



Patentdirektoratet  
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 1298/79	(51) Int.Cl.5	C 07 D 401/12
(22) Indleveringsdag: 29 mar 1979		C 07 D 401/14
(41) Alm. tilgængelig: 04 okt 1979		C 07 D 405/14
(45) Patentets meddelelse bkg. den: 10 okt 1994		C 07 D 409/14
(86) International ansøgning nr.: -		C 07 D 413/14
(30) Prioritet: 03 apr 1978 US 892534 10 jan 1979 US 2276		C 07 D 471/14

(73) Patenthaver: \*JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.; Turnhoutsebaan 30; Beerse, BE

(72) Opfinder: Frans \*Janssens; BE, Raymond \*Stokbroekx; BE, Joseph \*Torremans; BE, Marcel \*Luyckx; BE

(74) Fuldmægtig: Th. Ostenfeld Patentbureau A/S

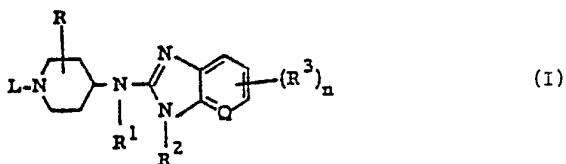
(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af N-heterocyklyl-4-piperidinaminer

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

1298-79

N-heterocyklyl-4-piperidinaminer med formlen:



hvori R er H eller alkyl, R<sup>1</sup> er H, alkyl, cykloalkyl, arylalkyl eller alkanoyl, R<sup>2</sup> er H, alkyl, cykloalkyl, aryl eller arylalkyl, R<sup>3</sup> er halogen, alkyl, alkoxy eller CF<sub>3</sub>, n er et heltal fra 0 til 2, Q er CH eller N, og L er eventuelt med indtil tre substituerter udvalgt blandt halogen, CN, OH, NCS, alkoxy, aryl, aryloxy, arylthio, arylsulfonyl og amino substitueret alkyl, alkenyl, arylalkenyl, eventuelt med CN eller aryl substitueret cykloalkyl, i-(aryllalkyl)-1H-benzimidazol-2-yl eller en gruppe Z-C<sub>m</sub>-H<sub>2m</sub>, hvor m er et heltal fra 1 til 6 og Z er heterocyklyl, (10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d]-cyklohepten-5-yliden)methyl, T-N(R<sup>4</sup>)- eller W-CO-(X)<sub>s</sub>, hvor R<sup>4</sup> er

1298-7<sup>9</sup>

H, alkyl eller arylalkyl. T er alkyl, aryl, arylalkyl eller 1H-benzimidazol-2-yl, s er O eller 1, X er O eller -N(R<sup>5</sup>)-, R<sup>5</sup> er H, alkyl, arylalkyl, alkanoyl eller aroyl og W er alkyl, aryl, arylalkyl, eventuelt mono- eller di-alkyl- eller -aryl- eller -arylalkylsubstitueret amino, 1-piperidinyl, eller 1-pyrrolidinyl eller 4-morpholinyl, idet de nævnte arylgrupper kan være substitueret og kan være heteroaryl, eller salte deraf fremstilles ved en række forskellige fremgangsmåder.

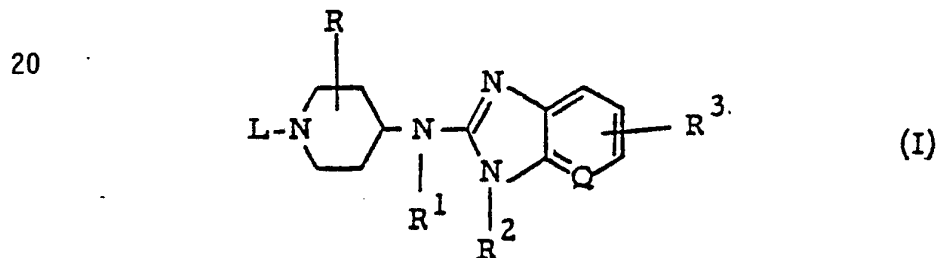
Forbindelserne har antihistamin-virkning.

Der beskrives endvidere fremstillingen af mellemprodukter svarende til formel I, hvori L er erstattet af H, alkoxy-carbonyl eller phenylmethoxy-carbonyl.

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte N-heterocyclyl-4-piperidinaminer.

I U.S.A. patentskrift nr. 2.971.005 beskrives 2-(phenylmethylamino)benzimidazoler med lokalanæstetisk og antifibrillatorisk virkning, og i U.S.A. patentskrift nr. 2.857.391 beskrives et antal 2-(aminomethyl)benzimidazoler. Forbindelserne fremstillet ifølge den foreliggende opfindelse afviger væsentligt herfra ved arten af den 4-piperidinyldgruppe, som er bundet til aminonitrogenatomet og ved, at de besidder uventede antihistaminegenskaber. Kendt er også forbindelsen 1-methyl-N-phenyl-N-phenylmethyl-4-piperidinamin, som er en antihistaminforbindelse med trivialnavnet Bamipin (se Merck index, 8. udgave (1968), side 118). Forbindelserne fremstillet ifølge den foreliggende opfindelse afviger strukturelt væsentligt herfra ved, at de skal indeholde en 1H-benzimidazol-2-yl- eller 3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylgruppe bundet til aminonitrogenatomet.

Den foreliggende opfindelse angår således en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte heterocyclyl-4-piperidinaminer, som kan gengives ved den almene formel:



25

og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, hvori R er hydrogen eller methyl, R<sup>1</sup> er hydrogen eller lavere alkyl med 1 til 6 carbonatomer, R<sup>2</sup> er hydrogen, alkyl med 1 til 10 carbonatomer, cycloalkyl med 3 til 6 carbonatomer, aryl, mono- eller diaryl-C<sub>1-6</sub>-lavere alkyl, hvori arylgruppen er phenyl, som valgfrit kan være substitueret med 1 til 2 substituentter, som er halogenatomer eller methyl- eller nitrogrupper, R<sup>3</sup> er hydrogen, halogen, methyl eller trifluormethyl, L er en lavere alkylgruppe, som indeholder 1 til 6 carbonatomer og eventuelt er substitueret med en cyano- eller hydroxygruppe eller en C<sub>1-4</sub>-lavere alkoxygruppe, C<sub>1-4</sub>-lavere alkylcarbonyloxygruppe eller en aryl-, aryloxy-, arylthio- eller aminogruppe, diphenyl-C<sub>1-6</sub>-lavere alkyl, di-(halogenphenyl)C<sub>1-6</sub>-lavere alkyl, 3-cyano-3,3-diphenylpropyl, 2-

30

35

propenyl, 3-aryl-2-propenyl, 3-aryloxy-2-hydroxypropyl eller en gruppe med formelen:  $Z-C_mH_{2m}$ , hvor

m er et helt tal fra 1 til 4, og

Q er CH og N, og

- 5 Z er 4-aryl-4,5-dihydro-5-oxo-1H-tetrazol-1-yl, 4-(C<sub>1-4</sub>lavere alkyl)-4,5-dihydro-5-oxo-1H-tetrazol-1-yl-2,3-dihydro-1,4-benzodioxo-2-yl, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl, 2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-yl, 2,3-dihydro-3-oxo-4H-benzoxazin-4-yl, (10,11-dihydro-5H-dibenzo-
- 10 [a,d]cyclohepten-5-yliden)methyl, 4-morpholinyl, arylcarbonyl, arylaminocarbonyl, C<sub>1-4</sub>lavere alkylaminocarbonylamino, arylcarbonylamino, arylaminocarbonylamino, C<sub>1-4</sub>lavere alkylcarbonylamino, aminocarbonylamino eller arylamino, hvor, når L er en med en arylgruppe substitueret lavere alkylgruppe med 1 til 6 carbonatomer, arylgruppen betegner phenyl, sub-
- 15 substitueret phenyl, naphthalenyl, thienyl eller pyrrolidinyl, hvor nævnte substituerede phenyl indeholder 1 til 3 substituent, som uafhængigt af hinanden er halogenatomer eller methyl-, C<sub>1-4</sub>lavere alkyloxy-, trifluor-
- 20 methyl-, hydroxy-, nitro- eller aminogrupper, og hvor en af substituenterne desuden kan være methylthio, C<sub>1-4</sub>lavere alkyloxy, carbonylmethoxy, phenylacetyloxy, benzoyloxy, methoxybenzoyloxy, phenylmethoxy, C<sub>1-4</sub>lavere alkyloxycarbonyloxy, phenylmethoxycarbonyloxy, methylsulfonyl eller cyanomethoxy, og hvor aryl i alle andre definitioner af L betyder en
- 25 phenylgruppe, der eventuelt er mono- eller disubstitueret, hvor hver substituent uafhængigt af hinanden er et halogenatom eller en methyl- eller methoxygruppe, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved det i

I de foregående definitioner betyder udtrykket "lavere alkyl" en ligekædet eller forgrenet carbonhydridgruppe med fra 1 til 6 carbonatomer som f.eks. methyl, ethyl, 1-methylethyl, 1,1-dimethylethyl, propyl, 2-methylpropyl, butyl, pentyl, hexyl og lignende, udtrykket "alkyl" som

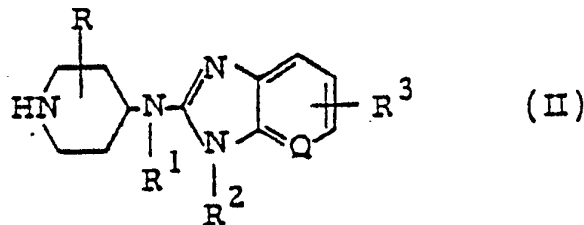
30 anvendt i definitionen af R<sup>2</sup> omfatter ligekædede og forgrenede carbonhydridgrupper med fra 1 til 10 carbonatomer som f.eks. de foran anførte lavere alkylgrupper og højere homologe så som heptyl, octyl, nonyl og decyl, udtrykket "lavere alkenyl" refererer til ligekædede alkenylgrupper med fra 3 til 6 carbonatomer, hvori umættetheden fortrinsvis er i  $\beta$ -

35 stillingen, men også kan være i  $\gamma$ -,  $\delta$ -, eller  $\epsilon$ -stillingen som f.eks. 2-propenyl, 2-butenyl, 3-pentenyl, 2-hexenyl og lignende, udtrykket "cycloalkyl" refererer til cycliske carbonhydridgrupper med fra 3 til 6 carbonatomer såsom cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl og cyclohexyl, og

udtrykket "halogen" er generisk for fluor, chlor, brom og iod.

Forbindelserne med den almene formel (I) kan i almindelighed afledes af en udgangsforbindelse med formlen:

5



10 hvori R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> og Q har de ovenfor anførte betydninger, ved at indføre den ønskede L-substituent på piperidin-nitrogenatomet ved hjælp af i og for sig kendte fremgangsmåder.

I almindelighed kan indføringen af L i mellemproduktet (II) hensigtsmæssigt udføres ved omsætning af (II) med en passende reaktionsdygtig ester med formlen LY (III), hvori L har den ovenfor anførte betydning, og Y betyder en reaktionsdygtig esterrest som f.eks. halogen, fortrinsvis chlor eller brom, eller en sulfonyloxyrest som f.eks. methylsulfonyloxy eller 4-methylphenylsulfonyloxy og lignende.

Kondensationsreaktionen mellem (II) og (III) udføres hensigtsmæssigt i et inert organisk opløsningsmiddel som f.eks. et aromatisk carbonhydrid, f.eks. benzen, methylbenzen, dimethylbenzen og lignende, en lavere alkanol, f.eks. methanol, ethanol, 1-butanol og lignende, en keton, f.eks. 4-methyl-2-pentanon og lignende, en ether, f.eks. 1,4-dioxan, 1,1'-oxybisethan og lignende, N,N-dimethylformamid (DMF), nitrobenzen og lignende.

Tilsætning af en passende base som f.eks. et alkalimetalcarbonat eller -hydrogencarbonat eller en organisk base som f.eks. N,N-diethylethanamin eller N-(1-methylethyl)-2-propanamin kan anvendes for at opsamle den syre, som frigøres under reaktionsforløbet. Under visse omstændigheder er tilsætning af et iodidsalt, fortrinsvis et alkalimetaliodid, passende.

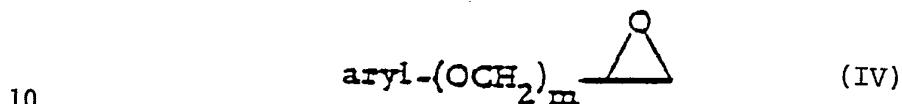
Noget forhøjede temperaturer kan anvendes for at forøge reaktionshastigheden.

Når L i formel (I) betegner en (2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-yl)lavere alkylgruppe, er det hensigtsmæssigt at anvende en reaktionsdygtig ester (III), hvori nitrogenatomet i 3-stillingen af 2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-ylgruppen er substitueret med en passende beskyttende gruppe, fortrinsvis en 1-methylethenylgruppe og fjerne denne

35

beskyttende gruppe efter afslutning af kondensationsreaktionen. Fjernelsen af den beskyttende gruppe kan ske på i og for sig kendt måde såsom ved sur hydrolyse, når en 1-methylethenylgruppe er involveret.

Når L betegner en 2-aryl-2-hydroxyethyl- eller en 3-aryloxy-2-hydroxypropylgruppe, udføres indføringen af substituenten i mellemproduktet (II) hensigtsmæssigt ved, at man omsætter (II) ved en forhøjet temperatur med en passende oxiran med formlen:



hvor i m er 0 eller 1.

Omsætningen af forbindelse (II) med (IV) kan udføres i et passende organisk opløsningsmiddel eller eventuelt i fravær af noget opløsningsmiddel. Egnede opløsningsmidler, som kan anvendes, omfatter f.eks. aromatiske carbonhydrider såsom benzen, methylbenzen, dimethylbenzen og lignende, halogenerede carbonhydrider som f.eks. trichlormethan, dichlormethan og lignende, lavere alkanoler såsom methanol, ethanol, 2-propanol og lignende alkoholer, og blandinger af sådanne opløsningsmidler. Når piperidinderivatet (II) er i form af et syreadditionssalt, er det hensigtsmæssigt til reaktionsblandingen at sætte en passende base som f.eks. natriumcarbonat for at frigøre den frie syre fra saltet.

Forbindelserne med formel (I), hvori L betegner en 2-hydroxyethylgruppe, kan fremstilles ved, at man omsætter en passende piperidin med formel (II) med oxiran under anvendelse af samme procedure som beskrevet for omsætningen af (IV) med (II).

Når L ved fastgørelsespunktet til piperidin-nitrogenatomet er en primær eller sekundær alkylgruppe, kan forbindelserne (I) også fremstilles ved reduktiv aminering af et aldehyd eller en keton svarende til alkoholen L-OH med et piperidinderivat med formel (II) på i og for sig kendt måde. En hensigtsmæssig fremgangsmåde består i, at man hydrogenerer en blanding af aldehydet eller ketonen og (II) i et passende organisk opløsningsmiddel i nærværelse af en passende katalysator som f.eks. palladium-på-trækul.

Passende organiske opløsningsmidler omfatter lavere alkanoler såsom methanol, ethanol, propanol og lignende. Hastigheden for hydrogeneringsreaktionen kan øges ved, at den udføres i nærværelse af en passende svag syre som f.eks. eddikesyre. Når piperidinderivatet (II) er i form af et additionssalt med en stærk syre, f.eks. saltsyre eller hydrogenbromidsy-

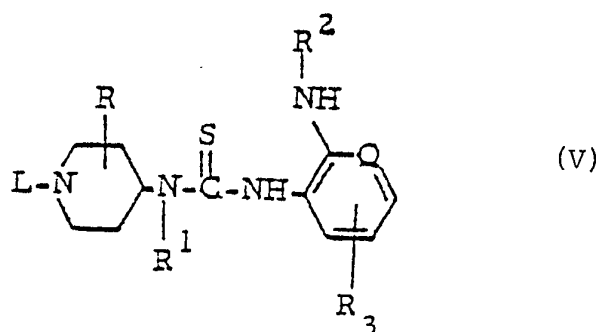
re, er det hensigtsmæssigt dertil at sætte et salt af en stærk base med en svag syre, f.eks. natriumacetat, for at binde den stærke syre. Når (II) indeholder grupper, der i sig selv er påvirkelige ved katalytisk hydrogenering, f.eks. når  $R^2$  betyder en arylmethylgruppe, kan det være  
 5 hensigtsmæssigt til reaktionsblandingen at sætte en passende katalysatorgift som f.eks. thiophen.

Når L betegner en gruppe med formlen  $Z-C_mH_{2m}-$ , hvori m er et helt tal fra og med 2 til og med 4, og Z har den ovenfor anførte betydning, kan forbindelserne med formel (I) også fremstilles ved, at man omsætter  
 10 (II) med et passende alkenylderivat,  $Z-C_mH_{2m-1}$ , på i og for sig kendt måde for udførelse af lignende additionsreaktioner, f.eks. ved omrøring og opvarmning af reaktanterne med hinanden i et passende for reaktionen inert organisk opløsningsmiddel som f.eks. en lavere alkanol såsom 2-propanol, butanol og lignende.

Når L betegner en 2-(aroylamino)ethylgruppe eller en 2-arylethylgruppe kan forbindelserne (I) også opnås ved, at man omsætter (II) med henholdsvis en passende 1-aroylaziridin eller en passende ethenylaren. Disse omsætninger udføres fortrinsvis i et passende for reaktionen inert opløsningsmiddel som f.eks. en lavere alkanol, f.eks. methanol, ethanol,  
 20 propanol, butanol og lignende alkoholer, et aromatisk carbonhydrid, f.eks. benzen, methylbenzen, dimethylbenzen og lignende, en keton, f.eks. 4-methyl-2-pentanon, en ether, f.eks. 1,4-dioxan, 1,1'-oxybisethan og lignende, N,N-dimethylformamid, nitrobenzen og lignende eller en blanding af sådanne opløsningsmidler. Forhøjede temperaturer er hensigtsmæssige for at forøge reaktionshastigheden, og fortrinsvis udføres  
 25 omsætningen ved tilbagesvalingstemperaturen for reaktionsblandingen.

Forbindelserne med formel (I) kan også fremstilles ved cyclodesulfurisering af et passende thiourinstofderivat med formlen

30



35

Denne cyclodesulfuriseringsreaktion kan udføres ved, at man omsætter (V) med et passende alkylhalogenid, fortrinsvis iodmethan, i et pas-

sende for reaktionen inert organisk opløsningsmiddel, f.eks. en lavere alkanol såsom methanol, ethanol, 2-propanol og lignende. Herudover kan cyclodesulfureringsreaktionen udføres ved, at man omsætter (V) med et passende metaloxid eller -salt i et passende opløsningsmiddel i henhold  
5 til den fremgangsmåde, som f.eks. er beskrevet i Pharmazie, 31, 348 (1976). For eksempel kan forbindelserne med formel (I) let fremstilles ved, at man omsætter (V) med et passende Hg(II)- eller Pb(II)oxid eller -salt som f.eks. HgO, HgCl<sub>2</sub>, Hg(OAc)<sub>2</sub>, PbO eller Pb(OAc)<sub>2</sub>. I visse tilfælde kan det være hensigtsmæssigt at supplere reaktionsblandingen med  
10 en lille smule svovl. Endog methandiiminer, specielt N,N'-methantetraylbis[cyclohexanamin] kan anvendes som cyclodesulfureringsmidler. Egnede for reaktionen inerte organiske opløsningsmidler, som med fordel kan anvendes, omfatter lavere alkanoler, f.eks. methanol, ethanol, 2-propanol og lignende, halogenerede carbonhydrider, f.eks. dichlormethan og  
15 trichlormethan, ethere, f.eks. tetrahydrofuran, 2,2'-oxybispropan og lignende, og blandinger af sådanne opløsningsmidler.

Amino-substituerede forbindelser kan for eksempel afledes af de tilsvarende nitro- og cyano-substituerede forbindelser ved, at man reducerer sidstnævnte, f.eks. ved katalytisk hydrogenering i nærværelse af  
20 en passende katalysator som f.eks. Raney-nikkel og lignende.

De amino-substituerede forbindelser kan igen N-alkyleres eller acyleres ved omsætning med et passende alkyleringsmiddel eller acyleringsmiddel, f.eks. et halogenid, et alkanoylhalogenid, et alkoxy-carbonylhalogenid, et isocyanat og lignende.

25 Sekundært og tertiært amino-substituerede forbindelser med formel (I) kan fremstilles ved, at man f.eks. substituerer en passende halogen-substitueret forbindelse med den ønskede primære eller sekundære amin.

Aminocarbonyl-substituerede forbindelser kan hensigtsmæssigt afledes af de tilsvarende estere ved omsætning af sidstnævnte med ammoniak  
30 eller en passende primær eller sekundær amin i et egnet opløsningsmiddel.

Forbindelser med formel (I), som i strukturen indeholder en sulfonylgruppe, kan let afledes af de tilsvarende thioforbindelser ved, at man oxiderer sidstnævnte med et passende oxidationsmiddel, f.eks. hydro-  
35 genperoxid eller lignende.

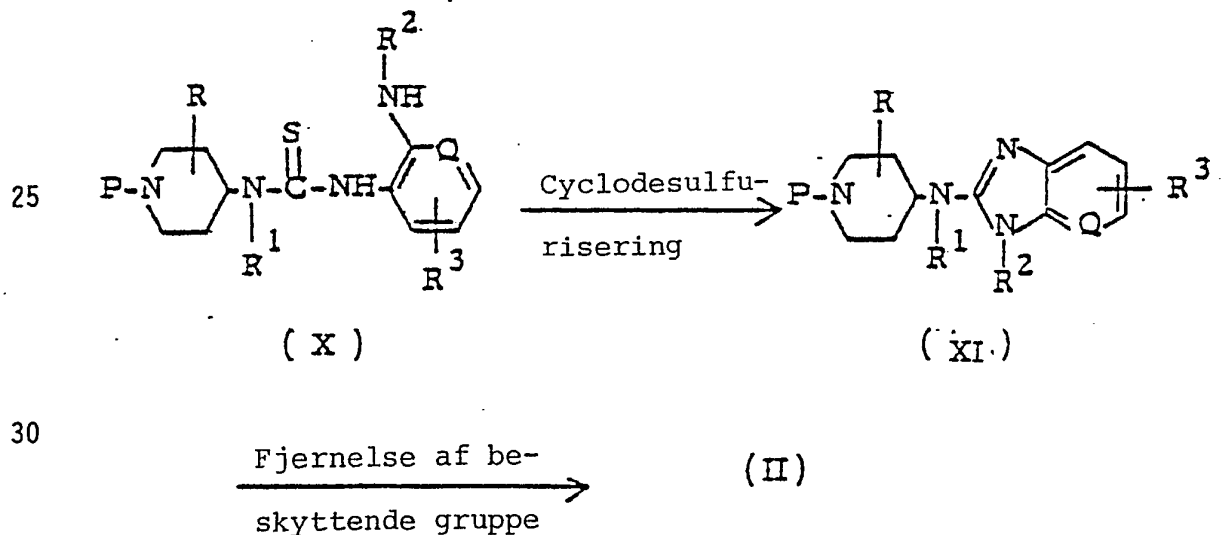
Ved alle de foregående og efterfølgende fremstillinger kan reaktionsprodukterne isoleres fra reaktionsblandingen og - om nødvendigt - yderligere renses på i og for sig kendt måde.



Forbindelserne med formel (I) kan omdannes til den terapeutisk aktive ikke-toxiske syreadditionssaltform ved behandling med en passende syre som f.eks. en uorganisk syre såsom hydrohalogenidsyre, f.eks. hydrogenchlorid, hydrogenbromid og lignende, og svovlsyre, salpetersyre, phosphorsyre og lignende, eller en organisk syre som f.eks. eddike-, propan-, 2-hydroxyeddike-, 2-hydroxypropan-, 2-oxopropan-, propandi-, butandi-, (Z)-2-butendi-, (E)-2-butendi-, 2hydroxybutandi-, 2,3-dihydroxybutandi-, 2-hydroxy-1,2,3-propantricarboxyl-, benzoe-, 3-phenyl-2-propan-,  $\alpha$ -hydroxybenzeneddike-, methansulfon-, ethansulfon-, benzensulfon-, 4-methylbensensulfon-, cyclohexansulfam-, 2-hydroxybenzoe-, 4-amino-2-hydroxybenzoesyre og lignende syrer.

Omvendt kan saltformen omdannes ved behandling med base til den frie baseform.

Udgangsmaterialerne med formel (II) kan i almindelighed fremstilles ud fra et thiourinstofderivat med formel (X), hvori R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> og R<sup>3</sup> har de ovenfor anførte betydninger, og P betyder en passende beskyttende gruppe som f.eks. lavere alkyloxycarbonyl eller phenylmethoxycarbonyl ved, at man underkaster (X) en cyclodesulfureringsreaktion til opnåelse af et mellemprodukt med formlen (XI) og derefter eliminerer den beskyttende gruppe på sædvanlig måde.



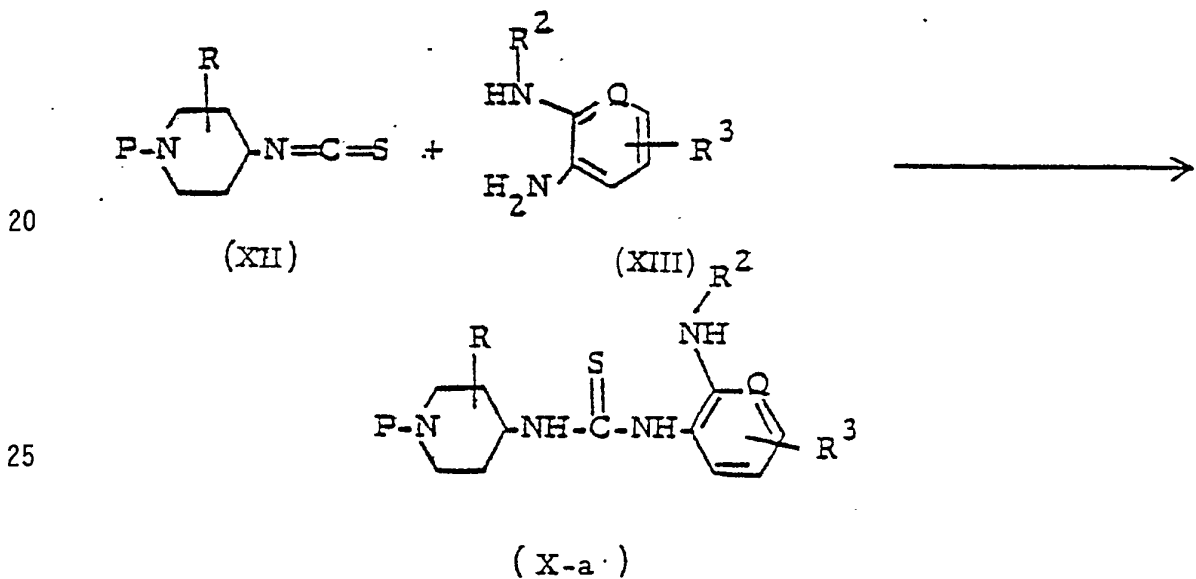
Cyclodesulfureringen af (X) til opnåelse af (XI) udføres på samme måde som her beskrevet for fremstilling af forbindelserne (I) ud fra (V). Til fjernelse af den beskyttende gruppe P kan anvendes i og for sig kendte metoder. For eksempel kan denne gruppe, når det er en lavere alkyloxycarbonylgruppe, fjernes ved basisk eller fortrinsvis sur hydrolyse

under anvendelse af f.eks. hydrogenbromidsyre i iseddikesyre, og når den beskyttende gruppe er en phenylmethoxycarbonylgruppe, fjernes ved basisk eller sur hydrolyse eller ved katalytisk hydrogenering ved anvendelse af en passende katalysator såsom palladium-på-trækul.

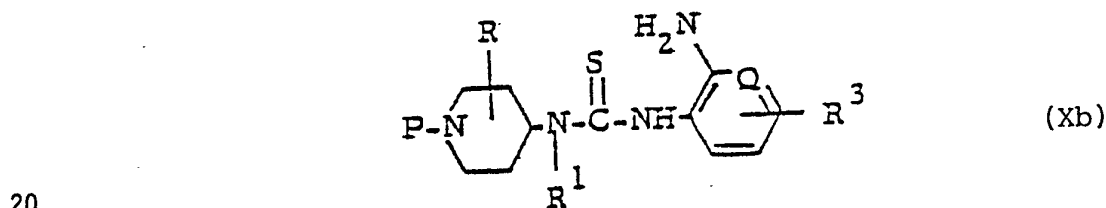
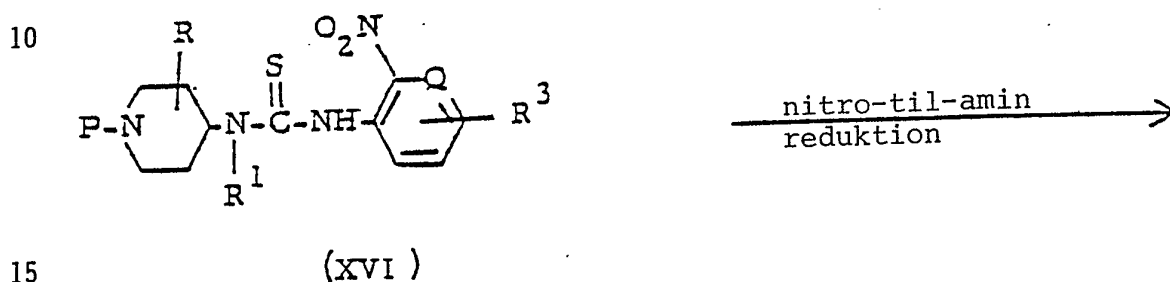
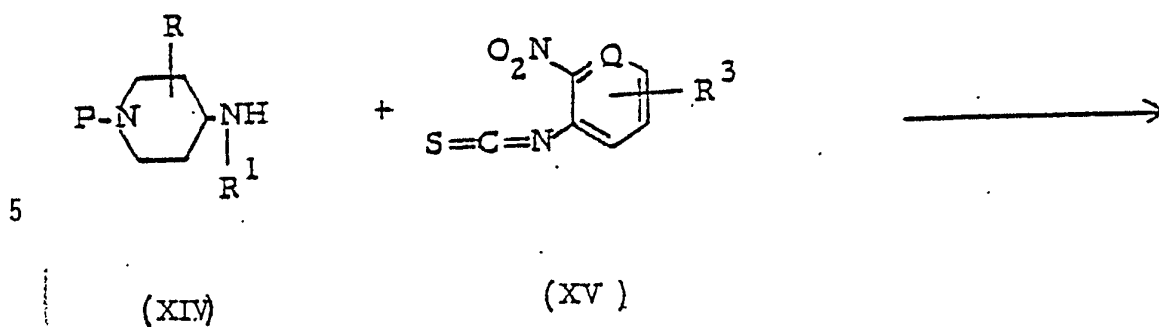
- 5 Mellemprodukter med formel (XI), hvori  $R^2$  er forskellig fra hydrogen, kan også afledes af den tilsvarende forbindelse (XI), hvori  $R^2$  er hydrogen, ved indføring af den ønskede  $R^2$ -substituent på i og for sig kendt måde.

Thiourinstofderivaterne med formel (X), hvori  $R^1$  betyder hydrogen, 10 (Xa), kan fremstilles ved, at man omsætter en passende 4-isothiocyanatopiperidin med formel (XII) med en passende benzendiamin eller pyridindiamin med formel (XIII), f.eks. ved simpel omrøring af reaktanterne med hinanden i et passende organisk opløsningsmiddel som f.eks. en lavere alkanol, f.eks. methanol, ethanol, 2-propanol og lignende.

15



Thiourinstofderivaterne med formel (X), hvori  $R^1$  har den ovenfor 30 anførte betydning, og  $R^2$  betyder hydrogen, (Xb), kan fremstilles ved, at man omsætter en passende 4-piperidinamin med formel (XIV) med en passende 1-isothiocyanat-2-nitrobenzen med formel (XV) efterfulgt af reduktion af nitrogruppen i den således opnåede forbindelse (XVI) ved hjælp af velkendte nitro-til-aminreduktionsmetoder som f.eks. ved omsætning af 35 (XVI) med nascerende hydrogen eller ved katalytisk hydrogenering under anvendelse af en passende katalysator som f.eks. palladium-på-trækul, platin-på-trækul og lignende eller i nærværelse af mere end én sådan katalysator.



Prækursor-materialerne med formel (XIV) kan fremstilles ved hjælp af i og for sig kendte fremgangsmåder, f.eks. ved reductiv aminering af den tilsvarende 4-piperidinon. 4-isothiocyantopiperidinerne med formel 25 (XII) kan igen fremstilles ud fra den tilsvarende forbindelse (XIV), hvori R<sup>1</sup> betyder hydrogen, i henhold til standardmetoder til fremstilling af isothiocyantater ud fra primære aminer, f.eks. ved omsætning af aminen med carbondisulfid i basisk medium og efterfølgende tilsætning til reaktionsblandingen af et passende lavere alkylcarbonochloridat.

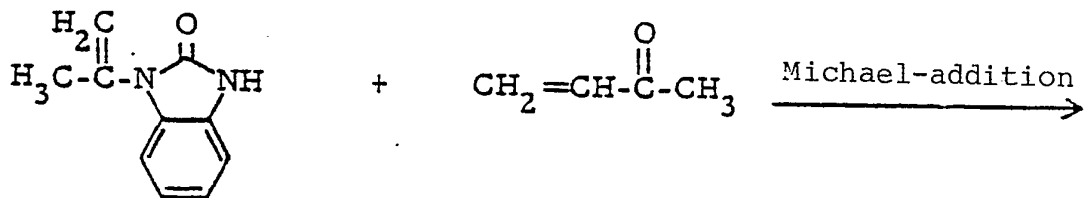
30 Udgangsmaterialerne med formel (XII), hvori P betegner en lavere alkyloxycarbonyl- eller phenylmethoxycarbonylgruppe, kan også fremstilles ved, at man omsætter et tilsvarende udgangsmateriale (XII), hvori P betegner phenylmethyl, med et passende carbonochloridat.

35 Udgangsmaterialerne med formel (V) kan fremstilles ved anvendelse af lignende fremgangsmåder som beskrevet ovenfor til fremstilling af thiourinstofderivaterne med formel (X), idet man dog går ud fra en passende 4-piperidinon eller 4-piperidinamin, hvori L-substituenten allerede er til stede på piperidinnitrogenatomet.

De oprindelige udgangsmaterialer for hver af de foregående fremgangsmåder er kendte forbindelser, eller de kan fremstilles ved anvendelse af i og for sig kendte fremgangsmåder til fremstilling af lignende kendte forbindelser.

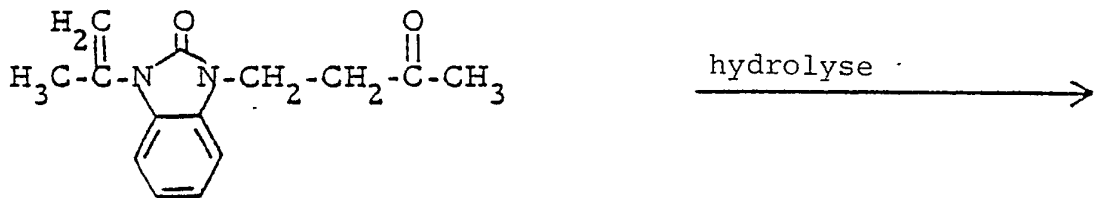
- 5 F.eks. er fremstillingen af 4-(halogenalkyl)-2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-oner ved N-substitueringsreaktion af 2H-1,4-benzoxazin-3(4H)-on med en dihalogen-lavere alkylgruppe beskrevet i belgisk patentskrift nr. 859.415. 1,3-dihydro-1-(3-oxobutyl)-2H-benzimidazol-2-on (XIX) kan fremstilles ved, at man underkaster 1,3-dihydro-1-(1-methylethenyl)-2H-benzimidazol-2-on (XVII) og 3-buten-2-on en Michael-addition i nærværelse af
- 10 imidazol-2-on (XVII) og 3-buten-2-on en Michael-addition i nærværelse af en base såsom N,N-diethylethanamin og lignende og efterfølgende hydrolyserer 1,3-dihydro-1-(1-methylethenyl)-3-(3-oxobutyl)-2H-benzimidazol-2-on (XVIII).

15



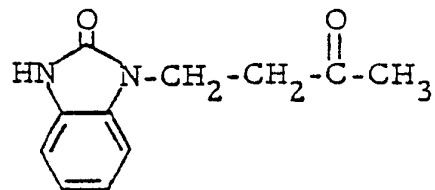
20

(XVII)



25

(XVIII)



30

(XIX)

- Mellemprodukterne med formlerne (II) og (XI) antages at være hidtil ukendte forbindelser og udgør som følge af deres anvendelighed som udgangsmaterialer ved fremstilling af de farmaceutisk aktive forbindelser
- 35 (I) et yderligere aspekt ved den foreliggende opfindelse.

Forbindelserne med formel (I) og de farmaceutisk acceptable syreditionssalte deraf er kraftige antihistaminmidler, og de kan som sådanne anvendes til fremstilling af værdifulde lægemidler til human og animalsk

terapi.

De værdifulde antihistaminegenskaber af forbindelserne med formel (I) blev påvist ved følgende test-metode.

## 5 BESKYTTELSE AF ROTTER MOD FORBINDELSE 48/80-INDUCERET DØDELIGHED.

Forbindelse 48/80, som er en blanding af oligomere opnået ved kondensation af p-methoxy-N-methyl-phenethylamin og formaldehyd, er beskrevet som et kraftigt histamin-frigørende middel (Int. Arch. Allergy, 13, 10 336 (1958)). Beskyttelse mod forbindelse 48/80-induceret dødeligt kredsløbs-kollaps synes at være en simpel metode til kvantitativ vurdering af testforbindelsers antihistaminaktivitet. Hanrotter af en indavlet Wistar-stamme, der vejede 240-260 g, anvendtes i forsøget. Efter sultning en nat overførtes rotterne til konditionerede laboratorier (temp. = 21 ± 15 1°C relativ fugtighed = 65 ± 5 %).

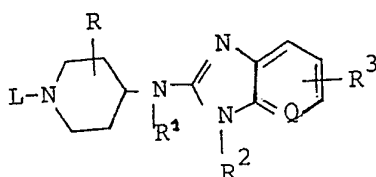
Rotterne behandledes subkutant eller oralt med en testforbindelse eller med opløsningsmidlet (NaCl-opløsning, 0,9%). En time efter behandlingen injiceredes intravenøst forbindelse 48/80, frisk opløst i vand i en dosis på 0,5 mg/kg (0,2 ml/100 g legemsvægt).

20 I kontrolforsøg, hvor 250 med opløsningsmiddel behandlede dyr injiceredes med standarddosen af forbindelse 48/80, overlevede ikke mere end 2,8 % af dyrene efter 4 timer. Overlevelse efter 4 timer betragtes derfor som et sikkert kriterium for en beskyttende virkning af det indgivne lægemiddel.

25 Forbindelserne med formel (I) og de farmaceutisk acceptable syreaditionssalte deraf viste sig at være meget aktive i ovennævnte test, idet de beskyttede dyrene mod forbindelse 48/80-induceret dødelighed ved orale og subkutane doser på ikke mere end 2,5 mg/kg. Et antal af de omhandlede forbindelser viste sig endog at være effektive ved doser så lave som 0,16 mg/kg.

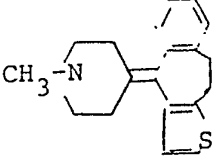
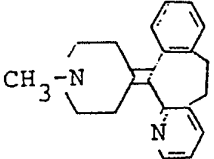
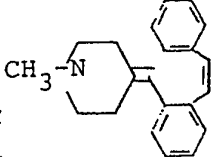
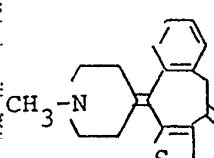
30 ED<sub>50</sub>-værdier for de omhandlede forbindelser og referenceforbindelser ved testen "Beskyttelse af rotter mod forbindelse 48/80-induceret dødelighed" er anført i den efterfølgende tabel.

35



	L	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Q	R <sup>3</sup>	ED <sub>50</sub> <sup>i</sup> mg/kg
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	CH	H	0,25
5	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	CH	H	0,31
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	CH	H	0,31
	4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	CH	H	0,07
	3-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	CH	H	0,31
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	N	H	0,31
10	3-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	CH	H	0,08
	4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	H	4F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	N	H	0,16
	4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	CH	H	0,16
	3,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	CH	H	0,16
	4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	CH	H	0,31
15	2,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	CH	H	0,31
	4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	N	H	0,31
	(2-pyridinyl)-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	CH	H	0,16
	4-HO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	CH	H	0,08
20	4-(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -CO-O)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	CH	H	0,08
	4-(4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CO-O)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CA <sub>2</sub> -CA <sub>2</sub>	H	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	CH	H	0,16
	4-(CH <sub>3</sub> O-CO-O)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	CH	H	0,16
25	4-(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -O.CO.O)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	CH	H	0,16
	3-CH <sub>3</sub> -4-HO-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	CH	H	0,16
	HO-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	CH	H	0,04
	3-HO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	CH	H	0,31
30	4-(NC-CH <sub>2</sub> O)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	CH	H	0,08
	2-Br-4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	CH	H	0,31
	HO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>	H	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	CH	H	0,31
	2-naftalenyl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	CH	H	0,31
	CH <sub>3</sub> -CO-NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	CH	H	0,31
35	4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -NH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	CH	H	0,31
	CH <sub>3</sub> -CO-O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	H	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	CH	H	0,31
	NC-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	CH	H	0,31

Referenceforbindelser

5		pizitophen	0,25
10		azatadin	0,26
15		cyproheptadin	1,13
20		ketotiphen	1,15

Som følge af de omhandlede forbindelsers værdifulde antihistaminaktivitet kan de formuleres til forskellige farmaceutiske præparatformer til administreringsformål. Til fremstilling af de farmaceutiske præparater kombineres en effektiv antihistaminmængde af den ønskede forbindelse på base- eller syreadditionssaltform, som aktiv bestanddel i intim blanding med en farmaceutisk acceptabel bærer, der kan antage en lang række forskellige former i afhængighed af den ønskede præparationsform til administrering. Disse farmaceutiske præparater er hensigtsmæssigt på enhedsdosisform, der fortrinsvis er egnet til administrering oralt, rektalt eller ved parenteral injektion. Til fremstilling af præparater på oral dosisform kan f.eks. anvendes et vilkårligt af de sædvanlige farmaceutiske medier som f.eks. vand, glycoler, olier, alkoholer o.lign. i tilfælde af orale flydende præparater såsom suspensioner, siruper, eliksirer og opløsninger, eller faste bærere såsom stivelse, sukkerarter, kaolin, smøremidler, bindemidler, disintegreringsmidler og lignende i tilfælde af pulvere, piller, kapsler og tabletter.

Som følge af administreringsletheden repræsenterer tabletter og kapsler de mest fordelagtige orale enhedsdosisformer, i hvilket tilfælde

der naturligvis anvendes faste farmaceutiske bærere. Til parenterale præparater vil bæreren sædvanligvis omfatte sterilt vand, i det mindste for en stor dels vedkommende, selv om der også kan tilsættes andre bestanddele, f.eks. for at lette opløseligheden. Injicerbare opløsninger kan f.eks. fremstilles, hvori bæreren omfatter saltopløsning, glucoseopløsning eller en blanding af salt- og glucoseopløsning. Injicerbare suspensioner kan også fremstilles, i hvilket tilfælde der kan anvendes passende flydende bærere, suspensionsmidler og lignende. Syreadditions-salte af (I) er på grund af deres forøgede vandopløselighed i forhold til den tilsvarende baseform selvsagt mere egnede til fremstilling af vandige præparater.

Det er især fordelagtigt at formulere de ovennævnte farmaceutiske præparater på enhedsdosisform for at lette administreringen og doseringens ensartethed. Enhedsdosisformer refererer her til fysisk adskilte enheder, der er egnede som enhedsdoser, idet hver enhed indeholder en forudbestemt mængde aktiv bestanddel beregnet til at frembringe den ønskede terapeutiske virkning, sammen med den nødvendige farmaceutiske bærer. Eksempler på sådanne enhedsdosisformer er tabletter (herunder kærvedelte eller overtrukne tabletter), kapsler, piller, pulverpakninger, oblat-kapsler, injicerbare opløsninger eller suspensioner, teske-portioner, spiseske-portioner o.lign. samt særskilte multipla deraf.

Opfindelsen belyses nærmere i de følgende eksempler, hvor alle dele er vægtdele, med mindre andet er anført.

25

#### A. FREMSTILLING AF UDGANGSMATERIALER OG MELLEMPRODUKTER.

##### Eksempel 1

En blanding af 102 dele ethyl-4-oxo-1-piperidincarboxylat, 50 dele methanamin og 400 dele methanol hydrogeneres ved normalt tryk og stuetemperatur med 5 dele palladium-på-trækul katalysator 10%. Efter optagning af den beregnede mængde hydrogen, filtreres katalysatoren fra over "Hyflo", og filtratet inddampes, hvilket giver 111 dele ethyl-4-(methyl-amino)-1-piperidincarboxylat som remanens.

Til en omrørt og afkølet blanding af 4 dele natriumhydroxid i 60 dele vand sættes successivt 7,9 dele carbondisulfid og 17,2 dele ethyl-4-amino-1-piperidincarboxylat ved en temperatur under 10°C. Omrøringen fortsætter i 30 minutter ved denne temperatur. Så tilsættes dråbevis



10,9 dele ethylcarbonchloridat (exoterm reaktion: Temperaturen stiger til ca. 35°C). Når dette er bragt til ende, fortsættes omrøringen i 2 timer ved 60°C. Reaktionsblandingen afkøles, og produktet ekstraheres med methylbenzen. Ekstrakten tørres, filtreres og inddampes, hvilket giver 22 dele (100%) ethyl-4-isothiocyanat-1-piperidincarboxylat som remanens.

Ved at gentage fremgangsmåden fra andet trin kan der også ud fra en passende amin fremstilles:

4-isothiocyanat-1-(phenylmethyl)piperidin, og  
10 1-[4,4-bis(4-fluorphenyl)butyl]-4-isothiocyanatpiperidin, smp.  
92°C.

#### Eksempel 2

Til en omrørt opløsning af 28,4 dele 4-isothiocyanat-1-(phenylmethyl)piperidin i 315 dele methylbenzen sættes dråbevis 41 dele (phenylmethyl)carbonchloridat ved stuetemperatur. Når dette er sket, opvarmes det hele til tilbagesvaling, og omrøring fortsættes natten over ved tilbagesvalingstemperatur. Reaktionsblandingen afkøles, og opløsningsmidlet indampes. Remanensen renses ved søjlechromatografi over silica gel ved anvendelse af trichlormethan som eluent. De rene fraktioner samles, og eluenten afdampes, hvilket giver 32 dele (97%) (phenylmethyl)-4-isothiocyanat-1-piperincarboxylat som remanens.

#### Eksempel 3

25 En blanding af 9,7 dele 4-fluorbenzenmethamin-hydrochlorid, 9,4 dele 2-chlor-3-nitropyridin, 10,6 dele natriumcarbonat, 0,1 dele kaliumiodid og 90 dele N,N-dimethylformamid omrøres 1 time ved 90°C. Reaktionsblandingen afkøles og hældes i vand. Det udfældede produkt frafiltreres og krystalliseres fra 2-propanol, hvilket giver 10,5 dele (71%)  
30 N-(4-fluorphenylmethyl)-3-nitro-2-pyridinamin, smeltepunkt 76°C.

En blanding af 10,5 dele N-(4-fluorphenylmethyl)-3-nitro-2-pyridinamin og 200 dele methanol hydrogeneres ved normalt tryk og stuetemperatur med 2 dele Raney-nikkel katalysator. Efter optagning af den beregnede mængde hydrogen, frafiltreres katalysatoren, og filtratet indampes, hvilket giver 9,3 dele (100%) N<sup>2</sup>-(4-fluorphenylmethyl)-2,3-pyridindiamin som remanens.

Ved at følge den samme fremgangsmåde under anvendelse af ækvivalente mængder af de passende udgangsmaterialer kan der også fremstilles:

N<sup>1</sup>-(phenylmethyl)-4-(trifluormethyl)-1,2-benzendiamin, og  
4-chlor-N<sup>1</sup>-(4-fluorphenylmethyl)-1,2-benzendiamin.

#### Eksempel 4

- 5 En blanding af 34,8 dele 1,3-dihydro-1-(1-methylethenyl)-2H-benzimidazol-2-on, 28 dele 3-buten-2-on, 20,2 dele N,N-diethylethanamin og 270 dele tetrahydrofuran omrøres og tilbagesvales over en week-end. Reaktionsblandingen indampes, hvilket giver 48,8 dele (100%) 1,3-dihydro-1-(1-methylethenyl)-3-(3-oxobutyl)-2H-benzimidazol-2-on som remanens.
- 10 En blanding af 48,8 dele 1,3-dihydro-1-(1-methylethenyl)-3-(3-oxobutyl)-2H-benzimidazol-2-on, 12 dele 2-propanol mættet med gasformig hydrogenchlorid og 240 dele 2-propanol omrøres i 3 timer ved stuetemperatur. Det udfældede produkt frafiltreres, vaskes med 2,2'-oxybispropan og tørres, hvilket giver 30 dele (73,4%) 1,3-dihydro-1-(3-oxobutyl)-2H-
- 15 benzimidazol-2-on.

#### Eksempel 5

- Til en omrørt blanding af 9 dele 2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-on, 0,9 dele N,N,N-triethylbenzenmethanaminiumchlorid, 9 dele 50% natriumhydroxidopløsning og 24 dele vand sættes 10,4 dele 1-brom-3-chlorpropan ved
- 20 30°C. Det hele opvarmes til 90°C, og omrøringen fortsættes i 3 timer ved denne temperatur. Reaktionsblandingen afkøles til ca. 70°C, methylbenzen tilsættes, og det hele røres natten over ved stuetemperatur. Den organiske fase fraskilles, tørres, filtreres og indampes, hvilket giver 10
- 25 dele 4-(3-chlorpropyl)-2H-1,4-benzoxazin-3-(4H)-on som remanens.

#### Eksempel 6

- En blanding af 10,6 dele ethyl-4-isothiocyant-1-piperidincarboxylat, 11,6 dele 4-chlor-N<sup>1</sup>-(phenylmethyl)-1,2-benzendiamin og 90 dele tetrahydrofuran omrøres natten over ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen indampes, hvilket giver 21 dele (100%) ethyl-4-[[[5-chlor-2-[(phenylmethyl)amino]-phenyl]amino]thioxomethyl]amino]-1-piperidincarboxylat, smp. 162°C.

35

#### Eksempel 7

Ved at følge fremgangsmåden i eksempel 6 under anvendelse af ækvivalente mængder af de passende udgangsmaterialer kan der fremstilles:

- ethyl-4-[[{(2-amino-5-chlorophenyl)aminothioxomethyl]amino]-1-piperidincarboxylat; smp. 162,2°C,  
ethyl-4-[[{(2-aminophenyl)aminothioxomethyl]amino]-1-piperidincarboxylat som remanens,  
5 ethyl-4-[[{(2-amino-5-methylphenyl)aminothioxomethyl]amino]-1-piperidincarboxylat som remanens,  
ethyl-4-[[{[(2-(phenylmethyl)amino]-3-pyridinyl)amino]thioxomethyl]-amino]-1-piperidincarboxylat; smp. 146,7°C,  
10 ethyl-4-[[{2-[(phenylmethyl)amino]-5-(trifluormethyl)phenyl]amino]-thioxomethylamino]-1-piperidincarboxylat som remanens,  
ethyl-4-[[{(2-amino-4-fluorphenyl)amino]thioxomethyl]amino]-1-piperidincarboxylat som remanens,  
ethyl-4-[[{[(5-chlor-2-[(4-fluorphenylmethyl)amino]phenyl)-amino]thioxomethyl]amino]-1-piperidincarboxylat som remanens,  
15 (phenylmethyl)-4-[[{2-[(4-fluorphenylmethyl)amino]-3-pyridinylamino]-thioxomethylamino]-1-piperidincarboxylat,  
N-(2-nitrophenyl)-N'-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidinyl]-N'-(phenylmethyl)thiourinstof; smp. 151,1°C,  
20 N-{1-[4,4-bis(4-fluorphenyl)butyl]-4-piperidinyl}-N'-phenylthiourinstof; smp. 90°C;  
ethyl-4-[[{(2-amino-3-pyridinyl)amino]thioxomethyl]amino]-1-piperidincarboxylat; smp. 176,9°C,  
4-[[{(2-phenylamino)phenyl]aminothioxomethyl]amino]-1-piperidincarboxylat; smp. 154,2°C, og  
25 ethyl-4-[[{2-[(4-fluorphenylamino)phenyl]amino]thioxomethyl]amino]-1-piperidincarboxylat som remanens.

#### Eksempel 8

- 30 En blanding af 21,6 dele 1-isothiocyanat-2-nitrobenzen og 45 dele tetrahydrofuran omrøres, indtil alle faste stoffer er opløst. Derefter tilsættes 29,5 dele N-(1-methylethyl)-1-(2-phenylethyl)-4-piperidinamin og 160 dele ethanol, og det hele omrøres natten over ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen indampes, og remanensen krystalliseres fra 2-propa-  
35 nol. Produktet frafiltreres og tørres, hvilket giver 43 dele (84%) N-(1-methylethyl)-N'-(2-nitrophenyl)-N-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidinyl]thiourinstof; smp. 100,6°C.

Eksempel 9

Ved at følge fremgangsmåden i eksempel 8 kan der fremstilles følgende thiourinstofferivater ved omsætning af en passende 4-piperidinamin med en passende 1-isothiocyanato-2-nitrobenzen.

5

ethyl-4-[methyl-[(2-nitrophenyl)amino]thioxomethyl]amino]-1-piperidincarboxylat,

ethyl-4-{butyl[(2-nitrophenyl)aminothioxomethyl]amino}-1-piperidincarboxylat som remanens,

10

N-ethyl-N'-(2-nitrophenyl)-N-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidiny]thiourinstof,

N-(2-nitrophenyl)-N'-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidiny]-N'-propylthiourinstof; smp. 90,3°C,

15

N-cyclopropyl-N'-(2-nitrophenyl)-N-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidiny]thiourinstof; smp. 150,1°C, og

cis + trans-methyl-3-methyl-4-[[[(2-nitrophenyl)amino]thioxomethyl]amino]-1-piperidincarboxylat; smp. 157,5°C.

Eksempel 1020

En blanding af 43 dele N-(1-methylethyl)-N'-(2-nitrophenyl)-N-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidiny]thiourinstof og 800 dele methanol mættet med ammoniak hydrogeneres ved normalt tryk og ved stuetemperatur med 6 dele 10% palladium-på-trækul katalysator og 6 dele 5% platin-på-trækul katalysator. Efter optagelse af den beregnede mængde hydrogen, frafil-

25

treres katalysatorerne over "Hyflo", og filtratet inddampes, hvilket giver 39 dele (100 %) N-(2-aminophenyl)-N'-(1-methylethyl)-N'[1-(2-phenylethyl)-4-piperidiny]thiourinstof som remanens.

Eksempel 1130

Ved at følge fremgangsmåden i eksempel 10 under anvendelse af en ækvivalent mængde af en passende nitroforbindelse som udgangsmateriale kan der fremstilles:

35

ethyl-4-[[[(2-aminophenyl)amino]thioxomethyl]methylamino]-1-piperidincarboxylat,

ethyl-4-[[[(2-aminophenyl)aminothioxomethyl]butylamino]-1-piperidincarboxylat,

N-(2-aminophenyl)-N'-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidiny]thiourinstof,

N-(2-aminophenyl)-N'-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidiny]-N'propyl-thiourinstof,

N-(2-aminophenyl)-N'-cyclopropyl-N'-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidiny]thiourinstof,

5 methyl-4-[(2-aminophenyl)amino]thioxomethylamino-3-methyl-1-piperidincarboxylat,

N-(2-aminophenyl)-N'-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidiny]-N'(phenylmethyl)thiourinstof som remanens.

#### 10 Eksempel 12

En blanding af 23 dele (phenylmethyl)-4-[[2-[(4-fluorphenylmethyl)amino]-3-pyridinylamino]thioxomethylamino]-1-piperidincarboxylat, 17 dele mercurioxid, 0,1 dele svovl og 450 dele tetrahydrofuran omrøres og tilbagesvales i 1 time. Reaktionsblandingen filtreres over "Hyflo", og  
15 filtratet indampes. Remanensen krystalliseres fra en blanding af 4-methyl-2-pentanon og 2,2'-oxybispropan. Produktet frafiltreres og tørres, hvilket giver 20 dele (93 %) (phenylmethyl)-4-[3-(4-fluorphenylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylamino]-1-piperidincarboxylat; smp. 130°C.

#### 20 Eksempel 13

Ved at følge fremgangsmåden i eksempel 12 under anvendelse af ækvivalente mængder af de passende udgangsmaterialer kan der fremstilles:

ethyl-4-[(1H-benzimidazol-2-yl)methylamino]-1-piperidincarboxylat,  
25 ethyl-4-[(1H-benzimidazol-2-yl)butylamino]-1-piperidincarboxylat,  
smp. 225,9°C,

ethyl-4-[1-(phenylmethyl)-5-(trifluormethyl)-1H-benzimidazol-2-ylamino]-1-piperidiny-carboxylat, smp. 200°C,

ethyl-4-(5-fluor-1H-benzimidazol-2-ylamino)-1-piperidincarboxylat;  
30 smp. 227,5°C,

ethyl-4-[5-chlor-1-(phenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-ylamino]-1-piperidincarboxylat; smp. 211,9°C,

ethyl-4-[3-(phenylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylamino]-1-piperidincarboxylat; smp. 148,6°C,

35 ethyl-4-[5-chlor-1-(4-fluorphenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-ylamino]-1-piperidincarboxyl; smp. 215,8°C,

methyl-4-(1H-benzimidazol-2-ylamino)-3-methyl-1-piperidincarboxylat; smp. 155°C,

ethyl-4-[2-(4-fluorphenylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylamino]-1-piperidincarboxylat; smp. 134,4°C,

ethyl-4-[(3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl)amino]-1-piperincarboxylat; smp. 216,1°C,

5 ethyl-4-(1-phenol-1H-benzimidazol-2-ylamino)-1-piperidincarboxylat; smp. 137°C, og

ethyl-4-[1-(4-fluorphenyl)-1H-benzimidazol-2-ylamino]-1-piperidincarboxylat; smp. 153°C.

#### 10 Eksempel 14

En blanding af 28 dele ethyl-4-[[2-(aminophenyl)aminothioxomethyl]-amino]-1-piperidincarboxylat, 112 dele iodmethan og 240 dele ethanol omrøres og tilbagesvales i 8 timer. Reaktionsblandingen inddampes, og re-

15 produktet ekstraheres med dichlormethan. Ekstrakten tørres, filtreres og indampes. Remanensen krystalliseres fra en blanding af 2-propanol og 2,2'-oxobispropan. Produktet filtreres fra og tørres, hvilket giver 7 dele (28%) ethyl-4-(1H-benzimidazol-2-ylamino)-1-piperidincarboxylat.

Ved at følge den samme fremgangsmåde under anvendelse af ækvivalente mængder af de passende udgangsmaterialer kan der fremstilles:

20

ethyl-4-(5-chlor-1H-benzimidazol-2-ylamino)-1-piperidincarboxylat; smp. 234,1°C, og

25 ethyl-4-(5-methyl-1H-benzimidazol-2-ylamino)-1-piperidincarboxylat.

#### Eksempel 15

En blanding af 19 dele methyl-4-(1H-benzimidazol-2-ylamino)-3-methyl-1-piperidincarboxylat, 11 dele 1-(chlormethyl)-4-fluorbenzen, 6 dele natriumcarbonat og 135 dele N,N-dimethylformamid omrøres og opvarmes

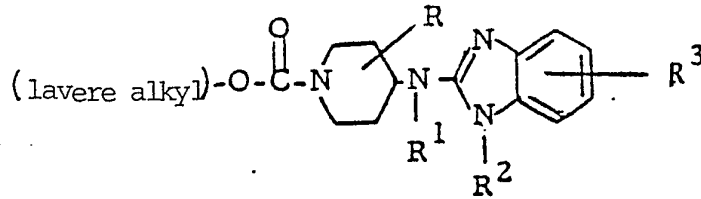
30 natten over ved 70°C. Reaktionsblandingen afkøles og hældes på vand. Produktet ekstraheres tre gange med methylbenzen. De kombinerede ekstrakter tørres, filtreres og indampes. Remanensen renses ved søjlechromatografi over silica gel under anvendelse af en blanding af trichlormethan og methanol (96:4 efter volumen) som eluent. De rene fraktioner


35 samles, og eluenten afdampes. Remanensen krystalliseres fra en blanding af 2-propanon og 2,2'-oxybispropan. Produktet frafiltreres og tørres, hvilket giver 8 dele (38%) methyl-4-[1-(4-fluorphenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-ylamino]-3-methyl-1-piperidincarboxylat; smp. 172,5°C.

Eksempel 16

Under anvendelse af fremgangsmåden i eksempel 13 kan de følgende 4-(1-R<sup>2</sup>-1H-benzimidazol-2-ylamino)-1-piperidincarboxylater fremstilles ved at alkylere det tilsvarende 4-(1H-benzimidazol-2-ylamino)-1-piperidin-carboxylat med et passende chlorid, bromid eller iodid med formlen R<sup>2</sup>X:

10



lavere alkyl	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	(R <sup>3</sup> ) <sub>n</sub>	smeltepunkt
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	166,7°C
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	5(6)-CH <sub>3</sub>	142,0°C
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	-
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	n.C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	-
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	i.C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	-
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	n.C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	-
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	n.C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	H	-
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	n.C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	H	-
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	n.C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	H	-
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H		H	-
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	H	-
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	5(6)-CH <sub>3</sub>	179,3°C
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	H	-
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	H	213,4°C
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	H	202,6°C
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	H	177,7°C
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	H	-
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	2-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	H	176,0°C
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	5(6)-CH <sub>3</sub>	173,3°C
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	5(6)-F	182,5°C
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	5(6)-F	184,0°C
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	H	191,0°C
					(cis+trans-isomer)
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	H	-
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	H	258,0°C (HCl-salt)
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	4-F-2-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>	H	-



Eksempel 17

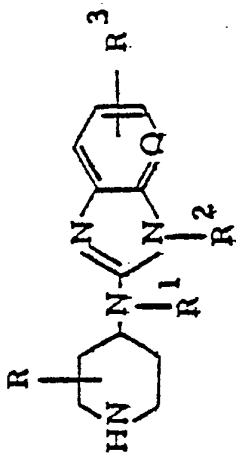
En blanding af 7 dele ethyl-4-([5(6)-fluor-1-(4-fluorphenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]amino)-1-piperidincarboxylat og 300 dele 48% brombrintesyreopløsning i iseddikesyre omrøres og tilbagesvales i 1 time.


- 5 Reaktionsblandingen inddampes, og remanensen koges i 2-propanol, 2,2'-oxybispropan tilsættes, og efter afkøling lader man produktet krystallisere. Det frafiltreres og tørres, hvilket giver 7,2 dele (88,2%) 5(6)-fluor-1-(4-fluorphenylmethyl)-N-(4-piperidiny1)-1H-benzimidazol-2-amin dihydrobromid; smp. 285,6°C.

10

Eksempel 18

Analogt med foregående eksempler kan de følgende 1-R<sup>2</sup>-N-(4-piperidiny1)-1H-benzimidazol-2-aminer fremstilles ved hydrolyse af de tilsvarende methyl- eller ethyl-1-piperidincarboxylater.



R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Ω	Base- eller saltform	Smeltepunkt
H	H	H	5-Cl	CH	2HBr	-
H	H	H	H	CH	2HBr	-
H	H	CH <sub>3</sub>	5(6)-CH <sub>3</sub>	CH	2HBr	-
H	H	H	5-CH <sub>3</sub>	CH	2HBr	-
H	H	CH <sub>3</sub>	H	CH	2HBr	-
H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH	2HBr. 1/2H <sub>2</sub> O	334-338 °C
H	H	nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	CH	2HBr	-
H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	H	CH	2HBr	-
H	H	nC <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	H	CH	base	-
H	H	nC <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	H	CH	base	-
H	H	nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	CH	base	-
H	H	nC <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	H	CH	base	-
H	H		H	CH	base	-

R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Q	Base-eller saltform	Smeltepunkt
H	H	iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	CH	base	-
H	CH <sub>3</sub>	H	H	CH	2HBr·H <sub>2</sub> O	-
H	H	2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	H	CH	base	-
H	H	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	H	CH	2HBr·H <sub>2</sub> O	-
H	H	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	H	CH	2HBr·H <sub>2</sub> O	> 300°C
H	H	4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	H	CH	2HBr	-
H	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	H	CH	2HBr	-
H	nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	CH	2HBr·H <sub>2</sub> O	223,1°C
H	H	2-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	H	CH	2HBr	-
H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	5-CF <sub>3</sub>	CH	2HBr	-
H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	5-Cl	CH	2HBr	> 260°C
H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	H	N	2HCl·H <sub>2</sub> O	298,1°C
H	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	5-Cl	CH	2HBr	> 260°C
H	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	5(6)-CH <sub>3</sub>	CH	2HBr	-
H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	5(6)-CH <sub>3</sub>	CH	2HBr	-
H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	5(6)-F	CH	2HBr	> 260°C
3-CH <sub>3</sub>	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	H	CH	2HBr	-
3-CH <sub>3</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	H	CH	2HBr	250,2°C (cis + trans-isomer)

R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Q	Base- eller salt- form	Smeltepunkt
H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH	2HBr · H <sub>2</sub> O	>300°C
H	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	CH	2HBr	>300°C
H	H	4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	H	CH	2HBr	-
H	H	4-F-2-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>	H	CH	2HBr	-

Eksempel 19

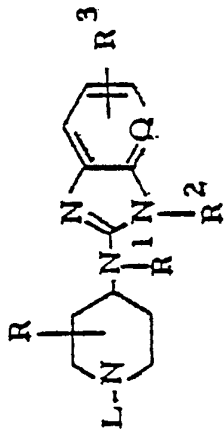
En blanding af 20 dele (phenylmethyl)-4-[3-(4-fluorphenylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylamino]-1-piperidincarboxylat og 160 dele methanol hydrogeneres ved normalt tryk og ved stuetemperatur med 2 dele  
5 10% palladium-på-trækul katalysator. Efter optagning af den beregnede mængde hydrogen frafiltreres katalysatoren, og filtratet inddampes. Remanensen koges i 2,2'-oxobispropan. Det uopløste produkt frafiltreres og omdannes til hydrochloridsalt i 2-propanol. Saltet frafiltreres og tørres, hvilket giver 12 dele 3-(4-fluorphenylmethyl)-N-(4-piperidiny1)-3H-  
10 imidazo[4,5-b]pyridin-2-amin, dihydrochlorid, monohydrat; smp. 269,7°C.


**B. FREMSTILLING AF SLUTPRODUKTER:**Eksempel 20

15 En blanding af 2 dele 2-(bromethoxy)benzen, 3 dele 1-(phenylmethyl)-N-(4-piperidiny1)-1H-benzimidazol-2-amin, 2 dele natriumcarbonat, 0,1 dele kaliumiodid og 90 dele N,N-dimethylformamid omrøres natten over ved 70°C. Reaktionsblandingen afkøles og hældes i vand. Produktet ekstraheres med methylbenzen. Ekstrakten tørres, filtreres og inddampes.  
20 Remanensen omdannes til hydrochloridsalt i 2-propanon. Saltet frafiltreres og tørres, hvilket giver 3,5 dele (70%) N-[1-(2-phenoxyethyl)-4-piperidiny1]-1-(phenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-amin, dihydrochlorid, monohydrat; smp. 197,6°C.

25 Eksempel 21

Ved at følge fremgangsmåden i eksempel 20 og ved anvendelse af ækvivalente mængder af de passende udgangsmaterialer kan de følgende forbindelser fremstilles på fri baseform eller i form af et syreadditionssalt efter omsætning af den frie base med en passende syre.



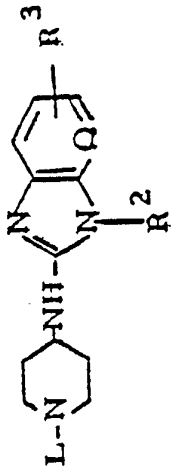
L	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Q	Base- eller saltform	Smeltepunkt
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	H	CH	2HCl. 1/2 H <sub>2</sub> O	298, 3°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH	base	192, 8°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	CH	2HCl. 1/2 H <sub>2</sub> O	278, 8°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	H	CH	base	141, 9°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	nC <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	H	CH	2HCl. H <sub>2</sub> O	243, 5°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	nC <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	H	CH	2HCl. H <sub>2</sub> O	212, 8°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	CH	2HCl. 1/2 H <sub>2</sub> O	274, 4°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	nC <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	H	CH	2HCl. H <sub>2</sub> O	224, 2°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H		H	CH	2HCl. 1/2 H <sub>2</sub> O	285, 6°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	IC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	CH	2HCl	295, 8°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	H	H	CH	2HCl	299, 6°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	H	CH	2HCl. 1/2 H <sub>2</sub> O	244, 4°C

L	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Q	Base- eller saltform	Smeltepunkt
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	H	CH	2HCl.H <sub>2</sub> O	251,5°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	H	CH	2HCl.H <sub>2</sub> O	191,4°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	H	CH	2HCl	281,1°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	CH	base	183,4°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	2-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	H	CH	base	138,6°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	H	H	CH	base	192,1°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	5-CF <sub>3</sub>	CH	2HCl	264,7°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	5-Cl	CH	base	168,3°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	5(6)-CH <sub>3</sub>	CH	base	203-215°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	5(6)-CH <sub>3</sub>	CH	base	181,9°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	5(6)-F	CH	base. 1/2H <sub>2</sub> O	146,1°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	H	N	base	193,2°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	H	CH	2HCl.H <sub>2</sub> O	297,9°C (cis-trans-isomer)

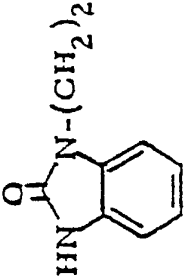
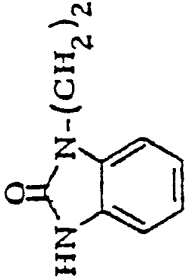
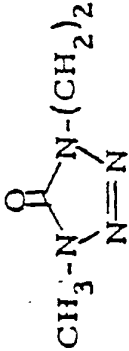
L	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Q	Base- eller saltform	Smeltepunkt
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	H	CH	2HCl·H <sub>2</sub> O	220,3°C
4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	H	CH	base	162,7°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	H	CH	2HCl·H <sub>2</sub> O	197,1°C
CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub>	H	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH	2HNO <sub>3</sub> · 1/2H <sub>2</sub> O	258,1°C
CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub>	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	H	CH	2HCl·H <sub>2</sub> O	261,9°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	H	CH	2HCl·1/2H <sub>2</sub> O	208,8°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	H	CH	base	144,5°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	H	N	base	157,6°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	H	-CH	2(COOH) <sub>2</sub> ·H <sub>2</sub> O	141,3°C
(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	H	CH	base	173,8°C
nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	H	CH	2HCl·H <sub>2</sub> O	273,3°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CO-CH <sub>2</sub>	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	H	CH	2HNO <sub>3</sub> ·3H <sub>2</sub> O	135,6°C
(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> CH	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	H	CH	base	203,7°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	H	CH	base	154,0°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub>	H	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	H	CH	2HNO <sub>3</sub> ·H <sub>2</sub> O	159,0°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )	H	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	H	CH	base	170-172,8°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub>	H	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	H	CH	2HNO <sub>3</sub> ·2H <sub>2</sub> O	155,4°C

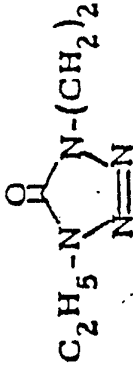
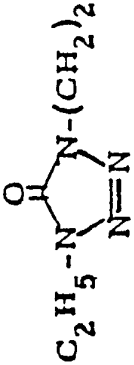
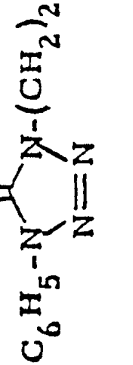
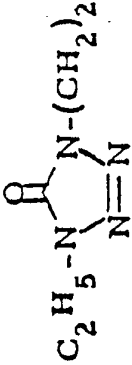
(cis)trans-isomer

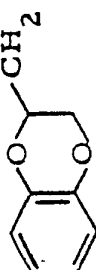
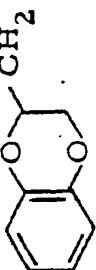
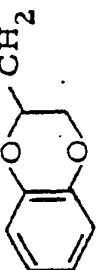
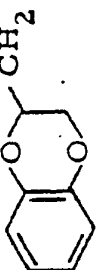



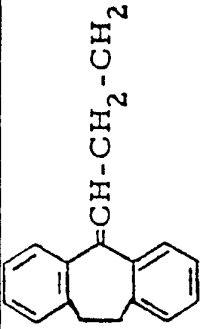
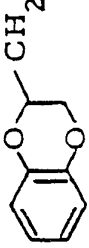
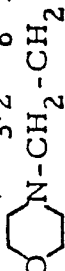


L	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Q	Base- eller saltform	Smeltepunkt
4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	H	CH	base	143,1°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	H	CH	base·H <sub>2</sub> O	155,5°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	H	CH	2HCl·H <sub>2</sub> O	192,4°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH	2HNO <sub>3</sub> ·2H <sub>2</sub> O	136,0°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	H	N	base	152,8°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	H	CH	base	150,7°C
4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	H	CH	2HCl·1/2H <sub>2</sub> O	269,1°C
4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	H	CH	2HCl	293,1°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH	2HCl·2H <sub>2</sub> O	241,0°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH	base	147,2°C
4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	H	CH	2HNO <sub>3</sub> ·2H <sub>2</sub> O	152,1°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	H	CH	base	277,1°C
4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	H	CH	2HCl·1/2H <sub>2</sub> O	283,7°C
4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	H	CH	base	112,5°C
3-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	H	CH	base	140,3°C

L	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Q	Base- eller saltform	Smeltepunkt
(4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H	H	CH	2HCl. 1/2H <sub>2</sub> O	279,4°C
(4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H	5 <sup>a</sup> Cl	CH	2HCl	194,8°C
(4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	H	5-CH <sub>3</sub>	CH	2HCl. 1/2CH <sub>3</sub> CHOHCH <sub>3</sub>	171,8°C
(4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	H	CH	2HNO <sub>3</sub> ·H <sub>2</sub> O	230,9°C
(4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub>	H	CH	2HCl·H <sub>2</sub> O	271,7°C
(4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	CH <sub>3</sub>	5(6)-CH <sub>3</sub>	CH	2HCl·H <sub>2</sub> O	245,8°C
(4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH	2HCl·2H <sub>2</sub> O	208,6°C
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	H	CH	base	237,5°C
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH	base	227,0°C
	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	H	CH	2HCl·H <sub>2</sub> O	192,9°C

L	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Q	Base- eller saltform	Smeltepunkt
 <chem>C6H5-CH2-N(C(=O)-N=N)-N(CH2)2</chem>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	H	CH	2HCl · H <sub>2</sub> O	170,9°C
 <chem>4-F-C6H4-CH2-N(C(=O)-N=N)-N(CH2)2</chem>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	H	CH	base	146,5°C
 <chem>CH3-N(C(=O)-N=N)-N(CH2)2</chem>	CH <sub>3</sub>	H	CH	2HCl / 2H <sub>2</sub> O	279,6°C
 <chem>4-F-C6H4-CH2-N(C(=O)-N=N)-N(CH2)2</chem>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	H	N	base	143,4°C

L	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Q	Base-eller saltform	Smeltepunkt
(4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> -CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> 	(4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> -CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	H	CH	base	171, 1°C
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH	2HNO <sub>3</sub> · H <sub>2</sub> O	266, 5°C
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	H	CH	base	210, 2°C
 	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	H	CH	HOOC-CH 2 · HOOC HC	196, 2°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	5-Cl	CH	base	126, 4°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -NH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	H	CH	base	153, 1°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH	base	130, 3°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH	base	131, 0°C
CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH	base	125, 3°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	H	CH	base	147, 1°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	CH	base	113, 8°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	CH	base	105, 6°C
4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -S-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	H	CH	base	114, 5°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	H	N	base	153, 2°C

L	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Q	Base - eller saltform	Smeltepunkt
	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	H	CH	base	177,6°C
4-(CH <sub>3</sub> -S)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	H	CH	base	176,0°C
4-(CH <sub>3</sub> -SO <sub>2</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	H	CH	1/2 CH <sub>3</sub> -CH-CH <sub>3</sub>   OH	235,8°C
(4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> -CH-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	H	CH	base	131,9°C
CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	H	N	base	147,5°C
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -O-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	H	N	base	142,5°C
(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> -CH-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	H	N	base	141,4°C
NC-CH <sub>2</sub>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	H	CH	base	178,7°C
4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CO-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	H	N	base	161,5°C
4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -O-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	H	N	base	124,9°C
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	H	N	base	184,7°C
CH <sub>2</sub> =CH-CH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	H	N	base	132,6°C
2,6-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -CO-CH <sub>2</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	H	N	base	176,8°C
	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	H	N	1/2H <sub>2</sub> O	153,3°C

L	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Q	Base-eller saltform	Smeltepunkt
$C_6H_5-CH=CH-CH_2$	$C_6H_5-CH_2$	H	N	base	124,6°C
$4-F-C_6H_4-CO-(CH_2)_3$	$C_6H_5-CH_2$	H	N	base	141,0°C
$CH_3-(CH_2)_5$	$C_6H_5-CH_2$	H	N	base	137,3°C
$3-CN-3,3-(C_6H_4)_2-C-(CH_2)_2$	$4-F-C_6H_4-CH_2$	H	N	2 HCl · H <sub>2</sub> O	188,9°C
$3-CN-3,3-(C_6H_4)_2-C-(CH_2)_2$	$C_6H_5-CH_2$	H	CH	2 HNO <sub>3</sub> · H <sub>2</sub> O	151,1°C
$3-CN-3,3-(C_6H_4)_2-C-(CH_2)_2$	$CH_3-CH_2$	H	CH	2 HNO <sub>3</sub> · 1/2 H <sub>2</sub> O	240,5°C

Eksempel 22

En blanding af 2,4 dele (2-bromethyl)benzen, 6 dele 5(6)fluor-1-(4-fluorphenylmethyl)-N-(4-piperidiny)-1H-benzimidazol-2-amin, dihydrobromid, 4 dele natriumcarbonat, 0,2 dele kaliumiodid og 240 dele 4-methyl-  
5 2-pentanon omrøres og tilbagesvales natten over under anvendelse af en vandseparator. Reaktionsblandingen afkøles og hældes på koldt vand. Lagene adskilles, og den vandige fase ekstraheres tre gange med trichlormethan. De kombinerede organiske faser tørres, filtreres og inddampes. Remanensen renses ved søjlechromatografi over silica gel under anvendelse  
10 af en blanding af trichlormethan og methanol (97:3 efter volumen) som eluent. De rene fraktioner samles, og eluenten afdampes. Remanensen fraskilles ved søjlechromatografi over silica gel under anvendelse af en blanding af ethylacetat og methanol (93:7 efter volumen) som eluent. Den første fraktion (A-isomer) samles, og eluenten afdampes. Remanensen vaskes med en blanding af 2,2'-oxybispropan og petroleumsether og tørres,  
15 hvilket giver 1 del (17,5%) 6-fluor-1-(4-fluorphenylmethyl)-N-[1-(phenylethyl)-4-piperidiny]-1H-benzimidazol-2-amin; smp. 178,1°C.

Den anden fraktion (B-isomer) opsamles, og eluenten afdampes. Remanensen vaskes med en blanding af 2,2'-oxybispropan og petroleumsether  
20 og tørres, hvilket giver 1,2 dele 5-fluor-1-(4-fluorphenylmethyl)-N-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidiny]-1H-benzimidazol-2-amin, monohydrat; smp. 188,8°C.

Eksempel 23

25 En blanding af 4 dele 1-(3-chlorpropyl)-1,3-dihydro-3-(1-methylethenyl)-2H-benzimidazol-2-on, 7 dele 1-(phenylmethyl)-N-(4-piperidiny)-1H-benzimidazol-2-amin, dihydrobromid, 5 dele natriumcarbonat, 0,1 dele kaliumiodid og 135 dele N,N-dimethylformamid omrøres og opvarmes natten over ved 70°C. Reaktionsblandingen hældes i vand, og produktet  
30 ekstraheres med methylbenzen. Ekstrakten tørres, filtreres og inddampes. Remanensen omdannes til hydrochloridsalt i 2-propanol. Efter omrøring i en time afdampes opløsningsmidlet, og remanensen optages i vand. Den frie base frigøres på konventionel måde med ammoniumhydroxid, og produktet ekstraheres med trichlormethan. Ekstrakten tørres, filtreres og ind-  
35 dampes. Remanensen krystalliseres fra ethanol. Produktet filtreres fra og tørres, hvilket giver 3,3 dele (45,7%) 1,3-dihydro-1-[3-(4-[1-(phenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-ylamino]-1-piperidiny)propyl]-2H-benzimidazol-2-on; smp. 243,1°C.

Ved at følge samme fremgangsmåde under anvendelse af ækvivalente mængder af de passende udgangsmaterialer kan der fremstilles:

1-[3-{4-[1-(4-fluorphenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-ylamino]-1-piperidiny]propyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on; smp. 237,6°C.

1-[3-{4-[1-(4-fluorphenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-ylamino]-3-methyl-1-piperidiny]propyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on, dihydrochlorid, 2-propanolat; smp. 244,1°C,

1-[3-{4-[3-(fluorphenylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylamino]-1-piperidiny]propyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on; smp. 202,4°C,

1,3-dihydro-1-{3-[4-(1-phenyl)-1H-benzimidazol-2-ylamino]-1-piperidiny]propyl}-2H-benzimidazol-2-on; smp. 185,3°C.

1-[3-{4-[1-(4-fluorphenyl)-1H-benzimidazol-2-ylamino]-1-piperidiny]propyl}-2H-benzimidazol-2-on; smp. 188,9°C, og

1,3-dihydro-1-[3-{4-[3-(phenylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylamino]-1-piperidiny]-propyl]-2H-benzimidazol-2-on; smp. 221,7°C.

#### Eksempel 24

En blanding af 2,3 dele 2-(4-methoxyphenyl)ethylmethansulfonat, 4,9 dele 1-[(4-fluorphenyl)methyl]-N-(4-piperidiny)-1H-benzimidazol-2-amin, dihydrobromid, 3,2 dele natriumcarbonat, 0,1 dele kaliumiodid og 90 dele N,N-dimethylformamid omrøres natten over ved 70°C. Reaktionsblandingen hældes på vand. Produktet ekstraheres med methylbenzen. Ekstrakten vaskes med vand, tørres, filtreres og indampes. Remanensen renses ved søjlechromatografi over silica gel under anvendelse af trichlormethan og methanol (98:2 efter volumen) som eluent. De rene fraktioner samles, og eluenten afdampes. Remanensen krystalliseres fra 2,2'-oxybispropan, hvilket giver 2,2 dele (48%) 1-(4-fluorphenylmethyl)-N-{1-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-4-piperidiny]-1H-benzimidazol-2-amin; smp. 172,9°C.

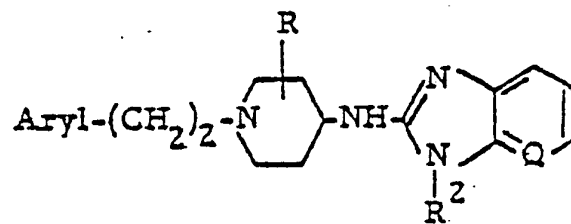
30

#### Eksempel 25

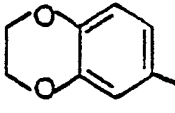
Ved at følge fremgangsmåden i eksempel 24 og under anvendelse af ækvivalente mængder af de passende udgangsmaterialer kan der opnås følgende blandinger på fri baseform eller i form af et syreadditionssalt efter omsætning af den frie base med en passende syre.

35





Aryl	R	R <sup>2</sup>	Q	Base- el- ler salt- form	Smelte- punkt
3,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	CH	base	69,3°C
2,5-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	CH	base	127,9°C
4-(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	CH	base	152,3°C
4-(CH <sub>3</sub> O)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	N	base	149,1°C
3-(CH <sub>3</sub> O)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	CH	2HCl.1/2 H <sub>2</sub> O	242,4°C
2-(CH <sub>3</sub> O)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	CH	base	158,1°C
4-(CH <sub>3</sub> O)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	CH	2HCl	184,0°C (cis+trans- isomer)
3,4,5-(CH <sub>3</sub> O) <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	CH	2HCl.1/2 H <sub>2</sub> O	260,2°C
3,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	CH	base	149,8°C
4-(CH <sub>3</sub> O)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	CH	2HCl.H <sub>2</sub> O	198,4°C (cis+trans- isomer)
3-(CH <sub>3</sub> O)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	CH	base	128,6°C
4-(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> O)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	CH	base	128,5°C
2-(CH <sub>3</sub> O)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	CH	2HCl. 2H <sub>2</sub> O	186,1°C
3-(CH <sub>3</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	CH	2HCl.H <sub>2</sub> O	235,7°C
4-(CH <sub>3</sub> O)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	CH	2HCl.H <sub>2</sub> O	274,7°C
4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	CH	base	183,9°C
3,4,5-(CH <sub>3</sub> O) <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	CH	base	156,6°C
4-(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CHO)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	CH	base	155,4°C
4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	CH	base	157,8°C
4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	CH	base	167,4°C
4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	CH	base	200,1°C

	Aryl	R	R <sup>2</sup>	Q	Base- eller salt-form	Smeltepunkt
5	2,4-(CH <sub>3</sub> O) <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	CH	2 HCl .1/2H <sub>2</sub> O	190,4°C
	4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	4-F-2-CH <sub>3</sub> - C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> -CH <sub>2</sub>	CH	2 HBr	264,8°C
10	4-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	N	base	124,1°C
	3-CH <sub>3</sub> -4- (C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub> -O)-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	CH	base	145,6°C
15		H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	CH	2 HCl. H <sub>2</sub> O	264,6°C

20 Eksempel 26

En blanding af 2,8 dele [2-(2-thienyl)ethyl]-4-methylbensulfonat, 4,9 dele 1-[4-fluorphenylmethyl]-N-(4-piperidiny)-1H-benzimidazol-2-amin, dihydrobromid, 2,1 dele natriumcarbonat, 0,1 dele kaliumiodid og 90 dele N,N-dimethylformamid omrøres natten over ved 70°C. Reaktions-

25 blandingen afkøles og hældes på vand. Produktet ekstraheres med methylbenzen. Ekstrakten tørres, filtreres og inddampes. Remanensen renses ved søjlechromatografi over silica gel ved anvendelse af en blanding trichlormethan og methanol (98:2 efter volumen) som eluent. De rene fraktioner opsamles, og eluenten afdampes. Remanensen krystalliseres fra

30 2-propanol. Produktet filtreres fra og tørres, hvilket giver 2,3 dele (53%) 1-(4-fluorphenylmethyl)-N-{1-[2-(2-thienyl)ethyl]-4-piperidiny}-1H-benzimidazol-2-amin; smp. 151,6°C.

Ved at følge den samme fremgangsmåde under anvendelse af ækvivalente mængder af de passende udgangsmaterialer kan der fremstilles:

35

1-(phenylmethyl)-N-{1-[2-(2-thienyl)ethyl]-4-piperidiny}-1H-benzimidazol-2-amin, dihydrochlorid, monohydrat; smp. 259-273°C.

1-(4-fluorphenylmethyl)-N-{1-[2-(1-naphaleny)ethyl]-4-piperidi-

nyl)-1H-benzimidazol-2-amin; smp. 143,1°C, og

3-(4-fluorphenylmethyl)-N-(1-[2-(2-thienyl)ethyl]-4-piperidiny)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-amin; smp. 176,2°C.

5 Eksempel 27

En blanding af 2,1 dele 2-(ethenyl)pyridin, 3,25 dele 1-[(4-fluorphenyl)methyl]-N-(4-piperidiny)-1H-benzimidazol-2-amin og 80 dele 1-butanol omrøres og tilbagesvales natten over. Reaktionsblandingen indampes. Remanensen renses ved søjlechromatografi over silicagel under anvendelse af en blanding af trichlormethan og methanol (97:3 efter volumen) som eluent. De rene fraktioner opsamles, og eluenten afdampes. Remanensen krystalliseres fra 2,2'-oxybispropan, hvilket giver 1 del (23%) 1-[(4-fluorphenyl)methyl]-N-(1-[2-(2-pyridiny)ethyl]-4-piperidiny)-1H-benzimidazol-2-amin; smp. 133,4°C.

15 Ved at følge den samme fremgangsmåde under anvendelse af ækvivalente mængder af de passende udgangsmaterialer kan der også fremstilles:

4-[1-(4-fluorphenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-ylamino]-1-piperidinpropantitril; smp. 166,5°C.

20 1-(4-fluorphenylmethyl)-N-(1-[2-(4-pyridiny)ethyl]-4-piperidiny)-1H-benzimidazol-2-amin; smp. 158,2°C, og

3-(4-fluorphenylmethyl)-N-(1-[2-(2-pyridiny)ethyl]-4-piperidiny)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-amin; smp. 157,2°C.

25 Eksempel 28

Til 3,96 dele 1-(4-fluorbenzoyl)aziridin, opløst i 16 dele benzen, sættes 3,25 dele 1-[(4-fluorphenyl)methyl]-N-(4-piperidiny)-1H-benzimidazol-2-amin, 90 dele benzen og 45 dele N,N-dimethylformamid. Det hele røres og tilbagesvales i 5 timer. Reaktionsblandingen afkøles og hældes på vand. Lagene adskilles, og den vandige fase ekstraheres med methylbenzen. De kombinerede faser tørres, filtreres og indampes. Remanensen krystalliseres fra en blanding af 2-propanon og 2,2'-oxybispropan, hvilket giver 1 del (19%) 4-fluor-N-[2-{4-[1-(4-fluorphenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-ylamino]-1-piperidiny}ethyl]-benzamid; smp. 193,7°C.

35 Udgående fra 3-(phenylmethyl)-N-(4-piperidiny)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-amin kan der under anvendelse af samme fremgangsmåde også fremstilles:

4-fluor-N-[2-{4-[3-(phenylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylamino]-1-piperidinyl}ethyl]benzamid; smp. 187,5°C.

#### Eksempel 29

- 5 En blanding af 3,6 dele [(4-methoxyphenoxy)methyl]oxiran, 4,9 dele 1-[(4-fluorphenyl)methyl]-N-(4-piperidinyl)-1H-benzimidazol-2-amin, dihydrobromid, 2,1 dele natriumcarbonat, 40 dele methanol og 90 dele benzen omrøres og tilbagesvales natten over. Reaktionsblandingen filtreres, og filtratet indampes. Remanensen krystalliseres fra en blanding af 2-propanon og 2,2'-oxybispropan. Produktet filtreres fra og tørres, hvilket giver 2,6 dele (51%) 4-[1-(4-fluorphenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-ylamino]- $\alpha$ -(4-methoxyphenoxy)methyl-1-piperidinethanol; smp. 174,5°C.
- 10

#### Eksempel 30

- 15 Ved at følge fremgangsmåden i eksempel 29 under anvendelse af ækvivalente mængder af de passende udgangsmaterialer kan der også fremstilles:

$\alpha$ -(phenoxy)methyl-4-[[1-(phenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]amino]-1-piperidinethanol; smp. 146,6°C,

20

4-[1-(4-fluorphenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-ylamino]- $\alpha$ -(phenoxy)methyl-1-piperidinethanol; smp. 181,3°C,

4-[1-(4-fluorphenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-ylamino]-3-methyl- $\alpha$ -(phenoxy)methyl-1-piperidinethanol, dihydrochlorid, monohydrat; smp. 163,3°C,

25

$\alpha$ -(4-methoxyphenoxy)methyl-4-[1-(phenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-ylamino]-1-piperidinethanol; smp. 162,7°C,

$\alpha$ -(2-butoxyphenoxy)methyl-4-[1-(4-fluorphenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-ylamino]-1-piperidinethanol; smp. 138,7°C,

30  $\alpha$ -(2,6-dimethoxyphenoxy)methyl-4-[(4-fluorphenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-ylamino]-1-piperidinethanol; smp. 140°C,

4-[1-(4-fluorphenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-ylamino]- $\alpha$ -(2-methoxyphenoxy)methyl-1-piperidinethanol; smp. 174°C,

1-(4-[3-{4-[1-(4-fluorphenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-ylamino]-1-piperidinyl}-2-hydroxypropoxy]phenyl)ethanon; smp. 174,7°C,

35

$\alpha$ -(2,6-dimethoxyphenoxy)methyl-4-[1-(phenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-ylamino]-1-piperidinethanol; smp. 122,2°C,

4-[1-(4-fluorphenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-ylamino]- $\alpha$ -phenyl-1-

piperidinethanol; smp. 184,1°C, og

$\alpha$ -(phoxymethyl)-4-[3-(phenylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-ylamino]-1-piperidinethanol; smp. 136,6°C.

#### 5 Eksempel 31

Til en omrørt blanding af 40,4 dele 1-(4-fluorphenylmethyl)-N-(4-piperidiny)-1H-benzimidazol-2-amin hydrobromid og 400 dele methanol sættes 8,8 dele oxiran, og omrøringen fortsættes natten over ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen indampes, og remanensen optages i vand.

10 Det bundfældede produkt filtreres fra og tørres, hvilket giver 29 dele (64%) 4-[1-(4-fluorphenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-ylamino]-1-piperidinethanol, monohydrobromid; smp. 248,2°C.

#### Eksempel 32

15 Til 1 del opløsning af 2 dele thiophen i 40 dele ethanol, sættes 1,5 dele 37% formaldehydopløsning, 3 dele 1-(phenylmethyl)-N-(4-piperidiny)-1H-benzimidazol-2-amin og 120 dele methanol. Det hele hydrogeneres ved normalt tryk og stuetemperatur med to dele 10% palladium-påtrækul katalysator. Efter at den beregnede mængde hydrogen er optaget, 20 frafiltreres katalysatoren over "Hyflo", og filtratet indampes. Remanensen optages i vand, og det hele alkaliseres med ammoniumhydroxid. Produktet ekstraheres med dichlormethan. Ekstrakten tørres, filtreres og indampes. Remanensen omdannes til hydrochloridsalt i 2-propanol. Saltet frafiltreres og tørres, hvilket giver 1,5 dele (36,6%) N-(1-methyl-4-piperidiny)-1-(phenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-amin, dihydrochlorid, monohydrat; smp. 191,1°C.

Ved at følge den samme fremgangsmåde under anvendelse af ækvivalente mængder af passende udgangsmaterialer kan der også fremstilles:

30 1-(4-fluorphenylmethyl)-N-(1-methyl-4-piperidiny)-1H-benzimidazol-2-amin; smp. 145,5°C,

N-(1-cyclohexyl-4-piperidiny)-1-(4-fluorphenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-amin; smp. 168°C,

1-(4-fluorphenylmethyl)-N-[1-(1-methyl-2-phenylethyl)-4-piperidiny]-1H-benzimidazol-2-amin; smp. 182,4°C,

35 1-methyl-N-(1-methyl-4-piperidiny)-1H-benzimidazol-2-amin, dihydrochlorid, dihydrat; smp. 300,6°C,

1-ethyl-N-[1-methylethyl)-4-piperidiny]-1H-benzimidazol-2-amin;

smp. 156,6°C.

N-(1-methyl-4-piperidiny1)-1-phenyl-1H-benzimidazol-2-amin; smp. 128,5°C.

3-(4-fluorphenylmethyl)-N-(1-methyl-4-piperidiny1)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-amin; smp. 153,4°C, og

N-(1-methyl-4-piperidiny1)-3-(phenylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-amin; smp. 141,4°C.

### Eksempel 33

10 Til 1 del opløsning af 2 dele thiophen i 40 dele ethanol sættes 2 dele cyclohexanon, 3 dele 1-(phenylmethyl)-N-(4-piperidiny1)-1H-benzimidazol-2-amin, 1 del eddikesyre og 120 dele methanol. Det hele hydrogeneres ved normalt tryk og ved stuetemperatur med 2 dele 10% palladium-påtrækul katalysator. Efter optagning af den beregnede mængde hydrogen, 15 frafiltrereres katalysatoren over "Hyflo", og filtratet inddampes. Remanensen optages i vand, og det hele alkaliseres med natriumhydroxid. Produktet ekstraheres med tetrahydrofuran. Ekstrakten tørres, filtreres og inddampes. Remanensen krystalliseres fra en blanding af 2,2'-oxybispropan og 2-propanol, hvilket giver 1,5 dele (38,5%) N-(1-cyclohexyl-4-piperidiny1)-1-(phenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-amin; smp. 143°C.

Ved at følge den samme fremgangsmåde under anvendelse af ækvivalente mængder af de passende udgangsmaterialer kan der også fremstilles:

1-phenyl-4-{4-[1-(phenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-ylamino]-1-piperidiny1}cyclohexancarbonitril; smp. 106-107°C,

4-{4-[1-(4-fluorphenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-ylamino]-1-piperidiny1}-1-phenylcyclohexancarbonitril, dihydrochlorid; smp. 275°C,

1-[3-{4-[1-(4-fluorphenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-ylamino]-1-piperidiny1}butyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on; smp. 234,8°C,

30 N-(1-cyclohexyl-4-piperidiny1)-3-(phenylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-amin; smp. 129,2°C,

N-[1-(1-methylethyl)-4-piperidiny1]-3-(phenylmethyl)-3H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-amin; smp. 136,4°C, og

35 1-(4-fluorphenylmethyl)-N-[1-{2-[(phenylmethyl)amino]ethyl}-4-piperidiny1]-1H-benzimidazol-2-amin; smp. 135,6°C.

### Eksempel 34

En blanding af 39,8 dele N-(2-aminophenyl)-N'-ethyl-N'-[1-(2-

phenylethyl)-4-piperidinyll]thiourinstof, 15 dele mercurioxid, 0,1 dele svovl og 400 dele methanol omrøres og tilbagesvales natten over. Reaktionsblandingen filtreres varmt over "Hyflo", og filtratet inddampes. Remanensen krystalliseres fra 4-methyl-2-pentanon. Produktet filtreres  
 5 fra og tørres, hvilket giver 14,5 dele (43%) N-ethyl-N-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidinyll]-1H-benzimidazol-2-amin; smp. 204,9°C.

Ved at følge den samme fremgangsmåde under anvendelse af ækvivalente mængder af de passende udgangsmaterialer kan der også fremstilles:

- 10 N-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidinyll]-N-propyl-1H-benzimidazol-2-amin,  
 N-(1-methylethyl)-N-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidinyll]-1H-benzimidazol-2-amin; smp. 228,4°C,  
 N-cyclopropyl-N-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidinyll]-1H-benzimidazol-  
 15 2-amin; smp. 193,5°C,  
 N-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidinyll]-N-(phenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-amin; smp. 191,5°C.

#### Eksempel 35

- 20 Til en omrørt og afkølet blanding (under 5°C) af 3,3 dele N-methyl-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidinyll]-1H-benzimidazol-2-amin, 100 dele dimethylsulfoxid og 90 dele benzen sættes 0,5 dele 50% natriumhydriddispersion. Efter omrøring i 30 minutter tilsættes 1,5 dele 1-(chloromethyl)-4-fluorbenzen, og omrøringen fortsættes natten over, medens blandingen  
 25 tillades at opnå stuetemperatur. Reaktionsblandingen hældes i vand, og produktet ekstraheres med methylbenzen. Ekstrakten tørres, filtreres og inddampes. Remanensen omdannes til hydrochloridsalt i 2-propanon. Saltet filtreres fra og krystalliseres fra 2-propanol, hvilket giver 2,8 dele (54,4%) 1-[(4-fluorphenyl)methyl]-N-methyl-N-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidinyll]-1H-benzimidazol-2-amin, dihydrochlorid; smp. 246,6°C.  
 30

Ved at følge samme fremgangsmåde under anvendelse af ækvivalente mængder af de passende udgangsmaterialer kan der også fremstilles:

- 1-[(4-chlorphenyl)methyl]-N-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidinyll]-N-  
 35 (phenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-amin; smp. 138°C,  
 1-[(2-methoxyphenyl)methyl]-N-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidinyll]-N-(phenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-amin; smp. 148,3°C,  
 1-[(4-methoxyphenyl)methyl]-N-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidinyll]-N-

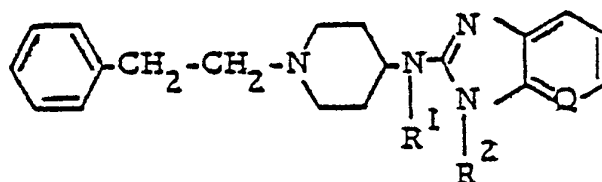
- (phenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-amin; smp. 122,4°C,  
 1-[(4-fluorphenyl)methyl]-N-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidiny]-N-(phenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-amin; smp. 108,5°C,  
 1-(4-bromphenylmethyl)-N-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidiny]-N-(phenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-amin; smp. 139,3°C,  
 5 1-[(4-methylphenyl)methyl]-N-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidiny]-N-(phenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-amin; smp. 123,4°C,  
 1-(2-chlorphenylmethyl)-N-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidiny]-N-(phenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-amin; smp. 105,5°C,  
 10 1-butyl-N-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidiny]-N-(phenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-amin; smp. 76,5°C, og  
 1-ethyl-N-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidiny]-N-(phenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-amin, dihydrochlorid, dihydrat; smp. 157,2°C.

15 Eksempel 36

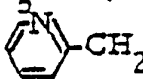

- En blanding af 1,6 dele 1-(1-chlorethyl)-4-fluorbenzen, 3,2 dele N-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidiny]-1H-benzimidazol-2-amin, 1 del natriumcarbonat, 0,1 dele kaliumiodid og 120 dele 4-methyl-2-pentanon omrøres og tilbagesvales natten over med vand-separator. Reaktionsblandingen af-  
 20 køles, hældes på vand, og lagene adskilles. Den organiske fase tørres, filtreres og indampes. Remanensen renses ved søjlechromatografi over silicagel under anvendelse af trichlormethan og methanol (98:2 efter volumen) som eluent. De rene fraktioner opsamles, og eluenten bortdampes. Remanensen krystalliseres fra 2,2'-oxybispropan. Produktet filtreres  
 25 fra og tørres, hvilket giver 1,8 dele (40,7%) 1-[1-(4-fluorphenyl)-ethyl]-N-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidiny]-1H-benzimidazol-2-amin; smp. 161,7°C.

Eksempel 37

- 30 Ved at følge fremgangsmåderne i eksemplerne 35 og 36 under anvendelse af ækvivalente mængder af de passende udgangsmaterialer opnås følgende forbindelser på fri baseform eller i form af et syreadditions salt efter omsætning af den frie base med en passende syre





R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Base-eller saltform	Smeltepunkt
H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	base	136,1°C
H	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	base	151,5°C
H	(4-F-C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )-CH(C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	2HCl. H <sub>2</sub> O	239,6°C
H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )-CH <sub>2</sub>	base	144,5°C
H	 -CH <sub>2</sub>	base	127,6°C
H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH(CH <sub>3</sub> )	2HCl. H <sub>2</sub> O	239,9°C
H	(4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> CH	base	172,5°C
H	2-(CH <sub>3</sub> O)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	base	128,5°C
CH <sub>3</sub>	2-(CH <sub>3</sub> O)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	2HNO <sub>3</sub>	169,7°C
CH <sub>3</sub>	2-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	2HCl	251,2°C
CH <sub>3</sub>	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	2HCl. H <sub>2</sub> O	187,1°C
CH <sub>3</sub>	4-(CH <sub>3</sub> O)-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	2HNO <sub>3</sub>	163,5°C
CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	2HCl	243,1°C
CH <sub>3</sub>	4-(CH <sub>3</sub> )-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	2HNO <sub>3</sub>	175,3°C
CH <sub>3</sub>	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	2HCl	251,3°C
CH <sub>3</sub>	n. C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	2HCl	257,9°C
CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2HCl. H <sub>2</sub> O	243,1°C
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	base	115,8°C
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	base	93,2°C
nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	2HCl. H <sub>2</sub> O	159,4°C
nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	(COOH) <sub>2</sub>	177,5°C
nC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2HCl	160,7°C
iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2HCl. 1/2 H <sub>2</sub> O	206,8°C
iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	(COOH) <sub>2</sub>	215,6°C
iC <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	(COOH) <sub>2</sub>	198,0°C
nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH <sub>2</sub>	2HCl. 2H <sub>2</sub> O	160,0°C
nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	2HCl. 2H <sub>2</sub> O	137,2°C
nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	2HCl. 2H <sub>2</sub> O	138,7°C
nC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH <sub>2</sub>	2HCl. 2H <sub>2</sub> O	135,5°C
	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	2HCl. 2H <sub>2</sub> O	123,8°C

Eksempel 38

En blanding af 3,2 dele N-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidiny]-1H-benzimidazol-2-amin, 2,9 dele [2-(2-thienyl)ethyl]-4-methylbenzensulfonat, 1 del natriumcarbonat og 135 dele 4-methyl-2-pentanone omrøres og tilbagesvales natten over med vand-separator. Reaktionsblandingen hældes i vand, og lagene adskilles. Den organiske fase tørres, filtreres og indampes. Remanensen renses ved søjlechromatografi over silicagel under anvendelse af trichlormethan og methanol (98:2 efter volumen) som eluent. De rene fraktioner opsamles, og eluenten afdampes. Remanensen krystalliseres fra en blanding af 2,2'-oxybispropan og 2-propanon, hvilket giver 1 del (23,2%) N-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidiny]-1-[2-(2-thienyl)ethyl]-1H-benzimidazol-2-amin; smp. 118,3°C.

Eksempel 39

Til en omrørt og afkølet blanding (under 5°C) af 4 dele N-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidiny]-1-(phenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-amin, 100 dele dimethylsulfoxid og 90 dele benzen sættes 0,5 dele 50% natriumhydriddispersion. Efter omrøring i 30 minutter ved en temperatur under 5°C, tilsættes 1,3 dele (chlormethyl)benzen, og omrøringen fortsættes i 4 timer, mens blandingen tillades at opnå stuetemperatur. Reaktionsblandingen hældes i vand, og produktet ekstraheres med methylbenzen. Ekstrakten tørres, filtreres og indampes. Remanensen renses ved søjlechromatografi over silicagel under anvendelse af en blanding af trichlormethan og methanol (97:3 efter volumen) som eluent. De rene fraktioner opsamles, og eluenten afdampes. Remanensen omdannes til nitratsalt i 2-propanon. Saltet frafiltreres og tørres, hvilket giver 1,5 dele (24%) N-[1-(2-phenylethyl)-4-piperidiny]-N,1-bis-(phenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-amin, dinitrat; smp. 156,9°C.

Eksempel 40

Til 1 del af en opløsning af 2 dele thiophen i 40 dele ethanol sættes 3,3 dele 1-(4-fluorphenylmethyl)-N-{1-[2-(4-nitrophenyl)ethyl]-4-piperidiny}-1H-benzimidazol-2-amin og 120 dele methanol. Det hele hydrogeneres ved normalt tryk og stuetemperatur med 2 dele 5% platin-på-trækul katalysator. Efter at den beregnede mængde hydrogen er optaget, frafiltreres katalysatoren, og filtratet indampes. Remanensen renses ved søjlechromatografi over silicagel under anvendelse af en blanding af methylbenzen og methanol (95:5 efter volumen) mættet med ammoniak som

eluent. De rene fraktioner opsamles, og eluenten afdampes. Remanensen krystalliseres fra 2-propanol, hvilket giver 1,3 dele (42%) N-{1-[2-(4-aminophenylethyl)-4-piperidiny]-1-(4-fluorphenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-amin; smp. 195,4°C.

- 5 Ved at følge den samme hydrogeneringsfremgangsmåde udgående fra den tilsvarende nitroforbindelse kan der også fremstilles:

1-[(4-aminophenyl)methyl]-N-{1-[2-(4-methoxyphenyl)ethyl]-4-piperidiny]-1H-benzimidazol-2-amin,monohydrat; smp. 142,6°C.

10

#### Eksempel 41

- En blanding af 7,5 dele 1-(4-fluorphenylmethyl)-N-[1-{2-[4-(phenylmethoxy)phenyl]ethyl}-4-piperidiny]-1H-benzimidazol-2-amin og 120 dele methanol hydrogeneres ved normalt tryk og stuetemperatur med 2 dele 15 palladium-på-trækul katalysator. Efter at den beregnede mængde hydrogen er optaget, frafiltreres katalysatoren, og filtratet inddampes. Remanensen suspenderes i 2,2'-oxybispropan. Produktet frafiltreres og tørres, hvilket giver 5,5 dele (88,5%) 4-[2-{4-[1-(4-fluorphenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-ylamin]-1-piperidiny]ethyl]phenol,hemihydrat; smp. 20 111,6°C.

- Ved at følge den samme hydrogeneringsfremgangsmåde udgående fra 1-(4-fluorphenylmethyl)-N-[1-{2-[3-methyl-4-(phenylmethoxy)phenyl]ethyl}-4-piperidiny]-1H-benzimidazol-2-amin kan der også fremstilles 4-{2-[4- 25 smp. 277,8°C.

- En blanding af 8 dele 1-(4-fluorphenylmethyl)-N-{1-[2-(3-methoxyphenyl)ethyl]-4-piperidiny]-1H-benzimidazol-2-amin og 255 dele af en 48% brombrintesyreopløsning i eddikesyre omrøres og tilbagesvales i 3 timer. Reaktionsblandingen inddampes, og remanensen optages i vandet. 30 Den frie base frigøres på konventionel måde med ammoniumhydroxid og ekstraheres med trichlormethan. Ekstrakten tørres, filtreres og inddampes. Remanensen renses to gange ved søjlechromatografi over silicagel under anvendelse af først en blanding af trichlormethan og methanol (98:2 efter volumen) og dernæst en blanding af trichlormetan og methanol (95:5 35 efter volumen) som eluent. De rene fraktioner opsamles, og eluenten afdampes. Remanensen omdannes til hydrochloridsalt i 2-propanon. Saltet frafiltreres og tørres, hvilket giver 0,8 dele (9%) 3-[2-{4-[1-(4-fluorphenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-ylalimino]-1-piperidiny]ethyl]phenol,

dihydrochlorid,monohydrat; smp. 209,8°C.

#### Eksempel 42

En blanding på 1,2 dele 3-brom-1-propen, 4 dele 4-[2-{4-[1-(4-fluor-  
5 phenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-ylamino]-1-piperidiny]ethyl]phenol, 1,4  
dele kaliumcarbonat og 160 dele 2-propanon omrøres og tilbagesvales nat-  
ten over. Reaktionsblandingen filtreres, og filtratet inddampes. Rema-  
nensen renses ved søjlechromatografi over silicagel under anvendelse af  
trichlormethan og methanol (98:2 efter volumen) som eluent. De rene  
10 fraktioner opsamles, og eluenten afdampes. Remanensen omdannes til hy-  
drochloridsalt i 2-propanon. Saltet frafiltreres og tørres, hvilket gi-  
ver 1 del (19,9%) 1-(4-fluorphenylmethyl)-N-[1-[2{4-(2-propenyloxy)phe-  
nyl]ethyl}-4-piperidiny]-1H-benzimidazol-2-amin,dihydrochlorid; smp.  
224,7°C.

15

#### Eksempel 43

En blanding af 15 dele thionylchlorid, 4 dele 4-[1-(4-fluorphenyl-  
methyl)-1H-benzimidazol-2-ylamino]-1-piperidinethanol,dihydrochlorid og  
375 dele trichlormethan omrøres og tilbagesvales natten over. Det ud-  
20 fældede produkt frafiltreres og tørres, hvilket giver 13 dele (83%) N-  
[1-(2-chlorethyl)-4-piperidiny]-1-(4-fluorphenylmethyl)-1H-benzimida-  
zol-2-amindihydrochlorid; smp. > 260°C.

#### Eksempel 44

25 En blanding på 0,9 dele morpholin, 4,8 dele N-[1-(2-chlorethyl)-4-  
piperidiny]-1-(4-fluorphenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-amin,dihydrochlo-  
rid, 3 dele natriumcarbonat, 0,1 del kaliumiodid og 135 dele N,N-dime-  
thylformamid omrøres og opvarmes natten over ved 70°C. Reaktionsbland-  
ingen hældes i vand, og produktet ekstraheres med methylbenzen. Ekstrak-  
30 ten tørres, filtreres og inddampes. Remanensen renses ved søjlechromato-  
grafi over silicagel under anvendelse af trichlormethan og methanol  
(98:2 efter volumen) som eluent. De rene fraktioner opsamles, og eluen-  
ten afdampes. Remanensen krystalliseres fra en blanding af 2-propanon og  
2,2'-oxybispropan, hvilket giver 0,6 dele (12,5%) [2{4-[1-(4-fluorphe-  
35 nylmethyl)-1H-benzimidazol-2-ylamino]-1-piperidiny]-ethyl]-4-morpholin-  
carboxylat; smp. 144,8°C.

Eksempel 45

En blanding af 3,6 dele morpholin, 4,8 dele N-[1-(2-chlorethyl)-4-piperidiny]-1-(4-fluorphenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-amin, dihydrochlorid, 0,1 dele kaliumiodid og 135 dele N,N-dimethylformamid omrøres og opvarmes natten over ved 70°C. Reaktionsblandingen hældes i vand, og produktet ekstraheres med methylbenzen. Ekstrakten tørres, filtreres og indampes. Remanensen omdannes til hydrochloridsalt i methanol. Saltet frafiltreres og tørres, hvilket giver 1 del (18,3%) 1-(4-fluorphenylmethyl)-N-{1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-4-piperidiny]-1H-benzimidazol-2-amin, trihydrochlorid; smp. + 300°C.

Eksempel 46

Til en omrørt blanding af 4,5 dele 4-[1-(4-fluorphenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-ylamino]-1-piperidinoethanol, 2 dele N,N-diethylethanamin og 195 dele dichlormethan sættes dråbevis en opløsning af 1,7 dele 4-methoxybenzoylchlorid i dichlormethan. Efter færdiggørelsen fortsættes omrøringen natten over ved stuetemperatur. Vand tilsættes, og lagene adskilles. Den organiske fase tørres, filtreres og indampes. Remanensen renses ved søjlechromatografi over silicagel under anvendelse af en blanding af trichlormethan og methanol (98:2 efter volumen) som eluent. De rene fraktioner opsamles, og eluenten afdampes. Remanensen omdannes til hydrochloridsaltet i 2-propanon. Saltet filtreres fra og tørres, hvilket giver 2,5 dele (43,5%) [2-{4-[1-(4-fluorphenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-ylamino]-1-piperidiny]ethyl]-4-methoxybenzoat, dihydrochlorid, hemihydrat; smp. 189,2°C.

Ved at følge samme fremgangsmåde under anvendelse af ækvivalente mængder af de passende udgangsmaterialer kan der også fremstilles:

{4-[2-{4-[1-(4-fluorphenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-ylamino]-1-piperidiny]ethyl]phenyl}benzenacetat; smp. 135,1°C,

{4-[2-{4-[1-(4-fluorphenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-ylamino]-1-piperidiny]ethyl]phenyl}-4-methoxybenzoat; smp. 157,1°C,

{4-[2-{4-[1-(4-fluorphenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-ylamino]-1-piperidiny]ethyl]phenyl}methylcarbonat; smp. 134,5°C, og

{4-[2-{4-[1-(4-fluorphenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-ylamino]-1-piperidiny]ethyl]phenyl}(phenylmethyl)carbonat; smp. 147,8°C.

Eksempel 47

En blanding af 1,2 dele chloracetonitril, 6,7 dele 4-[2-{4[1-(4-fluorphenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-ylamino]-1-piperidiny]ethyl]phenol, 2,8 dele kaliumcarbonat og 160 dele 2-propanon omrøres og tilbage-  
 5 svales natten over. Reaktionsblandingen hældes i vand, og produktet ekstraheres med methylbenzen. Ekstrakten tørres, filtreres og indampes. Remanensen omdannes til hydrochloridsaltet i 2-propanon. Saltet filtreres fra og tørres, hvilket giver 7,4 dele (78,6%) {4-[2-{4[1-(4-fluorphenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-ylamino]-1-piperidiny]ethyl]phenoxy}-  
 10 acetonitril,dihydrochlorid,monohydrat; smp. 224,6°C.

Ved at følge samme fremgangsmåde under anvendelse af ækvivalente mængder af de passende udgangsmaterialer kan der fremstilles:

ethyl-2-{4-[2-{4-[1-(4-fluorphenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-ylami-  
 15 no]-1-piperidiny]ethyl]phenoxy}acetat; smp. 109,1°C.

methyl-2-{4-[2-{4-[1-(4-fluorphenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-ylami-  
 no]-1-piperidiny]ethyl]phenoxy}acetat; smp.109,8°C,

1-[2-{4-[2-{4-[1-(4-fluorphenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-ylamino]-1-  
 piperidiny]ethyl]phenoxy}acetyl]piperidin,dihydrochlorid; smp. 247°C.

20

Eksempel 48

En blanding af 0,5 dele isocyanatomethan, 4,5 dele 4-[2-{4[1-(4-fluorphenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-ylamino]-1-piperidiny]ethyl]phenol og 135 dele tetrahydrofuran omrøres natten over ved stuetemperatur. Re-  
 25 manensen renses ved søjlechromatografi over silicagel under anvendelse af en blanding af trichlormethan og methanol (98:2 efter volumen) som eluent. De rene fraktioner opsamles, og eluenten afdampes. Remanensen krystalliseres fra en blanding af 2-propanon og 2,2'-oxybispropan, hvilket giver 1 del (20%) {4-[2-{4-[1-(4-fluorphenylmethyl)-1H-benzimidazol-  
 30 2-ylamino]-1-piperidiny]ethyl]phenyl)methylcarbammat; smp. 172,2°C.

Ved additionsomsætning af 4-[2-{4-[1-(4-fluorphenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-ylamino]-1-piperidiny]ethyl]-phenol med 1-isocyanobutan kan der også fremstilles:

35 {4-[2-{4-[1-(4-fluorphenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-ylamino]-1-piperidiny]ethyl]phenyl}butylcarbammat; smp. 142,5°C.

Eksempel 49

En blanding af 9 dele 4-[1-(4-fluorphenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-ylamino]-1-piperidinacetonitril og 200 dele methanol, mættet med ammoniak, hydrogeneres ved normalt tryk og stuetemperatur med 3 dele Raney-nikkel katalysator. Efter at den beregnede mængde hydrogen er optaget, 5 frafiltreres katalysatoren, og filtratet inddampes. Remanensen omdannes til hydrochloridsalt i 2-propanon. Saltet frafiltreres og krystalliseres fra en blanding af 2-propanon og methanol, hvilket giver 11 dele N-[1-(2-aminoethyl)-4-piperidiny]-1-(4-fluorphenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-amin, trihydrochlorid; smp. 292,9°C. 10

Under anvendelse af den samme hydrogeneringsproces udgående fra 4-[1-(4-fluorphenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-ylamino]-1-piperidinpropanonitril kan der også fremstilles: N-[1-(3-aminopropyl)-4-piperidiny]-1-(4-fluorphenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-amin, trihydrochlorid, monohydrat; 15 smp. 239,3°C.

Eksempel 50

En blanding af 1,8 dele 1-isothiocyanato-2-nitrobenzen, 3,7 dele N-[1-(2-aminoethyl)-4-piperidiny]-1-(4-fluorphenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-amin og 135 dele tetrahydrofuran omrøres natten over ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen inddampes. Remanensen renses ved søjlechromatografi over silicagel under anvendelse af en blanding af trichlormethan og methanol (98:2 efter volumen) som eluent. De rene fraktioner opsamles, og eluenten afdampes, hvilket giver 3,7 dele (67%) N-[2-{4-[1-(4-fluorphenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-ylamino]-1-piperidiny]ethyl}-N'-(2-nitrophenyl)thiourinstof som remanens. 20 25

En blanding af 3,7 dele N-[2-{4-[1-(4-fluorphenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-ylamino]-1-piperidiny]ethyl}-N'-(2-nitrophenyl)thiourinstof, 7 dele jernpulver, 0,25 dele koncentreret saltsyre, 48 dele ethanol og 15 dele vand omrøres og tilbagesvales 1 time. Reaktionsblandingen alkaliseres, og filtratet inddampes, hvilket giver 3,5 dele N-(2-aminophenyl)-N'[2-{4-[1-(4-fluorphenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-ylamino]-1-piperidiny]ethyl}thiourinstof som remanens. 30

En blanding af 3,5 dele N-(2-aminophenyl)-N'-[2-{4-[1-(4-fluorphenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-ylamino]-1-piperidiny]ethyl}thiourinstof, 2,2 dele mercuri(II)oxid, 0,1 dele svovl og 80 dele ethanol omrøres og tilbagesvales i 1 time. Reaktionsblandingen filtreres over "Hyflo", og filtratet inddampes. Remanensen renses ved søjlechromatografi over sili- 35

cagel under anvendelse af en blanding af trichlormethan og methanol (95:5 efter volumen) som eluent. De rene fraktioner opsamles, og eluenten afdampes. Remanensen krystalliseres fra 2-propanon, hvilket giver 1,5 dele (44,4%) N-{1-[2-(1H-benzimidazol-2-ylamino)ethyl]-4-piperidinyll}-1-(4-fluorphenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-amin; smp. 253,4°C.

#### Eksempel 51

En opløsning af 4,77 dele N-[1-aminoethyl]-4-piperidinyll}-1-(4-fluorphenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-amin, trihydrochlorid i methanol mættet med ammoniak omrøres 1 time ved stuetemperatur. Opløsningsmidlet afdampes, og remanensen optages i 135 dele tetrahydrofuran. Derefter tilsættes 6 dele isocyanatomethan, og det hele omrøres natten over ved stuetemperatur. Det udfældede produkt frafiltreres og tørres, hvilket giver 3 dele (70,7%) N-[2-{4-[1-(4-fluorphenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-ylamino]-1-piperidinyll}ethyl]-N'-methylurinstof, hemihydrat; smp. 231,4°C.

#### Eksempel 52

Til en omrørt blanding af 3,8 dele N-[1-(2-aminoethyl)-4-piperidinyll}-1-(4-fluorphenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-amin, 1 del N,N-diethylethanamin og 195 dele dichlormethan sættes dråbevis en opløsning af 1,7 dele 4-methoxybenzoylchlorid i dichlormethan. Når det er færdigt, fortsættes omrøringen natten over ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen hældes i vand, og lagene adskilles. Den organiske fase tørres, filtreres og indampes. Remanensen renses ved søjlechromatografi over silicagel under anvendelse af en blanding af trichlormethan og methanol (98:2 efter volumen) som eluent. De rene fraktioner opsamles, og eluenten afdampes. Remanensen omdannes til hydrochloridsalt i 2-propanol. Saltet frafiltreres og tørres, hvilket giver 1 del N-[2-{4-[1-(4-fluorphenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-ylamino]-1-piperidinyll}-ethyl]-4-methoxy-N-(4-methoxybenzoyl)benzamid, dihydrochlorid, dihydrat; smp. 161,5°C.

#### Eksempel 53

Til en blanding af 2 dele thiophen i 40 dele ethanol sættes 1 del paraformaldehyd, 3,5 dele N-[1-(2-aminoethyl)-4-piperidinyll}-1-(4-fluorphenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-amin og 120 dele methanol. Det hele hydrogeneres ved normalt tryk og stuetemperatur med 2 dele 10% palladium-på-trækul katalysator. Efter at den beregnede mængde hydrogen er optag-



et, frafiltreres katalysatoren, og filtratet inddampes. Remanensen optages i vand, og produktet ekstraheres med trichlormethan. Ekstrakten tørres, filtreres og inddampes. Remanensen krystalliseres fra en blanding af 2-propanon og 2,2'-oxobispropan, hvilket giver 1,5 dele (42%) N-  
5 {1-[2-(dimethylamino)ethyl]-4-piperidiny]-1-(4-fluorphenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-amin; smp. 166,1°C.

#### Eksempel 54

Til 1 del af en opløsning af 2 dele thiophen i 40 dele ethanol sæt-  
10 tes 2,5 dele benzaldehyd, 3,7 dele N-[1-(2-aminoethyl)-4-piperidiny]-1-(4-fluorphenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-amin og 120 dele methanol. Det hele hydrogeneres ved normalt tryk og stuetemperatur med 2 dele 10% palladium-på-trækul katalysator. Efter at den beregnede mængde hydrogen er optaget, frafiltreres katalysatoren over "Hyflo", og filtratet inddam-  
15 pes. Remanensen konverteres til hydrochloridsalt i 2-propanon. Saltet frafiltreres og optages i vand. Den fri bases frigøres på konventionel måde med ammoniumhydroxid og ekstraheres med dichlormethan. Ekstrakten tørres, filtreres og inddampes. Remanensen krystalliseres fra en blanding af 2-propanon og 2,2'-oxybispropan, hvilket giver 1,5 dele (27,5%)  
20 N-[1-{2-[bis(phenylmethyl)amino]ethyl}-4-piperidiny]-1-(4-fluorphenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-amin; smp. 116,4°C.

#### Eksempel 55

En blanding af 5,5 dele N-[1-(1H-benzimidazol-2-yl)-4-piperidiny]-  
25 1-(phenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-amindinitrat, 1,5 dele 1-(chlormethyl)-4-fluorbenzen, 5 dele natriumcarbonat, 0,1 dele kaliumiodid og 120 dele 4-methyl-2-pentanone omrøres og tilbagesvales natten over under anvendelse af en vandseparator. Reaktionsblandingen hældes i vand, og lagene adskilles. Den organiske fase tørres, filtreres og inddampes. Remanensen renses ved søjlechromatografi over silicagel under anvendelse af  
30 en blanding af trichlormethan og methanol (98:2 efter volumen) som eluent. De rene fraktioner opsamles, og eluenten afdampes. Remanensen krystalliseres fra en blanding af 4-methyl-2-pentanone og 2,2'-oxybispropan. Produktet frafiltreres og tørres, hvilket giver 1,5 dele (28,3%) N-{1-  
35 [1-(4-fluorphenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-yl]-4-piperidiny]-1-(phenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-amin; smp. 163,9°C.

Eksempel 56

En blanding af 3,7 dele 1-(4-fluorphenylmethyl)-N-(1-[3-(4-methoxyphenylthio)propyl]-4-piperidiny)-1H-benzimidazol-2-amin, 2,42 dele 30% hydrogenperoxidopløsning og 20 dele eddikesyre omrøres og tilbagesvales 1 time. Reaktionsblandingen afkøles og hældes i isvand. Det hele alkaliseres med 50% natriumhydroxidopløsning, og produktet ekstraheres med trichlormethan. Ekstrakten vaskes med vand, tørres, filtreres og inddampes. Remanensen renses ved søjlechromatografi over silicagel under anvendelse af en blanding af trichlormethan og methanol (98:2 efter volumen) som eluent. De rene fraktioner opsamles, og eluenten afdampes. Remanensen konverteres til ethandioatsalt i methanol og 2-propanol. Saltet frafiltreres og tørres, hvilket giver 0,8 dele (16%) 1-(4-fluorphenylmethyl)-N-(1-[3-(4-methoxyphenylsulfonyl)propyl]-4-piperidiny)-1H-benzimidazol-2-aminethandioat (1:2); smp. 213,1°C.

15

Eksempel 57

En blanding af 5 dele ethyl-2-(4-[2-(4-[1-(4-fluorphenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-ylamino]-1-piperidiny)ethyl]phenoxy)acetat, 70 dele 50% ethanaminopløsning og 40 dele methanol omrøres i 3 timer ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen inddampes, og remanensen krystalliseres to gange fra 2-propanol, hvilket giver 1 del (19%) N-ethyl-2-(4-[2-(4-[1-(4-fluorphenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-ylamino]-1-piperidiny)-ethyl]-phenoxy)acetamid; smp. 160,9°C.

25 Eksempel 58

En blanding af 3,5 dele methyl-2-(4-[2-(4-[1-(4-fluorphenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-ylamino]-1-piperidiny)ethyl]phenoxy)acetat, 90 dele koncentreret ammoniumhydroxid og 40 dele methanol omrøres i 4 timer ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen inddampes. Remanensen renses ved søjlechromatografi over silicagel under anvendelse af en blanding af trichlormethan og methanol (95:5 efter volumen) som eluent. De rene fraktioner opsamles, og eluenten afdampes. Remanensen krystalliseres fra 2-propanol, hvilket giver 1 del (28,5%) 2-(4-[2-(4-[1-(4-fluorphenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-ylamino]-1-piperidiny)-ethyl]-phenoxy)acetamido; smp. 180,4°C.

35

Eksempel 59

Til en omrørt og afkølet blanding (under 10°C) af 5,04 dele carbon-

disulfid, 2,06 dele N,N'-methantetraylbis-[cyclohexamin] og 45 dele tetrahydrofuran sættes dråbevis en opløsning af 3,7 dele N-[1-(2-aminoethyl)-4-piperidiny]-1-(4-fluorphenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-amin i tetrahydrofuran. Når det er færdigt, fortsættes omrøringen natten over, mens blandingen får lov til at nå stuetemperatur. Reaktionsblandingen inddampes. Remanensen renses ved søjlechromatografi over silicagel under anvendelse af en blanding af trichlormethan og methanol (98:2 efter volumen) som eluent. De rene fraktioner opsamles, og eluenten addampes, hvilket giver 4 dele (100%) 1-(4-fluorphenylmethyl)-N-[1-(2-isothiocyanatoethyl)-4-piperidiny]-1H-benzimidazol-2-amin som remanens.

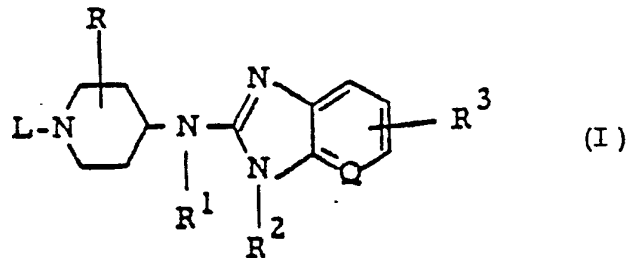
En blanding på 2,1 dele N-(4-fluorphenylmethyl)-1,2-benzendiamin, 4 dele 1-(4-fluorphenylmethyl)-N-[1-(2-isothiocyanatoethyl)-4-piperidiny]-1H-benzimidazol-2-amin og 90 dele tetrahydrofuran omrøres og tilbagesvales i 2 timer. Reaktionsblandingen inddampes, hvilket giver 6 dele (100%) N-{2-[(4-fluorphenylmethyl)amino]phenyl}-N'-[2-{4-[1-(4-fluorphenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-ylamino]-1-piperidiny]ethyl}thiourinstof som remanens.

En blanding af 6 dele N-{2-[(4-fluorphenylmethyl)-amino]phenyl}-N'-[2-{4-[1-(4-fluorphenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-ylamino]-1-piperidiny]ethyl}thiourinstof, 3,2 dele mercuri(II)oxid, 0,1 dele svovl, og 90 dele tetrahydrofuran omrøres og tilbagesvales i 3 timer. Reaktionsblandingen filtreres over "Hyflo", og filtratet inddampes. Remanensen renses ved søjlechromatografi over silicagel under anvendelse af trichlormethan og methanol (98:2 efter volumen) som eluent. De rene fraktioner opsamles, og eluenten afdampes. Remanensen krystalliseres fra en blanding af 2-propanon og 2,2'-oxybispropan, hvilket giver 1,2 dele (20%) 1-(4-fluorphenylmethyl)N-[1-{2-[1-fluorphenylmethyl)-1H-benzimidazol-2-ylamino]ethyl}-4-piperidiny]-1H-benzimidazol-2-amin; smp. 196,9°C.

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåde til fremstilling af N-heterocycl-4-piperidinaminer med den almene formel:

5



10

og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf, hvori

R er hydrogen eller methyl,

R<sup>1</sup> er hydrogen eller lavere alkyl med 1 til 6 carbonatomer,

15 R<sup>2</sup> er hydrogen, alkyl med 1 til 10 carbonatomer, cycloalkyl med 3 til 6 carbonatomer, aryl, mono- eller diaryl-C<sub>1-6</sub>-lavere alkyl, hvori arylgruppen er phenyl, som valgfrit kan være substitueret med 1 til 2 substituent, som er halogenatomer eller methyl- eller nitrogrupper,

R<sup>3</sup> er hydrogen, halogen, methyl eller trifluormethyl,

20 L er en lavere alkylgruppe, som indeholder 1 til 6 carbonatomer og eventuelt er substitueret med en cyano- eller hydroxygruppe eller en C<sub>1-4</sub>-lavere alkoxygruppe, C<sub>1-4</sub>-lavere alkylcarbonyloxygruppe eller en aryl-, aryloxy-, arylthio- eller aminogruppe, diphenyl-C<sub>1-6</sub>-lavere alkyl, di-(halogenphenyl)C<sub>1-6</sub>-lavere alkyl, 3-cyano-3,3-diphenylpropyl, 2-propenyl, 3-aryl-2-propenyl, 3-aryloxy-2-hydroxypropyl eller en gruppe  
25 med formelen: Z-C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>, hvor

m et helt tal fra 1 til 4, og

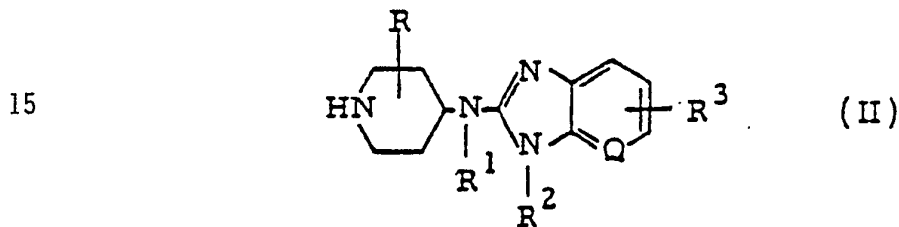
Q er CH og N, og

30 Z er 4-aryl-4,5-dihydro-5-oxo-1H-tetrazol-1-yl, 4-(C<sub>1-4</sub>-lavere alkyl)-4,5-dihydro-5-oxo-1H-tetrazol-1-yl-2,3-dihydro-1,4-benzodioxo-2-yl, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl, 2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-yl, 2,3-dihydro-3-oxo-4H-benzoxazin-4-yl, (10,11-dihydro-5H-dibenzo-[a,d]cyclohepten-5-yliden)methyl, 4-morpholiny, arylcarbonyl, arylaminocarbonyl, C<sub>1-4</sub>-lavere alkylaminocarbonylamino, arylcarbonylamino, aryl-aminocarbonylamino, C<sub>1-4</sub>-lavere alkylcarbonylamino, aminocarbonylamino  
35 eller arylamino, hvor, når L er en med en arylgruppe substitueret lavere alkylgruppe med 1 til 6 carbonatomer, arylgruppen betegner phenyl, substitueret phenyl, naphthalenyl, thienyl eller pyrridiny, hvor nævnte

substituerede phenyl indeholder 1 til 3 substituent, som uafhængigt af hinanden er halogenatomer eller methyl-, C<sub>1-4</sub>lavere alkyloxy-, trifluor-methyl-, hydroxy-, nitro- eller aminogrupper, og hvor en af substituen-  
 5 terne desuden kan være methylthio, C<sub>1-4</sub>lavere alkyloxy, carbonylmethoxy, phenylacetyloxy, benzoyloxy, methoxybenzoyloxy, phenylmethoxy, C<sub>1-4</sub>lave-  
 re alkyloxycarbonyloxy, phenylmethoxycarbonyloxy, methylsulfonyl eller cyanomethoxy, og hvor aryl i alle andre definitioner af L betyder en  
 10 phenylgruppe, der eventuelt er mono- eller disubstitueret, hvor hver substituent uafhængigt af hinanden er et halogenatom eller en methyl- eller methoxygruppe,

KENDETEGNET ved, at man

a) i et udgangsmateriale med formlen



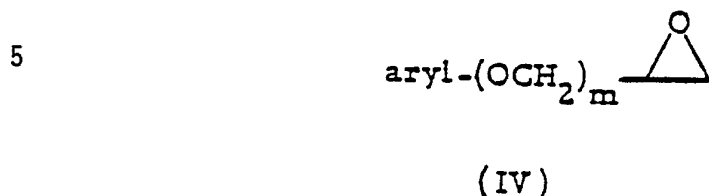
20 hvori R, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> og Q har de ovenfor anførte betydninger, indfører den ønskede L-substituent på piperidinnitrogenatomet ved hjælp af i og for sig kendte fremgangsmåder,

25 i) fortrinsvis ved omsætning af (II) med en passende reaktionsdygtig ester med formlen L Y (III), hvori L har den ovenfor anførte betydning, og Y betegner en reaktionsdygtig esterrest som for eksempel halogen, fortrinsvis chlor eller brom, eller en sulfonyloxyrest som for eksempel methylsulfonyloxy eller 4-methylphenylsulfonyloxy, idet kondensationsreaktion fortrinsvis udføres i et inert opløsningsmiddel under tilsætning af en passende base ved forhøjet temperatur,

30

ii) når L i formel (I) betegner en (2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-yl)lavere alkylgruppe hensigtsmæssigt ved anvendelse af en reaktionsdygtig ester (III), hvori nitrogenatomet i 3-stillingen i 2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-ylgruppen er substitueret med en passende  
 35 beskyttende gruppe, fortrinsvis en 1-methylethenylgruppe, og fjernelse af den beskyttende gruppe, fortrinsvis ved sur hydrolyse, efter afslutning af kondensationsreaktionen,

iii) når L betegner en 2-aryl-2-hydroxyethyl- eller en 3-aryloxy-2-hydroxypropylgruppe hensigtsmæssigt ved omsætning af (II) ved forhøjet temperatur med en passende oxiran med formlen:



hvor i m er 0 eller 1,

10

iv) eller når L betegner en 2-hydroxyethylgruppe ved omsætning af en passende piperidin med formel (II) med oxiran under anvendelse af samme fremgangsmåde som beskrevet for omsætningen af (IV) med (II),

15

v) når L ved fastgørelsespunktet til piperidinnitrogenatomet er en primær eller sekundær alkylgruppe, ved reaktiv aminering af et aldehyd eller en keton svarende til alkoholen L-OH med et piperidinderivat med formel (II) på i og for sig kendt måde fortrinsvis ved at en blanding af aldehydet eller ketonen og (II) i et passende organisk opløsningsmiddel hydrogeneres i nærværelse af en passende katalysator som for eksempel palladium-på-trækul, idet der, når piperidinderivat (II) er i form af et additionssalt med en stærk syre, f.eks. saltsyre eller hydrogenbromidsyre, hensigtsmæssigt tilsættes et salt af en stærk base med en svag syre, f.eks. natriumacetat, til binding af den stærke syre, og når (II) indeholder grupper, der i sig selv kan undergå katalytisk hydrogenering, f.eks. når R<sup>2</sup> betegner en arylmethylgruppe, hensigtsmæssigt til reaktionsblandingen sætter en passende katalysatorgift som f.eks. thiofen,

20

30

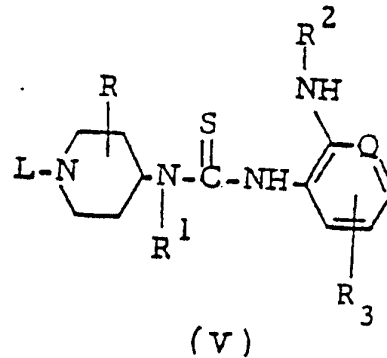
vi) når L betegner en gruppe med formlen Z-C<sub>m</sub>-H<sub>2m</sub>-, hvori m er et helt tal fra og med 2 til og med 4, og Z har den ovenfor anførte betydning, omsætning af (II) med et passende alkenylderivat Z-C<sub>m</sub>H<sub>2m-1</sub>, på i og for sig kendt måde til udførelse af lignende additionsreaktioner f.eks. ved opvarmning og omrøring af reaktanterne med hinanden i et passende for reaktionen inert organisk opløsningsmiddel,

35

vii) når L betegner en 2-(aroylamino)ethylgruppe eller en 2-aryl-ethylgruppe omsætning af (II) med henholdsvis en passende 1-aroylaziri-

din eller en passende ethenylaren, fortrinsvis i et for reaktionen passende inert organisk opløsningsmiddel ved forhøjede temperaturer, eller

5 b) cyclodesulfurerer et passende thiourinstofderivat med formel



15 idet cyclodesulfureringsreaktion udføres ved omsætning af (V) med et passende metaloxid eller -salt i et passende opløsningsmiddel, fortrinsvis ved omsætning af (V) med et passende Hg (II)- eller Pb (II)oxid eller -salt som f.eks. HgO, HgCl<sub>2</sub>, Hg(OAc)<sub>2</sub>, PbO eller Pb(OAc)<sub>2</sub>, eller

20 c) til fremstilling af amino-substituerede forbindelser reducerer de tilsvarende nitro- og cyanosubstituerede forbindelser, f.eks. ved katalytisk hydrogenering i nærvær af en passende katalysator og om ønsket N-alkylerer eller acylerer de amino-substituerede forbindelser ved omsætning af disse med et passende alkylerings- eller acyleringsmiddel,

25 eller

d) til fremstilling af sekundært og tertiært amino-substituerede forbindelser med formel (I) substituerer f.eks. en passende halogen-substitueret forbindelse med den ønskede primære eller sekundære amin, eller

30 ler

e) til fremstilling af aminocarbonylsubstituerede forbindelser omsætter de tilsvarende estere med ammoniak eller en passende primær eller sekundær amin i et egnet opløsningsmiddel, eller

35

f) til fremstilling af forbindelser med formel (I), som i strukturen indeholder en sulfonylgruppe, oxiderer de tilsvarende thioforbindelser med et passende oxidationsmiddel, og

om ønsket omdanner en forbindelse med formel (I) til et terapeutisk aktivt ikke-toxisk syreadditionssalt deraf ved behandling med en passende syre eller omdanner saltformen til den frie baseform ved  
5 behandling med base.

10

15