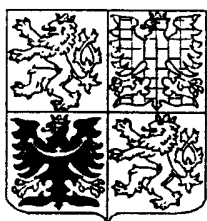


ČESKÁ
REPUBLIKA

(19)



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 164-85

(13) A3

5(51)

C 07 D 471/04

A 61 K 31/42

(22) 08.01.85

(32) 09.01.84

(31) 84/569369

(33) US

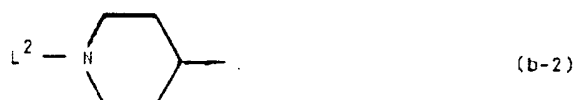
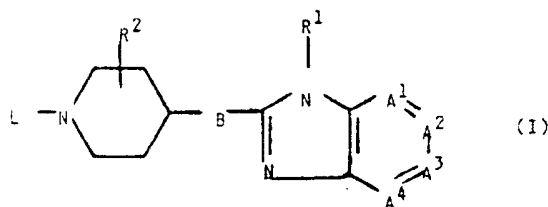
(40) 15.12.93

(71) JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., Beerse, BE;

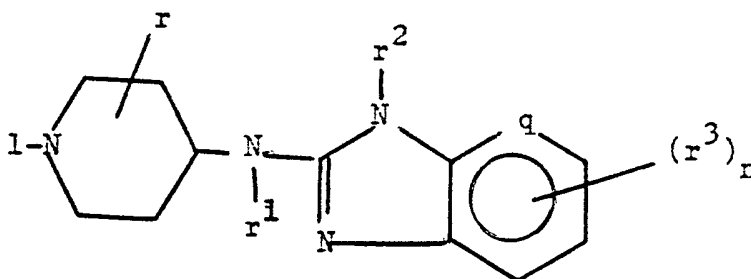
(72) Janssens Frans Eduard, Bonheiden, BE;
Kennis Ludo Edmond Josephine, Turnhout, BE;
Hens Jozef Francis, Nijlen, BE;
Torremans Joseph Leo Ghislanus, Beerse, BE;
Diels Gaston Stanislas Marcella, Ravels, BE;

(54) Způsob přípravy 4-/(bicyklyl heterocyklyl)
methyl a hetero/-piperidinů

(57) 4-/Bicyklický heterocyklyl)-methyl a hetero/pi- peridiny obecného vzorce I, a jejich farmaceuticky vhodné soli s kyselinami nebo jejich možné stereochemicky isomerní formy, kde $A^1=A^2=A^3=A^4$ je dvojitý zbytek obecných vzorců (a-1) až (a-5), kde jeden nebo dva atomy vodíku mohou být nahrazeny halogenem, C_{1-4} alkylem, C_{1-4} alkoxy-lem nebo hydroxy-lem, R^1 je H, C_{1-4} alkyl, C_{3-6} cykloalkyl, fenyl nebo popřípadě substituovaný C_{1-4} alkyl, R^2 je H nebo C_{1-4} alkyl, B je CH_2 , O, S, SO nebo SO_2 , L je zbytek vzorce (b-2), kde L^2 je H, 2-pirimidinyl nebo 1-methyl- -4-nitro-1H-imidazol-5-yl a kde jeden atom vodíku ve zbytku- C_6H_2s - může být nahrazen halogenem nebo naftoxy skupinou nebo 2 atomy vodíku mohou být nahrazeny popřípadě substituovanými fenyl, r a s jsou nezávisle na sobě 0 nebo celé číslo od 1 do 6, T je -Y- nebo -Z-C(=Y)-Y-, kde Y je O, S, NR^3 nebo přímá vazba, X je O, S nebo NH, Z je O, NR^5 nebo přímá vazba, R^3 je H, C_{1-4} alkyl nebo 2-pyrimidinyl, R^5 je H nebo C_{1-4} alkyl, L^1 je OH, C_{1-6} alkylthio- skupina, kyanoskupina, Ar^1 , Het, Ar^1 -karbonyl, fenylsulfonyl, tosyl nebo C_{3-6} cykloalkyl, kde Ar^1 je popřípadě substituovaný fenyl, Het je monocyklický nebo bicyklický heterocyklický zbytek, popřípadě substituovaný, přičemž když r je O, L^1 může být C_{2-4} alkenyl nebo substituovaný fenyl C_{2-4} alkenyl, s tím, že když L je zbytek vzorce (b-1), kde T je Y, je toto Y jiné než přímá vazba, pak s není O. Dále jsou popsány způsoby přípravy sloučenin obecného vzorce I. Sloučeniny obecného vzorce I jsou antagonisty histaminu a serotoninu.



V USA patentu č. 4 219 559 je popsána řada N-heterocyklyl-4-piperidinaminů obecného vzorce

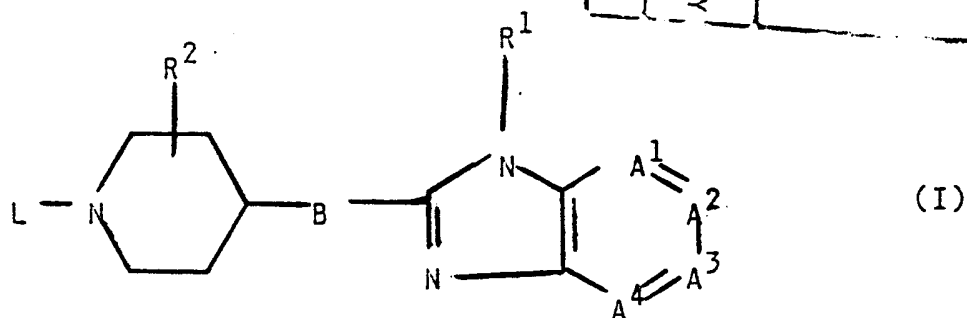


které jsou použitelné jako antihistaminika.

Sloučeniny podle předloženého vynálezu se odlišují od sloučenin podle dosavadního stavu techniky v podstatě typem 4-piperidinylového substituentu, který je bicyklickou heterocyklyl-methylskupinou nebo heterocyklyl-hetero-skupinou a faktem, že sloučeniny podle předloženého vynálezu jsou nejen antagonisty histaminu, ale také antagonisty serotoninu.

Předložený vynález se týká nových 4-[(bicyklyl heterocyklyl)-methyl a hetero]-piperidinů obecného vzorce I

PRIL.	URAD PRACOVNÍKŮ A OBJEVY	05. XII 91	056683
-------	--------------------------------	------------	--------



a jejich farmaceuticky vhodných solí s kyselinami nebo jejich možných stereochemicky isomerních forem, kde

$A^1 = A^2 - A^3 = A^4$ je dvojbazný zbytek obecných vzorců (a-1) až (a-5)

- CH=CH-CH=CH- (a-1),
- N=CH-CH=CH- (a-2),
- CH=N-CH=CH- (a-3),
- CH=CH-N=CH- (a-4) nebo
- CH=CH-CH=N- (a-5)

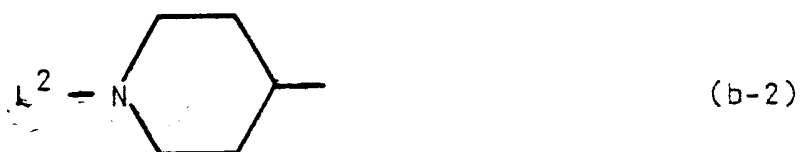
kde jeden nebo dva atomy vodíku v těchto zbytcích (a-1) až (a-5) mohou být na sobě nezávisle nahrazeny atomem halogenu, alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo hydroxykupinou,

R^1 je atom vodíku, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkyl, fenyl nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, substituovaný fenylem, naftylem, furanylem, pyridinylem, pyrazinylem, thienylem nebo thiazolylem, kde fenyl může být popřípadě substituován jedním nebo dvěma alkyly s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxykupinami s 1 až 4 atomy uhlíku nebo jedním nebo dvěma atomy halogenu a thienyl a furanyl mohou být popřípadě substituovány alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo R^1 je alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku substituovaný dvěma fenylovými skupinami,

- R^2 je atom vodíku nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku,
 B je CH_2 , O, S, SO nebo SO_2 ,
 L je zbytek obecného vzorce (b-1)



nebo zbytek obecného vzorce (b-2)



kde L^2 je atom vodíku, 2-pyrimidinyl nebo 1-methyl-4-nitro-1H-imidazol-5-yl, kde jeden atom vodíku ve dvojnásobném zbytku vzorce $-C_{sH_{2s}}-$ může být nahrazen halogenem nebo naftylloxyskupinou nebo dva atomy vodíku mohou být nahrazeny fenylovými skupinami, které jsou popřípadě substituovány halogenem,

r a s jsou nezávisle na sobě 0 nebo celé číslo od 1 do 6 včetně,

T je $-Y-$ nebo $-Z-C-Y-$,
 $\parallel$
 X

kde Y je O, S, NR^3 nebo přímá vazba,

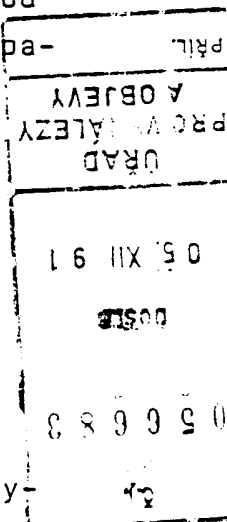
X je O, S nebo NH,

Z je O, NR^5 nebo přímá vazba, a

R^3 je atom vodíku, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo 2-pyrimidinyl,

R^5 je atom vodíku nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, a kde

L^1 je hydroxyskupina, nižší alkythioskupina, kyanoskupina, Ar^1 , Het, Ar^1 -karbonyl, fenylsulfonyl, tosyl nebo cykloalkyl se 3 až 6 atomy uhlíku,
 kde



Ar¹ je fenyl, který může být substituován až 2 substituenty vybranými ze skupiny zahrnující aminoskupinu, alkylamino- skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nitroskupinu, alkoxy- skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylkarbonyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkyly, hydroxyskupinu, atom halogenu a acetyl- methylaminoskupinu,

Het je mono- nebo bicyklický, nasycený nebo nenasycený kar- bocyklický kruh obsahující od 1 až 4 heteroatomů vybra- ných ze skupiny zahrnující O, S a N, ale neobsahující více než 2 atomy kyslíku nebo 2 atomy síry, a který mů- že být substituován až 2 dvojvaznými zbytky vybranými z =O a =S a až 2 subst¹tuenty vybranými ze skupiny zahr- nující alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinu, alkyl- aminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, atom halogenu, nitroskupinu, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylkarbonyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkyly, alkoxykarbonyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxyly, merkap- toskupinu, alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a fe- nyl, nebo N-atom v kruhu může být substituován atomem

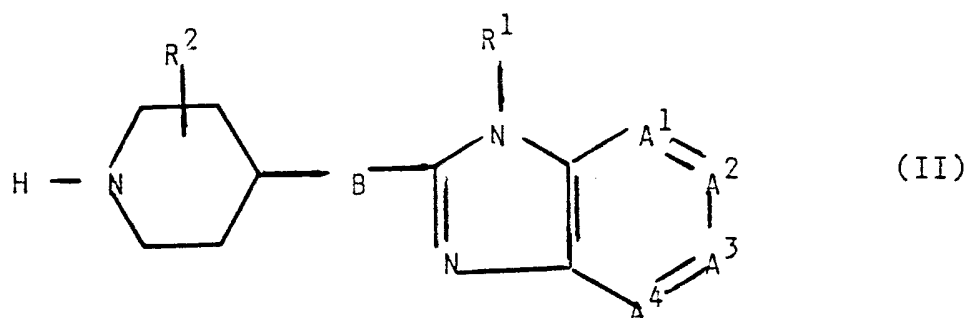
kyslíku a tvořit tak N-oxid, *tedy mono- nebo bicyklický kruh je 5- nebo 6-členný a bicyklický 10-členný. A to může být i kruh s 5- nebo 6-členným kruhem, který je 5- nebo 6-členný a bicyklický 10-členný. A to může být i kruh s 5- nebo 6-členným kruhem, který je 5- nebo 6-členný a bicyklický 10-členný.*
když r je O, L¹ může být také alkenyl se 2 až 4 atomy uhlíku, *Handa rovná*
fenylalkenyl se 2 až 4 atomy uhlíku v alkenylu nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku substituovaný 2 alkoxy skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku, *Kruh*

s tím, že

když L je zbytek vzorce (b-1), kde T je Y, je toto Y jiné než přímá vazba nebo kde T je -Z-C(=X)-Y, kde Y je jiné než přímá vazba, pokud s není O.

Podstatou vynálezu je dále způsob přípravy výše uvedených sloučenin obecného vzorce I, který se vyznačuje tím, že se alkyluje derivát piperidinu obecného vzorce II

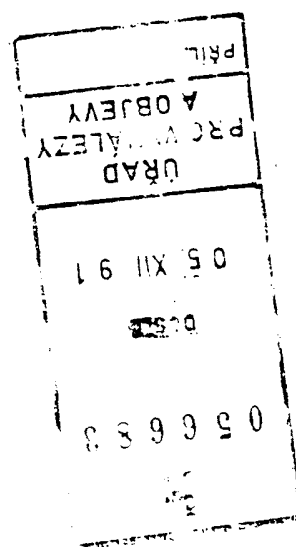
OBJEVY
ROVĚSTV
ÚŘAD
16 XII 90
88999



kde obecné symboly mají výše uvedený význam,
reakčním činidlem obecného vzorce III



kde W je atom halogenu nebo sulfonyloxyskupina a L má výše
uvedený význam, a v případě, kdy se má připravit sůl slouče-
niny obecného vzorce I, se nechá reagovat sloučenina ve formě
base s farmaceuticky přijatelnou kyselinou.



899

Výhodné sloučeniny podle vynálezu jsou ty, kde r je 0 a L^1 je atom vodíku, hydroxyl, nižší alkyloxyskupina, nižší alkylthioskupina, merkaptoskupina, Het, Ar^1 , kyanátoskupina, isokyanátoskupina nebo isothiokyanátoskupina.

Zejména výhodné sloučeniny podle vynálezu jsou sloučeniny, kde r je 0 a L^1 má význam uvedený výše pro výhodné sloučeniny a kde R^1 je nižší alkyl substituovaný jedním z Ar^1 substituentů.

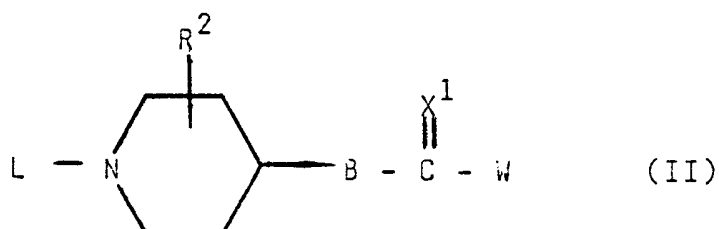
Nejvýhodnější sloučeniny podle vynálezu jsou ty sloučeniny, kde L je zbytek vzorce (b-1), kde r je 0 a L^1 má význam popsáný výše pro výhodné sloučeniny a kde R^1 je nižší alkyl substituovaný jedním z Ar^1 zbytků.

Je ^{tréjně}známo, že ve sloučeninách obecného vzorce (I), kde L^1 je substituent Het, může tento substituent být zbytkem, který je nenasycený, částečně nebo úplně nasycený.

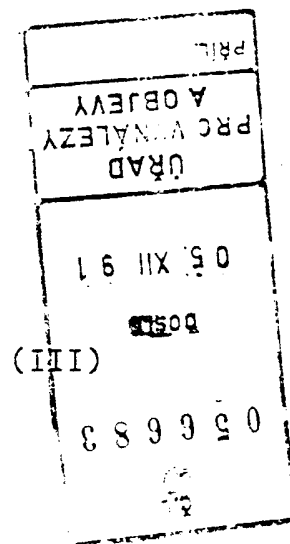
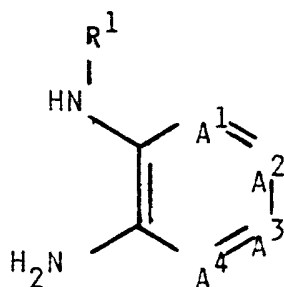
Sloučeniny vzorce I, kde Het je heterocyklický zbytek, který může být substituovaný hydroxylem, merkaptoskupinou nebo aminoskupinou, mohou obsahovat keto-enol tautomerní systém nebo vinylový systém a tudíž tyto sloučeniny se mohou

vyskytovat jak v ketoformě, tak v enolformě.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou také obecně připravovat reakcí piperidinu obecného vzorce II



kde X^1 je O, S nebo NH,
s diaminem obecného vzorce III



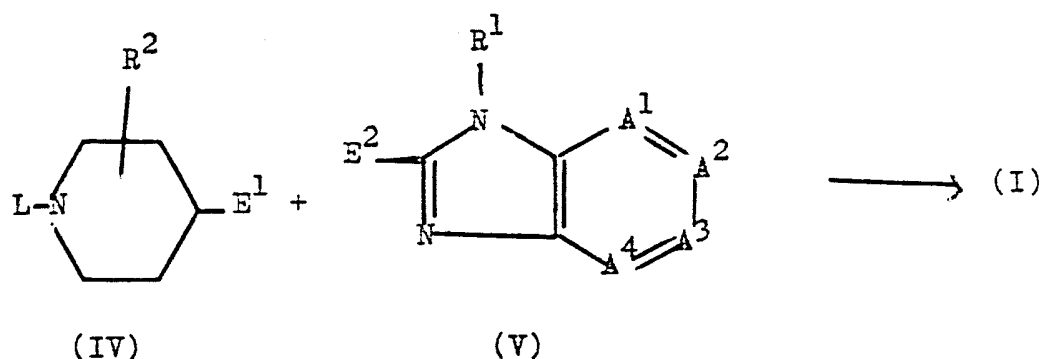
Symbol W tak jak je použit v předcházejícím a v následujících schemech představuje odstupující skupinu, jako je například atom halogenu, například chloru, bromu nebo jodu, sulfonyloxyskupina, například methylsulfonyloxyskupina nebo 4-methylfenylsulfonyloxyskupina, a jestliže W je připojené na zbytky $-C(=X)-$, $-C(=X^1)-$ nebo $-C(=X^2)-$, může být rovněž nižší alkyloxyskupina, nižší alkylthioskupina, Ar^2-O- nebo Ar^2-S- .

Piperidin obecného vzorce II se může připravovat in situ, například převedením piperidinu substituovaného v poloze 4 zbytkem $-B-C(=X^1)-OH$ na piperidin obecného vzorce II reakcí piperidinu s thionylchloridem, chloridem fosforitým, kyselinou polyfosforečnou, fosforoxychloridem a pod.

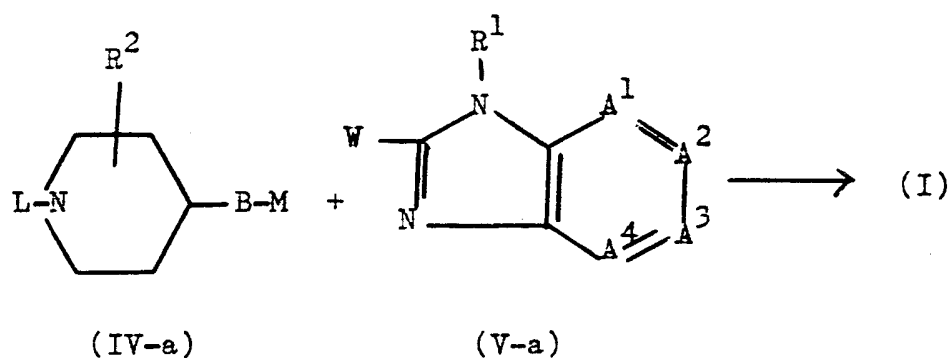
Reakce sloučeniny obecného vzorce II se sloučeninou obecného vzorce III se může provádět ve vhodném rozpouštědle jako například v uhlovodíku, např. benzenu, hexanu, v etheru, např. 1,1'-oxybisethanu, tetrahydrofuranu, v ketonu, např. propanonu, v alkoholu, např. methanolu, ethanolu, 2-propanolu, 1-butanolu, v halogenovaném uhlovodíku, například trichlormethanu, dichlormethanu, v kyselině, například kyselině octové, kyselině propionové a v N,N-dimethylformamidu, N,N-dimethylacetamidu a pod. a ve směsích těchto rozpouštědel. V závislosti na použitém rozpouštědle a na typu substituentu W je někdy vhodné přidávat k reakční směsi vhodnou basi a/nebo jodidovou sůl, s výhodou jodid alkalického kovu. Pro zvýšení reakční rychlosti se mohou používat vyšší teploty.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou také připravit reakcí meziřproduktu obecného vzorce V s piperidinem obecného vzorce IV, kde E^1

a E^2 jsou vybrány tak, aby během reakce tvořily zbytek -B-.

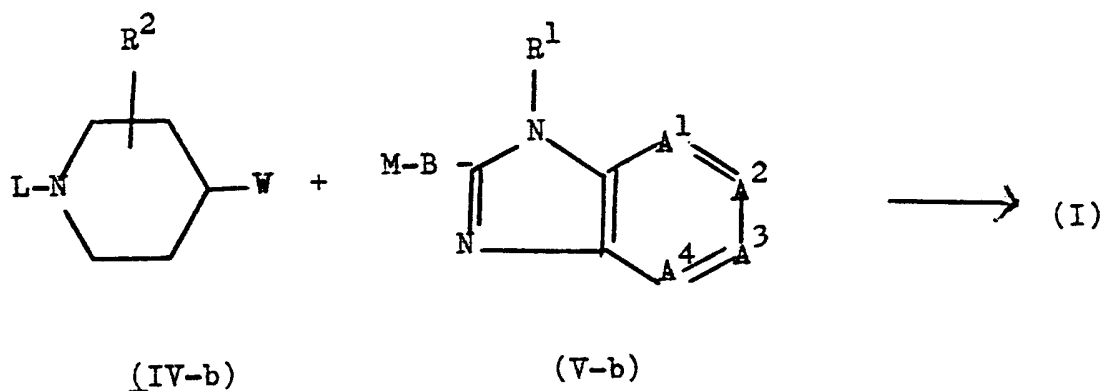


Například sloučeniny obecného vzorce I se mohou připravit reakcí piperidinu, obecného vzorce IV, kde E^1 je zbytek obecného vzorce -B-M s meziproduktem obecného vzorce V, kde E^2 je zbytek obecného vzorce -W.

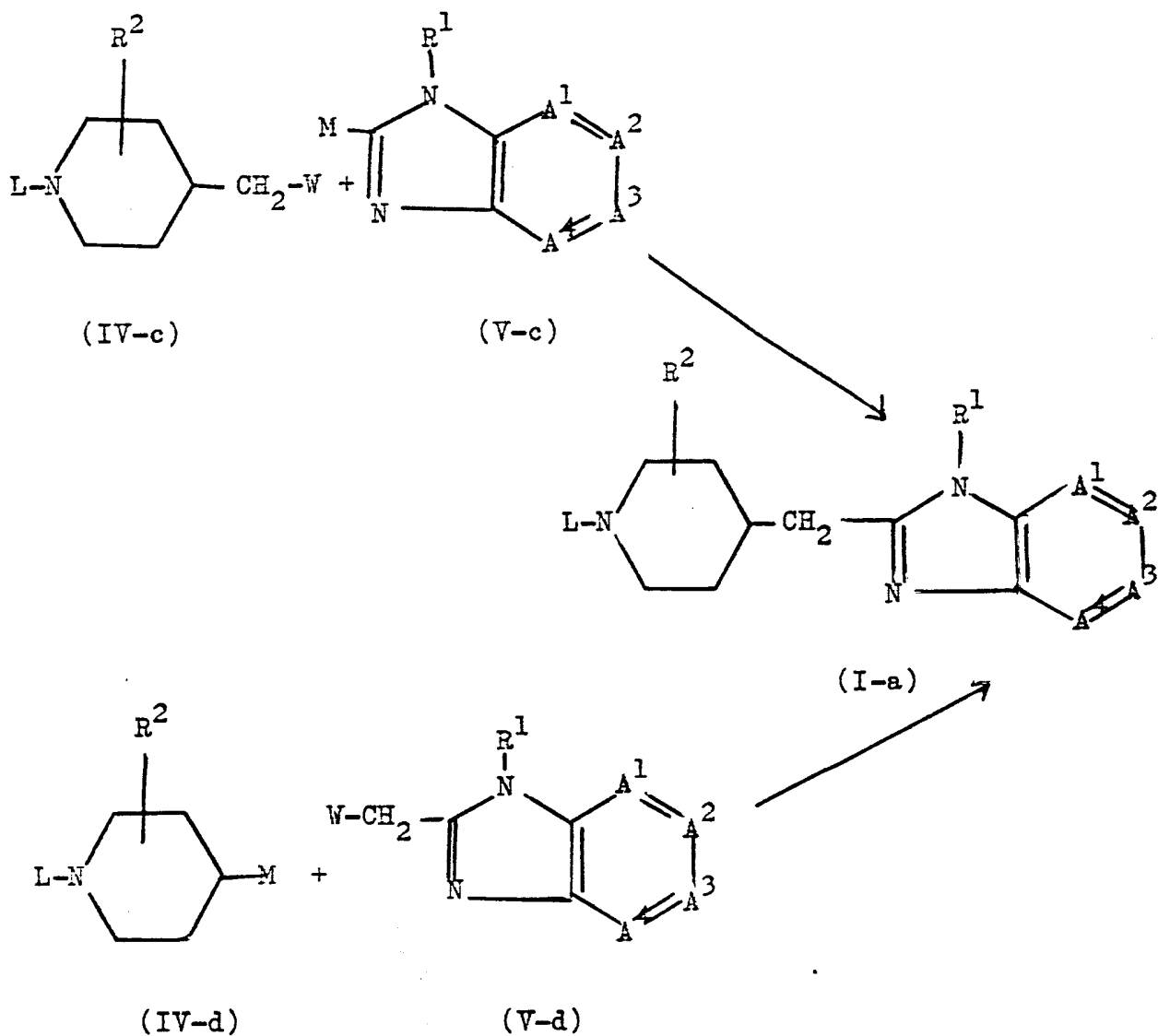


Ve sloučenině obecného vzorce (IV-a) M je v závislosti na typu substituentu B, atom vodíku nebo odpovídající atom alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy a ve sloučenině obecného vzor-

ce (V-a) W má význam uvedený výše. Dále sloučeniny obecného vzorce I se mohou také připravit reakcí piperidinu obecného vzorce IV, kde E^1 je W s meziproduktem obecného vzorce V, kde E^2 je zbytek obecného vzorce -B-M, kde W a M mají výše uvedený významy.



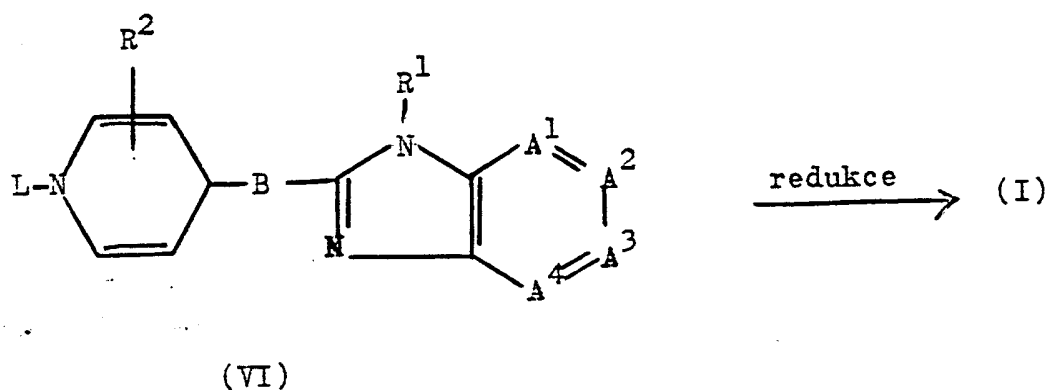
Přesněji sloučeniny obecného vzorce I, kde B je $-CH_2-$ se mohou také připravit reakcí piperidinu obecného vzorce IV, kde E^1 je zbytek obecného vzorce $-CH_2-W$ (IV-c) s meziproduktem obecného vzorce V, kde E^2 je M_1 (V-c) nebo alternativně reakcí piperidinu obecného vzorce IV, kde E^1 je zbytek obecného vzorce $-M_1$ (IV-d), s meziproduktem obecného vzorce V, kde E^2 je zbytek vzorce $-CH_2-W$, (V-d).



Reakce sloučeniny vzorce IV se sloučeninou vzorce V se s výhodou provádí v příslušném rozpouštědle, jako například v aromatickém uhlovodíku, například benzenu, methylbenzenu, v etheru, například 1,4-dioxanu, 1,1'-oxybisethanu, tetrahydrofuranu

a pod., v halogenovaném uhlovodíku, například trichlor-methanu a pod., v N,N-dimethylformamidu a v N,N-dimethylacetamidu. Jestliže M je atom vodíku, pak se jako rozpouštědla mohou také použít nižší alkanoly, například methanol, ethanol, 1-butanol a pod., ketony, například 2-propanon, 4-methyl-2-pentanon a pod. V některých případech může být vhodné přidání příslušné base, jako je například uhličitán alkalického kovu nebo kyselý uhličitán alkalického kovu, hydrid sodný nebo organická base, jako je například N,N-diethylethanamin nebo N-(1-methylethyl)-2-propanamin a/nebo přísávek jodidové sole, s výhodou jodidu alkalického kovu. Reakční rychlost je možno zvýšit přiměřeným zvýšením teploty.

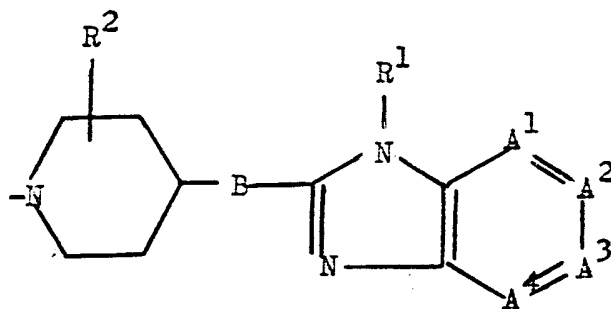
Sloučeniny obecného vzorce I se mohou také odvozovat od derivátů 1,4-dihydropyridinu obecného vzorce IV redukcí běžně známými prostředky.



Vhodnými redukčními postupy jsou například katalytická hydrogenace ve vhodném rozpouštědle, například v methanolu, ethanolu a pod., v přítomnosti vhodného katalyzátoru, například platině na uhlí, paladiu na uhlí a pod.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou navzájem převádět jedna na druhou. Řada takovýchto reakcí bude dále blíže popsána.

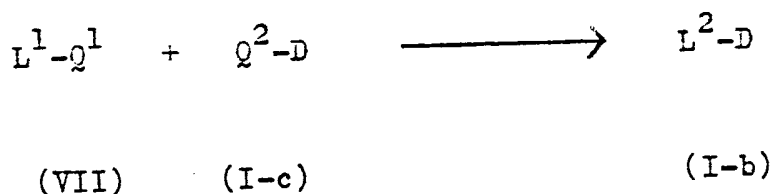
Pro zjednodušení strukturních vztahů sloučenin obecného vzorce I a určitých jejich prekurzorů a meziproductů bude zbytek obecného vzorce



dále representován symbol L .

Sloučeniny vzorce I, kde L je L^2 , to je sloučeniny representované obecným vzorcem (I-b) se mohou připravit alkylační reakcí meziproductu

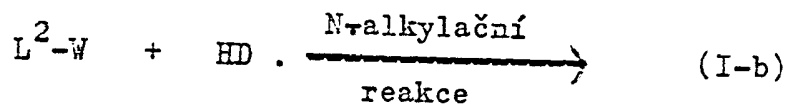
obecného vzorce VII se sloučeninou obecného vzorce I kde L je Q^2 , to je sloučeninou representovanou obecným vzorcem (I-c).



L^2 jak je definován výše, je zbytek obecného vzorce (b-1) jiný než atom vodíku, a tento zbytek je representován vzorcem (b-1-a) nebo zbytkem vzorce (b-2).

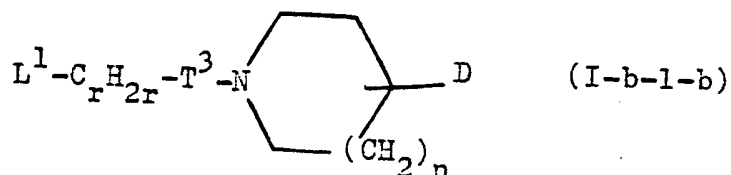
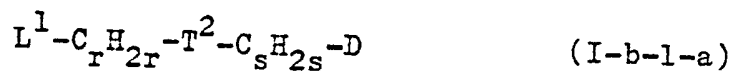
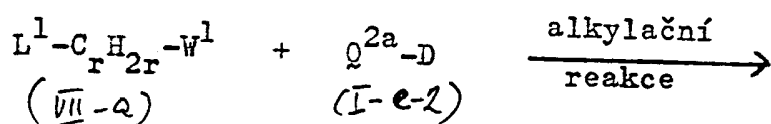
Ve sloučeninách obecného vzorce VII a (I-c), substituenty Q^1 a Q^2 jsou vybrány tak, že dvojbazný zbytek (b-1-a) nebo (b-2) vzniká během alkylační reakce a tyto (b-1-a) a (b-2) zbytky mají význam uvedený výše.

Například sloučeniny vzorce (I-b) se mohou připravit N-alkylací piperidinu obecného vzorce (I-c), kde Q^2 je atom vodíku, přičemž tento piperidin je representován obecným vzorcem (I-c-1), reakčním činidlem obecného vzorce (VII-a)_x



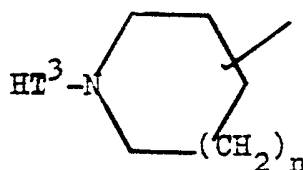
(VII-a) (I-c1)

Sloučeniny vzorce (I-b), kde L^2 je zbytek vzorce (b-1-a), kde T je T^2 , přičemž T^2 má význam O, S, NR^3 nebo $-Z^1-C(=X)-Y-$, kde Z^1 je O, S nebo NR^5 nebo zbytek vzorce (b-2), kde T^1 je T^3 , přičemž T^3 je $-Z^1-C(=X)-$ nebo přímá vazba a tyto sloučeniny jsou representované vzorci (I-b-1-a), resp. (I-b-1-b) se mohou dále připravit alkylací piperidinu obecného vzorce (I-c-2) reakčním činidlem obecného vzorce (VII-b).



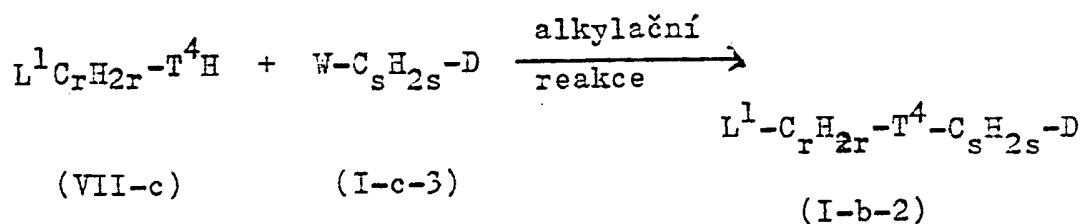
Ve vzorci (I-c-2) substituent Q^{2a}
 $\neq$ je zbytek obecného vzorce $HT^2-C_sH_{2s}$ - resp. zbytek

obecného vzorce



a W^1 má význam uvedený výše pro W a kde $r = 0$ a L^1
 je Het nebo Ar^1 , *může být také* nižší alkyloxyskupina nebo nižší
 alkylthioskupina.

Sloučeniny obecného vzorce (I-b),
 kde L^2 je zbytek obecného vzorce (b-1-a), kde T je T^4 ,
 přičemž T^4 má význam O , S , NR^3 nebo $-Z-C-(=X)-Y^1-$,
 kde Y^1 je O , S nebo NR^3 a tyto sloučeniny jsou repre-
 sentovány vzorcem (I-b-2) se mohou také připravit
 alkylací piperidinu obecného vzorce (I-c), kde Q^2 je
 zbytek obecného vzorce $-C_sH_{2s}-W$, přičemž piperidin je
 reprezentován obecným vzorcem (I-c-3), reakčním či-
 nidlem obecného vzorce (VII), kde Q^1 je zbytek obec-
 ného vzorce $-C_rH_{2r}-T^4H$, reprezentován ^{ym} obecným vzor-
 cem (VII-c)



Alkylační reakce se s výhodou provádějí v inertním organickém rozpouštědle, jako jsou například aromatické uhlovodíky, například benzen, methylbenzen, dimethylbenzen a pod.; nižší alkanoly, například methanol, ethanol, 1-butanol a pod.; ketony, např. 2-propanon, 4-methyl-2-pentanon a pod.; ethery např. 1,4-dioxan, 1,1'-oxybisethan, tetrahydrofuran a pod., N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid, dimethyl sulfoxid; nitrobenzen, 1-methyl-2-pyrrolidinon a pod.

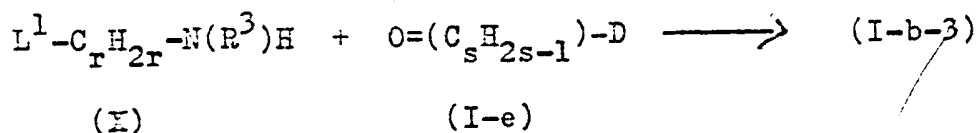
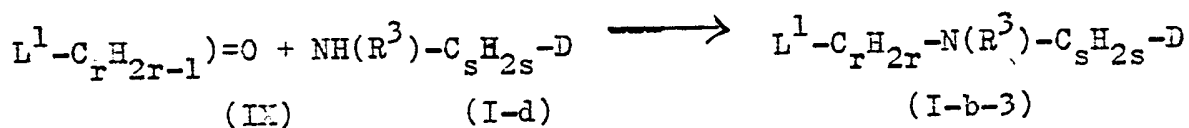
Pro odstranění kyseliny, která se uvolňuje během reakce se může přidávat vhodná base, například uhličitan alkalického kovu nebo kyselý uhličitan alkalického kovu, hydrid sodný nebo organické base, například N,N-diethylethanamin nebo N-(1-methylethyl)-2-propanamin. V některých případech je vhodné přidávání jodidových solí, s výhodou jodidu alkalického kovu. Rychlost reakce mohou zvýšit poněkud vyšší teploty.

Sloučeniny vzorce (I-b) se mohou také připravit redukční N-alkylací sloučeniny vzorce (I-c-1) příslušnou karbonylovou sloučeninou obecného vzorce $L^{2-a}=C=O$ (VIII), kde $L^{2-a}=C=O$ je sloučenina obecného vzorce L^2-H , kde $-CH_2-$ zbytek je oxidován na karbonylový zbytek.



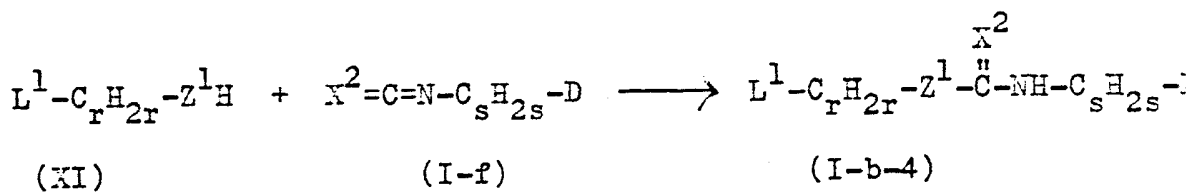
(VIII)

Sloučeniny vzorce (I-b), kde L^2 je zbytek vzorce $L^1-C_rH_{2r}-NR^3-C_sH_{2s}$ reprezentované ~~sloučeninou~~ vzorce (I-b-3) se mohou alternativně připravit redukční N-alkylační reakcí sloučeniny vzorce I, kde L je zbytek vzorce $NH(R^3)-C_sH_{2s}-$ (I-d) s karbonylovou sloučeninou obecného vzorce $L^1-(C_rH_{2r-1})=O$ (IX), kde $L^1-(C_rH_{2r-1})=O$ je sloučenina obecného vzorce $L^1-C_rH_{2r}-H$, kde $-CH_2-$ zbytek je oxidován na karbonylový zbytek. Sloučeniny vzorce (I-b-3) se mohou také připravit redukční N-alkylací aminu vzorce (X) se sloučeninou vzorce (I), kde L je zbytek obecného vzorce $O=(C_sH_{2s-1})$, ~~sloučeniny~~ reprezentované vzorcem (I-e) a kde $O=(C_sH_{2s-1})-$ je zbytek vzorce $H-C_sH_{2s}-$, kde $-CH_2-$ zbytek je oxidován na karbonylový zbytek.

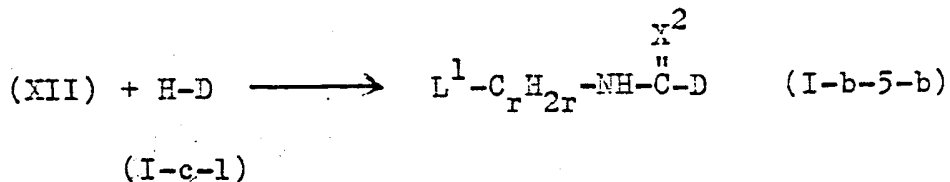
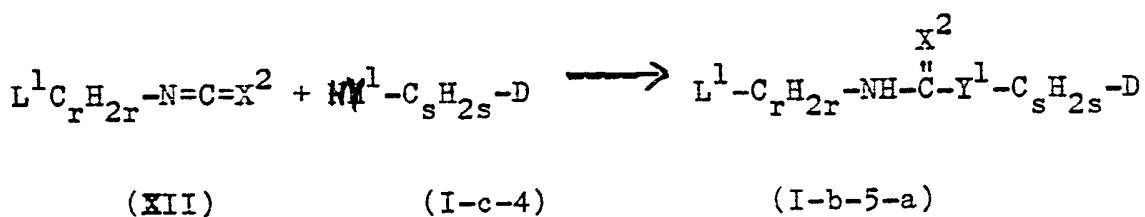


Tato redukční N-alkylační reakce se může s výhodou provádět katalytickou hydrogenací směsi reakčních složek ve vhodném inertním organickém rozpouštědle, běžně známými katalytickými hydrogenačními postupy. Reakční směs se může míchat a/nebo zahřívat tak, aby se zvýšila reakční rychlost. Vhodnými rozpouštědly jsou například voda, nižší alkanoly, jako je methanol, ethanol, 2-propanol apod., cyklické ethery, například 1,4-dioxan a pod., halogenované uhlovodíky, například trichlormethan a pod., N,N-dimethylformamid, dimethylsulfoxid a pod., nebo směsi 2 nebo více těchto rozpouštědel. Výraz "známé katalytické hydrogenační postupy" znamená, že reakce se provádí ve vodíkové atmosféře a v přítomnosti vhodného katalyzátoru, například paladia na uhlí, platiny na uhlí a pod. Pro prevenci nežádoucích vedlejších hydrogenací určitých funkčních skupin v reakčních složkách a reakčních produktech může být výhodné přidávat vhodné katalytické jedy, například thiofen a pod.

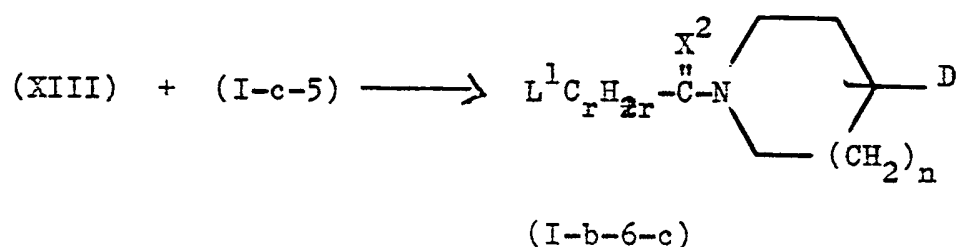
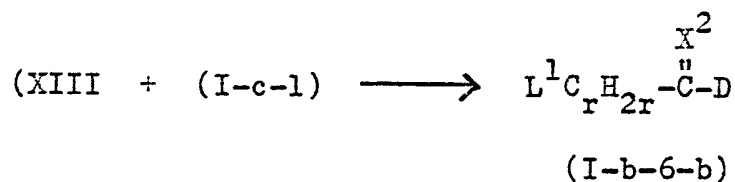
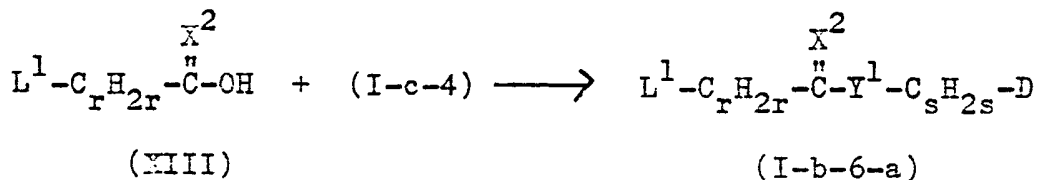
Sloučeniny vzorce (I-b), kde L je zbytek vzorce (b-1-a), kde T je $Z^1-(C=X^2)-NH-$, kde Z^1 má význam uvedený výše, X^2 je O nebo S a sloučeniny jsou reprezentované vzorcem (I-b-4) se mohou obecně připravit reakcí isokyanátu nebo isothiokyanátu vzorce (I-b) s reakční složkou (XI).



Sloučeniny vzorce (I-b), kde L^2 je zbytek vzorce (b-1-a), kde T je $\text{-NH-C(=X}^2\text{)-Y}^1\text{-}$, kde Y^1 má význam uvedený výše a sloučeniny obecného vzorce (I-b), kde L^2 je zbytek obecného vzorce (b-1-a), kde T je $\text{-NH-C(=X}^2\text{)-}$ a s je O a sloučeniny obecného vzorce (I-b), kde L^2 je zbytek obecného vzorce (b-2), kde T^1 je $\text{-NH-C(=X}^2\text{)-}$, kde sloučeniny jsou reprezentované vzorcem (I-b-5-a) resp. (I-b-5-b) a (I-b-5-c) se mohou připravit reakcí isokyanátu nebo isothiokyanátu obecného vzorce XII s piperidinem obecného vzorce (I-c-4), resp. (I-c-1) a (I-c-5).



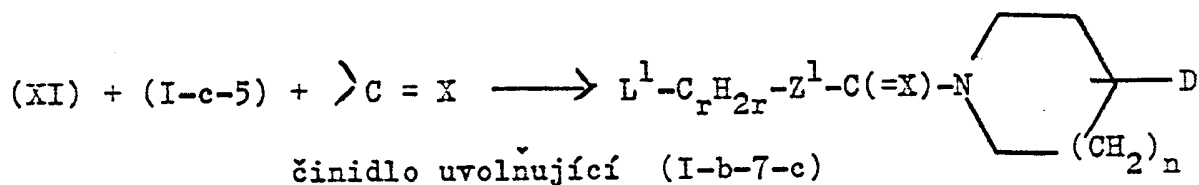
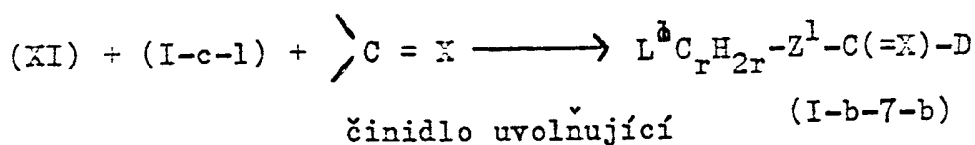
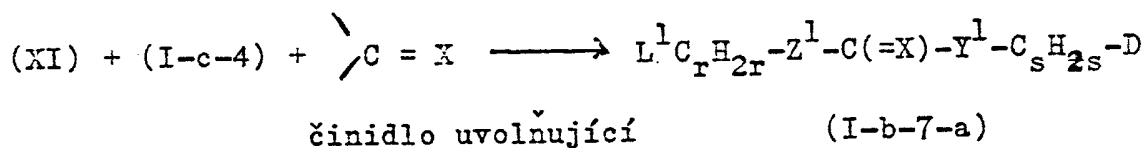
obecného vzorce XIII



Reakce sloučeniny obecného vzorce
XIII se sloučeninou obecného vzorce (I-c-4), resp.
(I-c-1) a (I-c-5) se obecně může provádět běžně známými reakčními postupy používanými pro tvorbu esterů nebo amidů. Například karboxylové kyseliny se mohou převést na reaktivní deriváty, například anhydridy nebo halogenidy karboxylových kyselin, které se pak nechají reagovat se sloučeninou (I-c-4), (I-c-1) nebo

(I-c-5) nebo se nechají reagovat sloučeniny obecného vzorce XIII a sloučenina (I-c-4), resp. (I-c-1) nebo (I-c-5) s vhodným činidlem schopným tvořit amidy nebo estery, například s dicyklohexylkarbodiimidem, 2-chlor-1-methylpyridinium jodidem a pod. Tyto reakce se nejlépe provádějí ve vhodném rozpouštědle, jako jsou ethery, například tetrahydrofuran, halogenované uhlovodíky, například dichlormethan, trichlormethan nebo polární aprotická rozpouštědla, například N,N-dimethylformamid. S výhodou se také přidává base, například N,N-diethylethanamin.

Sloučeniny vzorce (I-b), kde L^2 je zbytek vzorce (b-1-a), kde T je $-Z^1-C(=X)-Y^1-$ a sloučeniny vzorce (I-b), kde L^2 je zbytek vzorce (b-1-a), kde s je O a T je $-Z^1-(C=X)-$ a sloučeniny vzorce (I-b), kde L^2 je zbytek vzorce (b-2), kde T^1 je $-Z^1-C(=X)-$ a kde sloučeniny jsou representované obecným vzorcem (I-b-7-a), resp. (I-b-7-b) a (I-b-7-c) se mohou také připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce (XI) se sloučeninou obecného vzorce (I-c-4), resp. (I-c-1) a (I-c-5) v přítomnosti vhodného činidla uvolňujícího $>C = X$.

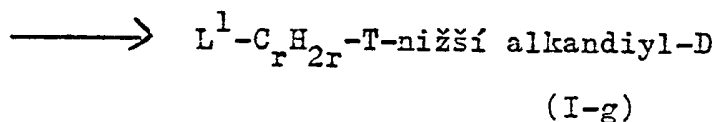
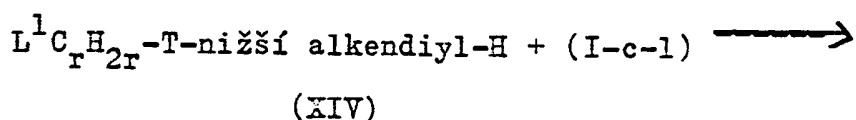


Vhodnými čínidly uvolňujícími

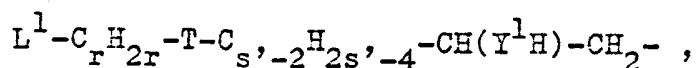
$\text{>C} = X$ jsou například 1,1'-thiokarbonylbis[1H-imidazol], 1,1'-karbonylbis[1H-imidazol], chlorid kyseliny chloruhličitě, chlorid kyseliny chlorthiouhličitě, močovina, thiomočovina, trichloracetylchlorid a pod. Reakce sloučeniny obecného vzorce XI se sloučeninami obecných vzorců (I-c-4), (I-c-1) nebo (I-c-5) se s výhodou provádí ve vhodném rozpouštědle, jako v uhlovodíku, například v benzenu, ^{toluenu,} etheru, například 1,1'-oxybisethanu, tetrahydrofuranu, v halogenovaném uhlovodíku, například v dichlormethanu, trichlormethanu a pod. Vhodným může být i přídavek

base, jako je například uhličitan alkalického kovu, kyselý uhličitan alkalického kovu nebo organické base, například N,N-diethylethanamin a pod.

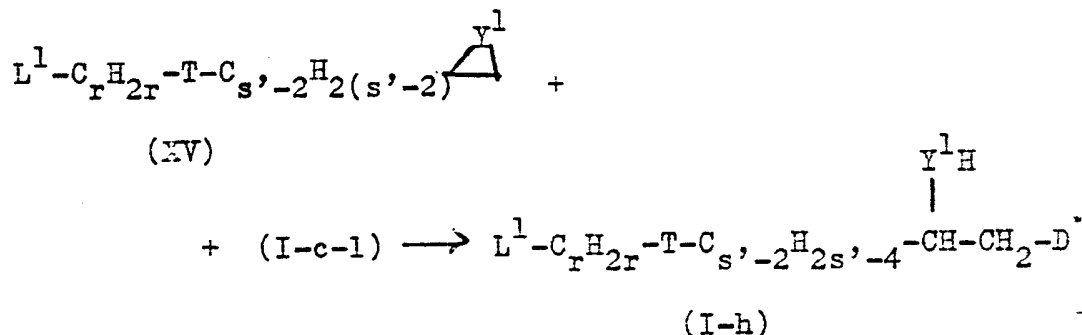
Sloučeniny obecného vzorce (I-b), kde L^2 je zbytek obecného vzorce (b-1), kde s je celé číslo od 2 do 6 včetně, které jsou reprezentované obecným vzorcem (I-g) se mohou připravit reakcí příslušného alkenů obecného vzorce (XIV) s piperidinem obecného vzorce (I-c-1)



Sloučeniny obecného vzorce (I-b), kde L^2 je zbytek obecného vzorce



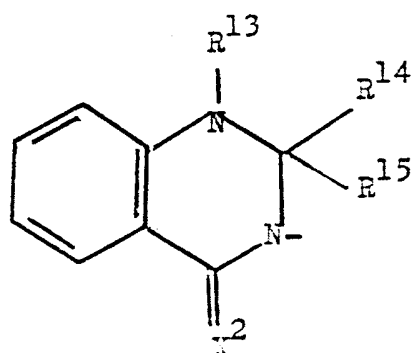
kde s' je celé číslo od 2 do 6 včetně a sloučeniny jsou reprezentované obecným vzorcem (I-h) se mohou také připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce XV s piperidinem obecného vzorce (I-c-1).



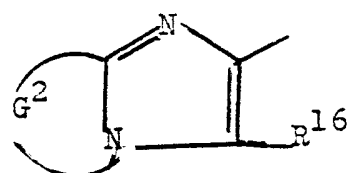
Reakce sloučeniny obecného vzorce XIV se sloučeninou obecného vzorce (I-c-1) a sloučeniny obecného vzorce XV se sloučeninou obecného vzorce (I-c-1) se mohou provádět za míchání a případně zahřívání reakčních složek. Tyto reakce se mohou provádět ve vhodném rozpouštědle jako v alkanonu, např. 2-propanonu, etheru, například tetrahydrofuranu, 1,1-oxyb^{is}~~is~~ethanu, alkoholu, například N,N-dimethylformamidu, methanolu, ethanolu, 1-butanolu, N,N-dimethylformamidu, acetamidu a pod.

Je jasné, že zbytky "-nižší alkenyl-" a odpovídající "-nižší alkandyl-" a zbytek $\text{C}_{2s'-2}\text{H}_{2s'-4}$ mohou obsahovat výše popsané substituenty zbytku $-\text{C}_s\text{H}_{2s}-$.

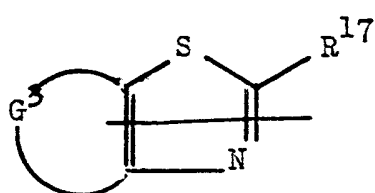
Sloučeniny vzorce I, kde L^1 je Het representované obecným vzorcem (I-i) se mohou také připravit následujícími postupy běžně používanými pro přípravu cyklických systémů nebo jinými analogickými postupy.



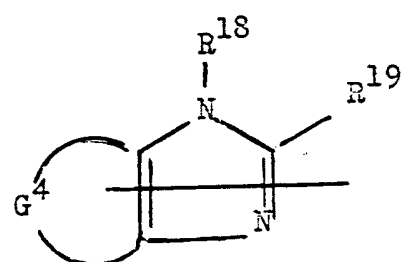
(e-3)



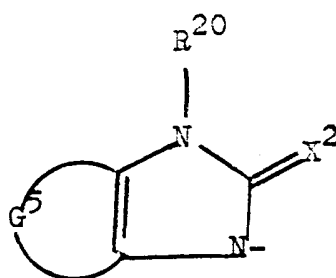
(e-4)



(e-5)



(e-6) a

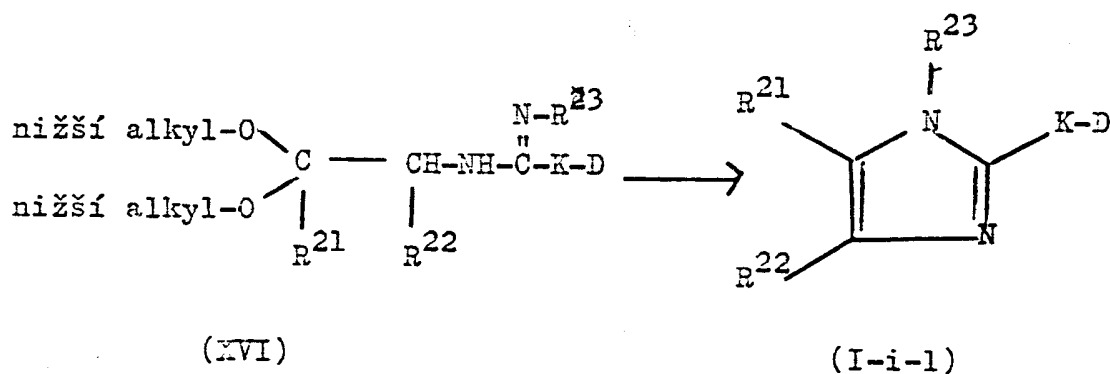


(e-7)

kde X^2 má význam uvedený výše a R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} a R^{20} jsou na sobě nezávisle

případné substituenty ^{těchto} ~~a tyto~~ zbytků (e-1) až (e-7) a kde (e-1), (e-5) nebo (e-6) jsou připojené na C_sH_{2s} přes atom dusíku nebo atom uhlíku nesoucí R^{11} , R^{17} , R^{18} nebo R^{19} a substituenty R^{11} , R^{17} , R^{18} nebo R^{19} nejsou přítomné a G^1 , G^2 , G^3 , G^4 a G^5 jsou na sobě nezávisle případně substituované dvojvazné zbytky vybrané tak, že tvoří spolu s pětičlenným nebo šestičlenným heterocyklem, ke kterému jsou připojené, bicyklický Het-systém.

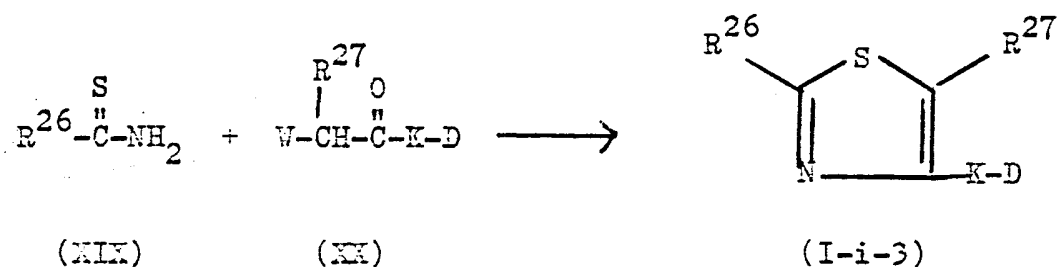
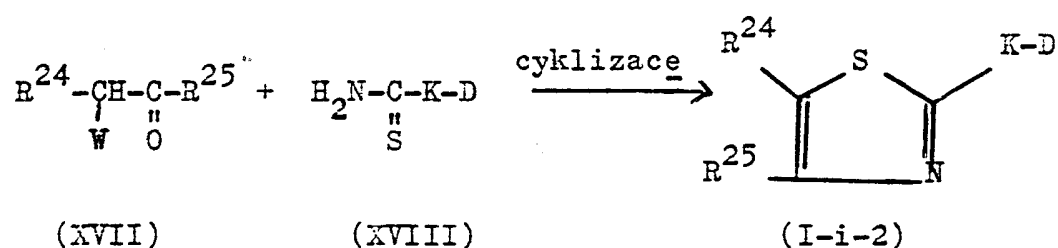
Například sloučeniny obecného vzorce (I-i), kde Het je případně substituovaný imidazolový zbytek a sloučeniny jsou representované obecným vzorcem (I-i-1) se mohou připravit cyklizační reakcí příslušného N-(2,2-dinižší alkyloxyethyl)imidazolidonového derivátu obecného vzorce XVI.



kde R^{21} , R^{22} a R^{23} jsou na sobě nezávisle přítomné substituenty imidazolového kruhu.

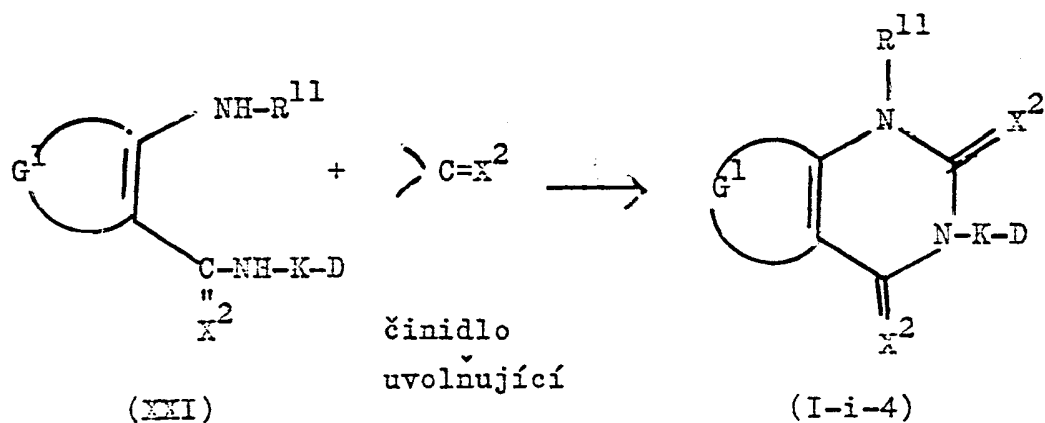
Tato cyklizační reakce se může s výhodou provádět ve vhodném rozpouštědle v přítomnosti vhodné kyseliny, jako je například kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková a pod. Rychlost reakce mohou zvýšit vyšší teploty.

Sloučeniny obecného vzorce (I-i), kde Het je případně substituovaný thiazolylový zbytek, popřípadě kondenzovaný s pětičlenným nebo šestičlenným heterocyklickým nebo karbocyklickým kruhem, se mohou připravit řadou cyklizačních reakcí vedoucích, v závislosti na jednotlivých případech, ke sloučeninám obecného vzorce (I-i-2) nebo (I-i-3)



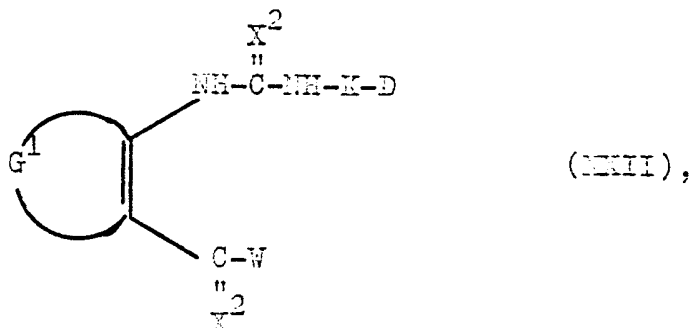
kde R^{24} , R^{25} , R^{26} a R^{27} jsou na sobě nezávisle případné substituenty thiazolylového kruhu nebo kde sloučeniny obecného vzorce (I-i-2) tohoto thiazolylového kruhu jsou kondenzovány s pětičlenným nebo šestičlenným heterocyklickým nebo karbocyklickým kruhem a R^{24} a R^{25} dohromady mohou tvořit dvojvazný zbytek vzorce G^3 .

Dále jestliže Het je zbytek vzorce (e-1), pak Het může vznikat kondenzací meziprojektu vzorce (XXI) se sloučeninou uvolňující zbytek $>C=X^2$ jako je například ^{močovina}thiomočovina, 1,1'-karbonylbis[1H-imidazol], nižší alkylester halogenuhličit^{ester}é kyseliny, fosgen~~u~~, thiofosgen~~u~~, trichlormethyl^{ester} halogenuhličit^{ester}é kyseliny a pod.

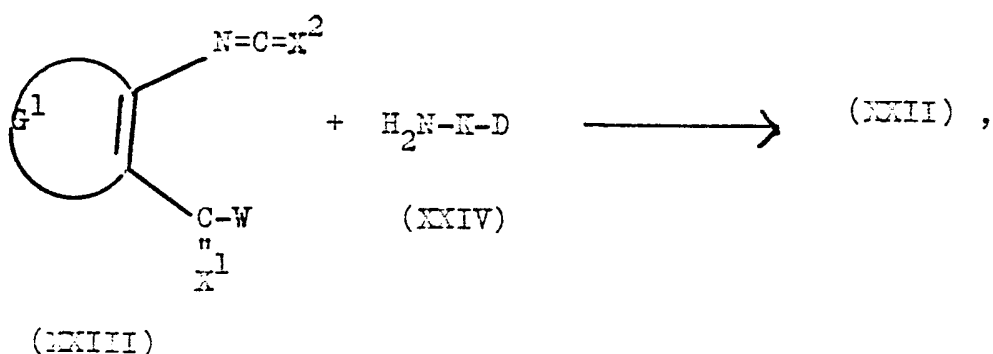


Sloučeniny obecného vzorce (I-i-4), kde R^{11} je atom vodíku se mohou dále připravit cykli-

zací meziprojektu obecného vzorce XXII



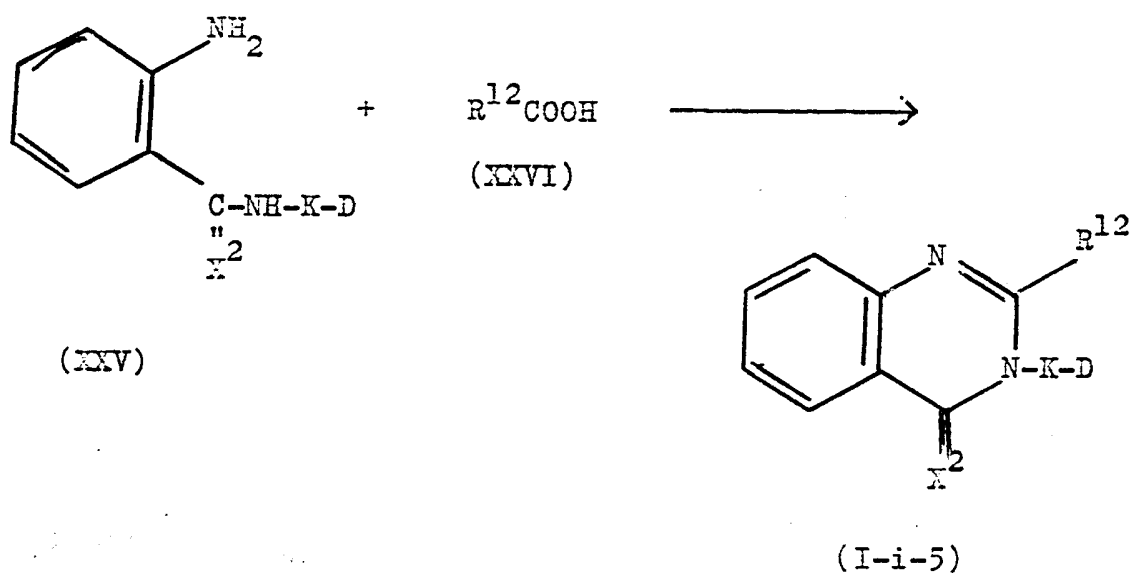
který se může uvolňovat in situ reakcí sloučeniny obecného vzorce XXIII s aminem obecného vzorce XXIV.

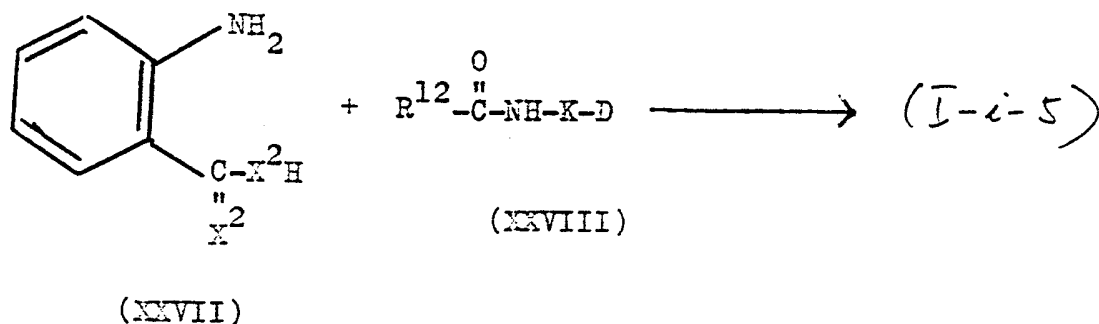


Reakce sloučeniny obecného vzorce XXII se sloučeninou uvolňující $\text{>C} = \text{X}^2$ a cyklizace sloučeniny obecného vzorce XXII se může s výhodou provádět ve vhodném rozpouštědle, jako v etheru, například 1,1-oxybisethanu, tetrahydrofuranu, v halogenovaném uhlovodíku, například dichlormethanu, trichlormethanu, v uhlovodíku, například benzenu, methylbenzenu, v alkoholu, například methanolu, ethanolu, v ketonu, například 2-propanonu, 4-methyl-2-pentanonu, nebo v polárních rozpouštědlech, například N,N-dimethylformamidu, N,N-dimethylacetamidu nebo ve směsi těchto rozpouštědel, případně v přítomnosti vhodné base, jako je například N,N-diethylethanamin, uhliči-

tan nebo kyselý uhličitan alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy. Pro zvýšení reakční rychlosti se může použít zahřívání reakční směsi.

Dále, jestliže Het je zbytek obecného vzorce (e-2), pak Het se může uvolňovat cyklizací meziprojektu obecného vzorce XXV s kyselinou obecného vzorce XXVI nebo jejím funkčním derivátem za vzniku sloučeniny obecného vzorce (I-i-5). Alternativně se může meziprojekt obecného vzorce XXVII kondenzovat s aromatickou aminokyselinou nebo thiokyselinou obecného vzorce XXVIII za vzniku sloučeniny obecného vzorce (I-i-5)



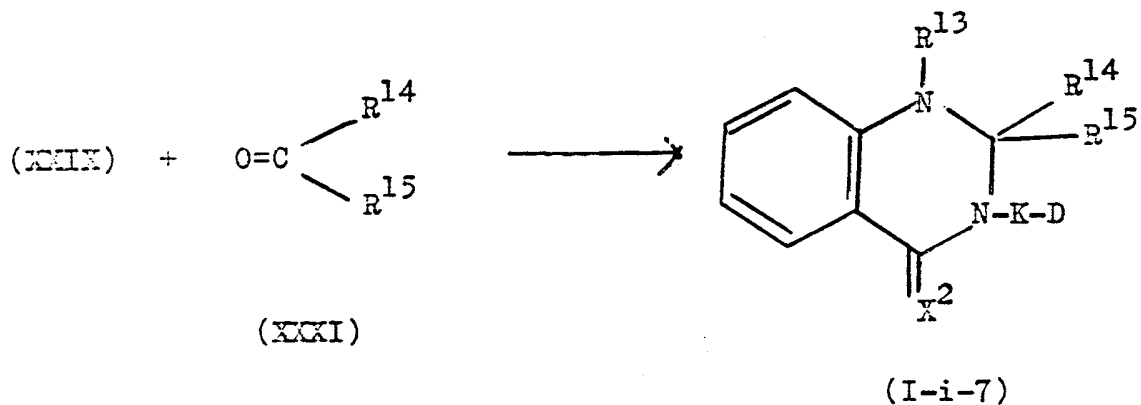
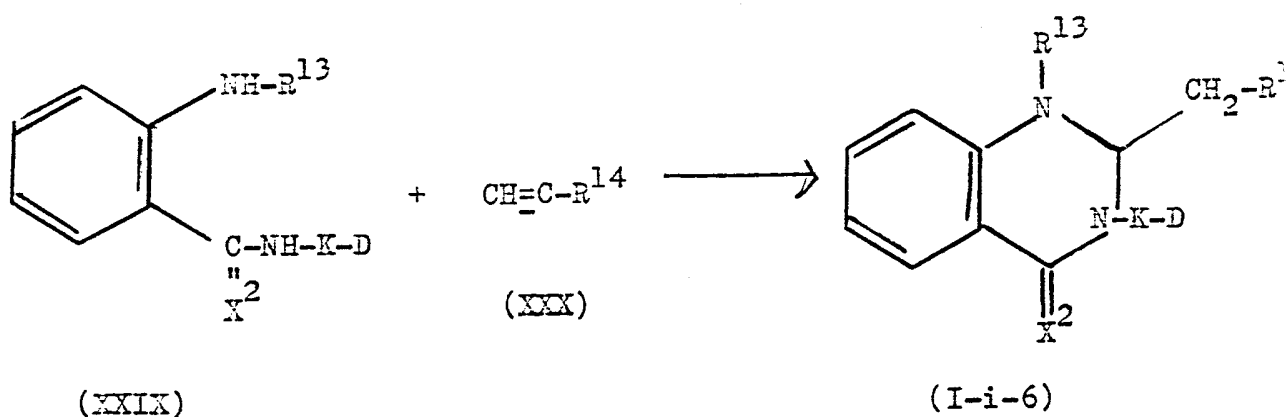


Reakce sloučeniny obecného vzorce XXV se sloučeninou obecného vzorce XXVI a sloučeniny obecného vzorce XXVII se sloučeninou obecného vzorce XXVIII se může provádět ve vhodném inertním rozpouštědle, jako je například uhlovodík, například benzen, methylbenzen nebo alkohol nebo voda. V některých případech se s výhodou používají vyšší teploty, aby se snížila reakční doba.

Jestliže Het je zbytek obecného vzorce (e-3), kde R^{14} je vodík a R^{15} je zbytek obecného vzorce $\text{R}^{15-a}-\text{CH}_2-$, pak Het může vznikat reakcí sloučeniny obecného vzorce XXIX s příslušným acetylenovým derivátem (XXX) za vzniku sloučeniny obecného vzorce (I-i-6).

Dále jestliže Het je zbytek obecného vzorce (e-3), pak Het může vznikat reakcí slouče-

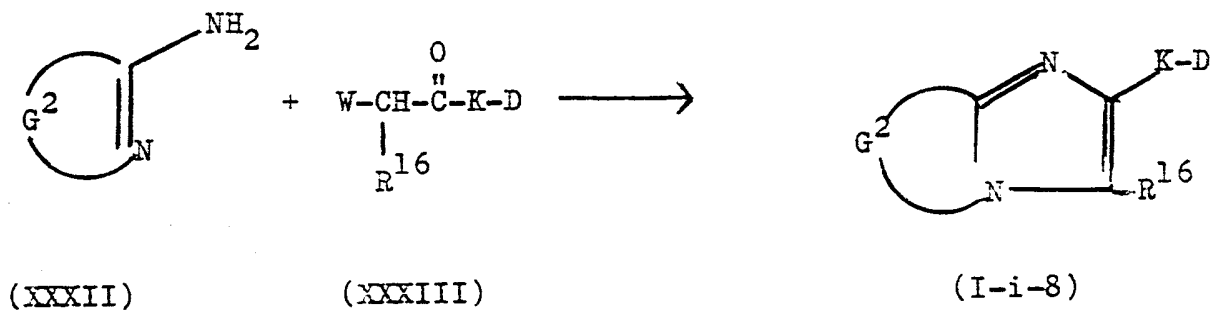
niny (XXIX) s ketonem obecného vzorce XXXI za vzniku sloučeniny obecného vzorce (I-i-7)



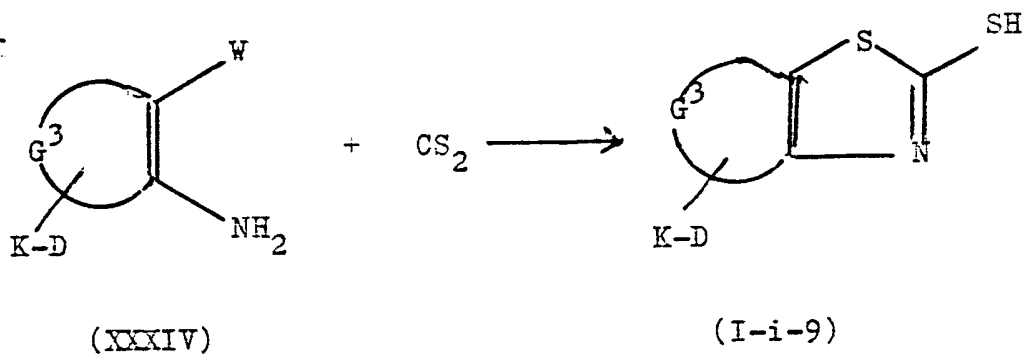
Reakce sloučeniny obecného vzorce XXIX se sloučeninou obecného vzorce XXX se může provádět ve vhodném rozpouštědle, jako je alkohol, například methanol nebo ethanol, zatímco reakce sloučeniny obecného vzorce XXIX se sloučeninou obecného

vzorce XXXI se ^{může} ~~mohou~~ provádět ve vhodném rozpouštědle, ^{výhoda} v přítomnosti organické kyseliny, jako je například kyselina jantarová a pod. Pro zkrácení reakční doby se mohou používat zvýšené teploty.

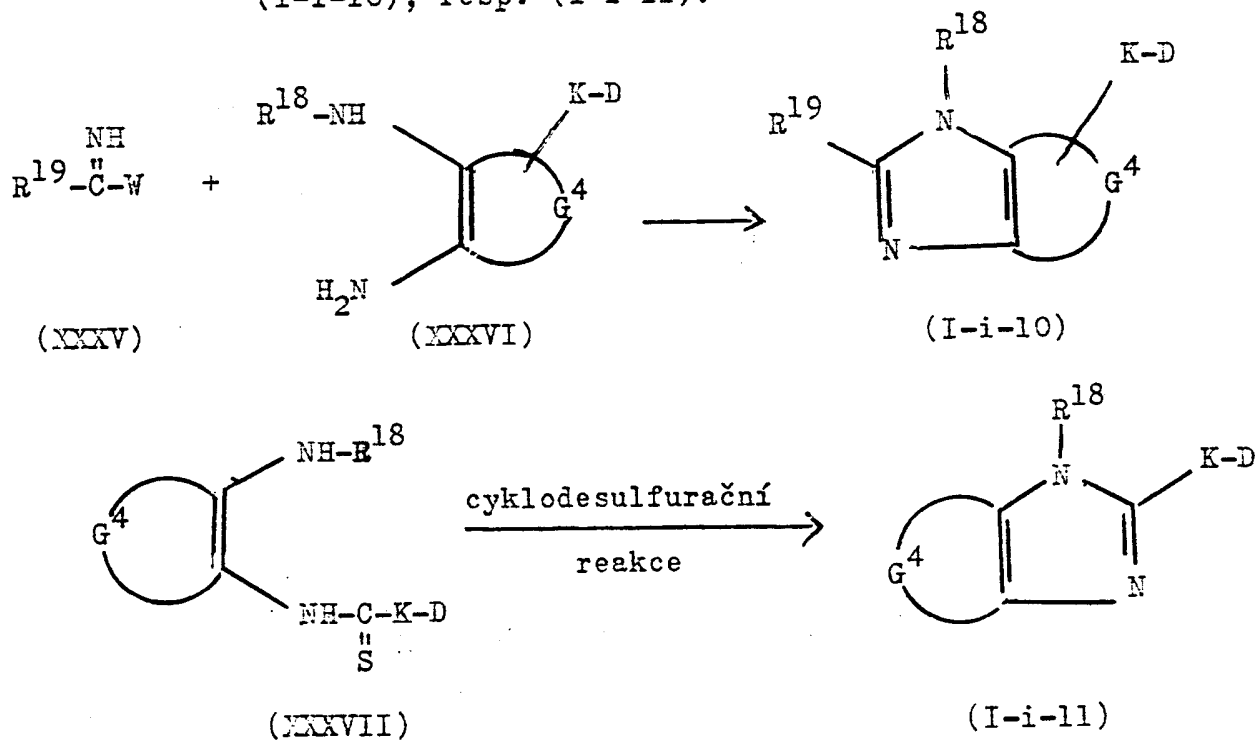
Jestliže dále Het je zbytek obecného vzorce (e-4) pak Het může vznikat kondensací reakčního činidla obecného vzorce XXXII s meziproduktem obecného vzorce XXXIII za vzniku sloučeniny obecného vzorce (I-i-8)



Jestliže Het je zbytek (e-5) připojený na K kruhovým systémem obsahujícím G^3 a nesoucí 2-merkaptosubstituent, pak Het může vznikat cyklizací meziprojektu XXXII s CS_2 za vzniku sloučeniny obecného vzorce (I-i-9)



Jestliže Het je zbytek obecného vzorce (e-6) připojený na K buď kruhovým systémem obsahujícím G^4 nebo imidazolovým kruhem, pak Het vzniká kondenzací reakčního činidla XXXV s meziproduktem XXXVI, resp. cyklodesulfurační reakcí meziprodktu XXXVII za vzniku sloučeniny obecného vzorce (I-i-10), resp. (I-i-11).

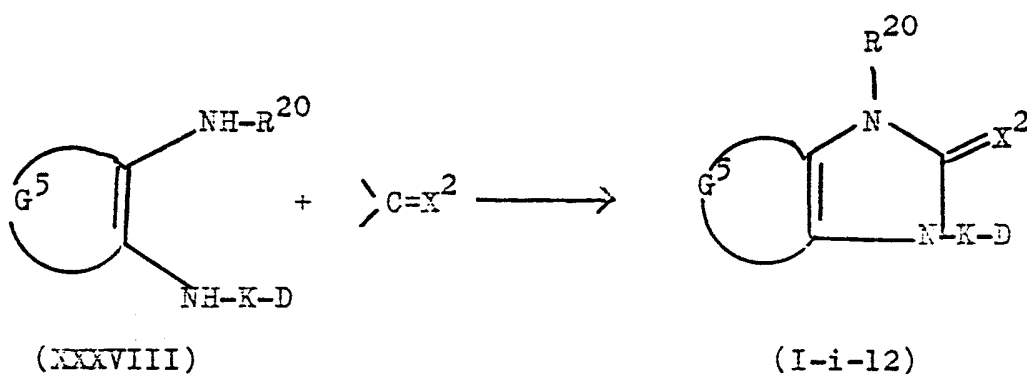


Reakce sloučenin obecného vzorce XXXII se sloučeninou XXXIII, sloučeniny XXXIV s CS_2 a sloučeniny obecného vzorce XXXV se sloučeninou obecného vzorce XXXVI se s výhodou provádí ve vhodném inertním rozpouštědle, jako jsou například rozpouštědla uvedená výše pro přípravu sloučeniny obecného vzorce (I-i-4), případně v přítomnosti ~~xxxx~~ vhodné base, například base popsané pro přípravu sloučeniny (I-i-4). Pro zvýšení rychlosti reakce se používají vyšší teploty.

Cyklodesulfurace sloučeniny obecného vzorce XXXVII se může provádět reakcí sloučeniny obecného vzorce XXXVII s odpovídajícím alkylhalogenidem, s výhodou jodmethanem ve vhodném inertním rozpouštědle, například nižším alkanolu, jako je methanol, ethanol, 2-propanol a pod. Jinak cyklodesulfurační reakce se může provádět reakcí sloučeniny obecného vzorce XXXVII s příslušným oxidem kovu nebo solí kovu ve vhodném rozpouštědle běžně známou metodou. Například sloučeniny obecného vzorce I se mohou snadno připravovat reakcí sloučeniny obecného vzorce XXXVII s kysličníky nebo solemi dvojmocné rtuti nebo dvojmocného olova, jako jsou například HgO , HgCl_2 , $\text{Hg}(\text{OAc})_2$, PbO , $\text{Pb}(\text{OAc})_2$. V určitých

případech může být vhodný přídavek malého množství síry do reakční směsi. Jako cyklodesulfurační činidla mohou být vhodné i methandiiminy, zejména N,N'-^{yl}-methantetrabis[cyklohexanamin].

Jestliže Het je zbytek obecného vzorce (e-7), pak Het může vznikat během kondenzace mezi-
produktu obecného vzorce XXXVIII s činidlem uvolňujícím $>C = X^2$ a následovným postupem popsaným pro přípravu sloučenin (I-i-4) ze sloučeniny obecného vzorce XXXIII.



Sloučeniny obecného vzorce I se mohou také převádět navzájem běžně známými postupy používanými pro transformace skupin. Některé příklady jsou uvedeny níže.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde B je -S- se ~~XXXXXX~~ mohou převést na odpovídající

sloučeniny obecného vzorce I, kde -B- je -SO- nebo -SO₂- příslušnou oxidační reakcí, například reakcí prvé sloučeniny s vhodným oxidačním činidlem, jako je například jodistan draselný, peroxid, například 3-chlorperbenzoová kyselina, peroxid vodíku a pod. ve vhodném rozpouštědle, jako je například ether, např. tetrahydrofuran, 1,1'-oxybisethan, nebo uhlovodík, například benzen, halogenovaný uhlovodík, například dichlormethan, trichlormethan a pod. V některých případech, kde je zapotřebí připravit sulfinyl, je nutné provádět oxidační reakci při nižších teplotách s přibližně ekvivalentním množstvím oxidačního činidla, zatímco jestliže je zapotřebí sulfonyl, tato oxidační reakce se může provádět při teplotě místnosti nebo při zvýšené teplotě s přebytkem oxidačního činidla.

Sloučeniny vzorce I s nitrosubstituentem se mohou převést na odpovídající aminy mícháním a případně zahříváním výchozích nitrosloučenin v mediu obsahujícím vodík v přítomnosti vhodného množství odpovídajícího katalyzátoru, jako je například platina na uhlí, paladium na uhlí, Raney nikl a pod. Vhodnými rozpouštědly jsou například alkoholy, jako je methanol, ethanol a pod..

V analogickém postupu sloučeniny obecného vzorce I s kyanoskupinou se mohou převést na odpovídající sloučeniny s aminomethylskupinou.

Sloučeniny obecného vzorce I s hydroxysubstituentem se mohou převést na odpovídající halogensloučeniny běžně známými halogenačními postupy, například reakcí hydroxysloučenin s vhodným halogenačním činidlem, např. thionylchloridem, fosforoxychloridem, chloridem fosforitým, chloridem fosforečným, thionylbromidem, bromidem fosforitým a pod.

Sloučeniny obecného vzorce I obsahující esterovou skupinu se mohou převést na odpovídající karboxylové kyseliny běžně známými postupy pro zmydlování, například reakcí těchto sloučenin s vhodným alkalickým roztokem nebo vodným kyselým roztokem.

Sloučeniny obecného vzorce I obsahující Het substituovaný thioxoskupinou se mohou převést na odpovídající oxosloučeniny běžně známými postupy, například reakcí těchto thioxosloučenin s peroxidem, například peroxidem vodíku ve vhodném alkalickém mediu, například ve vodném roztoku hydroxidu alkalického kovu, který se může smíchat s organickým rozpouštědlem, jako je například methanol, ethanol a pod.

Sloučeniny obecného vzorce I obsahující nenasycené Het se mohou převést na odpovídající nasycené formy běžně známými redukčními postupy, například reakcí těchto sloučenin s vodíkem v přítomnosti vhodného katalyzátoru, jako jsou například platina na uhlí, paladium na uhlí a podobné katalysátory.

Atomy halogenu jako substituenty na arylových skupinách se mohou nahradit ^{vodíkem} známými hydrogenolytickými postupy, to je mícháním a případně zahříváním výchozích sloučenin ve vhodném rozpouštědle v atmosféře vodíku v přítomnosti vhodného katalyzátoru, jako je paladium na uhlí a podobné katalysátory. Tyto atomy halogenu se mohou také nahradit za nižší alkyloxyskupiny nebo nižší alkylthioskupiny reakcí výchozí halogensloučeniny s vhodným alkoholem nebo thioalkoholem nebo s výhodou solí alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy odpovídajícího alkoholu nebo thioalkoholu ve vhodném rozpouštědle.

Nižší alkyloxy a nižší alkylthioskupiny substituované na arylové skupině se mohou převést na odpovídající hydroxyly nebo thioly jejich reakcí s vodným roztokem kyseliny, například roztokem kyseliny chlorovodíkové nebo bromovodíkové.

Sloučeniny obecného vzorce I obsahující iminoskupinu například kde NR^1 , NR^3 , NR^4 nebo NR^5 je ^{NH, nebo} aminoskupina, například kde AR^1 , AR^2 nebo Het jsou substituovány aminoskupinou, atom vodíku těchto imino- nebo aminoskupin se může nahradit za vhodný substituent běžně známým postupem, například N-alkylací, reduktivní N-alkylací, acylací a pod. metodami. Řada těchto postupů je popsána blíže v následujícím popisu. Například nižší alkylskupiny nebo substituované nižší alkylskupiny se mohou zavést reakcí výchozích sloučenin s vhodným N-alkylačním činidlem postupem popsaným výše při N-alkylačních reakcích sloučeniny obecného vzorce VII se sloučeninou obecného vzorce (I-c) nebo reakcí výchozích sloučenin s příslušnou karbonylsloučeninou N-alkylačním ~~řizícím~~ redukčním postupem popsaným výše pro redukční N-alkylace sloučenin obecného vzorce (I-c-1) reakcí se sloučeninou obecného vzorce VIII nebo sloučeniny obecného vzorce (I-d) se sloučeninou obecného vzorce IX nebo sloučeninou obecného vzorce (I-e) se sloučeninou obecného vzorce X.

Nižší alkylkarbonylové skupiny, Ar^2 -karbonylové skupiny a podobné skupiny se mohou zavést reakcí výchozího aminu s ^{příslušnou} vhodnou karboxylovou kyselinou nebo jejím derivátem, jako je například haloganid kyseliny, anhydrid kyseliny a pod.

Nižší alkyloxykarbonylové X a Ar^2 -oxykarbonylové skupiny se mohou zavést reakcí výchozího aminu s vhodným esterem halogenuhličitě kyseliny, například ethylesterem halogenuhličitě kyseliny, fenylmethylesterem halogenuhličitě kyseliny a pod.

$\text{Ar}^2\text{-NH-CO-}$, $\text{Ar}^2\text{-NH-CS-}$, (nižší alkylamino)-CO-, (nižší alkylamino)-CS- skupiny a pod. se s výhodou mohou zavést reakcí výchozího aminu s vhodným isokyanátem nebo isothiokyanátem postupem popsaným výše pro přípravu sloučenin (I-b-4), (I-b-5-a), (I-b-5-b) a (I-b-5-c).

Sloučeniny obecného vzorce I obsahující substituovaný atom dusíku se mohou převést na odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, kde tento atom dusíku nese atom vodíku běžně známými metodami pro přípravu NH skupin, jako jsou například:

- 1) jestliže atom dusíku je substituován $\text{Ar}^2\text{-CH}_2$ -skupinou, reakcí výchozích sloučenin s vodíkem v přítomnosti vhodného katalyzátoru, například paladia na uhlí a platiny na uhlí ve vhodném rozpouštědle;
- 2) jestliže atom dusíku je substituován sulfonylskupinou, například nižší alkylsulfonylskupinou a Ar^2 -sulfonylskupinou, reakcí výchozí sloučeniny

s vodným kyselým roztokem, s výhodou v přítomnosti katalyzátoru, jako ^{je} například fenol, methoxybenzen a pod.;

- 3) jestliže atomy dusíku jsou substituovány Ar^2 -karbonylskupinou, pak reakcí výchozích sloučenin s vodným basickým roztokem, například roztokem alkalického kovu;
- 4) jestliže atom dusíku je substituován nižší alkyl-oxykarbonylskupinou nebo Ar^2 -oxykarbonylskupinou, pak reakcí výchozích sloučenin s vodným kyselým nebo vodným basickým roztokem, případně ve směsi s organickým rozpouštědlem nebo jestliže atom dusíku je substituován Ar^2 -oxykarbonylskupinou, pak katalytickou hydrogenací výchozích materiálů ve vhodném rozpouštědle.

Sloučeniny obecného vzorce I obsahující atom dusíku substituovaný $\text{Ar}^2\text{-CH}_2$ -skupinou se mohou převést na odpovídající sloučeniny, kde atom dusíku je substituován nižší alkyloxykarbonylskupinou, například reakcí prvé sloučeniny s nižším ^{alkyl} esterem halogenuhličitě kyseliny v přítomnosti vhodného rozpouštědla a případně v přítomnosti vhodné base.

Sloučeniny obecného vzorce I obsahující merkaptoskupinu se mohou převést na odpovídající sloučeniny obsahující isothiokyanátoskupinu reakcí výchozích aminosloučenin s CS_2 v přítomnosti $\text{N,N}'$ -methantetraylbis[cyklohexanaminu].

Sloučeniny obecného vzorce I obsahující $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})$ -skupinu se mohou převést na odpovídající sloučeniny obecného vzorce I obsahující skupinu $-\text{CH}(\text{halogen})-\text{C}(=\text{O})$ -skupinu běžně známými halogenačními postupy, například reakcí výchozí sloučeniny s halogenem.

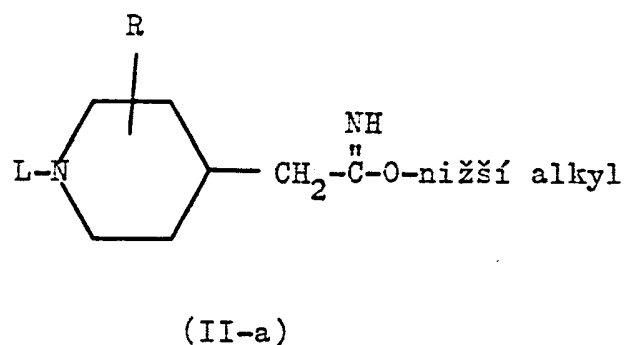
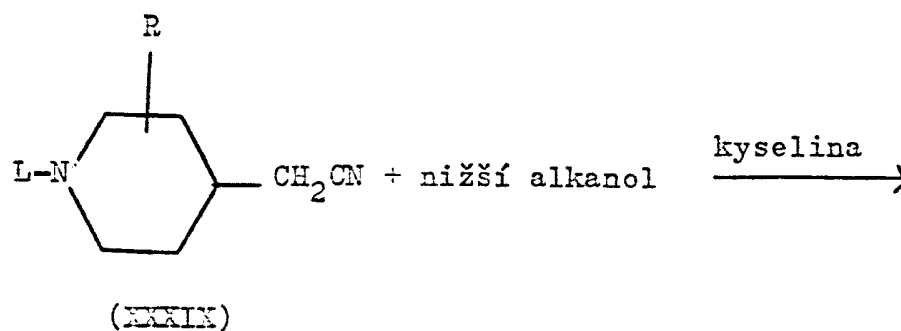
Ve všech předcházejících a všech následujících případech se reakční produkty mohou izolovat z reakční směsi a v případě nutnosti čistit běžně známými způsoby.

Sloučeniny obecného vzorce I mají basické vlastnosti a tudíž se mohou převádět na terapeuticky aktivní netoxické adiční sole reakcí s příslušnými kyselinami, jako jsou například anorganické kyseliny, jako jsou halogenovodíkové kyseliny, například kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková a pod., kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina fosforečná a pod., nebo reakcí s organickými

kyselinami, jako je například kyselina octová, propanová, hydroxyoctová, 2-hydroxypropanová, 2-oxopropanová, ethandiová, propandiová, butandiová, (Z)-2-butendiová, (E)-2-butendiová, 2-hydroxybutandiová, 2,3-dihydroxybutandiová, 2-hydroxy-1,2,3-propantrikarboxylová, methansulfonová, ethansulfonová, benzensulfonová, 4-methylbenzensulfonová, cyklohexansulfamová, 2-hydroxybenzeová, 4-amino-2-hydroxybenzoová a podobné kyseliny. Naopak sole se mohou převést reakcí s alkaliemi na formu volné base.

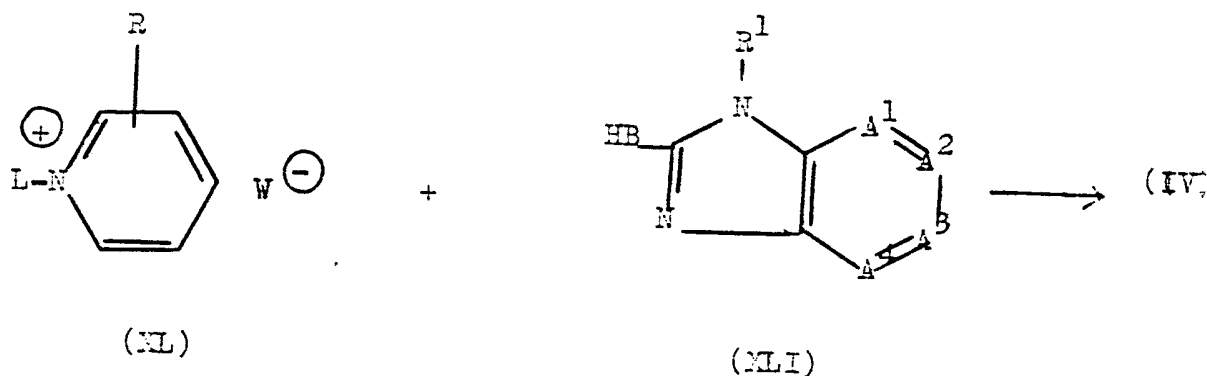
Některé meziprodukty a výchozí materiály v předcházejících přípravách jsou sloučeniny známé, které se mohou připravit běžně známými postupy pro přípravu těchto a obdobných sloučenin a některé sloučeniny jsou nové. Řada těchto metod je popsána detailněji níže.

Meziprodukty obecného vzorce II, kde B je CH_2 , X^1 je NH a W je nižší alkyloxyskupina, representované obecným vzorcem (II-a) se mohou připravit reakcí (kyanomethyl)piperidinu obecného vzorce (XXXIX) s alkoholem, například methanolem, ethanolem a pod. v přítomnosti kyseliny, například kyseliny chlorovodíkové



Meziprodukty obecného vzorce IV se mohou připravit redukční reakcí odpovídajícího 4-piperidⁱⁿonu a případně následující známým postupem pro transformaci skupin. Například jestliže se má připravit sloučenina obecného vzorce (V-b), pak reakcí takto získaného alkoholu s thionylchloridem, methylsulfonylchloridem a pod. tak, aby se získala odstupující skupina.

Meziprodukty obecného vzorce VI se mohou připravit reakcí vhodného bicyklického kondenzovaného imidazolu s pyridinium derivátem



Meziprodukty obecného vzorce VII se mohou s výhodou připravit běžně známými postupy popsanými například v USA patentech č. 4 335 127, 4 342 870 a ve zveřejněné evropské přihlášce O 070 053.

^{vzorci}
Ze sloučenin obecného vzorce I je ~~zřejmé~~ ^{zřejmé}, že sloučeniny podle vynálezu mají ve struktuře několik asymetrických atomů uhlíku. Každé z těchto chirálních center může být přítomné v R- a S-konfiguraci, kde označení R- a S- odpovídají pravidlům popsaným v práci R.S. Cahn, C. Ingold a V. Prelog v Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 5, 385, 511 (1966).

Čisté stereochemické isomerní formy těchto sloučenin obecného vzorce I se mohou získat aplikací známých postupů. Diastereomery se mohou oddělovat fyzikálním způsobem jako je selektivní krystalizace a chromatografickými technikami, například proti proudným roztřepáním, přičemž enantiomery se mohou

oddělovat selektivní krystalizací jejich diastereomerních solí s opticky aktivními kyselinami.

Stereochemicky čisté isomerní formy se mohou také odvozovat z odpovídajících stereochemicky čistých isomerních forem odpovídajících výchozích materiálů reakcemi zachovávajícími stereoselektivitu.

Je jasné, že cis a trans diastereomerní racemáty se mohou dále dělit na optické isomery cis(+), cis(-), trans(+) a trans(-) aplikací známých metod.

Stereochemicky čisté isomerní formy sloučenin obecného vzorce I spadají samozřejmě do rozsahu předloženého vynálezu.

Následující příklady vynález blíže objasňují, aniž by jej jakýmkoliv způsobem omezovaly. Pokud není uvedeno jinak, veškeré díly jsou díly hmotnostní.

P ř í k l a d y

A. Příprava meziproduktů

P ř í k l a d 1

a) Směs 302 dílů ethyl 2-[1-(fenyl-methyl)-4-piperidinylden]acetát hydrochloridu a 200 dílů ledové kyseliny octové se hydrogenuje za atmosférického tlaku při teplotě mezi 24 až 26 °C v přítomnosti 4 dílů kysličníku platičitého. Po spotřebě vypočteného množství vodíku se katalyzátor odfiltruje a filtrát se odpaří. Odparek se promyje 1,1-oxybisethanem, zalkalizuje hydroxidem sodným a extrahuje 1,1'-oxybisethanem. Extrakt se vysuší uhličitánem ~~sodným~~ draselným a odpaří. Olejovitý zbytek se destiluje ve vakuu a získá se 205 dílů surové volné base ve formě oleje. Z tohoto oleje se odebere 1 díl pro přípravu hydrochloridu. Hydrochlorid se připraví rozpustěním volné base v 1,1'-oxybisethanu a do roztoku se zavádí plynný chlorovodík a polopevná sůl se vysráží. Roztok se dekantuje a odparek se znovu rozpustí ve směsi 6 dílů ethanolu a 4 dílů 1,1'-oxybisethanu.

Roztok se zahustí na 5 dílů a ke zbytku se přidá 12 dílů 1,1'-oxybisethanu a vysráží se tak pevná látka, která se odfiltruje. Po vysušení se získá 0,2 dílů hydrochloridu ethyl 1-(fenylmethyl)-4-piperidinacetátu t.t. 122,5 - 137 °C (meziprodukt 1).

b) Směs 8 dílů ethyl 1-(fenylmethyl)-4-piperidinacetát hydrochloridu a 80 dílů zředěné kyseliny chlorovodíkové se míchá a zahřívá 4 hodiny k varu. Po ochlazení se reakční směs odpaří. Odparek se promyje 2-propanonem a rozpouštědlo se znovu odpaří. Pevný podíl se promyje 2-propanonem, odfiltruje se a vysuší. Získá se 6 dílů hydrochloridu 1-(fenylmethyl)-4-piperidinocetové kyseliny t.t. 137 - 145 °C, (meziprodukt 2).

P ř í k l a d 2

K suspenzi 68,5 dílů ethyl 4-oxo-1-piperidinkarboxylátu v 240 dílech methanolu se po částech přidává 3,8 dílů borohydridu sodného při teplotě mezi 20 - 30 °C (reakční směs se případně ochladí ve vodní lázni). Po skončení přidávání se reakční

směs míchá ještě 30 minut, načež se naleje do směsi 53,5 dílů chloridu amonného a 400 dílů vody. Methanol se odpaří a produkt se extrahuje do trichlor-methanu. Extrakt se vysuší a odpaří. Olejovitý zbytek se oddestiluje ve vakuu a získá se 60 dílů olejovitého ethyl 4-hydroxy-1-piperidinkarboxylátu t.v. 140 °C při tlaku 13,7 Pa, n_D^{20} 1,4796, d_{20}^{20} 1,1166 (meziprodukt 3).

Obdobným způsobem se také ~~přidá~~ připraví methyl (cis + trans)-4-hydroxy-3'-methyl-1-piperidinkarboxylát (meziprodukt 4).

P ř í k l a d 3

K míchanému roztoku 90 dílů 1-[(4-methylfenyl)sulfonyl]-4-piperidinolu, 37,5 dílů N,N-diethylethanaminu a 1300 dílů dichlormethanu se přikape roztok 42,3 dílů methansulfonylchloridu v 130 dílů dichlormethanu (exothermní reakce, teplota stoupne na 35 °C). Po dokončení přikapávání se reakce míchá ještě 2 hodiny při teplotě místnosti, načež se přidá voda a fáze se oddělí. Organická fáze se promyje vodou, vysuší, přefiltruje a odpaří. Odparek

se suspenduje v 2,2'-oxybispropanu. Produkt se odfiltruje, vysuší a získá se 116 dílů (100 %) 1-[(4-methylfenyl)sulfonyl]-4-piperidinol methansulfonátu (ester), t.t. 168,5 - 175,3 °C (5).

P ř í k l a d 4

2350 dílů chlorovodíku se probublává 5600 díly vychlazeného ethanolu (lázeň s ledem) při teplotě 10 °C. Pak se během 45 minut přikapává 1500 dílů 1-(fenylmethyl)-4-piperidinacetonitrilu. Po skončení přidávání se reakční směs míchá 20 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se odpaří a odparek se míchá v 2400 dílech acetonitrilu. Produkt se odfiltruje, promyje 560 díly acetonitrilu a vysuší. Získá se 2000 dílů (85,7 %) O-ethyl 1-(fenylmethyl)-4-piperidinethanimidát hydrochloridu (meziprodukt 6).

Obdobným způsobem se také připraví O-methyl 1-(fenylmethyl)-4-piperidinethanimidát ^{hydro}dichlorid (7).

P ř í k l a d 5

Směs 180,0 dílů 2-chlor-3-nitro-pyridinu, 122,0 dílů 2-thiofenmethanaminu, 191,0 dílů uhličitanu sodného, 1 dílu jodiidu draselného a 810 dílů N,N-dimethylacetamidu se míchá 1,5 hodiny při 100 °C. Reakční směs se naleje do asi 4000 dílů vody. Směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. Vysrážený produkt se odfiltruje a vysuší ve vakuu při 40 °C. Získá se tak 251,5 dílů 3-nitro-N-(2-thienylmethyl)-2-pyridinaminu t.t. 100 °C (meziprodukt 7 8).

Postupem popsaným výše za použití ekvivalentních množství odpovídajících výchozích látek se připraví:

N-(2-nitrofenyl)-3-pyridinmethanamin (9),

N-(4-fluorfenylmethyl)-3-nitro-2-pyridinamin,
t.t. 76 °C (10),

N-(3-nitro-2-pyridinyl)-2-pyridinmethanamin,
t.t. 113,6 °C (11),

2-nitro-N-(2-thienylmethyl)benzenamin (12)

4-methyl-N-(2-nitrofenyl)benzenmethanamin t.t. 65 °C
(13)

N-[(4-methylfenyl)methyl]-3-nitro-2-pyridinamin,
t.t. 80,0 - 87,3 °C (14),

N³-[(4-fluorfenyl)methyl]-2,3-pyridindiamin (15),

N-[(4-fluorfenyl)methyl]-3-nitro-4-pyridinamin
t.t. 136,8 °C (16),

N-[(4-fluorfenyl)methyl]-4-nitro-3-pyridinamin,
1-oxid (17),

4-fluor-N-(4-methoxy-2-nitrofenyl)benzenmethanamin
(18),

4-fluor-N-(5-methoxy-2-nitrofenyl)benzenmethanamin
(19),

4-fluor-N-(4-methyl-2-nitrofenyl)benzenmethanamin
t.t. 99,9 °C (20),

4-fluor-N-(3-methoxy-2-nitrofenyl)benzenmethan-
amin (21),

4-fluor-N-(2-methoxy-6-nitrofenyl)benzenmethan-
amin (22),

4-fluor-N-(4,5-dimethoxy-2-nitrofenyl)benzenmethan-
amin (23),

4-fluor-N-(4-chlor-5-methoxy-2-nitrofenyl)benzen-
methanamin (24),

4-fluor-N-(5-chlor-4-methoxy-2-nitrofenyl)benzen-
methanamin (25),

N-(4-methoxy-2-nitrofenyl)-2-furanmethanamin (26),

N-(5-methoxy-2-nitrofenyl)-2-furanmethanamin (27),

N-(4-methoxy-2-nitrofenyl)-2-pyridinmethanamin (28),

N-(5-methoxy-2-nitrofenyl)-2-pyridinmethanamin (29),

N-[(4-fluorfenyl)methyl]-6-methoxy-3-nitro-2-pyri-
dinamin (30),

N-[(2-furanyl)methyl]-6-methoxy-3-nitro-2-pyridin-
amin (31),

N-(3-nitro-6-methoxy-2-pyridinyl)-2-pyridinmethan-
amin (32).

P ř í k l a d 6

K míchané ochlazené směsi 40 dílů
N-[(4-fluorfenyl)methyl]-4-nitro-3-pyridinaminu
1-oxidu a 1050 dílů trichlormethanu se přikape
47 dílů chloridu fosforečného při teplotě mezi
0 a -10 °C. Po skončení přikapávání směs se míchá
a zahřívá 1 hodinu k varu. Za míchání se pak reakč-
ní směs ochladí. Vysrážený produkt se odfiltruje,

rozmíchá ve vodě a zalkalizuje hydroxidem amonným. Produkt se extrahuje trichlormethanem. Extrakt se vysuší, přefiltruje a odpaří. Odparek se rozmíchá s 2,2'-oxybispropanem. Produkt se odfiltruje a vysuší. Získá se 22,2 dílů N-[(4-fluorfenyl)methyl]-4-nitro-3-pyridinaminu, t.t. 91,9 °C. (33).

P ř í k l a d 7

Směs 100 dílů N-[(4-methoxyfenyl)methyl]-3-nitro-2-pyridinaminu, 3-dílů 4% roztoku thiofenu v methanolu a 480 dílů methanolu nasyceného amoniakem se hydrogenuje za normálního tlaku při 50 °C s 5 díly 10% paladia na uhlí. Po spotřebě vypočteného množství vodíku se katalyzátor odfiltruje a filtrát se odpaří. Získá se 88,4 dílů N²-[(4-methoxyfenyl)methyl]-2,3-pyridindiaminu t.t. 118,1 °C (meziprodukt 34).

Obdobným způsobem se připraví:

N-(3-pyridinylmethyl)-1,2-benzendiamin (35),

N²-[(4-fluorfenyl)methyl]-2,3-pyridindiamin (36),

N²-(2-pyridinylmethyl)-2,3-pyridindiamin, t.t.

134,9 (37),

- N^2 -(2-furanylmethyl)-2,3-pyridindiamin (38),
 N^1 -(2-thienylmethyl)-1,2-benzendiamin (39),
 N^2 -(2-thienylmethyl)-2,3-pyridindiamin, t.t.
92,1 °C (40),
 N^1 -[(4-methylfenyl)methyl]-1,2-benzendiamin (41),
 N^2 -[(4-methylfenyl)methyl]-2,3-pyridindiamin, t.t.
125,1 °C (42),
 N^4 -[(4-fluorfenyl)methyl]-3,4-pyridindiamin, t.t.
163,7 °C (43),
 N^3 -[(4-fluorfenyl)methyl]-3,4-pyridindiamin, t.t.
159,6 °C (44),
 N^1 -[(4-fluorfenyl)methyl]-4-methoxy-1,2-benzendiamin
(45),
 N^2 -[(4-fluorfenyl)methyl]-4-methoxy-1,2-benzen-
diamin (46),
 N^1 -[(4-fluorfenyl)methyl]-4-methyl-1,2-benzendiamin
(47),
N-[(5-methyl-2-furanyl)methyl]-1,2-benzendiamin (48),
 N^1 -[(4-fluorfenyl)-methyl]-3-methoxy-1,2-benzendiamin
(49),
 N^1 -[(4-fluorfenyl)methyl]-6-methoxy-1,2-benzendiamin
(50),

N^1 -[(4-fluorfenyl)methyl]-4,5-dimethoxy-1,2-benzendiamin (51),

N^1 -[(4-fluorfenyl)methyl]-5-chlor-4-methoxy-1,2-benzendiamin (52),

N^1 -[(4-fluorfenyl)methyl]-4-chlor-5-methoxy-1,2-benzendiamin (53),

N^1 -(2-furanylmethyl)-4-methoxy-1,2-benzendiamin (54),

N^1 -(2-furanylmethyl)-5-methoxy-1,2-benzendiamin (55),

N^1 -(2-pyridinylmethyl)-4-methoxy-1,2-benzendiamin (56),

N^1 -(2-pyridinylmethyl)-5-methoxy-1,2-benzendiamin (57),

N^2 -[(4-fluorfenyl)-methyl]-6-methoxy-2,3-pyridindiamin (58),

N^2 -(2-furanylmethyl)-6-methoxy-2,3-pyridindiamin (59),

N^2 -(2-pyridinylmethyl)-6-methoxy-2,3-pyridindiamin (60).

P ř í k l a d 8

Směs 60 dílů 2-chlor-1H-benzimidazolu, 58 dílů 1-(chlormethyl)-4-fluorbenzenu, 42,5

dílů uhličitanu sodného, 0,1 dílů jodidu draselného a 135 dílů N,N-dimethylformamidu se míchá a zahřívá přes noc na 70 °C. Reakční směs se nalezle do vody. Vysrážený produkt se odfiltruje a rozpustí v tri-chlormethanu. Roztok se vysuší, přefiltruje a odpaří. Odparek se krystaluje z 2,2'-oxybispropanu a získá se 62,5 dílů 2-chlor-1-(4-fluorfenylmethyl)-1H-benzimidazolu, (meziprodukt 61).

P ř í k l a d 9

Směs 8,35 dílů thiomochoviny, 26 dílů 2-chlor-1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazolu a 400 dílů ethanolu se míchá a zahřívá 5 hodin k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se odpaří. Odparek se suspenduje v 2,2'-oxybispropanu. Sraženina se odfiltruje a krystaluje z ethanolu. Výtěžek 6,1 dílů 1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-thiolu, t.t. 194,7 °C (meziprodukt 62).

P ř í k l a d 10

K míchanému roztoku 6 dílů 1,2-dimethyl-1H-benzimidazolu v 50 dílech bezvodého pyridinu se přikape při teplotě místnosti 6,2 dílů benzoylchloridu. Po skončení přikapávání se reakční směs míchá ještě 2 hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se odpaří a odparek se rozpustí v 260 dílech dichlormethanu. Přidá se voda a roztok se zpracuje s koncentrovaným hydroxidem amonným. Dichlormethanová fáze se dekantuje, vysuší, přefiltruje a odpaří. Odparek se dvakrát rozpustí v 45 dílech toluenu a pokaždé odpaří. Získá se 1-benzoyl-1,4-dihydro-4-[(1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)methyl]-pyridin ve formě olejovitého odparku (meziprodukt 63).

Obdobným způsobem se také připraví ethyl 4-[(1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)methyl]-1(4H)-pyridinkarboxylát ve formě oleje (meziprodukt 64).

P ř í k l a d 11

Směs 9,7 dílů 4-fluor- γ -(4-fluor-fenyl)benzenbutanoyl chloridu, 4,1 dílů 2,6-dimethyl-

pyridinu a 68 dílů tetrahydrofuranu se za normálního tlaku hydrogenuje při teplotě místnosti s 2 díly 10 % paladia na uhlí. Po spotřebě vypočteného množství vodíku se katalyzátor odfiltruje a filtrát odpaří. Získá se 8,5 dílů 4-fluor- γ -(4-fluorfenyl)benzenbutanol (meziprodukt 65).

P ř í k l a d 12

K míchané směsi 26 dílů 1-ethyl-1,4-dihydro-5H-tetrazol-5-thionu, 13,8 dílů uhličitanu draselného a 240 dílů 2-propanonu se přikápe 376 dílů 1,2-dibromethanu. Po skončení přikapávání se reakční směs míchá přes noc. Sraženina se odfiltruje a filtrát odpaří. Získá se 45 dílů (95 %) 5-[(2-bromethyl)thio]-1-ethyl-1H-tetrazolu (meziprodukt 66).

P ř í k l a d 13

K míchané a chlazené směsi 59 dílů 2-propanaminu a 650 dílů dichlormethanu se přikápe 94,2 dílů 3-brompropanoylchloridu. Po skončení

přikapávání se reakční směs míchá ještě 5 minut, načež se promyje vodou. Organická fáze se oddělí, vysuší, přefiltruje a odpaří. Odparek se krystaluje ze směsi 2,2'-oxybispropanu a hexanu. Produkt se odfiltruje a vysuší. Získá se 70 dílů (73 %) 3-brom-N-(1-methylethyl)propanamidu, t.t. 60 °C (meziprodukt 67).

P ř í k l a d 14

Směs 4,76 dílů 6-chlor-N⁴-methyl-4,5-pyridindiaminu, 26,6 dílů 1,1,1-triethoxyethanu a 30 dílů anhydridu kyseliny octové se míchá a zahřívá 3 hodiny k varu. Reakční směs se odpaří a odparek se krystaluje ze směsi hexanu a methylbenzenu. Produkt se odfiltruje a vysuší. Získá se 5,3 dílů (96,3 %) 6-chlor-9,9-dimethyl-9H-purinu (meziprodukt 68).

P ř í k l a d 15

Směs 4,76 dílů 6-chlor-N⁴-methyl-4,5-pyrimidindiaminu a 7,2 dílů močoviny se míchá a zahřívá 1 hodinu na 180 °C. Po ochlazení se odpa-

rek suspenduje ve vodě. Produkt se odfiltruje, vysuší a získá se 3,3 dílů (60 %) 6-chlor-9-methyl-9H-purin-8-ol_u (69).

B. Příprava konečných produktů

P ř í k l a d 16

K 73 dílům horké (70 °C) kyseliny polyfosforečné se přidá 27 dílů hydrochloridu 1-(fenylmethyl)-4-piperidinooctové kyseliny, přičemž teplota stoupne na 100 °C. Po skončení přidávání se po částech přidává 1,2-benzendiamin a v míchání a zahřívání se pokračuje ještě 50 minut při 170 °C. Horká reakční směs se naleje do 300 dílů horké vody. Kyselý roztok se zalkalizuje roztokem hydroxidu draselného. Vysrážená volná base se odfiltruje, promyje vodou a extrahuje trichlormethanem. Extrakt se vysuší a odpaří. Pevný odparek se překrystaluje ze směsi 2-propanonu a methanolu. Získá se 17 dílů 2-[[1-(fenylmethyl)-4-piperidinyl]methyl]-1H-benzimidazolu, t.t. 221,5 - 222 °C (sloučenina 1).

Obdobně se také připraví:

2-[[1-(fenylmethyl)-4-piperidinyllmethyl]-1H-imidazo[4,5-c]pyridin, t.t. 172,9 °C (2).

P ř í k l a d 17

Směs 27,3 dílů O-methyl 1-(fenylmethyl)-4-piperidinethaminidát dihydrochloridu, 14 dílů N-(2-furanylmethyl)-1,2-benzendiaminu a 250 dílů kyseliny octové se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs se odpaří a k odparku se přidá voda. Směs se pak zalkalizuje uhličitanem sodným a extrahuje 4-methyl-2-pentanonem. Extrakt se vysuší, přefiltruje a odpaří. Odparek se překrystaluje z 1,1'-oxybisethanu. Produkt se odfiltruje a vysuší. Získá se 15,5 dílů (57 %) 1-(2-furanylmethyl)-2-[[1-(fenylmethyl)-4-piperidinyllmethyl]-1H-benzimidazolu, t.t. 124,8 °C (3).

Obdobným způsobem se také připraví:

1-fenyl-2-[[1-(fenylmethyl)-4-piperidinyllmethyl]-1H-benzimidazol, t.t. 141,6 °C (4), a

2-[[1-(fenylmethyl)-4-piperidinyl]methyl]-1-(3-pyridinylmethyl)-1H-benzimidazol, t.t. 125,4 °C (5).

P ř í k l a d 18

Směs 116,5 dílů O-ethyl 1-(fenylmethyl)-4-piperidinethanimidát hydrochloridu, 61,5 dílů N¹-[(4-methylfenyl)methyl]-1,2-benzendiaminu a 400 dílů methanolu se míchá a zahřívá přes noc k varu. Pak se přidá 40 dílů O-ethyl 1-(fenylmethyl)-4-piperidinethanimidát hydrochloridu a v míchání a zahřívání ^{k varu} ~~přes noc~~ se pokračuje ještě 4 hodiny. Reakční směs se odpaří a k odparku se přidá voda. Roztok se zpracuje hydroxidem amonným. Produkt se extrahuje trichlormethanem, extrakt se vysuší, odfiltruje a odpaří. Odparek se krystaluje z acetonitrilu. Produkt se odpaří a vysuší a získá se 74,5 dílů (63 %) 1-[(4-methylfenyl)methyl]-2-[[1-(fenylmethyl)-4-piperidinyl]methyl]-1H-benzimidazolu, t.t. 124,2 °C (6).

Analogickým postupem za použití ekvivalentních množství příslušných výchozích materiálů se také připraví:

- 2-[[1-(fenylmethyl)-4-piperidinyllmethyl]-1-(2-thienylmethyl)-1H-benzimidazol, t.t. 156,3 °C (7),
- 3-[[4-fluorfenyl)methyl]-2-[[1-(fenylmethyl)-4-piperidinyllmethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin, t.t. 103,2 - 105,8 °C (8),
- 2-[[1-(fenylmethyl)-4-piperidinyllmethyl]-3-(2-pyridinyllmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin, t.t. 118,5 - 120,9 °C (9),
- 3-(2-furanylmethyl)-2-[[1-(fenylmethyl)-4-piperidinyllmethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin, t.t. 118,5 - 119,8 °C (10),
- 1-[(4-methoxyfenyl)methyl]-2-[[1-(fenylmethyl)-4-piperidinyllmethyl]-1H-benzimidazol, t.t. 95,2 °C (11),
- 2-[[1-(fenylmethyl)-4-piperidinyllmethyl]-3-(2-thienylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin, t.t. 115,2 °C (12),
- 3-(fenylmethyl)-2-[[1-(fenylmethyl)-4-piperidinyllmethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin (13),
- 1-(fenylmethyl)-2-[[1-(fenylmethyl)-4-piperidinyllmethyl]-1H-benzimidazol, t.t. 130 °C (14),
- 3-[(4-methylfenyl)methyl]-2-[[1-(fenylmethyl)-4-piperidinyllmethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin (15),

3-[(4-methoxyphenyl)methyl]-2-[[1-(fenylmethyl)-4-pi-
peridinyllmethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin, t.t.
83,4 °C (16),

1-[(4-fluorfenyl)methyl]-5-methoxy-2-[[1-(fenylmethyl)-
-4-piperidinyllmethyl]-1H-benzimidazol, t.t. 112,6 °C
(17),

1-(3-furanylmethyl)-2-[[1-(fenylmethyl)-4-piperidinyll-
methyl]-1H-benzimidazol, t.t. 102,0 °C (18),

1-[(4-fluorfenyl)methyl]-5-methyl-2-[[1-(fenylmethyl)-
-4-piperidinyllmethyl]-1H-benzimidazol (19),

1-[(4-fluorfenyl)methyl]-6-methoxy-2-[[1-(fenylmethyl)-
-4-piperidinyllmethyl]-1H-benzimidazol, t.t. 110 °C
(20),

5-fluor-2-[[1-(fenylmethyl)-4-piperidinyllmethyl]-
-1H-benzimidazol, t.t. 206,2 °C (21), a

1-[(5-methyl-2-furanyl)methyl]-2-[[1-(fenylmethyl)-
-4-piperidinyllmethyl]-1H-benzimidazol, t.t. 96 °C
(22).

P ř í k l a d 19

Směs 43 dílů hydrochloridu 1-(fenylmethyl)-4-piperidinooctové kyseliny, 31,5 dílů N^3 -[(4-fluorfenyl)methyl]-2,3-pyridindiaminu, 850 dílů fosforylchloridu a 20 dílů N,N-diethylbenzenaminu se ~~míchá~~ ^{Reakční směs se odpaří.} a zahřívá k varu 6 hodin pod zpětným chladičem. K odparku se přidá dvakrát toluen a směs se pokaždé odpaří. Konečný produkt se naleje do ledové vody a směs se zalkalizuje zředěným roztokem hydroxidu sodného. Produkt se dvakrát extrahuje dichlormethanem. Spojené extrakty se dvakrát promyjí vodou, vysuší, přefiltrují a odpaří. Odparek se čistí chromatografií na koloně silikagelu za použití směsi trichlormethanu a methanolu nasyceného amoniakem (95 : 5 objemově) jako elučního činidla. Čisté frakce se jímají a rozpouštědlo se odpaří. Odparek se krystaluje z acetonitrilu. Produkt se odfiltruje a vysuší. Získá se 30 dílů (50,2 %) 1-[(4-fluorfenyl)methyl]-2-[[1-(fenylmethyl)-4-piperidinyl]methyl]-1H-imidazo[4,5-b]pyridin, t.t. 140,7 °C (23).

Obdobným způsobem se také připraví:

1-[(4-fluorfenyl)methyl]-2-[[1-(fenylmethyl)-4-pi-
peridinyllmethyl]-1H-imidazo[4,5-c]pyridin, t.t.
139,1 °C (24) a

3-[(4-fluorfenyl)methyl]-2-[[1-(fenylmethyl)-4-
-piperidinyllmethyl]-3H-imidazo[4,5-c]pyridin, t.t.
116,9 °C (25).

P ř í k l a d 20

K míchané směsi 3,5 dílů ethyl
4-hydroxy-1-piperidinkarboxylátu a 135 dílů N,N-
-dimethylformamidu se přidá 1 díl 50% disperse
hydridu sodného a v míchání se pokračuje 2 hodiny
při teplotě místnosti. Po přidání 5,2 dílů 2-chlor-
-1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazolu se směs
míchá dále přes noc při teplotě místnosti. Reakční
směs se naleje do ledové vody a produkt se extrahu-
je trichlormethanem. Extrakt se vysuší, přefiltruje
a odpaří. Odparek se krystaluje z 2,2'-oxybispropa-
nu. Získá se 2,5 dílů (31,5 %) ethyl 4-[[1-[(4-
-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]oxy]-1-
-piperidinkarboxylátu, t.t. 94,0 °C (26).

Obdobným způsobem se také připraví:

methyl (cis+trans)-4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]oxy]-3-methyl-1-piperidinkarboxylát (27).

P ř í k l a d 21

K míchané směsi 1,5 dílů 1H-benzimidazol-2-thiolu a 90 dílů N,N-dimethylformamidu se přidá 0,8 dílů 50% disperse hydridu sodného. V míchání se pokračuje 1 hodinu. Pak se přidají 3,3 díly methansulfonylesteru 1-[(4-methylfenyl)sulfonyl]-4-piperidinolu a reakční směs se míchá přes noc při teplotě místnosti. V míchání se pokračuje přes noc při teplotě 80 °C. Reakční směs se naleje do vody a produkt se extrahuje 4-methyl-2-pentanone. Extrakt se vysuší, prefiltruje a odpaří. Odparek se krystaluje z acetonitrilu a získá se 0,7 dílů (18 %) 4-[(1H-benzimidazol-2-yl)thio]-1-[(4-methylfenyl)sulfonyl]piperidinu, t.t. 194,8 °C (28).

Obdobným způsobem se také připraví:

4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]-thio]-1-[(4-methylfenyl)sulfonyl]piperidinu, t.t. 167,2 °C (29).

P ř í k l a d 22

K míchané a chlazené (0 °C) směsi 7,2 dílů 4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]thio]-1-[(4-methylfenyl)sulfonyl]piperidinu a 95 dílů dichlormethanu se přikape roztok 2,6 dílů 3-chlorperbenzoové kyseliny v dichlormethanu. Po skončení se v míchání pokračuje 2 hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se promyje roztokem uhličitanu sodného a vodou. Organická fáze se vysuší, přefiltruje a odpaří. Odparek se čistí chromatografií na koloně silikagelu za použití směsi trichlormethanu a methanolu, (94 : 4 objemově) jako elučního činidla. Čistá frakce se spárí a eluční činidlo se odpaří. Odparek se překrystaluje z acetonitrilu. Produkt se odfiltruje, vysuší a získá se 0,7 dílů (9 %) 4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]-sulfinyl]-1-[(4-methylfenyl)sulfonyl]piperidinu, t.t. 166,2 °C (30).

P ř í k l a d 23

K míchanému roztoku 7,2 dílů 4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]thio]-1-[(4-methylfenyl)sulfonyl]piperidinu v 195 dílech dichlormethanu se přikape roztok 7 dílů 3-chlorperbenzoové kyseliny v 65 dílech dichlormethanu. Po skončení přidávání se reakční směs míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se promyje roztokem uhličitanu sodného a dvakrát vodou, vysuší, přefiltruje a odpaří. Odparek se krystaluje z acetonitrilu. Produkt se odfiltruje, vysuší a získají se 3 díly (40 %) 4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]sulfonyl]-1-[(4-methylfenyl)sulfonyl]piperidinu, t.t. 214,7 °C (31).

P ř í k l a d 24

Směs 16 dílů 1-benzoyl-1,4-dihydro-4-[(1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)methyl]-pyridinu a 160 dílů methanolu se hydrogenuje za normálního tlaku při teplotě 50 °C s 5 díly 10%

paladia na uhlí. Po spotřebě vypočteného množství vodíku se katalyzátor odfiltruje a filtrát se odpaří. Odparek se čistí chromatografií na koloně silikagelu za použití směsi trichlormethanu a methanolu (97,5 : 2,5 objemově) jako elučního činidla. Jímají se čisté frakce a eluční činidlo se odpaří. Olejovitý odparek se krystaluje z 14 dílů 1,1'-oxybisethanu. Produkt se odfiltruje, vysuší a získá se 7,8 dílů (58,5 %) 1-benzoyl-4-[(1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)methyl]pyridinu, t.t. 159,3 °C (32).

Obdobným způsobem se také připraví:

ethyl 4-[(1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)methyl]-1-piperidinkarboxylát, t.t. 98,2 °C (33).

P ř í k l a d 25

K míchané směsi 55 dílů 2-[[1-(fenylmethyl)-4-piperidinyl]methyl]-1H-benzimidazolu a 450 dílů N,N-dimethylformamidu se ^{10,6 dílů} přidá 50% disperse hydridu sodného a v míchání se pokračuje 1 hodinu. Pak se přikape 26 dílů 1-(chlormethyl)-

-4-fluorbenzenu (mírně exothermní reakce). Po skončení přidávání se v míchání pokračuje přes noc při teplotě místnosti. Přidá se voda a produkt se extrahuje 4-methyl-2-pentanone. Extrakt se vysuší, přefiltruje a odpaří. Pevný odparek se míchá v 1,1-oxybisethanu. Produkt se odfiltruje a vysuší. Získá se 67,6 dílů (90 %) 1-[(4-fluorfenyl)methyl]-2-[[1-(fenylmethyl)-4-piperidinyl]methyl]-1H-benzimidazolu, t.t. 127,5 °C (34).

Postupem popsaným výše za použití ekvivalentních množství vhodných výchozích materiálů se také připraví:

2-[[1-(fenylmethyl)-4-piperidinyl]methyl]-1-(4-thiazolylmethyl)-1H-benzimidazol, t.t. 98,7 - 105,8 °C (35) a

5(nebo 6)-fluor-1-[(4-fluorfenyl)methyl]-2-[[1-(fenylmethyl)-4-piperidinyl]methyl]-1H-benzimidazol (36).

P ř í k l a d 26

Směs 41 dílů 3-[(4-methoxyfenyl)methyl]-2-[[1-(fenylmethyl)-4-piperidinyl]-methyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu a 480 dílů methanolu se hydrogenuje za normálního tlaku při teplotě 50 °C s 5 díly 10% paladia na uhlí. Po spotřebě vypočteného množství vodíku se katalyzátor odfiltruje a filtrát odpaří. Získá se tak 30 dílů (89 %) 3-[(4-methoxyfenyl)methyl]-2-(4-piperidinylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu (37).

Obdobným způsobem se také připraví:

2-(4-piperidinylmethyl)-1H-benzimidazol, t.t. 195 -
- 196,5 °C (38),

3-[(4-methylfenyl)methyl]-2-(4-piperidinylmethyl)-
-3H-imidazo[4,5-b]pyridin (39),

1-(fenylmethyl)-2-(4-piperidinylmethyl)-1H-benz-
imidazol monohydrát, t.t. 72,5 °C (40),

3-(fenylmethyl)-2-(4-piperidinylmethyl)-3H-imidazo-
[4,5-b]pyridin (41),

1-[(4-methylfenyl)methyl]-2-(4-piperidinylmethyl)-
-1H-benzimidazolethandioát (1 : 2) , monohydrát
t.t. 195,1 °C (42),

1-[(4-methoxyfenyl)methyl]-2-(4-piperidinylmethyl)-
-1H-benzimidazolethandioát (1:2) , monohidrát,
t.t. 172,1 °C (43),

2-(4-piperidinylmethyl)-3-(2-pyridinylmethyl)-3H-
-imidazo[4,5-b]pyridin (E)-2-butendioát (2:3),
t.t. 191,1 - 194,0 °C (44),

3-[(4-fluorfenyl)methyl]-2-(4-piperidinylmethyl)-
-3H-imidazo[4,5-b]pyridin (E)-2-butendioát (1:2),
t.t. 200,0 - 201,2 °C (45),

1-fenyl-2-(4-piperidinylmethyl)-1H-benzimidazol,
t.t. 142,6 °C (46),

1-[(4-fluorfenyl)methyl]-2-(4-piperidinylmethyl)-
-1H-benzimidazol (E)-2-butendioát,(2:3), t.t.
204,7 °C (47),

1-[(4-fluorfenyl)methyl]-2-(4-piperidinylmethyl)-
-1H-imidazo[4,5-b]pyridin (E)-2-butendioát (2:5),
t.t. 214,4 °C (48),

1-[(4-fluorfenyl)methyl]-2-(4-piperidinylmethyl)-
-1H-imidazo[4,5-c]pyridinethandioát (2:3) , mono-
hydrát, t.t. 173,5 °C (49),

3-[(4-fluorfenyl)methyl]-2-(4-piperidinylmethyl)-
-3H-imidazo[4,5-c]pyridin (E)-2-butendioát (2:5),
t.t. 168,8 °C (50),

1-[(4-fluorfenyl)methyl]-5-methoxy-2-(4-piperidinylmethyl)-1H-benzimidazol dihydrochlorid, monohydrát, t.t. 214,1 °C (51),

1-[(4-fluorfenyl)methyl]-5-methyl-2-(4-piperidinylmethyl)-1H-benzimidazol (52) a

1-[(4-fluorfenyl)methyl]-6-methoxy-2-(4-piperidinylmethyl)-1H-benzimidazol (53).

5(nebo 6)-fluor-1-[(4-fluorfenyl)methyl]-2-(4-piperidinylmethyl)-1H-benzimidazol (54).

P ř í k l a d 27

Směs 4,95 dílů 4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]thio]-1-[(4-methylfenyl)sulfonyl]piperidinu, 225 dílů 48% kyseliny bromovodíkové ^{ve vodě} a 5 dílů fenolu se míchá a zahřívá 2 hodiny k varu. Reakční směs se odpaří a odparek se rozpustí ve vodě a zpracuje roztokem hydroxidu sodného. Produkt se extrahuje dichlormethanem. Extrakt se vysuší, přefiltruje a odpaří. Zbytek se čistí filtrací na silikagelu použitím směsi trichlormethanu a methanolu nasycených amoniakem (95 : 5 objemově) jako elučního

činidla. Čisté frakce se jímají a eluát se odpaří. Získá se 3,4 dílů (99 %) 1-[(4-fluorfenyl)-methyl]-2-[(4-piperidiny)thio]-1H-benzimidazolu (55).

P ř í k l a d 28

Směs 3,3 dílů 1-benzoyl-4-[(1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)methyl]piperidinu, 1,7 dílů vody a 40 dílů 2-propanolu se míchá a zahřívá 30 hodin k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se zahustí a odparek se protřepe 260 díly dichlormethanu. Vzniklá sraženina se odfiltruje a filtrát se dokonale promyje 20 díly vody. Organická fáze se vysuší, přefiltruje a odpaří. Odparek se převede na sůl s kyselinou jantarovou v ethanolu. Sůl se odfiltruje, ~~xxx~~ vysuší a získá se 3,4 dílů (83 %) 1-methyl-2-(4-piperidinylmethyl)-1H-benzimidazol ethandioátu (1:2), t.t. 219,7 °C (56).

P ř í k l a d 29

K míchané směsi 76 dílů 2-[[1-(fenylmethyl)-4-piperidinyl]methyl]-1-(3-pyridinylmethyl)-1H-benzimidazolu a 360 dílů methylbenzenu se přikape 41 dílů ethylesteru kyseliny chloruhličité. Po skončení přidávání se reakční směs míchá a zahřívá 2 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Pak se přikape dalších 5 dílů ethylesteru kyseliny chloruhličité. Po skončení přidávání se reakční směs zahřívá 2 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení se organická fáze promyje roztokem uhličitanu sodného, vysuší, přefiltruje a odpaří. Odparek se čistí filtrací na silikagelu za použití směsi chloroformu a methanolu (90 : 10 objemově) K jako elučního činidla. Jímají se čisté frakce a eluát se odpaří. Získá se 35,6 dílů (50 %) ethyl 4-[[1-(3-pyridinylmethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinkarboxylátu (57).

Postupem popsaným výše a použitím ekvivalentních množství příslušných výchozích materiálů se také připraví:

methyl 4-[[1-(2-furanylmethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinkarboxylát (58),

ethyl 4-[[1-(2-thienylmethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinkarboxylát monohydrochlorid, t.t. 178,7 °C (59),

ethyl 4-[[1-(4-thiazolylmethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinkarboxylát monohydrochlorid, t.t. 197,4 - 199,2 °C (60),

ethyl 4-[[1-(2-furanylmethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinkarboxylát jako odparek (61),

ethyl 4-[[3-(2-thienylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]-2-yl]methyl]-1-piperidinkarboxylát jako odparek (62) a

ethyl 4-[[3-(2-furanylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin-2-yl]methyl]-1-piperidinkarboxylát (63).

P ř í k l a d 30

Směs 68 dílů ethyl 4-[[1-(2-thienylmethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinkarboxylát monohydrochloridu, 95 dílů hydroxidu draselného, 800 dílů 2-propanolu a 10

dílů vody se míchá a zahřívá 6 hodin k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se odpaří a ke zbytku se přidá voda. Produkt se extrahuje toluenem. Extrakt se vysuší, přefiltruje a odpaří. Odparek se krystaluje z 1,1'-oxybisethanu. Produkt se odfiltruje a vysuší. Získá se 27 dílů (49 %) 2-(4-piperidinylmethyl)-1-(2-thienylmethyl)-1H-benzimidazolu, t.t. 117,4 °C (64).

Obdobným způsobem se také připraví:

1-(2-furanylmethyl)-2-(4-piperidinylmethyl)-1H-benzimidazol (E)-2-butendioát (2:3), t.t. 219,6 °C (65);

1-[(4-fluorfenyl)methyl]-2-(4-piperidinyloxy)-1H-benzimidazol dihydrochlorid, t.t. 145,2 °C (66),
2-(4-piperidinylmethyl)-1-(3-pyridinylmethyl)-1H-benzimidazol ve formě odparku (67),

3-(2-furanylmethyl)-2-(4-piperidinylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin ethandioát (2:3), monohydrát, t.t. 136,7 °C (68),

2-(4-piperidinylmethyl)-3-(2-thienylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin (E)-2-butendioát (2:3), t.t. 209,6 °C (69),

cis-1-[(4-fluorfenyl)methyl]-2-[(3-methyl-4-piperidinyl)oxy]-1H-benzimidazol monohydrochlorid monohydrát, t.t. 143,7 °C (70), a

trans-1-[(4-fluorfenyl)methyl]-2-[(3-methyl-4-piperidinyl)oxy]-1H-benzimidazol dihydrochlorid, t.t. 111,6 °C (71).

P ř í k l a d 31

Směs 2 dílů ethyl 4-[[1-(4-thiazolylmethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-methyl]-1-piperidinkarboxylátu a 30 dílů 48% roztoku kyseliny chlorovodíkové se zahřívá 15 minut k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se odpaří a olejovitý zbytek se krystaluje ze směsi ethanolu a 2-propanonu. Získají se 2 díly 2-(4-piperidinylmethyl)-1-(4-thiazolylmethyl)-1H-benzimidazol trihydrobromidu, t.t. 208,3 - 226,3 °C (72).

P ř í k l a d 32

K míchané směsi 72 dílů 1-(3-furanylmethyl)-2-[[1-(fenylmethyl)-4-piperidinyl]-methyl]-1H-benzimidazolu a 324 dílů toluenu se přikape 25,5 dílů ethylesteru kyseliny chloruhličitě

při teplotě varu pod zpětným chladičem. Po skončení přidávání se reakční směs ještě míchá 2 hodiny při teplotě varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení se směs dvakrát promyje 5% roztokem hydroxidu sodného, jednou vodou, vysuší, přefiltruje a odpaří. Odparek se smísí s 560 díly 2-propanolu, 69,9 díly hydroxidu draselného a 6 díly vody a směs se míchá a 22 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí a odpaří. Odparek se smísí s vodou a produkt se třikrát extrahuje dichlormethanem. Spojené extrakty se dvakrát promyjí vodou, vysuší, filtrují a nakonec odpaří. Odparek se čistí chromatografií na koloně silikagelu použitím směsi chloroformu, methanolu a hydroxidu amonného (90 : 10 : 1 objemově) jako elučního činidla. Čisté frakce se jímají a eluát se odpaří. Odparek se rozmíchá v 2-propanonu. Produkt se odfiltruje a vysuší. Získá se 28,0 dílů (49,8 %) 1-(3-furanylmethyl)-2-(4-piperidinylmethyl)-1H-benzimidazolu, t.t. 180 °C (73).

Obdobným způsobem se také připraví:

1-[(5-methyl)-2-furanyl)methyl]-2-(4-piperidinylmethyl)-1H-benzimidazol, t.t. 90 °C (74).

P ř í k l a d 33

K míchané směsi 10,2 dílů 1-[(4-fluorfenyl)methyl]-2-[(4-piperidinyl)thio]-1H-benzimidazolu, ~~31x~~ 3,1 dílů N,N-diethyleth^{an}amínu a 130 dílů dichlormethanu se přikape roztok 5,12 dílů fenylmethylesteru chloruhličitě kyseliny v 65 dílech dichlormethanu. Po skončení přidávání se reakční směs míchá ještě 1 hodinu při teplotě místnosti. Reakční směs se promyje vodou, organická fáze vysuší, přefiltruje a odpaří. Získá se 14,3 dílů (fenylmethyl) 4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]thio]-1-piperidínkarboxylátu ve formě odparku (75).

Obdobným způsobem se také připraví:

(fenylmethyl) 4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]sulfonyl]-1-piperidínkarboxylát, t.t. 147,3 °C (76), a

1-[(4-fluorfenyl)methyl]-2-(4-piperidinylsulfonyl)-1H-benzimidazol, t.t. 133,5 °C (77).

P ř í k l a d 34

Roztok 22,3 dílů 1-[(4-fluorfenyl)methyl]-5-methoxy-2-(4-piperidinylmethyl)-1H-benzimidazol dihydrochlorid, monohydrátu v 75 dílech 48% roztoku kyseliny bromovodíkové se míchá a zahřívá k varu 18 hodin. Reakční směs se mírně ochladí a odpaří. Odparek se rozpustí ve vodě. Roztok se zpracovuje roztokem hydroxidu amonného. Produkt se třikrát extrahuje trichlormethanem. Spojené organické fáze se promyjí vodou, vysuší, přefiltrují a odpaří. Získá se 15,7 dílů (92 %) 1-[(4-fluorfenyl)methyl]-2-(4-piperidinylmethyl)-1H-benzimidazol-5-olu, t.t. 210 °C (78).

Obdobným způsobem se také připraví:

1-[(4-fluorfenyl)methyl]-2-(4-piperidinylmethyl)-1H-benzimidazol-6-ol (79).

P ř í k l a d 35

K míchané směsi 19,9 dílů 1-[(4-fluorfenyl)methyl]-2-(4-piperidinylmethoxy)-1H-benz-

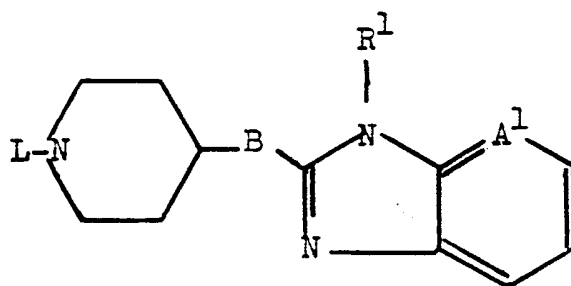
imidazol dihydrochloridu, 12,2 dílů N,N-diethyl-ethanaminu a 65 dílů dichlormethanu se přidá roztok 6,5 dílů 2-furanoctové kyseliny a 20,6 dílů N,N-methantetrakis (cyklohexanaminu) v 130 dílech dichlormethanu. Reakční směs se míchá 48 hodin při teplotě místnosti. Reakční směs se odfiltruje a filtrát se naleje do vody. Organická fáze se oddělí, vysuší, přefiltruje a odpaří. Odparek se čistí na koloně silikagelu použitím směsi trichlormethanu a methanolu (95 : 5 objemově), jako elučního činidla. Odparek se krystaluje z 1,1'-oxybisethanu. Produkt se odfiltruje a vysuší. Získá se 5,3 dílů (25 %) 4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]oxy]-1-[2-(2-furanyl)acetyl]-piperidinu, t.t. 128,7 °C (80).

P ř í k l a d 36

Směs 2 dílů poly(oxymethylenu), 3,5 dílů 1-[(4-methylfenyl)methyl]-2-(4-piperidinylmethyl)-1H-benzimidazolu, 1 dílu 4% roztoku thiofenu v ethanolu a 120 dílů methanolu se hydrogenuje za normálního tlaku při 50 °C s 2 díly 10%

paladia na uhlí. Pož spotřebě vypočteného množství vodíku se katalyzátor odfiltruje a filtrát odpaří. Odparek se rozpustí ve vodě a extrahuje dichlor-methanem. Organická fáze se vysuší, přefiltruje a odpaří. Odparek se převede na sůl s (E)-2-buten-dikarboxylovou kyselinou v ethanolu. Sůl se odfil-truje a vysuší. Získají se 3 díly (53,6 %) 1-[(4-methylfenyl)methyl]-2-[(1-methyl-4-piperidiny)-methyl]-1H-benzimidazol (E)-2-butendioátu (2:3), t.t. 188,9 °C (81).

Obdobným způsobem se také při-praví sloučeniny obecného vzorce:



č.	L	R ¹	A ¹	B	sůl, base	t.t. °C
82	CH ₃	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	CH	CH ₂	≠	193,1
83	(CH ₃) ₂ CH	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	CH	CH ₂	≠	165,7
84	(CH ₃) ₂ CH	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	CH	O	≠	210,5
85	CH ₃	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	CH	O	≠	161,0
86	CH ₃	2-furanylmethyl	CH	CH ₂	≠	178,4
87	(CH ₃) ₂ CH	2-furanylmethyl	CH	CH ₂	HCl	206,0
88	CH ₃	4-thiazolylmethyl	CH	CH ₂	≠≠	146,9
89	(CH ₃) ₂ CH	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	N	CH ₂	≠≠≠	163,0
90	CH ₃	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	N	CH ₂	≠≠≠	158,2
91	CH ₃	H	CH	CH ₂	base olej	
92	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ CH(CH ₂) ₃	H	CH	CH ₂	≠≠≠	212,5
93	CH ₃	C ₆ H ₅ CH ₂	CH	CH ₂	base	96,1
94	(CH ₃) ₂ CH	C ₆ H ₅ CH ₂	CH	CH ₂	≠≠≠	194,2
95	(CH ₃) ₂ CH	CH ₃	CH	CH ₂	≠≠≠	116,3
96	CH ₃	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	CH	S	≠≠≠	139,0
97	C ₆ H ₅ CH ₂ -N	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	CH	CH ₂ H ₂ O	2HCl	>300 (rozkl.)
98	cyklohexyl	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	N	CH ₂	≠≠≠	163,9
99	cyklohexyl	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	CH	CH ₂	≠≠≠	172,1

x : (E)-2-butendioát (2:3)
xx : ethandioát (1:2) . monohydrát
xxx : ethandioát (1:2).

Obdobným způsobem se také připraví:

1-[(4-fluorfenyl)methyl]-2-[[1-(1-methylethyl)-4-piperidinyl]methyl]-1H-imidazo[4,5-c]pyridin,
t.t. 115,9 °C (100).

P ř í k l a d 37

Směs 7,9 dílů 3-[(4-fluorfenyl)-methyl]-2-(4-piperidinylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin dihydrochloridu, 5,3 dílů uhličitanu sodného a 120 dílů 4-methyl-2-pentanonu se míchá xx a 15 minut zahřívá k varu pod zpětným chladičem použitím ~~parního~~ separátoru. Při teplotě ^{vody} varu se přidá 3,2 dílu 2-ethenylpyridinu a v míchání se pokračuje 3 hodiny při teplotě varu ^{vody} za použití ~~parního~~ separátoru. Pak se při teplotě varu přidá 3,2 dílu 2-ethenylpyridinu a celá směs se míchá a zahřívá k varu 19,5 hodiny za použití ~~parního~~

^{vdz}
separátoru. Po ochlazení se sůl odfiltruje a filtrát se promyje vodou, vysuší, přefiltruje a odpaří. Odparek se převede v 2-propanonu na sůl s kyselinou jantarovou. Sůl se odfiltruje a krystaluje ze směsi ethanolu a 2-propanonu. Získá se 2,5 dílů (17 %) 3-[(4-fluorfenyl)methyl]-2-[[1-[2-(2-pyridinyl)ethyl]-4-piperidinyl)methyl]-3H-imidazo-[4,5-b]pyridin ethandioát (1:3), t.t. 143,1 °C (101).

Obdobným způsobem se také připraví:

4-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl)methyl]-1-piperidinyl]-2-butanon ethandioát (2:5), t.t. 163,4 °C (102), a

1-[(4-fluorfenyl)methyl]-2-[[1-[2-(2-pyridinyl)-ethyl]-4-piperidinyl)methyl]-1H-benzimidazol ethandioát (1:3), monohydrát, t.t. 138,3 °C (103).

P ř í k l a d 38

1,8 dílů plynného oxiranu se probublává míchanou směsí, 8,5 dílů 1-[(4-fluorfenyl)-methyl]-2-[(4-piperidinyl)thio]-1H-benzimidazolu a

120 dílů methanolu. V míchání se pokračuje přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs se odpaří a odparek se čistí chromatografií na koloně silikagelu použitím směsi trichlormethanu a methanolu (95 : 5 objemově) jako elučního činidla. Čisté frakce se jímají a eluát se odpaří. Odparek se převede v 2-propanonu na sůl s kyselinou jantarovou. Sůl se odfiltruje, vysuší a získá se 5,5 dílů (48 %) 4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-3-yl]thio]-1-piperidinethanol ethandioátu (1:1), t.t. 165,2 °C (104).

Obdobným způsobem se také připraví:

4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]-oxy]-1-piperidinethanol (E)-2-butendioát (2:3), t.t. 156,1 °C (105),

4-[(1-fenyl-1H-benzimidazol-2-yl)methyl]-1-piperidinethanol, t.t. 112,2 °C (106),

4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]-methyl]-1-piperidinethanol, t.t. 135,6 °C (107),

4-[[1-(2-furanylmethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinethanol (108),

4-[[1-(4-thiazolylmethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-methyl]-1-piperidinethanol ethandioát (2:5), t.t. 123,5 - 137,8 °C (109),

4-[[1-[(4-methoxyfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinethanol ethandioát (1:2), t.t. 148,5 °C (110),

4-[[3-(2-pyridinylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]methyl]-1-piperidinethanol (E)-2-butendioát (2:3), t.t. 151,0 °C (111),

4-[[1-(fenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-methyl]-1-piperidinethanol, t.t. 136,9 °C (112),

4-[[1-[(4-methylfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]-methyl]-1-piperidinethanol ethandioát (1:2), t.t. 167,7 °C (113),

4-[[3-[(4-fluorfenyl)methyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]methyl]- α -[(1-naftalen^{yl}oxy)methyl]-1-piperidinethanol (E)-2-butendioát (2:3), t.t. 144,7 °C (114),

4-[[3-[(4-fluorfenyl)methyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]methyl]-1-piperidinethanol, t.t. 116,8 °C (115) a

4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]-methyl]- α -[(2-naftalenyloxy)methyl]-1-piperidinethanol ethandioát (1:2), t.t. 152,9 °C (116).

P ř í k l a d 39

Směs 7,9 dílů 3-[(4-fluorfenyl)-methyl]-2-(4-piperidinylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin dihydrochloridu, 8,5 dílů uhličitanu sodného a 120 dílů 4-methyl-2-pentanonu se míchá a zahřívá 30 minut k varu pod zpětným chladičem za použití ~~separátoru~~ ^{vdry} separátoru. Přidá se 7,8 dílů methansulfonylesteru 2-thiofenethanolu a reakční směs se míchá a zahřívá 4 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení se sůl odfiltruje, promyje 4-methyl-2-pentanonem a filtrát se promyje vodou. Organická fáze se vysuší, přefiltruje a odpaří. Odparek se převede na hydrochlorid v 2-propanolu a 2-propanonu. Sůl se odfiltruje a vysuší ve vakuu při 60 °C. Získá se 8,0 dílů (76 %) 3-[(4-fluorfenyl)methyl]-2-[[1-[2-(2-thienyl)ethyl]-4-piperidinyl]methyl]-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin dihydrochlorid . monohydrát, t.t. 210,8°C (117).

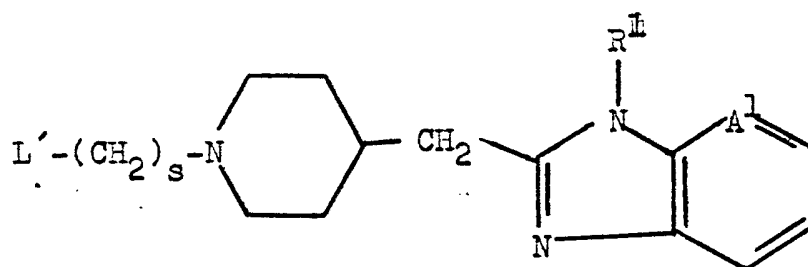
Postupem uvedeným výše se z ekvivalentních množství odpovídajících výchozích materiálů také připraví:

1-[(4-fluorfenyl)methyl]-2-[[1-[2-(2-thienyl)ethyl]-4-piperidinyl]methyl]-1H-benzimidazol ethandioát (1:2).hemihydrát, t.t. 142,0 °C. (118) .

P ř í k l a d 40

Směs 6,5 dílů 1-[(4-fluorfenyl)-methyl]-2-(4-piperidinylmethyl)-1H-benzimidazolu, 4,2 dílu uhličitanu sodného a 120 dílů 4-methyl-2-pentanonu se míchá a 30 minut zahřívá k varu za použití vody ~~na~~ separátoru. Přidá se 5,2 dílů 1-(3-chlorpropoxy)-4-fluorbenzenu při teplotě varu a zahřívání se provádí při této teplotě ještě 3 hodiny při použití vody ~~na~~ separátoru. Po ochlazení na teplotu místnosti se sole odfiltrují a filtrát se dvakrát promyje vodou, vysuší, přefiltruje a odpaří. Odparek se převede v 2-propanonu na sůl s kyselinou jantarovou. Sůl se odfiltruje, promyje 2-propanonem a překrystaluje z methanolu. Produkt se odfiltruje a vysuší ve vakuu při 80 °C. Získá se 7 dílů (53 %) 2-[[1-[3-(4-fluor-fenoxy)propyl]-4-piperidinyl]methyl]-1-[4-fluor-fenyl)methyl]-1H-benzimidazol ethandioátu (1:2), t.t. 186,7 °C (119).

Postupem popsaným výše za použití ekvivalentních množství příslušných výchozích materiálů se také připraví sloučeniny:



č.	L'	s	R ¹	A ¹	sůl base	t. ₀ t. (°C)
120	C ₆ H ₅ O-	2	H	CH	base	143-144,5
121	4-F-C ₆ H ₄ -	3	H	CH	base	140-144
122	C ₆ H ₅ -	2	H	CH	base	183-187
123		2	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	CH	2(COOH) ₂	127,6
124	4-morfolinyl	2	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	N	2(COOH) ₂	205,2
125		2	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	N	2(COOH) ₂	182,2
126	C ₂ H ₅ O-	2	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	N	2HCl H ₂ O	180,0

č.	L'	s	R ¹	A ¹	sůl base	t _d ^{t.} (°C)
127	4-F-C ₆ H ₄ C(O)-	3	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	N	2HCl H ₂ O	167,1
128	(CH ₃) ₂ CHNHC(O)-	1	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	N	(COOH) ₂	227,5
129	C ₆ H ₅ S-	2	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	CH	2(COOH) ₂	173,5
130	C ₆ H ₅ SO ₂	2	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	CH	2(COOH) ₂	193,0
131	4-morfolinyl	2	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	CH	xx]	207,7
132	1H-benzimidazol-2-yl	1	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	N	3(COOH) ₂	165,5
133	C ₂ H ₅ O-	2	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	CH	xxx	113,0
134	(CH ₃) ₂ CHNHC(O)-	1	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	CH	xxx	151,0
135	4-F-C ₆ H ₄ O-	3	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	N	2(COOH) ₂	157,1
136	1H-benzimidazol-2-yl	1	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	CH	xx	205,1
137	2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl	1	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂	N	2(COOH) ₂	176,8

xx : (E)-2-butendioát (1:2)

xxx : (E)-2-butendioát (2:3)

xxx : ethandioát (2:5).

Obdobným způsobem se také připraví:

2-[[1-[(1-(1H-benzimidazol-2-ylmethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)methyl]-4-piperidinyl)methyl]-3-[(4-fluorofenyl)methyl]-3H-imidazol⁴[4,5-b]pyridin, t.t.
247,7 °C (138).

P ř í k l a d 41

Směs 3,16 dílů 1-(3-chlorpropyl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-onu, 4,4 dílů 1-(2-furanylmethyl)-2-(4-piperidinylmethyl)-1H-benzimidazolu, 2 dílů kyselého uhličitanu sodného a 80 dílů ethanolu se míchá a zahřívá k varu pod zpětným chladičem 32 hodin. Reakční směs se ochladí a prefiltruje přes křemelinu Hyflo. Filtrát se odpaří a odparek se čistí chromatografií na koloně silikagelu použitím trichlormethanu a methanolu (90 : 10 objemově) jako elučního činidla. Čisté frakce se jímají a eluát se odpaří. Odparek se převede v methanolu na sůl s kyselinou jantarovou. Sůl se odfiltruje a vysuší. Získá se 4,2 dílů

(43 %) 1-[3-[4-[[1-(2-furanylmethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]propyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on ethandioátu (1:2), t.t. 214,7 - 218,4 °C (139).

Obdobným způsobem se také připraví:

1-[3-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]oxy]-1-piperidinyl]propyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on, t.t. 186,7 °C (140),

3-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]oxy]-1-piperidinyl]ethyl]-2,4(1H,3H)-~~chin~~azolinidion, t.t. 190,4 °C (141),

3-[(4-fluorfenyl)methyl]-2-((1-(2-propenyl)-4-piperidinyl)methyl)-3H-imidazo-[4,5-b]pyridin dihydrochlorid monohydrát, t.t. 166,9 °C (142),

4-[[3-[(4-fluorfenyl)methyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]methyl]-N-(1-methylethyl)-1-piperidinpropanamid, t.t. 134,0 °C (143),

1-[(4-fluorfenyl)methyl]-2-[[1-(2-propenyl)-4-piperidinyl]methyl]-1H-benzimidazol ethandioát (1:2), t.t. 119,0 °C (144),

4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-N-(1-methylethyl)-1-piperidinpropanamid (E)-2-butendioát (2:3), t.t. 138,3 °C (145),

3-[(4-fluorfenyl)methyl]-2-[[1-[2-(fenylsulfonyl)-ethyl]-4-piperidiny]methyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin ethandioát (2:3), t.t. 159,0 °C (146) a

3-[(4-fluorfenyl)methyl]-2-[[1-[2-(fenylthio)-ethyl]-4-piperidiny]methyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin ethandioát (1:2), t.t. 190,0 °C (147).

P ř í k l a d 42

Směs 9,3 dílů 2-jodacetamidu, 20,0 dílů 3-[(4-fluorfenyl)methyl]-2-(4-piperidinylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin dihydrochlorid⁴, 17,0 dílů kyselého uhličitanu sodného a 200 dílů ethanolu se míchá 3 hodiny při teplotě varu reakční směsi. Soli se odfiltrují a filtrát se odpaří. Odparek se čistí chromatografií na koloně silikagelu použitím směsi chloroformu, methanolu a hydroxidu amonného (90 : 9 : 1 objemově) jako elučního činidla. Čisté frakce se oddělí a eluát se odpaří. Odparek se krystaluje ze směsi 2,2'-oxybispropanu a 2-propanonu. Produkt se odfiltruje a vysuší ve vakuu při 60 °C. Získá se 8,5 dílů (44,5 %) 4-[[3-[(4-fluorfenyl)methyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]methyl]-1-piperidinacetamidu, t.t. 153,4 °C (148).

Obdobným způsobem se připraví:

4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]-methyl]-1-piperidinacetamid, t.t. 187,5 °C (149).

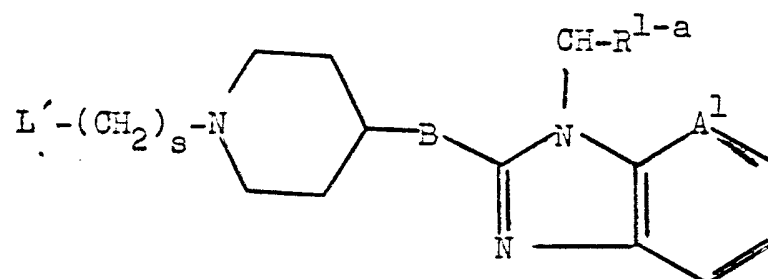
P ř í k l a d 43

Směs 5,55 dílů N-(dihydro-3,3-difenyl-2(3H)-furanlyden)-N-methylmethanaminium bromidu, 4,85 dílů 1-[(4-fluorfenyl)methyl]-2-(4-piperidinylmethyl)-1H-benzimidazolu, 2 dílů uhličitanu sodného a 90 dílů N,N-dimethylformamidu se míchá přes noc při 70 °C. Reakční směs se naleje do vody. Produkt se extrahuje do 4-methyl-2-pentanolu. Extrakt se vysuší, filtruje a odpaří. Odparek se čistí chromatografií na koloně silikagelu použitím směsi trichlormethanu a methanolu nasycených amoniakem (95 : 5 objemově) jako elučních činidel. Čisté frakce se jímají a rozpouštědlo se odpaří. Odparek se krystaluje z acetonitrilu. Produkt se odfiltruje a vysuší. Získá se 1,8 dílů (20 %) 4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-N,N-dimethyl- α,α -difenyl-1-piperidinbutanamidu, t.t. 151,4 °C (150).

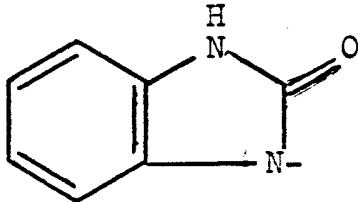
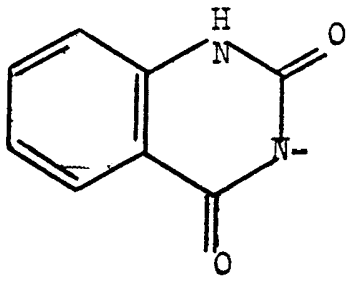
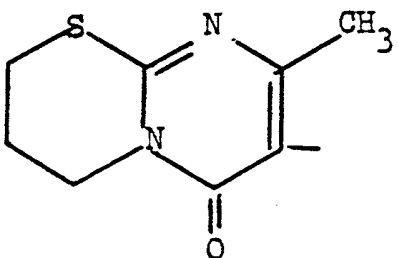
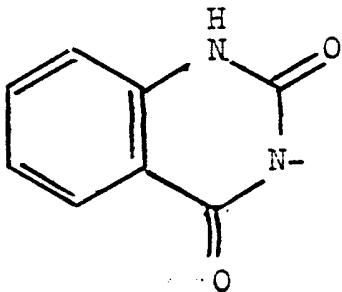
P ř í k l a d 44

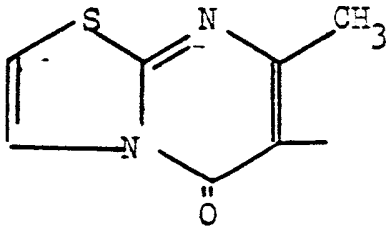
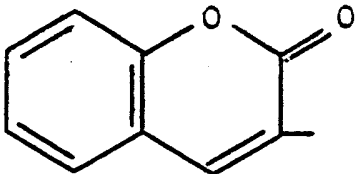
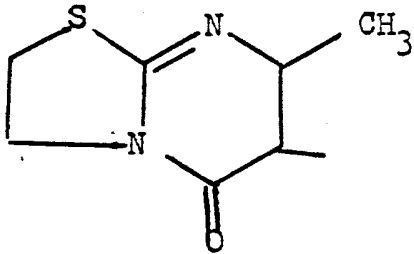
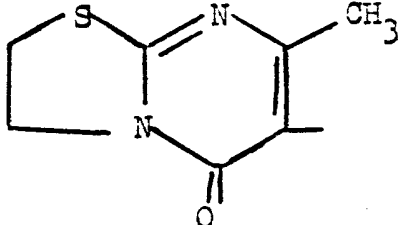
Směs 6,62 dílů 6-(2-bromethyl)-
-3,7-dimethyl-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-5-on
monohydrobromidu, ~~5x~~ 4,45 dílů 3-(2-furanylmethyl)-
-2-(4-piperidinylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]-pyridi-
nu, 4,8 dílů uhličitanu sodného a 90 dílů N,N-di-
methylformamidu se zahřívá přes noc při 70 °C.
Reakční směs se naleje do vody. Produkt se extra-
huje 4-methyl-2-pentanone. Extrakt se vysuší, pře-
filtruje a odpaří. Odparek se čistí chromatografií
na silikagelu použitím směsi chloroformu a methano-
lu (90 : 10 objemově) jako elučního činidla. Čistě
frakce se jímají a eluát se odpaří. Odparek se v
ethanolu převede na hydrochlorid. Sůl se odfiltru-
je, vysuší a získá se 4,5 dílů (48 %) 6-[2-[4-[[3-
-(2-furanylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]-
methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-3,7-dimethyl-5H-thia-
zolo[3,2-a]pyrimidin-5-on trihydrochlorid monohyd-
rát, t.t. 248,6 °C (151).

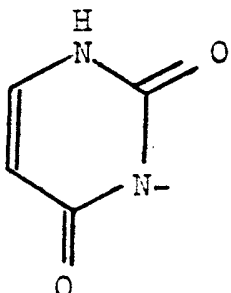
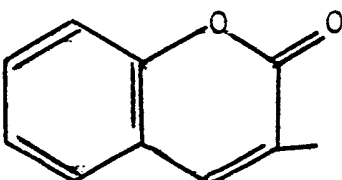
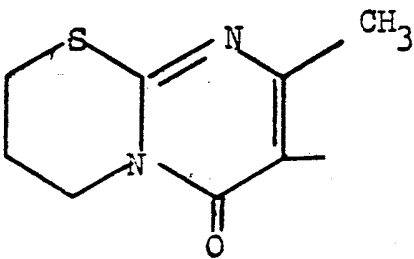
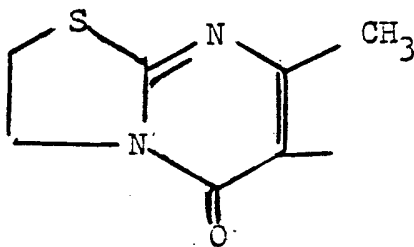
Postupem popsaným výše za použití
ekvivalentního množství výchozích materiálů se ta-
ké připraví následující sloučeniny:

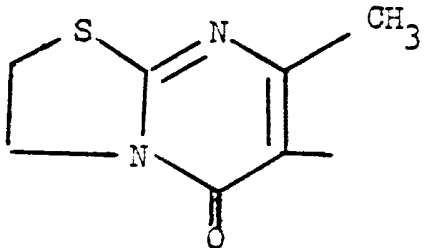
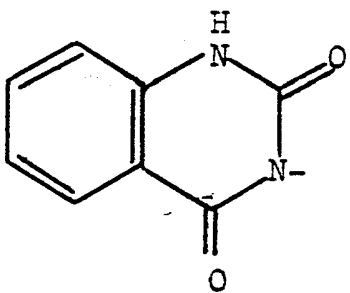
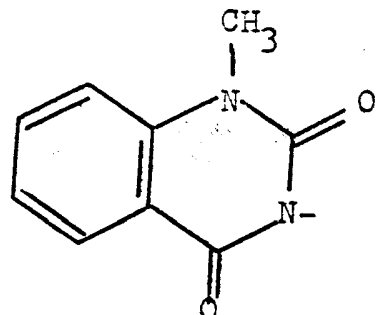
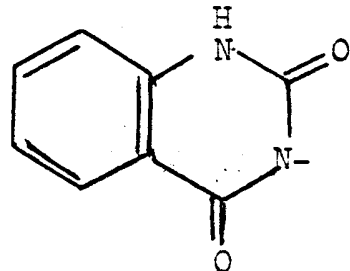


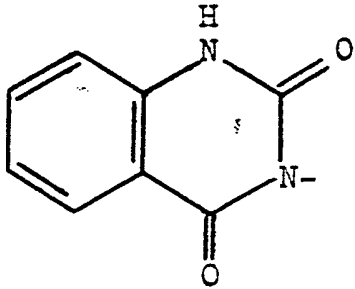
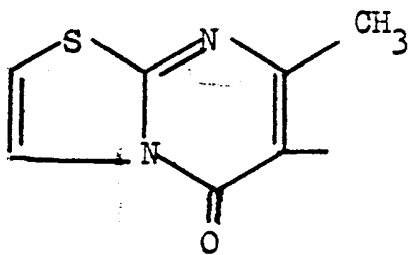
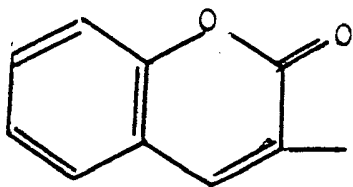
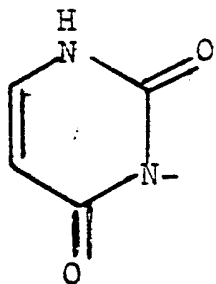
č.	L'	s	B	R¹-a	A¹	sůl/ base	t.t. (°C)
152		3	CH₂	2-furanyl-	B	11/2 (COOH)₂	206,2
153		3	CH₂	4-F-C₆H₄-	N	≠	132,6
154		3	CH₂	4-CH₃O-C₆H₄-	CH	≠≠	168,7
155		3	CH₂	C₆H₅-	CH	2(COOH)₂	211,1

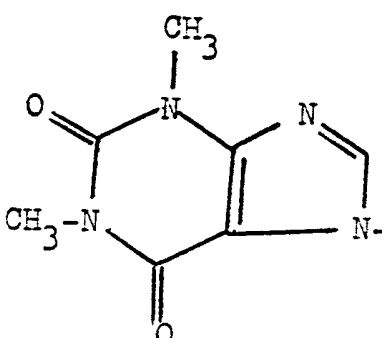
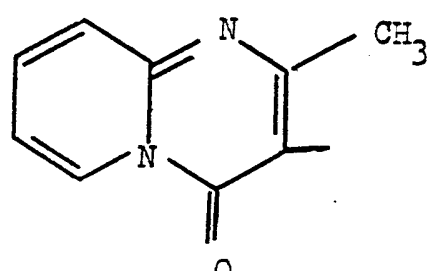
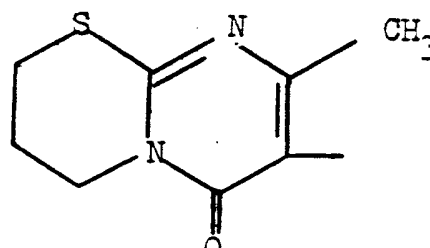
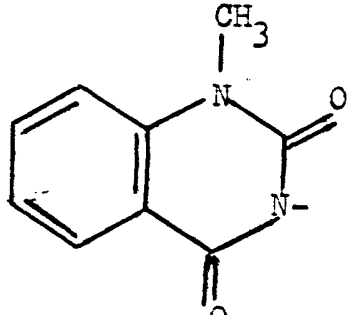
č.	L'	s	B	R ¹ -a	A ¹	sůl/ base	t.t. (°C)
156		3	CH ₂	C ₆ H ₅ -	N	3(COOH) ₂	147,5
157		3	CH ₂	4-F-C ₆ H ₄ -	DH	base	186,6
158		2	CH ₂	4-F-C ₆ H ₄ -	CH	***	192,6
159		3	CH ₂	2-furanyl-	CH	base	179,1

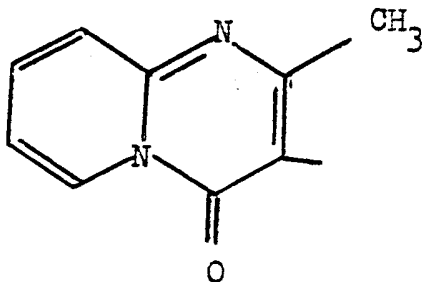
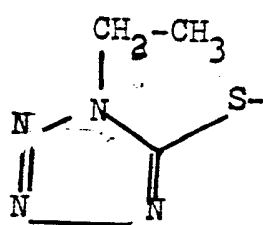
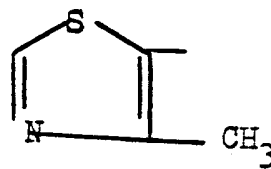
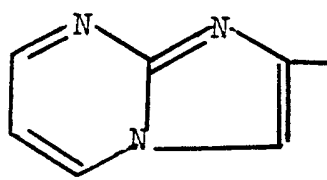
č.	L'	s	B	R ¹ -a	A ¹	sůl/ base	t ₀ ^t (°C)
160		2	CH ₂	4-F-C ₆ H ₄ -	CH	xx	194,9
161		2	CH ₂	4-F-C ₆ H ₄ -	CH	xxx	174,7
162		2	CH ₂	4-F-C ₆ H ₄ -	CH	xx	186,9
163		2	CH ₂	2-furanyl	CH	2(COOH) ₂ ·2H ₂ O	164,7

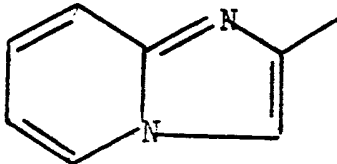
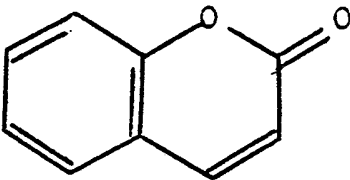
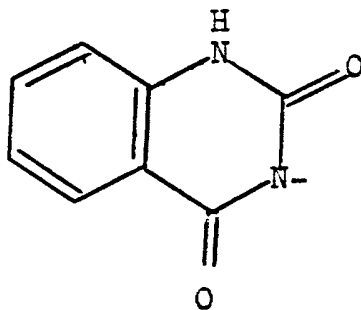
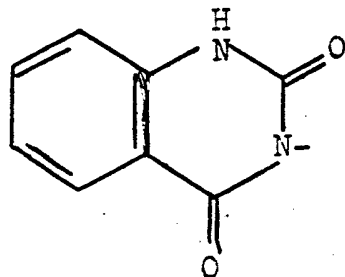
č.	L'	s	B	R ¹ -a	A ¹	sůl/ base	t.t. (°C)
164		2	CH ₂	4-F-C ₆ H ₄ -	CH	base	168,6
165		2	CH ₂	2-furanyl-	CH	2HCl.H ₂ O	240,1
166		2	CH ₂	2-furanyl-	CH	3HCl.2H ₂ O	197,4
167		2	CH ₂	2-furanyl-	CH	3HCl.2H ₂ O	215,8

č.	L'	s	B	R ¹ -a	A ¹	sůl/ base	t ₀ t. (°C)
168		2	CH ₂	2-furanyl-	N	3HCl.H ₂ O	256,2
169		3	CH ₂	2-furanyl	N	base	198,2
170		2	CH ₂	2-furanyl	N	2HCl.H ₂ O	227,4
171		2	CH ₂	2-furanyl	N	base	199,2

č.	L'	s	B	R ¹ -a	A ¹	sůl/ base	t. ^{t.} (°C)
172		3	CH ₂	4-F-C ₆ H ₄ -	N	base	183,6
173		2	CH ₂	2-furanyl-	N	3HCl.2H ₂ O	186,8 (rozkl.)
174		2	CH ₂	2-furanyl-	N	2HCl.H ₂ O	204,3 (rozkl.)
175		2	CH ₂	2-furanyl	CH	base	175,2

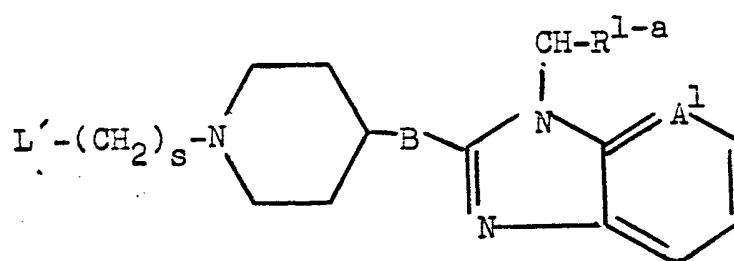
č.	L'	s	B	R ¹ -a	A ¹	sůl/ base	t ₀ t. (°C)
176		2	CH ₂	2-furanyl	N	2HCl.H ₂ O	182,1
177		2	CH ₂	4-F-C ₆ H ₄ -	N	3HCl.H ₂ O	229,7
178		2	CH ₂	2-furanyl-	N	3HCl.H₂O	183,6
179		2	CH ₂	4-F-C ₆ H ₄ -	N	2HCl.H ₂ O	240,9

č.	L'	s	B	R ^{1-a}	A ¹	sůl/ base	t.t. (°C)
180		2	CH ₂	2-furanyl-	N	2 1/2 (COOH) ₂ · H ₂ O	163,1
181		2	CH ₂	4-F-C ₆ H ₄ -	CH	2 1/2 (COOH) ₂	161,0
182		2	CH ₂	4-F-C ₆ H ₄ -	CH	base	101,2
183		1	CH ₂	4-F-C ₆ H ₄ -	CH	base	164,3

č.	L'	s	B	R ¹ -a	A ¹	sůl/ base	t ₀ ^t . (°C)
184		1	CH ₂	4-F-C ₆ H ₄ -	CH	3(COOH) ₂	161,4
185		2	O	4-F-C ₆ H ₄ -	CH	2HCl	194,8
186		2	CH ₂	2-thienyl-	CH	base	196,0
187		2	CH ₂	4-thiazolyl-	CH	base	210,6

- $\times$: (E)-2-butendioát (2:3).monohydrát
 $\times\times$: (E)-2-butendioát (2:3)
 $\times\times\times$: (E)-2-butendioát (1:2)

Obdobným způsobem se také připraví:



slouč. č.	L'	s	B	R¹-a	A¹	base nebo sůl	t.t. °C
188	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-	3	O	4-F-C ₆ H ₄ -	CH	2HNO ₃	140,3
189	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	2	CH ₃	2-furanyl-	N	2(COOH) ₂	159,4
190	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	2	O	4-F-C ₆ H ₄ -	CH	$\times$	155,2
191	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	2	CH ₂	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ -	CH	$\times\times$	223,8
192	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-	3	CH ₂	2-furanyl-	N	2(COOH) ₂	144,1
193	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-	3	CH ₂	2-pyridinyl-	N	2(COOH) ₂	134,9
194	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-	3	CH ₂	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ -	CH	2(COOH) ₂	126,7
195	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-	3	CH ₂	4-F-C ₆ H ₄ -	N	2(COOH) ₂	182,2
196	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-	3	CH ₂	C ₆ H ₅ -	CH	2 1/2(COOH) ₂	140,4

slouč. č.	L'	s	B	R ¹ -a	A ¹	base nebo sůl	t.t. °C
197	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-	3	CH ₂	C ₆ H ₅ -	N	2(COOH) ₂	190,2
198	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	2	CH ₂	C ₆ H ₅ -	N	≠ . H ₂ O	123,4
199	2,3-dihydro-1,4- -benzodioxin-2-yl	1	CH ₂	C ₆ H ₅ -	CH	2 1/2(COOH) ₂	224,5
200	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	2	S	4-F-C ₆ H ₄ -	CH	2 1/2(COOH) ₂	148,1
201	C ₂ H ₅ O-C(=O)-	1	CH ₂	4-F-C ₆ H ₄ -	CH	2HCl.H ₂ O	174,7

≠ : (Z)-2-butendioát (1:2)

≠≠ : (E)-2-butendioát (1:1)

Obdobným způsobem se také připraví:

1-[(4-fluorfenyl)methyl]-2-[[1-[2-(4-methoxyfenyl)-4-piperidiny]methyl]-1H-imidazo[4,5-c]pyridin ethandioát (1:2), t.t. 193,0 °C (202),

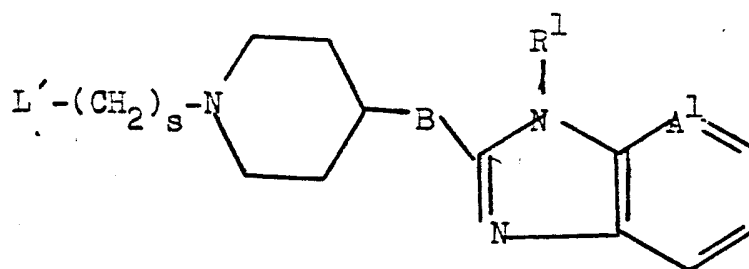
1-[(4-fluorfenyl)methyl]-2-[[1-[2-(4-methoxyfenyl)-ethyl]-4-piperidiny]methyl]-1H-imidazo-[4,5-b]-pyridin ethandioát (1:1), t.t. 176,7 °C (203),

3-[(4-fluorfenyl)methyl]-2-((1-[2-(4-methoxyfenyl)-ethyl]-4-piperidiny]methyl)-3H-imidazo-[4,5-c]-pyridin ethandioát (1:2), t.t. 191,6 °C (204).

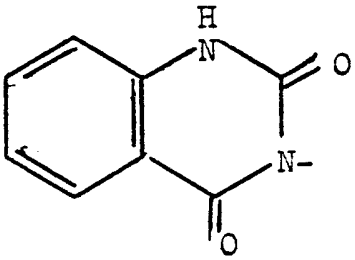
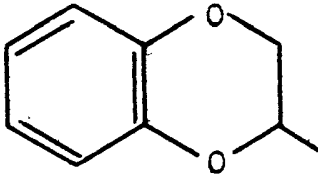
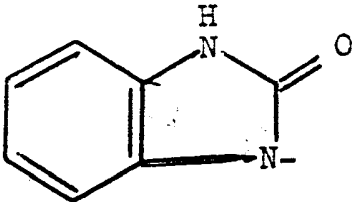
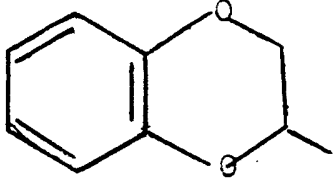
P ř í k l a d 45

Směs 3,14 dílů 7-(2-bromethyl)-3,4-dihydro-8-methyl-2H,6H-pyrimido[2,1-b]thiazin-6-on monohydrobromidu, 3,5 dílů 3-[(4-fluorfenyl)-methyl]-2-(4-piperidinylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu, 4 dílů uhličitanu sodného, 0,1 dílu jodidu draselného a 90 dílů N,N-dimethylformamidu se míchá a zahřívá přes noc při 70 °C. Po ochlazení se přidá voda. Produkt se extrahuje 4-methyl-2-pentanone. Extrakt se vysuší, odfiltruje a odpaří. Odparek se čistí chromatografií na koloně silikagelu použitím směsi chloroformu a methanolu nasycených amoniakem (95 : 5 objemově) jako elučních činidel. Čisté frakce se jímají a eluát se odpaří. Odparek se převede v ethanolu na sůl s kyselinou jantarovou. Sůl se odfiltruje, vysuší a získá se 3,7 dílů (61 %) 7-[2-[4-[[3-[(4-fluorfenyl)methyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]-methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-3,4-dihydro-8-methyl-2H,6H-pyrimido(2,1-b)[1,3]thiazin-6-on ethandioátu (1:2), t.t. 190,5 °C (205).

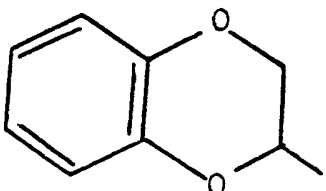
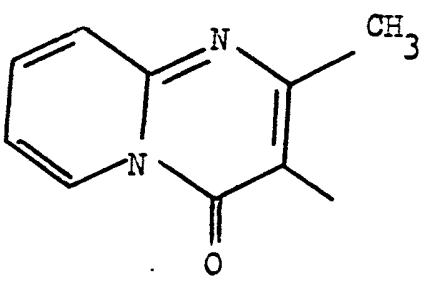
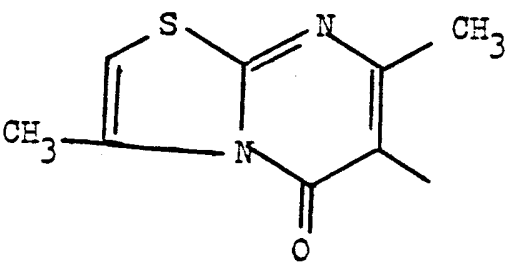
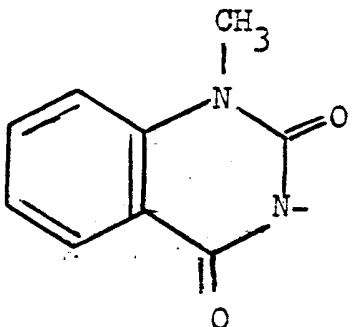
Postupem popsaným výše za použití ekvivalentních množství výchozích materiálů se také připraví následující sloučeniny:

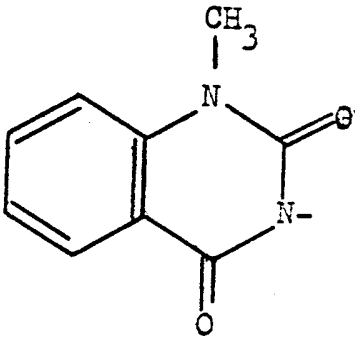
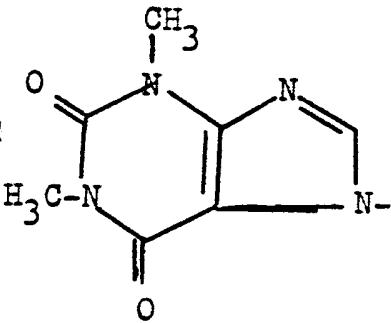
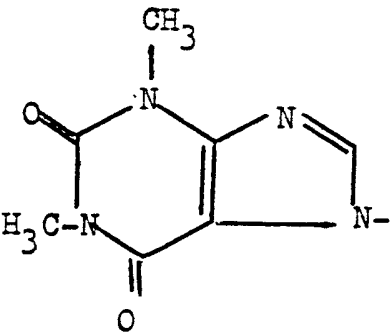
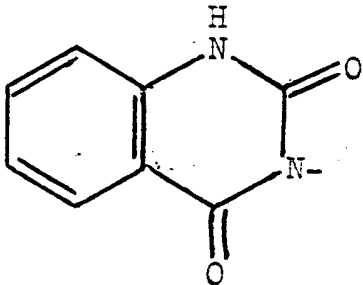


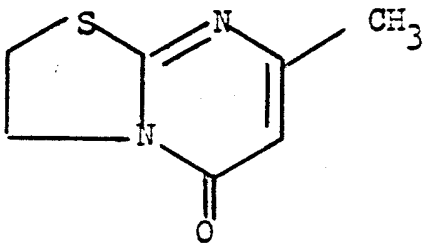
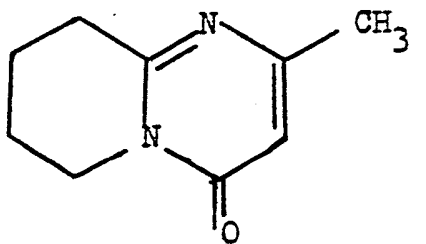
č.	L'	s	B	R ¹	A ¹	sůl/ base	t _g t. (°C)
206		3	CH ₂	C ₆ H ₅ -	CH	base	160,7
207		3	CH ₂	-4-F-C ₆ H ₄ CH ₂ -	CH	base	145,7
208		2	CH ₂	2-furanyl- methyl-	CH	base	210,7

č.	L'	s	B	R ¹	A ¹	sůl/ base	t.t. (°C)
209		2	CH ₂	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂ -	CH	base	177,8
210		1	CH ₂	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂ -	CH	2(COOH) ₂	198,6- 200,1
211		3	CH ₂	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ CH ₂ -	CH	2(COOH) ₂ · H ₂ O	166,2
212		1	CH ₂	2-thienyl- methyl-	N	(COOH) ₂	184,1

č.	L'	s	B	R ¹	A ¹	sůl/ base	t.t. (°C)
213		1	CH ₂	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ CH ₂ -	CH	·1/2H ₂ O	202,0
214		2	CH ₂	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂ -	CH	2(COOH) ₂	195,8
215		3	CH ₂	2-thienyl- methyl-		N 1 1/2(COOH) ₂	173,3
216		2	CH ₂	2-furanyl- methyl-	CH	base	155,5

č.	L'	s	B	R ¹	A ¹	sůl/ base	t _o t. (°C)
217		1	CH ₂	2-pyridinyl- methyl-	N	2 1/2(COOH) ₂	157,2
218		2	CH ₂	2-furanyl- methyl-	CH	2 1/2(COOH) ₂	115,2
219		2	CH ₂	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂ -	CH	2(COOH) ₂	139,8
220		2	CH ₂	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂ -	CH	base	173,8

č.	L'	s	B	R ¹	A ¹	sůl/ base	t.t. (°C)
221		2	CH ₂	2-furanyl- methyl-	CH	2(COOH) ₂ H ₂ O	162,8
222		2	CH ₂	2-furanyl- methyl-	CH	✖	192,4
223		2	CH ₂	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂ -	CH	✖	212,1
224		2	CH ₂	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂ -	N	base	192,7

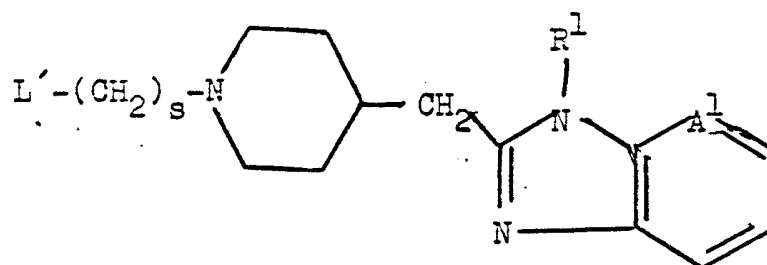
č.	L'	s	B	R ¹	A ¹	sůl/ base	t. ₀ t. (°C)
225		2	CH ₂	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂ -N	2 1/2	(COOH) ₂ H ₂ O	125,6
226		2	CH ₂	2-furanyl- methyl	CH	3(COOH) ₂ ·H ₂ O	125,6

≡ : (E)-2-butendioát (2:3)

≡≡ : (E)-2-butendioát (1:2)

Obdobným způsobem se také při-

praví:



slouče- nina č.	L'	s	R ¹	A ¹	base/ nebo sůl	t _g , t. C
227	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	2	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂ -	CH	x	190,5
228	4-F-C ₆ H ₄ -CO-	3	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂ -	N	x	152,6
229	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	2	2-furanylmethyl	CH	xxx	209,0
230	C ₆ H ₅ -C ^H =CH-	2	2-furanylmethyl	CH	xx	167,8
231	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	2	C ₆ H ₅ -	CH	x	195,8
232	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	2	2-thienylmethyl	CH	xxx	205,9- 207,6
233	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ CH-	3	C ₆ H ₅ -	CH	2(COOH) ₂	163,8- 165,6
234	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	2	2-pyridinylmethyl	N	xx	170,5
235	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ CH-	3	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂ -	CH	2(COOH) ₂	130,1
236	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	2	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂ -	N	2(COOH) ₂	155,7
237	C ₂ H ₅ -O-CO-NH-	2	2-thienylmethyl	N	base	-

slouč. č.	L'	s	R ¹	A ¹	base nebo sůl	t. ₀ t. °C
238	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	2	2-thienylmethyl	N	***	198,0
239	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	2	4-CH ₃ C ₆ H ₄ CH ₂	CH	***	214,5
240	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ CH-	3	2-thienyl ₄ CH ₂ -	N	(COOH) ₂	192,7
241	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ CH-	3	4-CH ₃ C ₆ H ₄ CH ₂	CH	2 1/2(COOH) ₂	116,1
242	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	2	CH ₃	CH	2(COOH) ₂	164,3

* : (E)-2-butendioát (2:3)

** : (E)-2-butendioát (1:2)

*** : (Z)-2-butendioát (1:1)

Obdobným způsobem se také připraví:

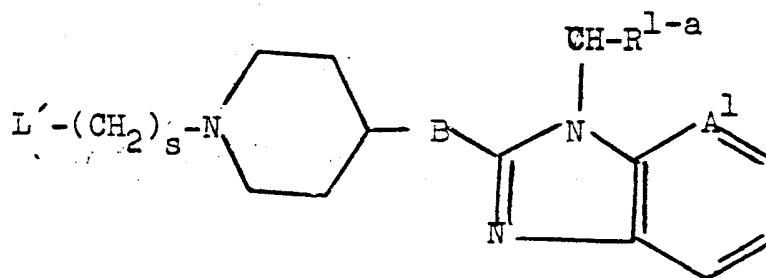
ethyl [2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]thio]-1-piperidiny]ethyl]karbamát dihydrobromid.hemihydrát, t.t. 191,4 °C (243) a

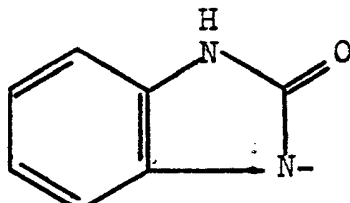
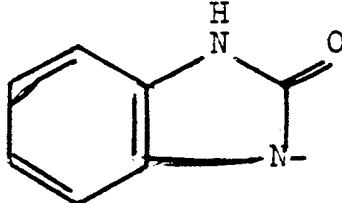
3-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]thio]-1-piperidiny]-ethyl]-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on trihydrochlorid.monohydrát, t.t. 177,8 °C (244).

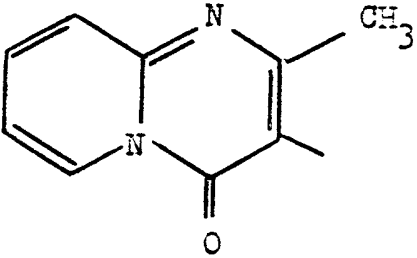
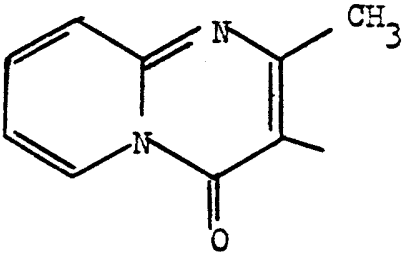
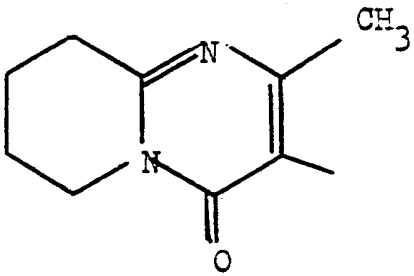
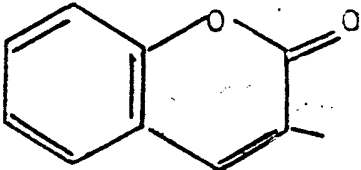
P ř í k l a d 46

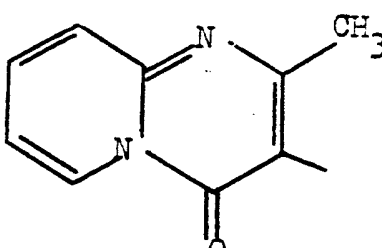
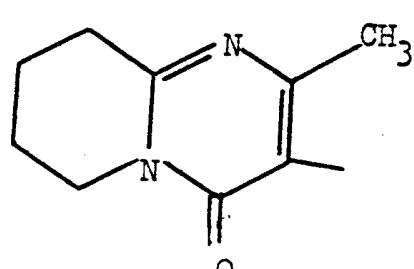
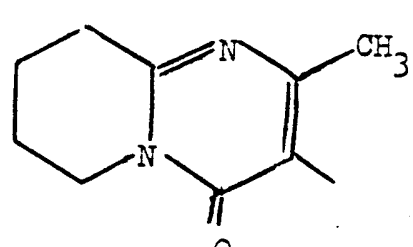
Směs 1,9 dílů 1-(2-chlorethyl)-4-methoxybenzenu, 4 dílů 1-(4-piperidinylmethyl)-1-(4-thiazolylmethyl)-1H-benzimidazol trihydrobromidu, 8 dílů uhličitanu sodného, 0,1 dílů jodidu sodného a 45 dílů N,N-dimethylacetamidu se míchá přes noc při 75 °C. Po ochlazení se reakční směs naleje do vody a produkt se extrahuje 4-methyl-2-pentanone. Extrakt se vysuší, přefiltruje a odpaří. Zbylý olej se převede v 2-propanolu na hydrochlorid a reakční směs se odpaří. Lepivý odparek se krystaluje z acetonitrilu a získá se 2,54 dílů 2-[[1-[2-(4-methoxyfenyl)ethyl]-4-piperidinyl]methyl]-1-(4-thiazolylmethyl)-1H-benzimidazol dihydrochlorid monohydrát, t.t. 154,6 - 156,1 °C (245).

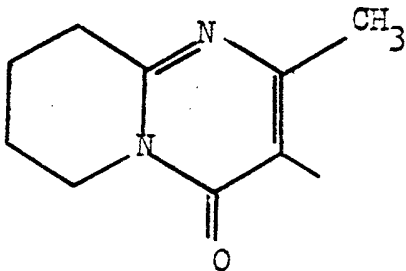
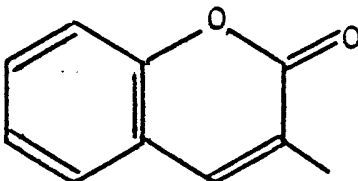
Obdobným způsobem se také připraví:



č.	L'	s	B	R ¹ -a	A ¹	sůl/ base	t.t. (°C)
246	(CH ₃) ₂ CH-	0	CH ₂	4-thiazolyl- methyl-	CH	2(COOH) ₂	187,5- 189,7
247	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-	3	CH ₂	4-thiazolyl- methyl-	CH	2(COOH) ₂	193,3- 195,3
248	C ₂ H ₅ O(C=O)NH-	2	CH ₂	4-thiazolyl- methyl-	CH	2(COOH) ₂ ·H ₂ O	181,1
249		3	CH ₂	2-pyridinyl- methyl-	N	2(COOH) ₂ ·H ₂ O	159,6
250	C ₆ H ₅ CH=CH-	1	CH ₂	H	CH	base	199,2
251	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	2	CH ₂	H	CH	base	-
252	(CH ₃) ₂ CH-NH-C(=O)-	1	CH ₂	H	CH	base	201,3
253	C ₂ H ₅ OC(=O)-	1	CH ₂	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂ -	N	2HCl·H ₂ O	147,8
254	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	2	SO ₂	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂ -	CH	base	111,3
255		3	S	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂ -	CH	base	140,6

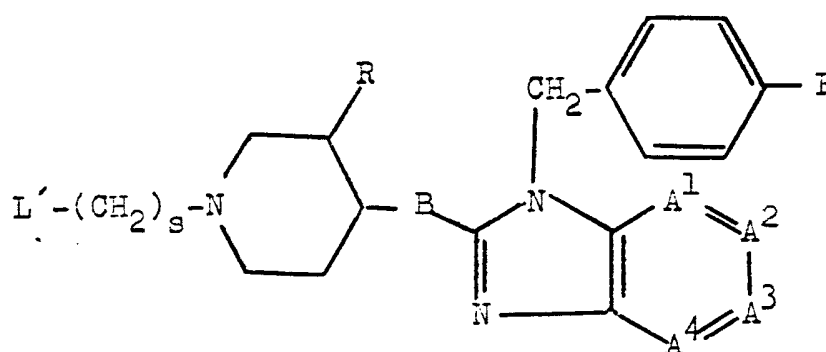
č.	L'	s	B	R ¹ -a	A ¹	sůl/ base	t. _{t.} (°C)
256		2	CH ₂	2-pyridinyl- methyl-	N	base	151,6
257		2	CH ₂	2-thienyl- methyl-	CH	base	127,0
258		2	CH ₂	2-pyridinyl- methyl-	N	base	178,7
259		2	CH ₂	2-thienyl- methyl-	CH	2(COOH) ₂	216,1

č.	L'	s	B	R ^{1-a}	A ¹	sůl/ base	t.t. (°C)
260	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	2	CH ₂	3-furanyl- methyl-	CH	2 1/2(COOH) ₂	161,3
261		2	CH ₂	4-thiazolyl- methyl-	CH	base	179,5
262		2	CH ₂	4-thiazolyl- methyl-	CH	2 1/2(COOH) ₂ H ₂ O	187,2
263		2	CH ₂	2-thienyl- methyl-	CH	2(COOH) ₂	194,3

č.	L'	s	B	R ¹ -a	A ¹	sůl/ base	t.t. (°C)
264		2	0	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂ -	CH	≠	149,8
265		2	CH ₂	4-thiazolyl- methyl-	CH	base	138,2
266	4-CH ₃ -O-C ₆ H ₄ -	2	CH ₂	5-methyl-2- furanylmethyl-	CH	2(COOH) ₂	179,9

≠ : (E)-2-butendioát (1:2)

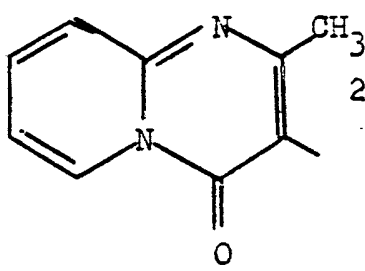
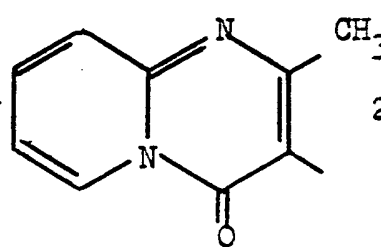
Obdobným způsobem se také připraví:



č.	L'	s	R	B	A ₁ =A ₂ -A ₃ =A ₄	iso- merní forma	sůl/ base	t. ₀ t. °C
267	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	2	CH ₃	O	CH=CH-CH=CH	cis	2(COOH) ₂	160,2
268	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	2	CH ₃	O	CH=CH-CH=CH	trans	base	135,6
269	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	2	H	CH ₂	CH=CH-C=CH CH ₃	-	xx	192,7

270		2	H	CH ₂	C=N-CH=CH	-	3(COOH) ₂	155,7
-----	--	---	---	-----------------	-----------	---	----------------------	-------

271	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	2	H	CH ₂	CH=CH-C=CH OCH ₃	-	2HCl. 1 1/2 H ₂ O	192,7
-----	---	---	---	-----------------	-------------------------------------	---	---------------------------------	-------

č.	L'	s	R	B	A ₁ =A ₂ -A ₃ =A ₄	iso- merní forma	sůl/base	t.t. °C
272		2	H	CH ₂	CH=CH-CH=N	-	2(COOH) ₂ 1/2H ₂ O	155,7
273	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	2	H	CH ₂	CH=C-CH=CH OCH ₃	-	2(COOH) ₂	163,9
274		2	H	CH ₂	CH=CH-N=CH	-	2(COOH) ₂ H ₂ O	178,3
275	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	2	H	CH ₂	CH=CH-C=CO OH	-	***	215,5
276	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	2	H	CH ₂	CH=C-CH=CH OH	-	base	210,7

*** : (E)-2-butendioát (2:3)

*** : (E)-2-butendioát (1:1)

P ř í k l a d 47

Směs 13,3 dílů 1-(2-chlorethyl)-4-methoxybenzenu, 23,8 dílů 5(nebo 6)-fluor-1-[(4-fluorfenyl)methyl]-2-(4-piperidinylmethyl)-1H-benzimidazolu, 14,8 dílů uhličitanu sodného, 0,5 dílů jodidu draselného a 250 dílů N,N-dimethylacetamidu se míchá 5 hodin při 100 °C. Po ochlazení se směs naleje do ledové vody. Tato směs se extrahuje třikrát methylbenzenem. Spojené organické fáze se dvakrát promyjí vodou, ~~Směs se třikrát extrahuje toluenem. Spojené organické fáze se dvakrát promyjí vodou,~~ vysuší, přefiltrují a odpaří. Odparek se čistí chromatografií na koloně silikagelu použitím směsi ethylacetátu, ethanolu a amoniaku (96 : 4 : 1 objemově) jako elučního činidla. Prvá frakce se jímá a eluát se odpaří. Odparek se převede na hydrochlorid v 2,2'-oxybispropanu a 2-propanolu. Sůl se odfiltruje a krystaluje ze směsi 2-propanolu a 2,2'-oxybispropanu. Získá se 9,2 dílů (48 %) 5-fluor-1-[(4-fluorfenyl)methyl]-2-[[1-[2-(4-methoxyfenyl)ethyl]-4-piperidinyl]-methyl]-1H-benzimidazol dihydrochlorid.dihydrátu, t.t. 101,9 °C (277).

Druhá frakce se také jímá a eluát se odpaří. Odparek se převede na (E)-2-butendioát v 2,2'-oxybispropanu a 2-propanolu. Sůl se odfiltruje a krystaluje ze směsi 2-propanolu a 2,2'-oxybispropanu. Získá se 6 dílů (25 %) 6-fluor-1-[(4-fluorfenyl)methyl]-2-(4-piperidinylmethyl)-1H-benzimidazolu, t.t. 191,5 °C (278).

P ř í k l a d 48

Směs ~~xx~~ 6,4 dílů 2-chloracetonitrilu, 27 dílů 3-[(4-methylfenyl)methyl]-2-[4-piperidinylmethyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridinu, 13 dílů uhličitanu sodného a 450 dílů N,N-dimethylformamidu se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs se naleje do vody. Produkt se extrahuje 4-methyl-2-pentanone. Extrakt se promyje vodou, vysuší, přefiltruje a odpaří. Odparek se krystaluje z 1,1'-oxybisethanu. Získá se 19 dílů (62 %) 4-[[3-[(4-methylfenyl)methyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]methyl]-1-piperidin-acetonitrilu, t.t. 131,3 °C (279).

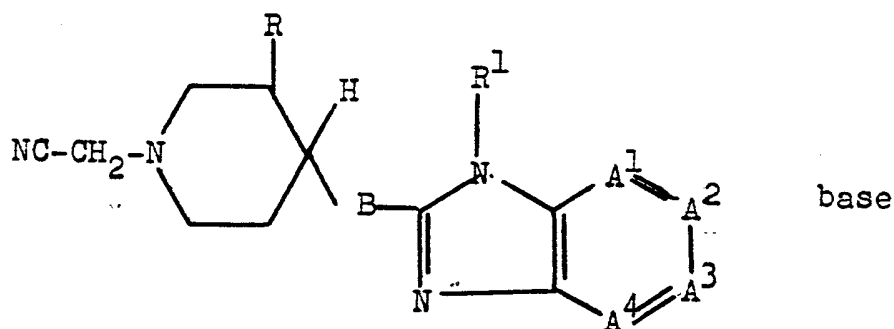
Postupem uvedeným výše za použití ekvivalentních množství příslušných výchozích materiálů se také připraví: 4-[[1-(4-fluorfenyl)-

methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]-methyl]-1-piperidin-
butannitril (280),

4-[[1-(2-furanylmethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-
-1-piperidinbutannitril (281),

4-[[3-(2-furanylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-
-2-yl]-methyl]-1-piperidinbutannitril (282).

Obdobným způsobem se také připraví:



č.	R	B	R ₁	A ₁ =A ₂ -A ₃ =A ₄	t. t. °C
283	H	CH ₂	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH=CH-CH=CH	146,1
284	H	CH ₂	C ₆ H ₅	CH=CH-CH=CH	141,4
285	H	CH ₂	2-furanylmethyl	CH=CH-CH=CH	152,5
286	H	O	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH=CH-CH=CH	-
287	H	CH ₂	2-thienylmethyl	CH=CH-CH=CH	-
288	H	CH ₂	3-pyridinylmethyl	CH=CH-CH=CH	-

č.	R	B	R ₁	A ₁ =A ₂ -A ₃ =A ₄	t.t. °C
289	H	CH ₂	4-thiazolylmethyl	CH=CH-CH=CH	91,2-93,0
290	H	CH ₂	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH N=CH-CH=CH	98,9
291	H	CH ₂	2-furanylmethyl	N=CH-CH=CH	124,2
292	H	CH ₂	2-pyridinylmethyl	N=CH-CH=CH	137,9
293	H	CH ₂	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH=CH-CH=CH	129,8
294	H	CH ₂	H	CH=CH-CH=CH	205,4
295	H	CH ₂	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₂	CH=CH-CH=CH	161,6
296	H	CH ₂	C ₆ H ₅ -CH ₂	N=CH-CH=CH	140,0
297	H	CH ₂	C ₆ H ₅ -CH ₂	CH=CH-CH=CH	174,3
298	H	CH ₂	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -CH ₂	N=CH-CH=CH	96,6
299	H	CH ₂	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH=CH-CH=N	-
300 [*]	CH ₃	CH ₂	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH=CH-CH=CH	127,4
301	H	CH ₂	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH=N-CH=CH	132,9

* : cis-isomer

P ř í k l a d 49

Směs 7,4 dílů 4-[[1-(2-furanylmethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-piperidinbutannitrilu a 240 dílů methanolu nasyceného amoniakem se hydrogenuje za normálního tlaku a při teplotě místnosti s 3 díly Raney niklu. Po spotřebě vypočteného množství vodíku se katalyzátor ~~se~~ odfiltruje a filtrát se odpaří. Získá se tak 7,33 dílů (99 %) 4-[[1-(2-furanylmethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinbutanaminu (302).

Postupem popsaným výše za použití ekvivalentních množství příslušných výchozích materiálů se také připraví:

4-[[1-(2-furanylmethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinethanamin (E)-2-butendioát (1:3), t.t. 210,9 °C (303),

4-[[3-(2-furanylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]methyl]-1-piperidinethanamin (E)-2-butendioát (1:3), t.t. 203,0 °C (304),

4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinbutanamin (305),

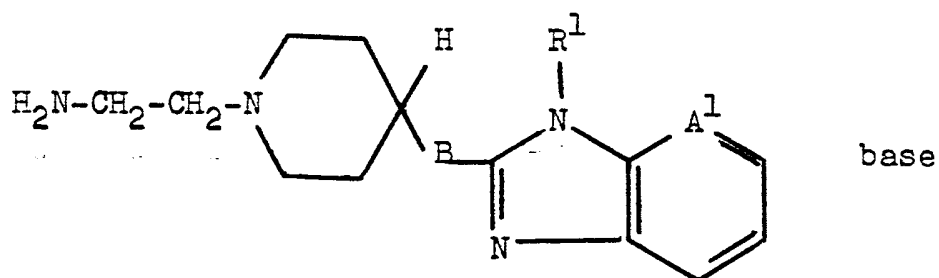
4-[[3-(2-furanylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]-methyl]-1-piperidinbutanamin (306),

4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]methyl]-1-piperidinethanamin (307),

4-[[3-[(4-fluorfenyl)methyl]-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl]-methyl]-1-piperidinethanamin (308),

cis-4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]oxy]-3-methyl-1-piperidinethanamin (309).

Obdobným způsobem se také připraví:



č.	B	R ¹	A ¹
310	CH ₂	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH
311	CH ₂	C ₆ H ₅ -	CH
312	O	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	CH
313	CH ₂	2-thienylmethyl	CH
314	CH ₂	3-pyridinylmethyl	CH
315	CH ₂	4-thiazolylmethyl	CH
316	CH ₂	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	N

č.	B	R ¹	A ¹
317	CH ₂	2-pyridinylmethyl	N
318	CH ₂	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	CH
319	CH ₂	H	CH
320	CH ₂	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₂ -	CH
321	CH ₂	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	CH
322	CH ₂	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	N
323	CH ₂	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₂ -	N
324	CH ₂	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	N

P ř í k l a d 50

Směs 20,7 dílů ethyl [2-[4-[[3-(2-thienylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]karbamátu, 22,1 dílů hydroxidu draselného a 200 dílů 2-propanolu se míchá přes noc při teplotě varu reakční směsi. Reakční směs se odpaří a k odparku se přidá voda. Produkt se extrahuje dichlormethanem. Extrakt se vysuší, přefiltruje a odpaří. Získá se 13 dílů (76 %) 4-[[3-(2-thienylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]methyl]-1-piperidineethanaminu (325).

Obdobným způsobem se také připraví:

4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]-thio]-1-piperidinethanamin (326).

P ř í k l a d 51

Směs 12 dílů 4-[[1-[(4-fluorfenyl)-methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1'-(fenylmethyl)[1,4'-bipiperidinu a 200 dílů methanolu se hydrogenuje za normálního tlaku a 50 °C s 3 díly 10% paladia na uhlí. Po spotřebě vypočteného množství vodíku se katalyzátor ~~o~~dfiltruje a filtrát se odpaří. Odparek se převede v methanolu na (E)-2-butendioát. Sůl se odfiltruje, vysuší a získá se 7,87 dílů (51,3 %) 4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-(1,4'-bipiperidin] (E)-2-butendioátu (1:2), t.t. 226,9 °C (327).

P ř í k l a d 52

Směs 3 dílů 2-chlor-1H-benzimidazolu, 7,3 dílů 4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinethanaminu a 0,1

dílů jodiidu draselného se míchá 1 hodinu v olejové lázni při 160 °C. Po ochlazení na teplotu místnosti se reakční směs rozpráškuje a míchá ve směsi vody, hydroxidu amonného a chloroformu. Fáze se oddělí a organická fáze se dvakrát promyje vodou, vysuší, přefiltruje a odpaří. Odparek se čistí chromatografií na koloně silikagelu použitím směsi hexanu, chloroformu, methanolu a hydroxidu amonného (45 : 45 : 9 : 1) jako elučního činidla. Čisté frakce se jímají a eluát se odpaří. Odparek se převede na 2-propanonu na (E)-2-butendioát. Sůl se odfiltruje a krystaluje z ethanolu. Produkt se odfiltruje a vysuší ve vakuu přes noc při 70 °C. Získá se 5 dílů (38,0 %) N-[2-[4-[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-1H-benzimidazol-2-amin (E)-2-butendioátu (2:3), t.t. 134,5 °C (328).

Obdobným způsobem se také připraví:

N-[2-[4-[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-1H-benzimidazol-2-amin, t.t. 161,9 °C (329).

P ř í k l a d 53

Směs 3 dílů 2-methylthio-thiazolo[5,4-b]pyridinu a 5,5 dílů 4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinetanaminu se 24 hodin míchá při 140 °C. Odparek se čistí chromatografií na koloně silikagelu použitím směsi chloroformu a methanolu nasycených amoniakem (95 : 5 objemově) jako elučního činidla. Čistě frakce se jímají a eluát se odpaří. Odparek se převede v ethanolu na ethandioát. Sůl se odfiltruje, vysuší a získá se 1 díl (8,6 %) N-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]thiazolo[5,4-b]pyridin-2-amin ethandioátu (1:3), t.t. 148,2 °C (330).

Obdobným způsobem se také připraví:

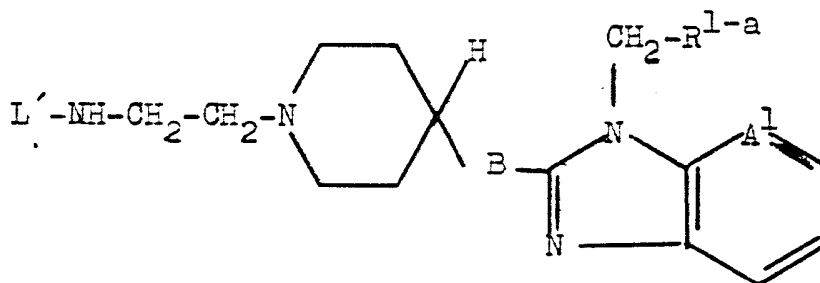
2-[[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]amino]-4(1H)-pyrimidinon, t.t. 164,0 °C (331),

N--[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]thiazolo[4,5-c]pyridin-2-amin ethandioát (1:3), t.t. 188,0 °C (332).

P ř í k l a d 54

Směs 1,7 dílů 2-chlorpyrimidinu, 5,7 dílů 4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]thio]-1-piperidinethanaminu, 1,3 dílu kyselého uhličitanu sodného a 120 dílů ethanolu se míchá a zahřívá přes noc k varu. Reakční směs se odfiltruje a filtrát se odpaří. Odparek se rozpustí v chloroformu, promyje vodou, vysuší, přefiltruje a odpaří. Odparek se čistí chromatografií na koloně silikagelu použitím směsi chloroformu a methanolu (95 : 5 objemově) jako elučního činidla. Čisté frakce se jímají a eluát se odpaří. Odparek se převede v ethanolu na ethandioát. Sůl se odfiltruje, vysuší a získá se 3,7 dílů (44,6 %) N-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]thio]-1-piperidinyl]ethyl]-2-pyrimidinamin ethandioátu (1:1), t.t. 189,2 °C (333).

Obdobným způsobem se také připraví:



č.	L'	B	R ^{1-a}	A ¹	base nebo sůl	t.t. °C
334	2-pyrimidinyl	CH ₂	2-furanyl-	CH	base	103,0
335	2-thiazolyl	CH ₂	2-furanyl-	CH	✖	159,6
336	2-pyrimidinyl	CH ₂	2-thienyl-	CH	✖✖	184,6- 188,6
337	2-pyrimidinyl	CH ₂	3-pyridinyl-	CH	4(COOH) ₂	176,1- 180,5
338	2-pyrimidinyl	CH ₂	4-thiazolyl-	CH	4(COOH) ₂	192,3- 194,0
339	2-pyrimidinyl	CH ₂	2-furanyl-	N	3(COOH) ₂	107,3
340	2-pyrimidinyl	CH ₂	2-pyridinyl-	N	3 1/2(COOH) ₂	151,7
341	2-pyrimidinyl	CH ₂	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ -	CH	✖✖	182,2
342	2-pyrimidinyl	CH ₂	2-thienyl	N	✖✖ .H ₂ O	152,9
343	2-pyrimidinyl	CH ₂	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	CH	2 1/2(COOH) ₂	160,5

č.	L'	B	R ¹ -a	A ¹	base nebo sůl	t.t. °C
344	2-pyrimidinyl	CH ₂	C ₆ H ₅ -	CH	xx	194,8
345	2-pyrimidinyl	CH ₂	C ₆ H ₅ -	N	3(COOH) ₂	172,5
346	2-pyrimidinyl	O	4-F-C ₆ H ₄ -	CH	base	155,1

x : (E)-2-butendioát (1:3)

xx : (E)-2-butendioát (2:3)

Obdobným způsobem se také připraví:

4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]-methyl]-1'-[2-pyrimidinyl]-[1,4'-bipiperidin] ethandioát (2:7), t.t. 169,7 °C (347),

N-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]-methyl]-1-piperidinylethyl]-2-pyrimidinamin ethandioát (2:5), t.t. 173,4 °C (348),

cis-N-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]oxy]-3-methyl-1-piperidinylethyl]-2-pyrimidinamin, t.t. 94,0 °C (349),

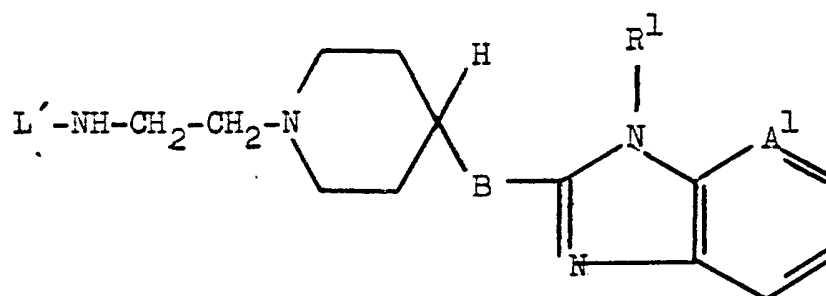
6-chlor-N⁴-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]-methyl]-1-piperidinylethyl]-4,5-pyrimidindiamin (350), a

N-[2-[4-[[3-[(4-fluorfenyl)methyl]-3H-imidazo[4,5-c]-pyridin-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-2-pyrimidinamin ethandioát (1:2), t.t. 192,5 °C (351).

P ř í k l a d 55

Směs 3,3 dílů 2-bromthiazolu, 5,09 dílů 4-[[3-(2-furanylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]methyl]-1-piperidinethanaminu, 3 dílů uhličitanu sodného a 45 dílů N,N-dimethylacetamidu se míchá přes noc při 130 °C. Reakční směs se nalezle do vody a produkt se dvakrát extrahuje 4-methyl-2-pentanone. Extrakt se vysuší, přefiltruje a odpaří. Odparek se čistí chromatografií na koloně silikagelu pomžitím směsi chloroformu a methanolu nasycených amoniakem (95 : 5 objemově) jako elučního činidla. Čisté frakce se jímají a eluát se odpaří. Odparek se převede v ethanolu na ethandioát. Sůl se odfiltruje a vysuší. Získá se 2,5 dílů (27 %) 4-[[3-(2-furanylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]methyl]-N-(2-thiazolyl)-1-piperidinethanamin ethandioátu (1:3), t.t. 173,8 °C (352).

Obdobným způsobem se také připraví:



č.	L'	B	R ¹	A ¹	base nebo sůl	t.t. °C
353	2-thiazolyl	CH ₂	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂ -	CH	base	115,6
354	2-thiazolyl	CH ₂	C ₆ H ₅ -	CH	base	59,5
355	2-thiazolyl	O	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂ -	CH	base	132,1
356	2-thiazolyl	CH ₂	2-thienylmethyl	CH	3(COOH) ₂ H ₂ O	135,6
357	2-thiazolyl	CH ₂	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂ -	N	2 1/2(COOH) ₂ H ₂ O	150,9
358	2-pyrimidinyl	CH ₂	H	CH	base	199,4
359	2-thiazolyl	CH ₂	H	CH	base	180,4
360	5-chloro-2-pyridi- nyl	CH ₂	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂ -	CH	base	-
361	2-thiazolyl	CH ₂	2-thienylmethyl-	N	3(COOH) ₂	129,4
362	2-thiazolyl	CH ₂	C ₆ H ₄ CH ₂ -	N	3 1/2(COOH) ₂	129,4
363	2-thiazolyl	CH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ -	CH	4(COOH) ₂	142,7

č.	L'	B	R ¹	A ¹	base nebo sůl	t.t. °C
364	2-thiazolyl	CH ₂	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ CH ₂ -	CH	3(COOH) ₂ .H ₂ O	138,6
365	2-thiazolyl	CH ₂	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ CH ₂ -	N	base	144,7
366	2-NO ₂ -C ₆ H ₄	CH ₂	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂ -	CH	base	120,5
367	2-benzothiazolyl	CH ₂	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂ -	CH	3 1/2(COOH) ₂ 1/2 H ₂ O	167,1
368	2-pyrazinyl	CH ₂	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂ -	CH	2(COOH) ₂	173,6
369	9-methyl-9H-purin- -6-yl	CH ₂	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂ -	CH	4HCl.H ₂ O	210,3
370	9H-purin-6-yl	CH ₂	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂ -	CH	base	186,5
371	8-OH,9-CH ₃ -9H- purin-6-yl	CH ₂	4-F--C ₆ H ₄ CH ₂ -	CH	2 1/2(COOH) ₂	179,7
372	8,9-(CH ₃) ₂ -9H- -purin-6-yl	CH ₂	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂ -	CH	base	134,3

Obdobným způsobem se také připraví:

N-[2-[4-[[3-[(4-fluorfenyl)methyl]-3H-imidazo[4,5-c]-
pyridin-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-2-pyrazin-
amin ethandioát (1:2), t.t. 157,4 °C (373).

P ř í k l a d 56

Směs 1,7 dílů 2-chlorpyrimidinu, 5,5 dílů 4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]-methyl]-1-piperidinethanaminu, 2,12 dílů uhličitanu ~~draselného~~ sodného, 0,1 dílů jodidu draselného a 90 dílů N,N-dimethylformamidu se míchá přes noc při 60 - 70 °C. Přidá se voda a produkt se extrahuje 4-methyl-2-pentanonem. Extrakt se v-yсуší, přefiltruje a odpaří. Odparek se čistí chromatografií na koloně silikagelu použitím směsi chloroformu a methanolu (95 : 5 objemově) nasycené amoniakem jako elučního činidla. Čisté frakce se jímají a eluát se odpaří. Odparek se krystaluje ze směsi 1,1'-oxybisethanu. Produkt se odfiltruje a vysuší. Získá se 2,6 dílu (40 %) N-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-2-pyrimidinaminu, t.t. 125,1 °C (374).

Obdobným způsobem se také připraví:

N-[2-[4-[[1-fenyl-1H-benzimidazol-2-yl)methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-2-pyrimidinamin (E)-2-butendioát (1:1), t,t. 211,4 °C (375),

N-[2-[4-[[3-[(4-fluorfenyl)methyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-2-pyrimidinamin (E)-2-butendioát (2:3), t.t. 162,4 °C (376),

4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]-methyl]-N-(1-methyl-4-nitro-1H-imidazol-5-yl)-1-piperidinethanamin, t.t. 131,1 °C (377),

6-chlor-N-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-3-pyridazinamin, t.t. 175,5 °C (378),

N-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-4-nitro-3-pyridinamin, 1-oxid, t.t. 135,1 °C (379),

4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]-methyl]-1'--(1-methyl-4-nitro-1H-imidazol-5-yl)-[1,4'-bipiperidin], t.t. 144,0 °C (380) a

4-chlor-N-[2-[4-^{[[1-]}[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-1-ftalazinamin, t.t. 169,7 °C (381).

P ř í k l a d 57

K míchané a chlazené (0 - 10 °C) směsi 18,3 dílů 4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinethanaminu, 5 dílů N,N-diethylethanaminu a 225 dílů tetrahydro-

furanu se přikape roztok 8,15 dílů 2,6-dichlor-4-methylpyrimidinu v malém množství tetrahydrofuranu. Po skončení přidávání se v míchání pokračuje přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs se odpaří a ke zbytku se přidá voda a produkt se extrahuje 4-methyl-2-pentanone. Extrakt se vysuší, přefiltruje a odpaří. Odparek se čistí vysokotlakou kapalinovou chromatografií použitím směsi toluenu, ethanolu a methanolu nasycených amoniakem (85 : 14 : 1 objemově) jako elučního činidla. Prvá frakce se jámá a eluát se odpaří. Odparek se převede v ethanolu na ethandioát. Sól se odfiltruje a vysuší. Získá se 2,2 dílů (6,5 %) 4-chlor-N-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-6-methyl-2-pyrimidinamin ethandioát (1:2), t.t. 165,8 °C (382).

Obdobným způsobem se také připraví:

2-chlor-N-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-6-methyl-2-pyrimidinamin, t.t. 142,9 °C (383),

6-chlor-N-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]-methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-4-pyrimidinamin ethandioát (2:5), t.t. 174,4 °C (384).

P ř í k l a d 58

Směs 4 dílů 5-(2-bromethoxy)-1-methyl-1H-tetrazolu, 5,5 dílů 4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinethanaminu, 2,3 dílů uhličitanu sodného a 45 dílů N,N-dimethylformamidu se míchá přes noc při 70 °C. Reakční směs se naleje do vody. Produkt se extrahuje 4-methyl-2-pentanone. Extrakt se vysuší, přefiltruje a odpaří. Odparek se čistí chromatografií na koloně silikagelu použitím směsi chloroformu a methanolu (95 : 5 objemově) jako elučního činidla. Čisté frakce se jímají a eluát se odpaří. Odparek se převede v ethanolu na ethandioát. Sůl se odfiltruje a vysuší. Získá se 1,3 dílů (13 %) 3-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-2-oxazolidinon ethandioátu (2:5), t.t. 147,9 °C (385).

P ř í k l a d 59

K míchané směsi 22 dílů 4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-

-piperidinethanol dihydrochloridu a 450 dílů chloroformu se přikape 12 dílů thionylchloridu. Po skončení přidávání se v míchání pokračuje přes noc při teplotě varu. Reakční směs se odpaří a odparek se rozmíchá v toluenu. Produkt se odfiltruje a vysuší. Získá se 13 dílů (56,6 %) 2-[[1-(2-chlorethyl)-4-piperidinyl]methyl]-1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol dihydrochloridu (386).

P ř í k l a d 60

Směs 2,0 dílů thiazolo(5,4-b]pyridin-2-thiolu, 2 dílů 50% disperse hydridu sodného a 45 dílů N,N-dimethylformamidu se míchá 2 hodiny. 6,5 dílů 2-[[1-(2-chlorethyl)-4-piperidinyl]methyl]-1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol dihydrochloridu se pak přidává po částech. Po skončení přidávání se v míchání pokračuje 48 hodin. Pak se přidá voda a produkt se extrahuje 4-methyl-2-pentanonem. Extrakt se vysuší, přefiltruje a odpaří. Odparek se čistí chromatografií na koloně silikagelu použitím směsi chloroformu a methanolu (95 : 5 objemově) jako elučního činidla. Odparek se převede v methanolu

na ethandioát. Sůl se odfiltruje a krystaluje z methanolu. Produkt se odfiltruje, vysuší a získá se 1,7 dílů (20 %) 2-[[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)-methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]-ethyl]thio]thiazolo[4,5-b]pyridin ethandioátu (1:2), t.t. 199,0 °C (387).

Obdobným způsobem se také připraví 2-[[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]thio]thiazolo[4,5-c]pyridin, t.t. 121,0 °C (388).

P ř í k l a d 61

K míchané a horké směsi 3,8 dílů 4-[[3-[(4-fluorfenyl)methyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-3-yl]methyl]-1-piperidinacetamidu a 24 dílů N,N-dimethylacetamidu se po částech přidá 0,4 dílů 59 % disperze hydridu sodného při teplotě 40 °C. Směs se zahřívá na 80 °C a míchá p 15 minut při této teplotě. Přidá se 1,2 dílu 2-chlorpyrimidinu a v míchání se pokračuje 30 minut při 80 °C. Po ochlazení na 40 °C se přidá ~~xxxxx~~ dalších 0,4 dílů 59 % disperze hydridu sodného a reakční směs se mí-

chá dále 15 minut při 80 °C a přidá se dalších 1,2 dílu 2-chlorpyrimidinu. Reakční směs se míchá 30 minut při 80 °C a pak ochladí na 40 °C. Znovu se přidá 0,4 dílu 59 % disperse hydridu sodného a po 15 minutovém míchání při 80 °C další 1,2 dílů 2-chlorpyrimidinu. V míchání se pokračuje 15 minut při 80 °C. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a pak naleje do 150 dílů vody. Produkt se extrahuje třikrát dichlormethanem a spojené extrakty se promyjí třikrát vodou, vysuší, přefiltrují a odpaří. Odparek se čistí chromatografií na koloně silikagelu použitím směsi trichlormethanu, methanolu a methanolu nasyceného amoniakem (96 : 3 : 1 objemově) jako elučního čimidla. Čisté frakce se jímají a eluát se odpaří. Odparek se převede na (E)-2-butendioát v 2-propanonu. Sůl se nechá vykrytalovat při -20 °C. Odfiltruje se, vysuší a získá se 0,4 dílu 4-[[3-[(4-fluorfenyl)methyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)methyl]-N-(2-pyrimidinyl)-1-piperidinacetamid (E)-2-butendioátu (1:2), t.t. 159,0 °C (389).

Obdobným způsobem se také připraví:

1-[[4-fluorfenyl)methyl]-2-[[1-[2-(2-pyrimidinyloxy)ethyl]-4-piperidinylloxy]-1H-benzimidazol (E)-2-butendioát (1:2), t.t. 162,7 °C (390),

1-[(4-fluorfenyl)methyl]-2-[[1-[2-(2-pyrimidinyloxy)-ethyl]-4-piperidinyl]methyl]-1H-benzimidazol ethandioát (1:3), t.t. 161,4 °C (391),

1-(2-furanylmethyl)-2-[[1-[2-(2-pyrimidinyloxy)-ethyl]-4-piperidinyl]methyl]-1H-benzimidazol ethandioát (1:2) . monohydrát, t.t. 179,3 °C (392),

1-[(4-fluorfenyl)methyl]-2-[[1-[2-(2-pyrimidinyloxy)-ethyl]-4-piperidinyl]thio]-1H-benzimidazol ethandioát (1:1), t.t. 186,9 °C (393), a

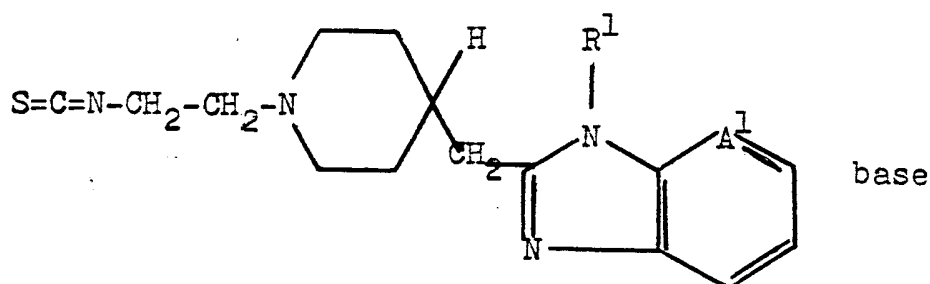
3-[(4-fluorfenyl)methyl]-2-[[1-[2-(2-pyrimidinyl-methoxy)ethyl]-4-piperidinyl]methyl]-3H-imidazo-[4,5-b]pyridin trihydrochlorid, t.t. 129,8 °C (394).

P ř í k l a d 62

K míchané a chlazené (-10 °C) směsi 20,8 dílů sirouhlíku, 9 dílů N,N'-methantetraylbis[cyklohexanaminu] a 135 dílů tetrahydrofuranu se přikape roztok 15 dílů 4-[[1-(fenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinethanaminu v tetrahydrofuranu při teplotě pod -10 °C. Reakční směs se nechá

ohřát na teplotu místnosti a rozpouštědlo se odpaří. Odparek se krystaluje z acetonitrilu. Sraženina se odfiltruje, filtrát se odpaří a získá se 15 dílů (89 %) 2-[[1-(2-isothiokyanátoethyl)-4-piperidinyll]-methyl]-1-(fenylmethyl)-1H-benzimidazolu (395).

Obdobným způsobem se také připraví:



č.	R ¹	A ¹
396	4-F-C ₆ H ₄ CH ₂ -	CH
397	2-thienylmethyl	CH
398	2-furanylmethyl	N
399	2-furanylmethyl	CH
400	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	N
401	2-pyridinylmethyl	N
402	2-thienylmethyl	N
403	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₂	CH
404	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₂	N

P ř í k l a d 63

Směs 5,2 dílů 3,4-pyridindiaminu, 19 dílů 2-[[1-(2-isothiokyanátoethyl)-4-piperidinyl]-methyl]-1-[(4-methylfenyl)methyl]-1H-benzimidazolu a 225 dílů tetrahydrofuranu se míchá a zahřívá k varu přes noc. Reakční směs se odpaří a získá se 24 dílů (100 %) N-(4-amino-3-pyridinyl)-N'-[2-[4-[[1-[(4-methylfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]thiomočoviny (405).

Postupem popsaným výše za použití ekvivalentních množství výchozích materiálů se také připraví:

N-(4-amino-3-pyridinyl)-N'-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)-methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]-ethyl]thiomočovina (406),

N-(4-amino-3-pyridinyl)-N'-[2-[4-[[1-(2-thienylmethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-thiomočovina (407),

N-(4-amino-3-pyridinyl)-N'-[2-[4-[[3-(2-furanylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]-ethyl]thiomočovina (408),

N-(4-amino-3-pyridinyl)-N'-[2-[4-[[1-(2-furanylmethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-thiomočovina (409),

N-(4-amino-3-pyridinyl)-N'-[2-[4-[[3-[(4-fluorfenyl)-methyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]thiomočovina (410),

N-(4-amino-3-pyridinyl)-N'-[2-[4-[[3-(2-pyridinyl-methyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]thiomočovina (411),

N-(4-amino-3-pyridinyl)-N'-[2-[4-[[3-(2-thienyl-methyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]thiomočovina (412),

N-(4-amino-3-pyridinyl)-N'-[2-[4-[[1-(fenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-thiomočovina (413) a

N-(4-amino-3-pyridinyl)-N'-[2-[4-[[3-[(4-methyl-fenyl)methyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]thiomočovina (414).

P ř í k l a d 64

Směs 2 dílů N-(4-amino-3-pyridinyl)-N'-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]thiomočoviny, 3,3 dílů kysličníku rtuťnatého, 0,1 dílu síry, ethanolu se míchá a zahřívá přes noc při teplotě varu. Reakční

směs se za horka filtruje přes křemelinu Hyflo a filtrát se odpaří. Odparek se převede v ethanolu na ^{1,8 diol} (E)-2-butendioát. Sůl se odfiltruje a získá se (57 %) N-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-amin (E)-2-butendioátu (1:3), t.t. 184,7 °C (415).

Obdobným způsobem se také připraví:

N-[2-[4-[[1-(2-thienylmethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-amin (E)-2-butendioát (1:3), monohydrát, t.t. 198,2 °C (416),

N-[2-[4-[[3-(2-furanylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-amin (E)-2-butendioát (1:3). monohydrát, t.t. 174,6 °C (417),

N-[2-[4-[[1-(2-furanylmethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-amin ethandioát (1:4), t.t. 201,1 °C (418),

N-[2-[4-[[3-(2-pyridinylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-amin ethandioát (1:4), t.t. 189,7 °C (419),

N-[2-[4-[[3-(2-thienylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-amin ethandioát (2:5), t.t. 154,5 °C (420),

N-[2-[4-[[1-[(4-methylfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-amin ethandioát (1:3), t.t. 203,5 °C (421),

N-[2-[4-[[1-(fenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-amin ethandioát (1:4), t.t. 199,0 °C (422),

N-[2-[4-[[3-[(4-methylfenyl)methyl]-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-amin ethandioát (1:5), t.t. 160,1 °C (423) a

N-[2-[4-[[3-[(4-fluorfenyl)methyl]-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-amin ethandioát (2:5), t.t. 211,2 °C (424).

P ř í k l a d 65

K míchané vroucí směsi 3,7 dílů

4-[[3-[(4-fluorfenyl)methyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyri-

din-2-yl]methyl]-1-piperidinethanaminu a 90 dílů toluenu se přikape 1,1 dílu 2-pyridinkarboxaldehydu za použití vody ~~bylo~~ separátoru. Po skončení přidávání se v míchání pokračuje 20 hodin a reakční směs se zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení na 50 °C se přidá 44 dílů ethanolu. Při teplotě 40 °C se po částech přidává 0,4 dílu borohydridu sodného. Po skončení přidávání se reakční směs míchá 2 hodiny při 45 °C. Reakční směs se za horka naleje do ledové vody a kyseliny octové. Směs se pak zpracuje hydroxidem amonným. Produkt se třikrát extrahuje toluenem. Organická fáze se promyje vodou, vyauší, přefiltruje a odpaří. Odparek se čistí chromatografií na koloně silikagelu použitím směsi chloroformu, methanolu a hydroxidu amonného (90 : 9 : 1 objemově) jako elučního činidla. Čisté frakce se jímají a eluát se odpaří. Odparek se převede v 2-propanolu na (E)-2-butenedioát. Sůl se odfiltruje a vysuší. Získají se 3 díly (43,4 %) E-[2-[4-[[3-[(4-fluorfenyl)methyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-2-pyridinmethanamin (E)-2-butenedioátu (1:2), t.t. 160,7 °C (425).

Obdobným způsobem se také připraví:

4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]-

methyl]-N-(fenylmethyl)-1-piperidinethanamin (426), a
N-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-
-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-2-pyridinmethan-
amin (E)-2-butendioát (1:2), t.t. 145,1 °C (427).

P ř í k l a d 66

Směs 1,1 dílu isothiokyanatomethanu,
5,5 dílu 4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-
-2-yl]-methyl]-1-piperidinethanaminu a 90 dílů tetra-
hydrofuranu se míchá přes noc při teplotě místnosti.
Reakční směs se odpaří. Odparek se čistí na koloně
silikagelu směsí chloroformu a methanolu (90 : 10
objemově) jako elučního činidla. Čisté frakce se jí-
mají a eluát se odpaří. Odparek se převede na ethan-
dioát v ethanolu. Sůl se odfiltruje, vysuší a získa-
jí se 4 díly (43 %) N-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-
-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-N'-
-methylthiomocovina-ethandioátu (1:2), t.t. 169,0 °C
(428).

Obdobným způsobem se také připraví:

N-ethyl-N'-[2-[4-[[3-[(4-fluorfenyl)methyl]-3H-im-
dazo[4,5-b]pyridin-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-
mocovina, t.t. 148,6 °C (429), a

N-ethyl-N'-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]močovina, t.t. 111,4 °C (430).

P ř í k l a d 67

K míchané směsi 1,92 dílu 3-thiofenkarboxylové kyseliny, 3,03 dílu N,N-diethylethanaminu a 260 dílů dichlormethanu se přidá 3,82 dílu 2-chlor-1-methylpyridinium jodidu. Reakční směs se míchá 1 hodinu a pak se přidá 5,5 dílů 4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinethanaminu. Po dvouhodinovém míchání se přidá voda a produkt se extrahuje dichlormethanem. Spojené extrakty se dvakrát promyjí vodou, vysuší, přefiltrují a odpaří. Odparek se čistí chromatografií na koloně silikagelu použitím směsi chloroformu a methanolu nasycených amoniakem (95 : 5 objemově) jako elučního činidla. Čisté frakce se N jímají a eluát se odpaří. Odparek se převede v ethanolu a acetonitrilu na ethandioát. Sůl se přefiltruje a krystaluje z methanolu. Produkt se odfiltruje, vysuší a získá se 3,5 dílů (35,5 %) N-[2-[4-[[1-[(4-

-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl)methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-3-thiofenkarboxamid ethandioátu (1:2), t.t. 177,9 °C (431).

Obdobným způsobem se také připraví:

N-[2-[4-[[3-[(4-fluorfenyl)methyl]-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin-2-yl)methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-3-furankarboxamid, t.t. 139,9 °C (432),

N-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl)methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-1-methyl-1H-pyrrol-2-karboxamid ethandioát (2:5), t.t. 164,9 °C (433),

N-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl)methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-3-furankarboxamid ethandioát (2:5).hemihydrát, t.t. 139,7 °C (434),

[2-[4-[[3-[(4-fluorfenyl)methyl]-3H-imidazo-[4,5-b]-pyridin-2-yl)methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-3-pyridin-karboxylát ethandioát (1:3), t.t. 149,3 °C (435),

3-amino-N-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl)methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-2-pyrazin-karboxamid ethandioát (1:2), t.t. 166,8 °C (436),

N-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl)methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-4-thiazolkarboxamid ethandioát (1:2), t.t. 168,1 °C (437),

N-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-2-methoxy-3-pyridinkarboxamid ethandioát (2:5), t.t. 182,7 °C (438),

N-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]- α -oxo-2-thiofenacetamid ethandioát (1:2), t.t. 180,2 °C (439),

N-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-3-thiofenacetamid ethandioát (2:5), t.t. 185,5 °C (440),

N-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-2-methoxy-5-(1-oxobutyl)benzamid ethandioát (1:2). hemihydrát, t.t. 161,3 °C (441),

N-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-1-methyl-1H-indol-2-karboxamid, t.t. 137,3 °C (442),

N-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-2-thiofenkarboxamid ethandioát (1:2), t.t. 157,6 °C (443),

N-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-4-hydroxy-2-chinolininkarboxamid, t.t. 262,4 °C (444),

N-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-karboxamid, t.t. 134,0 °C (445),

N-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-2-thiazolkarboxamid ethandioát (1:2), t.t. 178,0 °C (446) a

N-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-4-pyridinkarboxamid ethandioát (1:3) monohydrát, t.t. 164,3 °C (447).

P ř í k l a d 68

Směs 5,5 dílů 4-[[3-[(4-fluorfenyl)methyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2'-yl]methyl]-1-piperidinetanaminu, 2,6 dílů 1,1'-karbonylbis[1H-imidazolu) a 180 dílů tetrahydrofuranu se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se 30 minut probublává plynným N-methylmethanamin, (exothermní reakce, chlazení se provádí CaCl_2 trubicí). Reakční směs se pak míchá přes noc při teplotě místnosti, načež se odpaří. Odparek se převede v 2-propanonu na ethandioát. Sraženina se odfiltruje a

filtrát se odpaří. Odparek se rozpustí ve vodě a přidává se hydroxid amonný až do zalkalizování roztoku. Produkt se pak dvakrát extrahuje toluenem. Spojené extrakty se promyjí vodou, vysuší, přefiltrují a odpaří. Odparek se čistí chromatografií na koloně silikagelu použitím směsi chloroformu, methanolu a hydroxidu amonného (90 : 9 : 1 objemově) jako elučního činidla. Čisté frakce a méně čisté frakce se jímají a eluát se odpaří. Odparek se čistí chromatografií na silikagelu použitím směsi chloroformu, methanolu a methanolu nasyceného amoniakem (96 : 3 : 1 objemově) jako elučního činidla. Čisté frakce se jímají a eluát se odpaří na vodní lázni při 30 °C. Odparek se převede ~~na~~ v 2-propanonu na ethandioát. Sůl se nechá za míchání vykrytalovat, odfiltruje se a vysuší ve vakuu při 60 °C. Získá se 2,0 dílu (20,0 %) **N'**-[2-[4-[[3-[(4-fluorfenyl)methyl]-3H-imidazo[4,5-b]-pyridin-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-N,N-dimethyl-močovina-ethandioát (2:5), t.t. 94,2 °C (448).

P ř í k l a d 69

Směs 25 dílů 1-[(4-fluorfenyl)methyl]-
-2-[[1-(2-isothiokyanátoethyl)-4-piperidinyl]methyl]-

-1H-benzimidazolu a 160 dílů methanolu nasyceného amoniakem se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs se odpaří a získá se 25 dílů (100 %) N-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]thiomocoviny (449).

P ř í k l a d 70

Směs 6,4 dílu methyl N-(2,2-di-methoxyethyl)-N'-methylkarbamimidothioát monohydrojod^{id}, 7,3 dílu 4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]-methyl]-⁻¹piperidinethaminu a 80 dílů 2-propanolu se míchá a zahřívá ~~př~~ přes noc k varu. Reakční směs se odpaří a získá se 12,77 dílů (99 %) N-(2,2-dimethoxyethyl)-N'-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-N"-methylguanidin monohydrojodidu (450).

Obdobným způsobem se také připraví:

N-(2,2-dimethoxyethyl)-N'-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]guanidin monohydrojodid (451).

P ř í k l a d 71

Směs 12,77 dílů N-(2,2-dimethoxyethyl)-N'-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-N"-methylguanidin monohydrojodidu a 150 dílů 10% roztoku kyseliny chlorovodíkové se míchá a zahřívá 2 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Přidá se ledová voda a reakční směs se zpracuje roztokem hydroxidu sodného. Produkt se extrahuje dichlormethanem. Extrakt se vysuší, přefiltruje a odpaří. Odparek se čistí chromatografií na koloně silikagelu použitím směsi chloroformu a methanolu nasycených amoniakem (95 : 5 objemově) jako elučního činidla. Čisté frakce se jímají a eluát se odpaří. Odparek se převede v ethanolu na (E)-2-butendioát. Sůl se odfiltruje a vysuší. Získají se 3 díly (21 %) 4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-N-(1-methyl-1H-imidazol-2-yl)-1-piperidinethanamin (E)-2-butendioátu (1:2) monohydrátu, t.t. 119,6 °C (452).

Obdobným způsobem se také připraví:

4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-N-(1H-imidazol-2-yl)-1-piperidinethanamin ethandioát (1:2).monohydrát, t.t. 126,1 °C (453).

P ř í k l a d 72

Směs 3,3 dílu 2-brom-1-fenylethanolu, 7 dílů N-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]-methyl]-1-piperidinyl]ethyl]thiomocoviny, 4 dílů uhličitanu draselného a 90 dílů tetrahydrofuranu se míchá 2 hodiny při teplotě místnosti. Reakční směs se přefiltruje přes křemelinu Hyflo a filtrát se odpaří. Reakční směs se naleje do vody. Produkt se extrahuje dichlormethanem. Extrakt se promyje vodou, vysuší, přefiltruje a odpaří. Odparek se čistí chromatografií na koloně silikagelu směsí chloroformu a methanolu nasycených amoniakem (95 : 5 objemově) jako elučního činidla. Čisté frakce se jímají a eluát se odpaří. Odparek se krystaluje z acetonitrilu. Produkt se odfiltruje, vysuší a získá se 2,8 dílů (33,3 %) 4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-N-(4-fenyl-2-thiazol-1-piperidinethanaminu, t.t. 122,2 °C (454).

Obdobným způsobem se také připraví:

ethyl 2-[[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]aminol]-4-thiazolkarboxylát ethandioát (1:2), t.t. 179,5 °C (455) a

4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]-methyl]-N-(4-methyl-2-thiazolyl)-1-piperidinethan-amin ethandioát (2:7), t.t. 148,6 °C (456).

P ř í k l a d 73

Směs 6 dílů ethyl 4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinacetátu a 120 dílů 6N roztoku kyseliny chlorovodíkové se míchá a zahřívá k varu přes noc. Reakční směs se ochladí a přefiltruje. Filtrát se odpaří, a polopevný odparek se rozpustí v 120 dílech 2-propanolu. Roztok se přefiltruje a k filtrátu se přidá 70 dílů 2,2'-oxybispropanu. Po dvouhodinovém míchání při teplotě místnosti se sraženina odfiltruje, suší přes noc ve vakuu při teplotě 80 °C a rozpráškují v třecí misce. Získají se 3 díly (52 %) dihydrochloridu monohydrátu 4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinooctové kyseliny, t.t. 207,4 °C (457).

P ř í k l a d 74

Směs 85 dílů 4-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinyll]-2-butanonu a 600 dílů kyseliny octové se okyselí ledovou kyselinou ^{octovou} ~~na~~ nasycenou bromovodíkem. Pak se přikape 32,6 dílů bromu v kyselině octové. Po skončení přidávání se v míchání pokračuje přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs se odpaří. Odparek se míchá v 4-methyl-2-pentanonu. Produkt se odfiltruje a vysuší. Získá se 111 dílů (80 %) 1-brom-4-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinyll]-2-butanon trihydrobromidu (458).

P ř í k l a d 75

Směs 75 dílů ethan^hdi^hoamidu, 7 dílů 1-brom-4-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinyll]-2-butanon dihydro~~h~~bromidu a 80 dílů methanolu se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs se odpaří a přidá se voda a pak hydroxid sodný. Produkt se extrahuje dichlormethanem. Extrakt se vysuší, přefiltruje a

odpaří. Odparek se čistí chromatografií na koloně silikagelu použitím směsi chloroformu a methanolu nasycenou amoniakem (97 : 3 objemově) jako elučního činidla. Čisté frakce se jímají a eluát se odpaří. Odparek se dále čistí chromatografií na koloně silikagelu (chromatografie s vysokou rozlišovací schopností) použitím směsi hexanu, chloroformu a methanolu (45 : 45 : 10 objemově) jako elučního činidla. Čisté frakce se převedou v ethanolu a 2-propanonu na ethandioát. Sůl se odfiltruje, vysuší a získají se 2 díly (33 %) 1-[(4-fluorfenyl)methyl]-2-[[1-[2-(2-methyl-4-thiazolyl)ethyl]-4-piperidinyl]methyl]-1H-benzimidazol ethandioátu (2 : 5), t.t. 124,1 °C (459).

P ř í k l a d 76

K míchané směsi 5,5 dílů 4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinethanaminu a 90 dílů tetrahydrofuranu se přikape roztok 3,8 dílů methyl 2-isothiokyanátobenzenkarboxylátu v 18 dílech tetrahydrofuranu (exothermní reakce). Po skončení přidávání se v míchání pokračuje ještě 1 hodinu. Reakční směs se odpaří. Odparek

se čistí chromatografií na koloně silikagelu použitím směsi chloroformu a methanolu nasycené amoniakem (95 : 5 objemově) jako elučního činidla. Čisté frakce se jímají a eluát se odpaří. Odparek se krystaluje z acetonitrilu. Produkt se odfiltruje a překrystaluje z methanolu. Krystaly se odfiltrují a vysuší. Získá se 3,6 dílů (46 %) 3-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)-methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-2,3-dihydro-2-thioxo-4(1H)-chinazolinonu, t.t. 218,2 °C (460).

Obdobným způsobem se také připraví:

3-[2-[4-[[1-(2-furanylmethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-2,3-dihydro-2-thioxo-4(1H)-chinazolinon, t.t. 216,6 °C (461),

3-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-2,3-dihydro-6-methyl-2-thioxothieno[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on dihydrochlorid. monohydrát, t.t. 224,3 °C (462),

3-[2-[4-[[3-[(4-fluorfenyl)methyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-2,3-dihydro-2-thioxo-4(1H)-chinazolinon, t.t. 204,2 °C (463),

3-[2-[4-[[1-(2-furanylmethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-2,3-dihydro-6-methyl-2-thioxothieno[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on t.t. 200,7 °C

3-[2-[4-[13-(2-furanylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-2,3-dihydro-6-methyl-2-thioxothieno[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-on, t.t. 197,1 ° (465).

P ř í k l a d 77

K míchané směsi 4,9 dílu 2H-3,1-benz-oxazin-2,4[1H]-dionu a 45 dílů N,N-dimethylformamidu se přikape 10,15 dílů 4-[[1-(2-furanylmethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinethaminu a 45 dílů uhlí při 50 °C. Po skončení přidávání se v míchání pokračuje 4 hodiny při 70 °C. Po ochlazení se reakční směs odpaří. Odparek se čistí chromatografií na koloně silikagelu použitím směsi chloroformu a methanolu nasycené amoniakem (95 : 5 objemově) jako elučního činidla. Čisté frakce se jímají a eluát se odpaří. Odparek se překrystaluje z 1,1'-oxybisethanu. Produkt se odfiltruje, vysuší a získá se 10 dílů (73 %) 2-amino-N-[2-[4-[[1-(2-furanylmethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]benzamidu, t.t. 125,7 °C (466).

Obdobným způsobem se také připraví:

N-[2-[4-[1-[(fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-2-(methylamino)benzamid, t.t. 84,3 °C (467),

2-amino-N-[2-[4-[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]benzamid, t.t. 126,9 °C (468),

2-amino-N-[2-[4-[3-[(4-fluorfenyl)methyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]benzamid (469),

N-[2-[4-[3-[(4-fluorfenyl)methyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-2-(methylamino)benzamid ethandioát (2:5), t.t. 172,3 °C (470),

2-amino-N-[4-[4-[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]butyl]benzamid (471),

2-amino-N-[4-[4-[1-(2-furanylmethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]butyl]benzamid, t.t. 127,7 °C (472),

2-amino-N-[2-[4-[3-(2-furanylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]benzamid, t.t. 137,1 °C (473),

N-[2-[4-[3-(2-furanylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-2-(methylamino)benzamid, t.t. 81,4 °C (474), a

2-amino-N-[4-[4-[3-(2-furanylmethyl)-3H-imidazo-
[4,5-b]pyridin-2-yl)methyl]-1-piperidinyl]butyl]benz-
amid (475),

N-[2-[4-[1-(2-furanylmethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-
methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-2-(methylamino)benzamid
(476),

2-amino-N-[2-[4-[3-[(4-fluorfenyl)methyl]-3H-imidazo-
[4,5-c]pyridin-2-yl)methyl]-1-piperidinyl]ethyl]benz-
amid ethandioát (1:2), t.t. 161,5 °C (477),

2-amino-N-[2-[4-[1-(2-thienylmethyl)-1H-benzimidazol-
-2-yl)methyl]-1-piperidinyl]ethyl]benzamid, t.t. 143,5°C
(478),

2,3-dihydro-2,2-dimethyl-3-[2-[4-[3-(2-pyridinyl-
methyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)methyl]-1-pipe-
ridinyl]ethyl-4(1H)-chinazolinon ethandioát (1:1), t.t.
210,2 °C (479), a

2-amino-N-[2-[4-[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benz-
imidazol-2-yl]oxy]-1-piperidinyl]ethyl]benzamid,
t.t. 141,7 °C (480).

P ř í k l a d 78

Směs 4 dílů 2-amino-N-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]benzamidu, 20 dílů anhydridu kyseliny octové a 40 dílů vody se míchá a zahřívá přes noc při 120 °C. Po ochlazení se přidá voda a směs se zpracuje hydroxidem amonným. Produkt se extrahuje dichlormethanem, vysuší, přefiltruje a odpaří. Odparek se převede v ethanolu na (E)-2-butendioát. Sůl se odfiltruje, vysuší a získá se 3,7 dílů (72 %) 3-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]-methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-2-methyl-4(3H)-chinazolinon (E)-2-butendioátu (1:1), t.t. 210,3 °C (481).

Postupem popsaným výše za použití ekvivalentních množství výchozích materiálů se také připraví:

3-[2-[4-[[1-(2-furanylmethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-2-methyl-4(3H)-chinazolinon trihydrochlorid dihydrát, t.t. 219,5 °C (482),
3-[2-[4-[[3-[(4-fluorfenyl)methyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-2-methyl-4(3H)-chinazolinon, t.t. 147,6 °C (483), a

3-[2-[4-[[3-(2-furanylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-2-methyl-4(3H)-chinazolinon (E)-2-butendioát (1:3), t.t. 184,1 °C (484).

P ř í k l a d 79

Směs 5 dílů 2-amino-N-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]oxy]-1-piperidinyl]ethyl]benzamidu, 80 dílů 2-propanonu a 1,9 dílů ethandiové kyseliny se míchá 1 hodinu při teplotě varu. Po ochlazení se produkt odfiltruje, vysuší a získá se 4,8 dílů (77 %) 3-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]oxy]-1-piperidinyl]ethyl]-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-4(1H)-chinazolinon ethandioátu (1:1), t.t. 166,5 °C (485).

P ř í k l a d 80

K míchané směsi 8 dílů N-[2-[4-[[3-(2-furanylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-2-(methylamino)benzamidu, 13 dílů N,N-diethylethanaminu a 130 dílů dichlormethanu se přikape 2,3

dílů dichloridu thiouhličitě kyseliny v dichlormethanu. Po skončení přidávání se reakční směs míchá ještě 2 hodiny. Reakční směs se odpaří a odparek se krystaluje ze směsi methanolu a ethanolu. Produkt se odfiltruje a povaří v methanolu. Znovu se odfiltruje, vysuší a získají se 3 díly (34,3 %) 3-[2-[4-[[3-(2-furanylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]methyl]-1-piperidiny]ethyl]-2,3-dihydro-1-methyl-2-thioxo-4(1H)-chinazolinonu, t.t. 169,2 °C (486).

Obdobným způsobem se také připraví:

3-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidiny]ethyl]-2,3-dihydro-1-methyl-2-thioxo-4(1H)-chinazolinon, t.t. 147,5 °C (487), a
3-[2-[4-[[3-[(4-fluorfenyl)methyl]-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]methyl]-1-piperidiny]ethyl]-2,3-dihydro-1-methyl-2-thioxo-4(1H)-chinazolinon, t.t. 176,1 °C (488).

P ř í k l a d 81

Směs 10,3 dílů 2-amino-N-[4-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidiny]butyl]-benzamidu, 3,2 dílů 1,1'-kar-

bonylbis[1H-imidazol] a 180 dílů tetrahydrofuranu se míchá a zahřívá přes noc k varu pod zpětným chladičem. Odparek se čistí chromatografií na koloně silikagelu nejprve použitím směsi trichlormethanu a methanolu nasycené amoniakem (97 : 3 objemově) a pak směsí trichlormethanu a methanolu nasycené amoniakem (95 : 5 objemově) jako elučiních činidel. Čisté frakce se jímají a eluát se odpaří. Odparek se krystaluje z 2-propanonu. Získá se 3,8 dílů (35,5 %) 3-[4-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]butyl]-2,4-(1H,3H)-chinazolindionu, t.t. 187,3 °C (489).

P ř í k l a d 82

K míchané směsi 3,88 dílů 2-amino-N-[4-[4-[[1-(2-furanylmethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]butyl]benzamidu, 2 dílů N,N-diethylethanaminu a 90 dílů tetrahydrofuranu se přikape 1,64 dílů trichlormethylesteru kyseliny chloruhličitě. Po skončení přidávání se v míchání pokračuje přes noc. Přidá se dalších 1,6 dílů trichlormethylesteru kyseliny chloruhličitě v reakční směs se míchá znovu přes noc. Sraženina se odfiltruje a filtrát se odpaří. Ke

zbytku se přidá voda. Roztok se zpracuje hydroxidem amonným a produkt se extrahuje dichlormethanem. Extrakt se vysuší, přefiltruje a odpaří. Odparek se krystaluje z acetonitrilu. Produkt se odfiltruje, vysuší a získají se 3 díly (73 %) 3-[4-[4-[[1-(2-furanylmethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidiny]butyl]-2,4(1H,3H)-chinazolindionu, t.t. 185,5 °C (490).

Obdobným způsobem se také připraví:

3-[4-[4-[[3-(2-furanylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]methyl]-1-piperidiny]butyl]-2,4-(1H,3H)-chinazolindionⁿ~~at~~, 146,6 °C (491).

P ř í k l a d 82

K míchané směsi 5,1 dílů 4-[[3-(2-furanylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]methyl]-1-piperidinethanaminu a 270 dílů tetrahydrofuranu se přikape roztok 3,8 dílů ethyl 2-isothiokyanatobenzoátu v tetrahydrofuranu. Po skončení se reakční směs míchá 1 hodinu. Reakční směs se odpaří a odparek se čistí chromatografií na koloně silikagelu použitím směsi trichlormethanu a methanolu nasycené amoniakem

(97 : 3 objemově) jako elučního činidla. Čisté frakce se spojí a eluát se odpaří. Odparek se krystaluje z 2-propanonu. Produkt se odfiltruje, vysuší a získá se 1,4 dílu (18,6 %) 3-[2-[4-[[3-(2-furanylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]-ethyl]-2,3-dihydro-2-thioxo-4(1H)-chinazolinonu, t.t. 192,0 °C (492).

P ř í k l a d 84

Směs 6 dílů N¹-[2-[4-[[1-[(4-fluor-fenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-1,2-benzendiaminu, 2,7 dílů 1,1'-thiokarbonylbis[1H-imidazolu] a 90 dílů tetrahydrofuranu se míchá a zahřívá 1 hodinu k varu. Reakční směs se odpaří a odparek se čistí chromatografií na koloně silikagelu použitím směsi chloroformu a methanolu (95 : 5 objemově) jako elučního činidla. Čisté frakce se jímají a eluát se odpaří. Olejovitý odparek se míchá v acetonitrilu. Produkt se odfiltruje a krystaluje z ethanolu. Krystalický produkt se odfiltruje, vysuší a získá se 2,8 dílu (41,8 %) 1-[2-[4-[[1-[(4-fluor-fenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperi-

dinyl]ethyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-thioau,
t.t. 157,1 °C (493).

P ř í k l a d 85

Směs 7,5 dílů 6-chlor-N⁴-[2-[4-[[1-
-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-
-1-piperidinyl]ethyl]-4,5-pyrimidindiaminu a 3,6 dílů
močoviny se míchá a zahřívá 20 minut na 220 °C. Do
reakční směsi se přidá voda a vysrážený produkt se
odfiltruje a krystaluje z methanolu. Produkt se od-
filtruje a rekrystaluje ze směsi N,N-dimethylformami-
du a methanolu. Získá se 2,5 dílu (32 %) ~~N,N-dimethyl-
formamin~~ 6-chlor-9-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-
-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-
-9H-purin-8-olu, t.t. 243,0 °C (494).

P ř í k l a d 86

Směs 11,3 dílů N⁴-[2-[4-[[1-[(4-
-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-
-piperidinyl]ethyl]-4,5-pyrimidindiaminu, 3,75 dílů

sirouhlíku a 117 dílů N,N-dimethyl^{formamidu}~~acetamidu~~ se míchá přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs se nalezne do vody. Produkt se extrahuje dichlormethanem. Extrakt se vysuší, přefiltruje a odpaří. Odparek se čistí chromatografií na koloně silikagelu použitím směsi trichlormethanu a methanolu nasycené amoniakem (95 : 5 objemově) jako elučního činidla. Čisté frakce se jímají a eluát se odpaří. Odparek se krystaluje z acetonitrilu. Produkt se odfiltruje, vysuší a získá se 5 dílů (40 %) 9-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-9H-purin-8-thiolu, t.t. 163,7 °C (495).

P ř í k l a d 87

K míchané směsi **3** dílů 3-[2-[4-[[3-
-(2-furanylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]-
methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-2,3-dihydro-6-methyl-2-
-thioxothieno[2,3-d]pyrimidin-4(1H)-onu a 4,3 dílů
hydroxidu draselného, 56 dílů ethanolu a 5,5 dílů vo-
dy se přikape 45 dílů 3% roztoku peroxidu vodíku. Re-
akční směs se odpaří. Odparek se čistí chromatografií
na koloně silikagelu použitím směsi chloroformu a

methanolu (90 : 10 objemově) jako elučního činidla. Čisté frakce se jímají a eluát se odpaří. Odparek se krystaluje z 2-propanonu. Produkt se odfiltruje a vysuší. Získá se 1,7 dílů (58 %) 3-[2-[4-[[3-(2-furanylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-6-methylthieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion monohydrát, t.t. 135,4 °C (496).

Obdobným způsobem se také připraví:

3-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-6-methyl-thieno[2,3-d]pyrimidin-2,4(1H,3H)-dion dihydrochlorid dihydrát, t.t. 232,8 °C (497).

P ř í k l a d 88

Směs 2,5 dílů 3-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-2-methyl-4H-pyrido[2,1,2-a]pyrimidin-4-onu a 120 dílů methanolu se hydrogenuje za normálního tlaku při teplotě místnosti na 1 dílu 10% paladia na uhlí. Po spotřebě vypočteného množství vodíku se katalyzátor odfiltruje a filtrát se ~~vysuší~~ odpaří. Odparek se v ethanolu převede na ethandioát.

Sůl se odfiltruje, vysuší a získají se 3 díly (87 %) 3-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidiny]ethyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2-methyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-on ethandioátu (1:2), t.t. 192,7 °C (498).

P ř í k l a d 89

Směs 2,4 dílů 5-chlor-N-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidiny]ethyl]-2-pyridinaminu, 1 díl kysličníku vápenatého a 120 dílů methanolu se hydrogenuje za normálního tlaku, při teplotě místnosti na 2 dílech 10% paladia na uhlí. Po spotřebě vypočteného množství vodíku se katalyzátor odfiltruje a filtrát se odpaří. K odparku se přidá voda a produkt se extrahuje 4-methyl-2-pentanone. Extrakt se vysuší, přefiltruje a odpaří. Odparek se převede v směsi acetonitrilu a ethanolu na ethandioát. Sůl se odfiltruje a vysuší v sušicí pistolí při 110 - 120 °C. Získá se 1,8 dílu (50 %) N-[2-[4-(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidiny]ethyl]-2-pyridinaminu ethandioátu, t.t. 156,2 °C (499).

Obdobným způsobem se také připraví:

N-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-3-pyridazinamin trihydrochlorid.monohydrát, t.t. 197,9 °C (500),

N-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-4-pyrimidinamin, t.t. 60,3 °C (501),

9-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-9H-purin-8-ol, t.t. 213,6 °C (502),

N⁴-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-4,5-pyrimidindiamin (503).

P ř í k l a d 90

Směs 7,7 dílů 1-[(4-fluorfenyl)-methyl]-2-[[1-[2-(4-methoxyfenyl)ethyl]-4-piperidinyl]methyl]-1H-benzimidazolu a 150 dílů 48% kyseliny bromovodíkové ^{ve vodě} se míchá přes noc při 80 °C. Reakční směs se odpaří a ke zbytku se přidá voda. Reakční směs se zpracuje hydroxidem amonným a produkt se ex-

trahuje trichlormethanem. Extrakt se vysuší, přefiltruje a odpaří. Odparek se čistí chromatografií s vysokou rozlišovací schopností na silikagelu použitím směsi hexanu, trichlormethanu a methanolu (45 : 45 : 10 objemově) jako elučního činidla. Odparek se krystaluje z acetonitrilu. Produkt se odfiltruje a vysuší. Získá se 2,5 dílů (35 %) 4-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)-methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]-ethyl]fenolu, t.t. 130,3 °C (504).

Obdobným způsobem se také připraví:

1-[(4-fluorfenyl)methyl]-2-[[1-[2-(4-hydroxyfenyl)ethyl]-4-piperidinyl]methyl]-1H-benzimidazol-6-ol monohydrát, t.t. 169,4 °C (505).

P ř í k l a d 91

Směs 7 dílů 4-[[1-[(4-fluorfenyl)-methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-N-(2-nitrofenyl)-1-piperidinethanaminu, 1 dílu 4% roztoku thiofenu v methanolu a 200 dílů methanolu se hydrogenuje za normálního tlaku při 50 °C na 2 dílech 10% paladia na uhlí. Po spotřebě vypočteného množství vodíku se ka-

talyzátor odfiltruje a filtrát se odpaří. Získá se 6 dílů (90 %) N^1 -[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-1,2-benzendiaminu (506).

P ř í k l a d 92

K míchané směsi 34,5 dílů 9-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-9H-purin-8-thiolu a 180 dílů N,N-dimethylformamidu se po částech přidá 3,2 dílu 50% disperse hydridu sodného. Po skončení přidávání se reakční směs míchá ještě 0,5 hodiny při teplotě místnosti, načež se přikape 11,5 dílů jodmethanu. Reakční směs se naleje do vody. Produkt se extrahuje 4-methyl-2-pentanone. Extrakt se vysuší, přefiltruje a odpaří. Odparek se krystaluje z acetonitrilu. Produkt se odfiltruje a vysuší. Získá se 28,3 dílů (80 %) 9-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-8-(methylthio)-9H-purinu, t.t. 133,1 °C (507).

P ř í k l a d 93

K míchané a chlazené směsi 6,2 dílů N-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl)methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-2-pyridinaminu, 2 dílů N,N-diethylethanaminu a 90 dílů tetrahydrofuranu se pomalu přikape roztok 1,9 dílů benzoylchloridu v 45 dílech tetrahydrofuranu. Po skončení přidávání se v míchání pokračuje ještě 2 hodiny. Reakční směs se pak odpaří a k odparku se přidá voda. Roztok se zpracuje hydroxidem amonným. Produkt se extrahuje 4-methyl-2-pentanonem. Extrakt se vysuší, přefiltruje a odpaří. Odparek se překrystaluje z 2,2'-oxybispropanu. Produkt se odfiltruje a vysuší. Získá se 5,3 dílů (69 %) N-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl)methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-N-(2-pyrimidinyl)benzamidu, t.t. 108,1 °C (508).

Obdobným způsobem se také připraví:

N-[2-[4-[[1-(2-furanylmethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-N-(2-pyrimidinyl)-2-furankarboxamid ethandioát (1:2), t.t. 147,7 °C (509).

P ř í k l a d 94

Směs 6,6 dílů N-[2-[4-[[1-[(4-fluor-fenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidiny]ethyl]-2-pyrimidinaminu, 20 dílů acetanhydridu a 60 dílů vody se míchá a zahřívá k varu přes noc. Reakční směs se odpaří, k odparku se přidá voda a směs se zpracuje hydroxidem amonným. Produkt se extrahuje dichlormethanem. Extrakt se vysuší, přefiltruje a odpaří. Odparek se čistí chromatografií na silikagelu použitím směsi trichlormethanu a methanolu nasycené amoniakem (95 : 5 objemově) jako elučního činidla. Čisté frakce se jímají a eluát se odpaří. Odparek se převede v 2-propanonu na ethandioát. Sůl se odfiltruje, vysuší a získá se 2,7 dílů (27 %) N-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]-methyl]-1-piperidiny]ethyl]-N-2-pyrimidinyl)acetamid ethandioátu (1:2), t.t. 173,7 °C (510).

P ř í k l a d 95

Směs 2,9 dílů N-[2-[4-[[1-[(2-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidiny]ethyl]-2-(methylamino)benzamidu, 10 dílů acetan-

hydridu a 20 dílů vody se míchá a zahřívá 3 hodiny na 100 °C. Reakční směs se ~~na~~ ochladí, přidá se voda a směs se zalkalizuje hydroxidem amonným. Produkt se extrahuje dichlormethanem. Extrakt se vysuší, přefiltruje a odpaří. Odparek se dvakrát čistí chromatografií na koloně silikagelu použitím směsi chloroformu a methanolu nasycené amoniakem (95 : 5 objemově) jako elučního činidla. Čisté frakce se jímají a eluát se odpaří. Odparek se převede v ethanolu na ethandioát. Získá se 0,2 dílu (4,3 %) 2-(acetylmethylamino)-N-[2-[4-[[1-(2-furanylmethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-methyl]-1-piperidinyl]ethyl]benzamid ethandioátu (2:5), t.t. 146,8 °C (511).

P ř í k l a d 96

Směs 13,4 dílů 4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-N-(fenylmethyl)-1-piperidinethanaminu, 4 díly poly(oxymethyleny), 1 díl ~~7~~ 4% roztoku thiofenu v methanolu ^{2 120 dílů methanolu} se hydrogenuje za normálního tlaku při teplotě místnosti na 2 dílech 5% paládia na uhlí. Po spotřebě vypočteného množství vodíku se katalyzátor ~~1 dílu 4% roztoku~~

~~thiofenu a 120 dílů methanolu se hydrogenuje za nor-~~
~~málního tlaku při teplotě místnosti na 2 dílech 5%~~
~~paladia na uhlí. Po spotřebě vypočteného množství,~~
~~vodíku se katalyzátor odfiltruje a filtrát se odpaří.~~
Odparek se rozpustí v 4-methyl-2-pentanonu. Roztok se
promyje vodou, vysuší, přefiltruje a odpaří. Odparek
se převede v methanolu na ethandioát. Sůl se odfiltru-
je, vysuší a získá se 13,02 dílů (68,3 %) 4-[[1-
-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-
-N-methyl-N-(fenylmethyl)-1-piperidinethanamin ethan-
dioátu (1:2), t.t. 172,6 °C (512).

Směs 10 dílů 4-[[1-[(4-fluorfenyl)-
methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-N-methyl-(fenyl-
methyl)-1-piperidinethaminu a 120 dílů methanolu se
hydrogenuje za normálního tlaku při teplotě místnosti
na 2 dílech 10% paladia na uhlí. Po spotřebě vypočte-
ného množství vodíku se katalyzátor odfiltruje a fil-
trát se odpaří. Odparek se převede v methanolu na
ethandioát. Sůl se odfiltruje, vysuší a získá se 7 dí-
lů (87,8 %) 4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimida-
zol-2-yl]methyl]-N-methyl-1-piperidinethanamin ethan-
dioátu (1:2), t.t. 205,8 °C (rozkl.) (513).

Směs 1,8 dílů 2-chlorpyrimidinu, 6 dílů 4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-N-methyl-1-piperidinethanaminu, 1,7 dílů kyselého uhličitanu ^{sod} ~~ho~~ a 120 dílů ethanolu se míchá a zahřívá přes noc k varu. Přidá se voda a produkt se extrahuje 4-methyl-2-pentanone. Extrakt se vysuší, přefiltruje a odpaří. Odparek se krystaluje ze směsi 2,2'-oxybispropanu a 1,1'-oxybisethanu (50 : 50 objemově). Produkt se odfiltruje, vysuší a získá se 5,5 dílů (76,5 %) N-[2-[4-[[1-[(4-fluorfenyl)methyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methyl]-1-piperidinyl]ethyl]-N-methyl-2-pyrimidinaminu, t.t. 135,4 °C (514).

P ř í k l a d 97

K míchané směsi 3,5 dílů 2-[[1-[2-(4-methoxyfenyl)ethyl]-4-piperidinyl]methyl]-1H-benzimidazolu a 18 dílů N,N-dimethylacetamidu se po částech přidá 0,5 dílů 59,4 % disperse hydridu sodného při teplotě místnosti. Po 35 minutovém míchání při teplotě místnosti a 10 minutovém míchání při 60 °C se při této teplotě přikape 1,7 dílů 1-(chlormethyl)-2-fluorbenzenu v 9 dílech N,N-dimethylacetamidu. Po 10 minu-

tovém míchání se reakční směs ochladí a naleje do 150 dílů vody. Produkt se dvakrát extrahuje 4-methyl-2-pentanone. Spojené extrakty se promyjí vodou, vysuší, přefiltrují a odpaří. Odparek se krystaluje ze směsi 2,2'-oxybispropanu a 2-propanonu. Produkt se odfiltruje a vysuší. Získá se 3,0 dílu (65,5 %) 1-[(2-fluorfenyl)methyl]-2-[[1-[2-(4-methoxyfenyl)ethyl]-4-piperidinyl]methyl]-1H-benzimidazolu, t.t. 109,3 °C (515).

Obdobným způsobem se také připraví:

2-[[1-[2-(4-methoxyfenyl)ethyl]-4-piperidinyl]methyl]-1-(2-fenylethyl)-1H-benzimidazol dihydrochlorid monohydrát, t.t. 176,0 °C (516),

1-(difenylmethyl)-2-[[1-[2-(4-methoxyfenyl)ethyl]-4-piperidinyl]methyl]-1H-benzimidazol ethandioát (2:5), t.t. 174,0 °C (517),

1-[(2,5-dimethylfenyl)methyl]-2-[[1-[2-(4-methoxyfenyl)ethyl]-4-piperidinyl]methyl]-1H-benzimidazol, t.t. 118,3 °C (518),

1-[(2,6-dichlorfenyl)methyl]-2-[[1-[2-(4-methoxyfenyl)ethyl]-4-piperidinyl]methyl]-1H-benzimidazol, t.t. 152,4 °C (519),

1-[(3-chlorfenyl)methyl]-2-[[1-[2-(4-methoxyfenyl)-ethyl]-4-piperidiny]methyl]-1H-benzimidazol dihydrochlorid, t.t. 173,3 °C (520),

2-[[1-[2-(4-methoxyfenyl)ethyl]-4-piperidiny]methyl]-1-(1-naftalenyl-methyl)-1H-benzimidazol ethandioát (2:5), t.t. 186,8 °C (521),

1-cyklohexyl-2-[[1-[2-(4-methoxyfenyl)ethyl]-4-piperidiny]methyl]-1H-benzimidazol dihydrochlorid.monohydrát, t.t. 189,6 °C (522),

2-[[1-[2-(4-methoxyfenyl)ethyl]-4-piperidiny]methyl]-1-(3-thienylmethyl)-1H-benzimidazol ethandioát (1:2), t.t. 185,5 °C (523),

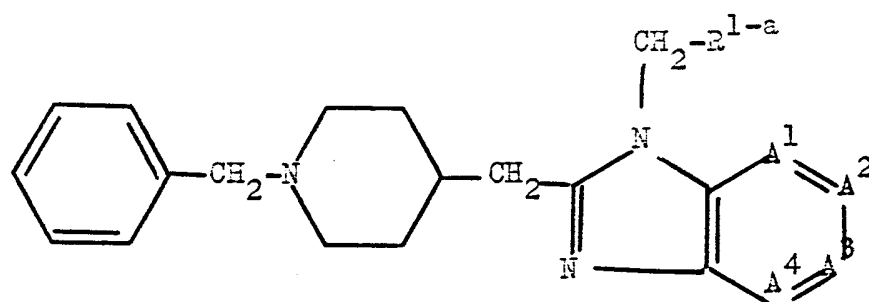
2-[[1-[2-(4-methoxyfenyl)ethyl]-4-piperidiny]methyl]-1-(2-pyrazinylmethyl)-1H-benzimidazol (E)-2-buten-dioát (1:1), t.t. 180,9 °C (524),

2-[[1-[2-(4-methoxyfenyl)ethyl]-4-piperidiny]methyl]-1-((5-methyl-2-thienyl)methyl)-1H-benzimidazol ethandioát (1:2), t.t. 194,9 °C (525) a

2-[[1-[2-(4-methoxyfenyl)ethyl]-4-piperidiny]methyl]-1-(3-methyl-2-thienyl)methyl]-1H-benzimidazol ethandioát (1:2).monohydrát, t.t. 166,2 °C (526).

P ř í k l a d 98

POstupem popsaným v příkladu 18 se také připraví

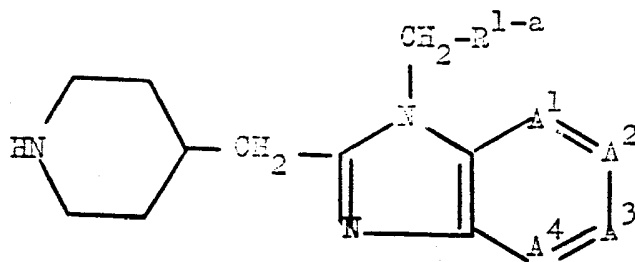


č.	R ^{1-a}	A ¹ =A ² -A ³ =A ⁴
527	4-F-C ₆ H ₄ -	CH=CH-CH=C(OCH ₃)
528	4-F-C ₆ H ₄ -	C(OCH ₃)=CH-CH=CH
529	4-F-C ₆ H ₄ -	CH=C(OCH ₃)-C(OCH ₃)=CH
530	4-F-C ₆ H ₄ -	CH=C(OCH ₃)-CCl=CH
531	4-F-C ₆ H ₄ -	CH=CCl-C(OCH ₃)=CH
532	42-furanyl	CH=CH-C(OCH ₃)=CH
533	2-furanyl	CH=C(OCH ₃)-CH=CH
534	2-pyridinyl	CH=CH-C(OCH ₃)=CH
535	2-pyridinyl	CH=C(OCH ₃)-CH=CH

č.	R^{1-a}	$A^1=A^2-A^3=A^4$
536	4-F-C ₆ H ₄ -	N=C(OCH ₃)-CH=CH
537	2-furanyl	N=C(OCH ₃)-CH=CH
538	2-pyridinyl	N=C(OCH ₃)-CH=CH

P ř í k l a d 99

Postupem popsaným v příkladu 26 se také připraví:

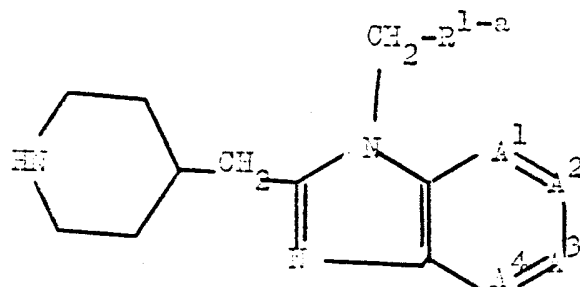


č.	R^{1-a}	$A^1=A^2-A^3=A^4$
539	4-F-C ₆ H ₄ -	CH=CH-CH=C(OCH ₃)
540	4-F-C ₆ H ₄ -	C(OCH ₃)=CH-CH=CH
541	4-F-C ₆ H ₄ -	CH=C(OCH ₃)-C(OCH ₃)=CH
542	542x 4-F-C ₆ H ₄ -	CH=C(OCH ₃)-COCl=CH

č.	R^{1-a}	$A^1=A^2-A^3=A^4$
543	4-F-C ₆ H ₄ -	CH=CCl-C(OCH ₃)=CH
544	2-furanyl	CH=CH-C(OCH ₃)=CH
545	2-furanyl	CH=C(OCH ₃)-CH=CH
546	2-pyridinyl	CH=CH-C(OCH ₃)=CH
547	2-pyridinyl	CH=C(OCH ₃)-CH=CH
548	4-F-C ₆ H ₄ -	N=C(OCH ₃)-CH=CH
549	2-furanyl	N=C(OCH ₃)-CH=CH
550	2-pyridinyl	N=C(OCH ₃)-CH=CH

P ř í k l a d 100

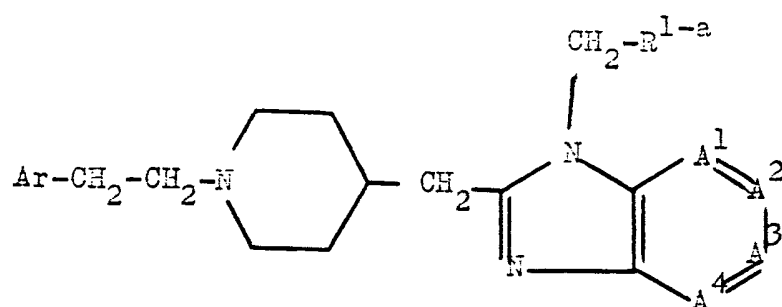
Postupem podle příkladu 34 se také připraví:



№.	R^{1-a}	$A^1=A^2-A^3=A^4$
551	4-F-C ₆ H ₄ -	CH=CH-CH=CH(OH)
552	4-F-C ₆ H ₄ -	C(OH)=CH-CH=CH
553	4-F-C ₆ H ₄ -	CH=C(OH)-C(OH)=CH
554	4-F-C ₆ H ₄ -	CH=C(OH)-CCl=CH
555	4-F-C ₆ H ₄ -	CH=CCl-C(OH)=CH
556	2-furanyl	CH=CH-C(OH)=CH
557	2-furanyl	CH=C(OH)-CH=CH
558	2-pyridinyl	CH=CH-C(OH)=CH
559	2-pyridinyl	CH=C(OH)-CH=CH
560	4-F-C ₆ H ₄ -	N=C(OH)-CH=CH
561	2-furanyl	N=C(OH)- $\overset{H}{C}$ =CH
562	2-pyridinyl	N=C(OH)-CH=CH

P ř í k l a d 101

Postupem podle příkladu 46 se také připraví:

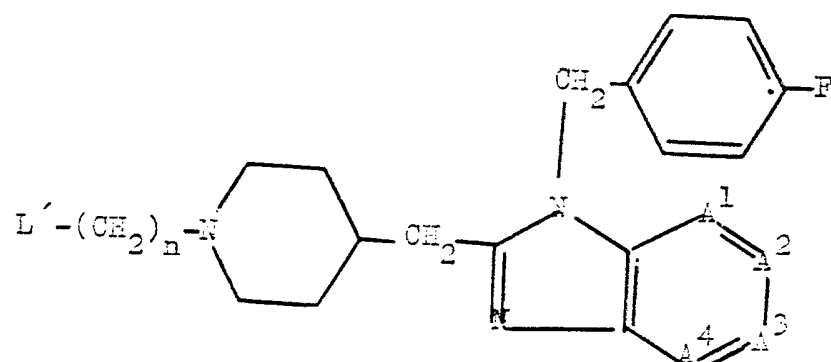


č.	Ar	R ^{1-a}	A ¹ =A ² -A ³ =A ⁴
563	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄ -	CH=CH-CH=C(OH)
564	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄ -	CH=CH-C(OH)=CH
565	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄ -	C(OH=CH-CH=CH
566	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄ -	CH=C(OH)-C(OH)=CH
567	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄ -	CH=CCl-C(OH)=CH
568	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄ -	CH=C(OH)-CCl=CH
569	3,4-(CH ₃ O) ₂ -C ₆ H ₃ -	4-F-C ₆ H ₄ -	CH=CH-C(OH)=CH
570	3,4-(CH ₃ O) ₂ -C ₆ H ₃ -	4-F-C ₆ H ₄ -	CH=C(OH)-CH=CH
571	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	4-F-C ₆ H ₄ -	CH=CH-C(OH)=CH

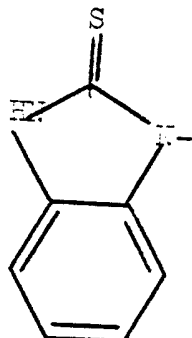
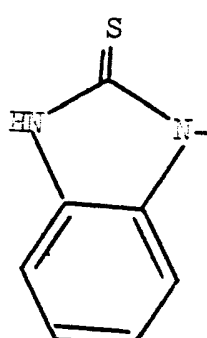
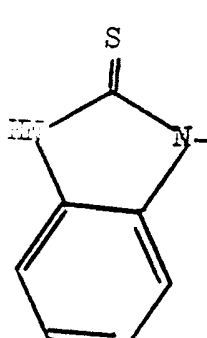
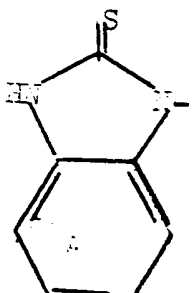
№.	Ar	R ¹ -a	A ¹ =A ² -A ³ =A ⁴
572	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	4-F-C ₆ H ₄ -	CH=C(OH)-CH=CH
573	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	2-furanyl	CH=CH-C(OH)=CH
574	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	2-furanyl	CH=C(OH)-CH=CH
575	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	2-pyridinyl	CH=CH-C(OH)=CH
576	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	2-pyridinyl	CH=C(OH)-CH=CH
577	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	4-F-C ₆ H ₄ -	N=CH-CH=CH
578	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	2-pyridinyl	N=CH-CH=CH
579	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	2-furanyl	N=CH-CH=CH
580	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	4-F-C ₆ H ₄ -	N=C(OH)-CH=CH
581	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	2-pyridinyl	N=C(OH)-CH=CH
582	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	2-furanyl	N=C(OH)-CH=CH
583	2-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	4-F-C ₆ H ₄ -	CH=CH-C(OH)=CH
584	2-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	4-F-C ₆ H ₄ -	CH=C(OH)-CH=CH
585	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	4-F-C ₆ H ₄ -	CH=CH-CH=C(OCH ₃)
586	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	4-F-C ₆ H ₄ -	CH=CH-C(OCH ₃)=CH
587	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	4-F-C ₆ H ₄ -	C(OCH ₃)=CH-CH=CH
588	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	4-F-C ₆ H ₄ -	CH=C(OCH ₃)-C(OCH ₃)=CH
589	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	4-F-C ₆ H ₄ -	CH=CCl-C(OCH ₃)=CH
590	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	4-F-C ₆ H ₄ -	CH=C(OCH ₃)-CCl=CH

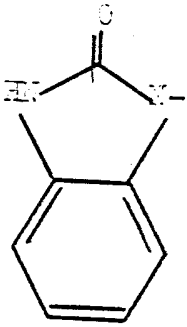
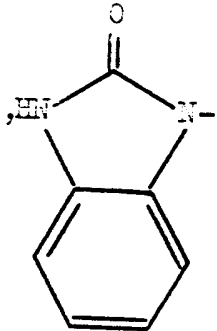
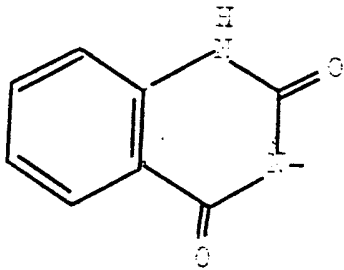
č.	Ar	R ^{1-a}	A ¹ =A ² -A ³ =A ⁴
591	3,4-(CH ₃ O) ₂ -C ₆ H ₃ -	4-F-C ₆ H ₄ -	CH=CH-C(OCH ₃)=CH
592	3,4-(CH ₃ O) ₂ - -C ₆ H ₃ -	4-F-C ₆ H ₄ -	CH=C(OCH ₃)-CH=CH
593	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	4-F-C ₆ H ₄ -	CH=CH-C(OCH ₃)=CH
594	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	4-F-C ₆ H ₄ -	CH=C(OCH ₃)-CH=CH
595	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	2-furanyl	CH=CH-C(OCH ₃)=CH
596	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	2-furanyl	CH=C(OCH ₃)-CH=CH
597	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	2-pyridinyl	CH=CH-C(OCH ₃)=CH
598	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	2-pyridinyl	CH=C(OCH ₃)-CH=CH
599	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	4-F-C ₆ H ₄ -	N=C(OCH ₃)-CH=CH
600	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	2-pyridinyl	N=C(OCH ₃)-CH=CH
601	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	2-furanyl	N=C(OCH ₃)-CH=CH
602	2-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	4-F-C ₆ H ₄ -	CH=CH-C(OCH ₃)=CH
603	2-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	4-F-C ₆ H ₄ -	CH=C(OCH ₃)-CH=CH

Obdobným způsobem se také připraví:

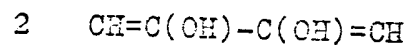
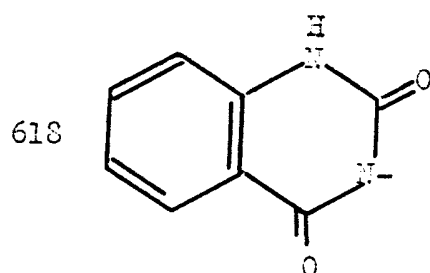
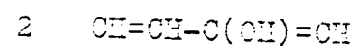
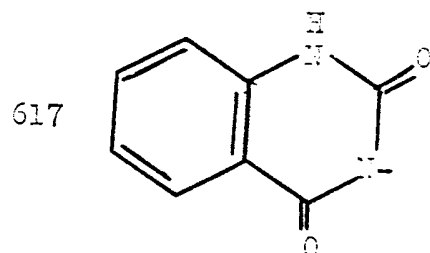


č.	L'	n	A ¹ =A ² -A ³ =A ⁴
604		2	CH=C(OH)-CH=CH
605		2	CH=CH-C(OH)=CH
606		2	CH=C(OH)-C(OH)=CH

№.	L'	n	A ¹ =A ² -A ³ =A ⁴
607		3	$\text{CH}=\text{C}(\text{OH})-\text{CH}=\text{CH}$
608		3	$\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{OH})=\text{CH}$
609		3	$\text{CH}=\text{C}(\text{OH}-\text{C}(\text{OH})=\text{CH}$
610		3	$\text{CH}=\text{C}(\text{OH})-\text{CH}=\text{CH}$

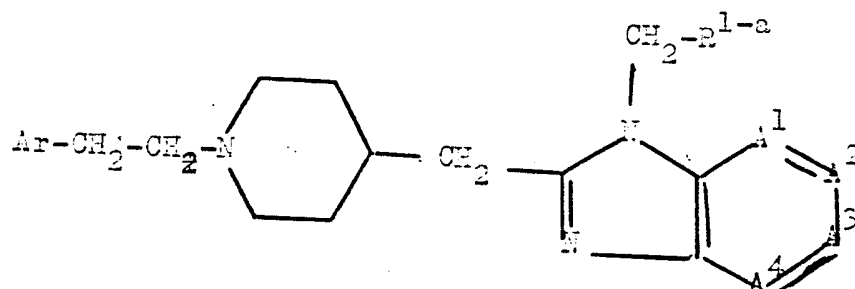
č.	L'	n	A ¹ =A ² -A ³ =A ⁴
611		3	CH=CH-C(OH)=CH
612		3	CH=C(OH)-C(OH)=CH
613	2-thienyl	2	CH=C(OH)-CH=CH
614	2-thienyl	2	CH=CH-C(OH)=CH
615	2-thienyl	2	CH=C(OH)-C(OH)=CH
616		2	CH=C(OH)-CH=CH

č. L' n A¹=A²-A³=A⁴



P ř í k l a d 102

Postupem podle příkladu 90 se také připraví:



č.	Ar	R ^{1-a}	A ¹ =A ² -A ³ =A ⁴
619	4-HO-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄ -	CH=CH-CH=C(OH)
620	4-HO-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄ -	CH=CH-C(OH)=CH
621	4-HO-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄ -	C(OH)=CH-CH=CH
622	4-HO-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄ -	CH=C(OH)-C(OH)=CH
623	4-HO-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄ -	CH=CCl-C(OH)=CH
624	4-HO-C ₆ H ₄	4-F-C ₆ H ₄ -	CH=C(OH)-CCl=CH
625	3,4-(HO) ₂ - -C ₆ H ₃ -	4-F-C ₆ H ₄ -	CH=CH-C(OH)=CH
626	3,4-(HO) ₂ - -C ₆ H ₃ -	4-F-C ₆ H ₄ -	CH=C(OH)-CH=CH
627	3-HO-C ₆ H ₄ -	4-F-C ₆ H ₄ -	CH=CH-C(OH)=CH
628	3-HO-C ₆ H ₄ -	4-F-C ₆ H ₄ -	CH=C(OH)-CH=CH
629	4-HO-C ₆ H ₄ -	2-furanyl	CH=CH-C(OH)=CH
630	4-HO-C ₆ H ₄ -	2-furanyl	CH=C(OH)-CH=CH
631	4-HO-C ₆ H ₄ -	2-pyridinyl	CH=CH-C(OH)=CH
632	4-HO-C ₆ H ₄ -	2-pyridinyl	CH=C(OH)-CH=CH
633	4-HO-C ₆ H ₄ -	4-F-C ₆ H ₄ -	N=CH-CH=CH
634	4-HO-C ₆ H ₄ -	2-pyridinyl	N=CH-CH=CH
635	4-HO-C ₆ H ₄ -	2-furanyl	N=CH-CH=CH

č.	Ar	R ^{1-a}	A ¹ =A ² -A ³ =A ⁴
636	4-HO-C ₆ H ₄ -	4-F-C ₆ H ₄ -	N=C(OH)-CH=CH
637	4-HO-C ₆ H ₄ -	2-pyridinyl	N=C(OH)-CH=CH
638	4-HO-C ₆ H ₄ -	2-furanyl	N=C(OH)-CH=CH
639	2-HO-C ₆ H ₄ -	4-F-C ₆ H ₄ -	CH=CH-C(OH)=CH
640	2-HO-C ₆ H ₄ -	4-F-C ₆ H ₄ -	CH=C(OH)-CH=CH

Použitelné antihistaminové vlastnosti sloučenin obecného vzorce I jsou prokázány následujícím testem:

Ochrana krve před úhynem vyvolaným sloučeninou 48/80

Sloučenina 48/80, směs oligomerů získaných kondenzací 4-methoxy-N-methyl-benzenethanaminu a formaldehydu je známá jako účinné činidlo uvolňující histamin (Int. Arch. Allergy 13, 336 1958)). Ochrana před úhynem způsobeným oběhovým zhroucením vyvolaným sloučeninou 48/80 je jednoduchým testem pro kvantitativní hodnocení antihistaminové aktivity testovaných sloučenin. Pro test se používají samci kryš z chovů Wistar kmenu hmotnosti 240 - 260 g. Po vy-

hladovění přes noc se krysy přenesou do laboratoře s kontrolovanými podmínkami (teplota 21 ± 1 °C, relativní vlhkost 65 ± 5 %).

Krysám se podkožně nebo orálně aplikují testované sloučeniny nebo solný roztok (roztok NaCl, 0,9 %). Jednu hodinu po ošetření se intravenózně injikuje sloučenina 48/80, čerstvě rozpuštěná ve vodě, v dávce 0,5 mg/kg (0,2 ml/100 g tělesné hmotnosti). V kontrolních pokusech, kde ^{bylo} 250 zvířat ošetřených standardní dávkou sloučeniny 48/80, pouze 2,8 % zvířat přežilo 4 hodiny. Přežití 4 hodiny bylo proto stanověno jako bezpečné ~~krit~~ kritérium pro ochranný účinek testovaných sloučenin.

Hodnoty ED₅₀ sloučenin obecného vzorce I jsou uvedeny v prvním sloupci tabulek 1 až 4. Tyto ED₅₀ hodnoty jsou hodnoty v mg/kg tělesné hmotnosti, při kterých testované sloučeniny chrání 50 % zvířat před úhynem způsobeným sloučeninou 48/80.

Sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky vhodné sole jsou také účinnými antagonisty serotoninu. Účinek sloučenin podle vynálezu jakožto antagonistů serotoninu plyne z výsledků získaných v následujících testech, při kterých bylo studována antagonistická aktivita sloučenin podle vynálezu na serotonin.

Antagonistický účinek na působení serotoninu při
těstu poškození žaludku

A. Poškození způsobené sloučeninou 48/80

Sloučenina 48/80 (směs oligomerů získaná kondenzací 4-methoxy-N-methylbenzenethan-aminu a formaldehydu) je účinným uvolňovačem vasoaktivních aminů z endogenních zdrojů jako jsou například histamin a serotonin. U krysa, kterým se injikuje sloučenina 48/80 dochází ke značným změnám v krevním oběhu v různých svařech, dochází ke cyanose očí a poruchy jsou patrné během pěti minut po injekci sloučeniny a krysy umírají od šoku během 30 minut. Šoku následovanému úmrtím je možno zabránit ošetřením předem klasickým H 1 antagonistem.

Přitom však stimulační účinky na sekreci žaludečních šťav nejsou sníženy, takže krysy ošetřené sloučeninou 48/80 a ochráněné před šokem H 1 antagonistou, mohou vykazovat veškeré známky intenzivní žaludeční aktivity. Celková autopsie vykazuje zduřelý žaludek s abnormálním obsahem s hrubými, jasně červenými skvrnami po celé sliznici odpovídající oblastem s poškozenými žlázami. Řada známých

antagonistů serotoninu, jako jsou například methysergid, cyproheptadin, cinanserin, mianserin, pipamperon, spiperon, pizotifen a metergolin, preventivně úplně chrání před cyanosou očí a poškozením oblastí vývodu žláz a před abnormálním žludečným zvětšením.

B. Metoda

Samci krys kmene choťu Wistar hmotnosti 220 - 250 g se nechají vyhladovět přes noc, přičemž se jim voda ponechá. Testované sloučeniny se aplikují orálně ve formě roztoku nebo suspenze ve vodném mediu. Testovaná sloučenina se aplikuje jak kontrolním, tak "blank" krysám. Po jedné hodině se všem krysám podkožně aplikuje 5-[4-(difenylmethyl)-1-piperazinylmethyl]-1-methyl-1H-benzimidazol-2-methanol v dávce 2,5 mg/kg. Dvě hodiny po orální aplikaci nebo podkožní aplikaci testované sloučeniny se všem krysám kromě "blank" krys podkožně aplikuje dávka 1 mg/kg sloučeniny 48/80 (čerstvě rozpuštěná ve vodě v koncentraci 0,25 mg/ml).

Čtyři hodiny po intravenosní injekci sloučeniny 48/80 se krysám odstříhnou hlavy a vyjme se žaludek. Žaludek se ihned hodnotí z hlediska

zvětšení a obsahu (krev, kapalina, potrava) a doko-
nale se vypláchne. Makroskopická poškození se hodno-
tí od 0 do +++, přičemž 0 odpovídá nepřítomnosti žád-
ného vizuálního poškození a nejvyšší ^hhodnocení odpo-
ovídá hrubým červeným skvrnám pokrývajícím více než
polovinu žlázové oblasti.

Druhý sloupec v tabulkách 1 až 4 udá-
vá u řady sloučenin vzorce I dávky (v mg/kg tělesné
hmotnosti), při kterých žaludeční zvětšen^ý objem a
poškození žlázové oblasti není vůbec patrné u 50 %
testovaných krys (ED_{50} hodnoty).

Sloučeniny v tabulce 1 jsou uvedené
pouze jako příklady farmakologické aktivity všech
sloučenin spadajících do rozsahu obecného vzorce I
a vynález žádným způsobem neomezují.

sloučenina č.	sloučenina 48/80 uhyn krys ED ₅₀ v mg/kg tělesné hmotnosti	test poškození žaludku ED ₅₀ v mg/kg tělesné hmotnosti
8	0,04	-
23	0,08	-
25	0,16	-
34	0,04	0,63
40	0,08	-
42	0,02	-
45	0,04	-
47	0,08	0,63
48	0,16	-
50	0,04	-
59	0,02	-
64	0,04	-
66	0,02	-
81	0,08	-
82	0,005	0,63
83	0,01	-
85	0,01	-
86	0,01	-
89	0,04	-
90	0,01	0,31
93	0,04	-
94	0,08	0,63

slouče- nina č.	sloučenina 48/80 uhyn krys ED ₅₀ v mg/kg tělesné hmotnosti	test poškození žaludku ED ₅₀ v mg/kg tělesné hmotnosti
96	0,04	-
98	0,04	-
99	0,04	0,31
100	0,16	-
101	0,02	0,31
102	0,02	0,31
103	0,005	0,16
104	0,08	-
105	0,01	-
107	0,04	0,08
110	0,02	-
112	0,08	-
113	0,08	-
115	0,16	-
116	0,16	-
117	0,01	-
118	0,04	0,63
123	0,01	-
124	0,04	0,31
126	0,04	0,63
127	0,08	0,63
128	0,16	0,63

sloučenina č.	sloučenina 48/80 uhyn krys ED ₅₀ v mg/kg tě- lešné hmotnosti	test poškození žaludku ED ₅₀ v mg/kg tě- lešné hmotnosti
129	0,16	-
130	0,16	-
131	0,02	0,16
133	0,02	0,16
134	0,04	-
139	0,08	-
140	0,04	-
142	0,02	-
143	0,04	0,63
144	0,04	-
145	0,02	0,16
147	0,08	-
149	0,04	-
151	0,02	0,16
152	0,04	-
154	0,08	-
158	0,04	-
161	0,04	-
162	0,08	0,31
163	0,02	-
164	0,02	0,02
165	0,02	-

slouče- hina č.	sloučenina 48/80 uhyn krys ED ₅₀ v mg/kg tě- lešné hmotnosti	test poškození žaludku ED ₅₀ v mg/kg tě- lešné hmotnosti
166	0,04	-
167	0,01	-
168	0,04	0,63
169	0,02	-
170	0,08	-
171	0,08	-
173	0,01	-
174	0,01	-
175	0,02	-
176	0,04	-
177	0,04	0,31
178	0,02	-
180	0,01	0,31
181	0,04	-
182	0,04	0,63
183	0,01	-
184	0,02	0,63
186	0,04	0,31
187	0,04	0,31
189	0,02	0,63
198	0,04	0,08
202	0,08	-
203	0,04	-

sloučenina č.	sloučenina 48/80 uhyn krys ED ₅₀ v mg/kg tě- lešné hmotnosti	test poškození žaludku ED ₅₀ v mg/kg tě- lešné hmotnosti
204	0,08	-
205	0,08	-
207	0,08	0,08
208	0,04	0,08
209	0,08	0,63
214	0,08	0,04
215	0,08	-
216	0,04	-
218	0,04	0,04
219	0,08	0,63
221	0,04	-
224	0,04	0,08
226	0,08	0,04
228	0,04	0,01
229	0,04	0,63
232	0,08	-
234	0,02	-
236	0,08	0,63
238	0,08	0,63
243	0,04	-
244	0,16	0,31
245	0,02	-
248	0,04	-

sloučenina č.	sloučenina 48/80 uhyn krys ED ₅₀ v mg/kg tě- lešné hmotnosti	test poškození žaludku ED ₅₀ v mg/kg tě- lešné hmotnosti
255	0,16	-
256	0,08	-
257	0,02	-
258	0,08	-
259	0,08	-
260	0,01	0,63
261	0,08	-
262	0,04	0,16
263	0,04	0,04
264	0,04	0,63
265	0,02	-
266	0,04	-
268	0,16	-
270	0,08	-
272	0,08	0,63
273	0,01	0,31
274	0,16	-
276	0,04	0,31
283	0,04	0,63
290	0,08	-
293	0,08	-
297	0,08	-
328	0,16	-

slouče- nina č.	sloučenina 48/80 uhyn krys ED ₅₀ v mg/kg tě- lešné hmotnosti	test poškození žaludku ED ₅₀ v mg/kg tě- lešné hmotnosti
329	0,31	-
330	0,08	0,16
331	0,04	0,02
332	0,08	0,08
333	0,04	-
334	0,005	0,31
335	0,02	0,16
336	0,01	0,08
338	0,02	-
339	0,01	-
340	0,08	-
342	0,02	0,16
344	0,02	-
345	0,08	-
347	0,08	0,63
348	0,04	0,04
349	0,08	-
351	0,02	0,08
352	0,01	-
355	0,08	-
356	0,02	0,08
357	0,02	0,63

slouče- nina č.	sloučenina 48/80 uhyn krys ED ₅₀ v mg/kg tě- lešné hmotnosti	test poškození žaludku ED ₅₀ v mg/kg tě- lešné hmotnosti
361	0,02	-
362	0,08	0,63
363	0,04	-
364	0,04	-
365	0,08	-
366	0,31	-
367	0,16	0,16
368	0,01	-
369	0,04	-
370	0,02	-
371	0,16	0,63
372	0,04	0,16
373	0,08	-
374	0,02	0,02
376	0,02	0,63
377	0,16	-
378	0,04	-
379	0,08	0,31
380	0,31	0,63
381	0,08	0,16
382	0,08	0,63
383	0,04	0,16
384	0,08	0,63

sloučenina č.	sloučenina 48/80 uhyn krys ED ₅₀ v mg/kg tě- lešné hmotnosti	test poškození žaludku ED ₅₀ v mg/kg tě- lešné hmotnosti
385	0,01	0,08
388	0,16	-
390	0,04	-
391	0,02	0,02
392	0,02	0,63
393	0,08	-
394	0,02	-
397	0,04	0,04
399	0,02	0,04
402	0,04	-
416	0,04	0,04
417	0,04	-
418	0,02	0,04
422	0,04	0,04
427	0,16	-
428	0,04	0,01
429	0,02	-
430	0,01	0,005
431	0,04	0,005
432	0,04	0,31
433	0,01	0,16
434	0,0025	-
436	0,01	0,63

sloučenina č.	sloučenina 48/80 uhyn krys ED ₅₀ v mg/kg tě- lešné hmotnosti	test poškození žaludku ED ₅₀ v mg/kg tě- lešné hmotnosti
438	0,08	0,16
439	0,16	0,31
440	0,02	-
441	0,08	0,16
443	0,02	0,16
444	0,16	-
445	0,16	-
448	0,08	0,16
452	0,16	-
453	0,04	0,02
455	0,04	0,63
456	0,01	0,63
459	0,02	-
450	0,08	0,63
461	0,08	0,08
463	0,08	-
466	0,02	-
467	0,04	0,08
468	0,02	0,63
470	0,04	-
472	0,04	-
473	0,02	-
477	0,02	0,63

sloučenina č.	sloučenina 48/80 hryn krys ED ₅₀ v mg/kg tě- lešné hmotnosti	test poškození žaludku ED ₅₀ v mg/kg tě- lešné hmotnosti
478	0,02	0,04
479	0,04	-
480	0,02	-
489	0,08	0,63
490	0,31	-
491	0,16	-
493	0,08	0,04
495	0,04	0,16
498	0,08	0,16
499	0,04	0,01
500	0,01	-
501	0,04	-
502	0,08	0,16
504	0,08	0,63
505	0,04	0,04
507	0,16	-
508	0,08	0,16
509	0,02	-
510	0,02	0,16
511	0,16	-
512	0,08	-
513	0,05	-
514	0,02	0,63

slouče- nina č.	sloučenina 48/80 uhyn krys ED ₅₀ v mg/kg tě- lešné hmotnosti	test poškození žaludku ED ₅₀ v mg/kg tě- lešné hmotnosti
515	0,16	-
516	0,16	-
523	0,04	0,31
524	0,16	-

Vzhledem k antihistaminovému a serotoninantagonistickému účinku sloučenin obecného vzorce I a jejich solí s kyselinami jsou tyto sloučeniny použitelné pro léčení alergických onemocnění, jako jsou například alergická rýma, alergické oční záněty, chronická urticaria, alergické asthma a pod.

Vzhledem k použitelným farmakologickým vlastnostem se sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou aplikovat do různých farmaceutických forem vhodných pro aplikační účely. Příprava farmaceutických směsí podle předloženého vynálezu se provádí tak, že farmaceutické množství jednotlivých účinných látek ve formě basí nebo ve formě solí s kyselinami se smísí s farmaceuticky vhodným nosičem, který se vybere z řady známých látek v závislosti na požadované formě aplikace. Tyto farmaceuticky vhodné směsi se upraví na jednotkové

dávkové formy vhodné pro orální, rektální nebo kožní aplikace nebo pro parenterální injekce. Například při přípravě směsí pro orální dávkové formy se mohou použít kterékoli běžné farmaceutické přísady, jako jsou například voda, glykoly, oleje, alkoholy a pod. Jestliže se připravují orální kapalná přípravky, jako jsou suspenze, sirupy, nálevy a roztoky. Jestliže se připravují prášky, pilulky, kapsle nebo tablety, používají se pevné nosiče jako jsou škroby, cukry, kaolin, mazadla, pojidla, desinfekční činidla a pod. Vzhledem k snadné aplikaci, tablety a kapsle představují nejvýhodnější jednotkové dávkové formy z pevných farmaceutických preparátů. Pro přípravu parenterálních prostředků je nosičem běžně sterilní voda, alespoň z převážné části i když ostatní přísady jako jsou látky usnadňující rozpustnost se mohou také přidávat. Injikovatelné roztoky se mohou například připravovat ve formě solných roztoků, glukosových roztoků nebo směsí solných a glukosových roztoků. Rovněž tak se mohou připravovat injikovatelné suspenze, ve kterých se mohou použít vhodné kapalná nosiče, suspenzační činidla a pod.

Pro přípravu vhodných kožních prostředků nosič obvykle obsahuje činidlo zvyšující penetraci a/nebo vhodné smáčedlo, případně v kombinaci s vhodnými

přísadami jakéhokoliv typu v minoritním množství, které nemají nežádoucí vliv na kůži. Tyto přísady usnadňují aplikaci ~~na~~ kůži a/nebo jsou vhodné pro přípravu požadovaných prostředků. Tyto prostředky se mohou aplikovat různými způsoby, například jako kožní náplastě, nebo jako masti.

Adiční soli s kyselinami sloučenin obecného vzorce I se vzhledem k jejich zvýšené rozpustnosti ve vodě oproti rozpustnosti odpovídajících basí, hodí lépe pro přípravu vodných preparátů.

Zejména výhodná je úprava výše uvedených farmaceutických prostředků na jednotkové dávkové formy, které se ~~mnohdy~~ snadno aplikují a stejnoměrně dávkují. Jako jednotková dávková forma se v popisu rozumí fyzikálně oddělené jednotky vhodné pro stejnoměrné dávkování, přičemž každá jednotka obsahuje předem stanovené množství aktivní složky vypočtené pro vyvolání požadovaného terapeutického účinku a vhodný farmaceutický nosič. Příklady takovýchto jednotkových forem jsou tablety (včetně dělených tablet nebo ~~potažených~~ tablet), kapsle, pilulky, balíčky prášků, oplatky, injikovatelné roztoky nebo suspenze, nálevy pro dávkování lžičkou nebo lžicí a pod. a jejich oddělené násobky.

Pod výrazem "aktivní složka" se v příkladech uvedených dále rozumí sloučenina obecného vzorce I, její možné stereoisomerní formy nebo její farmaceuticky vhodné sole.

P ř í k l a d 98

Orální kapky

500 g aktivní složky se rozpustí v 0,5 litrech 2-hydroxypropanové kyseliny a 1,5 litrech polyethylenglykolu při teplotě 60 - 80 °C. Po ochlazení na 30 - 40 °C se přidá 35 litrů polyethylenglykolu a směs se dokonale promísí. Pak se přidá roztok 1750 g sodné soli sacharinu v 2,5 l čisté vody a za míchání se přidá 2,5 l kakaové příchuti a polyethylenglykolu až do objemu 50 litrů. Připraví se tak roztok orálních kapek obsahující 10 mg aktivní složky na mililitr. Vzniklý roztok se naplní do vhodných nádobek.

P ř í k l a d 99

Orální roztok:

9 g methyl 4-hydroxybenzoátu a 1 g propyl 4-hydroxybenzoátu se rozpustí v 4 litrech vroucí čištěné vody. Ve 3 litrech tohoto roztoku se nejprve rozpustí 10 g 2,3-dihydroxybutandiové kyseliny a pak 20 g aktivní složky.

Tento roztok se smísí se zbylou částí prvního roztoku a 12 litry 1,2,3-propantriolu a 3 litry 70% roztoku sorbitolu. Připraví se roztok 40 g sodné soli sacharínu v 0,5 l vody a přidají se po 2 ml malinové a angreštové příchuti. Oba roztoky se smísí a přidá se voda do celkového objemu 20 litrů. Získá se tak orální roztok obsahující 20 mg aktivní složky na čajovou lžičku (5 ml). Vzniklý roztok se plní do vhodných lahviček.

P ř í k l a d 100

Kapsle

20 g aktivní složky, 6 g lauryl-sulfátu sodného, 56 g škrobu, 56 g laktosy, 0,8 g kolo-idního kysličníku křemičitého a 1,2 g stearátu hořečnatého se dokonale smísí. Vzniklá směs se postupně naplní do 1000 vhodných tvrdých želatinových kapslí obsahujících po 20 mg aktivní složky.

P ř í k l a d 101

Tablety potažené filmem

Příprava jádra tablet

Směs 100 g aktivní složky, 570 g laktosy a 200 g škrobu se dokonale promísí a pak zvlhčí roztokem 5 g dodecylsulfátu sodného a 10 g polyvinylpyrrolidonu v asi 200 ml vody. Mokrý prášková směs se přeseje, vysuší a znovu sítuje. Pak se přidá 100 g mikrokryсталické celulosy a 15 g hydrogenovaného jedlého oleje. Směs se dokonale smísí a lisuje na tablety. Získá se 10 000 tablet, z nichž každá obsahuje 10 mg aktivní složky.

Povlečení

K roztoku 10 g methylcelulosy v 75 ml denaturovaného ethanolu se přidá roztok 5 g ethylcelulosy v 150 ml dichlormethanu. Pak se přidá 75 ml dichlormethanu a 2,5 ml 1,2-propantriolu. 10 g polyethylenglykolu se zvlhčí a rozpustí v 75 ml dichlormethanu. Získaný roztok se přidá k prvému, načež se přidá 2,5 g oktandekanoátu hořečnatého, 5 g polyvinylpyrrolidonu a 30 ml koncentrované barevné suspence (Opaspray M-1-2109), načež se celá směs homogenizuje.

V běžném zařízení pro povlékání se pak jádra tablet obalí výše připravenou směsí.

P ř í k l a d 102

Injikovatelný roztok

1,8 g methyl-4-hydroxybenzoátu a 0,2 g propyl 4-hydroxybenzoátu se rozpustí v asi 0,5 l vroucí vody pro injekce. Po ochlazení na asi 50 °C se přidají na míchání 4 g kyseliny mléčné,

0,05 g propylenglykolu a 4 g aktivní složky. Roztok se ochladí na teplotu místnosti a doplní voda pro injekce až do celkového objemu 1 litru. Získá se tak roztok obsahující 4 mg aktivní složky na mililitr. Roztok se sterilizuje filtrací (U.S.P. XVII, str. 811) a plní do sterilních zásobníků.

P ř í k l a d 103

Čípky

3 g aktivní složky se rozpustí v roztoku 3 g 2,3-dihydroxybutandiové kyseliny v 25 ml polyethylenglykolu 400. Pak se přidá směs 12 g povrchově aktivního činidla a triglyceridů až do celkové hmotnosti 300 g. Směs se dokonale smísí s předcházejícím roztokem. Získaná směs se naleje do forem při teplotě 37 - 38 °C a získá se 100 čípků obsahujících po 30 mg aktivní složky.

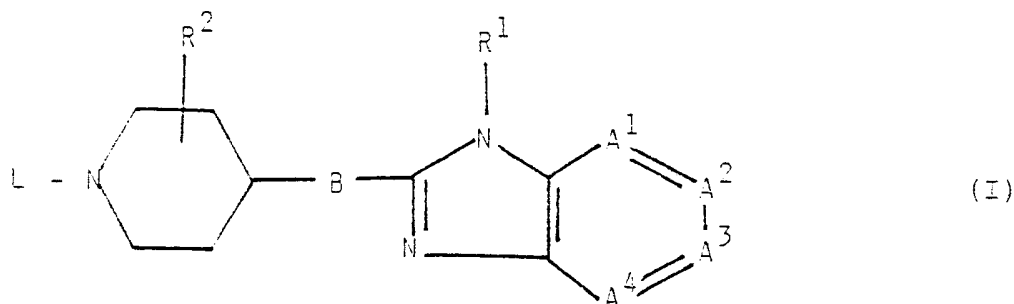
Předložený vynález se také týká metody léčení alergických onemocnění u teplokrevných zvířat tímž, že se jim aplikuje antialergické množství

sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinou.

Vhodné denní dávky se pohybují od 0,1 mg do 100 mg, s výhodou od 1 do 50 mg.

PRIL.	ÚŘAD PRO VYHLEDÁVÁNÍ A OBJEVY	019762
		15. IV. 91

1. 4-[(bicyklický heterocyklyl) methyl] a heterocyklyl piperidiny
obecného vzorce I



a jejich farmaceuticky vhodné soli s kyselinami nebo jejich možné stereochemicky isomerní formy kde $A^1 = A^2 = A^3 = A^4$ je dvojitý zbytek obecných vzorců (a-1) až (a-5)

- CH=CH-CH=CH- (a-1),
- N=CH-CH=CH- (a-2),
- CH=N-CH=CH- (a-3),
- CH=CH-N=CH- (a-4) nebo
- CH=CH-CH=N- (a-5),

kde jeden nebo dva atomy vodíku v těchto zbytcích (a-1) až (a-5) mohou být na sobě nezávisle nahrazeny atomem halogenu, alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo hydroxykupinou,

R^1 je atom vodíku, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkyl, fenyl nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, substituovaný fenylem, naftylem, furanylem, pyridinylem, pyrazinylem, thienylem nebo thiazolylem, kde fenyl může být popřípadě substituován jedním nebo dvěma alkyly s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxykupinami s 1 až 4 atomy uhlíku nebo jedním nebo dvěma atomy halogenu a thienyl a furanyl mohou být popřípadě sub-

stituovány alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo R^1 je alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku substituovaný dvěma fenylovými skupinami,

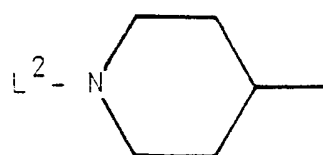
R^2 je atom vodíku nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku,

S je CH_2 , O, S, SO nebo SO_2

L je zbytek obecného vzorce (b-1)

$L^1-C_rH_{2r}-T-C_sH_{2s}-$ (b-1)

nebo zbytek obecného vzorce (b-2)



(b-2)

kde L^2 je atom vodíku, 2-pyrimidinyl nebo 1-methyl-4-nitro-1H-imidazol-5-yl, kde jeden atom vodíku ve dvojvazném zbytku vzorce $-C_sH_{2s}-$ může být nahrazen halogenem nebo naftoxyloxy-skupinou nebo dva atomy vodíku mohou být nahrazeny fenylovými skupinami, které jsou popřípadě substituovány halogenem, r a s jsou nezávisle na sobě, 0 nebo celé číslo od 1 do 6 včetně,

T je $-Y-$ nebo $-Z-\overset{\overset{X}{\parallel}}{C}-Y-$,

kde Y je O, S, NR^3 nebo přímá vazba,

X je O, S nebo NH,

Z je O, NR^5 nebo přímá vazba, a

R^3 je atom vodíku, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo 2-pyrimidinyl,

R^5 je atom vodíku nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, a kde

L^1 je hydroxyskupina, nižší ^{C₁₋₆-}alkylthioskupina, kyanoskupina, Ar^1 , Het, Ar^1 -karbonyl: fenylsulfonyl, tosyl nebo cykloalkyl se 3 až 6 atomy uhlíku, kde

Ar^1 je fenyl, který může být substituován až 2 substituenty vybranými ze skupiny zahrnující aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nitroskupinu, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylkarbonyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu, hydroxyskupinu, atom halogenu a acetylmethylaminoskupinu,

Het je mono- nebo bicyklický, nasycený nebo nenasycený karbo-
cyklický kruh obsahující od 1 do 4 heteroatomů vybraných
ze skupiny zahrnující O, S a N, ale neobsahující více
než 2 atomy kyslíku nebo 2 atomy síry, *nebo nenasycený bicyklický kruh obsahující od 1 do 4 heteroatomů vybraných ze skupiny zahrnující O, S a N, ale neobsahující více než 2 atomy kyslíku nebo 2 atomy síry, nebo nenasycený bicyklický kruh obsahující od 1 do 4 heteroatomů vybraných ze skupiny zahrnující O, S a N, ale neobsahující více než 2 atomy kyslíku nebo 2 atomy síry,*
a který může být substituován až 2 dvojnásobnými zbytky vybra-
nými z $=O$ a $=S$ a až 2 substituenty vybranými ze skupiny za-
hrnující alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinu, alkyl-
aminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, atom
halogenu, nitroskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,
alkylkarbonyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu, alkoxykarbonyl
s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxyly, merkaptoskupinu, alkyl-
thioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a fenyl, nebo N-atom v
kruhu může být substituován atomem kyslíku a tvořit tak
N-oxid;

když r je 0, L^1 může také být alkenyl se 2 až 4 atomy
uhlíku, fenylalkenyl se 2 až 4 atomy uhlíku v alkenylu
nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku substituovaný 2 alkoxy-
skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku,

s tím, že

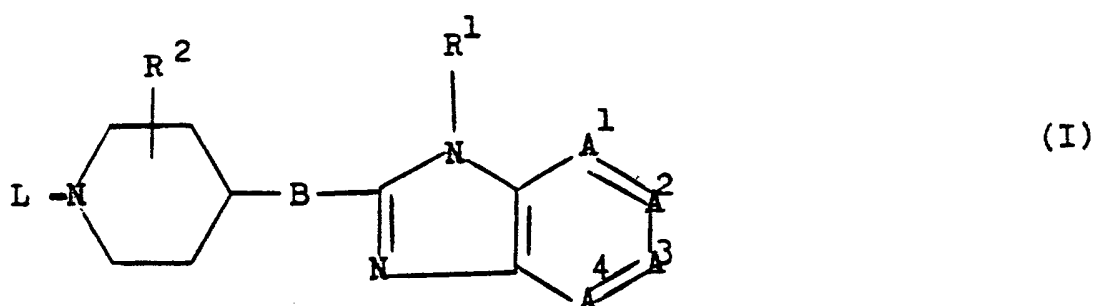
když L je zbytek vzorce (b-1), kde T je Y , je toto Y
jiné než přímá vazba nebo kde T je $-I-C(=X)-Y-$, kde Y
je jiné než přímá vazba, pak s není 0.

- I -

027149
14. VI. 90
URAD
PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

~~PŘEDMĚT VYNÁLEZU~~

2. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I



a jejich farmaceuticky vhodných solí s kyselinami nebo jejich možných stereochemicky isomerních forem, kde

$A^1 = A^2 - A^3 = A^4$ je dvojvazný zbytek obecných vzorců (a-1) až (a-5)

- CH=CH-CH=CH- (a-1),
- N=CH-CH=CH- (a-2),
- CH=N-CH=CH- (a-3),
- CH=CH-N=CH- (a-4) nebo
- CH=CH-CH=N- (a-5)

kde jeden nebo dva atomy vodíku v těchto zbytcích (a-1) až (a-5) mohou být na sobě nezávisle nahrazeny atomem halogenu, alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo hydroxy skupinou,

R^1 je atom vodíku, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkyl,

fenyl nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, substituovaný fe-
nylem, naftylem, furanylem, pyridinylem, pyrazinylem, thie-
nylem nebo thiazolyem, kde fenyl může být popřípadě sub-
stituován jedním nebo dvěma alkyly s 1 až 4 atomy uhlíku
nebo alkoxy skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku ~~nebo jedním nebo~~
~~dvěma alkyly s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinami~~
~~s 1 až 4 atomy uhlíku~~ nebo jedním nebo dvěma atomy halogenu
a thienyl a furanyl mohou být popřípadě substituovány alky-
lem s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo R^1 je alkyl s 1 až 4 atomy
uhlíku substituovaný dvěma fenylovými skupinami,

R^2 je atom vodíku nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku,

B je CH_2 , O, S, SO nebo SO_2 ,

L je zbytek obecného vzorce (b-1)



nebo zbytek obecného vzorce (b-2)



(b-2)

kde L^2 je atom vodíku, 2-pyrimidinyl nebo 1-methyl-4-nitro-
-1H-imidazol-5-yl, kde jeden atom vodíku ve dvojvazném zbytku
vzorce $-C_s H_{2s}-$ může být nahrazen halogenem nebo naftyloxysku-
pinou nebo dva atomy vodíku mohou být nahrazeny fenylovými
skupinami, které jsou popřípadě substituovány halogenem,

r a s jsou nezávisle na sobě, 0 nebo celé číslo od 1 do 6 včetně,

T je -Y- nebo $-Z-\overset{\text{X}}{\underset{\text{X}}{C}}-Y-$,

kde Y je O, S, NR^3 nebo přímá vazba,

X je O, S nebo NH,

Z je O, NR⁵ nebo přímá vazba, a

R³ je atom vodíku, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku nebo 2-pyrimidinyl,

R⁵ je atom vodíku nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, a kde

L¹ je hydroxyskupina, nižší alkylthioskupina, ^{s 1-6 atomy uhlíku,} kyanoskupina, Ar¹, Het, Ar¹-karbonyl, fenylsulfonyl, tosyl nebo cykloalkyl se 3 až 6 atomy uhlíku,

kde

Ar¹ je fenyl, který může být substituován až 2 substituenty vybranými ze skupiny zahrnující aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nitroskupinu, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylkarbonyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu, hydroxyskupinu, atom halogenu a acetylmethylaminoskupinu,

Het je mono- nebo bicyklický, nasycený nebo nenasycený karbo-cyklický kruh obsahující od 1 do 4 heteroatomů vybraných ze skupiny zahrnující O, S a N, ale neobsahující

více než 2 atomy kyslíku nebo 2 atomy síry, ^{kde mono-cyklický kruh je pětinebo šestičlenný a bicyklický kruh dva nebo třičlenný a jeden nebo dvačlenný sáťprvní kruhu soustav kruhů,} a který může být substituován až 2 dvojjaznými zbytky vybranými z =O a =S a až 2 substituenty vybranými ze skupiny

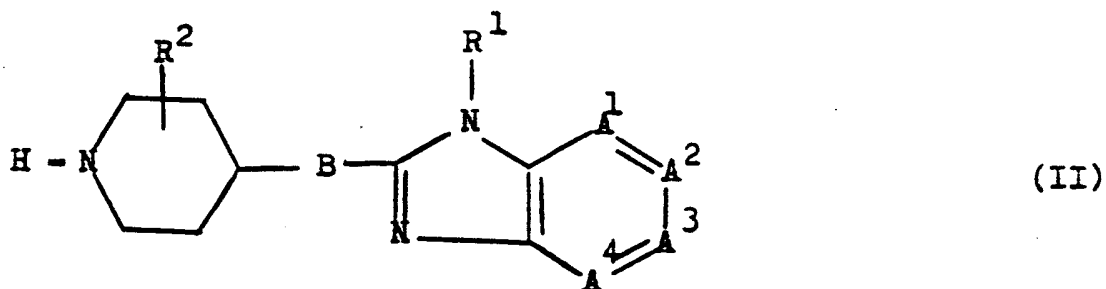
zahrnující alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, aminoskupinu, alkylaminoskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, hydroxyskupinu, atom halogenu, nitroskupinu, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkylkarbonyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu, alkoxykarbonyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxyly, merkaptoskupinu, alkylthioskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a fenyl, nebo N-atom v kruhu může být substituován atomem kyslíku a tvořit tak N-oxid;

když r je 0, L^1 může také být alkenyl se 2 až 4 atomy uhlíku, fenylalkenyl se 2 až 4 atomy uhlíku v alkenylu nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku substituovaný 2 alkoxy skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku,

s tím, že

když L je zbytek vzorce (b-1), kde T je Y , je toto Y jiné než přímá vazba nebo kde T je $-Z-C(=X)-Y-$, kde Y je jiné než přímá vazba, pak s není 0,

vyznačený tím, že se alkyluje derivát piperidinu obecného vzorce II



reakčním činidlem obecného vzorce III

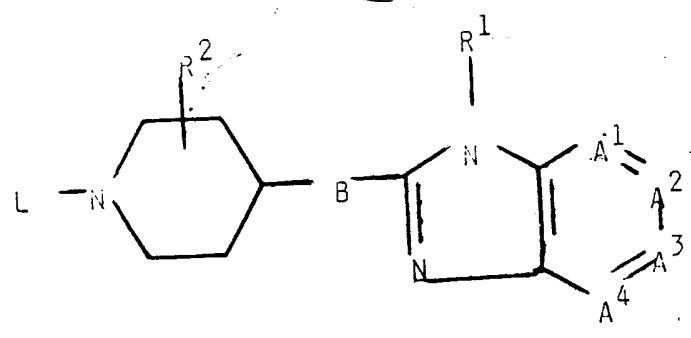


kde L je atom halogenu nebo sulfonyloxyskupina, a v případě kdy se má připravit sůl sloučeniny obecného vzorce I, nechá se reagovat sloučenina ve formě base s farmaceuticky přijatelnou kyselinou.

Z a s t u p u j e :

64-85

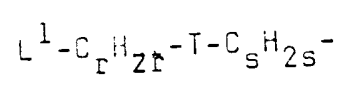
Vzorci pro anotaci (I, (a-1) až (a-5), (b-1), (b-2))



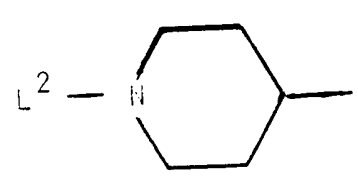
(I)

- CH=CH-CH=CH-
- N=CH-CH=CH-
- CH=N-CH=CH-
- CH=CH-N=CH-
- CH=CH-CH=N-

- (a-1)
- (a-2)
- (a-3)
- (a-4)
- (a-5)



(b-1)



(b-2)

h