatura topnienia 194°C (związek 77), N-{2-[4-/1-[4-fluorofenylo/metylo]-1H-benzimidazol-2-ilo]-amino/-1-pirydynylo]etylo}-1-metylo-1H-indolo-2-karbonamid, temperatura topnienia 140°C (związek 78), 1-[4-fluorofenylo/metylo]-N-{1-[2-/1H-imidazol-2-iloamino/-etylo]-4-pirydynylo}-1H-benzimidazolo-2-amina, temperatura topnienia 227°C (związek 79), półwodzian 1-[4-fluorofenylo/metylo]-N-/1-{2-[1-metylo-1H-imidazol-2-ilo/amino]etylo}-4-pirydynylo/-1H-benzimidazolo-2-aminy, temperatura topnienia 85°C (związek 80), jednowodzian 1-[4-fluorofenylo/metylo]-N-{1-/2-{1-/1-metyloetylo/-1H-imidazol-2-ilo]amino}etylo/-4-pirydynylo}-1H-benzimidazolo-2-aminy, temperatura topnienia 91°C (związek 81), dwuwodzian cykloheksanoamidosulfonianu /1:3/ 1-[4-fluorofenylo/metylo]-N-{1-[2-/1-[4-fluorofenylo/metylo]-1H-imidazol-2-ilo]amino/etylo]-4-pirydynylo}-1H-benzimidazolo-2-aminy, temperatura topnienia 230–250°C (rozkład) (związek 82), 1-[3,4-dichlorofenylo/metylo]-N-{2-[4-/1-[4-fluorofenylo/metylo]-1H-benzimidazol-2-ilo]amino/-1-pirydynylo]-etylo}-1H-benzimidazolo-2-amina, temperatura topnienia 113°C (związek 83), 1-[4-fluorofenylo/metylo]-N-/1-{2-[4-metylo-2-oksazolo/-amino]etylo}-4-pirydynylo/-1H-benzimidazolo-2-amina, temperatura topnienia 179°C (związek 84), 1-[4-fluorofenylo/metylo]-N-/1-{2-[4-metylo-2-tiazolilo/-amino]etylo}-4-pirydynylo/-1H-benzimidazolo-2-amina, temperatura topnienia 184°C (zwią-

zek 85), 1-[4-fluorofenylo/metylo]-N-[1-2-{[4-4-pirydynylo-2-tiazolilo/amino]etylo}-4-piperydynylo/-]1H-benzimidazolo-2-amina, temperatura topnienia 195–212°C (związek 86), 1-[4-fluorofenylo/metylo]-N-/1-2-[4-2-pirydynylo-2-tiazolilo/amino]etylo}-4-piperydynylo/-1H-benzimidazolo-2-amina, temperatura topnienia 152°C (związek 87), jednowodzian trójchlorowodoru 1-[2-fluorofenylo/metylo]-N-/1-2-[4-metylo-2-tiazolilo/amino]etylo}-4-piperydynylo/-1H-benzimidazolo-2-aminy, temperatura topnienia 238°C (związek 88), 1-[4-fluorofenylo/metylo]-N-/1-2-[4-fenylo-2-tiazolilo/amino]-etylo}-4-piperydynylo/-1H-benzimidazolo-2-amina, temperatura topnienia 176°C (związek 89), trójbromowodorek N-/4-2-[4-/{1-[4-fluorofenylo/metylo]-1H-benzimidazol-2-ilo} amino/-1-piperydynylo]etylo}2-tiazolilo/guanidyny, temperatura topnienia 183°C (związek 90), N-{1-2-amino-4-tiazolilo/etylo}-4-piperydynylo}-1-[4-fluorofenylo/metylo]-1H-benzimidazolo-2-amina, temperatura topnienia 201°C (związek 91), jednowodzian dwuchlorowodoru 1-[4-fluorofenylo/metylo]-N-{1-2-/2-fenylo-4-tiazolilo/etylo}-4-piperydynylo}-1H-benzimidazolo-2-aminy, temperatura topnienia 258°C (związek 92), jednowodzian 1-[4-fluorofenylo/-metylo]-N-{1-2-/2-metylo-4-tiazolilo/etylo}-4-piperydynylo}-1H-benzimidazolilo-2-aminy, temperatura topnienia 113°C (związek 93), N-{1-2-/2-amino-5-metylo-4-tiazolilo/etylo}-4-piperydynylo}-1-[4-fluorofenylo/metylo]-1H-benzimidazolo-2-amina, temperatura topnienia 214°C (związek 94), jednowodzian 1-[4-fluorofenylo/metylo]-N-{1-2-/5-metylo-2-fenylo-4-tiazolilo/etylo}-4-piperydynylo}-1H-benzimidazolo-2-aminy, temperatura topnienia 127°C (związek 95), trójchlorowodorek 1-[4-fluorofenylo/metylo]-N-/1-2-[2-/fenyloamino/-4-tiazolilo]etylo}-4-piperydynylo/1H-benzimidazolo-2-aminy, temperatura topnienia 233–238°C (związek 96), 1-[4-fluorofenylo/metylo]-N-/1-2-[5-metylo-2-/metyloamino/-4-tiazolilo]etylo}-4-piperydynylo/-1H-benzimidazolo-2-amina, temperatura topnienia 182°C (związek 97), 1-[4-fluorofenylo/metylo]-N-/1-2-[2-/metyloamino/-4-tiazolilo]-etylo}-4-piperydynylo/-1H-benzimidazolo-2-amina, temperatura topnienia 158°C (związek 98), N-/1-2-[4,5-dihydro-2-tiazolilo/amino]etylo}-4-piperydynylo/-1-[4-fluorofenylo/metylo]-1H-benzimidazolo-2-amina, temperatura topnienia 148°C (związek 99), N-{2-/{1-[4-fluorofenylo/metylo]-1H-benzimidazol-2-ilo} amino/-1-piperydynylo]etylo}-N-/2-tiazolilo/benzamid, temperatura topnienia 156°C (związek 100), {2-[4-/{1-[4-fluorofenylo/metylo]-1H-benzimidazol-2-ilo}-amino/-1-piperydynylo]etylo}/2-tiazolilo/karbaminian etylu, temperatura topnienia 165°C (związek 101), N-{2-[4-/{1-[4-fluorofenylo/metylo]-1H-benzimidazol-2-ilo} amino/-1-piperydynylo]etylo}-N-/2-tiazolilo/-acetamid, temperatura topnienia 193°C (związek 102), N-{2-[4-/{1-[4-fluorofenylo/metylo]-1H-benzimidazol-2-ilo} amino/-1-piperydynylo]etylo}-N'-metylo-N-/2-tiazolilo/-mocznik, temperatura topnienia 173°C (związek 103), N-{2-[4-/{1-[4-fluorofenylo/metylo]-1H-benzimidazol-2-ilo} amino/-1-piperydynylo]etylo}-N'-metylo-N-/2-tiazolilo/tiomocznik, temperatura topnienia 188°C (związek 104), szczawian (1 : 3) 1-[4-fluorofenylo/metylo]-N-[1-2-{[1-2-pirydynylo/-1H-imidazol-1-ilo/]amino}etylo]-4-piperydynylo]-1H-benzimidazolo-2-aminy, temperatura topnienia 150°C (związek 105), dwuwodzian cykloheksyloamidossulfonianu (1 : 3) N-{1-2-/{1-[1-4-chlorofenylo/etylo]-1H-imidazol-2-ilo} amino/-etylo]-4-piperydynylo}-1-[4-fluorofenylo/metylo]-1H-benzimidazolo-2-aminy, temperatura topnienia 148,2°C (związek 106), 1-[4-fluorofenylo/metylo]-N-[1-2-{[2-/1H-indol-3-ilo/etylo]-amino}etylo]-4-piperydynylo]-1H-benzimidazolo-2-amina, temperatura topnienia 178,4°C (związek 108), N-{2-[4-/{1-[4-fluorofenylo/metylo]-1H-benzimidazol2-ilo}-amino/-1-piperydynylo]etylo}1-/fenylometylo/-1H-benzimidazolo-2-amina, temperatura topnienia 198,4°C (związek 109) i/E/-etenodikarboksylan/2 : 3/ 3-[5-metylo-2-furanylo/metylo]-N-{1-2-/2-tiazoliloamino/etylo}-4-piperydynylo}-3H-imidazol[4,5-b]pirydyny-2-aminy, temperatura topnienia 187°C (związek 110).

W podobny sposób otrzymano związki o wzorze 15, których podstawniki, postać i temperatury topnienia poddano w tabeli 6.

Tabela 6
wzór 15

Numer związku	Het	m	R ^{1-a}	R ²	A ¹ =A ² -A ³ =A ⁴	zasada lub sól	Temperatura topnienia °C
1	2	3	4	5	6	7	8
16	2-tiazolil	2	4-fluorofenyl	H	CH=CH-CH=CH	zasada	176
17	2-tiazolil	2	4-fluorofenyl	H	N=CH-CH=CH	zasada	182
18	5-amino-1,3,4- -tiadiazol-2-il	2	4-fluorofenyl	H	CH=CH-CH=CH	zasada	184
19	2-benzotiazolil	2	4-fluorofenyl	H	CH=CH-CH=CH	zasada	198
20	2-tiazolil	3	4-fluorofenyl	H	CH=CH-CH=CH	zasada	156
21	2-tiazolil	5	4-fluorofenyl	H	CH=CH-CH=CH	zasada	143
22	2-tiazolil	2	4-fluorofenyl	H	CH=CH-N=CH	zasada	193
23	2-tiazolil	2	4-fluorofenyl	H	CH=N-CH=CH	3/COOH/ ₂ H ₂ O	163
24	2-tiazolil	2	4-metoksyfenyl	H	CH=CH-CH=CH	zasada	168
25	2-tiazolil	2	4-chlorofenyl	H	CH=CH-CH=CH	zasada	159
26	2-tiazolil	2	4-fluorofenyl	CH	CH=CH-CH=CH	3HCl H ₂ O	219
27	2-tiazolil	2	2-pirydynyl	H	CH=CH-CH=CH	*	192
28	2-tiazolil	2	2-tienyl	H	CH=CH-CH=CH	2/COOH/ ₂	211
29	2-tiazolil	2	2-metylofenyl	H	CH=CH-CH=CH	*	170
30	2-tiazolil	2	3-metylofenyl	H	CH=CH-CH=CH	2/COOH/ ₂	226
31	2-tiazolil	2	2-fluorofenyl	H	CH=CH-CH=CH	zasada	112
32	5-nitro-2- tiazolil	2	4-fluorofenyl	H	CH=CH-CH=CH	*	215
33	5-etylo-1,3,4- -tiadiazol-2-il	2	4-fluorofenyl	H	CH=CH-CH=CH	zasada	181
34	2-tiazolil	2	H	H	CH=CH-CH=CH	*	202
35	2-tiazolil	2	4-aminofenyl	H	CH=CH-CH=CH	zasada	186
36	2-tiazolil	2	2-Br-4-F-fenyl	H	CH=CH-CH=CH	**·H ₂ O	178
37	2-tiazolil	2	4-fluorofenyl	H	CH=CH-CH=CH	zasada	188
38	2-tiazolil	2	3-fluorofenyl	H	5/ i 6/F CH=CH-CH=CH	zasada	115
39	2-tiazolil	2	4-fluorofenyl	H	CH=CH-CH=CH	zasada	192
40	2-tiazolil	2	4-fluorofenyl	H	5-metyl CH=CH-CH=CH	zasada	207
41	2-tiazolil	2	4-fluorofenyl	H	6-metoksy CH=CH-CH=CH	zasada	143
42	4-tiazolil- metyl	2	4-fluorofenyl	H	5-metoksy CH=CH-CH=CH	**	181
43	2-tiazolil	2	4-nitrofenyl	H	CH=CH-CH=CH	***	192
44	2-tiazolil	2	2,6-F ₂ -fenyl	H	CH=CH-CH=CH	* H ₂ O	174

*: /E/-etenodikarboksylan (1:2)

**: /E/-etenodikarboksylan (1:3)

***: cykloheksanoamidosulfonian (1:3)

Postępując w opisany sposób i stosując równoważne ilości związków wyjściowych otrzymano również związki o wzorze 16, o których dane zestawiono w tabeli 7.

Tabela 7
wzór 16

Numer związku	L	R ^{1-a}	A ¹ =A ² -A ³ =A ⁴	zasada lub sól	Temperatura topnienia °C
1	2	3	4	5	6
51	2-[5-amino-1,3,4-tiadiazol-2- ilo/amino]etyl	2-pirydynyl	N=CH-CH=CH	zasada	150
52	1-/2-tiazolilo/-4-piperydynyl	4-fluorofenyl	CH=CH-CH=CH	zasada	200
53	4-/2-tiazoliloamino/butyl	4-fluorofenyl	CH=CH-CH=CH	zasada	166-168

1	2	3	4	5	6
54	2-[/fenylometrylo//2-tiazolilo/amino]etyl	4-fluorofenyl	CH=CH-CH=CH	*	211-213
55	2-/2-tiazoliloamino/propyl	4-fluorofenyl	CH=CH-CH=CH	*	164-170
56	2-/2-tiazoliloamino/etyl	2-furanyl	N=CH-CH=CH	*	176-179
57	2-/2-tiazoliloamino/etyl	2-pirydynyl	N=CH-CH=CH	**	194
58	2-/2-tiazoliloamino/etyl	4-fluorofenyl	CH=CH-CH=N	***	150
59	2-/2-tiazoliloamino/etyl	3-pirydynyl	CH=CH-CH=CH	zasada	130
60	2-/2-tiazoliloamino/etyl	2-tienyl	N=CH-CH=CH	**	202
61	2-/2-tiazoliloamino/etyl	fenyl	CH=CH-CH=CH	zasada	123
62	2-/2-tiazoliloamino/etyl	4-metylofenyl	CH=CH-CH=CH	*	166
63	2-/2-tiazoliloamino/etyl	3-chlorofenyl	CH=CH-CH=CH	zasada	118
64	2-/2-tiazoliloamino/etyl	2-jodofenyl	CH=CH-CH=CH	*	164

*: /E/-etenodikarboksylan (1:2)

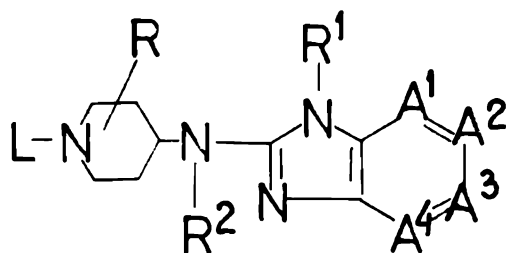
**:/E/-etenodikarboksylan (1:3)

***: szczawian (1:3)

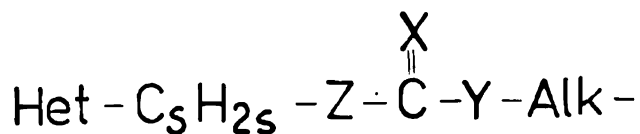
Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych N-/bicyklicznych heterocyklo/-4-piperydynoamin, zawierających pięcioczłonowy pierścień heterocykliczny, określonych wzorem 1, ewentualnie w postaci dopuszczalnych farmakologicznie, kwasowych soli addycyjnych lub w formie możliwych stereochemicznie postaci izomerycznych, w którym to wzorze 1 ugrupowanie $A^1 = A^2 - A^3 = A^4$ oznacza dwuwartościową grupę o wzorze $-CH=CH-CH=CH-$, o wzorze $-N=CH-CH=CH-$, o wzorze $-CH=N-CH=CH-$, o wzorze $-CH=CH-N=CH-$ lub o wzorze $-CH=CH-CH=N-$, w których to grupach jeden lub dwa atomy wodoru mogą być niezależnie od siebie zastąpione atomem chlorowca, grupę alkilową o 1-4 atomach węgla lub grupę alkoksylową o 1-4 atomach węgla, R oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1-4 atomach węgla, R' oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1-6 atomach węgla, grupę fenyłową, grupę alkilową o 1-6 atomach węgla podstawioną grupą tienylową lub furyłową, grupę alkilową o 1-4 atomach węgla podstawioną grupą tiazolilową, pirydynylową, fenyłową lub podstawioną fenyłową, przy czym podstawiona grupa fenyłowa ma nie więcej niż 2 podstawniki, z których każdy wybrany jest niezależnie z grupy obejmującej atom chlorowca, grupę alkilową o 1-6 atomach węgla, grupę alkoksylową o 1-6 atomach węgla, grupę aminową i nitrową, R² oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1-4 atomach węgla, L oznacza grupę o wzorze Het-Y-Alk lub grupę o wzorze 2, w których to wzorach s oznacza 0 lub 1, Alk oznacza grupę alkilenową o 1-6 atomach węgla, Y oznacza atom tlenu lub atom siarki, grupę o wzorze NR³, w którym R³ oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1-4 atomach węgla, grupę fenyloalkilową zawierającą w części alkilowej 1-4 atomów węgla, grupę alkilokarbonyłową zawierającą w części alkilowej 1-4 atomach węgla, grupę alkiloaminokarbonyłową zawierającą 1-4 atomów węgla w części alkilowej, grupę alkoksylkarbonyłową zawierającą w części alkilowej 1-4 atomów węgla, grupę fenylokarbonyłową lub grupę alkiloaminotiokarbonyłową zawierającą 1-4 atomów węgla w części alkilowej, albo Y we wzorach Het-Y-Alk i we wzorze 2 oznacza bezpośrednie wiązanie, X we wzorze 2 oznacza atom tlenu lub grupę NH, Z we wzorze 2 oznacza atom tlenu, grupę NH lub bezpośrednie wiązanie, a Het we wzorach Het-Y-Alk i we wzorze 2 oznacza grupę tiazolilową, 4,5-dihydrotiazolilową, oksazolilową, imidazolilową, tetrazolilową, 1,3,4-tiadiazolilową, benzimidazolilową, benzotiazolilową, benzoksazolilową lub indolilową, przy czym każda z grup Het może być ewentualnie podstawiona nie więcej niż dwoma podstawnikami wybranymi z grupy alkilowej o 1-6 atomach węgla, fenyłowej, podstawionej fenyłowej, grupy fenyloalkilowej, w której grupa alkilowa zawiera 1-6 atomów węgla, podstawionej grupy fenyloalkilowej, w której grupa alkilowa zawiera 1-6 atomów węgla, grupy aminowej, grupy /aminoiminometrylo/aminowej, mono- lub di/alkilo/-aminowej, w której grupa alkilowa zawiera 1-6 atomów węgla, grupy fenyloaminowej, grupy nitrowej, pirydynylowej i pirymidynylowej, przy czym podstawiona grupa fenyłowa jest podstawiona 1 lub 2 atomami chlorowca, a podstawnik Het jest przyłączony we wzorze 2 do grupy o wzorze C₆H₂, atomem węgla, pod warunkiem, że jeżeli ugrupowanie $A^1 = A^2 - A^3 = A^4$ oznacza dwuwartościową grupę o wzorze $-CH=CH-CH=CH-$ lub o wzorze $-N=CH-CH=CH-$, a L oznacza grupę o wzorze Het-Y-Alk, w którym Y oznacza grupę NH, a Alk ma wyżej podane znaczenie, to Het ma inne znaczenie niż grupa 1H-benzimidazol-2-ilowa, **zamiennie tym, że**

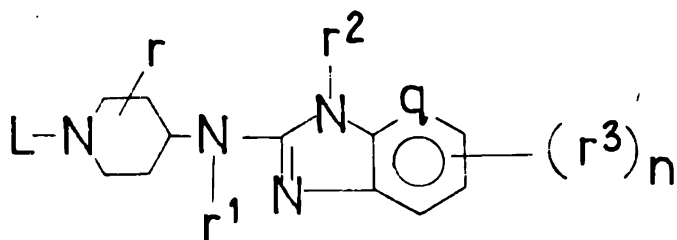
piperydynę o wzorze 4 alkiluje się reagentem o wzorze L-W, w których to wzorach R^1 , R^2 , L i $A^1 = A^2 - A^3 = A^4$ mają wyżej podane znaczenie, a W oznacza reaktywną grupę odszczepialną, taką jak atom chlorowca, grupę metylofenylosulfonyloksylową lub metylosulfonyloksylową, przy czym reakcję N-alkilowania prowadzi się w rozpuszczalniku obojętnym wobec reakcji i ewentualnie otrzymane związki o wzorze 1 przekształca się w aktywne terapeutycznie, nietoksyczne, kwasowe sole addycyjne przez poddanie ich reakcji z odpowiednim kwasem lub przeciwnie, otrzymaną kwasową sól addycyjną przekształca się w zasadę przez poddanie jej działaniu zasady i/lub wytwarza się izomeryczne postaci związku o wzorze 1.



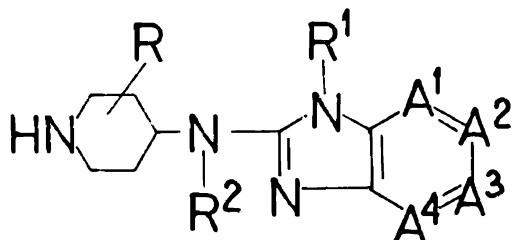
Wzór 1



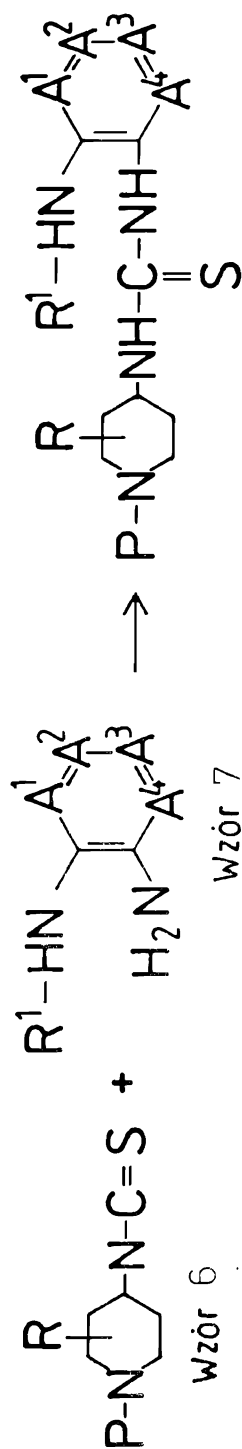
Wzór 2



Wzór 3



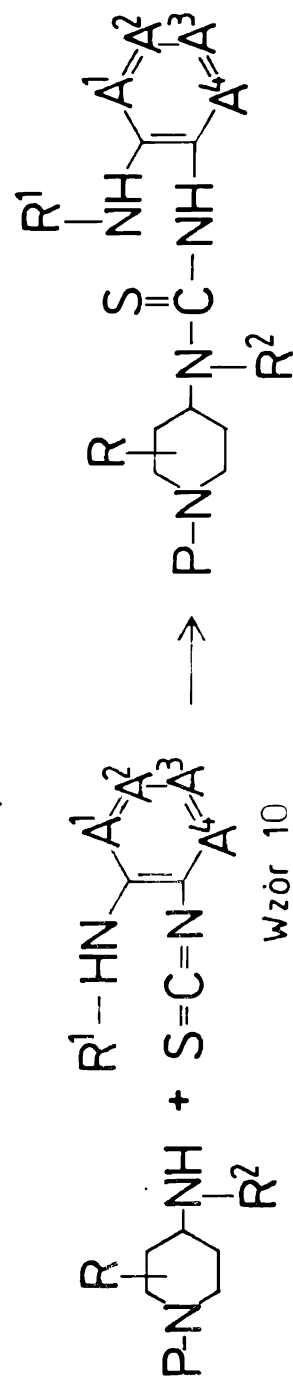
Wzór 4



Wzór 7

Wzór 8

Schemat 1

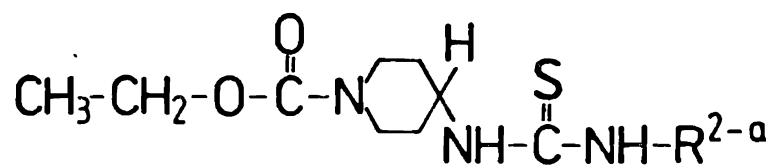


Wzór 10

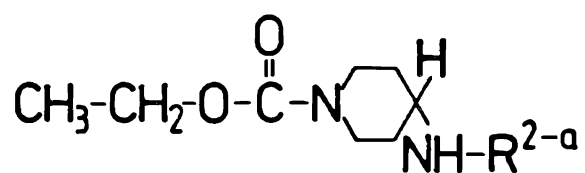
Wzór 5

Wzór 5

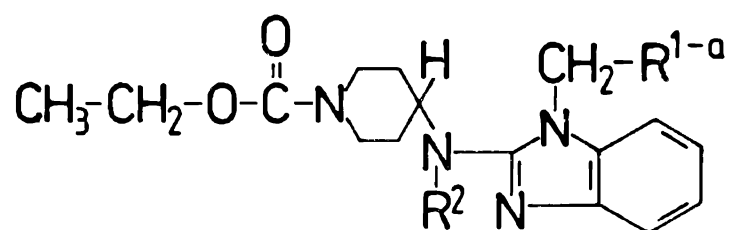
Schemat 2



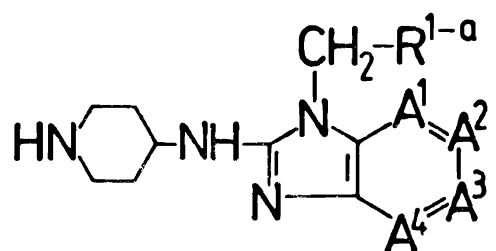
Wzór 11



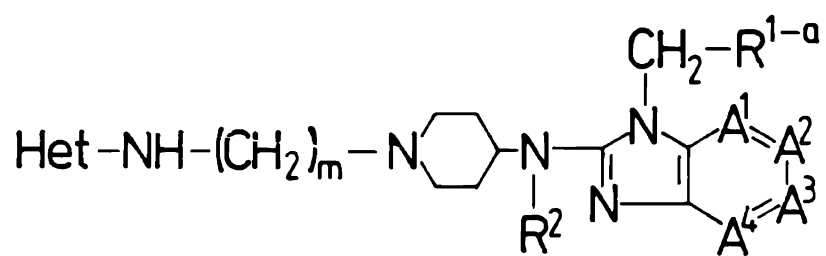
Wzór 12



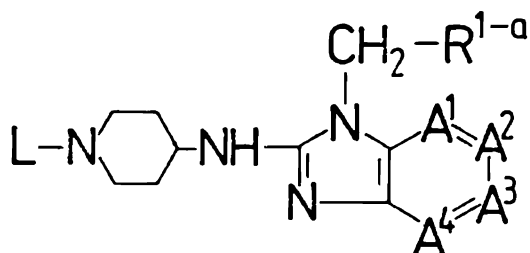
Wzór 13



Wzór 14



Wzór 15



Wzór 16