

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 81 02 23 (P. 234316)

Pierwszeństwo: 80 03 01 dla zastrz. 5—13
80 08 22 dla zastrz. 14
Wielka Brytania

Zgłoszenie ogłoszono: 83 11 07

Opis patentowy opublikowano: 1986 08 15

Int. Cl.³ C07D 211/58
C07D 211/72

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: John Wyeth and Brother Limited, Taplow,
(Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych piperydyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych piperydyny.

Bardziej szczegółowo wynalazek dotyczy piperydynomoczników oraz tiomoczników, które wykazują aktywność farmakologiczną, zwłaszcza aktywność psychotropową w standartowych testach farmakologicznych, a zwłaszcza użyteczną potencję przeciwdepresyjną. Ogólnie związki te są specyficznymi inhibitorami 5-hydroksytryptaminy in vitro oraz in vivo i dlatego też mogą być również użyteczne do innych zastosowań terapeutycznych, przy czym takie działanie farmakologiczne jest szczególnie korzystne.

Wynalazek dotyczy związków o wzorze 1, w którym Ar oznacza układ pierścieniowy o wzorze 2, w którym Q oznacza atom O, S, grupę -CR⁷, -CR⁶-, -N=CR⁸- oraz -N=N-; każdy R⁴, R⁵ i R⁶ oraz R⁷ i R⁸ oznacza atom wodoru lub podstawnik, taki jak niższa grupa alkilowa, niższa grupa alkenylova, niższa grupa alkoksylowa, grupa NO₂, NH₂; niższa chlorowcoalkilowa, niższa hydroksyalkilowa, aminoniższaalkilowa, podstawiona aminowa, niższa alkoksylkarbonylowa, cyjanowa, CONH₂ oraz hydroksylowa, a ponadto R⁴ i R⁵ łącznie albo R⁶ i R⁷ razem z atomem węgla, do którego są przyłączone oznaczają pięć lub sześćocłonowy pierścień karbocykliczny lub heterocykliczny zawierający jeden lub więcej z wyżej wymienionych podstawników, R oznacza ewentualnie podstawiony rodnik aryłowy lub heteroaryłowy albo rodnik cykloalkilowy

2

o 5—7 atomach węgla, każdy R¹, R² i R⁹ oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, n oznacza liczbę 0 lub 1, X oznacza atom =O lub =Z, Y oznacza atom -O- lub stanowi bezpośrednie wiązanie, a Z oznacza grupę -CO-, lub -CH₂-, przy czym jeżeli (1) Ar oznacza niepodstawioną grupę fenyłową, a R⁹ oznacza atom wodoru wówczas Y oznacza atom -O-, i (2) jeżeli Z oznacza grupę -CH₂-, a Ar oznacza grupę fenyłową lub pirydylową, z których każda jest ewentualnie podstawiona wówczas R¹ oznacza atom wodoru oraz ich soli addycyjnych z kwasami i czwartorzędowych soli amoniowych.

Określenie „niższa” stosowane w nawiązaniu do grup alkilowych i alkoksylowych oznacza, że grupa ta zawiera 1—6 atomów węgla, zwłaszcza 1—4 atomów węgla. „Podstawiona grupa aminowa” obejmuje grupy, takie jak alkilo- lub dwualkiloaminowa, acyloaminowa, np. grupa niższa alkilokarbonyloaminowa, uraidowa albo sulfonyloaminowa, np. niższa alkilosulfonamidowa lub dwu-niższa-alkilosulfonyloaminowa.

Przykładami niższych grup alkilowych są grupy: metylowa, etylowa, n-propylowa, izopropylowa, III-rzęd.-butylowa, neopentylowa oraz n-heksylowa. Przykładami niższych grup alkoksylowych są grupy: metoksylowa, etoksylowa, izopropoksylowa, butoksylowa i heksoksylowa. Przykładami grup cykloalkilowych są grupy: cykloheksylowa i cyklopentylowa.

Określenie „niższa grupa hydroksyalkilowa” obejmuje grupy o wzorze $\text{NO}(\text{CH}_2)_m-$, w którym m oznacza liczbę 1–4, np. grupę hydroksymetylową lub hydroksyetylową.

Przykładami grup niższych alkiloaminowych oraz dwu-niższych-alkiloaminowych są grupy o wzorze MeNH- , EtNH- , dwumetyloaminowa, izopropylaminowa i butyloaminowa.

Przykładami niższych grup alkenyloowych są grupy winylowe, propenyloowe, butenylo-1 oraz butenylo-2.

Przykładami grup niższych chlorowcoalkilowych są grupy chloroetylowa oraz trójfluorometylowa.

Określenie „grupa aminoalkilowa” obejmuje grupy o wzorze $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_m-$, w którym m oznacza liczbę 1–4, np. aminometylową, aminoetylową.

Przykładem niższych grup alkoksykarbonylowych są grupy metoksy- i etoksykarbonylowa.

Korzystnymi podstawnikami chlorowcowymi są chlor i brom.

Przykładami grup Ar w przypadku gdy Q oznacza atom tlenu lub siarki są grupy o wzorach 3–6, zwłaszcza furanylo-2, tiofenylo-2, benzo[b]furanylo-3, benzo[b]tiofenylo-3. Przykładami grup Ar w przypadku gdy Q oznacza grupę o wzorze $-\text{CR}^7=\text{CR}^8-$, są grupy o wzorach 7 i 8 (tj. R^4 i R^5 tworzą układ o wzorze 9), oraz grupy o wzorach 10–17. Przykładami grup Ar w przypadku gdy Q oznacza grupę o wzorze $-\text{N}=\text{CR}^8$ są grupy o wzorach 18–21, a w przypadku gdy Q oznacza $-\text{N}=\text{N}-$ grupy o wzorach 22 i 23.

Jednopaństwiona grupa fenylo- lub pirydylo-wa oznaczona symbolem Ar stanowi np. grupę 4-III-rzęd. butylofenylo-2, 4-kumenylo-2, 4-n-butoksyfenylo-2, 4-nitrofenylo-2, 4-dwumetyloaminofenylo-2, 3-winylofenylo-2, 3-metylopirydylo-2, 4-metylopirydylo-2, 4-metylopirydylo-3, 4-chloropirydylo-2, 2-metylopirydylo-4, 2-bromopirydylo-4.

W przypadku wielopaństwionej grupy fenylo- lub pirydylo-wej oznaczonej symbolem Ar odpowiednim przykładem jest grupa 3,4-dwuchlorofenylo-2, 3,4,5-trójmetylofenylo-2, 3,4,5-trójmetoksyfenylo-2, 3,4-dwuchloro-2-metylofenylo-2, 2,3-dwumetylofenylo-2, 3-metylo-4-winylofenylo-2, 2,4-dwuchloropirydylo-6, 2,4-dwumetylopirydylo-6. Przykładami grup Ar gdy grupa fenylo- jest dołączona z pierścieniem 5- lub 6-członowym karbocyklicznym lub heterocyklicznym są grupy takie jak naftylo-1, naftylo-2, benzo[1,4]dioxanylo-1, 3,4-metylenodioksyfenylo-2, 1,2,3,4-czterowodoronaftylo-6, 1,4-dwuodoronaftylo-6, benzo[b]tiofenylo-6, indolilo-6, benzo[b]furanylo-6, chinolilo-6 oraz chinolilo-5. Przykładami grup Ar gdy grupa pirydylo- jest włączona z 5- lub 6-członowym pierścieniem karbocyklicznym lub heterocyklicznym są grupy, takie jak chinolilo-4, chinolilo-2, 5,6,7,8-czterowodorochinolilo-4 lub 5,6,7,8-czterowodorochinolilo-2.

Przykładami tych grup gdy podstawniki są związane z pierścieniem są grupy, takie jak 6-metoksynaftylo-2, 7-metoksynaftylo-2 i 4-metylo-naftylo-2. Połączone pierścienie heterocykliczne Ar zawierają korzystnie heteroatom lub hetero-

atomy tlenu i azotu lub siarki. Przykładami grup R są rodniki arylo-owe, takie jak fenylo-owy, który może być podstawiony przez R^4 , np. metyl, taki jak 4-metyl, etyl, propyl, nitro, taki jak 3- lub 4-nitro, hydroksy, taki jak 4-hydroksy, metoksy, etoksy, fluor, brom lub chlor, taki jak 3,4-dwuchlor. Rodniki heteroarylo-owe dla R obejmują grupę tienylo-2, np. tienylo-2, furylo-2, np. furylo-2 oraz pirydylo-2, np. pirydylo-2, które mogą być podstawione podstawnikami wymienionymi powyżej dla grup oznaczonych symbolem Ar.

Korzystnymi grupami Ar są grupy fenylo-owe podstawione jedną lub więcej grupą alkilową lub alkoksylową o 2 lub więcej atomach węgla, np. 4-etylofenylo-2, 3,4-dwumetylofenylo-2, 3,4-dwumetoksyfenylo-2, albo fenylo-owa złączona z 5- lub 6-członowym pierścieniem karbocyklicznym, np. naftylo-1, naftylo-2, grupy te są ewentualnie podstawione przez niższy alkil, niższy alkoksyl, chlorowec, nitro, trójfluorometyl, amino, niższa dwualkiloamino, np. metyloamino, dwunizszalkiloamino, np. dwumetyloamino i cyjano.

Symbol n oznacza korzystnie liczbę 0, R^0 oznacza atom wodoru lub grupę metylo-2, a R^1 oznacza atom wodoru. X oznacza korzystnie atom tlenu. Z oznacza korzystnie grupę $-\text{CO}-$, a R oznacza grupę fenylo-2 ewentualnie podstawioną w położeniu 4 grupą niższą alkoksylową, np. metoksylo-2.

Y oznacza korzystnie bezpośrednie wiązanie. Jeżeli Z oznacza grupę $-\text{CH}_2-$ wówczas R oznacza korzystnie grupę fenylo-2.

Korzystnymi związkami wytwarzanymi sposobem według wynalazku są 1-benzoilo-3-[1-(naftylo-2-metylo)pirydylo-4]mocznik, 1-benzoilo-3-[1-(naftylo-1-metylo)pirydylo-4]mocznik, 1-benzoilo-3-[1-(4-izopropylbenzylo)pirydylo-4]mocznik, 1-benzoilo-3-[1-(5,6,7,8-czterowodoronaftylo-2-metylo)pirydylo-4]mocznik, 1-benzoilo-3-[1-(3,4-dwumetylobenzylo)pirydylo-4]mocznik, 1-benzoilo-3-[1-(indanylo-5-metylo)pirydylo]mocznik, 1-benzoilo-3-[1-(1-naftylo-2-etylo)pirydylo-4]mocznik oraz 1-benzoilo-3-[1-(4-etylobenzylo)pirydylo-4]mocznik.

Przykładami soli addycyjnych z kwasami są sole wytworzone zarówno z kwasów nieorganicznych jak i organicznych, w szczególności sole addycyjne z farmakologicznie dopuszczalnymi kwasami, takie jak chlorowodorki, bromowodorki, jodowodorki, siarczany, azotany, fosforany, sulfoniany, takie jak metanosulfoniany oraz p-toluenosulfoniany, octany, maleiniany, cytryniany, fumarany, winiany, maloniany i mrówczany.

Związki o wzorze 1 badano pod względem aktywności psychotropowej za pomocą ich zdolności do inhibitowania p-chloroamfetaminy (pCA) indukującej nadczynność i/lub ich zdolność do inhibitowania 5-hydroksytryptaminy (5-HT) wpływającej na płaty mózgowe.

Poniżej opisano metodę użytą do badania zdolności inhibitowania p-chloroamfetaminy indukującej nadczynność.

Trzy grupy po 4 myszy płci żeńskiej o wadze 20–24 g otrzymywały badane związki doustne w dawkach 50 mg/kg a czwarta grupa odpowiadająca ilości nośnika. Trzydzieści minut po podaniu wszyst-

kie zwierzęta otrzymały p-chloroamfetaminę (pCA) w dawkach 20 mg/kg dożylnie. Uporządkowane myszy umieszczano bezpośrednio w plastycznych klatkach czworobocznych wyposażonych w monitory aktywności i ich aktywność rejestrowano w czasie 10–30 minut po podaniu pCA. Procedurę powtarzano trzykrotnie tak, że zbadano każdą z trzech grup myszy i dla każdej określono aktywność na monitorze. Inhibowanie działania pCA indukującej nadczynność obliczano za pomocą

$\frac{C-T}{C} \cdot 100\%$, w którym C oznacza aktywność grupy kontrolnej uzyskaną 10–30 minut po podaniu pCA, a T oznacza aktywność grupy poddanej działaniu badanego związku 10–30 minut po podaniu pCA.

Badanie stosowano do określenia działania in vivo dla wykrycia inhibitorów po podaniu 5-hydroksypryptaminy. Związki dające 50% inhibitowania określano jako szczególnie interesujące. W tabeli 1 przedstawiono szczególnie aktywne związki w tym teście.

Tabela 1

Badany związek	% inhibitowania pCA wywołującej nadczynność
1-benzoilo-3-[1-(naftylo-2-metylo)-piperydylo-4]-mocznik	67,5
1-benzoilo-3-[1-(naftylo-1-metylo)piperydylo-4]-mocznik	56,4
1-benzoilo-3-[1-(4-izopropyllobenzyllo)-piperydylo-4]-mocznik	49
1-benzoilo-3-[1-(5,6,7,8-czterowodoronaftylo-2-metylo)piperydylo-4]-mocznik	69,4 73,5
1-benzoilo-3-[1-(3,4-dwumetylobenzyllo)-piperydylo-4]-mocznik	68,9
1-benzoilo-3-[1-(indanylo-5-metylo)-piperydylo-4]-mocznik	59,3
1-benzoilo-3-[1-(1-naftylo-2-etylo)piperydylo-4]-mocznik	71,7
1-benzoilo-3-[1-(4-etylobenzyllo)-piperydylo-4]-mocznik	72,9

Związki o wzorze 1 poddano badaniu zdolności inhibitowania 5-hydroksypryptaminy (5-HT) wpływającej na płaty mózgowe, stosując niżej opisaną metodę.

Wpływ badanych związków na komórki nerwowe po pobraniu 5-hydroksypryptaminy oddziału-

jącej na płaty kory mózgowej spreparowanej z mózgu szczurów określano według metody Snyder'a, Green'a i Handley'a „Kinetics of H³-norepinephrine accumulation into slices from different regions of the rat brain” zamieszczonej w J. Pharm. exp. Therap. 164, 90–102 (1968). Otrzymano krzywą natężenia reakcji dla badanego związku oraz środka standartowego stanowiącego imipraminę. Potencję badanego związku wyrażano w stosunku do imipraminy i określano według następującego wzoru:

$$\text{Wartość potencji badanego związku} = \frac{\text{stężenie molowe imipraminy dające 50\% zahamowania działania 5-HT}}{\text{stężenie molowe badanego leku dające 50\% zahamowania działania 5-HT}}$$

Związki nie dające 50% inhibitowania określano jako nieaktywne.

Szczególnie aktywnym związkiem okazał się związek 1-benzoilo-3-[1-(naftylo-2-metylo)piperydylo-4]-mocznik mający wartość potencji 8,8, a imipramina tylko 1,0.

Inhibowanie in vivo podawanej 5-HT określano dla związków wytwarzanych sposobem według wynalazku metodą obejmującą 5-hydroksy-L-tryptofan (5-HTP) wywołujący zespół zachowań u zwierzęcia. Myszom podawano wysokie dawki 5-HTP wywołujące zespół zachowań obejmujący drżenie, odwodzenia kończyn tylnych, odrzucanie głowy na boki, grzebanie nogami przednimi. Ponadto szczury wykazują również kręcenie głową i kręcenie się wokół. W poniższych doświadczeniach z wyżej wymienionych zachowań brano pod uwagę te które występowały u co najmniej 3 szczurów i co najmniej cztery z tych reakcji występowało u zwierzęcia. Po podaniu zwierzętom małej dawki 4-HTP nie występowały różnice w zachowaniu, co mogło wystąpić przez wstępne poddanie zwierząt działaniu 5-HT. Badanie to służy więc do określenia inhibitowania in vivo 5-HT.

a) Badanie reakcji myszy po podaniu dawki leku. Grupom 12 myszy płci żeńskiej (2 podgrupy po 6) o wadze 18–22 g podawano dawki leku i każdą z grup przetrzymywano podczas prowadzenia badania w oddzielnych klatkach. Każdej myszy podawano doustnie dawkę badanego związku albo nośnik (0,5% NPMC), 30 minut później podawano dawkę progową 5-HTP w ilości 80 mg/kg dożylnie i umieszczano w przezroczystych cylindrach o średnicy około 29,5 cm (12 cali). Po 20 minutach obserwowano myszy przez 5 minut dla określenia występowania lub nieobecności zespołu zachowań. Dawkę wytwarzającą reakcje u 50% myszy obliczano metodą Litchfield'a i Wilcoxon'a opisaną w J. Pharm. Exp. Ther. 96, 99–113 (1949).

b) Badanie reakcji szczurów po podaniu dawki leku.

Grupom 6 szczurów płci męskiej podawano określone dawki badanych związków w postaci zawiesiny w HPMC. Trzydzieści minut później podawano dożylnie 5-HTP w ilości 70 mg/kg i notowano reakcję u szczura pomiędzy 20–35 minutą po podaniu 5-HTP. Wykreślano liniową analizę regresji wyników, i z niej obliczano ED₅₀.

Wyniki otrzymane dla 1-benzoilo-3-[1-(naftylo-2-metylo)piperydylo-4]-mocznika (oznaczonego lite-

ra A) i antydepresyjnej elomipraminy przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2

Badany związek	Wartość ED ₅₀	
	myszy, dawka doustna w ilości mg/kg	szczury, dawka doustna w ilości mg/kg
A	7,2	5,3
olompiramina	18	39,2

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania związków o wzorze 1 lub ich soli addycyjnych z kwasami albo czwartorzędowych soli amoniowych polegający na tym, że związek o wzorze 24, w którym Ar, Y, n, R¹, R² i R⁹ mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze R-Z-M, w którym M oznacza grupę o wzorze -NCO lub -NCS z otrzymaniem związku o wzorze 1, w którym X oznacza atom O lub S. Reakcję można prowadzić w temperaturze pokojowej. Ewentualnie związek o wzorze 1, zawierający grupę reaktywną przeprowadza się w związek o wzorze 1 zawierający inną grupę i ewentualnie przeprowadza związek o wzorze 1 w postaci zasady w sól addycyjną z kwasem albo trzeciorzędową sól amoniową albo sól addycyjną związku o wzorze 1 przeprowadza się w wolną zasadę.

Związek wyjściowy o wzorze 24, w którym R¹ oznacza atom wodoru, wytwarza się sposobami opisanymi w brytyjskim opisie patentowym nr 1345872. Związek wyjściowy o wzorze 24, w którym R¹ oznacza niższą grupę alkilową wytwarza się przez alkilowanie odpowiadającego związku o wzorze 24, w którym R¹ oznacza atom wodoru albo sposobami analogicznymi do opisanych w brytyjskim opisie patentowym nr 1345872.

Związek o wzorze 1 można również otrzymać sposobem obejmującym reakcję związku o wzorze 24, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, ze związkiem o wzorze R-C-M, w którym M oznacza grupę o wzorze -NR³-CX-NH₂. Reakcję tą można prowadzić pod nieobecność rozpuszczalnika lecz zwykle prowadzi się go w odpowiednim, organicznym rozpuszczalniku obojętnym, np. toluenie, pirydynie, ksylenie, chlorobenzenie, dwumetyloformamidzie lub dioksanie. Korzystnie jako rozpuszczalnik stosuje się pirydynę. Często prowadzi się ją łatwo, utrzymując reagenty w rozpuszczalniku, w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną aż do zakończenia reakcji. Sposobem tym można otrzymać wysoką wydajność, np. 80—90%. Korzystnie stosuje się rozpuszczalnik w temperaturze wrzenia powyżej 100°C oraz równomolowe ilości reagentów.

Można wytwarzać związek o wzorze 1, zawierający reaktywne grupy i następnie przeprowadzać je w inne związki o wzorze 1 znanymi metodami. Na przykład, jeżeli Ar oznacza grupę zawierającą niższy podstawnik alkoksylowy lub niższy podstawnik aryloalkoksylowy w pierścieniu aromatycznym w procesie dealkilowania wytwarza się od-

powiadający związek o wzorze 1, w którym Ar obejmuje podstawnik hydroksylowy. Jeżeli Ar oznacza grupę zawierającą podstawnik nitro w pierścieniu aromatycznym, wówczas na drodze redukcji można przeprowadzać grupę nitrową w grupę aminową, którą następnie można poddać acylowaniu.

Wyżej wymieniony proces obejmuje również konwersję soli addycyjnej z kwasem w wolną zasadę lub odwrotnie. Czwartorzędowanie trzeciorzędowego azotu pierścienia piperydynowego może stanowić następny etap, np. z zastosowaniem halo-genków alkilu lub niższego aryloalkilu, takich jak jodek metylu lub chlorek benzylu.

W razie potrzeby, w każdej z wyżej przedstawionych reakcji reaktywne podstawniki mogą być poddane ochronie i usuwaniu grup ochronnych w następnym etapie. Na przykład podstawnik aminowy może być ochroniony grupą benzyloksykarbonylową, którą usuwa się pod koniec reakcji za pomocą H₂/Pd. Pochodne dehydropiperydyny o wzorze 1, w którym ewentualnie wiązanie jest obecne, stosuje się jako związki wyjściowe do wytwarzania piperydyny o wzorze 1, którą poddaje się konwersji na drodze redukcji.

Pochodne acylomocznika o wzorze 1 są również użyteczne jako związki wyjściowe do wytwarzania innych pochodnych acylomocznika o wzorze 1 na drodze hydrolizy z uzyskaniem mocznika i acylowania.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku mogą wchodzić w skład środków farmaceutycznych stanowiąc ich składnik aktywny. Związki aktywne można dokładnie rozdrabniać na proszek. Obok związków aktywnych środki farmaceutyczne zawierają również farmakologicznie dopuszczalny nośnik. Do wytwarzania środków farmaceutycznych można stosować każdy znany w tej dziedzinie nośnik, zarówno stały, jak i ciekły oraz ich mieszaniny. Środki w postaci stałej stanowią proszki, tabletki i kapsułki. Jako stały nośnik stosuje się jedną lub więcej substancji, które mogą również spełniać rolę czynników smakowych, smarowych, rozpuszczających, zawieszających, wiążących albo czynników dezintegrujących tabletkę. Mogą to być substancje stanowiące kapsułkę. W przypadku proszku subtelnie rozdrobniony nośnik miesza się z subtelnie rozdrobnionym składnikiem aktywnym. W tabletkach składnik aktywny miesza się z nośnikiem posiadającym właściwości wiążące w odpowiednich proporcjach i sprasowuje na określony kształt i wymiar. Proszki i tabletki zawierają korzystnie 5—99, zwłaszcza 10—80% składnika aktywnego.

Jako odpowiednie nośniki stałe stosuje się węglan magnezu, stearynian magnezu, talk, cukier, laktozę, pektyny, dekstryny, skrobię, żelatynę, tarrakant, metylocelulozę, karboksymetylocelulozę sodu, woski o niskiej temperaturze topnienia oraz masło kakaowe.

Określenie „środek” obejmuje preparat składnika aktywnego z materiałem przekładkowym jako nośnikiem z wytworzeniem kapsułki, w której składnik aktywny (z lub bez innych nośników) jest oto-

czony nośnikiem, który mu towarzyszy. Dotyczy to również kapsułki z opłatką.

Sterylnie postacie ciekłe środków obejmują roztwory, zawiesiny, emulsje, syropy i eliksiry. Składnik aktywny może być rozpuszczony lub zawieszony w farmakologicznie dopuszczalnym, sterylnym nośniku ciekłym, takim jak wyjałowiona woda, wyjałowiony rozpuszczalnik organiczny albo ich mieszaniny. Korzystnie stosuje się ciekły nośnik odpowiedni do stosowania pozajelitowego. Jeżeli składnik aktywny jest odpowiednio rozpuszczalny to można go rozpuścić w zwykłej solance jako nośniku, a w przypadku trudnego rozpuszczenia często rozpuszcza się go w odpowiednim rozpuszczalniku organicznym, np. wodnym roztworze glikolu propylenowego lub glikolu polietylenowego. Wodne roztwory glikolu propylenowego zawierają 10–75% wagowych glikolu są szczególnie użyteczne. W innych przypadkach środek wytwarza się przez zdyspersgowanie subtelnie rozdrobnionego składnika aktywnego w wodnym roztworze skrobi lub karboksymetylocelulozy sodu albo w odpowiednim oleju, np. oleju arachidowym. Ciekłe środki farmaceutyczne, stanowiące sterylne roztwory lub zawiesiny można stosować do iniekcji domięśniowej, dożylniej lub podskórnej. W szeregu przypadkach związek jest aktywny doustnie i może być podawany zarówno w postaci ciekłej jak i stałej.

Korzystnymi środkami farmaceutycznymi są preparaty w postaci dawek jednostkowych. W takiej postaci środek jest rozdzielony na dawki jednostkowe zawierające odpowiednią ilość składnika aktywnego. Dawka jednostkowa może być ułożona w większe jednostki na przykład opakowanie proszku, fiolki lub ampułki. Dawka jednostkowa może stanowić kapsułkę, kapsułkę z opłatką lub tabletkę albo szereg innych form. Ilość składnika aktywnego w dawce jednostkowej jest różna i wynosi od 5 mg lub mniej do 500 mg lub więcej zgodnie z przeznaczeniem i aktywnością składnika aktywnego. Środek farmakologiczny może zawierać tylko składnik aktywny, to jest nośnik może być nieobecny w dawce jednostkowej.

Środki farmakologiczne zawierające nowe związki wytwarzane sposobem według wynalazku stosuje się do leczenia depresji u zwierząt ciepłokrwistych przez podawanie chorym zwierzętom skutecznej ilości związku o wzorze 1.

Ilość użytego związku zależy od konkretnego związku, przeznaczenia i charakteru depresji oraz pacjenta. Dla dużych zwierząt o ciężarze ciała około 70 kg dawka doustna wynosi korzystnie około 5–75 mg, zwłaszcza około 10–25 mg na cztery godziny w zależności od potrzeby. Dawka pozajelitowa wynosi około 2–35 mg. Idealne leczenie jest zapoczątkowane wyższymi dawkami następnie wielkość dawki obniża się aż do uzyskania działania przeciwdepresyjnego.

Poniższe przykłady ilustrują przedmiot wynalazku.

Przykład I: 1-Benzilo-3-[1-(naftylo-2-metylo)-piperidylo-4]mocznik.

W 120 cm³ toluenu miesza się 1,0 g (0,0042 m) 4-amino-1-(naftylo-2-metylo)piperidydy i 0,69 g (0,0042 m) benzoilozotiocyanianu w temperaturze

położonej w czasie 6 godzin. Rozpuszczalnik odparowuje się, a gumową substancję rozpuszcza się w alkoholu izopropylowym i zakwasza etanolem w roztworem HCl. Rozpuszczalnik odparowuje się i pozostałość rozpuszcza się w octanie etylu. Związek tytułowy krystalizuje, sączy i osusza. Produkt w postaci ciekłego chlorowodoru ma temperaturę topnienia 212–214°C.

Przykład II: 1-[1-(naftylo-2-metylo)piperidylo-4]-3-(tenoilo-2)mocznik.

W 5 cm³ pirydyny utrzymuje się 1,0 g (0,0047 m) 4-amino-1-(naftylo-2-metylo)piperidydy i 0,65 g (0,0042 m) 1-tenoilo-2-mocznika w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w czasie 9,5 godziny. Rozpuszczalnik odparowuje się, dodaje wodę i wytrącony związek tytułowy odsacza się i przemywa dokładnie wodą. Po rekrystalizacji z etanolu, konwersji w chlorowodorek w etanolem roztworze HCl i rekrystalizacji z etanolu otrzymuje się 0,5 g chlorowodoru o temperaturze topnienia 217–219°C.

Przykład III–V: Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie II 4-amino-1-(naftylo-2-metylo)piperidydy poddaje się reakcji z odpowiednio 3-trójjfluorometylobenzoilomocznikiem, 4-nitrobenzoilomocznikiem oraz 1-(pyridoilo-4-metylo)mocznikiem otrzymując związki przedstawione w tabeli 3.

Tabela 3

Przykład nr	Nazwa związku
III	1-[1-(naftylo-2-metylo)piperidylo-4]-3-(3-trójjfluorometylobenzoilo)mocznik, temperatura topnienia 251–253°C
IV	1-[1-(naftylo-2-metylo)piperidylo-4]-3-(4-nitrobenzoilo)mocznik-chlorowodorek ma temperaturę topnienia 264–265°C
V	1-(pyridoilo-4-metylo)-3-[1-(naftylo-2-metylo)piperidylo-4]mocznik, temperatura topnienia 254–255°C

Przykład VI–XLIV: Postępując w sposób analogiczny do przykładu I na drodze reakcji odpowiedniego związku o wzorze 24 z benzoilocyjanianem otrzymuje się związki o wzorze 1 przedstawione w tabeli 4.

Tabela 4

Przykład nr	Nazwa związku
1	2
VI	1-Benzilo-3-[1-(2-[naftyloksy-1]-etylo)-piperidylo-4]mocznik (ciekły chlorowodorek ma temperaturę topnienia 226–229°C)
VII	1-Benzilo-3-[1-(3,4-dwuchlorobenzilo)piperidylo-4]mocznik (półciekły chlorowodorek ma temperaturę topnienia 224–225°C)

1	2
VIII	1-Benzoilo-3-[1-(4-III.rzęd.-butylobenzylo)piperydylo-4]mocznik (ćwierćwodzian chlorowodorku ma temperaturę topnienia 202—204°C)
IX	1-Benzoilo-3-[1-(4-n-butoksybenzylo)piperydylo-4]mocznik (półwodzian chlorowodorku ma temperaturę topnienia 214—217°C)
X	1-Benzoilo-3-[1-(3-nitrobenzoilo)piperydylo-4]mocznik (ćwierćwodzian chlorowodorku ma temperaturę topnienia 255—257°C)
XI	1-Benzoilo-3-[1-(5,6,7,8-czterowodoronaftylo-2-metylo)piperydylo-4]mocznik (chlorowodorek ma temperaturę topnienia 233—235°C)
XII	1-Benzoilo-3-[1-(4-etylobenzylo)piperydylo-4]mocznik (chlorowodorek ma temperaturę topnienia 234—236°C)
XIII	1-Benzoilo-3-[1-(3,4-dwubromobenzylo)piperydylo-4]mocznik (chlorowodorek ma temperaturę topnienia 228—230°C)
XIV	1-Benzoilo-3-[1-(2,5-dwumetylobenzylo)piperydylo-4]mocznik (chlorowodorek ma temperaturę topnienia 231—232°C)
XV	1-Benzoilo-3-[1-(4-n-propoksybenzylo)piperydylo-4]mocznik (chlorowodorek ma temperaturę topnienia 232—234°C)
XVI	1-Benzoilo-3-[1-(2-(naftyloksy-2)-etylo)piperydylo-4]mocznik (chlorowodorek ma temperaturę topnienia 215—218°C)
XVII	1-Benzoilo-3-[1-(indanylo-5-metylo)piperydylo-4]mocznik (chlorowodorek ma temperaturę topnienia 253—256°C)
XVIII	1-Benzoilo-3-[1-(1-naftylo-2/-tylo)piperydylo-4]mocznik (chlorowodorek ma temperaturę topnienia 172—174°C)
XIX	1-Benzoilo-3-[1-(4-metylo-3-nitrobenzylo)piperydylo-4]mocznik (chlorowodorek ma temperaturę topnienia 232—234°C)

1	2
XX	1-Benzoilo-3-[1-(chinolilo-4-metylo)piperydylo-4]mocznik (półwodzian chlorowodorku ma temperaturę topnienia 211—213°C)
XXI	1-Benzoilo-3-[1-(chinolilo-2-metylo)piperydylo-4]mocznik (dwuchlorowodorek ma temperaturę topnienia 213—215°C)
XXII	1-Benzoilo-3-[1-(3,5-dwumetylobenzylo)piperydylo-4]mocznik (ćwierćwodzian chlorowodorku ma temperaturę topnienia 248—252°C)
XXIII	1-Benzoilo-3-[1-(2,4-dwumetylobenzylo)piperydylo-4]mocznik (ćwierćwodzian chlorowodorku ma temperaturę topnienia 230—232°C)
XXIV	1-Benzoilo-3-[1-(3-bromobenzylo)piperydylo-4]mocznik (ćwierćwodzian chlorowodorku ma temperaturę topnienia 222—224°C)
XXV	1-Benzoilo-3-[1-(3-jodobenzylo)piperydylo-4]mocznik (chlorowodorek ma temperaturę topnienia 217—219°C)
XXVI	1-benzoilo-3-[1-(pirydylo-4-metylo)piperydylo-4]mocznik (dwuchlorowodorek ma temperaturę topnienia 236—238°C)
XXVII	1-Benzoilo-3-[1-(3-trójj fluorometylobenzylo)piperydylo-4]mocznik (chlorowodorek ma temperaturę topnienia 241—243°C)
XXVIII	1-Benzoilo-3-[1-(4-metoksykarbonylobenzylo)piperydylo-4]mocznik (chlorowodorek ma temperaturę topnienia 247—249°C)
XXIX	1-Benzoilo-3-[1-(6-metylonafitylo-2-metylo)piperydylo-4]mocznik (półwodzian chlorowodorku ma temperaturę topnienia 250—253°C)
XXX	1-Benzoilo-3-[1-(1-benzofuranylo-2/-etylo)piperydylo-4]mocznik (chlorowodorek ma temperaturę topnienia 148—149°C)

1	2
XXXI	1-[1-(5-acetamido-2-hydroksybenzylo)-piperidylo-4]-3-benzoilomocznik (3/4 wodzian chlorowodorku ma temperaturę topnienia 230—232°C)
XXXII	1-Benzoilo-3-[1-(naftylo-1-metylo)-piperidylo-4]mocznik (półwodzian chlorowodorku ma temperaturę topnienia 185—186°C)
XXXIII	1-Benzoilo-3-[1-(4-izopropylbenzylo)-piperidylo-4]mocznik (półwodzian chlorowodorku ma temperaturę topnienia 240—242°C)
XXXIV	1-Benzoilo-3-[1-(6-metoksynaftylo-2-metylo)piperidylo-4]mocznik (półwodzian chlorowodorku ma temperaturę topnienia 243—244°C)
XXXV	3-Benzoilo-1-[1-(1,4-benzodioxyna-6-metylo)piperidylo-4]mocznik (1/4 wodzian chlorowodorku ma temperaturę topnienia 231—235°C)
XXXVI	1-Benzoilo-3-[1-(3,4-dwumetylobenzylo)piperidylo-4]mocznik (1/4 wodzian ma temperaturę topnienia 239—240°C)
XXXVII	1-Benzoilo-1-metylo-3-[1-(naftylo-2-metylo)piperidylo-4]mocznik (półwodzian chlorowodorku ma temperaturę topnienia 164—166°C)
XXXVIII	1-Benzoilo-3-[1-(2-naftylo-2)etylo-piperidylo-4]mocznik (chlorowodorek ma temperaturę topnienia 230—232°C)
XXXIX	1-Benzoilo-3-[1-(6-cyjanonaftylo-2-metylo)piperidylo-4]mocznik (półwodzian chlorowodorku ma temperaturę topnienia 264—266°C)
XL	1-Benzoilo-3-[1-(6-fluoronaftylo-2-metylo)piperidylo-4]mocznik (półwodzian chlorowodorku ma temperaturę topnienia 215—220°C, a dwuwodzian ma temperaturę topnienia 246—249°C)

1	2
XLI	1-Benzoilo-3-[1-(6-bromonaftylo-2-metylo)piperidylo-4]mocznik (wodzian chlorowodorku ma temperaturę topnienia 235—237°C)
XLII	1-Benzoilo-3-[1-(1-naftylo-2-propylo)piperidylo-4]mocznik (3/4 wodzian chlorowodorku ma temperaturę topnienia 222—224°C)
XLIII	1-Benzoilo-1-metylo-3-[1-(naftylo-2-metylo)piperidylo-4]mocznik (półwodzian chlorowodorku ma temperaturę topnienia 164—166°C)
XLIV	1-Benzoilo-3-metylo-3-[1-(naftylo-2-metylo)piperidylo-4]mocznik (półwodzian chlorowodorku ma temperaturę topnienia 207—209°C).

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych piperidydy o wzorze 1, w którym Ar oznacza układ pierścieniowy o wzorze 2, w którym Q oznacza atom O lub S, grupę $-CR^7=CR^8-$, $-N=CR^8-$ i $-N=N-$, a każdy R^4 , R^5 i R^6 oraz R^7 i R^8 oznacza atom wodoru lub podstawnik taki jak niższa grupa alkilowa, niższa grupa alkenylowa, niższa grupa alkoksylowa, grupa NO_2 , NH_2 , niższa chlorowocalkilowa, niższa hydroksyalkilowa, aminoniższaalkilowa, podstawiona aminowa, niższa alkoksykarbonylowa, cyjanowa, $CONH_2$ oraz hydroksylowa, a ponadto R^4 i R^5 łącznie albo R^6 i R^8 razem z atomem węgla, do którego są przyłączone oznaczają pięcioletub sześciocłonowy pierścień karbocykliczny lub heterocykliczny zawierający jeden lub więcej z wyżej wymienionych podstawników, R oznacza ewentualnie podstawiony rodnik arylowy lub heteroarylowy albo rodnik cykloalkilowy o 5—7 atomach węgla każdy, R^1 , R^2 i R^9 oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, n oznacza liczbę 0 lub 1, X oznacza atom $=O$ lub $=S$, Y oznacza atom $-O-$ lub stanowi bezpośrednie wiązanie, a Z oznacza grupę $-CO-$ lub $-CH_2-$, przy czym jeżeli Ar oznacza niepodstawioną grupę fenylową, a R^9 oznacza atom wodoru, wówczas Y oznacza atom $-O-$, a jeżeli Z oznacza grupę $-CH_2-$ a Ar oznacza grupę fenylową lub pirydylową, z których każda jest ewentualnie podstawiona, wówczas R^1 oznacza atom wodoru, oraz ich soli addycyjnych z kwasami i czwartorzędowych soli omoniwych, **znamienny tym**, że związek o wzorze 24 poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze R-Z-M, w których to wzorach n, Ar, X, Y, Z, R^1 , R^2 i R^9 mają wyżej podane znaczenie, M oznacza grupę $-NCO-$, NCS lub $NH-CXNH_2$, w której X ma wyżej podane znaczenie i ewentualnie

związek o wzorze 1, zawierający grupę reaktywną przeprowadza się w związek o wzorze 1 zawierający inną grupę i ewentualnie przeprowadza związek o wzorze 1 w postaci zasady w sól addycyjną z kwasem albo trzeciorzędową sól amoniową albo sól addycyjną związku o wzorze 1 przeprowadza się w wolną zasadę.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się związek o wzorze 24, w którym Ar oznacza grupę fenyłową podstawioną jedną lub więcej grupą, taką jak niższa alkilowa, atom chlorowca, lub niższa grupa alkoksylowa, albo grupę naftyłową, benzofuranyłową, benzotiofenyłową, czterowodoronaftyłową, indanyłową, benzodioxanyłową, chinolinową, izochinolinową, cynoilową lub 4-, 5-, 6- lub 7-indolilową, z których każda jest ewentualnie podstawioną jedną lub więcej grupą, taką jak atom chlorowca, niższa grupa alkilowa, niższa grupa alkoksylowa lub grupa cyjanyłowa, a pozostałe symbole mają znaczenie podane w zastrz. 1.

3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że stosuje się związek o wzorze 24, w którym Y oznacza bezpośrednie wiązanie, a n oznacza liczbę 0.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się związek o wzorze R-Z-M, w którym R oznacza grupę fenyłową ewentualnie podstawioną jedną lub więcej grupą, taką jak atom chlorowca, niższa grupa alkilowa, niższa grupa alkoksylowa, grupa hydroksylowa lub nitrowa, albo grupę tieniową lub pirydyłową, a pozostałe symbole mają znaczenie podane w zastrz. 1.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 1-benzoilo-3-[1-(naftylo-2-metylo)piperidylo-4]mocznika poddaje się reakcji 4-amino-1-(naftylo-2-metylo)piperydynę z benzoilomocznikiem.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 1-benzoilo-3-[1-(naftylo-1-metylo)piperidylo-4]mocznika poddaje się reakcji 4-amino-1-(naftylo-1-metylo)piperydynę z benzoiloizocyjanianem.

7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że wytwarzanie 1-benzoilo-3-[1-(4-izopropylbenzylo)piperidylo-4]mocznika poddaje się reakcji 4-amino-1-(4-izopropylbenzylo)piperydynę z benzoiloizocyjanianem.

8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 1-benzoilo-3-[1-(5,6,7,8-czterowodoronaftylo-2-metylo)piperidylo-4]mocznika poddaje się reakcji 4-amino-1-(5,6,7,8-czterowodoronaftylo-2-metylo)piperydynę z benzoiloizocyjanianem.

9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 1-benzoilo-3-[1-(3,4-dwumetylobenzylo)piperidylo-4]mocznika poddaje się reakcji 4-amino-1-(3,4-dwumetylobenzoilo)piperydynę z benzoiloizocyjanianem.

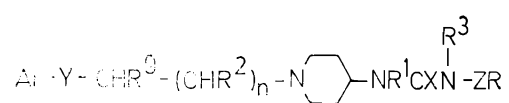
10. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 1-benzoilo-3-[1-(indanylo-5-metylo)piperidylo-4]mocznika poddaje się reakcji 4-amino-1-(indanylo-5-metylo)piperydynę z benzoiloizocyjanianem.

11. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 1-benzoilo-3-[1-(naftylo-2-etylo)piperidylo-4]mocznika poddaje się reakcji 4-amino-1-(naftylo-2-etylo)piperydynę z benzoiloizocyjanianem.

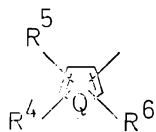
12. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 1-benzoilo-3-[(1-/4-etylobenzylo)piperidylo]mocznika poddaje się reakcji chlorek 4-amino-1-(4-etylobenzylo)piperydyny z benzoiloizocyjanianem.

13. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 24, w którym Ar oznacza podstawioną grupę fenyłową, której podstawnikiem jest niższa grupa alkilowa, niższa grupa alkenylo- wa, niższa grupa alkoksylowa, grupa nitrowa, niższa grupa chlorowcoalkilowa, grupa aminowa lub podstawiona grupa aminowa albo Ar oznacza wielopodstawioną grupę alkilową, w której podstawniki takie same lub różne oznaczają niższą grupę alkilową, niższą grupę alkoksylową, niższą grupę alkenylo- wą, atom chlorowca, grupę nitrową, niższą grupę chlorowcoalkilową, grupę aminową, podstawioną grupę aminową lub grupę hydroksylową albo Ar oznacza grupę fenyłową zawierającą skondensowany pięcio- lub sześcioczłonowy pierścień karbocykliczny lub heterocykliczny, które są ewentualnie podstawione jednym lub więcej podstawnikami określonym powyżej, R¹ oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, n oznacza liczbę 0, R⁹ oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, Y oznacza -O- lub bezpośrednie wiązanie poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze R-Z-M, w którym R oznacza ewentualnie podstawiony rodnik aryłowy lub heteroaryłowy lub rodnik cykloalkilowy o 5-7 atomach węgla, Z oznacza grupę CO, a M oznacza grupę -NCO lub -NCS.

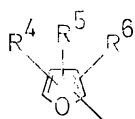
14. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że związek o wzorze 24, w którym Ar oznacza podstawioną grupę pirydyłową, w której podstawnikiem jest niższa grupa alkilowa, niższa grupa alkenylo- wa, niższa grupa alkoksylowa, NO₂, NH₂, niższa grupa chlorowcoalkilowa, niższa grupa hydroksyalkilowa, grupa aminonizszaalkilowa, podstawiona grupa aminowa, niższa grupa alkoksykarbonyłowa, grupa CN, CONH₂, lub hydroksylowa, albo Ar oznacza wielopodstawioną grupę pirydyłową, których podstawnikami, takimi samymi lub różnymi są grupy, takie jak niższa alkilowa, niższa alkoksylowa, niższa alkenylo- wa, atom chlorowca, NO₂, NH₂, chlorowconizszaalkilowa, hydroksynizszaalkilowa, aminonizszaalkilowa, podstawiona aminowa, niższa alkoksykarbonyłowa, CN, CONH₂ lub hydroksy, albo Ar oznacza grupę fenyłową lub pirydyłową zawierającą skondensowany pięcio- lub sześcioczłonowy pierścień karbocykliczny lub heterocykliczny, z których dwa są ewentualnie podstawione jednym lub więcej podstawnikami, R¹ oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, n oznacza 0, a R⁹ oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, a Y oznacza bezpośrednie wiązanie, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze R-Z-M, w którym R oznacza ewentualnie podstawiony rodnik aryłowy lub heteroaryłowy lub rodnik cykloalkilowy o 5-7 atomach węgla, Z oznacza grupę CO, a M oznacza grupę -NCO lub -NCS.



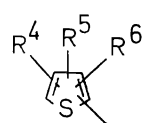
WZÓR 1



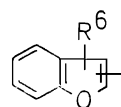
WZÓR 2



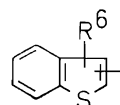
WZÓR 3



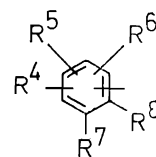
WZÓR 4



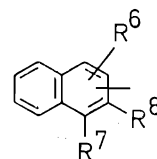
WZÓR 5



WZÓR 6



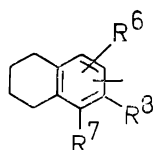
WZÓR 7



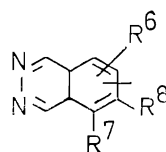
WZÓR 8



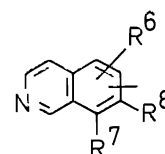
WZÓR 9



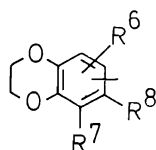
WZÓR 10



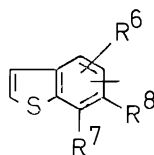
WZÓR 13



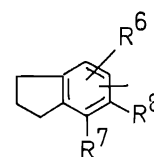
WZÓR 16



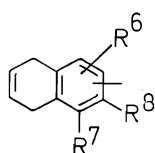
WZÓR 11



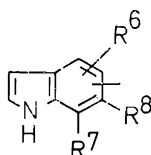
WZÓR 14



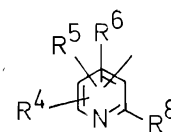
WZÓR 17



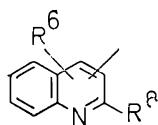
WZÓR 12



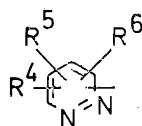
WZÓR 15



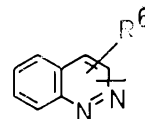
WZÓR 18



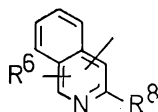
WZÓR 19



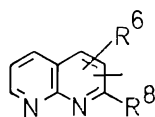
WZÓR 22



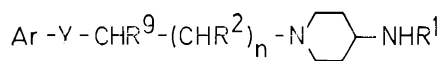
WZÓR 23



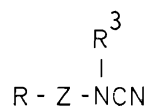
WZÓR 20



WZÓR 21



WZÓR 24



WZÓR 25