



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

(11) DD 297 645 A5

5(51) C 07 D 295/03
C 07 D 295/13
A 61 K 31/445
A 61 K 31/155
A 61 K 31/16

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD C 07 D / 344 145 0	(22)	24. 09. 90	(44)	16. 01. 92
(31)	412,037	(32)	22. 09. 89	(33)	US
	557,091		27. 07. 90		

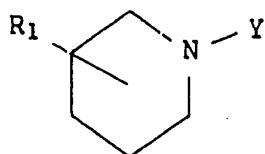
(71) siehe (73)
(72) McCarthy, James R.; Wannamaker, Marion W.; Barney, Charlotte L., US
(73) Merrell Dow Pharmaceuticals Inc., 2110 East Galbraith Road, Cincinnati, Ohio 45215, US
(74) Vossius, Tauchner, Heunemann, Rauh, Hermann, Schmidt, Jaenichen, Tremmel, Siebertstraße 4, Postfach 86 07 67, W - 8000 München 86, DE

(54) Neue substituierte Alkyl-Piperidin-Verbindungen und deren Verwendung als Hemmstoffe in der Cholesterinsynthese

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft eine Gruppe von neuen substituierten Alkyl-Piperidin-Verbindungen, die als Hemmstoffe in der Synthese von Cholesterin zur Behandlung von Pilzerkrankungen bei Säugetieren.

Patentansprüche:

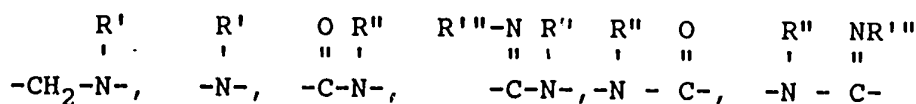
1. Eine Verbindung der Formel A:



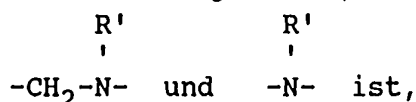
(A)

und deren physiologisch verträgliche Salze, wobei Y den Rest $-A-(Alk_1)-D-(Alk_2)-E-(Alk_3)-CH_3$ bedeutet, in dem der Anteil A die Gruppe

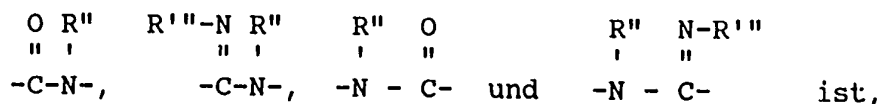
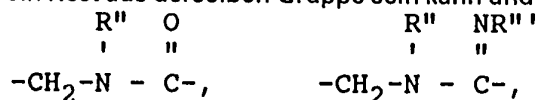
$-CH_2-$, den Rest $\begin{array}{c} NR' \\ || \\ -C- \end{array}$, die Gruppe $\begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ -CH- \end{array}$ oder die Gruppe $-CH(CF_3)-$ bedeutet;
D und E unabhängig voneinander die Reste



oder eine direkte Bindung bedeuten, mit der Maßgabe, daß, falls D ein Rest aus der Gruppe

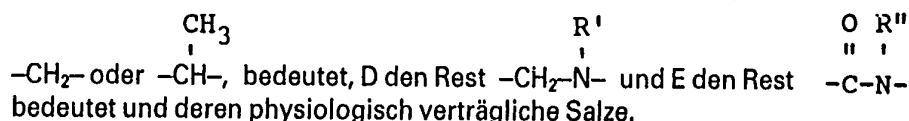


E nicht ein Rest aus derselben Gruppe sein kann und daß, falls D ein Rest aus der Gruppe



E nicht ein Rest aus derselben Gruppe sein kann; die Reste (Alk_1) , (Alk_2) und (Alk_3) unabhängig voneinander einen geradkettigen Alkylanteil mit 0 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, der gegebenenfalls mit bis zu 3 Methylgruppen substituiert ist, mit der Maßgabe, daß (Alk_2) mindestens ein Kohlenstoffatom enthalten muß, oder die Reste (Alk_1) , (Alk_2) und (Alk_3) unabhängig voneinander einen geradkettigen Alkenylanteil mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, wobei die geradkettigen Alkenylanteile 1 bis 2 Doppelbindungen haben und gegebenenfalls mit bis zu 3 Methylgruppen substituiert sind; der Rest R_1 ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe oder einen C_{1-4} -Nieder-Alkylrest bedeutet und die Reste R' , R'' und R''' unabhängig voneinander Wasserstoffatome oder C_{1-4} -Nieder-Alkylreste bedeuten.

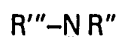
2. Die Verbindung nach Anspruch 1, in der der Anteil A die Gruppe



bedeutet und deren physiologisch verträgliche Salze.

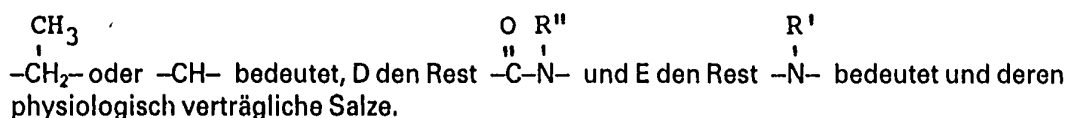
3. Die Verbindung nach Anspruch 1, in der der Anteil A die Gruppe



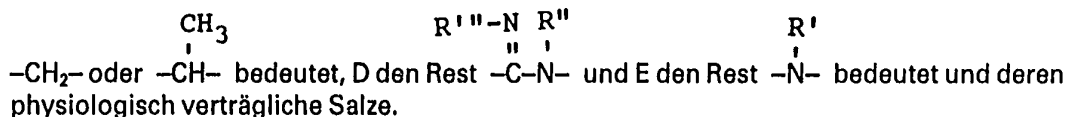


$\begin{array}{c} \text{C}-N- \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ bedeutet und deren physiologisch verträgliche Salze.

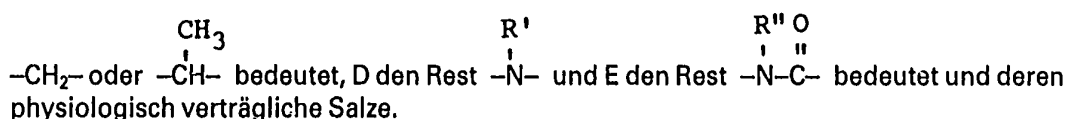
4. Die Verbindung nach Anspruch 1, in der der Anteil A die Gruppe



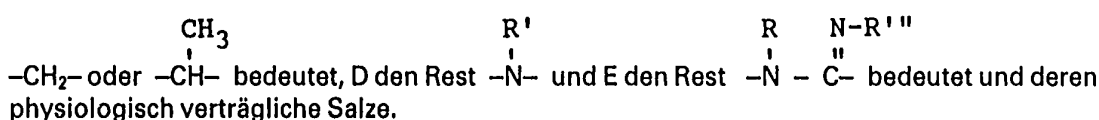
5. Die Verbindung nach Anspruch 1, in der der Anteil A die Gruppe



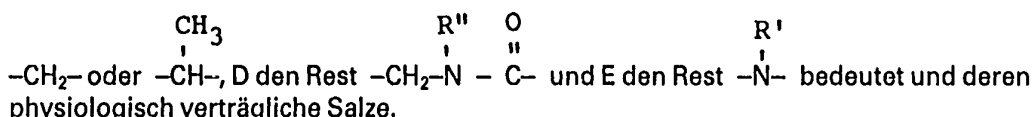
6. Die Verbindung nach Anspruch 1, in der der Anteil A die Gruppe



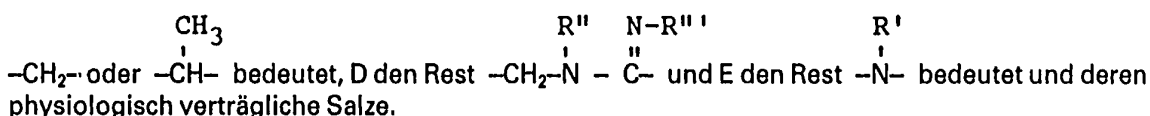
7. Die Verbindung nach Anspruch 1, in der der Anteil A die Gruppe



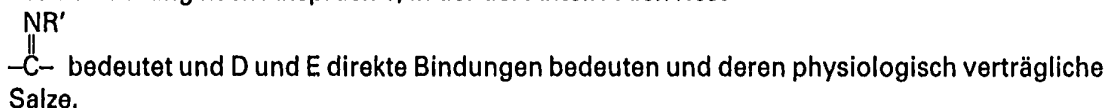
8. Die Verbindung nach Anspruch 1, in der der Anteil A die Gruppe



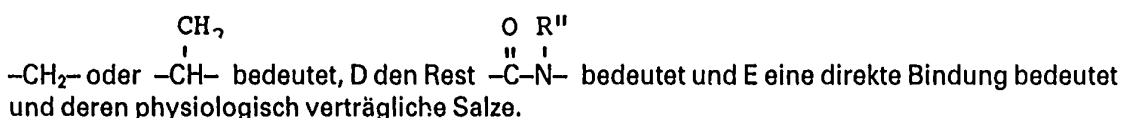
9. Die Verbindung nach Anspruch 1, in der der Anteil A die Gruppe



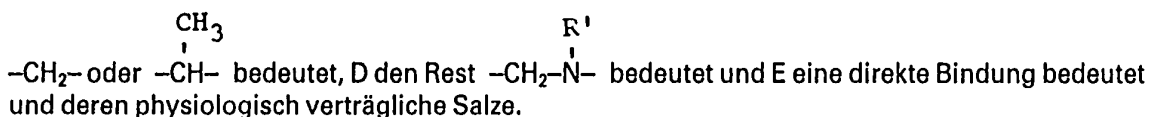
10. Die Verbindung nach Anspruch 1, in der der Anteil A den Rest



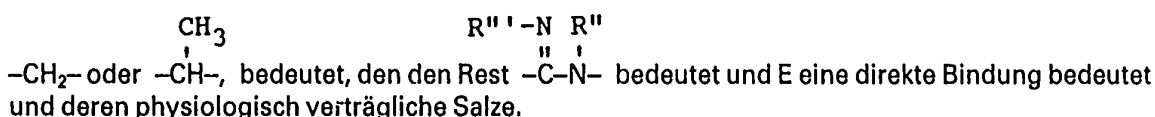
11. Die Verbindung nach Anspruch 1, in der der Anteil A die Gruppe



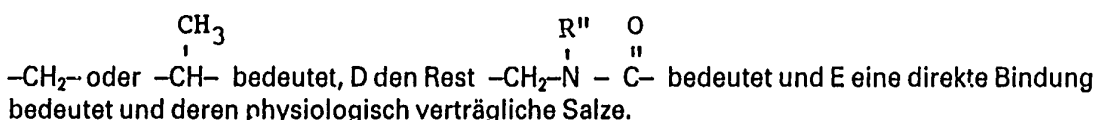
12. Die Verbindung nach Anspruch 1, in der der Anteil A die Gruppe



13. Die Verbindung nach Anspruch 1, in der der Anteil A die Gruppe



14. Die Verbindung nach Anspruch 1, in der der Anteil A die Gruppe



15. Die Verbindung nach Anspruch 1, in der der Anteil A die Gruppe

-CH₂- oder CH- bedeutet, D den Rest -CH₂-N - C- bedeutet und E eine direkte Bindung bedeutet und deren physiologisch verträgliche Salze.

16. Die Verbindung nach Anspruch 1, nämlich N-(3-Methylbutyl)-1-piperidinopropanamid und deren physiologisch verträgliche Salze.
17. Die Verbindung nach Anspruch 1, nämlich 4-(3-Methylbutylamino)-1-piperidinobutan und deren physiologisch verträgliche Salze.
18. Die Verbindung nach Anspruch 1, nämlich N-(3-Piperidinopropyl)-4-methylvalerylamidin und deren physiologisch verträgliche Salze.
19. Die Verbindung nach Anspruch 1, nämlich N-Butyl-N-methyl-1-piperidinobutyramid und deren physiologisch verträgliche Salze.
20. Die Verbindung nach Anspruch 1, nämlich N-(4-Piperidinobutyl)-4-methylvalerylamidin und deren physiologisch verträgliche Salze.
21. Die Verbindung nach Anspruch 1, nämlich Piperidinoctylamidin und deren physiologisch verträgliche Salze.
22. Die Verbindung nach Anspruch 1, nämlich N-(1-Trifluormethylundecan)-piperidin.
23. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 22 zur Senkung des Plasmacholesterins in Säugetieren.
24. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 22 zur Behandlung von Pilzinfektionen in Säugetieren.
25. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 22 als Hemmstoff in der Cholesterinsynthese zur Behandlung von Pilzerkrankungen bei Säugetieren.
26. Arzneimittel, enthaltend eine wirksame Menge einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 22, vermischt mit einem inerten Arzneistoffträger.
27. Arzneimittel, enthaltend eine wirksame Menge einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 22, vermischt mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger.
28. Arzneimittel, nach Anspruch 26 oder 27 zur Senkung des Plasmacholesterins.
29. Arzneimittel nach Anspruch 26 oder 27 zur Behandlung von Pilzinfektionen.

Dies ist eine Fortsetzung der US-Anmeldung 412,037 vom 22. September 1989.

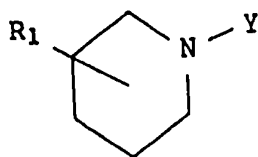
Die vorliegende Erfindung betrifft neue substituierte Alkyl-Piperidin-Verbindungen, die hemmend in der Cholesterinsynthese in Säugetieren und Pilzen wirken.

Gefäßkrankheiten und deren Auswirkungen auf das Gehirn, das Herz, die Nieren, die Extremitäten und andere Lebensorgane sind ein wesentlicher Grund für Krankheiten und Sterblichkeit in den Vereinigten Staaten und den meisten westlichen Ländern. In dieser Hinsicht wurde viel über Arteriosklerose, Atherosklerose und die Lipämie erfahren, insbesondere hinsichtlich Cholesterin. Es besteht ein überzeugender Beweis dafür, daß eine wechselseitige Beziehung besteht zwischen hohem Serumcholesterin und dem Auftreten von Atherosklerose und sich daraus ergebenden Komplikationen. Seit einigen Jahren wird großes Interesse gezeigt, den Serumcholesterinspiegel zu senken. Jedoch haben einige Studien gezeigt, daß selbst radikales Herabsetzen von Cholesterin durch eine Diät nur eine bescheidene Abnahme von 10 bis 15% an Plasmacholesterin bewirkt. Somit wurde eingesehen, daß weiteres Herabsetzen von Serumcholesterin andere therapeutische Maßnahmen erfordert, einschließlich der physiologischen Hemmung der Cholesterinsynthese im Körper.

Die enzymatische Biosynthese von Cholesterin ist ein komplexer Prozeß, der insgesamt 25 Reaktionsschritte erfordert. Der Reaktionsweg kann in drei Stufen aufgeteilt werden: (1) Umsetzen von Essigsäure zu Mevalonsäure; (2) Umsetzen von Mevalonsäure zum Squalen; und (3) Umsetzen von Squalen zum Cholesterin. In der letzten Stufe der Cholesterinbiosynthese, wird Squalen zu Squalen-2,3-epoxid durch Oxidation umgesetzt. Die Reaktion wird durch Squalenmonooxygenase, auch als Squalenepoxidase bekannt, katalysiert. Das Squalen-2,3-epoxid cyclisiert anschließend zum Lanosterin, somit zum ersten Sterin. Die Cyclisierung von 2,3-Oxidosqualen zum Lanosterin ist eine Schlüsselreaktion in der Biosynthese von Cholesterin in Tieren. Die Reaktion wird durch das Mikrosomalenzym 2,3-Oxidosqualen-lanosterol-cyclase katalysiert (siehe als Übersicht: Taylor, Frederick R., Kandutsch, Andrew A., Gayen, Apurba K., Nelson, James A., Nelson, Sharon S., Phirwa, Seloka and Spencer, Thomas A., 24,25-Epoxysterol Metabolism in Cultured Mammalian Cells and Repression of 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA Reductase, The Journal of Biological Chemistry, 261 [1986], 15039-15044, hier als Referenz aufgeführt).

Weiterhin wurde vor kurzem berichtet, daß bestimmte Verbindungen, wie Allylamine, als wirksame Hemmstoffe der Pilzsqualenepoxidase wirken. Pilzinfektionen (Mycosen) sind auf der ganzen Welt verbreitet. Nur eine kleine Zahl von Strukturklassen von Verbindungen befriedigen die Ansprüche der modernen Chemotherapie bei der Anwendung in der Behandlung. Die Suche nach neuen wirksamen Substanzen ist daher von höchster therapeutischer Bedeutung (siehe als Übersicht: Stutz, Anton, Allylamine Derivatives-A New Class of Active Substances in Antifungal Chemotherapy, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 26, 320-328 [1987]). Da die Verbindungen der vorliegenden Erfindung als Hemmstoffe der Squalenepoxidase in Tieren wirken, wird vermutet, daß sie wirksam bei der Behandlung von Pilzinfektionen aufgrund der Hemmung der Cholesterinsynthese sind.

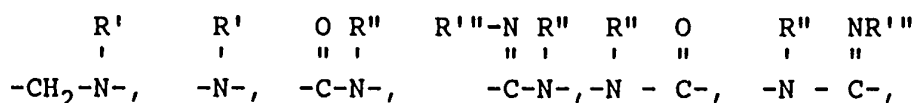
Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der folgenden allgemeinen Formel:



Formel A

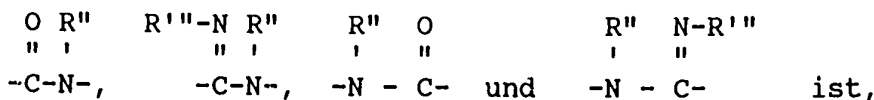
und deren physiologisch verträglichen Salze, wobei Y den Rest $-A-(Alk_1)-D-(Alk_2)-E-(Alk_3)-CH_3$ bedeutet, in dem A die Gruppe

$-CH_2-$, den Rest $\begin{array}{c} NR' \\ || \\ -C- \end{array}$, die Gruppe $\begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ -CH- \end{array}$ oder die Gruppe $-CH(CF_3)-$ bedeutet;
D und E unabhängig voneinander die Reste



oder eine direkte Bindung bedeuten, mit der Maßgabe, daß, falls D ein Rest aus der Gruppe

$\begin{array}{c} R' \\ | \\ -CH_2-N- \end{array}$ und $\begin{array}{c} R' \\ | \\ -N- \end{array}$ ist,
E nicht ein Rest aus derselben Gruppe sein kann und daß, falls D ein Rest aus der Gruppe



E nicht ein Rest aus derselben Gruppe sein kann;

die Reste (Alk_1) , (Alk_2) und (Alk_3) unabhängig voneinander einen geradkettigen Alkylanteil mit 0 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, c'er gegebenenfalls mit bis zu 3 Methylgruppen substituiert ist, mit der Maßgabe, daß (Alk_2) mindestens ein Kohlenstoffatom enthalten muß, oder

die Reste (Alk_1) , (Alk_2) und (Alk_3) unabhängig voneinander einen geradkettigen Alkenylanteil mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeuten, wobei die geradkettigen Alkenylanteile 1 bis 2 Doppelbindungen haben und gegebenenfalls mit bis zu 3 Methylgruppen substituiert sind;

der Rest R_1 ein Wasserstoffatom, eine Hydroxylgruppe, einen C_{1-4} -Nieder-Alkylrest bedeutet und die Reste R' , R'' und R''' unabhängig voneinander Wasserstoffatome oder C_{1-4} -Nieder-Alkylreste bedeuten.

In der gesamten Anmeldung werden die Begriffe wie nachstehend definiert verwendet:

- (a) Der Begriff Alkylen bezieht sich auf Methylen, Ethylen, Propylen, Butylen, Pentylen und Hexylen;
- (b) der Begriff Alkenyl bezieht sich auf eine der vorstehenden Alkene mit 1 oder 2 Doppelbindungen in der Kohlenstoffkette; und
- (c) der Begriff C_{1-4} -Niederalkyl bezieht sich auf Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, sek.-Butyl und tert.-Butyl.

In dieser Anmeldung kann der Substituent R_1 in einer Stellung von 2 bis 6 am Piperidinring sein. Davon können bis zu drei unabhängige Substituenten am Piperidinring sein, die nicht Wasserstoff sind.

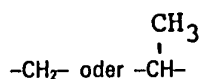
Im allgemeinen werden die Verbindungen der vorliegenden Erfindung nach den folgenden Verfahren hergestellt.

Reaktionsschema I

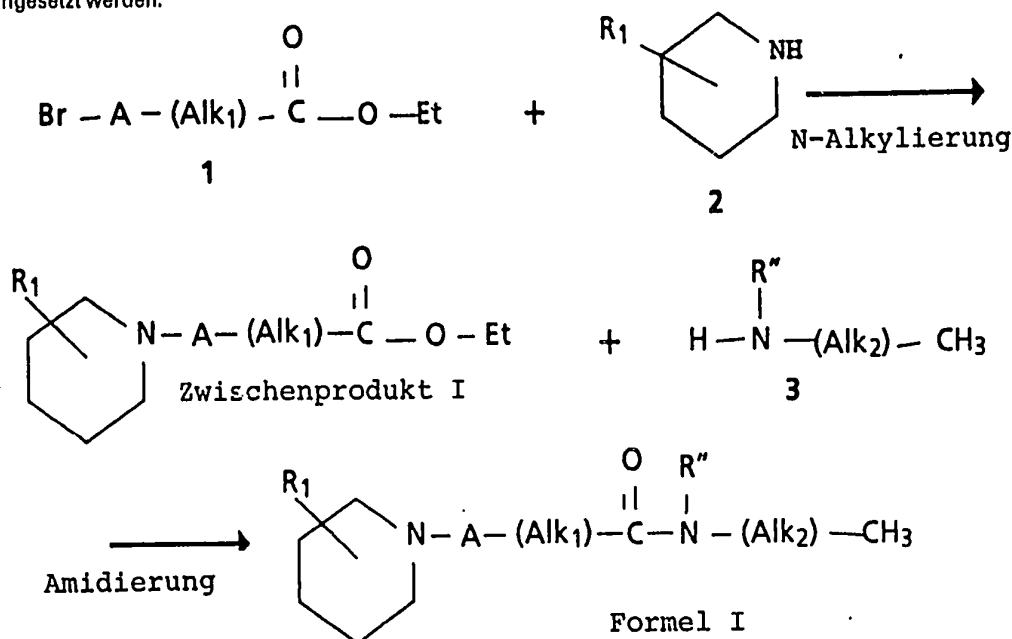
Verbindungen der Formel A, wobei D den Rest



bedeutet, der Anteil A die Gruppe



bedeutet, (Alk₃) ein Alkylanteil mit 0 Kohlenstoffatomen bedeutet, (Alk₁) und (Alk₂) und R" die in Formel A angegebene Bedeutung haben und E eine direkte Bindung bedeutet, können nach dem nachfolgenden Reaktionsschema zum Produkt der Formel I umgesetzt werden.



Der erste Schritt in der Reaktionsfolge ist die N-Alkylierung von Piperidin durch eine Bromalkylesterverbindung der Struktur 1. In diesem Beispiel und in der gesamten Anmeldung bedeuten die Abkürzungen Br das Bromatom und Et die Ethylgruppe. Der Chloralkylester kann ebenfalls verwendet werden. Andere Alkylester, wie Methyl-, Propyl- oder Isopropylester können auch verwendet werden. Das Piperidin kann gegebenenfalls durch R₁ substituiert sein, wie vorstehend definiert und durch Struktur 2 dargestellt.

Die geeigneten Ausgangsverbindungen sind ein Bromalkylester, worin A und (Alk₁) dieselbe Bedeutung haben wie im Endprodukt, und ein Piperidin, worin R₁ dieselbe Bedeutung hat wie im Endprodukt der Formel I.

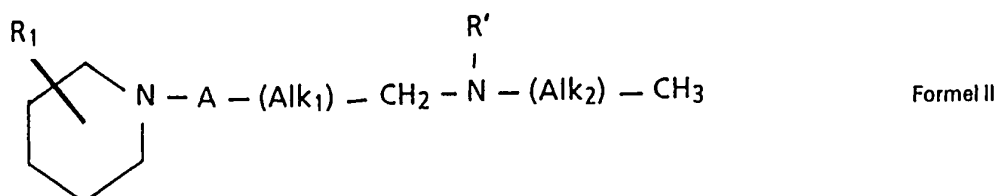
Die Alkylierungsreaktion kann nach bekannten Verfahren durchgeführt werden. Üblicherweise wird ein etwa 1:2-molares Gemisch des Bromalkylesters 1 und des Piperidins 2 in einem Lösungsmittel, wie Benzol, etwa 16 Stunden in einer Stickstoffatmosphäre unter Rückfluß erhitzt. Das Zwischenprodukt I wird dann aus dem Reaktionsgemisch gewonnen und nach bekannten Verfahren gereinigt. Das Reaktionsgemisch wird zum Beispiel unter vermindertem Druck eingeengt und dann mit Ether aufgenommen und filtriert, wobei das Zwischenprodukt I erhalten wird.

Die nächste Stufe im Reaktionsschema ist eine Amidierung des Zwischenprodukts 1 mit einem substituierten Amin der Struktur 3. Die Substituenten R" und (Alk₂) im Amin haben dieselbe Bedeutung wie R" und (Alk₂) im Endprodukt der Formel I. Ein Gemisch des substituiertenamins und des Zwischenprodukts I in einem molaren Verhältnis von etwa 2:1 wird in Gegenwart von 2-Hydroxypyridin etwa 72 Stunden bei etwa 60°C erhitzt. Die Lösung wird auf Wasser gegossen und mit Essigsäureethylester extrahiert. Danach wird die Lösung über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeengt. Das Endprodukt wird weiter nach bekannten chromatographischen Verfahren wie Flash-Chromatographie gereinigt.

Reaktionsschema II

Ein Amid der Formel I, wie vorstehend beschrieben hergestellt und definiert, kann zum entsprechenden Amin reduziert werden. Formel I ist eine Darstellung der Formel A, in der D den Rest

R'
 $\text{—CH}_2\text{—N—}$ bedeutet, A die Gruppen $\text{—CH}_2\text{—}$ oder —CH— bedeutet, E eine direkte Bindung und der Rest (Alk₃) ein Alkylanteil mit 0 Kohlenstoffatomen bedeutet und die Reste (Alk₁), (Alk₂), R₁ und R' die in Formel A angegebene Bedeutung haben. Dazu wird das Amid mit einem Reduktionsmittel, wie Lithiumaluminiumhydrid, in einem aprotischen Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, versetzt, wobei eine Verbindung der Formel II gebildet wird.

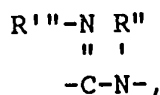


Das Amid, hergestellt nach dem Verfahren im Reaktionsschema I, wird in THF gelöst. Die Lösung wird auf 10°C abgekühlt und ein Reduktionsmittel, wie eine Lithiumaluminiumhydrid-Lösung, wird tropfenweise zugegeben. Zum Beispiel wird die Reaktion über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Die Umsetzung wird mit Wasser abgebrochen. Dann wird die Lösung über einem Trockenmittel, wie

Magnesiumsulfat, getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Das entstandene Öl kann nach bekannten Verfahren gereinigt werden. Es kann in Ether gelöst werden, dann filtriert und mit wasserfreier Chlorwasserstoffsäure versetzt werden. Der entstandene Niederschlag wird filtriert und z.B. aus Essigsäureethylester/Isopropylalkohol umkristallisiert, wobei das Produkt der Formel II erhalten wird.

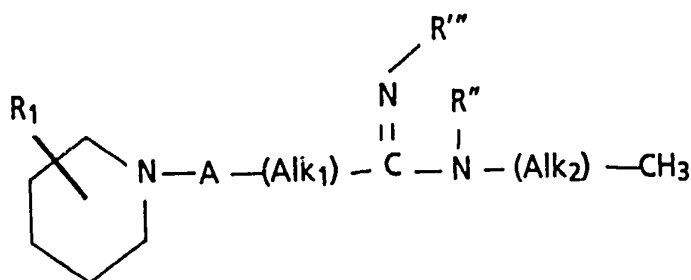
Reaktionsschema III

Alternativ kann das Amid, wie vorstehend beschrieben hergestellt und definiert, zum entsprechenden Amidin umgesetzt werden. Das Amidin ist eine Darstellung der Formel A, in der D den Rest



bedeutet.

Dabei wird zunächst das Amid der Formel I mit Triethyloxoniumtetrafluoroborat umgesetzt. Danach wird ein Amin der Struktur $R''-NH_2$ zugegeben, wobei ein Amidin der Formel III gebildet wird.



Formel III

R'' des eingesetzten Amins hat dieselbe Bedeutung wie R'' des gewünschten Endprodukts der Formel III.

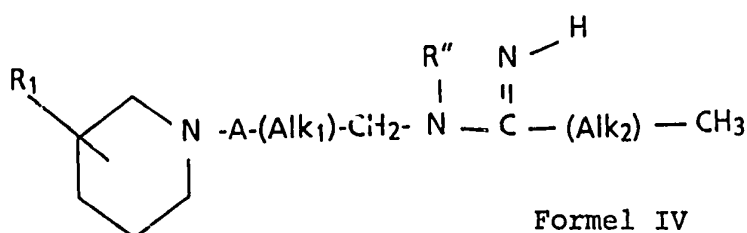
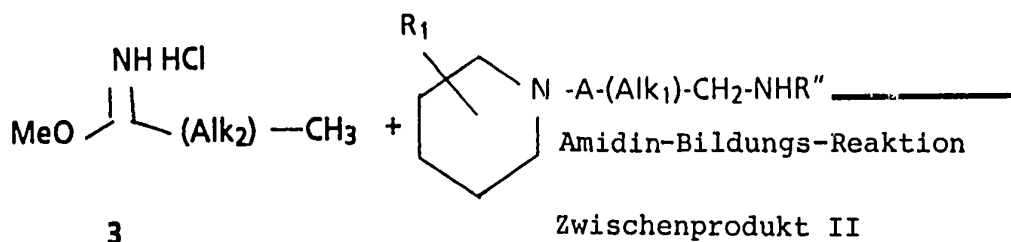
Eine Lösung eines Amids, hergestellt nach dem Reaktionsschema I in Methylenchlorid wird mit etwa der äquimolaren Menge von Triethyloxoniumtetrafluoroborat umgesetzt, dann mit einer überschüssigen Menge des gewünschten substituierten Amins versetzt. Die Reaktion wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend unter Rückfluß erhitzt.

Die Lösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt, und die Umsetzung wird mit Wasser abgebrochen. Dann wird die Lösung über einem Trockenmittel, wie Magnesiumsulfat, getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Das entstandene Öl kann nach bekannten Verfahren gereinigt werden. Es kann in Ether gelöst werden, filtriert und mit wasserfreier Chlorwasserstoffsäure versetzt werden. Der entstandene Niederschlag wird filtriert und z.B. aus Essigsäureethylester/Isopropylalkohol umkristallisiert, wobei das Endprodukt der Formel III erhalten wird.

Reaktionsschema IV

Amidine der Formel IV können nach dem folgenden Reaktionsschema hergestellt werden. Formel IV ist eine Darstellung der Formel A, in der D den Rest

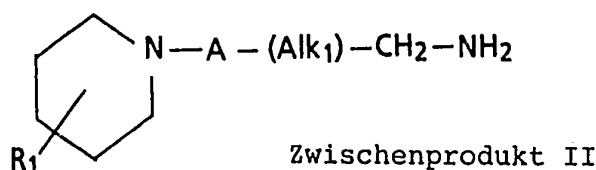
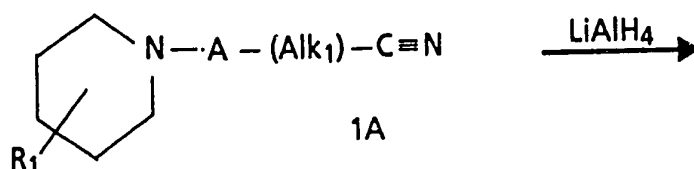
$\begin{array}{c} R'' \quad NH \\ | \quad || \\ -CH_2-N-C- \end{array}$ bedeutet, A die Gruppe $-CH_2-$ oder $-CH-$ bedeutet, der Rest (Alk_3) einen Alkylanteil mit 0 Kohlenstoffatomen bedeutet, E eine direkte Bindung und die Reste (Alk_1) , (Alk_2) , R_1 und R'' die in Formel A angegebene Bedeutung haben.



Die erste Stufe in der Reaktionsfolge ist eine Pinner-Reaktion zum Umsetzen von Alkylnitril 1, wobei der Rest (Alk_2) dieselbe Bedeutung hat wie im Endprodukt, zum Imidatester 3. Eine Lösung von etwa äquimolaren Mengen Alkylnitril 1 und einem geeigneten Alkohol wie Methanol 2 in Ethylether wird auf 0°C abgekühlt, danach mit Chlorwasserstoffsäure gesättigt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der Imidatester 3 wird unter vermindertem Druck eingeeengt und kann nach gewöhnlichen Verfahren gereinigt werden, wie Digerieren in Ether, dann Filtrieren und Luftrocknen. Das entstandene Salz wird in Ether aufgenommen und mit kalter gesättigter Natriumbicarbonat-Lösung versetzt. Die Schichten werden getrennt und die wäßrige Schicht mit Ether gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt, wobei das gereinigte Zwischenprodukt 3 erhalten wird.

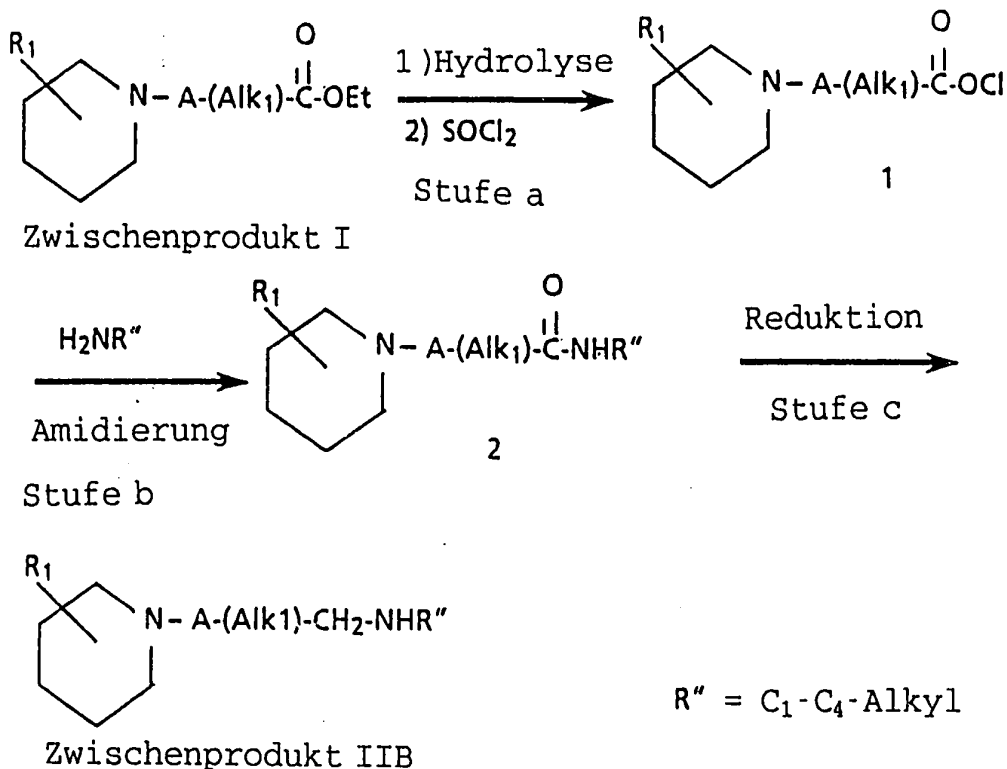
Der Imidatester 3 wird dann mit einem geeigneten N-substituierten Alkylaminpiperidin, das als Zwischenprodukt II bezeichnet wird, zu einem Amidin unter Mischen umgesetzt.

Zwischenprodukt II A (Zwischenprodukt II, in dem „R“ ein Wasserstoffatom bedeutet) kann wie folgt hergestellt werden:



Das Alkylcyanopiperidin 1 A ist so ausgewählt, daß A und der Rest (Alk_1) dieselbe Bedeutung wie im Endprodukt haben. Das Alkylcyanopiperidin 1 A wird tropfenweise mit einer etwa äquimolaren Menge pulverförmigen Lithiumaluminiumhydrids (LiAlH_4) in Tetrahydrofuran vermischt. Die Reaktion wird über Nacht bei Raumtemperatur erwärmt, danach wird die Umsetzung mit Wasser und Natriumhydroxid abgebrochen. Die Lösung wird filtriert, gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt, wobei das Zwischenprodukt II A erhalten wird.

Zwischenprodukt II B (Zwischenprodukt II, in dem R“ einen C_{1-4} -Nieder-Alkylrest bedeutet) kann wie folgt hergestellt werden:



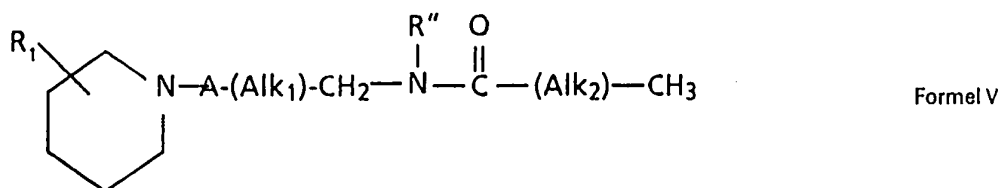
Das Zwischenprodukt II und der Imidatester werden in etwa äquimolaren Mengen vermischt und über Nacht auf Raumtemperatur gehalten.

Das Endprodukt der Formel IV kann nach bekannten Verfahren gereinigt werden. Dabei wird das entstandene Öl in Ether aufgenommen, filtriert oder mit wasserfreier Chlorwasserstoffsäure versetzt und mit Natriumhydroxid versetzt. Dann wird die Lösung mit Ether extrahiert, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedunstet. Das entstandene Öl kann in Ether gelöst werden, filtriert und mit wasserfreier Chlorwasserstoffsäure versetzt werden. Der entstandene Niederschlag wird filtriert und z. B. aus Essigsäureethylester/Isopropylalkohol umkristallisiert, wobei das Endprodukt der Formel IV erhalten wird.

Reaktionsschema V

Das Amidin der Formel IV, wie vorstehend beschrieben hergestellt und definiert, kann mit Chlorwasserstoffsäure zum Amid der Formel V hydrolysiert werden. Formel V ist eine Darstellung der Formel A, in der D den Rest

$\text{R}'' \text{O}$
 $\text{—CH}_2\text{—N—C—}$ bedeutet, und (Alk₃) ist ein Alkylanteil mit 0 Kohlenstoffatomen.

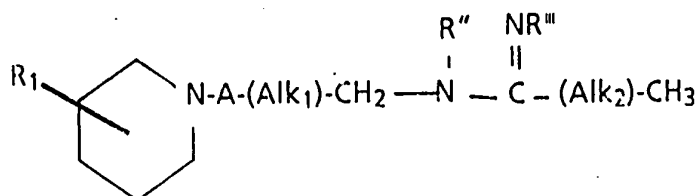


Das Endprodukt der Formel IV kann als das Chlorwasserstoffsäuresalz durch Filtration erhalten und anschließend an der Luft getrocknet werden.

Reaktionsschema VI

Das Amid der Formel V, wie vorstehend beschrieben hergestellt und definiert, kann durch Versetzen mit einem Alkylierungsmittel, wie Triäthylxoniumtetrafluoroborat, und durch Versetzen mit einer überschüssigen Menge von substituiertem Amin H₂NR''' zum Amidin der Formel VI umgesetzt werden. Formel VI ist eine Darstellung der Formel A, in der D den Rest

$\text{R}'' \text{N—R}'''$
 $\text{—CH}_2\text{—N—C—}$ bedeutet.
 Im gewählten Amin H₂NR''' hat der Rest R''' dieselbe Bedeutung wie im Endprodukt.



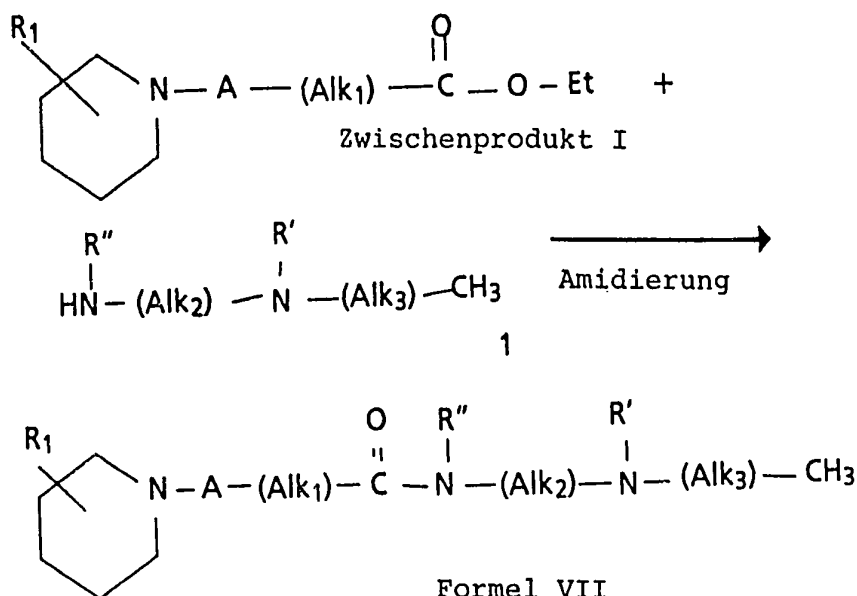
Formel VI

Das Endprodukt der Formel VI kann nach bekannten Techniken gereinigt werden. Das entstandene Öl kann in Ether gelöst werden, filtriert und mit wasserfreier Chlorwasserstoffsäure versetzt werden. Der entstandene Niederschlag wird filtriert und z. B. aus Essigsäureethylester/Isopropylalkohol umkristallisiert, wobei das Endprodukt der Formel VI erhalten wird. Zusätzlich können komplexe Verbindungen, in denen die Alkylseitenkette sowohl einen Aminrest als auch einen Amidrest, oder einen Aminrest und einen Amidinrest, oder einen Amidrest und einen Amidinrest enthält, nach folgenden Reaktionsschemen hergestellt werden.

Reaktionsschema VII

Verbindungen der Formel VII sind Darstellungen der Formel A, wobei der Anteil A die Gruppe $-\text{CH}_2-$ oder

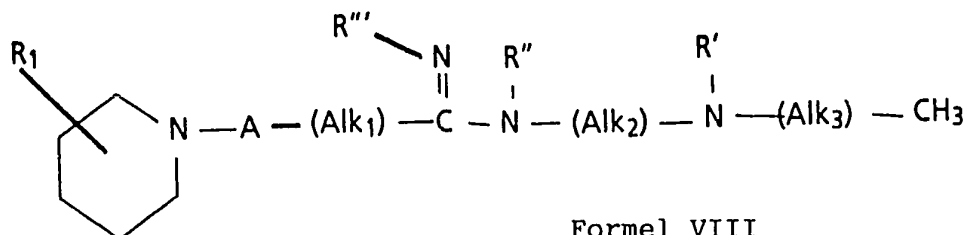
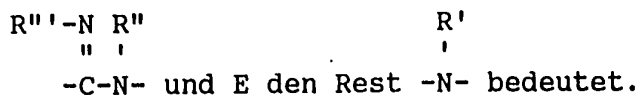
$-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ bedeutet, D den Rest $-\text{C}(\text{O})\text{NR}''-$ bedeutet, E den Rest $-\text{N}(\text{R}')-$ bedeutet, und die Reste (Alk_1) , (Alk_2) , (Alk_3) , R'' , R' und R_1 die in Formel A angegebene Bedeutung haben, und können nach Reaktionsschema VII hergestellt werden.



Das Zwischenprodukt I wird wie vorstehend im Reaktionsschema I beschrieben hergestellt. Das Zwischenprodukt I wird dann 1:2 in Gegenwart von 2-Hydroxypyridin umgesetzt. In der gewählten Diaminoalkylverbindung 2 haben die Reste R' , R'' , (Alk_2) und (Alk_3) dieselbe Bedeutung wie im Endprodukt der Formel VII. Die Reaktionspartner werden dann auf etwa 60°C erhitzt. Die entstandene Verbindung der Formel VII kann nach bekannten Verfahren extrahiert und gereinigt werden. Das erhaltene Öl kann in Ether gelöst werden, filtriert und mit wasserfreier Chlorwasserstoffsäure versetzt werden. Der entstandene Niederschlag wird filtriert und z. B. aus Essigsäureethylester/Isopropylalkohol umkristallisiert, wobei das Endprodukt der Formel VII erhalten wird.

Reaktionsschema VIII

Durch weiteres Umsetzen der Verbindung der Formel VII wie vorstehend beschrieben hergestellt und definiert, mit einem Alkylierungsmittel, wie Triäthylxoniumtetrafluorborat, und durch Versetzen mit einer überschüssigen Menge eines substituierten Amins $\text{H}_2\text{NR}''$ wird eine Verbindung der Formel VIII erhalten. Formel VIII ist eine Darstellung der Formel A, in der D den Rest



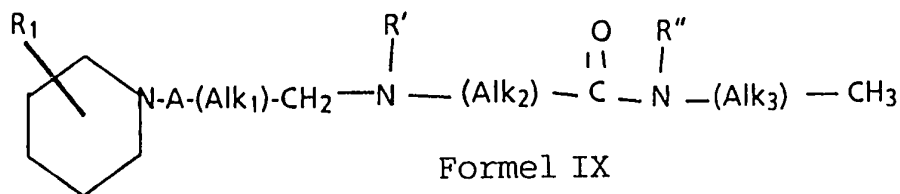
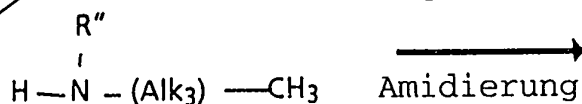
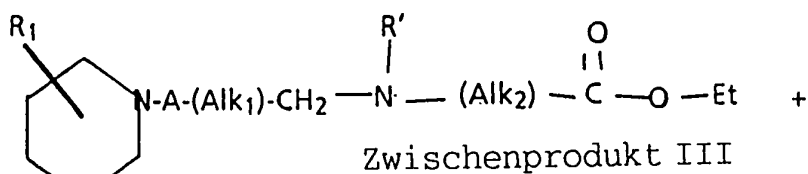
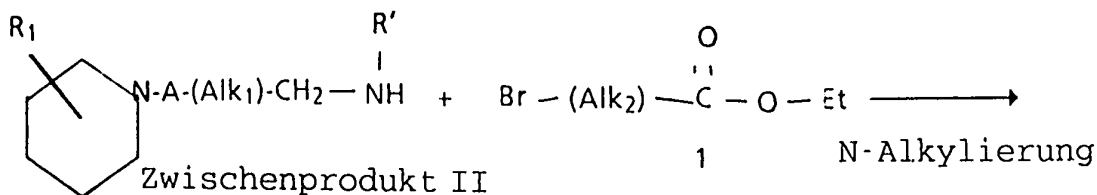
Formel VIII

Im Amin H_2NR'' hat R'' dieselbe Bedeutung wie im Endprodukt. Eine Lösung des Amids, hergestellt nach dem Reaktionsschema VII in Methylchlorid wird mit etwa einer äquimolaren Menge an Triäthylxoniumtetrafluoroborat und mit einer überschüssigen Menge des gewünschten substituierten Amins versetzt. Das Endprodukt der Formel VIII kann nach bekannten Verfahren gereinigt werden. Das entstandene Öl kann in Ether gelöst, filtriert und mit wasserfreier Chlorwasserstoffsäure versetzt werden. Der entstandene Rückstand wird filtriert und z. B. aus Essigsäureethylester/Isopropylalkohol umkristallisiert, wobei das Endprodukt der Formel VIII erhalten wird.

Reaktionsschema IX

Verbindungen der Formel IX sind Darstellungen der Formel A, wobei der Anteil A die Gruppe $-CH_2-$ oder

$\begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ \text{---} CH \text{---} \end{array}$ bedeutet, D den Rest $-CH_2-N-$ bedeutet, E den Rest $-C-N-$ bedeutet und die Reste (Alk_1) , (Alk_2) , (Alk_3) , R' , R'' und R_1 die in Formel A angegebene Bedeutung haben. Sie können nach folgendem Verfahren hergestellt werden:



Der erste Schritt im Reaktionsschema IX ist die N-Alkylierung des N-substituierten Piperidins, bezeichnet als Zwischenprodukt II (aus dem Reaktionsschema IV), mit dem Bromalkylester 1. Die geeigneten Ausgangsverbindungen sind ein Bromalkylester, in dem (Alk_2) dieselbe Bedeutung hat wie im Endprodukt, und ein substituiertes Piperidin, worin A und die Reste R' und (Alk_1) dieselbe Bedeutung haben wie im Endprodukt.

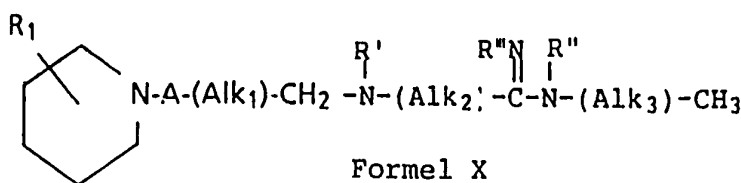
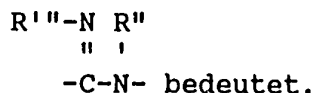
Die Alkylierungsreaktion kann unter Verwendung bekannter Verfahren durchgeführt werden. Üblicherweise wird das Reaktionsgemisch aus dem Bromalkylester 1 und dem substituierten Piperidin, bezeichnet als Zwischenprodukt II, in einem molaren Verhältnis von 1:2 und in einem Lösungsmittel, wie Benzol, etwa 16 Stunden z. B. in einer Stickstoffatmosphäre unter Rückfluß erhitzt. Dann wird das Zwischenprodukt III aus dem Reaktionsgemisch gewonnen und nach bekannten Verfahren gereinigt. Das Reaktionsgemisch wird z. B. unter vermindertem Druck eingeeengt und dann in Ether aufgenommen und filtriert, wobei das Zwischenprodukt III, wie gezeigt, erhalten wird.

Die nächste Stufe im Reaktionsschema ist eine Amidierungsreaktion zwischen dem Zwischenprodukt III und einem substituierten Amin der Struktur II. Im gewählten substituierten Amin hat (Alk_3) und der Rest R'' dieselbe Bedeutung wie (Alk_3) und der Rest R''

im gewünschten Endprodukt der Formel IX. Das substituierte Amin und das Zwischenprodukt III werden in einem molaren Verhältnis von etwa 2:1 in Gegenwart von 2-Hydroxypyridin etwa 72 Stunden bei 60°C erhitzt. Die Lösung wird auf Wasser gegossen und mit Essigsäureethylester extrahiert. Dann wird die Lösung über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingedunstet. Das Endprodukt wird weiter nach bekannten chromatographischen Verfahren wie Flashchromatographie gereinigt.

Reaktionsschema X

Eine Verbindung der Formel IX, wie vorstehend beschrieben hergestellt und definiert, kann in das entsprechende Amidin mit Triäthylxoniumtetrafluoroborat und anschließend mit einem Amin der Struktur $R''-NH_2$ zu einer Verbindung der Formel X umgesetzt werden. Formel X ist eine Darstellung der Formel A, in der E den Rest

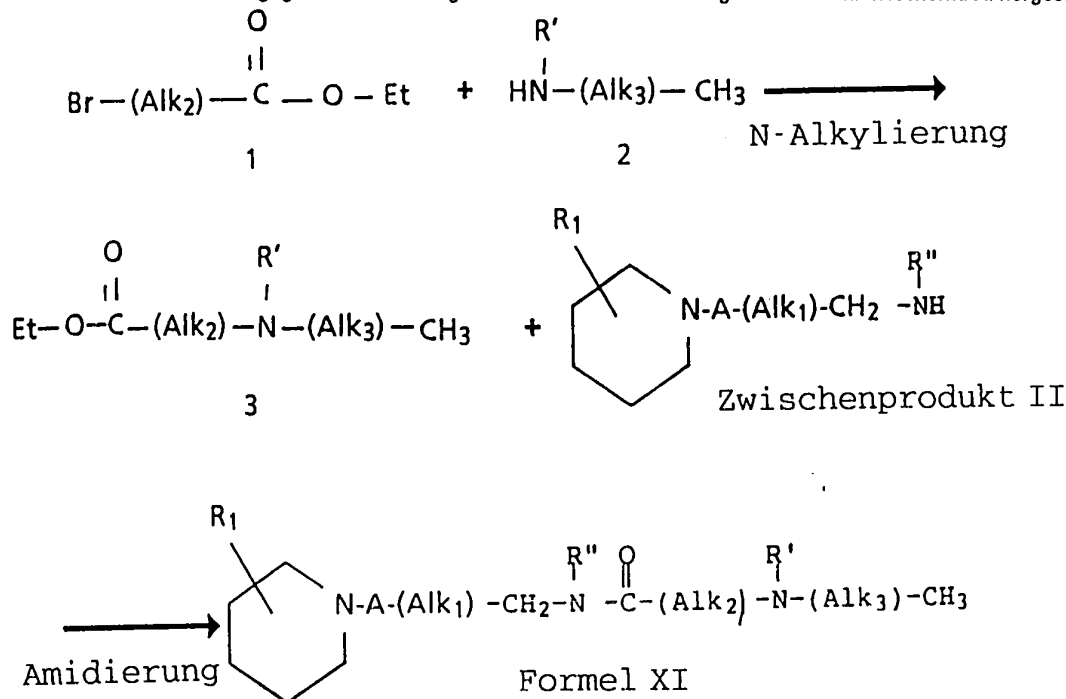


Im gewählten Amin hat der Rest R'' dieselbe Bedeutung wie der Rest R'' im Endprodukt. Eine Lösung eines Amids (hergestellt nach dem Reaktionsschema IX) in Methylenchlorid wird mit etwa der äquimolaren Menge von Diäthylxonium-tetrafluoroborat versetzt, dann mit einer überschüssigen Menge des gewünschten substituierten Amins versetzt. Das Endprodukt der Formel X kann nach bekannten Verfahren gereinigt werden, wie vorstehend im Reaktionsschema IX beschrieben wurde. Ähnlich können andere komplexe Verbindungen der vorliegenden Erfindung nach den folgenden Methoden hergestellt werden.

Reaktionsschema XI

Verbindungen der Formel XI sind Darstellungen der Formel A, wobei der Anteil A die Gruppe

$\begin{array}{c} CH_3 \\ | \\ -CH_2- \end{array}$ oder $-CH_2-$ bedeutet, D den Rest $\begin{array}{c} R'' \\ | \\ CH_2-N \end{array}-\begin{array}{c} O \\ || \\ C \end{array}$ bedeutet, E den Rest $\begin{array}{c} R' \\ | \\ N \end{array}-$ bedeutet, die Reste (Alk_1) , (Alk_2) , (Alk_3) , R' , R'' und R_1 die in Formel A angegebene Bedeutung haben. Sie können nach folgendem Reaktionsschema XI hergestellt werden.



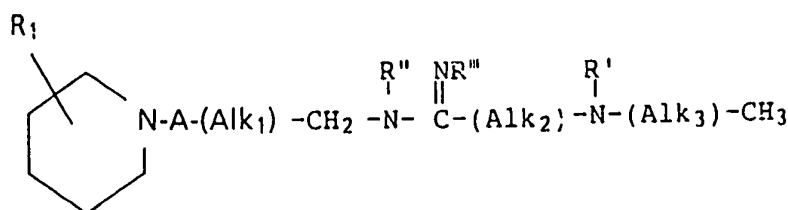
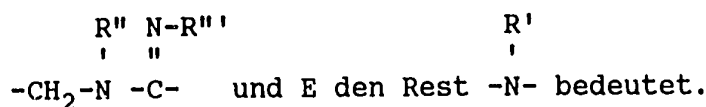
Die erste Stufe in der Reaktionsfolge ist die N-Alkylierung eines geeignet substituierten Amins 2 durch den Bromalkylester 1. Die geeigneten Ausgangssubstanzen sind ein Bromalkylester, in dem der Rest (Alk_2) dieselbe Bedeutung hat wie im Endprodukt, und ein substituiertes Alkylamin, worin die Reste R' und (Alk_3) dieselbe Bedeutung haben wie im Endprodukt. Die Alkylierungsreaktion kann nach bekannten Verfahren durchgeführt werden. Üblicherweise wird ein Reaktionsgemisch aus dem Bromalkylester 1 und dem substituierten Amin 2 in einem molaren Verhältnis von etwa 1:2 in einem Lösungsmittel wie Benzol etwa 16 Stunden z. B. in einer Stickstoffatmosphäre unter Rückfluß erhitzt. Der Alkylaminester 3 wird dann aus dem Reaktionsgemisch gewonnen und nach bekannten Verfahren gereinigt. Das Reaktionsgemisch wird z. B. unter vermindertem Druck eingedunstet, danach in Ether aufgenommen und filtriert, wobei der Alkylaminester 3, wie gezeigt, erhalten wird.

Die nächste Stufe in dem Reaktionsschema ist eine Amidierungsreaktion zwischen dem Alkylaminester 3 und dem Zwischenprodukt II. Im Zwischenprodukt II (aus dem Reaktionsschema IV) haben die Reste R_1 , R'' und (Alk_1) dieselbe Bedeutung wie R_1 , R'' und (Alk_1) im Endprodukt der Formel XI. Das Zwischenprodukt II und der Alkylaminester 3 werden in einem molaren Verhältnis von etwa 2:1 in Gegenwart von 2-Hydroxypyridin etwa 72 Stunden auf 60°C erhitzt, wobei eine Verbindung der Formel XI erhalten wird.

Das Endprodukt kann dann nach bekannten Verfahren extrahiert und gereinigt werden. Die Lösung wird auf Wasser gegossen und mit Essigsäureethylester extrahiert. Dann wird die Lösung über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Das Endprodukt wird nach bekannten chromatographischen Verfahren wie Flashchromatographie weiter gereinigt.

Reaktionsschema XII

Eine Verbindung der Formel XI, wie vorstehend beschrieben hergestellt und definiert, kann mit einem Amin der Struktur H_2NH''' zu einer Verbindung der Formel XII umgesetzt werden. Formel XII ist eine Darstellung der Formel A, in der D den Rest



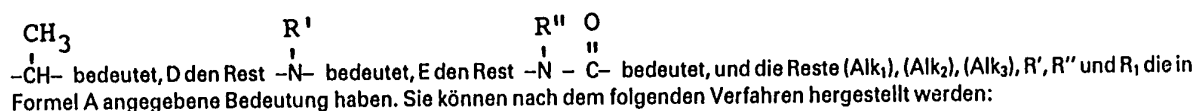
Formel XII

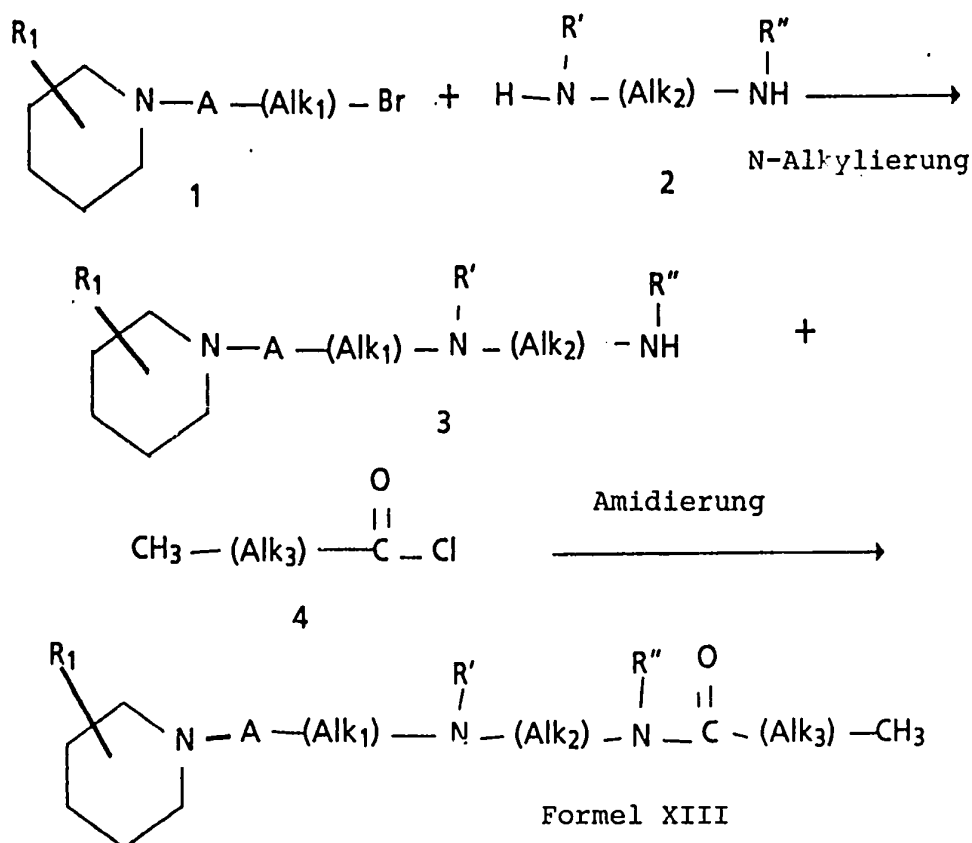
Im gewählten Amin hat R''' dieselbe Bedeutung wie im Endprodukt. Das Amid, hergestellt nach dem Reaktionsschema XI, wird in Methylenchlorid gelöst und mit etwa einer äquimolaren Menge Triäthylxoniumtetrafluorborat versetzt und anschließend mit einer überschüssigen Menge an gewünschten substituiertem Amin versetzt. Die Reaktion wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird dann auf Raumtemperatur abgekühlt, und die Umsetzung wird mit Wasser abgebrochen. Die Lösung wird dann über einem Trockenmittel, wie Magnesiumsulfat, getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt.

Das entstandene Öl kann nach bekannten Verfahren gereinigt werden. Es kann in Ether gelöst werden, filtriert und mit wasserfreier Chlorwasserstoffsäure versetzt werden. Der entstandene Niederschlag wird filtriert und z. B. aus Essigsäureethylester/Isopropylalkohol umkristallisiert, wobei das Endprodukt der Formel XII erhalten wird. Verbindungen der Formeln XIII und XIV können nach den folgenden Reaktionsschemen hergestellt werden.

Reaktionsschema XIII

Die gemischten Amine und Amide der Formel XIII sind eine Darstellung der Formel A, wobei der Anteil A die Gruppe $-CH_2-$ oder





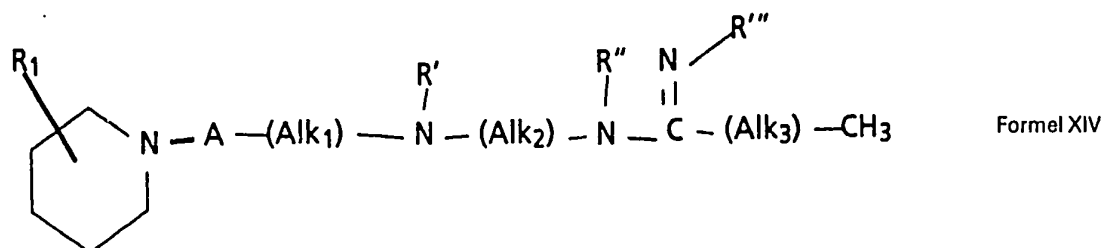
Die erste Stufe in der Reaktion ist die N-Alkylierung des Alkylbrompiperidins 1 durch ein Diaminoalkyl 2. Im Alkylbrompiperidin 1 und im Diaminoalkyl 2 haben die Reste R_1 , A, (Alk_1) , R' , R'' und (Alk_2) dieselbe Bedeutung wie im Endprodukt. Ein Reaktionsgemisch aus den vorstehenden Reaktionspartnern in einem molaren Verhältnis von 1:2 in einem Lösungsmittel wie Benzol wird ungefähr 16 Stunden z. B. in einer Stickstoffatmosphäre, unter Rückfluß erhitzt. Das entstandene Produkt 3 wird aus dem Reaktionsgemisch gewonnen und nach bekannten Verfahren gereinigt. Zum Beispiel wird das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck eingeeengt und dann in Ether aufgenommen und filtriert, wobei das Produkt 3, wie gezeigt, erhalten wird. In der zweiten Stufe des Reaktionsschemas wird eine Amidierungsreaktion durchgeführt. Das Produkt 3 wird mit Säurechlorid 4, wobei der Rest (Alk_3) dieselbe Bedeutung hat wie der Rest (Alk_3) im gewünschten Endprodukt, und einem Äquivalent Triethylamin umgesetzt. Ein Gemisch etwa äquimolarer Mengen der Reaktionspartner wird in Methylenchlorid bei 0 bis 10°C unter inerter Atmosphäre gerührt.

Das entstandene Öl kann nach bekannten Verfahren gereinigt werden. Es kann in Ether gelöst werden, filtriert und mit wasserfreier Chlorwasserstoffsäure versetzt werden. Der entstandene Niederschlag wird filtriert und aus z. B. Essigsäureethylester/Isopropylalkohol umkristallisiert, wobei das Endprodukt der Formel XIII erhalten wird.

Reaktionsschema XIV

Eine Verbindung der Formel XIII, wie vorstehend beschrieben, kann mit einem Amin der Struktur H_2NR''' zu einer Verbindung der Formel XIV umgesetzt werden. Formel XIV ist eine Darstellung der Formel A, wobei der Anteil A die Gruppe $-CH_2-$

oder $-\overset{CH_3}{\underset{|}{CH}}-$ bedeutet, D den Rest $-\overset{R'}{\underset{|}{N}}-$ und E den Rest $-\overset{R''}{\underset{|}{N}}-\overset{R'''}{C}-$ bedeutet. Im gewählten Amin H_2NR''' hat R''' dieselbe Bedeutung wie im gewünschten Endprodukt der Formel XIV.



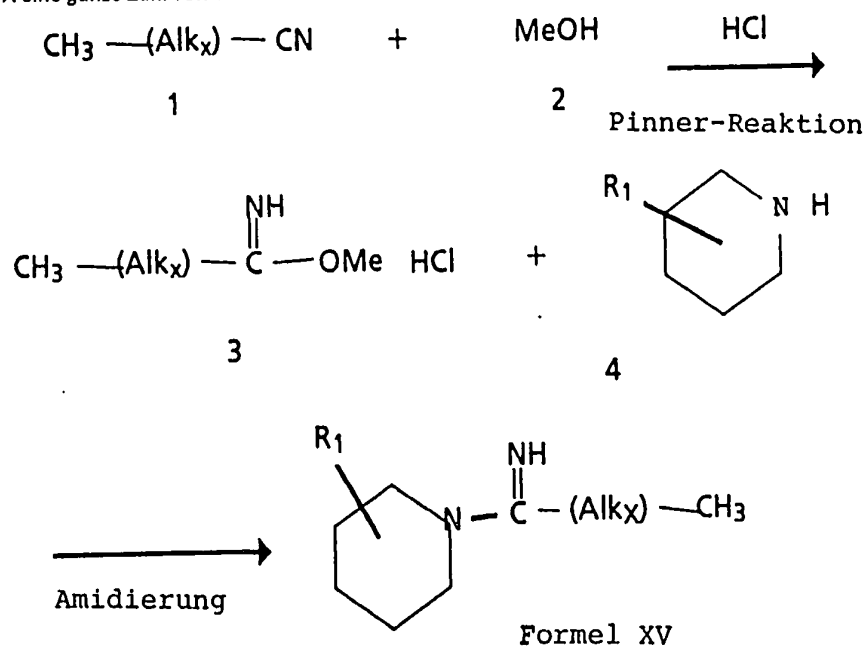
Eine Lösung eines Amids, hergestellt nach dem Reaktionsschema XIII, in Methylenchlorid wird mit etwa äquimolarer Menge Triäthylxoniumtetrafluoroborat versetzt und dann mit einer überschüssigen Menge des gewünschten substituiertenamins versetzt. Die Reaktion wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird dann auf Raumtemperatur abgekühlt, und die Umsetzung wird mit Wasser abgebrochen. Dann wird die Lösung über einem Trockenmittel, wie Magnesiumsulfat, getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt. Das entstandene Öl kann

nach bekannten Verfahren gereinigt werden. Es kann in Ether gelöst werden, dann filtriert und mit wasserfreier Chlorwasserstoffsäure versetzt werden. Der entstandene Niederschlag wird filtriert und z. B. aus Essigsäureethylester/Isopropylalkohol umkristallisiert, wobei das Endprodukt der Formel XIV erhalten wird.

Reaktionsschema XV

Verbindungen der Formel XV sind eine Darstellung der Formel A. Sie können nach dem folgenden Reaktionsschema hergestellt werden, wobei in der Formel A der Anteil A die Gruppe

NH
 $\text{--}\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}\text{--}$ bedeutet, D und E direkte Bindungen bedeuten, so daß die Reste (Alk_1) , (Alk_2) und (Alk_3) durch (Alk_x) dargestellt sind, wobei X eine ganze Zahl von 1 bis 18 bedeutet.



In der ersten Stufe der Reaktionsfolge wird eine Pinner-Reaktion zwischen einem Alkylcyanid 1 und einem geeigneten Alkohol, wie Methanol 2, durchgeführt. Das geeignete Ausgangsmaterial ist ein Alkylcyanid 1, wobei (Alk_x) dieselbe Bedeutung hat wie im Endprodukt.

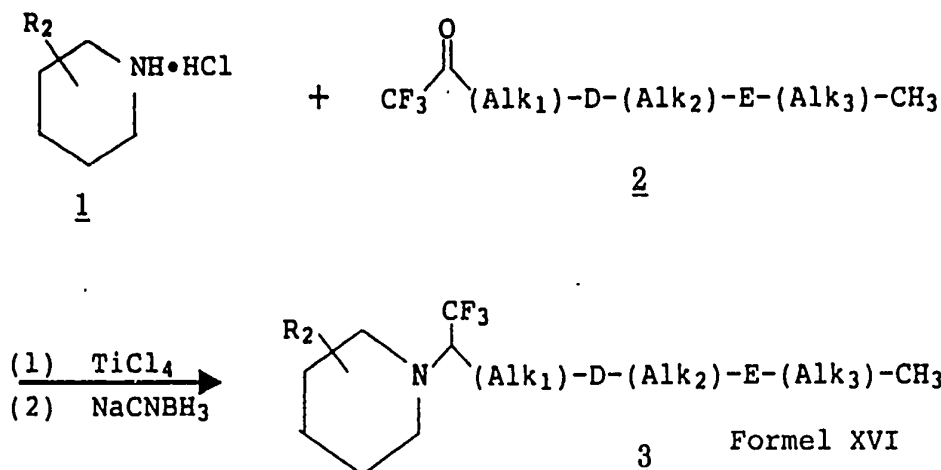
Die Pinner-Reaktion kann unter Anwendung bekannter Maßnahmen durchgeführt werden. Üblicherweise werden etwa äquimolare Mengen von Alkylcyanid 1 und einem geeigneten Alkohol 2 in einem Lösungsmittel wie Ether umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird auf 0°C abgekühlt und mit einer Säure, wie der Chlorwasserstoffsäure, bis zur Sättigung versetzt. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht gerührt.

Der Imidatester 3, hergestellt nach der vorstehend beschriebenen Reaktion, kann aus dem Reaktionsgemisch gewonnen und nach bekannten Verfahren gereinigt werden. Der entstandene Niederschlag wird zum Beispiel unter vermindertem Druck eingeeengt und mit Ether digeriert. Das Gemisch wird filtriert und an der Luft getrocknet, wobei der Imidatester 3 erhalten wird. Das vorstehende Säuresalz wird dann in Ether aufgenommen, mit eiskaltem Natriumbicarbonat versetzt, und die Schichten werden getrennt. Die wäßrige Schicht wird mit Ether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt.

In der zweiten Stufe des Reaktionsdschemas wird eine Amidierungsreaktion durchgeführt. Das vorstehende Produkt wird mit etwa einer äquimolaren Menge von Piperidin in Methanol vermischt und über Nacht bei Raumtemperatur gehalten. Das Endprodukt kann nach bekannten Verfahren gewonnen und gereinigt werden. Das Reaktionsgemisch wird zum Beispiel unter vermindertem Druck eingeeengt, mit Ether digeriert und das entstandene feste Produkt durch Vakuumfiltration gesammelt, mit Ether gewaschen und an der Luft getrocknet, wobei das Endprodukt der Formel XV erhalten wird.

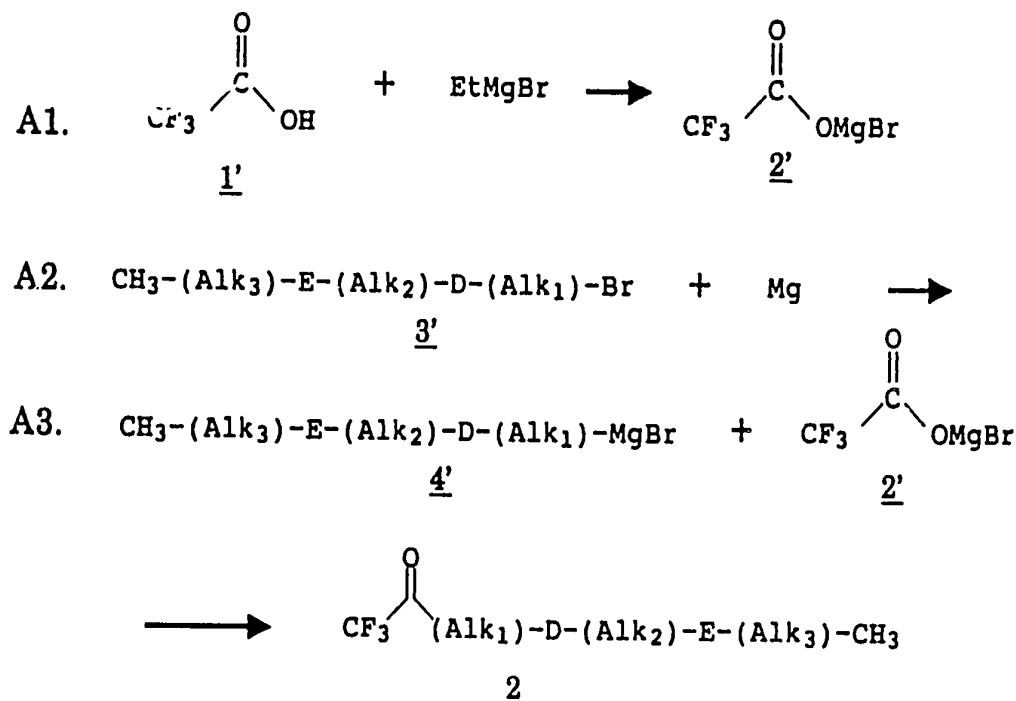
Reaktionsschema XVI

Verbindungen der Formel XVI können nach dem folgenden Verfahren hergestellt werden. Formel XVI ist eine Darstellung der Formel A, wobei der Anteil A die Gruppe $\text{--CH}(\text{CF}_3)\text{--}$ bedeutet und D, E, und die Reste R_1 , R' , R'' , R''' , (Alk_1) , (Alk_2) und (Alk_3) die in der Formel A angegebene Bedeutung haben.

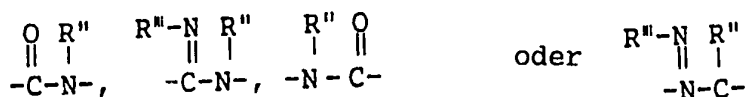


Zunächst wird das geeignet substituierte Piperidinhydrochlorid 1 mit einem Trifluormethylketon, wie Verbindung 2, umgesetzt. Das Trifluormethylketon 2, wird, wie im nachstehenden Reaktionsschema XVIIA gezeigt, hergestellt.

Reaktionsschema XVIIA



In Reaktionsschema XVIIA haben die Reste (Alk₁), (Alk₂), (Alk₃), D und E die in der Formel A angegebene Bedeutung, mit der Maßgabe, daß D oder E nicht die Reste



bedeuten.

Zunächst wird das Magnesiumbromid-trifluoracetat 2' nach Reaktionsschema XVIIA (A1.) hergestellt. Eine Lösung aus Trifluoressigsäure 1' in einem organischen Lösungsmittel, wie wasserfreiem Ether, wird mit einer etwa äquimolaren Menge an Grignard-Reagens, wie Ethylmagnesiumbromid (EtMgBr), in wasserfreiem Ether bei tiefer Temperatur (–5°C) unter Stickstoff versetzt. Das Reaktionsgemisch wird dann auf Raumtemperatur erwärmt.

Danach wird das gewünschte Alkylmagnesiumbromid 4' nach Reaktionsschema XVIIA (A2.) hergestellt. Im geeigneten Alkylbromid 3' haben D, E und die Reste (Alk₁), (Alk₂), (Alk₃) dieselbe Bedeutung wie im gewünschten Produkt 4'. Das Alkylbromid 3' ist entweder bekannt oder nach den allgemein bekannten Verfahren hergestellt. Eine Lösung aus wasserfreiem Ether und Alkylbromid 3' wird zum Magnesium in wasserfreiem Ether gegeben (äquimolare Mengen von Alkylbromid 3' und Magnesium). Das Reaktionsgemisch wird bei Raumtemperatur bis zum Auflösen des Magnesiums gerührt.

Magnesiumbromid-trifluoracetat 2' wird mit Alkylmagnesiumbromid 4' in etwa äquimolarer Menge bei niedriger Temperatur (–5°C) unter Stickstoff versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt, dann für einige Stunden unter Rückfluß erhitzt. Danach wird das Reaktionsgemisch auf etwa 0°C abgekühlt und dann tropfenweise mit einer

5n Chlorwasserstoffsäure hydrolysiert. Die Schichten werden getrennt. Die wäßrige Schicht wird mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organischen Extrakte werden kombiniert und mit kaltem, gesättigtem Natriumcarbonat gewaschen und danach getrocknet. Nach Verdampfen des Lösungsmittels wird ein Öl erhalten, welches durch Destillieren gereinigt werden kann, wobei das Trifluormethylalkylketon 2 nach Reaktionsschema XVI erhalten wird.

Bezogen nun auf das Reaktionsschema XVI, werden das Trifluormethylalkylketon 2 und das substituierte Piperidinhydrochlorid 1 in etwa äquimolaren Mengen in Gegenwart eines Überschusses von Triethylamin und wasserfreiem Methylenchlorid bei 10°C unter Stickstoff vermischt. Das Gemisch wird mit Titan-tetrachlorid tropfenweise über etwa 10 Minuten in einem molaren Verhältnis, das etwa der Hälfte der Molmenge des Trifluormethylalkylketons 2 entspricht, versetzt. Das Reaktionsgemisch wird etwa 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann vorsichtig mit einer methanolischen Lösung eines Überschusses an Natriumcyanoborhydrid versetzt. Das Gemisch wird mit 5n Salzsäure angesäuert, danach mit z. B. 5n Natriumhydroxid basisch gemacht. Das gewünschte Produkt wird mit Essigsäureethylester extrahiert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird verdampft, wobei das trifluormethylalkylsubstituierte Piperidin 3 erhalten wird.

Beispiele für bevorzugte Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind die folgenden:

1. N-(3-Methylbutyl)-1-piperidin-propanamid-hydrochlorid.
2. 4-(3-Methylbutylamino)-1-piperidinobutan-dihydrochlorid.
3. N-(3-Piperidinopropyl)-4-methylvalerylaminid.
4. N-Butyl-N-methyl-1-piperidinohutyramid.
5. N-(4-Piperidinobutyl)-4-methylvalerylaminid.
6. Piperidin-octylaminid-hydrochlorid.
7. N-(1-Trifluormethyl-undecan)-piperidin.

Die folgenden Tests werden zum Prüfen der Verbindungen auf deren Fähigkeit zur Hemmung von 2,3-Oxidosqualenlanosterolcyclase oder Epoxidase verwendet. Mikrosomen, gewonnen durch Ultrazentrifugieren von Rattenleber-Homogenaten, werden 45 Minuten bei 37°C in Gegenwart von 60µM 3H-Squalen, 2,0mM NADPH, 0,01 mM FAD und dem Hochgeschwindigkeitszentrifugations-Überstand der Mikrosomenpräparation inkubiert. Blindversuche, in denen NADPH weggelassen wurden, werden gleichzeitig mit den Testverbindungen durchgeführt. Die Verbindungen werden bei einer Konzentration von >0,0 bis 100,0µM getestet.

Methode 1

Nach der Inkubation werden die Proben verseift. Jede Probe wird mit einer Standardlösung versetzt und danach die Reaktionsprodukte mit Hexan extrahiert. Die Hexanextrakte werden getrocknet. Die getrockneten Extrakte werden dann wieder in Chloroform gelöst. Die in den Extrakten enthaltenen Reaktionsprodukte werden dann durch Dünnschichtchromatographie (DC) getrennt. Flecken, die Reaktionsprodukte enthalten, werden von der DC-Platte gekratzt und die Radioaktivität in einem Scintillationszähler gezählt. Ein IC₅₀-Wert wird schließlich berechnet.

Methode 2

Nach Beenden der Inkubationsreaktionen durch Zugabe von Chloroform:Methanol werden Standardlösungen hinzugegeben. Anschließend werden Reaktionsprodukte und Standardlösungen in Chloroform extrahiert. Die Chloroformextrakte werden getrocknet und die Rückstände in Toluol:Methanol gelöst. Die im gelösten Rückstand enthaltenen Reaktionsprodukte und Standardlösungen werden durch Hochdruck-Flüssigchromatographie (HPLC) getrennt. Chromatographiepeaks, die Reaktionsprodukte enthalten, werden anhand ihrer Radioaktivität mit einem Durchflußscintillationsrechner, der in Serie mit der HPLC-Säure verbunden ist, angezeigt. Auf der Grundlage der Radioaktivität in den Kontrollsubstanzen und den Proben wird ein IC₅₀-Wert berechnet.

Pharmazeutische Herstellung der Hemmstoffe für die 2,3-Oxidosqualen-Lanosterol-Cyclase

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind sowohl in der Form der freien Base als auch in der Form des Säureadditionssalzes wirksam. Die Säureadditionssalze sind eine einfach bequemere Art der Verwendung, und praktisch bedeutet die Verwendung des Salzes die Verwendung der freien Base. Der Begriff „pharmazeutisch verträgliche Säureadditionssalze“ ist beabsichtigt für jedes nicht giftige organische oder anorganische Säureadditionssalz der basischen Verbindungen der vorstehenden Verbindungen. Bezeichnende anorganische Säuren, die geeignete Salze bilden, sind: Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure und Phosphorsäure und saure Metallsalze, wie Natriummonohydrogenorthosphat und Kaliumhydrogensulfat. Bezeichnende organische Säuren, die geeignete Salze bilden, sind: Sulfonsäuren, wie p-Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure und 2-Hydroxyethansulfonsäure. Entweder die Mono- oder die Disäuresalze können gebildet werden, und sie können entweder hydratisiert oder im wesentlichen wasserfrei vorliegen. Die Säuresalze werden nach Standardverfahren hergestellt. Die freie Base wird in wäßrigem oder wäßrig-alkoholischem Lösungsmittel oder anderem geeigneten Lösungsmittel, enthaltend die geeignete Säure, gelöst. Das Salz wird durch Verdampfen des Lösungsmittels erhalten. Die freie Base kann auch in einem organischen Lösungsmittel reagieren, wobei sich das Salz direkt absetzt oder durch Einengen des Lösungsmittels erhalten wird.

Der bevorzugte Weg zur Verabreichung ist die orale Verabreichung. Für die orale Verabreichung können die Verbindungen als feste oder flüssige Präparate bereitete werden, wie Kapseln, Pillen, Tabletten, Pastillen, Kautablette, Schmelzen, Pulver, Lösungen, Suspension oder Emulsionen. Die festen Einzeldosen können Kapseln sein, die die übliche Hart- oder Weichgelatinschale enthalten und weiterhin z. B. oberflächenaktive Stoffe, Gleitmittel und inerte Füllstoffe, wie Lactose, Sucrose, Calciumphosphat und Maisstärke, enthalten. In einer anderen Durchführung können die Verbindungen dieser Erfindung mit konventionellen Tablettengrundlagen wie Lactose, Sucrose, und Maisstärke in Verbindung mit Bindemitteln, wie Acacia, Kornstärke oder Gelatine, tablettiert werden. Weiterhin mögliche Zusätze sind: auflösende Mittel zum Bewirken des Abbrechens und der Auflösung der Tablette nach der Verabreichung, wie Kartoffelstärke, Alginsäure, Maisstärke, Guar-Gummi; Gleitmittel

zum Verbessern des Gleitens des Tablettengranulats und zum Verhindern des Haftens des Tablettenmaterials auf der Oberfläche der Tablettenform und des Stempels, wie Talk, Stearinsäure oder Magnesium-, Calcium- oder Zinkstearat; Farbstoffe; Färbemittel; sowie Geschmacksstoffe zum Verbessern der ästhetischen Qualität der Tabletten und zur leichteren Verträglichkeit für den Patienten. Passende Bindemittel zur Verwendung für die oralen flüssigen Dosen enthalten Lösungsmittel, wie Wasser und Alkohol, z. B. Ethanol, Benzylalkohol und die Polyethylenalkohole, entweder mit oder ohne den Zusatz eines pharmazeutisch verträglichen oberflächenaktiven Stoffes, Suspendiermittels oder Emulgiermittels.

Die Verbindungen dieser Erfindung können auch parenteral verabreicht werden, das bedeutet, subkutan, intravenös, intramuskular oder interperitoneal, als injizierbare Dosis der Verbindung in einem physiologisch verträglichen Lösungsmittel mit einem pharmazeutischen Träger. Der pharmazeutische Träger kann eine sterile Flüssigkeit sein oder ein Gemisch von Flüssigkeiten wie Wasser, Kochsalzlösung, wäßrige Dextrose und verwandte Zuckerlösungen; Alkohole, wie Ethanol, Isopropanol oder Hexadecylalkohol; Glykole, wie Propylenglykol oder Polyethylenglykol; Glycerinketale, wie 2,2-Dimethyl-1,3-dioxolan-4-methanol; Ether wie Poly(ethylenglykol) 400; ein Öl; eine Fettsäure; ein Fettsäureester oder -glycerid oder ein acetyliertes Fettsäureglycerid; mit oder ohne den Zusatz eines pharmazeutisch verträglichen oberflächenaktiven Stoffes, wie einer Seife oder einem Detergens, von Suspendiermitteln, wie Pectin, Carbomeren, Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, oder Carboxymethylcellulose, oder von Emulgiermitteln und anderer pharmazeutischer Zusatzstoffe. Beispiele für Öle, die für parenterale Zusammensetzungen in dieser Erfindung verwendet werden können, sind solche aus Erdöl oder tierischen, pflanzlichen oder synthetischen Ursprungs z. B. Nußöl, Sojabohnenöl, Sesamöl, Bambussamenöl, Maisöl, Olivenöl, Rohvaseline und Mineralöl. Geeignete Fettsäuren sind Ölsäure, Stearinsäure und Isostearinsäure. Geeignete Fettsäureester sind z. B. Ethylolate und Isopropylmyristate. Geeignete Seifen sind Metallsalze von Fettsäuren sowie deren Ammonium- und Triethanolaminsalze. Geeignete Detergentien sind kationische Detergentien, z. B. Dimethyldialkylammoniumhalogenide, Alkylpyridiniumhalogenide und Alkylaminacetate; anionische Detergentien sind Alkyl-, Aryl- und Olefinsulfonate, Alkyl-, Olefin-, Ether- und Monoglyceridsulfate und -sulfosuccinate; nicht-ionische Detergentien z. B. sind Fettsäure-Aminoxide, Fettsäurealkanolamide und Polyoxyethylenpolypropylen-Copolymere; und amphotere Detergentien sind z. B. Alkyl- β -aminopropionate und 2-Alkylimidazolin-quartäre Ammoniumsalze, wie auch Gemische.

Das parenterale Mittel dieser Erfindung enthält gewöhnlich von etwa 0,5 bis etwa 25 Gew.-% Wirkstoff in der Lösung. Konservierungsmittel und Puffer werden vorteilhafterweise ebenfalls benutzt. Um Störungen beim Verabreichen einer Injektion zu minimieren oder zu eliminieren, enthalten solche Mittel einen nicht-ionischen oberflächenaktiven Stoff mit einem hydrophil-lipophilen Ausgleich (HLB) von etwa 12 bis etwa 17. Die Mengen solcher oberflächenaktiver Stoffe in solchen Zubereitungen liegen im Bereich von etwa 5 bis etwa 15 Gew.-%. Das oberflächenaktive Mittel kann eine einzelne Verbindung mit dem hydrophil-lipophilen Ausgleich sein, oder es kann ein Gemisch von zwei oder mehreren Verbindungen sein, die den gewünschten hydrophil-lipophilen Ausgleich haben. Beispiele für oberflächenaktive Stoffe, verwendet in parenteralen Zubereitungen, ist die Klasse der Polyethylen-Sorbitan-Fettsäureester, z. B. Sorbitanmonooleat, und das hochmolekulare Addukt von Ethylenoxid mit einer hydrophoben Base, gebildet durch die Kondensation von Propylenoxid mit Propylenglykol. Die exakte Menge der Verbindung oder der Verbindungen, die angewandt werden, und somit die Menge der Verbindung oder der Verbindungen, die ausreichend sind, um den gewünschten Effekt zu bewirken, hängt von verschiedenen Faktoren ab, wie von der Art der eingesetzten Verbindung; Art der Verabreichung; der Größe, dem Alter und der Art des behandelten Tieres; dem Weg, der Dauer und Häufigkeit des Verabreichens; und der gewünschten physiologischen Wirkung. In speziellen Fällen wird die zu verabreichende Menge durch herkömmliche Techniken zur Bestimmung des Wirkungsspektrums gefunden werden.

Die Verbindungen werden bevorzugt in einer Form einer Zusammensetzung verabreicht, worin die Verbindung mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger vermischt ist, d. h. einem Träger, der chemisch inert gegenüber der wirksamen Verbindung ist und der keine schädlichen Nebenwirkungen hat oder giftig bei der Verwendung ist. Solche Zusammensetzungen können von 0,1 μ g oder weniger als 500 mg der wirksamen Verbindung pro ml des Trägers bis zu 99 Gew.-% der wirksamen Verbindung enthalten, in Verbindung mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger.

Die Verbindungen können auch in einen inerten Träger eingebettet sein, so daß sie in Routine-Serum-Assays, Blutspiegel-, Urinspiegel-Untersuchungen etc. nach bekannten Verfahren angewendet werden können.

Die Mittel können in fester Form, wie Tabletten, Kapseln, Granulaten, Nahrungsgemischen, Nahrungszusätzen und -Konzentraten, als Pulver, als Körnchen oder in ähnlicher Form vorliegen; weiterhin auch in flüssiger Form, z. B. als sterile injizierbare Suspensionen, Suspensionen oder Lösungen zur oralen Verabreichung. Die pharmazeutisch verträglichen Träger können Bindemittel enthalten, wie oberflächenaktive Dispersionsmittel, Suspensionsmittel, Tablettierungsbinder, Gleitmittel, Geschmacks- und Farbstoffe. Geeignete Bindemittel sind z. B. offenbart in Texten, wie Remington's Pharmaceutical Manufacturing, 13. Aufl., Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania (1965).

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung, ohne sie einzuschränken.

Beispiel 1

Ein Gemisch von 10,0 g (0,0513 m Mol) Ethyl-4-brombuttersäureester und 9,37 g (0,110 m Mol) Piperidin in 25 ml Benzol wurde über Nacht in einer Stickstoffatmosphäre unter Rückfluß erhitzt.

Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und in Ether aufgenommen und filtriert. Das Filtrat wurde mit einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung geschüttelt. Die Schichten wurden getrennt und die wäßrige Schicht 2x mit 50 ml Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt, wobei 8,68 g (85%) eines gelben Öls erhalten wurde.

Danach wurde ein Gemisch von 4,0 g (0,02 m Mol) des vorstehenden Produktes und 4,4 g (0,05 m Mol) Isopentylamin und in Gegenwart von 1,4 g (0,015 m Mol) 2-Hydroxypyridin bei 60°C in einem verschlossenen Rohr (Kappe mit Schraubgewinde) erhitzt. Die Reaktion wurde gaschromatographisch verfolgt. Nach 72 Stunden wurde die Lösung auf 200 ml Wasser gegossen und 3x mit 75 ml Essigsäureethylester extrahiert. Dann wurde die Lösung über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt, wobei 4,21 g eines orangen Öls mit einer Ausbeute von 50% erhalten wurde. Nach Flash-Chromatographie mit Methylenchlorid und anschließend mit Methanol/Methylenchlorid (1:9) wurden 3,1 g eines orangen Öls erhalten.

2,08 mmol des vorstehenden Produkts wurden in Ether gelöst. Es wurde Chlorwasserstoffgas in die Lösung eingeleitet, wobei ein hellorangeter Feststoff erhalten wurde. Nach Umkristallisieren aus Essigsäureethylester/Isopropylalkohol wurden 296 mg N-(3-Methylbutyl)-1-piperidinopropanamid-hydrochlorid als weißes kristallines Produkt mit Fp. von 77 bis 82 °C erhalten.

$C_{14}H_{28}N_2 \cdot HCl \cdot 1,3 H_2O$:	C	H	N
ber.:	56,00	10,61	9,53
gef.:	56,17	10,28	9,36

Beispiel 2

Eine Lösung von 1,0 g (0,00416 mmol) des vorstehenden Produkts in 25 ml Tetrahydrofuran wurde in einem ofengetrockneten, mit einem Rührstab, Thermometer, einem N₂-Einleitungsrohr und einem Tropftrichter (verschlossen mit einem Gummiseptum) ausgerüsteten 100-ml-Dreihalsrundkolben auf 100 °C abgekühlt und mit 5 ml einer 1,0 molaren Lösung in Diethylether (0,005 mmol) von Lithiumaluminiumhydrid (LAH) tropfenweise versetzt. Die Reaktionslösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und danach unter Rückfluß erhitzt. Es wurden weitere 5 ml einer Lösung von LAH zugesetzt und die Reaktion weiter unter Rückfluß fortgesetzt. Nach Abkühlen der Lösung auf Raumtemperatur, wurde die Umsetzung mit 400 ml Wasser abgebrochen. Danach wurde die Lösung über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt, wobei 740 mg eines niedrigschmelzenden öligen Feststoffs mit einer Ausbeute von 79 % erhalten wurde. Das Öl wurde in Ether gelöst, filtriert und mit wasserfreiem Chlorwasserstoff versetzt. Der entstandene Niederschlag wurde filtriert und aus Essigsäureethylester/Isopropylalkohol umkristallisiert, wobei 4-(3-Methylbutylamino)-1-piperidinobutan-dihydrochlorid als weißer Feststoff mit Fp. von 261–264 °C erhalten wurde.

$C_{14}H_{30}N_2 \cdot 2 HCl \cdot H_2O$:	C	H	N
ber.:	52,99	10,80	8,83
gef.:	53,34	10,82	8,93

Beispiel 3

Ein Gemisch von 10,0 g (0,103 mmol) 4-Methylvaleronitril, 100 ml Ethylether und 3,5 g (0,110 mmol) Methanol wurde auf 0 °C abgekühlt, dann mit Chlorwasserstoffsäure gesättigt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung, die ein wenig weißen Niederschlag enthielt, wurde unter vermindertem Druck eingeeengt. Danach wurde die Reaktionslösung mit Ether digeriert, filtriert und an der Luft getrocknet, wobei 10,5 g eines weißen flaumigen Feststoffes mit Fp. von 105 bis 105,5 °C erhalten wurden.

Eine Lösung von 1,0 g des vorstehenden Chlorwasserstoffsalzes in Ether wurde mit einer kalten gesättigten Natriumbicarbonatlösung versetzt. Die Schichten wurden getrennt und die wäßrige Schicht zweimal mit 10 ml Ether gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet, filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt, wobei 470 mg eines klaren Öls mit einer Ausbeute von 60,3 % erhalten wurden.

Ein Gemisch von 9,5 g (0,0573 mmol) und 8,16 g (0,0573 mmol) 3-Piperidino-1-propylamin wurde über Nacht in einem Kolben mit einem Calciumchlorid-trockenrohr gehalten. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingeeengt, wobei 16,5 g eines orangen Öls erhalten wurden. Das Öl wurde in 50 ml Methanol gelöst und mit Entfärbungskohle versetzt. Danach wurde die Lösung filtriert und unter vermindertem Druck eingeeengt, wobei 15,4 g eines gelben Öls erhalten wurden. Das Öl wurde mit einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung, danach mit einer 5 n Natriumhydroxidlösung versetzt und 3× mit Essigsäureethylester extrahiert. Die Lösung wurde über Magnesiumsulfat/Kaliumcarbonat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt, wobei 6,0 g eines klaren Öls erhalten wurden. Das Öl wurde in wasserfreiem Ether aufgenommen, filtriert und mit wasserfreiem Chlorwasserstoff versetzt. Danach wurde die Lösung mit einer 5 n Natriumhydroxidlösung versetzt und 3× mit 50 ml Ether extrahiert. Dann wurde die Lösung über Magnesiumsulfat/Kaliumcarbonat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt, wobei 4,8 g von N-(3-Piperidinopropyl)-4-methylvalerylaminid als klares Öl erhalten wurde.

Beispiel 4

Ein Gemisch von 10,0 g (0,05 mmol) 4-Brombuttersäureethylester und 9,37 g (0,110 mmol) Piperidin in 50 ml Benzol wurde in einem 100-ml-Rundkolben über Nacht in einer Stickstoffatmosphäre unter Rückfluß erhitzt.

Die Reaktionsmischung, enthaltend einen weißen Niederschlag, wurde mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung versetzt, und die Schichten wurden getrennt. Die wäßrige Schicht wurde zweimal mit 30 ml Essigsäureethylester gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt, wobei 8,57 g eines gelben Öls mit einer Ausbeute von 83,8 % erhalten wurden.

Danach wurden 2,4 ml (20 mmol) N-Methylbutylamin und 50 ml wasserfreies Methylenchlorid in einen ofengetrockneten, mit einem Rührstab, Thermometer, Tropftrichter (verschlossen mit einem Gummiseptum) und einem Stickstoffeinlaß ausgerüsteten Dreihals-100-ml-Rundkolben eingebracht und mit 10 ml (20 mmol) Trimethylaluminium in Toluol (2,0 M) 15 Minuten bei Raumtemperatur tropfenweise unter Rühren versetzt. Eine Lösung von 4,0 g (20 mmol) des vorstehenden Öls in 15 ml wasserfreiem Methylenchlorid wurde zugetropft, wobei die Reaktion gaschromatographisch verfolgt wurde.

Das Reaktionsgemisch wurde vorsichtig mit einer 1 n HCl-Lösung, um Reaktionsabbruch zu bewirken, versetzt und mit einer 5 n Natriumhydroxidlösung basisch gemacht. Die Schichten wurden getrennt. Die wäßrige Schicht wurde 2× mit 50 ml Methylenchlorid extrahiert, dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Lösung wurde dann unter vermindertem Druck eingeeengt, wobei 4,12 g des Produkts mit einer Ausbeute von 86 % erhalten wurden. Nach Flash-Chromatographie mit Methylenchlorid, dann mit Methanol/Methylenchlorid (1:9) wurden 1,95 g von N-Butyl-N-methyl-1-piperidinbutyramid als gelber niedrig schmelzender Feststoff erhalten.

Beispiel 5

2,5 g (0,068 mmol) pulverförmiges Lithiumaluminiumhydrid wurden in einen ofengetrockneten, mit einem Rührstab, Thermometer, Tropftrichter (mit einem Gummiseptum verschlossen) und einem Stickstoffeinlaßrohr ausgerüsteten Dreihals-Rundkolben eingebracht und mit 50 ml Tetrahydrofuran (THF), und anschließend tropfenweise mit 10,0 g (0,0658 mmol) 4-(N-Piperidino)-butyronitril in 50 ml THF versetzt.

Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht auf Raumtemperatur erwärmt. Die Umsetzung wurde vorsichtig mit 2,5 ml Wasser, 2,5 ml einer Natriumhydroxidlösung und zusätzlich mit 9 ml Wasser abgebrochen. Die Reaktionslösung wurde filtriert, mit einer Kochsalzlösung gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt, wobei 7,7 g eines orangenen Öls erhalten wurden.

Anschließend wurde eine Lösung von 10,0 g (0,103 mmol) 4-Methylvaleronitril in Ether mit 3,5 g (0,111 mmol) Methanol versetzt und auf 0°C abgekühlt. Die Lösung wurde bis zur Sättigung mit wasserfreiem Chlorwasserstoff versetzt. Die Lösung wurde über Nacht bei Raumtemperatur unter Stickstoff gerührt.

Die orange-pink-farbene Reaktionslösung wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und mit Ether digeriert. Der entstandene weiße Feststoff wurde durch Vakuumfiltration gewonnen und an der Luft getrocknet, wobei 4,3 g des Produkts erhalten wurden. Anschließend wurde ein Gemisch von 2,12 g (0,0128 mmol) Methyl-4-methylvalerylimidat und 2,0 g (0,0128 mmol) 4-Piperidino-1-butylamin in 25 ml wasserfreiem Methanol über Nacht unter Stickstoff gerührt.

Das Reaktionsgemisch wurde mit einer 5 n Natriumhydroxidlösung versetzt und 3× mit 25 ml Ether extrahiert. Dann wurde die Reaktionslösung über Magnesiumsulfat/Kaliumcarbonat getrocknet und unter vermindertem Druck eingeeengt, wobei 1,0 g N-(4-Piperidinobutyl)-4-methylvalerylamidin als gelbes Öl erhalten wurde.

Beispiel 6

Ein Gemisch von 10,0 g (0,0718 mmol) Octylcyanid und 50 ml Ethylether in 2,56 g (0,08 mmol) Methanol wurde auf 0°C abgekühlt, dann mit Chlorwasserstoffsäure gesättigt und über Nacht gerührt.

Das Reaktionsgemisch, das geringe Mengen Niederschlag enthielt, wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und mit Ether verrieben, filtriert und an der Luft getrocknet, wobei 9,44 g eines weißen flaumigen Feststoffs mit einer Ausbeute von 63,6% vom Fp. 90–92°C erhalten wurde.

Ein Gemisch von 8,44 g (0,0406 mmol) des vorstehenden Produktes Methyloctylimidat-hydrochlorid, 3,5 g (0,0406 mmol) Piperidin und 50 ml Methanol wurde über Nacht in einem Kolben mit einem Calciumchloridrohr gehalten. Das Reaktionsgemisch wurde unter vermindertem Druck eingeeengt und mit Ether digeriert. Der entstandene weiße Rückstand wurde durch Vakuumfiltration gewonnen, mit Ether gewaschen und dann an der Luft getrocknet, wobei 8,54 g eines weißen öligen Rückstandes mit einer Ausbeute von 85,2% erhalten wurden.

Nach Umkristallisieren aus Essigsäureethylester wurden 3,4 g Piperidinoctylamid-hydrochlorid als weiße Kristalle vom Fp. 123–125°C erhalten.

Hochauflösende Massenspektroskopie für $C_{13}H_{20}N_2$:
berechnet: 210,2096; gefunden: 210,2087.

Beispiel 7

Herstellung von N-(1-Trifluormethyl-undecan)-piperidin

Herstellung von Magnesiumbromidtrifluoracetat (1)

Eine Lösung von 15 g (0,132 mmol) Trifluoressigsäure in 50 ml wasserfreiem Ether wurde in einem trockenen Kolben mit einer Lösung von 66 ml einer 2 M Lösung Ethylmagnesiumbromid in Tetrahydrofuran (0,132 mmol) in 50 ml wasserfreiem Ether bei –5°C unter Stickstoff versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Raumtemperatur erwärmt.

Herstellung von Decanilmagnesiumbromid (2)

Eine Lösung von 2,64 g Magnesium (0,11 mmol) in 50 ml wasserfreiem Ether wurde mit einer Lösung von 24,3 g (0,11 mmol) 1-Bromdecan in 50 ml wasserfreiem Ether unter Stickstoff versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bis zum Lösen von Magnesium bei Raumtemperatur gerührt.

Herstellung von Trifluormethyl-2-dodecan (3)

Magnesiumbromidtrifluoracetat (1) wurde mit einer Lösung von Decanilmagnesiumbromid (2) bei –5°C unter Stickstoff versetzt. Das Gemisch wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt, dann 12 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Danach wurde das Reaktionsgemisch auf 0°C abgekühlt und mit 50 ml einer 5 n Salzsäure tropfenweise hydrolysiert. Die Schichten wurden getrennt und die wäßrige Schicht zweimal mit 20 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit kalter gesättigter Natriumbicarbonatlösung und mit Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Einengen wurden 14,1 g eines gelben Öls erhalten. Nach Reinigen durch Destillieren wurden 10,1 g Trifluormethyl-2-dodecan (3) als klares Öl mit einer Ausbeute von 38% und Fp. von 125°C/0,1 mm Quecksilber erhalten.

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0,85 (3H, t), 1,30 (14H, br s), 1,65 (2H, m), 2,70 (2H, t); ^{19}F -NMR ($CDCl_3$) δ –80,02 (s); MS (Cl/CH_4) 239 (M + H), 169 (M + H–HCF₃).

Herstellung von N-(1-Trifluormethyl-undecan)-piperidin (4)

Ein Reaktionsgemisch von 4,0 g (16,8 mmol) Trifluormethyl-2-dodecanon (3), 1,84 g (15,1 mmol) Piperidinhydrochlorid, 5 g (50,4 mmol) Triethylamin und 80 ml wasserfreiem Methylenchlorid wurde in einem trockenen Kolben bei 10°C unter Stickstoff mit 8,4 ml einer 1 M Titaniumtetrachloridlösung in Methylenchlorid (8,4 mmol) tropfenweise über 10 Minuten versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur 48 Stunden gerührt, dann vorsichtig mit 20 ml einer Lösung von 3,4 g (50,4 mmol) Natriumcyanoborhydrid in Methanol abgebrochen. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Stunde gerührt, dann vorsichtig auf pH 1 mit einer 5 n Chlorwasserstoffsäure angesäuert und 30 Minuten gerührt, dann mit einer 5 n Natronlauge auf pH 13 basisch gemacht. Das gewünschte Produkt wurde 3× mit 75 ml Essigsäureethylester extrahiert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Einengen wurden 4,5 g eines orangenen Öls erhalten. Das Öl wurde in Ether gelöst, filtriert und mit wasserfreiem Chlorwasserstoff versetzt. Der weiße Feststoff wurde gewonnen und aus Essigsäureethylester/Isopropylalkohol umkristallisiert, wobei 740 mg N-(1-Trifluormethyl-undecan)-piperidin (4) als weißer kristalliner Feststoff vom Fp. 124–125°C erhalten wurde.

1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6 , 90°C) 80,85 (3H, t), 1,30 (14H, br s), 1,4–1,9 (10H, m), 2,5 (1H, m), 2,75 (1H, m), 2,95 (1H, m); ^{19}F -NMR (DMSO- d_6 , 120°C) 8,67 (br s); MS (Cl/CH_4) 308 (M + H), 306 (M–H), 288 (M + H–HF);

Hochauflösende Massenspektroskopie für $C_{17}H_{32}F_3N$:
berechnet: 307,249; gefunden: 307,246.