



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 02 04 79
(21) PV 3451-84
(32) (31) (33) Právo přednosti od 10 01 79
(2276) Spojené státy americké

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 401/12

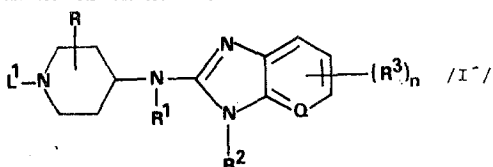
(40) Zveřejněno 12 03 87

(45) Vydáno 15 02 89

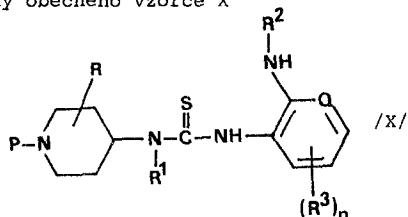
(72) Autor vynálezu JANSSENS FRANS, PUTTE, STOKBROECKX RAYMOND, TORREMANS JOSEPH, BEERSE, LUYCKX MARCEL, GEEL (Belgie)
(73) Majitel patentu JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., BEERSE (Belgie)

(54) Způsob přípravy N-heterocyklyl-4-piperidinaminů

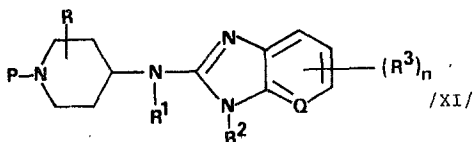
Způsob přípravy N-heterocyklyl-4-piperidinaminů obecného vzorce I



ve kterém mají substituenty R, R¹, R², R³, L¹, Q a n specifický význam, cyklodesulfurací sloučeniny obecného vzorce X



za vzniku sloučeniny obecného vzorce XI



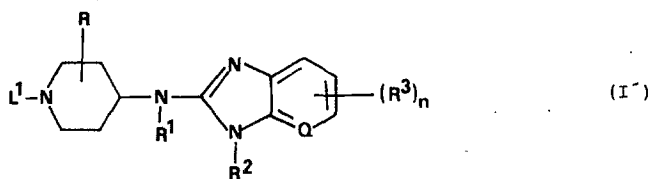
a v případě, kdy je to nutné, následuje aliminace uvedené ochranné skupiny P. Sloučeniny získané postupem podle uvedeného vynálezu jsou účinnými antihistaminovými činidly.

Vynález se týká způsobu přípravy nových N-heterocyklických 4-piperidinaminů, které projevují antihistaminové vlastnosti.

Pokud se týče dosavadního stavu techniky, jsou například v patentu Spojených států amerických č. 2 971 005 popisovány 2-(fenylmetylamino)benzimidazoly, které projevují lokální anestetické a antifibrilatorní vlastnosti, a v patentu Spojených států amerických č. 2 857 391 jsou uváděny různé 2-(aminometyl)menzimidazoly. Sloučeniny podle uvedeného vynálezu se ovšem odlišují od těchto uvedených sloučenin v podstatě povahou 4-piperidinylové skupiny, která je připojena na dusíkový atom v aminoskupině, a zcela neočekávatelnými antihistaminovými vlastnostmi.

Rovněž je z dosavadního stavu techniky znám 1-metyl-N-fenyl-N-fenylmetyl-4-piperidinamin, což je antihistaminová sloučenina, která je všeobecně označována jako Bamipin (viz například Merck index, 8. vydání 1968, str. 118). Sloučeniny podle uvedeného vynálezu jsou ovšem strukturně odlišné, neboť v každém případě neméně obsahují 1H-benzimidazol-2-yl nebo 3H-imidazo [4, 5, b]pyridin-2-yl, které jsou připojeny na dusíkový atom aminoskupiny.

Podstata způsobu přípravy N-heterocyklyl-4-piperidinaminů obecného vzorce I'



ve kterém znamená L¹ vodík, methoxykarbonylovou skupinu, ethoxykarbonylovou skupinu nebo fenylmethoxykarbonylovou skupinu,

R je vodík nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

R¹ je vodík, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, arylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, acetylová nebo formylová skupiny,

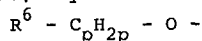
R² je vodík, alkylová skupiny obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, aryllová skupina, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, a mono- a di-arylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku,

R³ je atom halogenu, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, methoxyskupina nebo trifluormetylová skupina,

n je celé číslo od 0 až 2 včetně, a

Q je skupina CH nebo N,

přičemž termínem aryl, použitým ve shora uvedených substituentech, je fenylová skupina, substituovaná fenylová skupina, naftyllová skupina, thienylová skupina, halogenthienylová skupina, alkylthienylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, pyridinylová skupina, furanylová skupina a 1-alkylpyrrolylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, přičemž uvedenou substituovanou fenylovou skupinou se míní fenylový zbytek obsahující 1 až 3 substituenty, přičemž každý z těchto substituentů je nezávisle vybrán ze skupiny zahrnující halogen, hydroxyskupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluormetylovou skupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkylthioskupinu obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, alkylsulfonylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, alkylsulfonylalkylovou skupinu obsahující v alkylových částech 1 až 6 atomů uhlíku, fenylalkylsulfonylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, fenylsulfonylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, aminoskupinu, mono- a di-alkylaminovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, acetylovou skupinu nebo formylovou skupinu, zbytek obecného vzorce



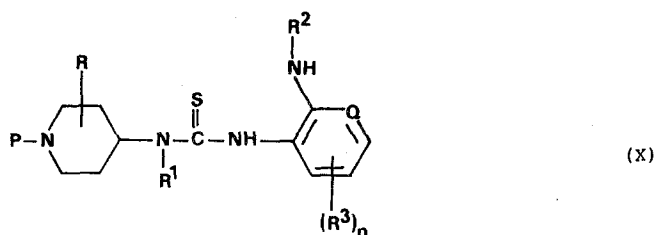
ve kterém znamená

p celé číslo od 1 do 6 včetně, a

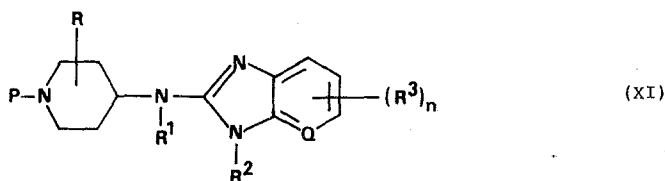
R^6 je vodík, aminoskupina, kyanoskupina, fenylová skupina, aminokarbonylová skupina, mono- a di-alkylaminokarbonylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, alkyloxykarbonylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, fenylmethoxykarbonylová skupina, 4-morfolinylkarbonylová skupina, 1-piperidinylkarbonylová skupina a 1-pyrrolidinylkarbonylová skupina, nižší alkenylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, a zbytek obecného vzorce



ve kterém je R^7 acetylová skupina, fenyلكarbonylová skupina, fenylalkylkarbonylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, methoxykarbonylová skupina, ethoxykarbonylová skupina, fenylmethoxykarbonylová skupina, aminokarbonylová skupina, fenylaminokarbonylová skupina, mono- a di-alkylaminokarbonylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, a fenyلكarbonylová skupina, přičemž uvedeným fenylem u substituentu R^7 může být fenylová skupina, případně substituovaná až třemi substituenty, přičemž každý z těchto substituentů je nezávisle vybrán ze skupiny zahrnující halogen, kyanoskupinu, nitroskupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, a methoxyskupinu, podle uvedeného vynálezu spočívá v tom, že se cyklodesulfuruje sloučenina obecného vzorce X



ve kterém mají R , R^1 , R^2 , R^3 , Q a n již shora uvedený význam, a P je methoxykarbonylová nebo ethoxykarbonylová skupina nebo fenylmethoxykarbonylová skupina, za vzniku sloučeniny obecného vzorce XI



ve kterém mají R , R^1 , R^2 , R^3 , Q , P a n již shora uvedený význam, popřípadě se provádí eliminace uvedeného substituentu P za vzniku sloučeniny obecného vzorce I', ve kterém je substituentem L^1 vodík, a substituenty R , R^1 , R^2 , R^3 , Q a n mají již shora uvedený význam, a v případě kdy je substituentem P výše uvedená methoxykarbonylová skupina nebo ethoxykarbonylová skupina, potom se tato skupina odstraní alkalickou nebo kyselou hydrolýzou, při které se použije například kyselina bromvodíková v roztoku ledové kyseliny octové, a v případě, kdy je uvedenou chránicí skupinou P fenylmethoxykarbonylová skupina, potom se tato skupina odstraní alkalickou nebo kyselou hydrolýzou nebo katalytickou hydrogenací, při které se použije vhodného katalyzátoru, jako je například paladium na dřevném uhlí.

Výhody uvedeného vynálezu vyplývají z toho, že se při tomto postupu připraví nové sloučeniny, které mají výborné antihistaminové vlastnosti.

V popisu uvedeného vynálezu se nižší alkylovou skupinou míní přímé nebo rozvětvené uhlovodíkové zbytky, které obsahují 1 až 6 atomů uhlíku, jako je například metylová skupina, etylová skupina, 1-metyletylová skupina, 1,1-dimetyletylová skupina, propylová skupina, 2-metylpropylová skupina, butylová skupina, pentylová skupina, hexylová skupina a podobné další skupiny.

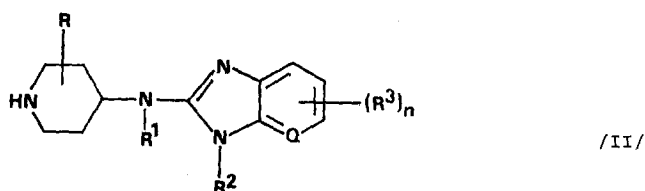
Termínem alkylová skupina, použitým při definování substituentu R^2 , se míní přímé nebo rozvětvené uhlovodíkové skupiny, které obsahují 1 až 10 atomů uhlíku, jako jsou například výše uvedené nižší alkylové skupiny a vyšší homology, jako heptylová skupina, oktylová skupina, nonylová skupina a decylová skupina.

Termínem nižší alkenylová skupina se míní přímé alkenylové zbytky, které obsahují 3 až 6 atomů uhlíku, přičemž nenasycená vazba je ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu umístěna na beta-poloze, ale může být rovněž umístěna na gama, delta nebo epsilon-poloze, jako je například 2-propenylová skupina, 2-butenylová skupina, 3-pentenylová skupina, 2-hexenylová skupina a podobné jiné skupiny.

Termínem cykloalkylová skupina se míní cyklická uhlovodíkové zbytky, které obsahují 3 až 6 atomů uhlíku, jako je například cyklopropylová skupina, cyklobutylová skupina, cyklopentylová skupina a cyklohexylová skupina.

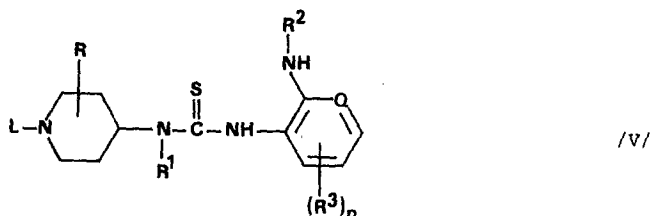
Termínem atom halogenu se obecně míní fluor, chlor, brom a jod.

Sloučeniny připravované postupem podle uvedeného vynálezu obecného vzorce I' mohou být obecně odvozeny od výchozích sloučení obecného vzorce II



ve kterém mají R , R^1 , R^2 , R^3 , n a Q již shora uvedený význam, přičemž příprava požadovaných sloučenin podle uvedeného vynálezu spočívá v zavedení požadovaného substituentu L' do piperidinového kruhu na atom dusíku.

Sloučeniny obecného vzorce I' podle uvedeného vynálezu mohou být obecně připraveny cyklodesulfurací vhodného thiomocovinového derivátu obecného vzorce V



ve kterém mají R , R^1 , R^2 , R^3 , Q , L a n již shora uvedený význam.

Uvedená cyklodesulfurační reakce může být provedena reakcí sloučeniny obecného vzorce V s vhodným alkylhalogenidem, ve výhodném provedení podle uvedeného vynálezu s jodmetanem, ve vhodném inertním reakčním organickém rozpouštědle, jako je například nižší alkanol, jako je metanol, etanol, 2-propanol, a podobně. Jinak řečeno, cyklodesulfurační reakce může být provedena reakcí sloučeniny obecného vzorce V s vhodným kovovým kysličníkem nebo solí ve vhodném rozpouštědle, přičemž je možno postupovat stejným způsobem, jako je uvedeno například ve Pharmazie, 31, 348 /1976/.

Sloučeniny obecného vzorce I' je možno například připravit reakcí sloučeniny obecného vzorce V s vhodným oxidem nebo solí dvojmočné rtuti nebo dvojmočné olova, jako je například oxid rtuťnatý, chlorid rtuťnatý, octan rtuťnatý, oxid olovnatý nebo octan olovnatý. V některých případech může být vhodný přísadavek malého množství síry do reakční směsi. Jako cyklodesulfuračních činidel je možno dokonce použít i methandiiminu, a zvláště N,N' -metantetrail-bis[cyklohexanaminu].

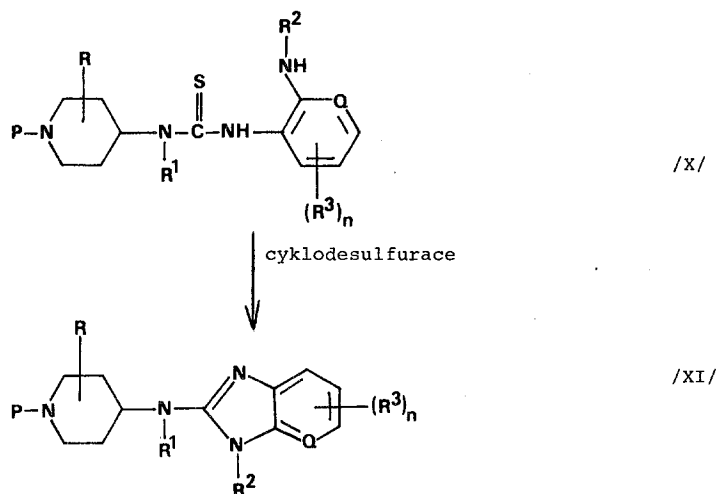
Vhodnými inertními reakčními rozpouštědly, která je možno použít pro tento postup, jsou sloučeniny: nižší alkanoly, jako například metanol, etanol, 2-propanol a podobně; halogenované uhlovodíky, jako například dichlormetan a trichlormetan; dále ethery, jako je například tetrahydrofuran, 2,2'-oxybispropan a podobně, a směsi těchto uvedených rozpouštědel.

Ve všech předchozích případech a v postupech přípravy, které budou následovat, mohou být reakční produkty izolovány z reakční směsi a v případě, že to je nutné, mohou být dále čištěny podle běžných postupů známých z dosavadního stavu techniky.

Sloučeniny podle uvedeného vynálezu obecného vzorce I mohou být převedeny na terapeuticky aktivní netoxické adiční soli s kyselinou zpracováním těchto sloučenin s vhodnou kyselinou, jako je například anorganická kyseliny, například kyselina halogenvodíková, jako je kyselina chlorovodíková, bromovodíková a podobně, nebo organická kyselina, jako je například kyselina octová, kyselina propanová, kyselina 2-hydroxyoctová, kyselina 2-hydroxypropanová, kyselina 2-oxopropanová, kyselina propandiová, kyselina butandiová, kyselina /Z/-2-butendiová, kyselina /E/-2-butendiová, kyselina 2-hydroxybutandiová, kyselina 2,3-dihydroxybutandiová, kyselina 2-hydroxy-1,2,3-propantrikarboxylová, kyselina benzoová, kyselina 3-fenyl-2-propanová, kyselina alfa-hydroxybenzenoctová, kyselina methansulfonová, kyselina 4-metylbenzensulfonová, kyselina cyklohexansulfamová, kyselina 2-hydroxybenzoová, kyselina 4-amino-2-hydroxybenzoová, a podobné jiné kyseliny.

Naopak je možno uvedenou sůl převést zpracováním s alkalickým činidlem na volnou bazickou formu.

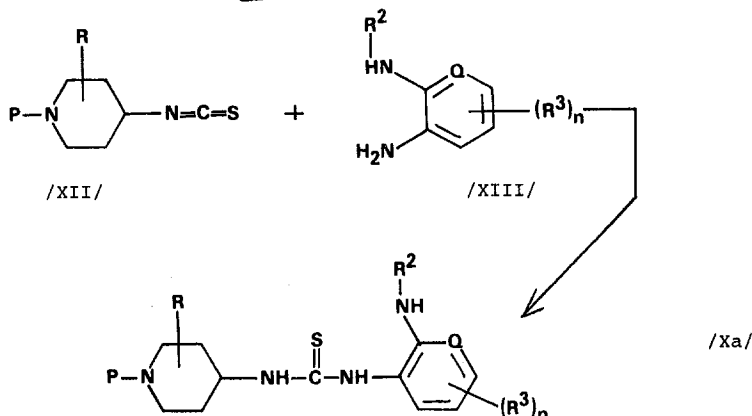
Výchozí sloučeniny obecného vzorce XI mohou být obecně připraveny z thiomocovinových derivátů obecného vzorce X, ve kterých R , R^1 , R^2 , R^3 a n mají již shora uvedený význam a P je vhodná chránicí skupina, jako je například nižší alkyloxykarbonylová skupina nebo fenylmethoxykarbonylová skupina, přičemž při tomto postupu se podrobí sloučenina obecného vzorce X cyklodesulfurační reakci za vzniku přechodného produktu obecného vzorce XI. Reakční schéma je následující:



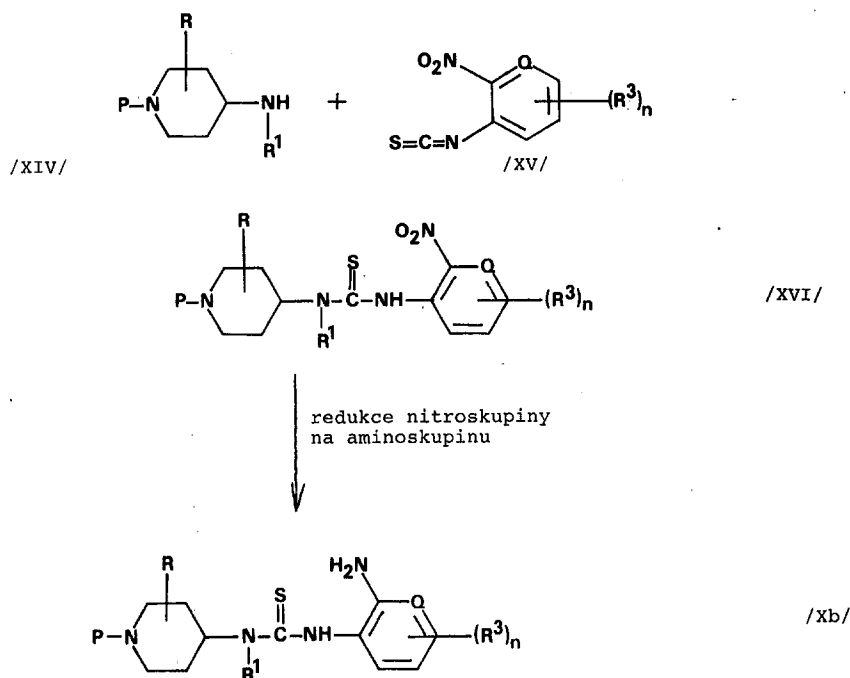
Uvedená cyklodesulfurace sloučeniny obecného vzorce X za účelem získání sloučenin obecného vzorce XI může být provedena obvyklým způsobem, například jako bylo uvedeno shora v souvislosti se sloučeninou obecného vzorce V. Při provádění tohoto postupu je možno dále odstranit chránicí skupinu P , což je možno opět provést běžně známými postupy. Například je možno uvést, že v případě, kdy je uvedenou skupinou nižší alkyloxykarbonylová skupina může být tato skupina odstraněna alkalickou nebo ve výhodném provedení kyselou hydrolyzou, přičemž se použije například kyselina bromovodíková v ledové kyselině octové, a v případě, kdy je uvedenou chránicí skupinou fenylmethoxykarbonylová skupina, může být tato skupina odstraněna hydrolyzou alkalickým činidlem nebo kyselinou nebo katalytickou hydrogenací, při které se použije vhodného katalyzátoru, jako je například paladium na dřevném uhlí.

Přechodné produkty obecného vzorce XI, ve kterých substituent R^2 je jiný než vodík, mohou být rovněž odvozeny od odpovídajících sloučenin obecného vzorce XI, ve kterých substituent R^2 představuje vodík, zavedením požadovaného substituentu R^2 běžně známým postupem pomocí obvyklých prostředků.

Thiomočoviny obecného vzorce X, ve kterých substituent R^1 představuje vodík, které jsou označovány jako Xa, mohou být připraveny reakcí vhodného 4-isothiokyanatopiperidinu obecného vzorce XII s vhodným benzendiaminem nebo pyridindiaminem obecného vzorce XIII, jako například jednoduchým mícháním reakčních složek ve vhodném organickém rozpouštědle, jako je například nižší alkanol, například metanol, etanol, 2-propanol a podobně.



Thiomočoviny obecného vzorce X, ve kterých substituent R^1 má stejný význam jako bylo shora uvedeno, a R^2 je vodík, označované obecným vzorcem Xb, mohou být připraveny reakcí vhodného 4-piperidinaminu obecného vzorce XIV s vhodným 1-isothiokyanáto-2-nitrobenzenem obecného vzorce XV, přičemž potom následuje redukce nitroskupiny takto získané sloučeniny obecného vzorce XVI běžně známými postupy redukce nitroskupiny na aminovou skupinu, jako je například reakce sloučeniny obecného vzorce XVI s vodíkem in situ nebo katalytickou hydrogenací při využití vhodného katalyzátoru jako je například paládium na dřevěném uhlí, platina na dřevěném uhlí a podobně, nebo v přítomnosti více než jednoho tohoto katalyzátoru.



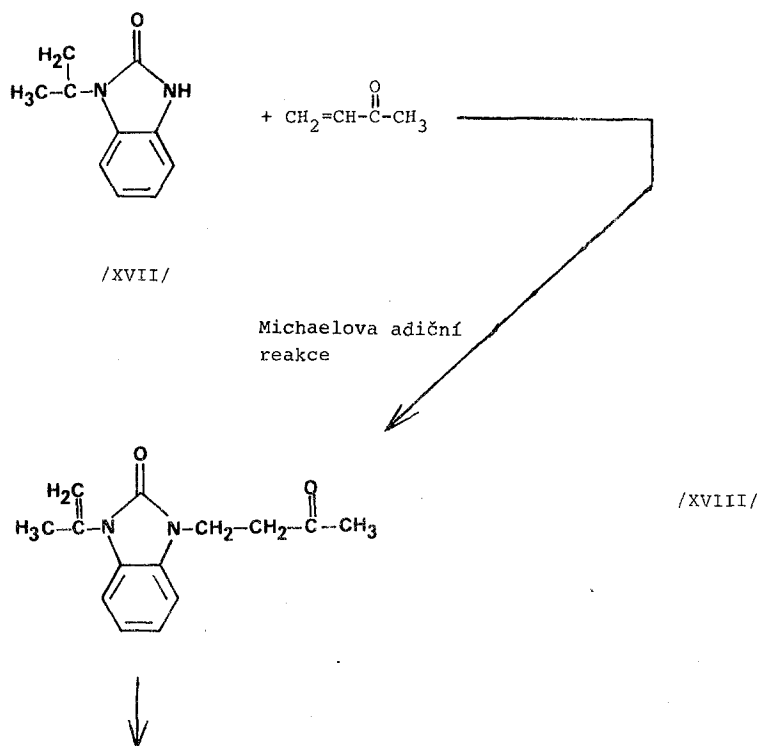
Sloučenina obecného vzorce XIV, která je zde prekurzorem, může být připravena běžnými postupy známými z dosavadního stavu techniky, jako je například redukční aminace odpovídajícího 4-piperidinonu. Uvedené 4-isothiokyanátopyperidiny obecného vzorce XII mohou být naopak připraveny z odpovídajících sloučenin obecného vzorce XIV, ve kterých znamená substituent R^1 vodík, podle standardních metod přípravy isothiokyanátů z přírodních aminů, jako je například reakce aminu se sirouhlíkem v alkalickém prostředí, přičemž potom následuje přidavek vhodného nižšího alkylkarbonochloridátu do reakční směsi.

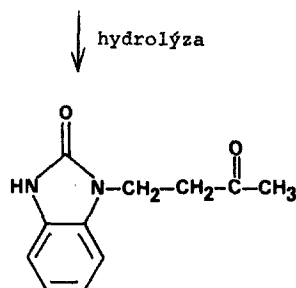
Výchozí sloučeniny obecného vzorce XII, ve kterém znamená substituent P nižší alkyloxy-karbonyl nebo fenylmethoxykarbonylovou skupinu, mohou být rovněž připraveny reakcí odpovídající výchozí sloučeniny obecného vzorce XII, ve kterém znamená substituent P fenylmetylelovou skupinu, s vhodným karbonochloridátem.

Výchozí sloučeniny obecného vzorce V mohou být připraveny použitím běžně známých postupů, jak již bylo uvedeno výše v případě thiomocovinových derivátů obecného vzorce X, vycházejí ovšem z vhodného 4-piperidinonu nebo 4-piperidinaminu, ve kterých je vždy přítomen L substituent na piperidinovém dusíku.

Základními výchozími sloučeninami ve všech uvedených postupech přípravy jsou běžně známé sloučeniny nebo sloučeniny, které mohou být připraveny běžnými postupy známými z dosavadního stavu techniky pro přípravu obdobných sloučenin.

Postup přípravy 4-(halogenalkyl)-2H-1,4-benzoxazin-3[4H]-onů, jako například N-substituční reakcí 2H-1,4-benzoxazin-3[4H]-onu dihalogen-nižší alkylovou skupinou, je popsán v belgickém patentu č. 859 415. Sloučeniny obecného vzorce XIX, tzn. 1,3-dihydro-1-/3-oxobutyl/-2H-benzimidazol-2-on, může být připravena tak, že se 1,3-dihydro-1-/1-metyletylenyl/-2H-benzimidazol-2-on, obecného vzorce XVII a 3-buten-2-on podrobí Michaelově adiční reakci v přítomnosti bazické sloučeniny, jako ne například N,N-dimetyletanamin a podobně, přičemž potom následuje hydrolýza takto vzniklého 1,3-dihydro-1-/1-metyletylenyl/-3-[3-oxobutyl]-2H-benzimidazol-2-onu obecného vzorce XIII.





Uvedené přechodné sloučeniny obecného vzorce XI jsou novými sloučeninami a z hlediska jejich použití jako výchozích látek při přípravě farmaceuticky aktivních sloučenin podle uvedeného vynálezu obecného vzorce I' tvoří nový znak postupu podle vynálezu.

Sloučeniny obecného vzorce I' podle uvedeného vynálezu a jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami jsou účinnými antihistaminovými činidly a z těchto důvodů mohou být použity při přípravě cenných léčiv pro léčení zvířat a lidí.

Uvedené antihistaminové vlastnosti sloučenin získaných postupem podle vynálezu obecného vzorce I' budou demonstrovány v následujícím testu.

Ochrana krys proti lethalitě navozené pomocí sloučeniny 48/80.

Z dosavadního stavu techniky je známa a popsána sloučenina 48/80, což je směs oligomerů získaných kondenzací p-methoxy-N-metyl-fenethylaminu a formaldehydu, přičemž bylo zjištěno, že tato sloučenina je účinným činidlem uvolňujícím histamin /viz Int. Arch. Alergy, 13, 336, 1958/. Ochrana před účinky této uvedené sloučeniny 48/80, která navozuje letální oběhový kolaps, se jeví jako jednoduchý způsob kvantitativního zhodnocení antihistaminové účinnosti dále uvedených testovaných sloučenin. Pro tento pokus bylo použito sameček krys druhu Wister, kteří vážily v rozmezí od 240 do 260 gramů. Tyto krysy byly nejdříve ponechány vyhladovění přes noc a potom byly přemístěny do větraných laboratoří /teplota $21 \pm 1^\circ\text{C}$ /, relativní vlhkost $65 \pm 5\%$.

Uvedené krysy byly potom ošetřeny subkutánně nebo orálně buďto testovanými sloučeninami nebo rozpouštědlem /roztok chloridu sodného o koncentraci 0,9 %. Jednu hodinu po tomto ošetření byla intravenózně vstříknuta sloučenina 48/80, čerstvě rozpuštěná ve vodě, o dávce 0,5 mg/kg /0,2 mililitry na 100 gramů tělesné hmotnosti/. Při provádění kontrolních testů, při kterých bylo vstříkováno ošetřeným zvířatům v počtu 250 kusů uvedené množství roztoku a poté standardní množství sloučeniny 48/80, bylo zjištěno, že po čtyřech hodinách zůstalo na živu z uvedeného počtu zvířat maximálně 2,8 %. Celkový počet zvířat, které přežily po čtyřhodinovém testu byl vzat jako kritérium účinnosti ochrany léčiva podle vynálezu.

Při provádění uvedených testů bylo zjištěno, že sloučeniny podle uvedeného vynálezu obecného vzorce I' a farmaceuticky přijatelné soli s kyselinami, jsou velmi účinnými prostředky, přičemž tyto sloučeniny projevovaly ochranu před účinky sloučeniny 48/80, způsobující lethality, u uvedených zvířat při dávkách orálních a subkutánních maximálně 2,5 mg/kg. U četného množství sloučenin podle uvedeného vynálezu bylo zjištěno, že jsou účinnými dokonce i při dávkách 0,16 mg/kg.

Z hlediska užitečné antihistaminové účinnosti mohou být sloučeniny připravované postupem podle vynálezu používány v různých farmaceutických formách pro účely podávání. Za účelem přípravy farmaceutických prostředků, obsahujících sloučeniny připravené postupem podle vynálezu, se účinné antihistaminové množství jednotlivé sloučeniny, v bazické formě nebo ve formě adiční soli s kyselinou jako účinné složky kombinuje ve směsi s farmaceuticky přijatelným nosičem, přičemž tento nosič může být v různých formách, což závisí na formě přípravku, který je určen k podávání. Tyto farmaceutické směsi jsou výhodně ve formě jednotkového dávkového množství po podávání orální, rektální nebo pro parenterální injekce. Například je možno

uvést, že v případě přípravy přípravků ve formě orálního dávkového množství je možno použít jakéhokoliv obvyklého farmaceutického media, jako je například voda, glykoly, oleje, alkoholy a podobně, v případě přípravy orálních kapalných prostředků, jako jsou suspenze, sirupy, elixíry a roztoky, nebo mohou být použity pevné nosičové látky, jako je například škrob, cukry, kaolin, maziva, pojiva, kypřící činidla a podobně, v případech přípravy prášků, pilulek, kapslí a tablet. Z hlediska snadnosti podávání představují tablety a kapsle nejvýhodnější formu pro orální dávkované množství, přičemž se v tomto případě obvykle používá pevných farmaceutických nosičových látek. Pro přípravu parenterálních prostředků obsahuje obvykle nosič sterilní vodu, přinejmenším ve formě převažujícího podílu, a kromě toho je možno použít další složky, například k podpoře rozpustnosti.

Roztoky pro injekce se například připraví tak, že nosičem je solný roztok, roztok glukózy nebo směs solného roztoku a roztoku glukózy. Rovněž mohou být připraveny suspenze pro injekce, přičemž v tomto případě mohou být použity vhodné kapalné nosiče, suspenzní činidla a podobně. Adiční sole s kyselinami, odvozené od sloučenin obecného vzorce I získané postupem podle uvedeného vynálezu, jsou pro svoji rozpustnost ve vodě vzhledem k bazické formě uvedených sloučenin vhodnější pro přípravu vodných přípravků.

Z hlediska snadnosti podávání a stejnoměrnosti dávkování je zvláště výhodné připravit výše uvedené farmaceutické prostředky v dávkové jednotkové formě. Jednotková dávková forma použitá v tomto popisu a v příkladech provedení znamená samostatnou dávku vhodnou pro stejnoměrné dávkování, přičemž každá jednotka obsahuje předem stanovené množství účinné složky, která poskytne požadovaný terapeutický účinek ve spojení s požadovaným farmaceutickým nosičem. Jako příklad těchto jednotkových dávkových forem je možno uvést tablety /včetně náplňových nebo povlečených tablet/, kapsle, pilulky, práškové balení, oplatky, vstříkovatelné roztoky nebo suspenze, malé lžičky nebo velké lžičky, a podobně, a rovněž je možno použít kombinace jednotlivých uvedených dávek.

V následujícím jsou uvedeny příklady provedení, které blíže ilustrují postup podle uvedeného vynálezu, aniž by jej jakýmkoliv způsobem omezovaly. Pokud nebude uvedeno jinak, jsou všechny díly hmotnostní.

P ř í k l a d 1

Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se směs složená ze 102 dílů 4-oxo-1-piperidin-karboxylátu etylnatého, 50 dílů methanaminu a 400 dílů metanolu hydrogenuje při normálním tlaku a při teplotě místnosti v přítomnosti 5 dílů paladia na dřevěném uhlí s obsahem katalyzátoru 10 %. Poté co se spotřebuje vypočtené množství vodíku, se katalyzátor odfiltruje přes Hyflo-papír a získaný filtrát se odpaří, přičemž se získá 111 dílů 4-/metylamino-/1-piperidinkarboxylátu etylnatého, ve formě zbytku.

V dalším postupu se k míchané a ochlazené směsi složené ze 4 dílů hydroxidu sodného v 60 dílech vody, přidá postupně 7,9 dílů sirouhlíku a 17,2 dílů 4-amino-1-piperidin-karboxylátu etylnatého při teplotě pohybující se pod 10 °C. V míchání se potom pokračuje po dobu 30 minut při výše uvedené teplotě. Potom se po kapkách přidá k takto získané směsi 10,9 dílů karbonochloridátu etylnatého, nastane exothermická reakce a teplota se zvýší na asi 35 °C. Po dokončení reakce se v míchání pokračuje po dobu 2 hodin při teplotě 60 °C.

Získaná reakční směs se potom ochladí a takto připravený produkt se extrahuje metylbenzenem. Získaný extrakt se usuší, potom se zfiltruje a odpaří. Výsledkem tohoto postupu je 22 dílů /100 %/ 4-isothiokyanato-1-piperidinkarboxylátu etylnatého ve formě zbytku.

Opakováním postupu podle uvedeného druhého stupně, přičemž se vychází z vhodného aminu, je možno připravit rovněž následující sloučeniny:

4-isothiokyanato-1-/fenylmetyl/piperidin, a

1-[4,4-bis(4-fluorfenyl)butyl]-4-izothiokyanatopiperidin, o teplotě tání 92 °C.

P ř í k l a d 2

Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se k míchanému roztoku, který je složen ze 28,4 dílů 4-isothiokyanato-1-fenylmetyl/piperidinu ve 315 dílech metylbenzenu, přidá po kapkách 41 dílů /fenylmetyl/karbonochloridátu při teplotě okolí. Po dokončení tohoto přidávání se celková směs zahřeje na teplotu zpětného chladiče a v míchání se pokračuje přes noc při teplotě zpětného chladiče. V dalším postupu se reakční směs ochladí a roz-pouštědlo se odpaří. Takto získaný zbytek se čistí pomocí sloupcové chromatografie přes silikagel, přičemž jako elučního činidla se použije trichlormetanu. Čistá frakce se oddělí a eluční činidlo se odpaří, přičemž výsledkem tohoto postupu je 32 dílů /97 %/ 4-isothiokyanato-1-piperidinkarboxylátu fenylmetylnatého, který se získá jako zbytek.

P ř í k l a d 3

Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se směs skládající se z 9,7 dílů 4-fluorbenzen-metanaminu ve formě hydrochloridu, 9,4 dílu 2-chlor-3-nitropyridinu, 10,6 dílu uhlíčitanu sodného, 0,1 dílu jodidu draselného a 90 dílů N,N-dimetylformamidu, míchá po dobu 1 hodiny při teplotě 90 °C. Takto získaná směs se ochladí a nalije se do vody. Vysrážený produkt se zfiltruje a potom se ponechá vykristalovat z 2-propanolu. Výsledkem tohoto postupu je 10,5 dílu /71 %/ N-/4-fluorfenylmetyl/-3-nitro-2-pyridinaminu o teplotě tání 76 °C.

V dalším postupu se směs, skládající se z 10,5 N-/4-fluorfenylmetyl/-3-nitro-2-pyridin-aminu a 200 dílů metanolu, hydrogenuje při normálním tlaku a při teplotě okolí pomocí 2 dílů Raneyova niklového katalyzátoru. Poté co se spotřebuje vypočtené množství vodíku se katalyzátor odfiltruje a získaný filtrát se odpaří. Výsledkem tohoto postupu je 9,3 dílů /100 %/ N²-/4-fluorfenylmetyl/-2,3-pyridindiaminu ve formě zbytku.

Použitím stejného postupu jako bylo uvedeno shora a použitím ekvivalentního množství vhodných výchozích materiálů je možno takto připravit rovněž následující sloučeniny: N¹-/fenylmetyl/-4-[trifluormetyl]-1,2-benzendiamin, a 4-chlor-N¹-/4-fluorfenylmetyl/-1,2-benzendiamin.

P ř í k l a d 4

Podle tohoto příkladu se postupuje tak, že se směs skládající se ze 34,8 dílu 1,3-dihydro-1/1-metyletenyl/-2H-benzimidazol-2-onu, 28 dílů 3-buten-2-onu, 20,2 dílu N,N-dietyletanaminu a 270 dílů tetrahydrofuranu, míchá a zahřívá pod zpětným chladičem po dobu přes víkend. Získaná reakční směs se potom odpaří. Výsledkem tohoto postupu je 48,8 dílů /100 %/ 1,3-dihydro-1/1-metyletenyl/-3/3-oxobutyl/-2H-benzimidazol-2-onu ve formě zbytku.

V dalším postupu podle tohoto příkladu se směs, skládající se ze 48,8 dílu 1,3-dihydro-1/1-metyletenyl/-3-[3-oxobutyl]-2H-benzimidazol-2-onu, 12 dílů 2-propanolu, nasytí plynným chlorovodíkem a 240 díly 2-propanolu a potom se směs míchá po dobu 3 hodin při teplotě okolí. Tímto postupem se vysráží produkt, který se odfiltruje, potom se promyje 2,2'-oxybispropanem a usuší se. Výsledkem tohoto postupu je 30 dílů /73,4 %/ 1,3-dihydro-1/3-oxobutyl/-2H-benzimidazol-2-onu.

P ř í k l a d 5

V tomto příkladu se postupuje tak, že se k míchané směsi, skládající se z 9 dílů 2H-1,4-benzoxazin-3-/4H/-onu, 0,9 dílů N,N-trietylbenzenmethanaminiumchloridu, 9 dílů hydroxidu sodného o koncentraci 50 % a 24 dílů vody, přidá 10,4 dílu 1-brom-3-chlorpropanu při teplotě 30 °C. Takto připravená směs se potom zahřeje na teplotu 90 °C a v míchání se pokračuje po dobu 3 hodin při výše uvedené teplotě. Takto získaná reakční směs se ochladí na teplotu asi 70 °C, potom se k ní přidá metylbenzen a takto získaná směs se míchá přes noc při teplotě okolí.

Tímto postupem vznikne organická fáze, která se oddělí, usuší, zfiltruje a odpaří. Výsledkem tohoto postupu je 10 dílů 4-/3-chlorpropyl/-2H-1,4-benzoxazin-3/4H/-onu, ve formě zbytku.

P ř í k l a d 6

Podle tohoto příkladu provedení se postupuje tak, že se směs, skládající se z 10,6 dílů 4-isothiokyanáto-1-piperidinkarboxylátu etylnatého, 11,6 dílu 4-chlor-N¹-/fenylmetyl/-1,2-benzendiaminu a 90 dílů tetrahydrofuranu, míchá přes noc při teplotě okolí. Takto získaná reakční směs se potom odpaří. Výsledkem tohoto postupu je 21 dílů /100 %/ 4-[[[5-chlor-2-[/fenylmetyl/amino]fenyl] amino] thioxometyl] amino]-1-piperidinkarboxylátu etylnatého, přičemž teplota tání takto získaného produktu činí 162 °C.

P ř í k l a d 7

V postupu podle tohoto příkladu se postupuje tak, že se použije stejného postupu jako v příkladu 6 s tím rozdílem, že se použije ekvivalentního množství vhodného výchozího materiálu a výsledkem tohoto postupu jsou v jednotlivých případech následující sloučeniny:

- 4-{ [2-amino-5-chlofenyl/aminothioxometyl]amino } -1-piperidinkarboxylát etylnatý, přičemž teplota tání tohoto produktu je 162,2 °C,
- 4-{ [2-aminofenyl/aminothioxometyl/amino] } -1-piperidinkarboxylát etylnatý ve formě zbytku,
- 4-{ [2-amino-5-metylfenyl/aminothioxometyl]amino } -1-piperidinkarboxylát etylnatý ve formě zbytku,
- 4-[[[2-[/fenylmetyl/amino]-3-piperidinyl] amino]thioxometyl] amino]-1-piperidinkarboxylát etylnatý, přičemž teplota tání tohoto produktu je 146,7 °C,
- 4-[[[2-[/fenylmetyl/amino]-5-/trifluormetyl/fenyl] -amino] thioxometyl]amino]-1-piperidinkarboxylát etylnatý ve formě zbytku,
- 4-[[[2-amino-4-fluorfenyl/amino]thioxometyl] amino] -1-piperidinkarboxylát etylnatý ve formě zbytku,
- 4-[[[5-chlor-2-[/4-fluorfenylmetyl/amino]fenyl] -amino]thioxometyl] amino]-1-piperidinkarboxylát etylnatý ve formě zbytku,
- 4-[[[2-[/4-fluorfenylmetyl/amino]-3-pyridinylamino] thioxometyl]amino]-1-piperidinkarboxylát etylnatý,
- N-/2-nitrofenyl-N'-[1-/2-fenyletyl/-4-piperidinyl]-N'-/fenylmetyl/thiomočovina, o teplotě tání 151,1 °C,
- N-{1-[4,4-bis/4-fluorfenyl/butyl]-4-piperidinyl} -N'-fenylthiomočovina, přičemž teplota tání tohoto produktu je 90 °C,
- 4-[[[2-amino-3-pyridinyl/amino]thioxometyl] amino]-1-piperidinkarboxylát etylnatý, přičemž teplota tání tohoto produktu je 176,9 °C,
- 4-[[[2-fenylamino/fenyl]aminothioxometyl] -amino]-1-piperidinkarboxylát, přičemž teplota tání tohoto produktu je 154,2 °C, a
- 4-[[[2-/4-fluorfenylamino/fenyl]amino] thioxometyl]amino]-1-piperidinkarboxylát etylnatý ve formě zbytku.

P ř í k l a d 8

Podle tohoto provedení se postupuje tak, že se směs skládající se z 21,6 dílů 1-isothiokyanato-2-nitrobenzenu a 45 dílů tetrahydrofuranu, míchá dokud se nerozpustí všechny pevný materiál. Potom se k takto získanému roztoku přidá 29,5 dílů N-/1-metyletyl/-1-[2-fenyletyl]-4-piperidinaminu a 160 dílů etanolu a takto vzniklá směs se míchá přes noc při teplotě okolí. Takto získaná reakční směs se odpaří a vzniklý zbytek se krystalizuje z 2-propanolu. Produkt získaný tímto shora uvedeným postupem se odfiltruje a usuší. Výsledkem postupu podle tohoto příkladu provedení je 43 dílů /84 %/ N-/1-metyletyl/-N'-[2-nitrofenyl]-N-[1-/2-fenyletyl/-4-piperidinyl]thiomočoviny, přičemž teplota tání tohoto produktu činí 100,6 °C.

P ř í k l a d 9

Při provádění postupu podle tohoto příkladu se postupuje stejným způsobem jako v postupu podle příkladu 8, přičemž výsledkem tohoto postupu jsou následující thiomočoviny deriváty, které se připraví reakcí vhodného 4-piperidinaminu s vhodným 1-isothiokyanato-2-nitrobenzenem:

4-[metyl-{ [2-nitrofenyl/amino]thioxometyl } amino]-1-piperidinkarboxylát etylnatý,

4-{ butyl[2-nitrofenyl/aminothioxometyl]amino }-1-piperidinkarboxylát etylnatý ve formě zbytku,

N-etyl-N'-/2-nitrofenyl/-N-[1-/2-fenyletyl/-4-piperidinyl]thiomočovina,

N-/2-nitrofenyl/-N'-[1-/2-fenyletyl/-4-piperidinyl]-N'-propylthiomočovina, přičemž přičemž teplota tání tohoto produktu je 90,3 °C,

N-cyklopropyl-N'-/2-nitrofenyl/-N-[1-/2-fenyletyl/-4-piperidinyl]thiomočovina, přičemž teplota tání tohoto produktu je 150,1 °C, a

cis + trans 3-metyl-4-{ [2-nitrofenyl/amino]thioxometyl } amino]-1-piperidinkarboxylát metylnatý, přičemž teplota tání tohoto produktu je 157,5 °C.

P ř í k l a d 10

Podle tohoto příkladu provedení se postupuje tak, že se směs, skládající se ze 43 dílů N-/1-metyletyl/-N'-[2-nitrofenyl]-N-[1-/2-fenyletyl/-4-piperidinyl]thiomočoviny a 800 dílů metanolu, nasatí amoniakem a potom se tato směs hydrogenuje při normálním tlaku a při teplotě okolí za přítomnosti 6 dílů paladia na aktivním uhlí o koncentraci 10 % a 6 dílů platiny na dřevěném uhlí o koncentraci 5 %, jako katalyzátoru. Přitom se ponechá proběhnout hydrogenační reakce dokud se nespoteřebuje všechny vodík, předem vypočtený pro tuto reakci, a katalyzátor se odfiltruje přes Hyflo-papír a takto získaný filtrát se odpaří. Výsledkem tohoto postupu je 39 dílů /100 %/ N-/2-aminofenyl/-N'-[1-metyletyl]-N'-[1-/2-fenyletyl/-4-piperidinyl]thiomočoviny ve formě zbytku.

P ř í k l a d 11

V provedení podle tohoto příkladu se postupuje stejným způsobem jako v příkladu 10, přičemž se použije ekvivalentního množství vhodné nitrosloučeniny jako výchozího materiálu, a výsledkem jsou následující sloučeniny:

4-{ [2-aminofenyl/amino]thioxometyl } metylamino]-1-piperidinkarboxylát etylnatý,

4-{ [2-aminofenyl/aminothioxometyl]-butylamino }-1-piperidinkarboxylát etylnatý,

N-/2-aminofenyl/-N'-[1-/2-fenyletyl/-4-piperidinyl]thiomočovina,

N-/2-aminofenyl/-N'-[1-/2-fenyletyl/-4-piperidiny]l]-N'-propylthiomočovina,

N-/2-aminofenyl/-N'-cyklopropyl-N'-[1-/2-fenyletyl/-4-piperidiny]l]thiomočovina,

4- { [2-aminofenyl/amino]thioxometylamino } -3-metyl-1-piperidinkarboxylát metylnatý,

N-/2-aminofenyl/-N'-[1-/2-fenyletyl/-4-piperidiny]l]-N'-/fenylmetyl/močovina, ve formě zbytku.

P ř í k l a d 12

Podle tohoto příkladu se postupuje tak, že se směs, skládající se ze 23 dílů 4-[2-[4-fluorfenylmetyl/amino]-3-pyridinylamino] thioxometylamino]-1-piperidinkarboxylátu fenylmetylnatého, 17 dílů kysličníku rtuti, 0,1 dílu síry a 450 dílů tetrahydrofuranu, míchá a zahřívá pod zpěrným chladičem po dobu 1 hodiny. Potom se takto získaná reakční směs zfiltruje přes Hyflo-papír a takto získaný filtrát se odpaří. Tímto shora uvedeným postupem se získá zbytek, který se ponechá krystalovat ze směsi 4-metyl-2-pentanonu a 2,2'-oxybis-propanu. Takto získaný produkt se odfiltruje a usuší. Výsledkem provedení postupu podle tohoto příkladu je 20 dílů /93 %/ 4-[3-/4-fluorfenylmetyl/-3H-imidazo[4,5,b]pyridin-2-ylamino]-1-piperidinkarboxylátu fenylmetylnatého, přičemž teplota tání tohoto produktu je 130 °C.

P ř í k l a d 13

V provedení podle tohoto příkladu se postupuje stejným způsobem jako je uvedeno v příkladu 12, přičemž se použije ekvivalentního množství výchozích sloučenin a výsledkem tohoto postupu jsou následující produkty:

4-[1H-benzimidazol-2-yl/metylamino]-1-piperidinkarboxylát etylnatý,

4-[1H-benzimidazol-2-yl/butylamino]-1-piperidinkarboxylát etylnatý, přičemž teplota tání tohoto produktu je 225,9 °C,

4-[1-/fenylmetyl/-5-/trifluormetyl/+1H-benzimidazol-2-yl-amino]-1-piperidinkarboxylát etylnatý o teplotě tání 200 °C,

4-/5-fluor-1H-benzimidazol-2-yl-amino/-1-piperidinkarboxylát etylnatý, o teplotě tání 227,5 °C,

4-[5-chlor-1-/fenylmetyl-1-1H-benzimidazol-2-yl-amino]-1-piperidinkarboxylát etylnatý, o teplotě tání 211,9 °C,

4-[3-/fenylmetyl/-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylamino]-1-piperidinkarboxylát etylnatý o teplotě tání 148,6 °C,

4-[5-chlor-1-/4-fluorfenylmetyl/-1H-benzimidazol-2-yl-amino]-1-piperidinkarboxylát etylnatý, o teplotě tání 215,8 °C,

4-/1H-benzimidazol-2-ylamino/-3-metyl-1-piperidinkarboxylát metylnatý, o teplotě tání 155 °C,

4-[3-/4-fluorfenylmetyl/-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl-amino]-1-piperidinkarboxylát etylnatý, o teplotě tání 134,4 °C,

4-[3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl/amino]-1-piperidinkarboxylát etylnatý, o teplotě tání 216,1 °C,

4-/1-fenyl-1H-benzimidazol-2-yl-amino/-1-piperidinkarboxylát etylnatý, o teplotě tání 137 °C, a

4-[1-/4-fluorfenyl/-1H-benzimidazol-2-yl-amino]-1-piperidinkarboxylát etylnatý, o teplotě tání 153 °C.

P ř í k l a d 14

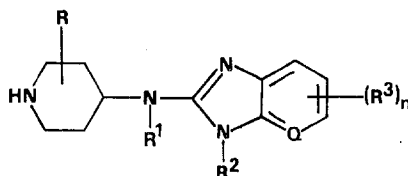
Podle tohoto příkladu se postupuje tak, že se směs, skládající se ze 28 dílů 4-{[2-amino fenyl/aminothioxometyl]-amino}-1-piperidinkarboxylátu etylnatého, 112 dílů jedmetanu a 240 dílů etanolu, míchá a zahřívá pod zpěrným chladičem po dobu 8 hodin. Potom se takto získaná reakční směs odpaří a získaný zbytek se vloží do vody. Tato směs se potom zalkalizuje přidávkem hydroxidu amonného a získaný produkt se extrahuje dichlormetanem. Tímto způsobem se získá extrakt, který se suší, zfiltruje se odpaří. Vzniklý zbytek se krystaluje ze směsi 2-propanolu a 2,2'-oxobispropanu. Produkt získaný shora uvedeným postupem se zfiltruje a usuší. Výsledkem tohoto postupu je 7 dílů /28 %/ 4-/1H-benzimidazol-2-ylamino/-1-piperidinkarboxylátu etylnatého.

Použitím stejného postupu, přičemž se použije ekvivalentních množství vhodných výchozích látek, je možno připravit následující sloučeniny:

4-/5-chlor-1H-benzimidazol-2-yl-amino/-1-piperidinkarboxylát etylnatý, o teplotě tání 234,1 °C,

4-/5-metyl-1H-benzimidazol-2-yl-amino/-1-piperidinkarboxylát etylnatý.

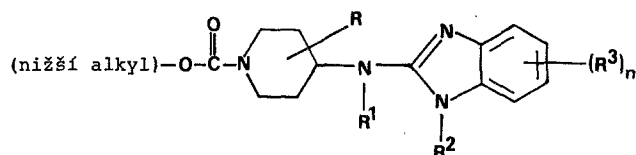
Stejným postupem jako je postup podle příkladu 12 je možno připravit rovněž následující sloučeniny:



R	R ¹	R ²	(R ³) _n	Q	Bazická forma nebo sůl	Teplota tání
H	H	H	5-Cl	CH	2HBr	-
H	H	H	H	CH	2HBr	-
H	H	CH ₃	5(6)-CH ₃	CH	2HBr	-
H	H	H	5-CH ₃	CH	2HBr	-
H	H	CH ₃	H	CH	2HBr	-
H	H	C ₂ H ₅	H	CH	2HBr.1/2 H ₂ O	334 až 338 °C
H	H	nC ₃ H ₇	H	CH	2HBr	-
H	H	C ₆ H ₅ -CH ₂	H	CH	2HBr	-
H	H	nC ₅ H ₁₁	H	CH	báze	-
H	H	nC ₇ H ₁₅	H	CH	báze	-
H	H	nC ₄ H ₉	H	CH	báze	-
H	H	nC ₆ H ₁₃	H	CH	báze	-
H	H		H	CH	báze	-
H	H	iC ₃ H ₇	H	CH	báze	-
H	CH ₃	H	H	CH	2HBr . H ₂ O	-
H	H	2-Cl-C ₆ H ₄ -CH ₂	H	CH	báze	-
H	H	4-Cl-C ₆ H ₄ -CH ₂	H	CH	2HBr . H ₂ O	-
H	H	4-Br-C ₆ H ₄ -CH ₂	H	CH	2HBr . H ₂ O	> 300 °C

T a b u l k a pokračování

R	R ¹	R ²	(R ³) _n	Q	Bazická forma nebo sůl	Teplota tání
H	H	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₂	H	CH	2HBr	-
H	H	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	H	CH	2HBr	-
H	nC ₄ H ₉	H	H	CH	2HBr · H ₂ O	223,5 °C
H	H	2-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	H	CH	2HBr	-
H	H	C ₆ H ₅ -CH ₂	5-CF ₃	CH	2HBr	-
H	H	C ₆ H ₅ -CH ₂	5-Cl	CH	2HBr	>260 °C
H	H	C ₆ H ₅ -CH ₂	H	N	2HCl · H ₂ O	298,4 °C
H	H	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	5-Cl	CN	2HBr	>260 °C
H	H	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	5(6)-CH ₃	CN	2HBr	-
H	H	C ₆ H ₅ -CH ₂	5(6)-CH ₃	CH	2HBr	-
H	H	C ₆ H ₅ -CH ₂	5(6)-F	CH	2HBr	260 °C
3-CH ₃	H	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	H	CH	2HBr	-
3-CH ₃	H	C ₆ H ₅ -CH ₂	H	CH	2HBr · H ₂ O	>250,6 °C (cis + trans izomer)
H	H	C ₆ H ₅	H	CH	2HBr · H ₂ O	>300 °C
H	H	4-F-C ₆ H ₄	H	CH	2HBr	>300 °C
H	H	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -CH ₂	H	CH	2HBr	-
H	H	4-F-2-CH ₃ -C ₆ H ₃ -CH ₂	H	CH	2HBr	-



Nižší alkyl	R	R ¹	R ²	(R ³) _n	Teplota tání
C ₂ H ₅	H	H	CH ₃	H	166,2 °C
C ₂ H ₅	H	H	CH ₃	5(6)-CH ₃	142,4 °C
C ₂ H ₅	H	H	C ₂ H ₅	H	-
C ₂ H ₅	H	H	nC ₃ H ₇	H	-
C ₂ H ₅	H	H	i . C ₃ H ₇	H	-
C ₂ H ₅	H	H	n . C ₄ H ₉	H	-
C ₂ H ₅	H	H	n . C ₅ H ₁₁	H	-
C ₂ H ₅	H	H	n . C ₆ H ₁₃	H	-
C ₂ H ₅	H	H	n . C ₇ H ₁₅	H	-
C ₂ H ₅	H	H		H	-
C ₂ H ₅	H	H	4-Br-C ₆ H ₄ -CH ₂	H	-
C ₂ H ₅	H	H	C ₆ H ₅ -CH ₂	5(6)-CH ₃	179,7 °C
C ₂ H ₅	H	H	C ₆ H ₅ -CH ₂	H	-
C ₂ H ₅	H	H	2-Cl-C ₆ H ₄ -CH ₂	H	213,1 °C
C ₂ H ₅	H	H	4-Cl-C ₆ H ₄ -CH ₂	H	202,2 °C
C ₂ H ₅	H	H	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₂	H	177,5 °C
C ₂ H ₅	H	H	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	H	-
C ₂ H ₅	H	H	2-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	H	176,3 °C
C ₂ H ₅	H	H	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	5(6)-CH ₃	173,1 °C
C ₂ H ₅	H	H	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	5(6)-F	182,9 °C
C ₂ H ₅	H	H	C ₆ H ₅ -CH ₂	5(6)-F	184,4 °C

T a b u l k a pokračování

Nižší alkyl	R	R ¹	R ²	(R ³) _n	Teplota tání
CH ₃	CH ₃	H	C ₆ H ₅ -CH ₂	H	191,3 °C (cis + + trans izomer)
C ₂ H ₅	H	H	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -CH ₂	H	-
C ₂ H ₅	H	CH ₃	C ₆ H ₅ -CH ₂	H	258,2 °C (HCl sůl)
C ₂ H ₅	H	H	4-F-2-CH ₃ -C ₆ H ₃ -CH ₃	H	-

Podobným způsobem je rovněž možno připravit následující sloučeniny:

4-[1-(4-fluorfenylmetyl)-1H-benzimidazol-2-ylamino]-3-metyl-1-piperidinkarboxylát metylnatý, teplota tání 172,8 °C,

dihydrobromid 5(6)-fluor-1-/4-fluorfenylmetyl/N-(4-piperidiny)l-1H-benzimidazol-2-aminu, teplota tání 285,6 °C,

dihydrochloridmonohydrát 3-(4-fluorfenylmetyl)-N-(4-piperidiny)l-3H-imidazo[4,5,-b]pyridin-2-aminu, teplota tání 269,7 °C,

4-[1-(2-fenyletyl)-1H-benzimidazol-2-ylamino]-1-piperidinkarboxylátmonohydrát etylnatý, teplota tání 71,2 °C,

1-(2-fenyletyl)-N-(4-piperidiny)l-1H-benzimidazol-2-amin, teplota tání 181,8 °C,

4-[1-[2-(4-fluorfenyl)etyl]-1H-benzimidazol-2-ylamino]-1-piperidinkarboxylát, etylnatý teplota tání 110,2 °C,

4-[1-[3-(3-fluorfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-ylamino]-1-piperidinkarboxylát etylnatý, teplota tání 184,6 °C,

1-[3-(3-fluorfenyl)metyl]-N-(4-piperidiny)l-1H-benzimidazol-2-amin, teplota tání 218,4 °C,

4-[(5-methoxy-1H-benzimidazol-2-yl)amino]-1-piperidinkarboxylát etylnatý,

4-[1-[4-(4-fluorfenyl)metyl]-5(6)-methoxy-1H-benzimidazol-2-yl]-amino]-1-piperidinkarboxylát etylnatý, teplota tání 169,8 °C,

4-[1-(2-pyridiny)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinkarboxylát etylnatý, teplota tání 161,5 °C,

N-(4-piperidiny)l-1-(2-pyridiny)metyl)-1H-benzimidazol-2-amintrihydrobromid, teplota tání 295,9 °C,

4-[1-(3-pyridiny)metyl)-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinkarboxylát etylnatý teplota tání 191,4 °C,

N-(4-piperidiny)l-1-(3-pyridiny)metyl)-1H-benzimidazol-2-amintrihydrobromid, teplota tání 260 °C,

4-[1-(2-furany)metyl)-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinkarboxylát etylnatý, teplota tání 135,8 °C,

1-(2-furany)metyl)-N-(4-piperidiny)l-1H-benzimidazol-2-amin, teplota tání 260 °C,

- 1-[(4-fluorfenyl)metyl]-N-(4-piperidiny1)-1H-benzimidazol-2-amin, teplota tání 215,5 °C,
- 4-[[3-(2-pyridinylmetyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]amino]-1-piperidinkarboxylát etylnatý, teplota tání 141,3 °C,
- N-(4-piperidiny1)-3-(2-pyridinylmetyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-amin trihydrobromid, teplota tání 265,5 °C,
- 4-[(5,6-difluor-1H-benzimidazol-2-yl)amino]-1-piperidinkarboxylát etylnatý, teplota tání 234,9 °C,
- 4-[[5,6-difluor-1-(4-fluorfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinkarboxylát etylnatý, teplota tání 182,3 °C,
- 4-[[3-(2-furanylmetyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]amino]-1-piperidinkarboxylát etylnatý, teplota tání 149,2 °C,
- 3-(2-furanylmetyl)-N-(4-piperidiny1)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-amin, teplota tání 159,0 °C,
- 5,6-difluor-1-[(4-fluorfenylmetyl)-N-(4-piperidiny1)-1H-benzimidazol-2-amin dihydrobromid, teplota tání 210,6 °C,
- 4-[[1-[(4-fluorfenyl)metyl]-5-methoxy-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinkarboxylát etylnatý,
- 4-[[1-(2-thienylmetyl)-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinkarboxylát etylnatý, teplota tání 142,7 °C,
- N-(4-piperidiny1)-1-(2-thienylmetyl)-1H-benzimidazol-2-amin,
- 4-[[1-[(4-fluorfenyl)metyl]-6-methoxy-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinkarboxylát etylnatý,
- 4-[[1-(3-furanylmetyl)-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinkarboxylát etylnatý, teplota tání 150,7 °C,
- 1-(3-furanylmetyl)-N-(4-piperidiny1)-1H-benzimidazol-2-amin,
- 4-[[3-(2-thienylmetyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl]amino]-1-piperidinkarboxylát etylnatý, jako zbytek,
- N-(4-piperidiny1)-3-(2-thienylmetyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-amin, teplota tání v rozmezí 189,6 až 193,5 °C,
- 4-[[1-[(4-methoxyfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinkarboxylát etylnatý, teplota tání 157,1 °C,
- 1-[(4-methoxyfenyl)metyl]-N-(4-piperidiny1)-1H-benzimidazol-2-amin, teplota tání 178,1 °C,
- 1-[(4-fluorfenyl)metyl]-5-methoxy-N-(4-piperidiny1)-1H-benzimidazol-2-amin,
- 4-[[1-[(4-fluorfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]methylamino]-1-piperidinkarboxylát etylnatý, jako zbytek,

1-[(4-fluorfenyl)metyl]-N-metyl-N-(4-piperidiny)-1H-benzimidazol-2-amin dihydrochlorid-monohydrát, teplota tání 222,2 °C,

1-[(4-fluorfenyl)metyl]-6-methoxy-N-(4-piperidiny)-1H-benzimidazol-2-amin,

4-[[1-[(1H-benzimidazol-2-yl)(fenylmetyl)amino]-1-piperidinkarboxylát,

N-(fenylmetyl)-N-(4-piperidiny)-1H-benzimidazol-2-amin,

4-[[1-[(3-chlorfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinkarboxylát etylnatý,

1-[(3-chlorfenyl)metyl]-N-(4-piperidiny)-1H-benzimidazol-2-amin dihydrobromid, teplota tání 262,2 °C,

4-[[1-[(3,4-dimetylfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]-amino]-1-piperidinkarboxylát etylnatý,

1-[(3,4-dimetylfenyl)metyl]-N-(4-piperidiny)-1H-benzimidazol-2-amin dihydrobromid,

4-[[1-[(2-metylfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinkarboxylát etylnatý,

4-[[1-[(2-metylfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinkarboxylát,

1-[(2-metylfenyl)metyl]-N-(4-piperidiny)-1H-benzimidazol-2-amin dihydrobromid,

4-[[1-[(3-metylfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinkarboxylát etylnatý,

1-[(3-metylfenyl)metyl]-N-(4-piperidiny)-1H-benzimidazol-2-amin dihydrobromid,

4-[[1-[(2-brom-4-fluorfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinkarboxylát etylnatý,

1-[(2-brom-4-fluorfenyl)metyl]-N-(4-piperidiny)-4-1H-benzimidazol-2-amin dihydrobromid, ve formě zbytku,

4-[[1-[(2-jodfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinkarboxylát etylnatý,

1-[(2-jodfenyl)metyl]-N-(4-piperidiny)-1H-benzimidazol-2-amin dihydrobromidihydrát, teplota tání 265,2 °C,

4-[[1-[(4-fluorfenyl)metyl]-5-metyl-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinkarboxylát etylnatý, teplota tání 202 °C,

1-[(4-fluorfenyl)metyl]-5-metyl-N-(4-piperidiny)-1H-benzimidazol-2-amin, ve formě zbytku,

4-[[1-[(2,4-dichlorfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinkarboxylát etylnatý,

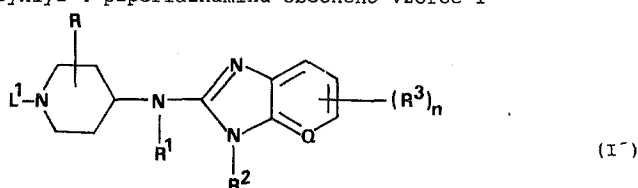
1-[(2,4-dichlorfenyl)metyl]-N-(4-piperidiny)-1H-benzimidazol-2-amin dihydrobromid, teplota tání 225,6 °C,

4-[[1-[(2,6-difluorfenyl)metyl]-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinkarboxylát etylnatý, teplota tání 140 °C, a

1-[(2,6-difluorfenyl)metyl]-N-(4-piperidiny)-1H-benzimidazol-2-amin dihydrobromid, teplota tání 295,5 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy N-heterocyklyl-4-piperidinaminů obecného vzorce I'



ve kterém znamená L^1 vodík, methoxykarbonylovou skupinu, ethoxykarbonylovou skupinu nebo fenylmethoxykarbonylovou skupinu,

R je vodík nebo alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku,

R^1 je vodík, alkylová skupina obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, arylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, acetylová nebo formylová skupina,

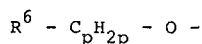
R^2 je vodík, alkylová skupina obsahující 1 až 10 atomů uhlíku, aryllová skupina, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, a mono- a di-arylalkylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku,

R^3 je atom halogenu, alkylová skupina, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, methoxyskupina nebo trifluormetylová skupina,

n je celé číslo od 0 až 2 včetně, s

Q je skupina CH nebo N,

příčímž termínem aryl, použitým ve shora uvedených substituentech, je fenylová skupina, substituovaná fenylová skupina, naftylová skupina, thienylová skupina, halogenthienylová skupina, alkylthienylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, pyridinylová skupina, furanylová skupina a 1-alkylpyrrolylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, příčímž uvedenou substituovanou fenylovou skupinou se míní fenylový zbytek obsahující 1 až 3 substituenty, příčímž každý z těchto substituentů je nezávisle vybrán ze skupiny zahrnující halogen, hydroxyskupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu, trifluormetylovou skupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, alkylthioskupinu obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, alkylsulfonylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, alkylsulfonylalkylovou skupinu obsahující v alkylových částech 1 až 6 atomů uhlíku, fenylalkylsulfonylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, fenylsulfonylalkylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, aminoskupinu, mono- a di-alkylaminovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, acetylovou skupinu nebo formylovou skupinu, zbytek obecného vzorce



ve kterém znamená

p celé číslo od 1 do 6 včetně, a

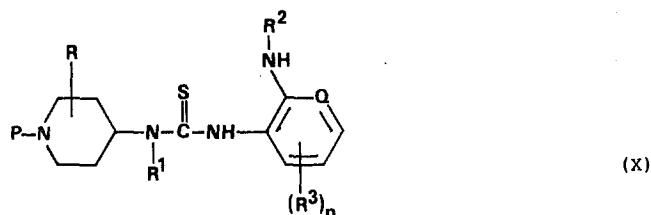
R^6 je vodík aminoskupina, kyanoskupina, fenylová skupina, aminokarbonylová skupina, mono- a di-alkylaminokarbonylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, alkyloxykarbonylová skupina obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, fenylmethoxykarbonylová skupina, 4-morfolinylnokarbonylová skupina, 1-piperidinylnokarbonylová skupina, a 1-pyrrolidinylnokarbonylová skupina, nižší alkenylová skupina obsahující 3 až 6 atomů uhlíku, a zbytek obecného vzorce



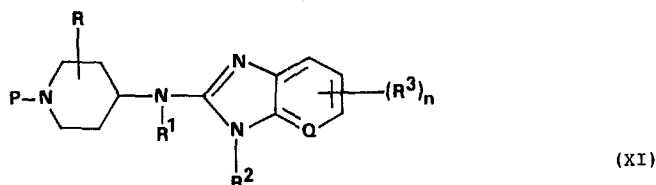
ve kterém

R^7 znamená acetylovou skupinu, fenylkarbonylovou skupinu, fenylalkylkarbonylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, methoxykarbonylovou skupinu, ethoxykarbonylovou skupinu, fenylmethoxykarbonylovou skupinu, aminokarbonylovou skupinu, fenylamino-

karbonylovou skupinu, mono- a di-alkylaminokarbonylovou skupinu obsahující v alkylové části 1 až 6 atomů uhlíku, a fenyلكarbonylovou skupinu, přičemž uvedeným fenylem u substituentu R^7 může být fenylová skupina případně substituovaná až třemi substituenty, přičemž každý z těchto substituentů je nezávisle vybrán ze skupiny zahrnující hlogen, kyanoskupinu, nitro-skupinu, alkylovou skupinu obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, a methoxyskupinu, vyznačující se tím, že se cyklodesulfuruje sloučenina obecného vzorce X



ve kterém mají R , R^1 , R^2 , R^3 , Q a n již shora uvedený význam, a P je methoxykarbonylová nebo ethoxykarbonylová skupina nebo fenylmethoxykarbonylová skupina, za vzniku sloučeniny obecného vzorce XI



ve kterém mají R , R^1 , R^2 , R^3 , Q , P a n již shora uvedený význam, popřípadě se provádí eliminace uvedeného substituentu P za vzniku sloučeniny obecného vzorce I', ve kterém je substituentem L^1 vodík, a substituenty R , R^1 , R^2 , R^3 , Q a n mají již shora uvedený význam, a v případě, kdy je substituentem P výše uvedená methoxykarbonylová skupina nebo ethoxykarbonylová skupina, potom se tato skupina odstraní alkalickou nebo kyselou hydrolýzou, při které se použije například kyselina bromovodíková v roztoku ledové kyseliny octové, a v případě, kdy je uvedenou chránicí skupinou P fenylmethoxykarbonylová skupina, potom se tato skupina odstraní alkalickou nebo kyselou hydrolýzou nebo katalytickou hydrogenací, při které se použije vhodného katalyzátoru, jako je například paladium na dřevěném uhlí.