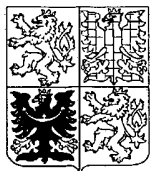


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 19.04.1999
(32) Datum podání prioritní přihlášky: 28.04.1998 24.06.1998
(31) Číslo prioritní přihlášky: 1998/134504 1998/195019
(33) Země priority: JP JP
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 11.04.2001
(Věstník č. 4/2001)
(86) PCT číslo: PCT/JP99/02056
(87) PCT číslo zveřejnění: WO99/55674

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 3948

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 211/58
C 07 D 211/96
C 07 D 405/12
A 61 K 31/445
A 61 K 31/495
A 61 K 31/535
A 61 K 31/54
A 61 P 1/00

(71) Přihlašovatel:
DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO., LTD.,
Osaka-shi, JP;

(72) Původce:
Kato Shiro, Osaka-shi, JP;
Toyotomi Yoshihito, Kawanishi-shi, JP;
Tateishi Hirotaka, Neyagawa-shi, JP;
Harada Hiroshi, Suita-shi, JP;
Yoshida Naoyuki, Sakai-shi, JP;
Morikage Kazuo, Suita-shi, JP;
Morikage Yukiko, Suita-shi, JP;

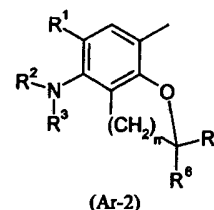
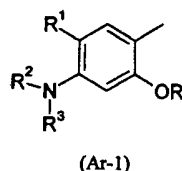
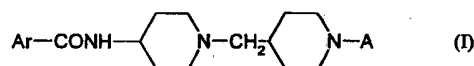
(74) Zástupce:
PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
14000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Derivát 1-[(1-substituovaného-4-piperidiny)methyl]-4-piperidinu, způsob jeho přípravy, farmaceutický přípravek obsahující tento derivát, a meziprodukt pro tento derivát

(57) Anotace:

Předložené řešení se týká sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné soli s kyselinou, kde Ar je skupina obecného vzorce Ar-1 nebo Ar-2, A je skupina obecného vzorce -Z-N(Q¹)(Q²), -CO-R⁷ nebo -(CH₂)_p-CH(R⁸)-COR⁹, způsobu přípravy této sloučeniny, farmaceutického přípravku obsahujícího tuto sloučeninu a meziproduktu pro tuto sloučeninu. Sloučeniny vykazují silnou afinitu vůči 5-HT₄ receptorům a mohou být užitečné jako zlepšovač gastrointestinální pohyblivosti nebo jako gastrointestinální prokinetické činidlo.



Derivát 1-[(1-substituovaného-4-piperidiny)methyl]-4-piperidinu, způsob jeho přípravy, farmaceutický přípravek obsahující tento derivát, a meziprodukt pro tento derivát

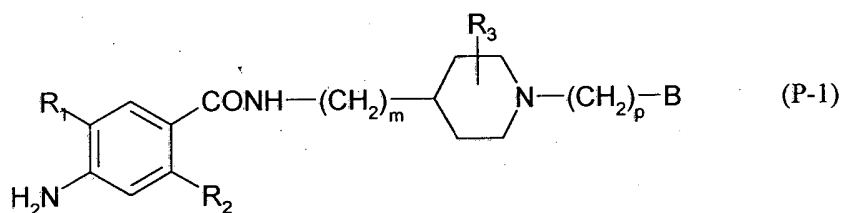
Oblast techniky:

Předložený vynález se týká nového derivátu 1-[(1-substituovaného-4-piperidiny)methyl]-4-piperidinu vykazujícího silný agonistický účinek na serotonin 4 receptory (dále příležitostně uváděné jako 5-HT₄ receptory).

Předložený vynález se týká zejména derivátu 1-[(1-substituovaného-4-piperidiny)methyl]-4-piperidinu tvořícího amid s kyselinou 4-amino-5-halogenbenzoovou nebo kyselinou 4-amino-5-halogen-2,3-dihydrobenzo[b]furan-7-karboxylovou, způsobu jeho přípravy, farmaceutického přípravku obsahujícího tento derivát, a meziproduktu.

Dosavadní stav techniky:

Publikace WO-95-26953 uveřejňuje, že sloučeniny následujícího obecného vzorce P-1 atd., mají selektivní antagonistický účinek na 5-HT₄ receptory a že jsou užitečné při prevenci nebo léčbě různých gastrointestinálních nemocí, atd.



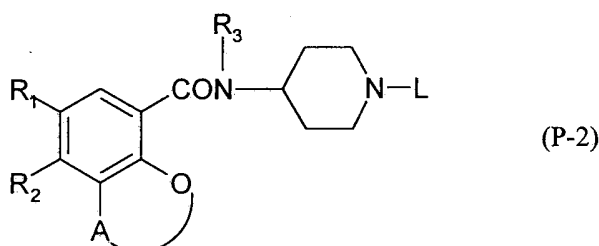
kde R₁ je halogen, R₂ je nižší alkoxykupina, atd., m je 1 nebo 2, p je celé číslo od 1 do 6, B je skupina obecného vzorce:

- N(R₄)-X₁-R₅,
- N(R₄)-X₂-N(R₆)(R₇),
- X₁-N(R₈)(R₉), nebo
- Het

(X_1 je CO, CS nebo SO_2 , X_2 je CO nebo CS, R_4 je vodík, nižší alkylová skupina, atd., R_6 a R_7 jsou nižší alkylové skupiny, atd., nebo mohou R_6 a R_7 spolu s přiléhajícím atomem dusíku tvořit kruh, R_8 a R_9 jsou nižší alkylové skupiny, atd., nebo mohou R_8 a R_9 spolu s přiléhajícím atomem dusíku tvořit kruh, Het je pětičlenná nebo šestičlenná, mono- nebo bicyklická heterocyklická skupina mající v kruhu amid nebo močovinu a obsahující 1 až 5 heteroatomů vybraných ze skupiny obsahující kyslík, síru a dusík, a definice některých substituentů jsou vynechány).

Sloučeniny předloženého vynálezu obecného vzorce I, které jsou uvedeny dále, se od sloučenin obecného vzorce P-1 liší tím, že mají amidovou skupinu a piperidinovou část navzájem spojené pomocí alkylenu a dále mají odlišné substituenty v poloze 1 piperidinového kruhu.

Kromě toho publikace EP-A-445862 (= JP-A-04-211685) uveřejňuje, že deriváty N-(4-piperidiny)(dihydrobenzofuran nebo dihydro-2H-benzopyran)karboxamidu následujícího obecného vzorce P-2 vykazují vlastnosti stimulace gastrointestinální pohyblivosti.



kde A je skupina následujícího obecného vzorce:

- CH₂-CH₂- (a-1);
- CH₂-CH₂-CH₂- (a-2); nebo
- CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- (a-3);

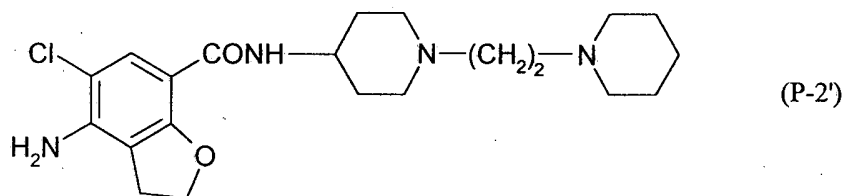
R_1 je vodík nebo halogen, R_2 je vodík, aminoskupina, atd., R_3 je vodík, C_{1-6} alkylová skupina, atd., L je C_{3-6} cykloalkylová skupina, atd., L je skupina obecného vzorce:

- Alk- R_4 (b-1);
- Alk-X- R_5 (b-2);
- Alk-Y(C=O)- R_7 (b-3); nebo
- Alk-Y(C=O)-NR₉R₁₀ (b-4);

(každá Alk skupina je C_{1-6} alkandiylová skupina, R_4 je vodík, kyanoskupina, C_{1-6} alkylsulfonylaminoskupina, C_{3-6} cykloalkylová skupina, C_{5-6} cykloalkanonová skupina, aryllová

skupina, diarylmethylová skupina, nebo Het skupina (Het je pětičlenná nebo šestičlenná heterocyklická skupina obsahující 1, 2, 3 nebo 4 heteroatomy vybrané ze skupiny obsahující kyslík, síru a dusík, atd.), R_5 je vodík, C_{1-6} alkylová skupina, atd., X je O, S, SO_2 nebo NR_6 (R_6 je vodík, C_{1-6} alkylová skupina nebo arylová skupina), R_7 je vodík, C_{1-6} alkylová skupina, atd., Y je NR_8 nebo přímo vazba (R_8 je vodík, C_{1-6} alkylová skupina nebo arylová skupina), R_9 a R_{10} jsou nezávisle vodík, C_{1-6} alkylová skupina, atd., nebo mohou R_9 a R_{10} spolu s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, tvořit pyrrolidinylový nebo piperidinylový kruh, který je volitelně substituován C_{1-6} alkylovou skupinou, aminoskupinou, atd., nebo mohou R_9 a R_{10} spolu s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, tvořit piperazinylový nebo 4-morfolinylový kruh, který je volitelně substituován C_{1-6} alkylovou skupinou, a definice některých substituentů jsou vynechány).

Když je mezi sloučeninami výše uvedeného obecného vzorce P-2 taková, která má R_4 skupinu Het a uvedená skupina Het je piperidin, tak se sloučeniny obecného vzorce P-2 mohou teoreticky dublovat s některými sloučeninami obecného vzorce I předloženého vynálezu, ale zmíněná EP publikace uvádí jako příklad pouze sloučeninu obecného vzorce P-2' (sloučenina 57):



Sloučenina výše uvedeného vzorce P-2' má nesubstituovaný piperidin připojený v poloze 1, což je naprosto odlišné od sloučenin obecného vzorce I předloženého vynálezu, protože, jak je popsáno dále, sloučeniny obecného vzorce I předloženého vynálezu mají piperidinový kruh, který v poloze 1 tohoto piperidinového kruhu obsahuje specifický substituent (tj. A) a uvedený piperidinový kruh je připojen v poloze 4.

cis-4-Amino-5-chlor-N-[1-[3-(4-fluorfenoxi)-propyl]-3-methoxy-4-piperidinyl]-2-methoxybenzamid (obecný název; cisaprid, srov. Merck Index, 12. vydání, 2377 (1996)) se v současnosti široce používá v klinické oblasti jako zlepšovač gastrointestinální pohyblivosti nebo jako gastrointestinální prokinetické činidlo. V poslední době bylo při studiích serotoninových receptorů zjištěno, že se $5-HT_4$ receptory účastní stimulace gastrointestinální pohyblivosti metoclopramidem nebo cisapridem a bylo potvrzeno, že tyto benzamidové deriváty

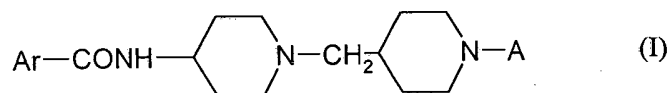
zvyšují gastrointestinální pohyblivost stimulací 5-HT₄ receptorů (srov. J. Pharmacol. Exp. Ther., 1990, 252, 1378; J. Pharmacol. Exp. Ther., 1991, 257, 781). Tudíž může být u sloučenin stimulujících 5-HT₄ receptory, které jsou široce distribuovány všude v gastrointestinálních orgánech, očekáváno zvýšení gastrointestinální pohyblivosti, ale cisaprid, který je zmíněn výše, vykazuje nepříznivé inhibující účinky na centrální nervový systém založené na antagonistickém účinku vůči dopaminovým D₂ receptorům, nebo vedlejší účinky na srdce. Proto je použití cisapridu v klinické oblasti obtížné. Kromě toho existuje rostoucí tendence přírůstku pacientů trpících symptomy, které jsou spojeny s motorickými gastrointestinálními poruchami způsobenými komplikovanou a stárnoucí společností, a za těchto okolností je zvláště žádoucí vyvinout dokonalé gastrointestinální prokinetické činidlo.

Podstata vynálezu:

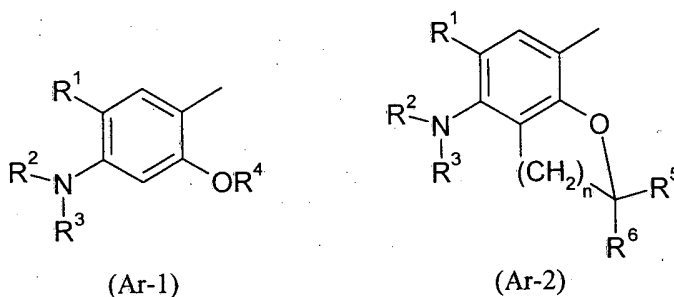
Současní vynálezci intenzivně pracovali na derivátu 1-[(1-substituovaného-4-piperidinyl)methyl]-4-piperidinu, který působí na 5-HT₄ receptory a zjistili, že 1-[(1-substituovaný-4-piperidinyl)methyl]-4-piperidinový derivát tvořící amid s kyselinou 4-amino-5-halogenbenzoovou nebo kyselinou 4-amino-5-halogen-2,3-dihydro-benzo[*b*]furan-7-karboxylovou vykazuje silný agonistický účinek na 5-HT₄ receptory a je užitečný jako výborný zlepšovač gastrointestinální pohyblivosti nebo jako výborné gastrointestinální prokinetické činidlo a konečně uskutečňuje předložený vynález.

Předmětem předloženého vynálezu je poskytnout nový derivát 1-[(1-substituovaného-4-piperidinyl)methyl]-4-piperidinu, který má agonistický účinek na 5-HT₄ receptory, a obzvláště poskytnout derivát 1-[(1-substituovaného-4-piperidinyl)methyl]-4-piperidinu tvořícího amid s kyselinou 4-amino-5-halogenbenzoovou nebo kyselinou 4-amino-5-halogen-2,3-dihydrobenzo[*b*]furan-7-karboxylovou. Předložený vynález zvláště poskytuje sloučeninu, která je užitečná jako zlepšovač gastrointestinální pohyblivosti nebo jako gastrointestinální prokinetické činidlo. Dalším předmětem předloženého vynálezu je poskytnout způsob přípravy uvedené sloučeniny. Dalším předmětem předloženého vynálezu je poskytnout farmaceutický přípravek obsahující uvedenou sloučeninu. Dalším předmětem předloženého vynálezu je poskytnout meziprodukt pro přípravu uvedené sloučeniny. Tyto a další předměty a výhody předloženého vynálezu jsou zřejmé kterémukoli odborníkovi z následujícího popisu.

Předložený vynález poskytuje derivát 1-[(1-substituovaného-4-piperidin-yl)methyl]-4-piperidinu následujícího obecného vzorce I, jeho farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou, způsob výroby tohoto derivátu a farmaceutický přípravek obsahující tento derivát:



kde Ar je skupina následujícího obecného vzorce Ar-1 nebo Ar-2:



(kde R¹ je halogen,

R² je vodík nebo nižší alkylová skupina,

R³ je vodík, nižší alkylová skupina nebo nižší alkanoylová skupina,

R⁴ je vodík nebo nižší alkylová skupina,

R⁵ a R⁶ jsou stejné nebo různé a každá je vodík, nebo nižší alkylová skupina, a n je 1, 2 nebo 3),

A je skupina následujícího obecného vzorce A-1, A-2 nebo A-3:



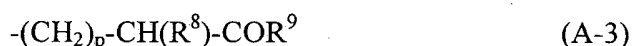
(kde Z je -CO-, -CS- nebo -SO₂-,

Q¹ a Q² jsou stejné nebo různé a každá je vodík, nižší alkylová skupina, cykloalkylová skupina, substituovaná nebo nesubstituovaná fenylová skupina, nebo substituovaná nebo nesubstituovaná fenylní nižší alkylová skupina, nebo mohou být Q¹ a Q² spojeny dohromady spolu s dusíkovým atomem, ke kterému jsou připojeny, za tvorby pyrrolidinového kruhu, piperidinového kruhu, hexahydroazepinového kruhu,

morfolinového kruhu, thiomorfolinového kruhu nebo piperazinového kruhu, který má na zbývajících dusíkových atomech volitelně nižší alkylový nebo benzylový substituent);



(kde R^7 je vodík, nižší alkylová skupina, nižší alkoxylová skupina, nižší alkoxykarbonylová skupina, nižší alkylová skupina substituovaná hydroxylem, nižší alkoxylovou nebo nižší alkoxykarbonylovou skupinou, nebo substituovaná nebo nesubstituovaná fenylová skupina);

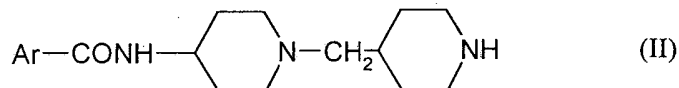


(kde p je 0, 1, 2, 3, 4 nebo 5,

R^8 je vodík nebo nižší alkylová skupina, a

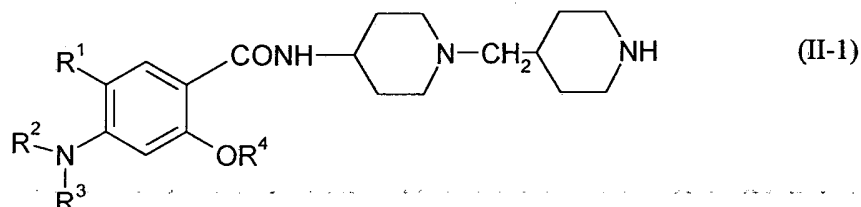
R^9 je nižší alkylová skupina nebo nižší alkoxylová skupina),

a také poskytuje meziprodukt následujícího obecného vzorce II (v následujícím občas jednoduše uváděn jako meziprodukt II) nebo jeho adiční sůl s kyselinou:

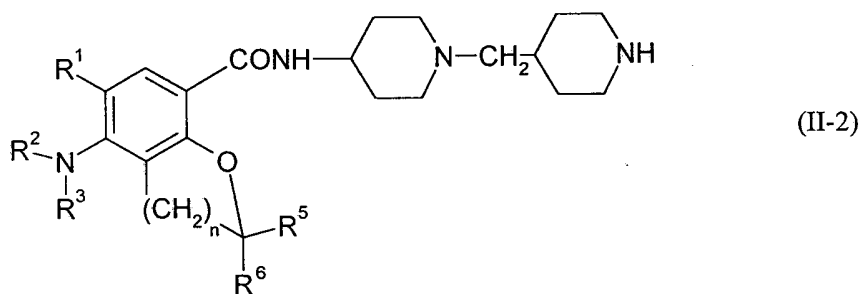


kde Ar je stejná skupina jako ta definovaná výše,

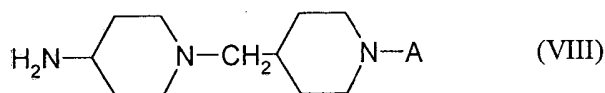
tj. když Ar je skupina výše uvedeného obecného vzorce Ar-1, tak meziprodukt má obecný vzorec II-1:



nebo když Ar je skupina výše uvedeného obecného vzorce Ar-2, tak meziprodukt má obecný vzorec II-2:



a dále poskytuje meziprodukt následujícího obecného vzorce VIII (dále občas jednoduše uváděn jako meziprodukt VIII) nebo jeho adiční sůl s kyselinou:



kde A je stejná skupina jako ta definovaná výše.

Farmaceuticky přijatelná adiční sůl sloučeniny obecného vzorce I s kyselinou zahrnuje soli s anorganickými kyselinami, jako např. hydrochlorid, hydrobromid, hydrojodid, síran, fosforečnan atd., nebo soli s organickými kyselinami, jako např. oxalat, maleat, fumarat, laktat, malat, citrat, tartrat, benzoat, methansulfonat, sukcinat atd. Sloučenina obecného vzorce I a její farmaceuticky přijatelná adiční sůl s kyselinou může existovat ve formě hydrátu a/nebo solvátu a předložený vynález tyto hydráty a/nebo solváty také zahrnuje.

Adiční sůl sloučeniny obecného vzorce II nebo VIII s kyselinou může být výše uvedená farmaceuticky přijatelná adiční sůl. Sloučenina obecného vzorce II nebo obecného vzorce VIII a jejich adiční sůl může existovat ve formě hydrátu a/nebo solvátu a předložený vynález tyto hydráty a/nebo solváty také zahrnuje.

Sloučeniny obecného vzorce I a VIII mohou mít volitelně jeden nebo více asymetrických atomů uhlíku, od kterého eventuelně existují jejich stereoizomery a sloučeniny obecného vzorce I a VIII mohou existovat ve směsi dvou nebo více stereoizomerů. Předložený vynález zahrnuje také tyto stereoizomery, jejich směsi a jejich racemické směsi.

Výrazy použité v předloženém popisu jsou vysvětleny dále.

Nižší alkylová skupina a nižší alkylová část zahrnuje nerozvětvenou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu mající 1 až 6 atomů uhlíku, pokud nebude definováno jinak.

„Halogen“ je fluor, chlor, brom a jod, a chlor a brom jsou výhodné halogeny. Nejvýhodnějším halogenem je chlor.

„Nižší alkylová skupina“ je např. methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec.butyl, terc.butyl, pentyl a hexyl.

„Cykloalkylová skupina“ zahrnuje skupinu mající 3 až 8 atomů uhlíku, např. cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl a cyklooktyl.

„Nižší alkoxylová skupina“ zahrnuje alkoxylovou skupinu mající 1 až 6 atomů uhlíku, např. methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec.butoxy, terc.butoxy, pentyloxy a hexyloxy.

„Substituovaná nebo nesubstituovaná fenylová skupina“ zahrnuje fenylovou skupinu, která může být substituovaná jednou až třemi skupinami vybranými ze skupiny obsahující halogen, C₁-C₄ alkylovou skupinu, C₁-C₄ alkoxylovou skupinu, C₁-C₄ alkoxykarbonylovou skupinu, trifluormethylovou skupinu, aminoskupinu, mono- nebo di-C₁-C₄ alkylaminoskupinu, kyanoskupinu a nitroskupinu, např. fenyl; 2-, 3- nebo 4-chlorfenyl; 2-, 3- nebo 4-bromfenyl; 2-, 3- nebo 4-fluorfenyl; 2,4-dichlorfenyl; 2,4-dibromfenyl; 2,4-difluorfenyl; 2-, 3- nebo 4-methylfenyl; 2-, 3- nebo 4-methoxyfenyl; 4-trifluormethylfenyl; 2-, 3- nebo 4-aminofenyl; 4-methylaminofenyl; 2-, 3- nebo 4-dimethylaminofenyl; 2-, 3- nebo 4-kyanofenyl; 2-, 3- nebo 4-nitrofenyl; a 4-amino-5-chlor-2-methoxyfenyl.

„Substituovaná nebo nesubstituovaná fenylnižší alkylová skupina“ zahrnuje alkylovou skupinu mající 1 až 4 atomy uhlíku, která je substituovaná výše uvedenou „substituovanou nebo nesubstituovanou fenylovou skupinou“, např. benzyl; 2-, 3- nebo 4-chlorbenzyl; 4-brombenzyl; 3- nebo 4-fluorbenzyl; 4-methylbenzyl; 4-methoxybenzyl; 1-fenylethyl a 2-fenylethyl.

„Nižší alkanoylová skupina“ zahrnuje skupinu mající 2 až 6 atomů uhlíku, např. acetyl, propionyl a butyryl.

„Nižší alkoxykarbonylová skupina“ zahrnuje skupinu mající 1 až 6 atomů uhlíku v alkoxylové části, např. methoxykarbonyl, ethoxykarbonyl a propoxykarbonyl.

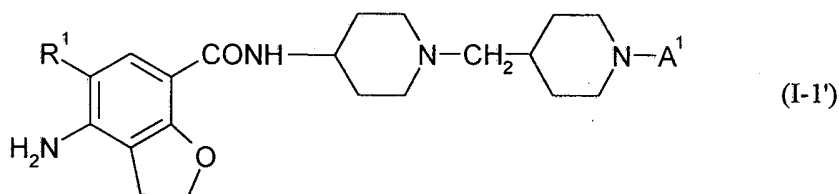
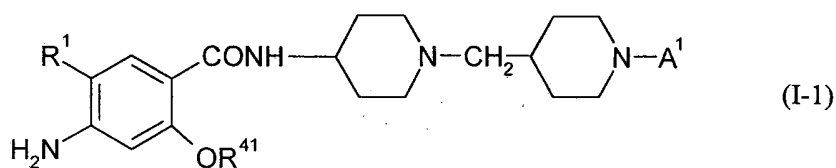
„Nižší alkylová skupina, která je substituovaná hydroxyskupinou, nižší alkoxyskupinou nebo nižší alkoxykarbonylovou skupinou“ zahrnuje nižší alkylovou skupinu, která je substituovaná hydroxyskupinou, výše uvedenou „nižší alkoxylovou skupinou“ nebo výše uvedenou „nižší alkoxykarbonylovou skupinou“, např. methoxymethyl, 2-hydroxyethyl, 2-methoxyethyl, methoxykarbonylmethyl, ethoxykarbonylmethyl, 2-ethoxykarbonylethyl, 2-ethoxykarbonylpropyl a 3-methoxykarbonylpropyl.

Mezi sloučeninami předloženého vynálezu je výhodná sloučenina obecného vzorce I a její farmaceuticky přijatelná adiční sůl s kyselinou, kde ve skupině obecného vzorce Ar-1 jsou obě skupiny R^2 a R^3 vodíky a R^4 je methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina nebo isopropylová skupina, nebo ve skupině obecného vzorce Ar-2 jsou obě skupiny R^2 a R^3 vodíky a R^5 a R^6 jsou obě vodíky, nebo jedna z nich je methylová skupina a další je vodík, a n je 1, a A je stejná skupina jako ta definovaná výše.

Výhodnějšími sloučeninami jsou sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelná adiční sůl s kyselinou, kde:

- a) v obecném vzorci A-1 je Q^1 vodík, C_1 - C_4 alkylová skupina nebo C_3 - C_7 cykloalkylová skupina, Q^2 je vodík, C_1 - C_4 alkylová skupina, C_3 - C_7 cykloalkylová skupina, fenylová skupina, která je volitelně substituovaná halogenem; C_1 - C_4 alkylovou skupinou nebo C_1 - C_4 alkoxylovou skupinou, nebo benzylová skupina, která je volitelně substituovaná stejnými substituenty uvedenými výše, nebo Q^1 a Q^2 mohou být spojeny dohromady s dusíkovým atomem, ke kterému jsou připojeny, za vzniku pyrrolidinového kruhu, piperidinového kruhu, hexahydroazepinového kruhu, morfolinového kruhu nebo piperazinového kruhu majícího volitelně C_1 - C_4 alkylový nebo benzylový substituent na dalším atomu dusíku, nebo
- b) v obecném vzorci A-2 je R^7 vodík; C_1 - C_4 alkylová skupina; C_1 - C_4 alkylová skupina, která je substituovaná C_1 - C_4 alkoxylovou nebo C_1 - C_4 alkoxykarbonylovou skupinou; C_1 - C_4 alkoxylová skupina; C_1 - C_4 alkoxykarbonylová skupina; nebo fenylová skupina, která je volitelně substituovaná jednou až třemi skupinami vybranými ze skupiny obsahující halogen, C_1 - C_4 alkylovou skupinu, C_1 - C_4 alkoxylovou skupinu a aminoskupinu, nebo
- c) v obecném vzorci A-3 je R^8 vodík nebo C_1 - C_4 alkylová skupina, R^9 je C_1 - C_4 alkylová skupina nebo C_1 - C_4 alkoxylová skupina, a p je 0, 1 nebo 2,
a R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 a R^6 v Ar jsou stejné jako ty definované pro výše uvedené výhodné sloučeniny.

Další výhodné sloučeniny jsou sloučeniny následujícího obecného vzorce I-1 nebo obecného vzorce I-1' a jejich farmaceuticky přijatelná adiční sůl s kyselinou.



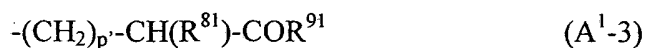
kde R^1 je halogen, R^{41} je methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina nebo isopropylová skupina, A^1 je skupina následujícího obecného vzorce (A^1 -1), (A^1 -2) nebo (A^1 -3):



(kde Z je $-\text{CO}-$, $-\text{CS}-$ nebo $-\text{SO}_2-$, Q^{11} a Q^{21} jsou stejné nebo různé a každá je methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina nebo isopropylová skupina, nebo Q^{11} je vodík a Q^{21} je cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina, cykloheptylová skupina, nebo substituovaná nebo nesubstituovaná fenylová skupina (uvedenými substituenty může být halogen, C_1 - C_4 alkylová skupina nebo C_1 - C_4 alkoxylová skupina), nebo mohou být Q^{11} a Q^{21} spojeny dohromady spolu s dusíkovým atomem, ke kterému jsou připojeny, za tvorby pyrrolidinového kruhu nebo morfolinového kruhu);

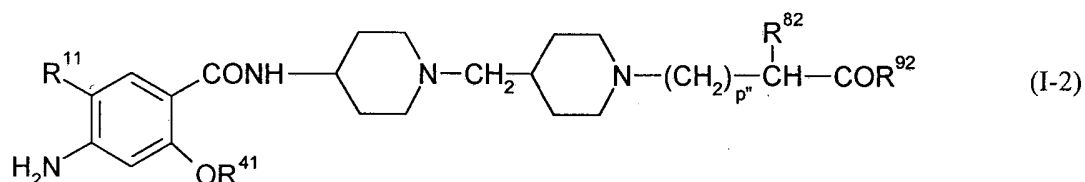


(kde R^{71} je vodík, methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, methoxylová skupina, ethoxylová skupina, C_1 - C_4 alkylová skupina substituovaná methoxylovou, ethoxylovou, methoxykarbonylovou nebo ethoxykarbonylovou skupinou, nebo substituovaná nebo nesubstituovaná fenylová skupina (uvedenými substituenty mohou být 1 až 3 skupiny vybrané z halogenu, C_1 - C_4 alkylové skupiny, C_1 - C_4 alkoxylové skupiny a aminoskupiny);



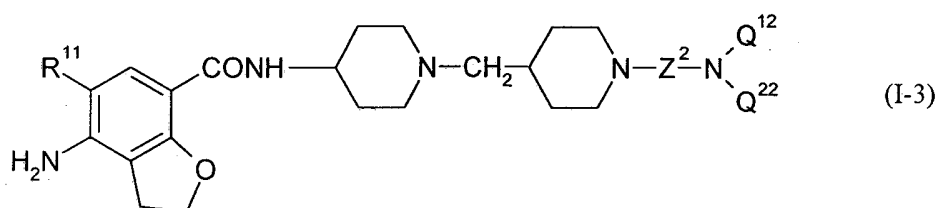
(kde p' je 0, 1, nebo 2, R^{81} je vodík, methylová skupina nebo ethylová skupina, R^{91} je methylová skupina, ethylová skupina, methoxylová skupina nebo ethoxylová skupina).

Zvláště výhodnými sloučeninami jsou sloučeniny následujícího obecného vzorce I-2 nebo jejich farmaceuticky přijatelná adiční sůl s kyselinou,



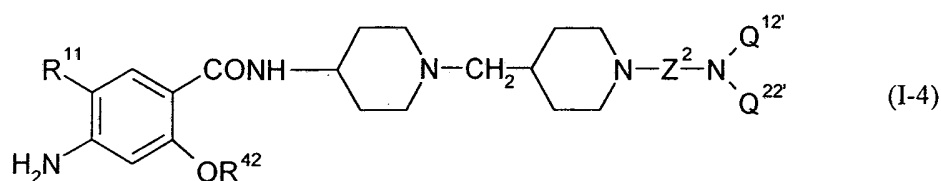
kde R^{11} je chlor nebo brom, R^{41} je methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina nebo isopropylová skupina, R^{82} je vodík, methylová skupina nebo ethylová skupina, R^{92} je methylová skupina, ethylová skupina nebo ethoxylová skupina a p'' je 0, 1 nebo 2,

sloučeniny následujícího obecného vzorce I-3 nebo jejich farmaceuticky přijatelná adiční sůl s kyselinou,



kde R^{11} je chlor nebo brom, Z^2 je $-\text{CO}-$ nebo $-\text{CS}-$, Q^{12} je vodík, methylová skupina nebo ethylová skupina, Q^{22} je methylová skupina, ethylová skupina nebo fenylová skupina, nebo mohou být Q^{12} a Q^{22} spojeny dohromady spolu s dusíkovým atomem, ke kterému jsou připojeny, za tvorby pyrrolidinového kruhu, nebo

sloučeniny následujícího obecného vzorce I-4 nebo jejich farmaceuticky přijatelná adiční sůl s kyselinou,



kde R^{11} je chlor nebo brom, R^{42} je methylová skupina, ethylová skupina nebo isopropyllová skupina, Z^2 je $-\text{CO}-$ nebo $-\text{CS}-$, $Q^{12'}$ je vodík, methylová skupina nebo ethylová skupina, $Q^{22'}$ je methylová skupina, ethylová skupina nebo fenylová skupina, nebo mohou být $Q^{12'}$ a $Q^{22'}$ spojeny dohromady spolu s dusíkovým atomem, ke kterému jsou připojeny, za tvorby pyrrolidinového kruhu.

Výhodným příkladem sloučeniny obecného vzorce I-2 je následující sloučenina a její farmaceuticky přijatelná adiční sůl s kyselinou.

4-Amino-5-chlor-2-methoxy-N-[1-[1-(2-oxobutan-3-yl)-4-piperidinylmethyl]-4-piperidin-yl]benzamid (sloučenina z příkladu 84).

Výhodnými příklady sloučeniny obecného vzorce I-3 jsou následující sloučeniny a jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou.

4-Amino-5-chlor-N-[1-(1-dimethylkarbamoyl-4-piperidinylmethyl)-4-piperidinyl]-2,3-dihydrobenzo[*b*]furan-7-karboxamid (sloučenina z příkladu 18);

4-Amino-5-chlor-N-[1-(1-diethylkarbamoyl-4-piperidinylmethyl)-4-piperidinyl]-2,3-dihydrobenzo[*b*]furan-7-karboxamid (sloučenina z příkladu 19);

4-Amino-5-chlor-N-[1-(1-dimethylthiokarbamoyl-4-piperidinylmethyl)-4-piperidin-yl]-2,3-dihydrobenzo[*b*]furan-7-karboxamid (sloučenina z příkladu 20);

4-Amino-5-chlor-N-[1-[1-(1-pyrrolidinylkarbonyl)-4-piperidinylmethyl]-4-piperidin-yl]-2,3-dihydrobenzo[*b*]furan-7-karboxamid (sloučenina z příkladu 21); a

4-Amino-5-chlor-N-[1-(1-fenylkarbamoyl-4-piperidinylmethyl)-4-piperidinyl]-2,3-dihydrobenzo[*b*]furan-7-karboxamid (sloučenina z příkladu 52).

Výhodnými příklady sloučeniny obecného vzorce I-4 jsou následující sloučeniny a jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou.

4-Amino-5-chlor-N-[1-(1-dimethylkarbamoyl-4-piperidinylmethyl)-4-piperidin-yl]-2-methoxybenzamid (sloučenina z příkladu 1);

4-Amino-5-chlor-N-[1-[1-(N-ethyl-N-methylkarbamoyl)-4-piperidinylmethyl]-4-piperidinyl]-2-methoxybenzamid (sloučenina z příkladu 4);

4-Amino-5-chlor-N-[1-[1-(N-fenyl-N-methylkarbamoyl)-4-piperidinylmethyl]-4-piperidinyl]-2-methoxybenzamid (sloučenina z příkladu 8);

4-Amino-5-chlor-N-[1-(1-dimethylthiokarbamoyl-4-piperidinylmethyl)-4-piperidin-yl]-2-methoxybenzamid (sloučenina z příkladu 10);

4-Amino-5-chlor-2-methoxy-N-[1-[1-(1-pyrrolidinylkarbonyl)-4-piperidinylmethyl]-4-piperidinyl] benzamid (sloučenina z příkladu 12);

4-Amino-5-chlor-N-[1-(1-dimethylkarbamoyl-4-piperidinylmethyl)-4-piperidin-yl]-2-ethoxybenzamid (sloučenina z příkladu 25);

4-Amino-5-brom-N-[1-(1-dimethylkarbamoyl-4-piperidinylmethyl)-4-piperidin-yl]-2-methoxybenzamid (sloučenina z příkladu 26);

4-Amino-5-chlor-N-[1-(1-diethylkarbamoyl-4-piperidinylmethyl)-4-piperidin-yl]-2-ethoxybenzamid (sloučenina z příkladu 27);

4-Amino-5-chlor-N-[1-(1-dimethylkarbamoyl-4-piperidinylmethyl)-4-piperidin-yl]-2-isopropoxybenzamid (sloučenina z příkladu 30);

4-Amino-5-brom-2-methoxy-N-[1-[1-(1-pyrrolidinylkarbonyl)-4-piperidinylmethyl]-4-piperidinyl] benzamid (sloučenina z příkladu 34); a

4-Amino-5-chlor-N-[1-(1-fenylkarbamoyl-4-piperidinylmethyl)-4-piperidinyl]-2-methoxybenzamid (sloučenina z příkladu 37).

Nejvýhodnějšími skupinami pro R^{41} a R^{42} ve výše uvedených obecných vzorcích I-2 a I-4 jsou methylové skupiny.

Výhodný meziprodukt II a výhodný meziprodukt VIII jsou meziprodukty odpovídající výhodným sloučeninám požadovaného finálního obecného vzorce I. Příklady zvláště výhodných meziproduktů II jsou tedy následující sloučeniny a jejich adiční soli s kyselinami.

4-Amino-5-chlor-2-methoxy-N-[1-(4-piperidinylmethyl)-4-piperidinyl]benzamid;

4-Amino-5-brom-2-methoxy-N-[1-(4-piperidinylmethyl)-4-piperidinyl]benzamid;

4-Amino-5-chlor-2-ethoxy-N-[1-(4-piperidinylmethyl)-4-piperidinyl]benzamid; a

4-Amino-5-chlor-N-[1-(4-piperidinylmethyl)-4-piperidinyl]-2,3-dihydrobenzo[b]furan-7-karboxamid.

Kromě toho jsou příklady zvláště výhodných meziproduktů VIII následující sloučeniny a jejich adiční soli s kyselinami.

4-Amino-1-(1-dimethylkarbamoyl-4-piperidinylmethyl)piperidin;

4-Amino-1-(1-dimethylthiokarbamoyl-4-piperidinylmethyl)piperidin; a

4-Amino-1-[1-(1-pyrrolidinylkarbonyl)-4-piperidinylmethyl]piperidin.

Příklady meziproduktu VIII, které jsou zahrnuty v předloženém vynálezu, jsou, vedle výše uvedených výhodných sloučenin, následující sloučenina a jejich adiční soli s kyselinami, stejně jako sloučeniny popsané dále v příkladech.

4-Amino-1-(1-diethylkarbamoyl-4-piperidinylmethyl)piperidin; a

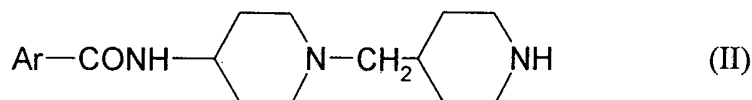
4-Amino-1-(1-fenylkarbamoyl-4-piperidinylmethyl)piperidin.

Nejlepší technika provedení vynálezu

Sloučeniny předloženého vynálezu mohou být např. připraveny následujícím postupem.

Postup (a)

Sloučenina obecného vzorce I, kde A je skupina obecného vzorce A-1, může být připravena reakcí sloučeniny obecného vzorce II:



kde Ar je stejná skupina jako ta definovaná výše, se sloučeninou obecného vzorce III:



kde X je halogen, Z, Q^1 a Q^2 jsou stejné skupiny jako ty definované výše.

Halogen reprezentovaný X je chlor, brom nebo jod, ale nejvýhodnější je chlor.

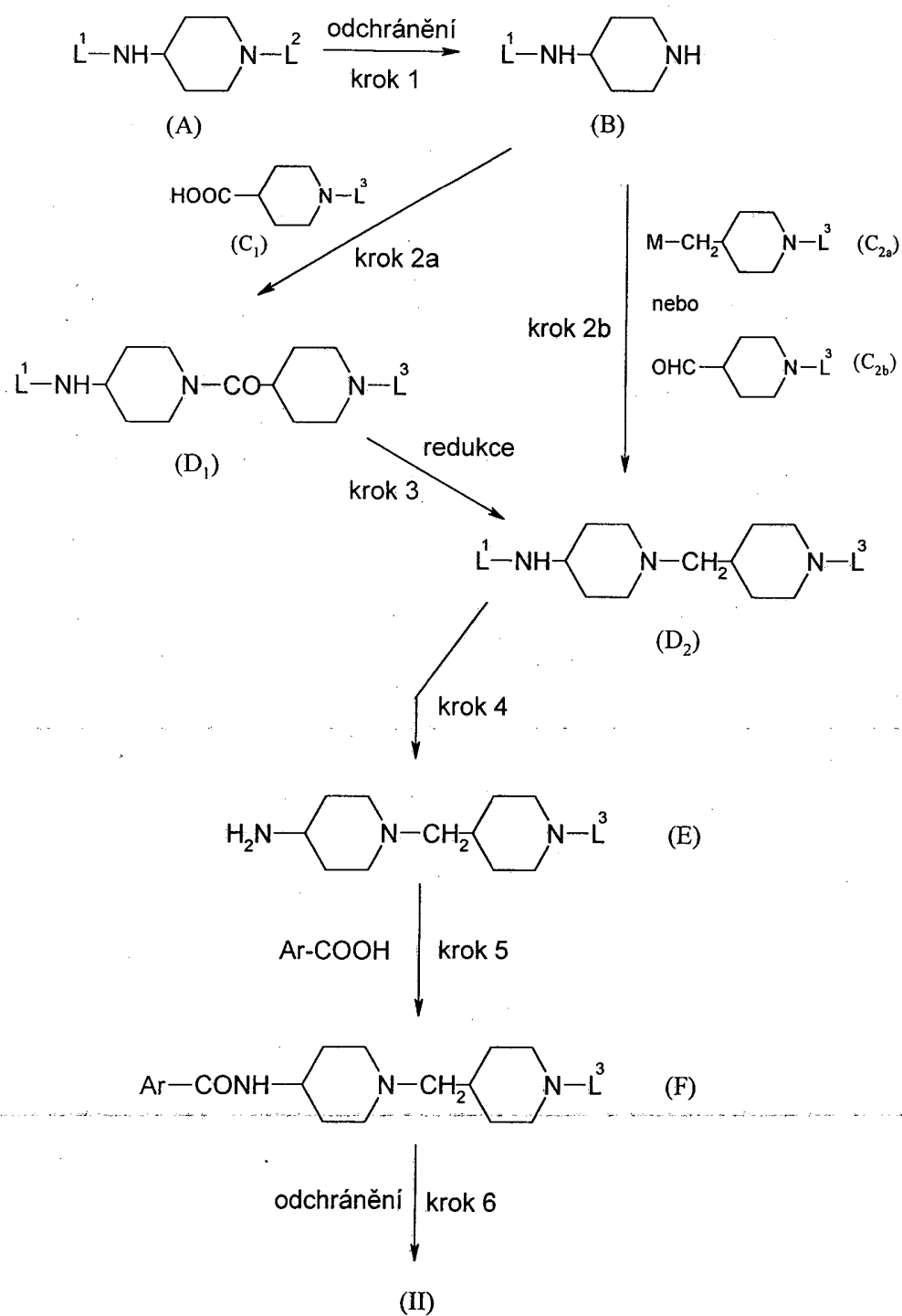
Reakce sloučeniny obecného vzorce II se sloučeninou obecného vzorce III se provádí buď v rozpouštědle nebo bez přítomnosti rozpouštědla. Rozpouštědlo může být vybráno podle typu výchozích sloučenin atd., a zahrnuje např. aromatické uhlovodíky (např. benzen, toluen, xylen), ethery (např. diethylether, tetrahydrofuran, dioxan), halogenované uhlovodíky (např. dichlormethan, chloroform), ketony (např. aceton, methylethylketon), ethyl-acetat, acetonitril, dimethylformamid a dimethylsulfoxid. Tato rozpouštědla mohou být použita samotná nebo ve formě směsi dvou nebo více rozpouštědel.

Reakce se může, pokud je to nezbytné, volitelně provádět v přítomnosti báze. Báze zahrnuje např. hydroxidy alkalických kovů (např. hydroxid sodný, hydroxid draselný), uhličitany alkalických kovů (např. uhličitan sodný, uhličitan draselný), hydrogenuhličitany alkalických kovů (např. hydrogenuhličitan sodný, hydrogenuhličitan draselný), a organické báze (např. triethylamin, tributylamin, diisopropylethylamin, N-methylmorfolin), ale místo báze může být použit přebytek sloučeniny obecného vzorce II. Reakční teplota se mění podle typu výchozích sloučenin, které se použijí, ale obvykle se pohybuje v rozmezí -20 až 150 °C, s výhodou v rozmezí -10 až 80 °C.

Postup přípravy meziprojektu obecného vzorce II je objasněn dále.

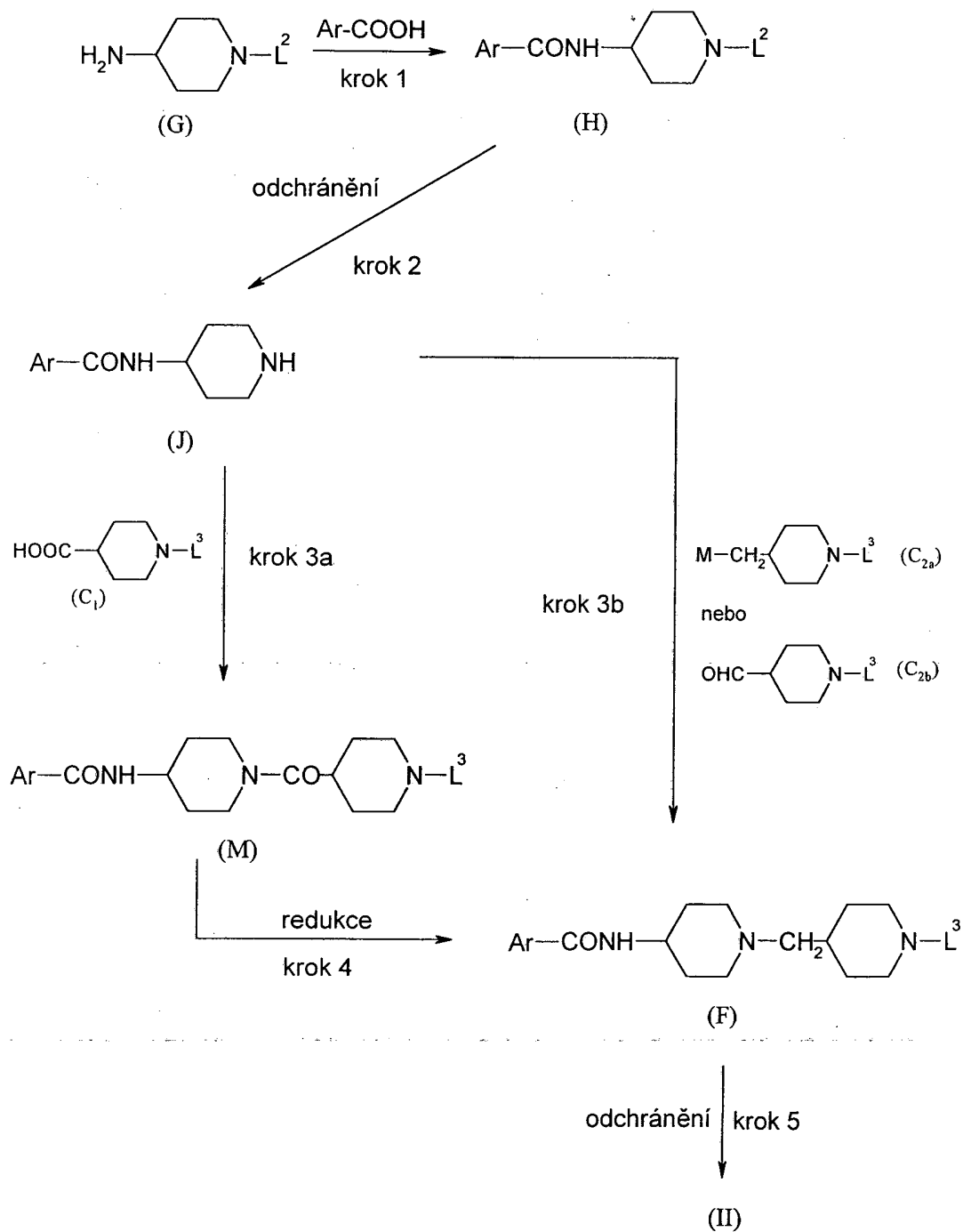
Sloučenina obecného vzorce II může být připravena postupem, který je ukázán na následujícím schématu 1 a schématu 2.

Schéma 1



kde L^1 , L^2 a L^3 jsou chránící skupiny, ale L^1 a L^2 , a L^1 a L^3 jsou každá chránící skupina, která se odstraňuje za různých podmínek, M je reaktivní alkoholický esterový zbytek, a Ar je stejná skupina jako ta definovaná výše.

Schéma 2



kde Ar, L², L³ a M jsou stejné skupiny jako ty definované výše.

Odstranění chránících skupin:

Chránící skupiny reprezentované L² a L³ ve schématu 1 a schématu 2 mohou být jakékoli chránící skupiny, které je možno snadno odstranit hydrolýzou nebo hydrogenolýzou. Chránící skupina, kterou je možné odstranit hydrolýzou, zahrnuje např. ethoxykarbonylovou skupinu, terc.butoxykarbonylovou skupinu, acetylovou skupinu, benzoylovou skupinu, trifluoracetylovou skupinu, benzyloxykarbonylovou skupinu, 3- nebo 4-chlorbenzyloxykarbonylovou skupinu, trifenylmethylovou skupinu, methansulfonylovou skupinu, *p*-toluensulfonylovou skupinu, atd., a chránící skupina, kterou je možné odstranit hydrogenolýzou, zahrnuje např. benzyloxykarbonylovou skupinu, 3- nebo 4-chlorbenzyloxykarbonylovou skupinu, benzylsulfonylovou skupinu, atd.

Hydrolytické odstranění chránící skupiny se provádí běžným způsobem, např. kontaktem s vodou za kyselých nebo bazických podmínek ve vhodném rozpouštědle. Toto rozpouštědlo zahrnuje např. alkoholy (např. methanol, ethanol, isopropylalkohol), aceton, dioxan, vodu a směsi těchto rozpouštědel. Kyselina zahrnuje např. anorganické kyseliny (např. kyselinu chlorovodíkovou, kyselinu bromovodíkovou, kyselinu jodovodíkovou, kyselinu sírovou) a organické kyseliny (např. kyselinu mravenčí, kyselinu octovou, kyselinu trifluoroctovou, kyselinu *p*-toluensulfonovou, kyselinu methansulfonovou). Báze zahrnuje např. hydroxid alkalického kovu (např. hydroxid sodný, hydroxid draselný) a uhličitán alkalického kovu (např. uhličitán sodný, uhličitán draselný). Reakce se obvykle provádí při teplotě 0 až 150 °C.

Hydrogenolytické odstranění chránící skupiny se provádí běžným způsobem, např. reakcí v přítomnosti katalyzátoru (např. palladium na aktivním uhlí, Raneyův nikl, atd.), a plynného vodíku nebo donoru vodíku (např. mravenčanu amonného, cyklohexenu, atd.) ve vhodném rozpouštědle. Toto rozpouštědlo zahrnuje např. alkoholy (např. ethanol, methanol), vodu, kyselinu octovou, dioxan, tetrahydrofuran, ethyl-acetat a dimethylformamid. Reakce se obvykle provádí při teplotě 0 až 80 °C za atmosférického tlaku nebo za tlaku.

Na druhé straně chránící skupina reprezentovaná L¹ může být stejná jako chránící skupiny L² a L³, ale L¹ a L² by měly být takové skupiny, které se odstraňují za různých podmínek, a L¹ a L³ by měly být takové skupiny, které se také odstraňují za různých podmínek.

Redukce:

Redukce v kroku 3 ve schématu 1 a v kroku 4 ve schématu 2 se provádějí pomocí vhodného redukčního činidla. Redukční činidlo použité v předloženém vynálezu tedy např. zahrnuje diboran, tetrahydridohlinitan lithný, jeho alkoxylový komplex, nebo jeho sůl s přechodnými kovy, a tetrahydridoboritan sodný, ke kterému je přidán chlorid hlinitý, fluorid boritý, fosforylchlorid nebo karboxylová kyselina (např. kyselina octová, kyselina trifluoroctová). Redukce se provádí v rozpouštědle, jako např. v etherech (např. diethylether, tetrahydrofuran, dimethoxyethan, dioxan, diglym), toluenu, chloroformu a dichlormethanu, které by mělo být vybíráno podle povahy použitého redukčního činidla. Reakční teplota se mění podle povahy použitého redukčního činidla, ale obvykle se pohybuje v rozmezí 0 až 160 °C, s výhodou v rozmezí 10 až 80 °C.

Alkylační reakce:

Alkylační reakce používající sloučeninu obecného vzorce C_{2a} v kroku 2b ve schématu 1 a v kroku 3b ve schématu 2 se provádějí v rozpouštědle nebo bez rozpouštědla. Rozpouštědlo by mělo být vybíráno podle povahy použitých výchozích sloučenin, a zahrnuje např. aromatické uhlovodíky (např. benzen, toluen, xylén), ethery (např. diethylether, tetrahydrofuran, dioxan), halogenované uhlovodíky (např. dichlormethan, chloroform), alkoholy (např. ethanol, isopropylalkohol), ketony (např. aceton, ethylmethylketon), ethyl-acetat, acetonitril, dimethylformamid, dimethylsulfoxid, ethylenglykol a tato rozpouštědla mohou být použita samotná nebo ve formě směsi dvou nebo více rozpouštědel.

Reakce se provádí, pokud je to nezbytné, v přítomnosti báze. Tato báze zahrnuje např. hydroxid alkalického kovu (např. hydroxid sodný, hydroxid draselný), uhličitán alkalického kovu (např. uhličitán sodný, uhličitán draselný), hydrogenuhličitán alkalického kovu (např. hydrogenuhličitán sodný, hydrogenuhličitán draselný), a organické báze (např. triethylamin, tributylamin, diisopropylethylamin, N-methylmorfolin), ale místo báze může být použit přebytek aminu, který je substrátem pro alkylační reakci.

Reaktivní alkoholický esterový zbytek reprezentovaný M může být halogen (např. chlor, brom, jod), nižší alkansulfonyloxyskupina (např. methansulfonyloxy) a arensulfonyloxyskupina (např. benzensulfonyloxy, *p*-toluensulfonyloxy), a výhodný je halogen, zvláště chlor, nebo methansulfonyloxyskupina a *p*-toluensulfonyloxyskupina.

Když je M chlor nebo brom, tak může reakce probíhat hladce přidáním jodidu alkalického kovu, jako např. jodidu sodného, jodidu draselného. Reakční teplota se mění

v závislosti na povaze výchozích sloučenin, ale obvykle se pohybuje v rozmezí 0 až 200 °C, s výhodou v rozmezí 20 až 150 °C.

Kromě toho jsou reduktivní alkylační reakce používající sloučeninu obecného vzorce C_{2b} v kroku 2b ve schématu 1 a v kroku 3b ve schématu 2 prováděny katalytickou redukcí pomocí oxidu platičitého jako katalyzátoru v přítomnosti katalytického množství kyseliny, nebo v přítomnosti boranového komplexu (např. pyridinboran, triethylboran) nebo kyanoborohydridu sodného. Rozpouštědlo je stejné jako to definované pro výše uvedenou alkylační reakci při použití sloučeniny obecného vzorce C_{2a}. Kyselinou může být *p*-toluensulfonová kyselina, atd. Reakce se obvykle provádí při teplotě 0 až 100 °C, s výhodou při teplotě 20 až 80 °C.

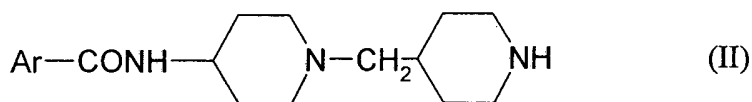
Amidační reakce:

Amidace v kroku 2a a v kroku 5 ve schématu 1, a v kroku 1 a v kroku 3a ve schématu 2 se provádí způsobem popsaným v postupu (d), který je popsán dále.

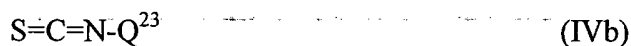
Na druhé straně může být sloučenina obecného vzorce III komerčně dostupná, nebo může být připravena běžným způsobem.

Postup (b)

Sloučenina obecného vzorce I, kde A je skupina obecného vzorce A-1, Q je vodík a Z je -CO- nebo -CS-, může být připravena reakcí sloučeniny obecného vzorce II:



kde Ar je stejná skupina jako ta definovaná výše, se sloučeninou obecného vzorce IVa nebo IVb:



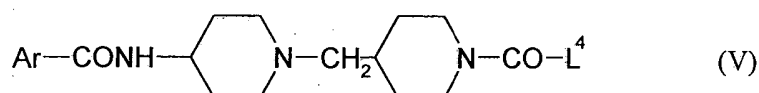
kde Q²³ je stejný substituent, jako ten definovaný pro výše uvedenou skupinu Q², nebo trimethylsilylová skupina.

Reakce sloučeniny obecného vzorce II se sloučeninou obecného vzorce IVa nebo IVb se provádí v rozpouštědle nebo bez rozpouštědla. Rozpouštědlo by mělo být vybíráno podle povahy použitých výchozích sloučenin, ale může být stejné jako rozpouštědlo definované pro výše uvedený postup (a). Pokud je Q^{23} trimethylsilylová skupina, tak uvedená trimethylsilylová skupina může být při reakci uvolněna, následkem čehož se získá sloučenina obecného vzorce I, kde Q^1 a Q^2 jsou obě vodík.

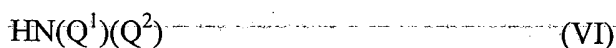
Sloučeniny obecného vzorce IVa a IVb jsou komerčně dostupné sloučeniny, nebo mohou být připraveny běžným způsobem.

Postup (c)

Sloučenina obecného vzorce I, kde A je skupina obecného vzorce A-1 a Z je $-\text{CO}-$, se připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce V:



kde L^4 je odstupující skupina a Ar je stejná skupina jako ta definovaná výše, se sloučeninou obecného vzorce VI:



kde Q^1 a Q^2 jsou stejné skupiny jako ty definované výše.

Reakce sloučeniny obecného vzorce V se sloučeninou obecného vzorce VI se provádí v rozpouštědle nebo bez rozpouštědla. Toto rozpouštědlo může být vybráno podle povahy použitých výchozích sloučenin a mohou to být stejná rozpouštědla, která byla definována ve výše uvedeném postupu (a). Reakční teplota se mění v závislosti na povaze použitých výchozích sloučenin, ale obvykle se pohybuje v rozmezí 0 až 250 °C, s výhodou v rozmezí 25 až 200 °C.

Sloučenina obecného vzorce V může být připravena reakcí sloučeniny obecného vzorce II s N,N'-karbonyldiimidazolem, fosgenem, difosgenem, trifosgenem, di-(2-pyridyl)-karbonatem, N,N'-disukcinimidyl-karbonatem, bis(4-nitrofenyl)karbonatem, bis(trichlormethyl)karbonatem, fenoxycarbonyltetrazolem, fenyl-chlorkarbonatem, chlormethyl-chlorkarbonatem, 2,4,5-trichlorfenyl-chlorkarbonatem, 1,2,2,2-tetrachlorethyl-chlorkarbonatem, norborn-5-en-2,3-

-dikarboxyimidyl-chlorkarbonatem, atd. v přítomnosti báze. Reakce se provádí ve stejném rozpouštědle a za stejných reakčních podmínek jako u postupu (a).

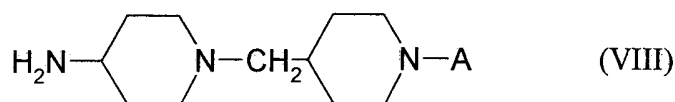
Sloučenina obecného vzorce I, kde Z je $-\text{CO}-$, může být také připravena reakcí chlormethylkarbamátové sloučeniny, která se získá reakcí chlormethyl-chlorkarbonatu se sloučeninou obecného vzorce VI způsobem popsáným v Synth. Commun. 1996, 26, 4253, se sloučeninou obecného vzorce II stejným způsobem jako při přípravě sloučeniny obecného vzorce V, jak bylo uvedeno výše. Při této reakci může být jako rozpouštědlo použit alkohol, jako např. ethanol, a detailní postupy této přípravy jsou vysvětleny v příkladu 37, který je popsán dále.

Postup (d)

Sloučenina obecného vzorce I se připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce VII, nebo jejího reaktivního derivátu:



kde Ar je stejná skupina jako ta definovaná výše, se sloučeninou obecného vzorce VIII:



kde A je stejná skupina jako ta definovaná výše.

Reaktivní derivát sloučeniny obecného vzorce VII zahrnuje např. nižší alkylester (zvláště methylester), aktivní ester, anhydrid karboxylové kyseliny a halogenid karboxylové kyseliny (zvláště chlorid karboxylové kyseliny). Aktivní ester zahrnuje např. *p*-nitrofenylester, pentachlorfenylester, pentafluorfenylester, N-hydroxysukcinimidový ester, N-hydroxyftalimidový ester, 1-hydroxybenzotriazolový ester, 8-hydroxychinolinový ester a 2-hydroxyfenylester. Anhydrid karboxylové kyseliny zahrnuje např. symetrické anhydridy karboxylové kyseliny a smíšené anhydridy karboxylové kyseliny. Smíšený anhydrid karboxylové kyseliny zahrnuje např. smíšené anhydridy karboxylové kyseliny s alkyl-chlorkarbonatem, jako např. ethyl-chlorkarbonatem a isobutyl-chlorkarbonatem, a smíšený anhydrid karboxylové kyseliny s arylalkyl-chlorkarbonatem, jako např. benzyl-chlorkarbonatem, smíšený anhydrid karboxylové kyseliny s aryl-chlorkarbonatem, jako

např. fenyl-chlorkarbonatem, a smíšený anhydrid karboxylové kyseliny s alkanovou kyselinou, jako např. kyselinou isovalerovou a kyselinou pivalovou.

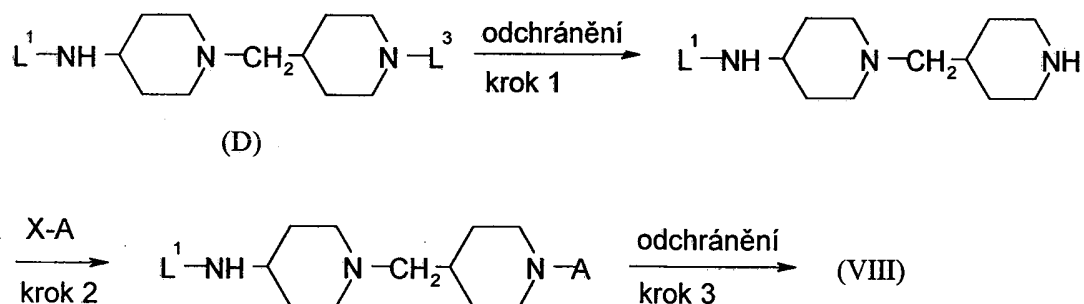
Když se použije sloučenina obecného vzorce VII samotná, tak se reakce provádí v přítomnosti kondenzačního činidla, jako např. 1,3-dicyklohexylkarbodiimidu, 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimid-hydrochloridu, N,N'-karbonyldiimidazolu, benzotriazol-1-yloxy-tris-(dimethylamino)fosfonium-hexafluorofosfatu, N,N'-karbonyldisukcinimidu, 1-ethoxykarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolinu, difenylfosforylazidu a anhydridu kyseliny propanfosfonové. Když se jako kondenzační činidlo použije 1,3-dicyklohexylkarbodiimid nebo 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimid-hydrochlorid, tak může být do reakčního systému přidán N-hydroxysukcinimid, 1-hydroxybenzotriazol, 3-hydroxy-1,2,3-benzotriazin-4(3*H*)-on nebo N-hydroxy-5-norbornen-2,3-dikarboximid.

Reakce sloučeniny obecného vzorce VII nebo jejího reaktivního derivátu se sloučeninou obecného vzorce VIII se provádí v rozpouštědle nebo bez rozpouštědla. Rozpouštědlo se mění podle povahy výchozích sloučenin, atd., a zahrnuje např. aromatické uhlovodíky (např. benzen, toluen, xylén), ethery (např. diethylether, tetrahydrofuran, dioxan), halogenované uhlovodíky (např. dichlormethan, chloroform), ketony (např. aceton, methylethylketon), ethyl-acetat, acetonitril, dimethylformamid a dimethylsulfoxid, a tato rozpouštědla mohou být použita samotná nebo ve formě směsi dvou nebo více rozpouštědel.

Reakce se může, pokud je to nezbytné, volitelně provádět v přítomnosti báze. Báze zahrnuje např. hydroxidy alkalických kovů (např. hydroxid sodný, hydroxid draselný), uhličitany alkalických kovů (např. uhličitan sodný, uhličitan draselný), hydrogenuhličitany alkalických kovů (např. hydrogenuhličitan sodný, hydrogenuhličitan draselný), a organické báze (např. triethylamin, tributylamin, diisopropylethylamin, N-methylmorfolin), ale místo báze může být použit přebytek sloučeniny obecného vzorce VIII.

Reakční teplota se mění podle povahy výchozích sloučenin, ale obvykle se pohybuje v rozmezí -30 až 200 °C, s výhodou v rozmezí -10 až 150 °C.

Sloučenina obecného vzorce VIII se připravuje postupem ukázaným na schématu 3, které je popsáno dále.

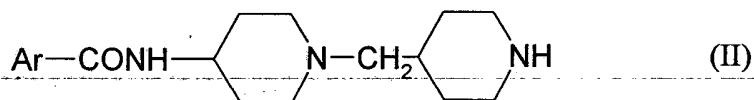
Schéma 3

kde L^1 , L^3 , X a A jsou stejné skupiny jako ty definované výše.

Krok 2 ve schématu 3 se provádí stejným způsobem jako v postupu (a), a krok 1 a krok 3 ve schématu 3 se provádí stejným způsobem jako při odstraňování chránicí skupiny, které je popsáno výše.

Postup (e)

Sloučenina obecného vzorce I, kde A je skupina obecného vzorce A-2, se připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce II:



kde Ar je stejná skupina jako ta definovaná výše, se sloučeninou obecného vzorce A-2' nebo jejího reaktivního derivátu:



kde R^{72} je stejná jako R^7 , za předpokladu, že když (1) R^{72} je nižší alkylová skupina substituovaná hydroxylovou skupinou, tak se nepoužije reaktivní derivát sloučeniny obecného vzorce A-2', a když (2) R^{72} je nižší alkoxylová skupina, tak se použije halogenid karboxylové kyseliny obecného vzorce A-2'.

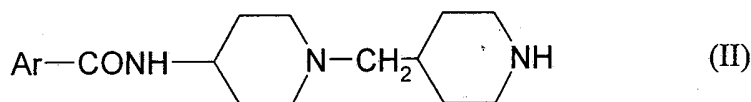
Reakce sloučeniny obecného vzorce A-2' nebo jejího reaktivního derivátu se sloučeninou obecného vzorce II se provádí v rozpouštědle nebo bez rozpouštědla.

Reaktivní derivát sloučeniny obecného vzorce A-2' může být stejný jako ten definovaný v postupu (d). Kromě toho, když se použije sloučenina obecného vzorce A-2' samotná, tak se reakce provádí v přítomnosti kondenzačních činidel, která jsou uvedena v postupu (d). Rozpouštědlo může být stejné jako v případě postupu (d), ale mělo by být vybíráno podle povahy použitých výchozích sloučenin. Reakce se také, pokud je to nezbytné, provádí v přítomnosti báze. Tato báze může být stejná jako v případě postupu (d), ale místo báze může být použit přebytek sloučeniny obecného vzorce II. Reakční teplota se mění podle povahy použitých výchozích sloučenin, ale obvykle se pohybuje v rozmezí -30 až 200 °C, s výhodou v rozmezí -10 až 150 °C.

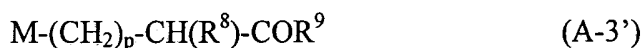
Sloučenina obecného vzorce A-2' může být komerčně dostupná, nebo se připraví běžným způsobem.

Postup (f)

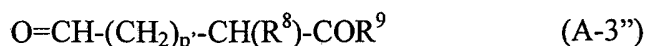
Sloučenina obecného vzorce I, kde A je skupina obecného vzorce A-3, se připraví reakcí sloučeniny obecného vzorce II:



kde Ar je stejná skupina jako ta definovaná výše, se sloučeninou obecného vzorce A-3':



kde M je reaktivní alkoholický esterový zbytek, který je uveden výše, a R^8 , R^9 a p jsou stejné jako ty definované výše, nebo se sloučeninou obecného vzorce A-3'':



kde p' je 1, 2, 3 nebo 4, a R^8 a R^9 jsou stejné skupiny jako ty definované výše.

Reakce sloučeniny obecného vzorce II se sloučeninou obecného vzorce A-3' se provádí v rozpouštědle nebo bez rozpouštědla. Rozpouštědlo by mělo být vybíráno podle povahy použitých výchozích látek a zahrnuje např. aromatické uhlovodíky (např. benzen, toluen, xylene), ethery (např. diethylether, tetrahydrofuran, dioxan), halogenované uhlovodíky (např. dichlormethan, chloroform), alkoholy (např. ethanol, isopropanol), ketony (např. aceton, methylethylketon), ethyl-acetat, acetonitril, dimethylformamid, dimethylsulfoxid a ethylenglykol, a tato rozpouštědla mohou být použita samotná nebo ve formě směsi dvou nebo více rozpouštědel.

Reakce se také může, pokud je to nezbytné, provádět v přítomnosti báze. Báze zahrnuje např. hydroxidy alkalických kovů (např. hydroxid sodný, hydroxid draselný), uhličitany alkalických kovů (např. uhličitan sodný, uhličitan draselný), hydrogenuhličitany alkalických kovů (např. hydrogenuhličitan sodný, hydrogenuhličitan draselný), a organické báze (např. triethylamin, tributylamin, diisopropylethylamin, N-methylmorpholin), ale místo báze může být použit přebytek sloučeniny obecného vzorce II. Když M je chlor nebo brom, tak může reakce probíhat hladce přidáním jodidu alkalického kovu, jako např. jodidu sodného, jodidu draselného. Reakční teplota se mění v závislosti na povaze výchozích sloučenin, ale obvykle se pohybuje v rozmezí 0 až 200 °C, s výhodou v rozmezí 80 až 150 °C.

Reakce sloučeniny obecného vzorce II se sloučeninou obecného vzorce A-3'' se provádí v rozpouštědle nebo bez rozpouštědla. Rozpouštědlo by mělo být vybíráno podle povahy použitých výchozích látek a může být stejné, jako to uvedené výše.

Reakce se provádí v přítomnosti boranového komplexu (např. pyridin-boran, triethylamin-boran), nebo kyanoborohydridu sodného, nebo katalyzátoru, jako např. oxidu platinitého pod vodíkovou atmosférou a, pokud je nezbytné, v přítomnosti katalytického množství kyseliny, jako např. kyseliny *p*-toluensulfonové atd. Reakční teplota se mění v závislosti na povaze použitých výchozích sloučenin, ale obvykle se pohybuje v rozmezí 0 až 100 °C, s výhodou v rozmezí 20 až 180 °C.

Kromě toho může být iminiová sůl vznikající při reakci sloučeniny obecného vzorce II se sloučeninou obecného vzorce A-3'' shromažďována a redukována výše uvedeným způsobem.

Sloučenina obecného vzorce A-3' a sloučenina obecného vzorce A-3'' je buď komerčně dostupná, nebo může být připravena běžným způsobem.

Kromě toho mohou být sloučeniny předloženého vynálezu připraveny rovněž následujícími postupy.

Sloučenina obecného vzorce I, kde A je formylová skupina, se připravuje běžnou formylací sloučeniny obecného vzorce II, a detailní postupy jsou vysvětleny v příkladu 79, který je popsán níže.

Požadované sloučeniny získané ve výše uvedených postupech mohou být izolovány a přečištěny běžnými způsoby, jako např. chromatografie, rekrystalizace, přesrážení, atd.

Sloučenina obecného vzorce I může být získána buď ve formě volné báze nebo ve formě její adiční soli s kyselinou, podle povahy výchozích látek a podmínek reakce. Adiční sůl s kyselinou může být převedena běžným způsobem na volnou bázi, např. působením báze, jako např. uhličitanu alkalického kovu, hydroxidu alkalického kovu. Na druhé straně může být sloučenina obecného vzorce I ve formě volné báze převedena běžným způsobem na její adiční sůl s kyselinou působením různých kyselin.

Farmakologické působení předložených sloučenin je objasněno na reprezentativních sloučeninách předloženého vynálezu v následujících farmakologických experimentech.

Experiment 1:

Zkouška vazby na serotonin 4 (5-HT₄) receptory

Zkoušky vazby na 5-HT₄ receptory a příprava receptorových membránových frakcí byla provedena podle modifikovaného způsobu od Grossmana a kol. *British J. Pharmacol.*, 1993, **109**, 618-624.

Morčata druhu Std-Hartley vážící 300 až 400 g byla dekapitována a jejich mozek byl ihned vyjmut a striatum bylo rozřezáno. K takto získané tkáni byl přidán 15-ti násobný objem Hepes tlumícího roztoku (50 mmol/l; pH 7,4; 4 °C), a vše bylo homogenizováno v Teflon homogenizéru a centrifugováno 15 min při 48000 x g při 4 °C. Peleta byla suspendována ve stejném Hepes tlumícím roztoku v objemu 1 ml na 30 mg vlhké tkáně za vzniku receptorových membránových frakcí.

Ve zkumavkách byl 30 minut při 37 °C inkubován Hepes tlumící roztok (50 mmol/l; pH 7,4; 4 °C, 1 ml) obsahující 0,1 nmol/l [³H]-GR113808 (chemický název; [1-[2-(methylsulfonylamino)ethyl]-4-piperidiny]methyl-1-methylindol-3-karboxylat) a receptorovou membránovou frakci, a buď testovanou sloučeninu nebo 30 μmol/l serotoninu. Reakce byla ukončena rychlou vakuovou filtrací a promytím (3 x 4 ml) ledovým 50 mmol/l Tris-HCl tlumícím roztokem (pH 7,7) přes filtrační papír Whatman GF/B pomocí Brandel cell harvester. Před filtrací byl použitý filtr namočen na 1 hodinu do 0,1% roztoku polyethyleniminu.

Radioaktivita na filtru byla stanovena s ACS-II scintilačním koktejlem kapalnou scintilační sondou.

Koncentrace testovaných sloučenin způsobující 50% inhibici specifické vazby [^3H]-GR113808 (hodnota IC_{50}) byla stanovena inhibičním poměrem testované sloučeniny proti specifické vazbě, která byla získána odečtením nespecifické vazby od celkové vazby [^3H]-GR113808. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1 Studie vazby na serotonin 4 (5-HT₄) receptory

Testovaná sloučenina	IC_{50} (nmol/l)	Testovaná sloučenina	IC_{50} (nmol/l)
1*	11,9	42	6,4
2	11,9	47	1,6
3	15,5	49	4,4
4	11,9	51	1,9
5	7,6	52	0,36
8	6,3	53	9,8
10	8,0	60	3,9
11	6,8	61	4,6
12	8,7	62**	1,4
13	19,1	63	20,7
16	14,2	69	18,0
18	3,3	72**	6,8
19	2,7	73	4,2
20	1,3	74**	9,0
21	2,4	81	7,7
25	4,2	84	14,2
26	11,5	85	18,2
27	4,4	86	8,3
30	4,3	87	11,9
32	3,2	88	7,2
33	2,3	89	6,5
34	8,9	92	4,1
37	1,1	98	12,5
38	1,6	99	3,9
39	2,3	100	1,0
40	1,7	Sloučenina A	23,0

*Sloučenina z příkladu 1 (fumarat) (níže uvedené testované sloučeniny jsou fumaraty sloučenin odpovídajících příkladů kromě čísel označených **)

**Volné báze sloučenin odpovídajících příkladů

Sloučenina A: cisaprid

Experiment 2:

Zkouška na vyprázdnění u myši

Byli použiti samci myši druhu Std-ddY vážící 25 až 30 g. Do počátku experimentu byl ponechán volný přístup k potravě a vodě.

Myš (každá skupina: pět myší) byla umístěna do postní klece s děrovaným dnem a byla v kleci ponechána hodinu před experimentem z důvodů aklimatizace v novém prostředí. Testovaná sloučenina, která byla předtím suspendována v 0,5% tragantovém roztoku, byla myším podána orálně při dávkování 1mg/kg. Kusy výkalů byly spočítány, shromažďovány a zváženy 30, 60 a 120 minut po působení testované sloučeniny.

Statistický odhad účinnosti byl proveden mezi kontrolní a ošetřenou skupinou a byl stanoven pomocí Dunnettova testu.

- : neaktivní
- +: mírně stimulovaný ($P < 0,05$)
- ++: výrazně stimulovaný ($p < 0,01$)

Tabulka 2 Zkouška na vyprázdnění u myší

Testovaná sloučenina	Účinnost	Testovaná sloučenina	Účinnost
1*	++	30	++
2	+	32	+
4	++	34	++
8	++	37	++
10	++	52	++
12	++	64	+
18	++	75	++
19	++	76	++
20	++	77	++
21	++	79	+
25**	++	81	++
26	+	86**	++
27	++	90	+

*Sloučenina z příkladu 1 (fumarat) (níže uvedené testované sloučeniny jsou fumaraty sloučenin odpovídajících příkladů kromě čísel označených **)

**Volné báze sloučenin odpovídajících příkladů

Experiment 3:

Akutní toxicita

Byli použiti samci myší druhu Std-ddY vážící 25 až 30 g ve skupině 5 živočichů. Testovaná sloučenina byla suspendována ve fyziologickém roztoku nebo v 1% laktózovém roztoku a podána myším nitrožilně. Potom byla v průběhu 7 dnů po působení sledována úmrtnost myší a byla stanovena 50% letální dávka (LD₅₀). LD₅₀ dávky sloučenin z příkladů 1, 10, 12, 18, 20, 21, 25 a 26 byly všechny větší než 100 mg/kg.

Jak je ukázáno ve výsledcích výše zmíněných farmakologických experimentů, tak sloučeniny předloženého vynálezu a jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami vykazují silnou afinitu pro 5-HT₄ receptory a tudíž jsou užitečné jako agonisté 5-HT₄ receptorů při prevenci nebo léčbě nemocí nebo poruch, které jsou způsobeny nedostatkem stimulace 5-HT₄ receptorů. Sloučeniny předloženého vynálezu a jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami mohou být použity např. při prevenci nebo léčbě gastrointestinálních nemocí, jako např. syndrom dráždění střev, mírná zácpa, habituální zácpa, zácpa vyvolaná léky (např. zácpa vyvolaná morfinem, psychotropními látkami), chronický průjem, nevyvinutý průjem. Sloučeniny

předloženého vynálezu a jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami mohou být také použity při prevenci nebo léčbě gastrointestinálních nemocí, jako např. akutní nebo chronická gastritida, refluxní ezofagitida, žaludeční neuroza, pooperační paralytický ileus, senilní ileus, postgastrektomní syndrom a střevní pseudoobstrukce, stejně jako při prevenci nebo léčbě anorexie, nevolnosti, zvracení, břišní plnosti, břišní nevolnost, fyzické bolesti, pálení žáhy a říhání, které je doprovázeno výše uvedenými gastrointestinálními nemocemi, žaludečních nebo dvanácterníkových vředů, sklerodermie, cukrovky, poruchy žlučového, atd. Sloučeniny předloženého vynálezu a jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami mohou být dále použity při prevenci nebo léčbě nemocí centrálního nervového systému, jako např. schizofrenie, deprese, poruchy paměti, úzkosti, atd., nemocí močového ústrojí, jako např. dysurie doprovázená močovou obstrukcí nebo prostatomegalie. Proto tedy mohou být sloučeniny předloženého vynálezu nebo jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami použity při prevenci nebo léčbě výše uvedených různých nemocí, zvláště gastrointestinálních nemocí, nebo různých gastrointestinálních dysfunkcí spojených s léčbou výše uvedených různých nemocí, a tudíž jsou zvláště užitečné jako zlepšovač gastrointestinální pohyblivosti, nebo jako gastrointestinální prokinetické činidlo.

Sloučeniny předloženého vynálezu mohou být podávány buď perorálně, parenterálně nebo rektálně. Dávka sloučenin předloženého vynálezu se mění podle druhu sloučeniny, způsobu podávání, stavu pacienta, věku pacienta, atd., ale obvykle se pohybuje v rozmezí 0,01 až 30 mg/kg/den, s výhodou v rozmezí 0,05 až 10 mg/kg/den.

Sloučeniny obecného vzorce I předloženého vynálezu a jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou se obvykle podávají ve formě farmaceutického přípravku, který se připravuje smícháním sloučeniny předloženého vynálezu s farmaceuticky přijatelným nosičem nebo ředidlem. Farmaceuticky přijatelný nosič nebo ředidlo může být jakýkoli běžný nosič nebo ředidlo obvykle používané ve farmacii, které nereaguje se sloučeninami předloženého vynálezu. Vhodnými příklady farmaceuticky přijatelného nosiče nebo ředidla jsou např. laktosa, inositol, glukosa, mannitol, dextran, sorbitol, cyklodextrin, škrob, částečně hydrogenovaný škrob, bílý cukr, metakřemičitohlinitan hořečnatý, syntetický hlinitokřemičitan, krystalická celulóza, karboxymethylcelulóza sodná, hydroxypropylškrob, karboxymethylcelulóza vápenatá, iontoměničové pryskyřice, methylcelulóza, želatina, arabská guma, pullulan, hydroxypropylcelulóza, níže substituovaná hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza, polyvinylpyrrolidon, polyvinylalkohol, kyselina alginová, alginat sodný, lehká bezvodá kyselina křemičitá, stearat hořečnatý, mastek, tragant, bentonit, veegum,

karboxyvinylový polymer, oxid titaničitý, ester mastné kyseliny se sorbitanem, laurylsulfat sodný, glycerin, ester mastné kyseliny s glycerinem, čištěný lanolin, glyceroželatina, polysorbat, macrogol, rostlinný olej, vosk, voda, propylenglykol, ethanol, chlorid sodný, hydroxid sodný, kyselina chlorovodíková, kyselina citrónová, benzylalkohol, kyselina glutamová, glycin, methyl-*p*-hydroxybenzoat, propyl-*p*-hydroxybenzoat, atd.

Farmaceutické přípravky jsou např. tablety, kapsle, granule, prášky, sirupy, suspenze, injekční přípravky, čípky, nosní kapky, sublingvální přípravky, atd. Tyto přípravky mohou být připraveny běžným způsobem. Při přípravě kapalných přípravků může být sloučenina předloženého vynálezu před podáváním rozpuštěna nebo suspendována ve vodě nebo v jiném vhodném rozpouštědle. Tablety a granule mohou být potaženy běžným způsobem. Při přípravě injekčních přípravků je výhodné rozpustit sloučeninu předloženého vynálezu ve vodě, ale pokud je to nezbytné, tak může být rozpuštěna pomocí izotonického roztoku nebo solubilizátoru a dále může být přidáno činidlo upravující pH, tlumicí činidlo nebo konzervační činidlo.

Tyto přípravky mohou obsahovat sloučeninu obecného vzorce I předloženého vynálezu nebo její farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou v procentuální zastoupení alespoň 0,01 % hmotnostních, s výhodou 0,1 až 70 % hmotnostních. Tyto přípravky mohou také obsahovat jiné terapeuticky účinné sloučeniny.

Předložený vynález je detailněji ilustrován následujícími referenčními příklady a příklady, ale není to chápáno jako omezení tohoto vynálezu.

Identifikace sloučenin je provedena na základě elementární analýzy, hmotnostního spektra, infračerveného spektra (IR spektra), NMR spektra, atd.

Z důvodu zjednodušení popisu byly v následujících referenčních příkladech a příkladech použity tyto zkratky.

Substituenty:

- Me: methylová skupina
- Et: ethylová skupina
- Pr: propylová skupina
- iPr: isopropylová skupina
- Bu: butylová skupina
- iBu: isobutylová skupina
- tBu: terc.butylová skupina
- Ph: fenylová skupina

Rozpouštědla na rekrytalizace:

CF: chloroform
E: ethanol
EA: ethyl-acetat
HX: n-hexan
M: methanol
MEK: methylethylketon
T: toluen

NMR

s: singlet
d: dublet
t: triplet
m: multiplet
brs: široký singlet
J: interakční konstanta

Příklady provedení vynálezu:

Referenční příklad 1

Příprava 1-[(1-benzyloxykarbonyl)-4-piperidinylmethyl]-4-(terc.butoxykarbonylamino)piperidinu

- (1) K roztoku 4-amino-1-benzylpiperidinu (95 g) v chloroformu (600 ml) se za chlazení ledem přidá po kapkách roztok di-terc.butyl-dikarbonatu (109 g) v chloroformu (600 ml). Směs se míchá 5 hodin při pokojové teplotě, dvakrát promyje vodou a promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Roztok se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. K takto získanému residuu se přidá petrolether a nerozpustná pevná látka se zfiltruje a vysuší, čímž se získá 1-benzyl-4-(terc.butoxykarbonylamino)piperidin (136 g) jako pevná látka.
- (2) K roztoku výše uvedeného produktu (70 g) v ethanolu (600 ml) se přidá 10% palladium na aktivním uhlí (5 g) a tato směs se hydrogenuje za atmosférického tlaku při 40 °C. Když se spotřebuje teoretické množství vodíku, tak se katalyzátor odstraní filtrací a filtrát se koncentruje odstraněním ethanolu za sníženého tlaku za vzniku 4-(terc.butoxykarbonylamino)piperidinu (48,6 g) jako pevné látky. Teplota tání 155-158 °C.

- (3) K roztoku 1-benzyloxykarbonyl-4-piperidinkarboxylové kyseliny (26 g) v dichlormethanu (200 ml) se za laboratorní teploty přidá po kapkách thionylchlorid (14,4 ml). Směs se zahřívá 1 hodinu pod refluxem, a potom se rozpouštědlo a přebytek thionylchloridu odstraní za sníženého tlaku. K tomuto residuu se přidá dichlormethan (400 ml) a dále za chlazení ledem směs výše získaného 4-(terc.butoxykarbonylamino)piperidinu (20 g) a triethylaminu (27 ml). Směs se míchá 4 hodiny při pokojové teplotě a pak se postupně promyje vodou, 10% vodným roztokem kyseliny citrónové, vodou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, a vysuší se bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá 1-(1-benzyloxykarbonyl-4-piperidinylkarbonyl)-4-(terc.butoxykarbonylamino)piperidin (39 g) jako pevná látka. Teplota tání 150-152 °C (překrystalizováno z ethyl-acetatu).
- (4) K suspenzi výše uvedeného produktu (16,5 g) v tetrahydrofuranu (170 ml) se za chlazení ledem přidá po kapkách roztok boran-tetrahydrofuranového komplexu v tetrahydrofuranu (100 ml, 1 mol/l) a směs se míchá 13 hodin při pokojové teplotě. K této směsi se přidá po kapkách methanol (100 ml) a směs se zahřívá hodinu za refluxu. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a výsledné residuum se rozpustí v ethyl-acetatu. Roztok se postupně promyje vodou, vodným roztokem hydroxidu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, a vysuší se bezvodým síranem sodným. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a residuum se přečistí flash chromatografií na sloupci silikagelu (eluent; ethyl-acetat), čímž se získá požadovaná sloučenina (13 g) jako pevná látka. Teplota tání 130-132 °C (překrystalizováno z ethyl-acetatu).

Referenční příklad 2

Příprava 4-amino-1-(1-benzyloxykarbonyl-4-piperidinylmethyl)piperidinu:

K roztoku 1-(1-benzyloxykarbonyl-4-piperidinylmethyl)-4-(terc.butoxykarbonylamino)-piperidinu (7,77 g) v ethanolu (30 ml) se za chlazení ledem přidá 30% roztok kyseliny chlorovodíkové v ethanolu (15 ml) a směs se míchá 5 hodin při pokojové teplotě. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a residuum se rozpustí ve vodě. Roztok se alkalizuje uhličitanem draselným a extrahuje chloroformem. Extrakt se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá požadovaná sloučenina (6,04 g) jako olejovitý produkt.

Příklady pro přípravu meziprojektu obecného vzorce II a meziprojektu obecného vzorce VIII jsou ukázány v následujících příkladech A-D.

Příklad A

Příprava 4-amino-1-(1-dimethylkarbamoyl-4-piperidinylmethyl)piperidinu:

- (1) K roztoku 1-(1-benzyloxykarbonyl-4-piperidinylmethyl)-4-(terc.butoxykarbonylamino)-piperidinu (5,6 g) v ethanolu (100 ml) se přidá 5% palladium na aktivní uhlí (0,6 g) a směs se hydrogenuje za atmosférického tlaku při 30 °C. Když se spotřebuje teoretické množství vodíku, tak se katalyzátor odstraní filtrací a ethanol ve filtrátu se odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá surový 4-(terc.butoxykarbonylamino)-1-(4-piperidinylmethyl)piperidin (4,13 g).
- (2) Výše uvedený produkt a dimethylkarbamoylchlorid reagují podobným způsobem jako v příkladu 1, který je popsán dále, za vzniku 4-(terc.butoxykarbonylamino)-1-(1-dimethylkarbamoyl-4-piperidinylmethyl)piperidinu.
¹H NMR spektrum (CDCl₃, δ ppm): 1,12-2,18 (13H, m); 1,46 (9H, s, (CH₃)₃); 2,63-2,82 (4H, m); 2,80 (6H, s, (CH₃)₂), 3,42 (1H, m); 3,59-3,70 (2H, m); 4,42 (1H, d, J=8,2 Hz, NH)
- (3) Výše uvedený produkt se zpracuje podobným způsobem jako v referenčním příkladu 2 za vzniku požadované sloučeniny.

Příklady A1 a A2

Následující sloučeniny se připravují podobným způsobem jako v příkladu A-(2) a (3) kromě toho, že se místo dimethylkarbamoylchloridu v příkladu A-(2) použijí odpovídající karbamoyl nebo thiokarbamoylchloridy.

(Příklad A1)

4-amino-1-(1-dimethylthiokarbamoyl-4-piperidinylmethyl)piperidin

(Příklad A2)

4-amino-1-(1-pyrrolidinylkarbonyl-4-piperidinylmethyl)piperidin

(Příklad A3)

Příprava 4-amino-1-(1-methylkarbamoyl-4-piperidinylmethyl)piperidinu:

- (1) K roztoku difosgenu (160 mg) v dichlormethanu (20 ml) se za chlazení ledem přidá po kapkách roztok pentafluorfenolu (290 mg) v dichlormethanu (10 ml) a směs se míchá hodinu při pokojové teplotě. K reakčnímu roztoku se za chlazení ledem přidá po kapkách roztok 4-(terc.butoxykarbonylamino)-1-(4-piperidinylmethyl)piperidinu (480 mg) a triethylaminu

- (160 mg) v dichlormethanu (10 ml) a směs se míchá 4 hodiny při pokojové teplotě. Reakční směs se promyje vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Residuum se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu (eluent; chloroform:methanol = 30:1), čímž se získá 4-(terc.butoxykarbonylamino)-1-(1-pentafluorfenoxycarbonyl-4-piperidinylmethyl)-piperidin (740 mg).
- (2) K roztoku výše uvedeného produktu (740 mg) v ethanolu (10 ml) se přidá 30% roztok methylaminu v ethanolu (1,51 g) a směs se míchá 8 hodin při pokojové teplotě a potom se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku. Residuum se rozpustí v chloroformu a roztok se promyje vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým, a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Residuum se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu (eluent; chloroform:methanol = 10:1), čímž se získá 4-(terc.butoxykarbonylamino)-1-(1-methylkarbamoyl-4-piperidinylmethyl)piperidin (460 mg).
- (3) Výše uvedený produkt se zpracuje podobným způsobem jako v referenčním příkladu 2 za vzniku požadované sloučeniny.

Příklad A4

Příprava 4-amino-1-(1-karbamoyl-4-piperidinylmethyl)piperidinu:

- (1) K roztoku 4-(terc.butoxykarbonylamino)-1-(4-piperidinylmethyl)piperidinu (590 mg) v dichlormethanu (30 ml) se za chlazení ledem přidá trimethylsilylisokyanat (220 mg) a směs se míchá 8 hodin při pokojové teplotě. Reakční směs se promyje vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Residuum se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu (eluent; chloroform:methanol = 10:1), čímž se získá 4-(terc.butoxykarbonylamino)-1-(1-karbamoyl-4-piperidinylmethyl)piperidin (540 mg).
- (2) Výše uvedený produkt se zpracuje podobným způsobem jako v referenčním příkladu 2 za vzniku požadované sloučeniny.

Příklad A5

Příprava 4-amino-1-(1-methoxykarbonyl-4-piperidinylmethyl)piperidinu:

Požadovaná sloučenina se získá podobným způsobem jako v příkladu 1 popsaném níže a referenčním příkladu 2 kromě toho, že se místo dimethylkarbamoylchloridu v příkladu A-(2) použije methyl-chlorformiat (= methyl-chlorkarbonat).

Příklad A6

Příprava 4-amino-1-(1-piperidinylnakarbonyl-4-piperidinylnmethyl)piperidinu:

- (1) Opakují se stejné postupy jako v příkladu 1 kromě toho, že se místo dimethylkarbamoylchloridu z příkladu A-(2) použije fenyl-chlorformiat za vzniku 4-(terc.butoxykarbonylamino)-1-(1-fenoxykarbonyl-4-piperidinylnmethyl)piperidinu.
- (2) Opakují se stejné postupy jako v příkladu 55 kromě toho, že se místo 4-amino-5-chlor-N-[1-(1-fenoxykarbonyl-4-piperidinylnmethyl)-4-piperidinyln]-2-methoxybenzamidů a pyrrolidinu z příkladu 55, který je popsán níže, použije výše uvedený produkt a piperidin za vzniku 4-(terc.butoxykarbonylamino)-1-(1-piperidinylnakarbonyl-4-piperidinylnmethyl)piperidinu.
- (3) Výše uvedený produkt se zpracuje podobným způsobem jako v referenčním příkladu 2 za vzniku požadované sloučeniny.

Příklad A7

Příprava 4-amino-1-[1-(3-methoxypropionyl)-4-piperidinylnmethyl]piperidinu:

- (1) Opakují se stejné postupy jako v příkladu 60 kromě toho, že se místo kyseliny 4-methoxybenzoové z příkladu 60, který je popsán níže, použije 4-(terc.butoxykarbonylamino)-1-(4-piperidinylnmethyl)piperidin a kyselina 3-methoxypropionová za vzniku 4-(terc.butoxykarbonylamino)-1-[1-(3-methoxypropionyl)-4-piperidinylnmethyl]piperidinu.
- (2) Výše uvedený produkt se zpracuje podobným způsobem jako v referenčním příkladu 2 za vzniku požadované sloučeniny.

Příklady A8-A10

Následující sloučeniny se získají podobným způsobem jako v příkladu 1 nebo 72, které jsou popsány níže, a v referenčním příkladu 2 kromě toho, že se místo dimethylkarbamoylchloridu z příkladu A-(2) použijí odpovídající výchozí sloučeniny.

Příklad A8

4-amino-1-[1-(1-morfolinylnakarbonyl)-4-piperidinylnmethyl]piperidin

Příklad A9

4-amino-1-(1-acetyl-4-piperidinylmethyl)piperidin

Příklad 10

4-amino-1-(1-dimethylsulfamoyl-4-piperidinylmethyl)piperidin

Příklad B

Příprava 4-amino-5-chlor-2-methoxy-N-[1-(4-piperidinylmethyl)-4-piperidinyl]benzamidů:

- (1) K 1-(1-benzyloxykarbonyl-4-piperidinylmethyl)-4-(terc.butoxykarbonylamino)piperidinu (12,1 g) se za chlazení ledem přidá 10% roztok kyseliny chlorovodíkové v ethanolu (60 ml) a směs se míchá hodinu při pokojové teplotě a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. K residuu se přidá dichlormethan (100 ml) a potom se k tomuto roztoku dále za chlazení ledem postupně přidá kyselina 4-amino-5-chlor-2-methoxybenzoová (5,3 g), hydrochlorid 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidu (5,4 g) a triethylamin (27 ml) a směs se míchá 3 hodiny při pokojové teplotě. Reakční směs se postupně promyje vodou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Residuum se přečistí flash chromatografií na sloupci silikagelu (eluent; chloroform:methanol = 20:1), čímž se získá 4-amino-N-[1-(1-benzyloxykarbonyl-4-piperidinylmethyl)-4-piperidinyl]-5-chlor-2-methoxybenzamid (10,2 g).
- (2) Výše uvedený produkt se rozpustí v chloroformu (150 ml) a k tomuto roztoku se přidá anisol (19 ml) a kyselina methansulfonová (11,5 ml) a směs se zahřívá 3 hodiny za refluxu. Reakční směs se nechá vychladnout a většina chloroformu se odstraní dekantací. Residuum se rozpustí ve vodě a promyje chloroformem. Vodná vrstva se alkalizuje uhličitanem draselným a extrahuje chloroformem. Extrakt se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá surová požadovaná sloučenina, která se dále zpracuje běžným způsobem kyselinou fumarovou za vzniku difumaratu požadované sloučeniny.

Teplota tání 187-189 °C (překrystalizováno z ethanolu)

¹H NMR spektrum (CDCl₃, δ ppm): 1,00-1,17 (2H, m); 1,43-2,20 (12H, m); 2,53-2,67 (2H, m); 2,68-2,80 (2H, m); 3,02-3,10 (2H, m); 3,88 (3H, s, OCH₃); 3,99 (1H, m); 4,39 (2H, s, NH₂); 6,29 (1H, s, Ph-H); 7,64 (1H, d, J=7,7 Hz, CONH); 8,10 (1H, s, Ph-H)

Příklad C

Příprava 4-amino-5-chlor-N-[1-(4-piperidinylmethyl)-4-piperidinyl]-2,3-dihydrobenzo[b]-furan-7-karboxamidu:

- (1) Methyl-4-acetylamino-5-chlor-2,3-dihydrobenzo[b]furan-7-karboxylat (11,3 g), který se připraví způsobem uveřejněným v Synlett, 1993, 269, se suspenduje ve směsi methanol:voda (1:1) (200 ml) a k této suspenzi se za chlazení ledem přidá po kapkách roztok hydroxidu sodného (23 ml, 2 mol/l). Směs se zahřívá 3 hodiny za refluxu a koncentruje za sníženého tlaku, čímž se odstraní methanol. K vodnému roztoku residua se přidá vodný roztok kyseliny chlorovodíkové (2 mol/l) a vysrážená pevná látka se zfiltruje a vysuší, čímž se získá kyselina 4-acetylamino-5-chlor-2,3-dihydrobenzo[b]furan-7-karboxylová (10,5 g).
- (2) K roztoku výše uvedeného produktu (4,6 g) v dimethylformamidu (60 ml) se přidá N,N'-karbonyldiimidazol (2,9 g) a směs se míchá 30 minut při pokojové teplotě. K této směsi se dále přidá po kapkách roztok 4-amino-1-(1-benzyloxykarbonyl-4-piperidinylmethyl)piperidinu (6,0 g) v dimethylformamidu (30 ml) a směs se míchá přes noc při pokojové teplotě. Směs se odpaří za sníženého tlaku do sucha a residuum se rozpustí v chloroformu, promyje se postupně vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vysuší se bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá surový 4-acetylamino-N-[1-(1-benzyloxykarbonyl-4-piperidinylmethyl)-4-piperidinyl]-5-chlor-2,3-dihydrobenzo[b]furan-7-karboxamid (11,3 g) jako olejovitý produkt.
- (3) K roztoku výše uvedeného produktu (11,3 g) v methanolu (52 ml) se za chlazení ledem přidá po kapkách vodný roztok hydroxidu sodného (54 ml, 1 mol/l) a směs se zahřívá 5 hodin za refluxu. Reakční směs se odpaří za sníženého tlaku do sucha, residuum se rozpustí v chloroformu, promyje se postupně vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného a vysuší bezvodým síranem hořečnatým. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, čímž se získá surový 4-amino-N-[1-(1-benzyloxykarbonyl-4-piperidinylmethyl)-4-piperidinyl]-5-chlor-2,3-dihydrobenzo[b]furan-7-karboxamid (7,59 g) jako olejovitý produkt.
- (4) Výše uvedený produkt se zpracuje podobným způsobem jako v příkladu B-(2) za vzniku požadované sloučeniny.

¹H NMR spektrum (CDCl₃, δ ppm): 0,95-1,20 (2H, m); 1,42-2,20 (12H, m); 2,50-2,65 (2H, m); 2,68-2,82 (2H, m); 3,00-3,12 (4H, m); 3,97 (1H, m); 4,26 (2H, brs, NH₂); 4,77 (2H, t, J=8,1 Hz); 7,25 (1H, d, J=7,8 Hz, CONH); 7,86 (1H, s, Ph-H)

Příklad D

Příprava 4-amino-5-chlor-N-[1-(4-piperidinylmethyl)-4-piperidinyl]-2,2-dimethyl-2,3-dihydrobenzo[*b*]furan-7-karboxamidu:

- (1) Opakují se stejné postupy jako v příkladu C-(2) kromě toho, že se místo kyseliny 4-acetylamino-5-chlor-2,3-dihydrobenzo[*b*]furan-7-karboxylové z příkladu C-(2) použije kyselina 4-amino-5-chlor-2,2-dimethyl-2,3-dihydrobenzo[*b*]furan-7-karboxylová za vzniku 4-amino-5-chlor-N-[1-(1-benzyloxykarbonyl-4-piperidinylmethyl)-4-piperidinyl]-2,2-dimethyl-2,3-dihydrobenzo[*b*]furan-7-karboxamidu.
- (2) Výše uvedený produkt se zpracuje podobným způsobem jako v příkladu B-(2) za vzniku požadované sloučeniny.

Příklad 1

Příprava 4-amino-5-chlor-N-[1-(1-dimethylkarbamoyl-4-piperidinylmethyl)-4-piperidinyl]-2-methoxybenzamidu:

K roztoku 4-amino-5-chlor-2-methoxy-N-[1-(4-piperidinylmethyl)-4-piperidinyl]benzamidu (610 mg) v dichlormethanu (30 ml) se přidá triethylamin (0,22 ml) a k tomuto roztoku se dále přidá za chlazení ledem dimethylkarbamoylchlorid (0,15 ml). Směs se míchá 5 hodin při pokojové teplotě. Reakční směs se promyje vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Residuum se přečistí chromatografií na sloupci bazického silikagelu (eluent; chloroform), čímž se získá požadovaná sloučenina (720 mg) jako bílá amorfní látka.

Teplota tání 124-126 °C (překrystalizováno z ethyl-acetatu – toluenu)

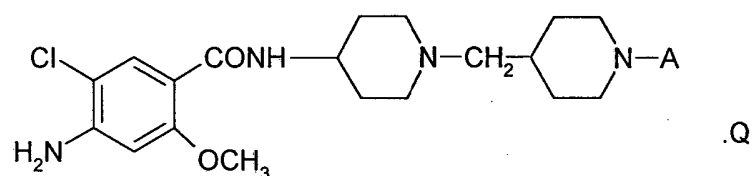
Výše uvedená požadovaná sloučenina (volná báze) se rozpustí v ethanolu a k tomuto roztoku se přidá kyselina fumarová, a vyloučené bílé krystaly se odfiltrují a vysuší, čímž se získá fumarat požadované sloučeniny.

Teplota tání 223-225 °C (překrystalizováno z ethanolu)

Příklady 2-17

Použitím různých karbamoylchloridů, thiokarbamoylchloridů nebo sulfamoylchloridů místo dimethylkarbamoylchloridu v příkladu 1 se získají podobným způsobem jako v příkladu 1 následující sloučeniny, které jsou uvedeny v tabulce 3.

Tabulka 3

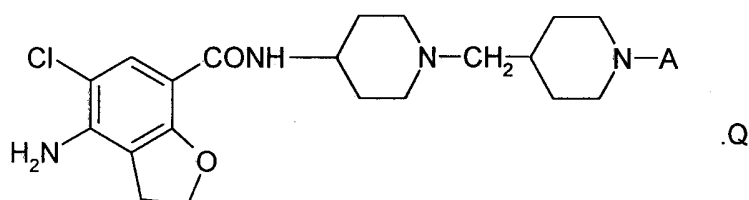


Příklad č.	A	Q	T.t. (°C)	Rozpouštědlo pro rekrystalizaci
2	-CO-N(Et) ₂	Fumarat	164-166	E
3	-CO-N(iPr) ₂	1/2 Fumarat, 1/2 EtOH	192-194	E
4	-CO-N(Me)Et	Fumarat, 1/4 H ₂ O	205-207	E
5	-CO-N(Me)Pr	Fumarat, 1/4 H ₂ O	191-193	E
6	-CO-N(Me)iPr	Fumarat, 1/4 H ₂ O	206-208	E
7	-CO-N(Me)CH ₂ CH(Me) ₂	Fumarat, 1/4 H ₂ O	190-192	E
8	-CO-N(Me)Ph	Fumarat	171-173	E
9	-CO-NPh ₂	Fumarat, 1/4 H ₂ O	163-165	E
10	-CS-N(Me) ₂	Fumarat	212-214	E
10a	-CS-N(Me) ₂	-	136-138	MEK-T
11	-CS-N(Et) ₂	Fumarat, 1/2 H ₂ O	171-173	E
12		Fumarat	223-225	E
12a		1/4 H ₂ O	156-158	EA-T
13		Fumarat	227-229	E
14		Fumarat, 1/4 H ₂ O, 1/4 EtOH	236-238	E
15		2 Fumarat, 1/4 H ₂ O, 1/4 EtOH	204-206	E
16	-SO ₂ N(Me) ₂	Fumarat	215-217	E
17		Fumarat	225-227	E

Příklady 18-23

Následující sloučeniny, které jsou uvedeny v tabulce 4, se získají podobným způsobem jako v příkladu 1 kromě toho, že se místo 4-amino-5-chlor-2-methoxy-N-[1-(4-piperidinylmethyl)-4-piperidinyl]benzamidů a dimethylkarbamoylchloridu z příkladu 1 použije 4-amino-5-chlor-N-[1-(4-piperidinylmethyl)-4-piperidinyl]-2,3-dihydrobenzo[*b*]furan-7-karboxamid a odpovídající různé karbamoylchloridy nebo thiokarbamoylchloridy. Nicméně sloučeniny z příkladů 22 a 23 se získají podobným způsobem jako v příkladu C-(2) za použití odpovídajících výchozích sloučenin.

Tabulka 4



Příklad č.	A	Q	T.t. (°C)	Rozpouštědlo pro rekrystalizaci
18	-CO-N(Me) ₂	Fumarat	222-225	E
19	-CO-N(Et) ₂	Fumarat	172-174	E
20	-CS-N(Me) ₂	1/2 Fumarat, MeOH	165-168	M
20a	-CS-N(Me) ₂	-	179-180	CF-EA
21	-CO-N 	Fumarat	229-231	M-E
22	-CO-NH ₂	1/2 Fumarat	205-207	M-E
23	-CO-NH(Me)	Fumarat, 1/4 H ₂ O	212-214	M-E

Příklad 24

Příprava 4-amino-5-chlor-N-[1-(1-dimethylthiokarbamoyl-4-piperidinylmethyl)-4-piperidinyl]-2,2-dimethyl-2,3-dihydrobenzo[*b*]furan-7-karboxamidu:

Požadovaná sloučenina se připraví podobným způsobem jako v příkladu 1 kromě toho, že se místo 4-amino-5-chlor-2-methoxy-N-[1-(4-piperidinylmethyl)-4-piperidinyl]benzamidů a dimethylkarbamoylchloridu z příkladu 1 použije 4-amino-5-chlor-N-[1-(4-piperidinyl-

methyl)-4-piperidinyl]-2,2-dimethyl-2,3-dihydrobenzo[*b*]furan-7-karboxamid a dimethylthio-karbamoylchlorid.

Takto získaná požadovaná sloučenina (volná báze) se rozpustí v ethanolu a k tomuto roztoku se přidá kyselina fumarová, vyloučené krystaly se odfiltrují a vysuší, čímž se získá fumarat požadované sloučeniny.

Teplota tání 193-195 °C (překrystalizováno z ethanolu)

Příklad 25

Příprava 4-amino-5-chlor-N-[1-(1-dimethylkarbamoyl-4-piperidinylmethyl)-4-piperidinyl]-2-ethoxybenzamidů:

Opakují se stejné postupy jako v příkladu C-(2) kromě toho, že se místo kyseliny 4-acetylamino-5-chlor-2,3-dihydrobenzo[*b*]furan-7-karboxylové a 4-amino-1-(1-benzyl-oxykarbonyl-4-piperidinylmethyl)piperidinu v příkladu C-(2) použije kyselina 4-amino-5-chlor-2-ethoxybenzoová a 4-amino-1-(1-dimethylkarbamoyl-4-piperidinyl-methyl)piperidin, a získaná sloučenina se překrystalizuje z ethanolu, čímž se získá 1/2 ethanolát požadované sloučeniny.

Teplota tání 207-209 °C (překrystalizováno z ethanolu)

Požadovaná sloučenina (volná báze) se rozpustí v ethanolu a k tomuto roztoku se přidá kyselina fumarová, vyloučené krystaly se odfiltrují a vysuší, čímž se získá fumarat . 1/4 hydrát požadované sloučeniny.

Teplota tání 203-205 °C (překrystalizováno z ethanolu)

Příklad 26

Příprava 4-amino-5-brom-N-[1-(1-dimethylkarbamoyl-4-piperidinylmethyl)-4-piperidinyl]-2-methoxybenzamidů:

Požadovaná sloučenina se získá podobným způsobem jako v příkladu C-(2) kromě toho, že se místo kyseliny 4-acetylamino-5-chlor-2,3-dihydrobenzo[*b*]furan-7-karboxylové a 4-amino-1-(1-benzyl-oxykarbonyl-4-piperidinylmethyl)piperidinu v příkladu C-(2) použije kyselina 4-amino-5-brom-2-methoxybenzoová a 4-amino-1-(1-dimethylkarbamoyl-4-piperidinylmethyl)piperidin.

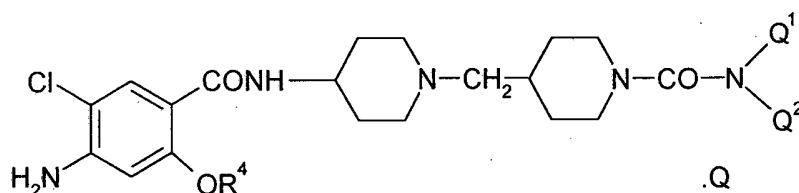
Takto získaná požadovaná sloučenina se rozpustí v ethanolu a k tomuto roztoku se přidá kyselina fumarová, vyloučené krystaly se odfiltrují a vysuší, čímž se získá fumarat požadované sloučeniny jako bílé krystaly.

Teplota tání 226-230 °C (překrystalizováno z ethanolu)

Příklady 27-36

Sloučeniny uvedené v tabulce 5 se získají podobným způsobem jako v příkladu C-(2) kromě toho, že se místo kyseliny 4-acetylamino-5-chlor-2,3-dihydrobenzo[*b*]furan-7-karboxylové a 4-amino-1-(1-benzyloxykarbonyl-4-piperidinylmethyl)piperidinu v příkladu C-(2) použijí odpovídající výchozí sloučeniny.

Tabulka 5



Příklad č.	R ⁴	Q ¹	Q ²	Q	T.t. (°C)	Rozpouštědlo pro rekrystalizaci
27	Et	Et	Et	1/2 Fumarat, 1/2 H ₂ O, 1/2 EtOH	154-157	E
27a	Et	Et	Et	-	164-165	E
28	Pr	Me	Me	Fumarat	178-180	E
29	Pr	Et	Et	Fumarat, EtOH	115-118	E
30	iPr	Me	Me	1/2 Fumarat, 1/4 H ₂ O, EtOH	202-205	E
31	iPr	Et	Et	Fumarat, EtOH	114-117	E
32	Et	-(CH ₂) ₄ -		Fumarat	211-213	E

(Příklad 33)

4-Amino-5-chlor-N-[1-(1-dimethylthiokarbamoyl-4-piperidinylmethyl)-4-piperidinyl]-2-ethoxybenzamid . fumarat . 1/2 hydrát: teplota tání 210-212 °C (překrystalizováno z ethanolu)

(Příklad 34)

4-Amino-5-brom-2-methoxy-N-[1-[1-(1-pyrrolidinylnkarbonyl)-4-piperidinylmethyl]-4-piperidinyl]benzamid . fumarat: teplota tání 221-225 °C (překrystalizováno z ethanolu)

(Příklad 35)

4-Amino-5-brom-N-[1-(1-karbamoyl-4-piperidinylmethyl)-4-piperidinyl]-2-methoxybenzamid .
1/2 fumarat . 1/4 ethanolát: teplota tání 228-230 °C (překrystalizováno z ethanolu)

(Příklad 36)

4-Amino-5-brom-2-methoxy-N-[1-(1-methylkarbamoyl-4-piperidinylmethyl)-4-piperidinyl]-
benzamid . fumarat: teplota tání 206-208 °C (překrystalizováno z ethanolu)

Příklad 37

Příprava 4-amino-5-chlor-N-[1-(1-fenylkarbamoyl-4-piperidinylmethyl)-4-piperidinyl]-2-methoxybenzamidu:

K roztoku chlormethyl-N-fenylkarbamatu (220 mg), který se připraví podle způsobu uveřejněného v Synth. Commun., 1996, 26, 4253, v ethanolu (20 ml) se při pokojové teplotě přidá po kapkách roztok 4-amino-5-chlor-2-methoxy-N-[1-(4-piperidinylmethyl)-4-piperidinyl]-benzamid (910 mg) v ethanolu (10 ml) a směs se míchá 7 hodin při pokojové teplotě. Směs se odpaří do sucha za sníženého tlaku a residuum se rozpustí v chloroformu, promyje vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Residuum se přechistí chromatografií na sloupci silikagelu (eluent; chloroform:methanol = 30:1), čímž se získá požadovaná sloučenina (480 mg) jako bílá amorfnní látka.

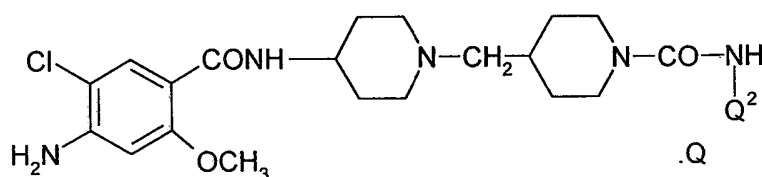
Takto získaná požadovaná sloučenina (volná báze) (470 mg) se rozpustí v ethanolu a k tomuto roztoku se přidá kyselina fumarová (110 mg), vyloučené bílé krystaly se odfiltrují a vysuší, čímž se získá fumarat . 1/4 hydrát (530 mg) požadované sloučeniny.

Teplota tání 212-214 °C (překrystalizováno z ethanolu)

Příklady 38-51

Sloučeniny, které jsou uvedené v tabulce 6, se získají podobným způsobem jako v příkladu 37 kromě toho, že se místo chlormethyl-N-fenylkarbamatu z příkladu 37 použijí odpovídající chlormethyl-N-substituované karbamaty.

Tabulka 6



Příklad č.	Q ²	Q	T.t. (°C)	Rozpouštědlo pro rekrytalizaci
38	Ph-4-Cl*	Fumarat, 1/4 H ₂ O	213-215	E
39	Ph-4-OMe	Fumarat, 3/4 H ₂ O	188-190	M-E
40	Ph-4-Me	Fumarat, 1/2 H ₂ O	197-199	E
41	Ph-4-COOEt	Fumarat, 1/4 H ₂ O	214-216	E
42	Pr	Fumarat	215-217	E
43	iPr	Fumarat	209-211	E
44	Bu	Fumarat	211-213	E
45	iBu	Fumarat	220-222	E
46	tBu	Fumarat	203-205	E
47	CH ₂ Ph	Fumarat, 1/4 H ₂ O	197-199	E
48	Cyklopropyl	Fumarat	213-215	E
49	Cyklopentyl	Fumarat	214-216	E
50	Cyklohexyl	Fumarat	211-213	E
51	Cykloheptyl	Fumarat	193-195	E

*: Ph-4-Cl znamená 4-chlorfenylovou skupinu.

Příklad 52

Příprava 4-amino-5-chlor-N-[1-(1-fenylkarbamoyl-4-piperidinylmethyl)-4-piperidinyl]-2,3-dihydrobenzo[*b*]furan-7-karboxamidu:

Fumarat požadované sloučeniny se získá podobným způsobem jako v příkladu 37 kromě toho, že se místo 4-amino-5-chlor-2-methoxy-N-[1-(4-piperidinylmethyl)-4-piperidinyl]-benzamid z příkladu 37 použije 4-amino-5-chlor-N-[1-(4-piperidinylmethyl)-4-piperidinyl]-2,3-dihydrobenzo[*b*]furan-7-karboxamid.

Teplota tání 213-215 °C (překrytalizováno z ethanolu)

Příklad 53

Příprava 4-amino-5-chlor-N-[1-(1-karbamoyl-4-piperidinylmethyl)-4-piperidinyl]-2-methoxybenzamidů:

K roztoku 4-amino-5-chlor-2-methoxy-N-[1-(4-piperidinylmethyl)-4-piperidinyl]benzamidů (610 mg) v dichlormethanu (30 ml) se za chlazení ledem přidá trimethylsilylisokyanat (180 mg) a směs se míchá 15 hodin při pokojové teplotě. Reakční směs se promyje vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Residuum se přečistí chromatografií na sloupci bazického silikagelu (eluent; chloroform:methanol = 40:1), čímž se získá 4-amino-5-chlor-N-[1-(1-karbamoyl-4-piperidinylmethyl)-4-piperidinyl]-2-methoxybenzamid (440 mg) jako bílá amorfni látka.

Takto získaná požadovaná sloučenina (volná báze) se rozpustí v ethanolu a k tomuto roztoku se přidá kyselina fumarová, vyloučené bílé krystaly se odfiltrují a vysuší, čímž se získá 1/2 fumarat . 1/2 ethanolát požadované sloučeniny.

Teplota tání 222-224 °C (překrystalizováno z ethanolu)

Příklad 54

Příprava 4-amino-5-chlor-N-[1-(1-ethylkarbamoyl-4-piperidinylmethyl)-4-piperidinyl]-2-methoxybenzamidů:

Fumarat požadované sloučeniny se získá podobným způsobem jako v příkladu 53 kromě toho, že se místo trimethylsilylisokyanatu z příkladu 53 použije ethylisokyanat.

Teplota tání 215-217 °C (překrystalizováno z ethanolu)

Příklad 55

Příprava 4-amino-5-chlor-2-methoxy-N-[1-[1-(1-pyrrolidinylkarbonyl)-4-piperidinylmethyl]-4-piperidinyl]benzamidů (stejná sloučenina z příkladu 12):

K 4-amino-5-chlor-N-[1-(1-fenoxykarbonyl-4-piperidinylmethyl)-4-piperidinyl]-2-methoxybenzamidů (1 g), který se připraví stejným způsobem jako v příkladu 1 kromě toho, že se místo dimethylkarbamoylchloridu použije fenyl-chlorformiat, se přidá pyrrolidin (3 ml) a směs se zahřívá 10 hodin za refluxu. Směs se odpaří do sucha za sníženého tlaku a k residuu se přidá chloroform. Roztok se promyje vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Residuum se

přečistí chromatografií na sloupci silikagelu (eluent; chloroform:methanol = 40:1), čímž se získá požadovaná sloučenina (790 mg) jako bílá amorfnní látka.

Takto získaná požadovaná sloučenina (volná báze) se rozpustí v ethanolu a k tomuto roztoku se přidá kyselina fumarová, vyloučené bílé krystaly se odfiltrují a vysuší, čímž se získá fumarat požadované sloučeniny jako bílé krystaly.

Teplota tání 223-225 °C (překrystalizováno z ethanolu)

Příklad 56

Příprava 4-amino-5-chlor-2-methoxy-N-[1-(1-methylkarbamoyl-4-piperidinylmethyl)-4-piperidinyl]benzamidů:

K 4-amino-5-chlor-N-[1-(1-fenoxykarbonyl-4-piperidinylmethyl)-4-piperidinyl]-2-methoxybenzamidů (880 mg), který se připraví stejným způsobem jako v příkladu 1 kromě toho, že se místo dimethylkarbamoylchloridu použije fenyl-chlorformiat, se přidá 30% roztok methylaminu v ethanolu (20 ml) a směs se zahřívá v zatavené zkumavce 8 hodin při 110 °C. Směs se odpaří do sucha za sníženého tlaku a k residuu se přidá chloroform. Roztok se promyje vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Residuum se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu (eluent; chloroform:methanol = 20:1 → 10:1), čímž se získá požadovaná sloučenina (200 mg) jako amorfnní látka.

Takto získaná požadovaná sloučenina se rozpustí v ethanolu a k tomuto roztoku se přidá kyselina fumarová, vyloučené krystaly se odfiltrují a vysuší, čímž se získá fumarat 1/2 hydrát požadované sloučeniny.

Teplota tání 202-204 °C (překrystalizováno z ethanolu)

Příklad 57

Příprava 4-amino-5-chlor-2-hydroxy-N-[1-[1-(1-piperidinylkarbonyl)-4-piperidinylmethyl]-4-piperidinyl]benzamidů:

Fumarat požadované sloučeniny se získá podobným způsobem jako v příkladu 55 kromě toho, že se místo pyrrolidinu z příkladu 55 použije piperidin.

Teplota tání 210-212 °C (překrystalizováno z ethanolu)

Příklad 58

Příprava 4-amino-5-chlor-N-[1-(1-dimethylkarbamoyl-4-piperidinylmethyl)-4-piperidinyl]-2-hydroxybenzamidu:

Fumarat požadované sloučeniny se získá podobným způsobem jako v příkladu C-(2) kromě toho, že se místo kyseliny 4-acetylamino-5-chlor-2,3-dihydrobenzo[*b*]furan-7-karboxylové a 4-amino-1-(1-benzyloxykarbonyl-4-piperidinylmethyl)piperidinu z příkladu C-(2) použije kyselina 4-amino-5-chlor-2-hydroxybenzoová a 4-amino-1-(1-dimethylkarbamoyl-4-piperidinylmethyl)piperidin.

Teplota tání 211-213 °C (překrystalizováno z ethanolu)

Příklad 59

Příprava 4-amino-5-chlor-2-hydroxy-N-[1-[1-(1-pyrrolidinylkarbonyl)-4-piperidinylmethyl]-4-piperidinyl]benzamidu:

Fumarat 1/4 hydrát požadované sloučeniny se získá podobným způsobem jako v příkladu C-(2) kromě toho, že se místo kyseliny 4-acetylamino-5-chlor-2,3-dihydrobenzo[*b*]furan-7-karboxylové a 4-amino-1-(1-benzyloxykarbonyl-4-piperidinylmethyl)piperidinu z příkladu C-(2) použije kyselina 4-amino-5-chlor-2-hydroxybenzoová a 4-amino-1-[1-(1-pyrrolidinylkarbonyl)-4-piperidinylmethyl]piperidin.

Teplota tání 209-211 °C (překrystalizováno ze směsi ethanol-isopropylalkohol)

Příklad 60

Příprava 4-amino-5-chlor-2-methoxy-N-[1-[1-(4-methoxybenzoyl)-4-piperidinylmethyl]-4-piperidinyl]benzamidu:

K roztoku 4-amino-5-chlor-2-methoxy-N-[1-(4-piperidinylmethyl)-4-piperidinyl]benzamidu (610 mg), kyseliny 4-methoxybenzoové (220 mg) a benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)fosfonium-hexafluorofosfátu (BOP činidlo) (710 mg) v dichlormethanu (30 ml) se přidá při pokojové teplotě triethylamin (0,33 ml) a směs se míchá 5 hodin při pokojové teplotě. Reakční směs se promyje vodou, nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Residuum se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu (eluent; chloroform:methanol = 40:1 → 20:1), čímž se získá požadovaná sloučenina (650 mg) jako žlutá amorfnní látka.

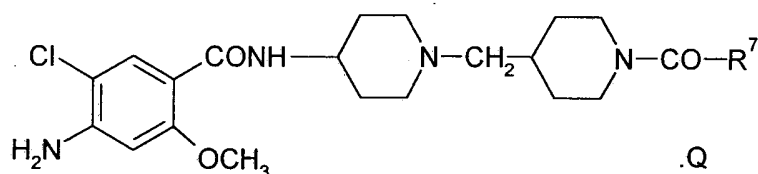
Takto získaná požadovaná sloučenina (volná báze) se rozpustí v ethanolu a k tomuto roztoku se přidá roztok kyseliny fumarové v ethanolu, vyloučené bílé krystaly se odfiltrují a vysuší, čímž se získá fumarat . monohydrát požadované sloučeniny.

Teplota tání 187-189 °C (překrystalizováno z ethanolu)

Příklady 61-71

Sloučeniny, které jsou uvedené v tabulce 7, se získají podobným způsobem jako v příkladu 60 kromě toho, že se místo kyseliny 4-methoxybenzoové z příkladu 60 použijí různé karboxylové kyseliny.

Tabulka 7



Příklad č.	R ⁷	Q	T.t. (°C)	Rozpouštědlo pro rekrytalizaci
61	Ph-4-Me*	Fumarat	207-209	E
62	Ph-2-OMe-4-NH ₂ -5-Cl	1/4 H ₂ O	259-261	M-E
63	-CH ₂ OMe	Fumarat	209-211	E
64	-(CH ₂) ₂ -OMe	Fumarat	184-186	E
65	-(CH ₂) ₂ -OH	Fumarat	213-215	E
66	-(CH ₂) ₂ -OEt	Fumarat	194-196	E
67	-(CH ₂) ₃ -OEt	Fumarat	190-192	E
68	-(CH ₂) ₃ -OPr	Fumarat	182-184	E
69	-(CH ₂) ₃ -COOMe	Fumarat	201-203	E
70	Et	Fumarat	230-232	E
71	Pr	Fumarat	222-224	E

* : Ph-4-Me znamená 4-methylfenylovou skupinu.

Příklad 72

Příprava 4-amino-N-[1-(1-benzoyl-4-piperidinylmethyl)-4-piperidinyl]-5-chlor-2-methoxybenz-amidu:

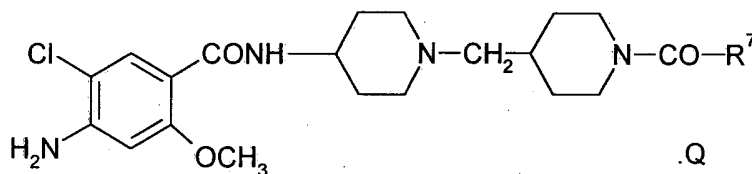
K roztoku 4-amino-5-chlor-2-methoxy-N-[1-(4-piperidinylmethyl)-4-piperidinyl]benz-amidu (610 mg) a triethylaminu (0,22 ml) v dichlormethanu (30 ml) se při pokojové teplotě přidá benzoylchlorid (0,19 ml) a směs se míchá 5 hodin. Reakční směs se promyje vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Residuum se přečistí chromatografií a sloupce silikagelu (eluent; chloroform:methanol = 20:1), čímž se získá požadovaná sloučenina (610 mg).

Teplota tání 114-116 °C (překrystalizováno z ethanolu)

Příklady 73-78

Sloučeniny, které jsou uvedené v tabulce 8 se získají podobným způsobem jako v příkladu 72 kromě toho, že se místo benzoylchloridu z příkladu 72 použijí různé chloridy kyselin nebo alkyl-chlorformiaty.

Tabulka 8



Příklad č.	R ⁷	Q	T.t. (°C)	Rozpouštědlo pro rekrytalizaci
73	Ph-4-Cl	Fumarat, 1/4 H ₂ O	222-224	E
74	Ph-3,4,5-(OMe) ₃ *	1/4 H ₂ O	198-200	M-E
75	Me	Fumarat	229-231	E
76	-OMe	Fumarat, 1/2 H ₂ O	233-235	E
77	-OEt	Fumarat	220-222	M-E
78	-COOEt	Fumarat	203-205	E

*: Ph-3,4,5-(OMe)₃ znamená 3,4,5-trimethoxyfenylovou skupinu.

Příklad 79

Příprava 4-amino-5-chlor-N-[1-(1-formyl-4-piperidinylmethyl)-4-piperidinyl]-2-methoxybenzamidů:

K roztok imidazolu (330 mg) v dimethylformamidu (0,74 ml) se při pokojové teplotě přidá trimethylsilylchlorid (0,61 ml) a směs se míchá 20 minut. K tomuto roztoku se přidá 4-amino-5-chlor-2-methoxy-N-[1-(4-piperidinylmethyl)-4-piperidinyl]benzamid (610 mg) a směs se míchá 24 hodin při pokojové teplotě. K reakční směsi se přidá malé množství vody a směs se odpaří za sníženého tlaku do sucha. K residuu se přidá voda a směs se extrahuje chloroformem. Organická vrstva se promyje nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Residuum se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu (eluent; chloroform:methanol = 30:1 → 20:1), čímž se získá požadovaná sloučenina (200 mg) jako amorfnní látka.

Takto získaná požadovaná sloučenina (volná báze) se rozpustí v ethanolu a k tomuto roztoku se přidá roztok kyseliny fumarové v ethanolu, vyloučené krystaly se odfiltrují a vysuší, čímž se získá fumarat požadované sloučeniny jako bílé krystaly.

Teplota tání 206-208 °C (překrystalizováno z ethanolu)

Příklad 80

Příprava 4-amino-5-chlor-2-methoxy-N-[1-[1-(4-methoxybutyryl)-4-piperidinylmethyl]-4-piperidinyl]benzamidů:

Požadovaná sloučenina se získá podobným způsobem jako v příkladu 60 kromě toho, že se místo kyseliny 4-methoxybenzoové z příkladu 60 použije kyselina 4-methoxybutanová, která se připraví způsobem uveřejněným v J. Org. Chem. 1994, 59, 2253.

Takto získaná požadovaná sloučenina (volná báze) se rozpustí v ethanolu a k tomuto roztoku se přidá roztok kyseliny fumarové v ethanolu, vyloučené krystaly se odfiltrují a vysuší, čímž se získá fumarat požadované sloučeniny.

Teplota tání 200-202 °C (překrystalizováno z ethanolu)

Příklad 81

Příprava 4-amino-5-chlor-2-ethoxy-N-[1-[1-(3-methoxypropionyl)-4-piperidinylmethyl]-4-piperidinyl]benzamidů:

Požadovaná sloučenina se získá podobným způsobem jako v příkladu C-(2) kromě toho, že se místo kyseliny 4-acetylamino-5-chlor-2,3-dihydrobenzo[b]furan-7-karboxylové a

4-amino-1-(1-benzyloxykarbonyl-4-piperidinylmethyl)piperidinu z příkladu C-(2) použije kyselina 4-amino-5-chlor-2-ethoxybenzoová a 4-amino-1-[1-(3-methoxypropionyl)-4-piperidinylmethyl]piperidin.

Takto získaná požadovaná sloučenina (volná báze) se rozpustí v ethanolu a k tomuto roztoku se přidá roztok kyseliny fumarové v ethanolu, vyloučené krystaly se odfiltrují a vysuší, čímž se získá fumarat . 1/2 ethanolát požadované sloučeniny.

Teplota tání 175-177 °C (překrystalizováno z ethanolu)

Příklad 82

Příprava 4-amino-5-brom-2-methoxy-N-[1-[1-(3-methoxypropionyl)-4-piperidinylmethyl]-4-piperidinyl]benzamidů:

Požadovaná sloučenina se získá podobným způsobem jako v příkladu 81 kromě toho, že se místo kyseliny 4-amino-5-chlor-2-ethoxybenzoové z příkladu 81 použije kyselina 4-amino-5-brom-2-methoxybenzoová.

Takto získaná požadovaná sloučenina (volná báze) se rozpustí v ethanolu a k tomuto roztoku se přidá roztok kyseliny fumarové v ethanolu, vyloučené krystaly se odfiltrují a vysuší, čímž se získá fumarat požadované sloučeniny.

Teplota tání 207-209 °C (překrystalizováno z ethanolu)

Příklad 83

Příprava 4-amino-5-brom-2-methoxy-N-[1-(1-methoxykarbonyl-4-piperidinylmethyl)-4-piperidinyl]benzamidů:

Požadovaná sloučenina se získá podobným způsobem jako v příkladu C-(2) kromě toho, že se místo kyseliny 4-acetylamino-5-chlor-2,3-dihydrobenzo[b]furan-7-karboxylové a 4-amino-1-(1-benzyloxykarbonyl-4-piperidinylmethyl)piperidinu z příkladu C-(2) použije kyselina 4-amino-5-brom-2-methoxybenzoová a 4-amino-1-(1-methoxykarbonyl-4-piperidinylmethyl)piperidin.

Takto získaná požadovaná sloučenina (volná báze) se rozpustí v ethanolu a k tomuto roztoku se přidá roztok kyseliny fumarové v ethanolu, vyloučené krystaly se odfiltrují a vysuší, čímž se získá fumarat požadované sloučeniny.

Teplota tání 233-235 °C (překrystalizováno z ethanolu)

Příklad 84

Příprava 4-amino-5-chlor-2-methoxy-N-[1-[1-(2-oxobutan-3-yl)-4-piperidinylmethyl]-4-piperidinyl]benzamidů:

K roztoku 4-amino-5-chlor-2-methoxy-N-[1-(4-piperidinylmethyl)-4-piperidinyl]benzamidů (610 mg) v acetonitrilu (30 ml) se přidá uhličitan draselný (80 mg) a 3-chlor-2-butanon (220 mg), směs se zahřívá 16 hodin za refluxu a poté se odpaří za sníženého tlaku do sucha. Residuum se rozpustí v chloroformu a tato směs se promyje vodou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Residuum se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu (eluent; chloroform:methanol = 15:1), čímž se získá požadovaná sloučenina (640 mg) jako žlutý olejovitý produkt.

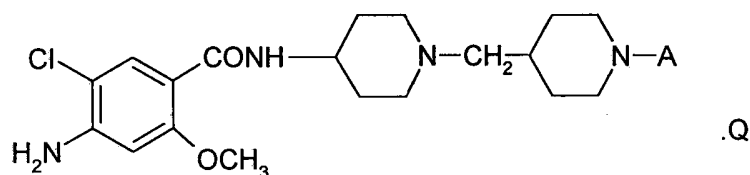
Takto získaná požadovaná sloučenina (volná báze) se rozpustí v ethanolu a k tomuto roztoku se přidá roztok kyseliny fumarové v methanolu, vyloučené krystaly se odfiltrují a vysuší, čímž se získá difumarat . 1/4 hydrát požadované sloučeniny jako bílé krystaly.

Teplota tání 268-270 °C (překrystalizováno ze směsi methanol-ethanol)

Příklady 85-98

Sloučeniny, které jsou uvedeny v tabulce 9, se získají podobným způsobem jako v příkladu 84 kromě toho, že se místo 3-chlor-2-butanonu z příkladu 84 použijí různé alkylhalogenidové deriváty.

Tabulka 9



Příklad č.	A	Q	T.t. (°C)	Rozpouštědlo pro rekrytalizaci
85	-CH ₂ COMe	3/2 Fumarat, 3/4 EtOH	202-204	M-E
86	-CH ₂ COEt	3/2 Fumarat, 1/4 EtOH	185-187	E
86a	-CH ₂ COEt	5/4 H ₂ O	97-100	EA-HX
87	-CH ₂ COC(Me) ₃	2 Fumarat	202-204	E
88	-(CH ₂) ₃ COMe	2 Fumarat, 1/4 H ₂ O	163-165	E
89	-(CH ₂) ₂ COEt	2 Fumarat	195-197	E
90	-CH ₂ COOEt	Fumarat	193-195	E
91	-(CH ₂) ₂ COOEt	2 Fumarat	203-205	E
92	-(CH ₂) ₃ COOEt	2 Fumarat	177-180	M-E
93	-(CH ₂) ₄ COOEt	2 Fumarat	184-186	E
94	-(CH ₂) ₅ COOEt	2 Fumarat, 1/4 H ₂ O	177-179	E
95	-(CH ₂) ₂ -CH(Me)COOMe	2 Fumarat	191-193	M-E
96	-CH(Me)COOEt	3/2 Fumarat	199-201	E
97	-CH(Et)COOEt	3/2 Fumarat, 1/2 H ₂ O	190-192	E
98	-CH(Bu)COOEt	3/2 Fumarat	200-202	E

Příklad 99

Příprava 4-amino-5-chlor-N-[1-[1-(2-oxobutan-1-yl)-4-piperidinylmethyl]-4-piperidinyl]-2,3-dihydrobenzo[*b*]furan-7-karboxamidu:

Difumarat . 1/4 hydrát . 1/2 ethanolát požadované sloučeniny se získá podobným způsobem jako v příkladu 84 kromě toho, že se místo 4-amino-5-chlor-2-methoxy-N-[1-(4-piperidinylmethyl)-4-piperidinyl]benzamidů a 3-chlor-2-butanonu z příkladu 84 použije 4-amino-5-chlor-N-[1-(4-piperidinylmethyl)-4-piperidinyl]-2,3-dihydrobenzo[*b*]furan-7-karboxamid a 1-chlor-2-butanon.

Teplota tání 210-213 °C (překrytalizováno z ethanolu)

Příklad 100

Příprava 4-amino-5-chlor-N-[1-[1-(3-ethoxykarbonylpropyl)-4-piperidinylmethyl]-4-piperidinyl]-2,3-dihydrobenzo[*b*]furan-7-karboxamidu:

Difumarat požadované sloučeniny se získá podobným způsobem jako v příkladu 84 kromě toho, že se místo 4-amino-5-chlor-2-methoxy-N-[1-(4-piperidinylmethyl)-4-piperidinyl]benzamid a 3-chlor-2-butanonu z příkladu 84 použije 4-amino-5-chlor-N-[1-(4-piperidinylmethyl)-4-piperidinyl]-2,3-dihydrobenzo[*b*]furan-7-karboxamid a ethyl-4-chlorbutanoat.

Teplota tání 188-189 °C (překrystalizováno z ethanolu)

Příklady 101-105

Následující sloučeniny se získají podobným způsobem jako v příkladu C-(2) kromě toho, že se místo kyseliny 4-acetylamo-5-chlor-2,3-dihydrobenzo[*b*]furan-7-karboxylové a 4-amino-1-(1-benzyloxykarbonyl-4-piperidinylmethyl)piperidinu z příkladu C-(2) použijí odpovídající výchozí sloučeniny.

(Příklad 101)

4-Amino-N-[1-(1-dimethylkarbamoyl-4-piperidinylmethyl)-4-piperidinyl]-5-jod-2-methoxybenzamid . fumarat: teplota tání 232-234 °C (překrystalizováno ze směsi methanol-ethanol)

(Příklad 102)

4-Amino-5-jod-2-methoxy-N-[1-[1-(1-pyrrolidinylkarbonyl)-4-piperidinylmethyl]-4-piperidinyl]benzamid . fumarat: teplota tání 235-237 °C (překrystalizováno ze směsi methanol-ethanol)

(Příklad 103)

4-Amino-5-chlor-N-[1-[1-(1-morfolinylkarbonyl)-4-piperidinylmethyl]-4-piperidinyl]-2,3-dihydrobenzo[*b*]furan-7-karboxamid . fumarat . 1/4 ethanolát: teplota tání 230-232 °C (překrystalizováno z ethanolu)

(Příklad 104)

N-[1-(1-Acetyl-4-piperidinylmethyl)-4-piperidinyl]-4-amino-5-chlor-2,3-dihydrobenzo-
[b]furan-7-karboxamid . fumarat: teplota tání 235-237 °C (překrystalizováno z ethanolu)

(Příklad 105)

4-Amino-5-chlor-N-[1-(1-dimethylsulfamoyl-4-piperidinylmethyl)-4-piperidinyl]-2,3-dihydro-
benzo[b]furan-7-karboxamid . fumarat: teplota tání 236-238 °C (překrystalizováno z ethanolu)

Příklad 106

Příprava 4-amino-5-chlor-N-[1-[1-(1-hexahydroazepinylkarbonyl)-4-piperidinylmethyl]-4-pi-
peridinyl]-2-methoxybenzamid:

Fumarat požadované sloučeniny se získá podobným způsobem jako v příkladu 1 kromě
toho, že se místo dimethylkarbamoylchloridu z příkladu 1 použije hexahydroazepinylkarbonyl-
chlorid, který se připraví běžným způsobem.

Teplota tání 213-215 °C (překrystalizováno z ethanolu)

Příprava 1: Příprava tablet

4-Amino-5-chlor-N-[1-(1-dimethylkarbamoyl-4-piperidinylmethyl)-4-piperidin-
yl]-2-methoxybenzamid . fumarat

	5 g
Laktosa	80 g
Kukuřičný škrob	30 g
Krystalická celulóza	25 g
Hydroxypropylcelulóza	3 g
Lehká bezvodá kyselina křemičitá	0,7 g
Stearát hořečnatý	1,3 g

Výše uvedené složky se smíchají a hnětají běžným způsobem a tato směs se granuluje.
Směs se dále tabletuje, čímž se získá 1000 tablet (každá tableta 145 mg).

Příprava 2: Příprava kapslí

4-Amino-5-chlor-N-[1-(1-dimethylkarbamoyl-4-piperidinylmethyl)-4-piperidin-
yl]-2-methoxybenzamid . fumarat

	10 g
Laktosa	160 g
Kukuřičný škrob	22 g

Hydroxypropylcelulosa	3,5 g
Lehká bezvodá kyselina křemičitá	1,8 g
Stearát hořečnatý	2,7 g

Výše uvedené složky se smíchají a hnětají běžným způsobem, tato směs se granuluje a každých 200 mg výsledné směsi se naplní do kapsle, čímž se získá 1000 kapslí.

Příprava 3: Příprava prášku

4-Amino-5-chlor-N-[1-(1-dimethylkarbamoyl-4-piperidinylmethyl)-4-piperidin-yl]-2-methoxybenzamid . fumarat	10 g
Laktosa	960 g
Hydroxypropylcelulosa	25 g
Lehká bezvodá kyselina křemičitá	5 g

Výše uvedené složky se smíchají běžným způsobem, čímž se získá práškový přípravek.

Příprava 4: Příprava injekce (množství pro 1000 ampulí)

4-Amino-5-chlor-N-[1-(1-dimethylkarbamoyl-4-piperidinylmethyl)-4-piperidin-yl]-2-methoxybenzamid . fumarat	10 g
Sorbitol	100 g
Destilovaná voda pro injekce	zbytek

Celkem 2000 ml

4-amino-5-chlor-N-[1-(1-dimethylkarbamoyl-4-piperidinylmethyl)-4-piperidin-yl]-2-methoxybenzamid . fumarat a sorbitol se rozpustí v části destilované vody pro injekce a k této směsi se přidá zbývající podíl destilované vod pro injekci, aby se získal celkový objem směsi. Takto získaný roztok se filtruje přes membránový filtr (0,22 μ m) a filtrát se plní po 2 ml do ampulí, které se dále sterilizují 20 minut při 121 °C.

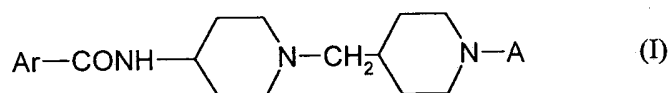
Průmyslová využitelnost:

Sloučenina předloženého vynálezu obecného vzorce I a její farmaceuticky přijatelná adiční sůl s kyselinou vykazuje silnou afinitu vůči 5-HT₄ receptorům a může být užitečná při prevenci nebo léčbě různých nemocí, jako např. gastrointestinálních nemocí (např. syndrom dráždění střev, mírná zácpa, habituální zácpa, zácpa vyvolaná léky (např. zácpa vyvolaná morfinem, psychotropními látkami), chronický průjem, atd.), nemocí centrálního nervového

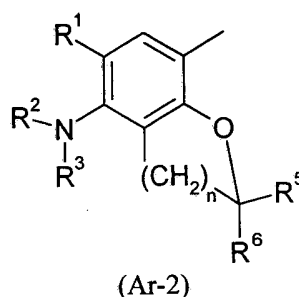
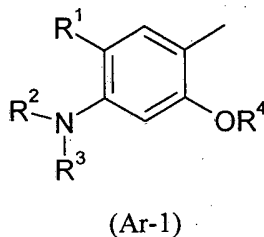
systemu (např. schizofrenie, deprese, poruch paměti, úzkosti, atd.), nemocí močového ústrojí, jako např. dysurie doprovázená močovou obstrukcí nebo prostatomegalie, nebo různých gastrointestinálních dysfunkcí (např. anorexie, nevolnost, zvracení, břišní plnost, atd.) spojených s léčbou různých nemocí. Sloučeniny předloženého vynálezu jsou tudíž zvláště užitečné jako zlepšovač gastrointestinální pohyblivosti, nebo jako gastrointestinální prokinetické činidlo.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučenina obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelná adiční sůl s kyselinou:



kde Ar je skupina následujícího obecného vzorce Ar-1 nebo Ar-2:



kde R^1 je halogen,

R^2 je vodík nebo nižší alkylová skupina,

R^3 je vodík, nižší alkylová skupina nebo nižší alkanoylová skupina,

R^4 je vodík nebo nižší alkylová skupina, a

R^5 a R^6 jsou stejné nebo různé a každá je vodík nebo nižší alkylová skupina, a

n je 1, 2 nebo 3,

A je skupina následujícího obecného vzorce A-1, A-2 nebo A-3:



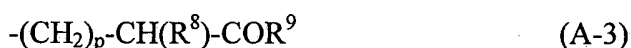
kde Z je $-\text{CO}-$, $-\text{CS}-$ nebo $-\text{SO}_2-$,

Q^1 a Q^2 jsou stejné nebo různé a každá je vodík, nižší alkylová skupina, cykloalkylová skupina, substituovaná nebo nesubstituovaná fenylová skupina, nebo substituovaná nebo nesubstituovaná fenyl-nižší alkylová skupina, nebo mohou být Q^1 a Q^2 spojeny dohromady spolu s dusíkovým atomem, ke kterému jsou připojeny, za tvorby pyrrolidinového kruhu, piperidinového kruhu, hexahydroazepinového kruhu,

morfolinového kruhu, thiomorfolinového kruhu nebo piperazinového kruhu, který má na zbývajících dusíkových atomech volitelně nižší alkylový nebo benzylový substituent;



kde R^7 je vodík, nižší alkylová skupina, nižší alkoxylová skupina, nižší alkoxykarbonylová skupina, nižší alkylová skupina substituovaná hydroxylem, nižší alkoxylovou nebo nižší alkoxykarbonylovou skupinou, nebo substituovaná nebo nesubstituovaná fenylová skupina;



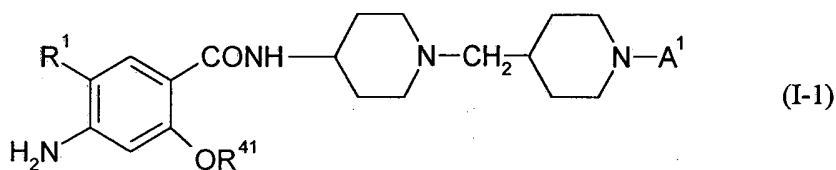
kde p je 0, 1, 2, 3, 4 nebo 5,

R^8 je vodík nebo nižší alkylová skupina, a

R^9 je nižší alkylová skupina nebo nižší alkoxylová skupina.

2. Sloučenina podle nároku 1 nebo její farmaceuticky přijatelná adiční sůl s kyselinou, kde v obecném vzorci Ar-1 jsou R^2 a R^3 obě vodík a R^4 je methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina nebo isopropylová skupina, nebo v obecném vzorci Ar-2 jsou R^2 a R^3 obě vodík, R^5 a R^6 jsou obě vodík nebo je jednou z nich methylová skupina a ostatní jsou vodík, a n je 1.

3. Sloučenina obecného vzorce I-1 nebo její farmaceuticky přijatelná adiční sůl s kyselinou:



kde R^1 je halogen, R^{41} je methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina nebo isopropylová skupina, A^1 je skupina následujícího obecného vzorce $\text{A}^1\text{-1}$, $\text{A}^1\text{-2}$ nebo $\text{A}^1\text{-3}$:

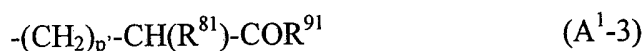


kde Z je $-\text{CO}-$, $-\text{CS}-$ nebo $-\text{SO}_2-$, Q^{11} a Q^{21} jsou stejné nebo různé a každá je methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina nebo isopropylová skupina, nebo Q^{11} je

vodík a Q^{21} je cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina, cykloheptylová skupina, nebo substituovaná nebo nesubstituovaná fenylová skupina (uvedenými substituenty může být halogen, C_1 - C_4 alkylová skupina nebo C_1 - C_4 alkoxylová skupina), nebo mohou být Q^{11} a Q^{21} spojeny dohromady spolu s dusíkovým atomem, ke kterému jsou připojeny, za tvorby pyrrolidinového kruhu nebo morfolinového kruhu;

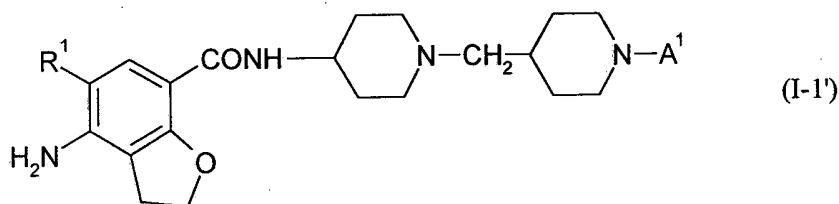


kde R^{71} je vodík, methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, methoxylová skupina, ethoxylová skupina, C_1 - C_4 alkylová skupina substituovaná methoxylovou, ethoxylovou, methoxykarbonylovou, nebo ethoxykarbonylovou skupinou, nebo substituovaná nebo nesubstituovaná fenylová skupina (uvedenými substituenty mohou být 1 až 3 skupiny vybrané z halogenu, C_1 - C_4 alkylové skupiny, C_1 - C_4 alkoxylové skupiny a aminoskupiny);



kde p' je 0, 1, nebo 2, R^{81} je vodík, methylová skupina nebo ethylová skupina, R^{91} je methylová skupina, ethylová skupina, methoxylová skupina nebo ethoxylová skupina.

4. Sloučenina obecného vzorce I-1' nebo její farmaceuticky přijatelná adiční sůl s kyselinou:



kde R^1 je halogen, a A^1 je skupina následujícího obecného vzorce A^1-1 , A^1-2 nebo A^1-3 :

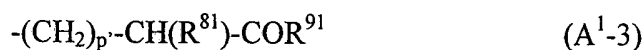


kde Z je $-\text{CO}-$, $-\text{CS}-$ nebo $-\text{SO}_2-$, Q^{11} a Q^{21} jsou stejné nebo různé a každá je methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina nebo isopropylová skupina, nebo Q^{11} je vodík a Q^{21} je cyklopentylová skupina, cyklohexylová skupina, cykloheptylová skupina, nebo substituovaná nebo nesubstituovaná fenylová skupina (uvedenými substituenty

může být halogen, C₁-C₄ alkylová skupina nebo C₁-C₄ alkoxylová skupina), nebo mohou být Q¹¹ a Q²¹ spojeny dohromady spolu s dusíkovým atomem, ke kterému jsou připojeny, za tvorby pyrrolidinového kruhu nebo morfolinového kruhu;

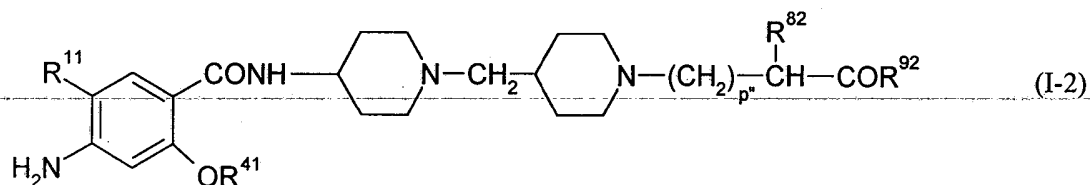


kde R⁷¹ je vodík, methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina, methoxylová skupina, ethoxylová skupina, C₁-C₄ alkylová skupina substituovaná methoxylovou, ethoxylovou, methoxykarbonylovou, nebo ethoxykarbonylovou skupinou, nebo substituovaná nebo nesubstituovaná fenylová skupina (uvedenými substituenty mohou být 1 až 3 skupiny vybrané z halogenu, C₁-C₄ alkylové skupiny, C₁-C₄ alkoxylové skupiny a aminoskupiny);



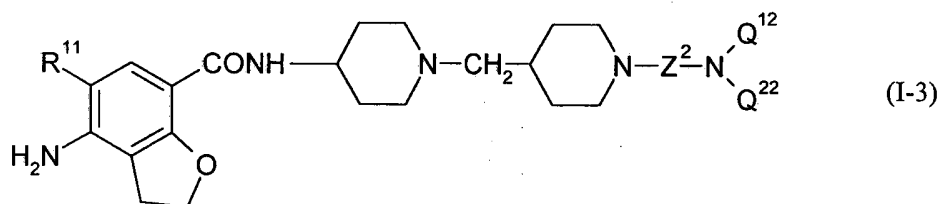
kde p' je 0, 1, nebo 2, R⁸¹ je vodík, methylová skupina nebo ethylová skupina, R⁹¹ je methylová skupina, ethylová skupina, methoxylová skupina nebo ethoxylová skupina.

5. Sloučenina obecného vzorce I-2 nebo její farmaceuticky přijatelná adiční sůl s kyselinou:



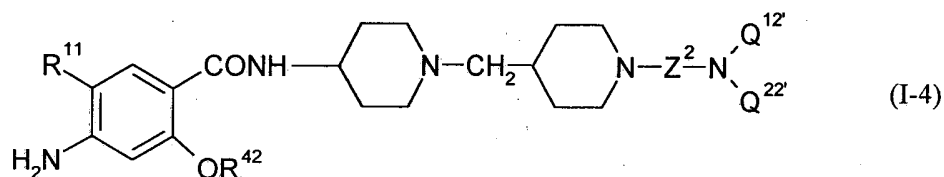
kde R¹¹ je chlor nebo brom, R⁴¹ je methylová skupina, ethylová skupina, propylová skupina nebo isopropylová skupina, R⁸² je vodík, methylová skupina nebo ethylová skupina, R⁹² je methylová skupina, ethylová skupina nebo ethoxylová skupina, a p'' je 0, 1 nebo 2.

6. Sloučenina obecného vzorce I-3 nebo její farmaceuticky přijatelná adiční sůl s kyselinou:



kde R^{11} je chlor nebo brom, Z^2 je $-\text{CO}-$ nebo $-\text{CS}-$, Q^{12} je vodík, methylová skupina nebo ethylová skupina, Q^{22} je methylová skupina, ethylová skupina nebo fenylová skupina, nebo mohou být Q^{12} a Q^{22} spojeny dohromady spolu s dusíkovým atomem, ke kterému jsou připojeny, za tvorby pyrrolidinového kruhu.

7. Sloučenina obecného vzorce I-4 nebo její farmaceuticky přijatelná adiční sůl s kyselinou:



kde R^{11} je chlor nebo brom, R^{42} je methylová skupina, ethylová skupina nebo isopropylová skupina, Z^2 je $-\text{CO}-$ nebo $-\text{CS}-$, $Q^{12'}$ je vodík, methylová skupina nebo ethylová skupina, $Q^{22'}$ je methylová skupina, ethylová skupina nebo fenylová skupina, nebo mohou být $Q^{12'}$ a $Q^{22'}$ spojeny dohromady spolu s dusíkovým atomem, ke kterému jsou připojeny, za tvorby pyrrolidinového kruhu.

8. Sloučenina, která je vybraná z následujících sloučenin, nebo její farmaceuticky přijatelná adiční sůl s kyselinou:

4-amino-5-chlor-N-[1-(1-dimethylkarbamoyl-4-piperidinylmethyl)-4-piperidinyl]-2,3-dihydrobenzo[b]furan-7-karboxamid;

4-amino-5-chlor-N-[1-(1-diethylkarbamoyl-4-piperidinylmethyl)-4-piperidinyl]-2,3-dihydrobenzo[b]furan-7-karboxamid;

4-amino-5-chlor-N-[1-(1-dimethylthiokarbamoyl-4-piperidinylmethyl)-4-piperidin-yl]-2,3-dihydrobenzo[*b*]furan-7-karboxamid;

4-amino-5-chlor-N-[1-[1-(1-pyrrolidinylkarbonyl)-4-piperidinylmethyl]-4-piperidin-yl]-2,3-dihydrobenzo[*b*]furan-7-karboxamid; a

4-amino-5-chlor-N-[1-(1-fenylkarbamoyl-4-piperidinylmethyl)-4-piperidinyl]-2,3-dihydrobenzo[*b*]furan-7-karboxamid.

9. Sloučenina, která je vybraná z následujících sloučenin, nebo její farmaceuticky přijatelná adiční sůl s kyselinou:

4-amino-5-chlor-N-[1-(1-dimethylkarbamoyl-4-piperidinylmethyl)-4-piperidin-yl]-2-methoxybenzamid;

4-amino-5-chlor-N-[1-[1-(N-ethyl-N-methylkarbamoyl)-4-piperidinylmethyl]-4-piperidinyl]-2-methoxybenzamid;

4-amino-5-chlor-N-[1-[1-(N-fenyl-N-methylkarbamoyl)-4-piperidinylmethyl]-4-piperidinyl]-2-methoxybenzamid;

4-amino-5-chlor-N-[1-(1-dimethylthiokarbamoyl-4-piperidinylmethyl)-4-piperidin-yl]-2-methoxybenzamid;

4-amino-5-chlor-2-methoxy-N-[1-[1-(1-pyrrolidinylkarbonyl)-4-piperidinylmethyl]-4-piperidinyl] benzamid;

4-amino-5-chlor-N-[1-(1-dimethylkarbamoyl-4-piperidinylmethyl)-4-piperidin-yl]-2-ethoxybenzamid;

4-amino-5-brom-N-[1-(1-dimethylkarbamoyl-4-piperidinylmethyl)-4-piperidin-yl]-2-methoxybenzamid;

4-amino-5-chlor-N-[1-(1-diethylkarbamoyl-4-piperidinylmethyl)-4-piperidin-yl]-2-ethoxybenzamid;

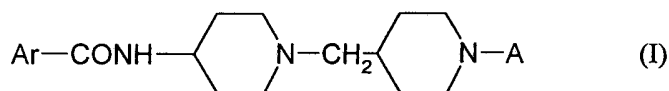
4-amino-5-chlor-N-[1-(1-dimethylkarbamoyl-4-piperidinylmethyl)-4-piperidin-yl]-2-isopropoxybenzamid;

4-amino-5-brom-2-methoxy-N-[1-[1-(1-pyrrolidinylkarbonyl)-4-piperidinylmethyl]-4-piperidinyl]benzamid;

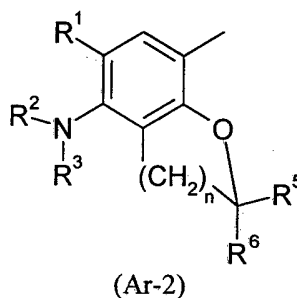
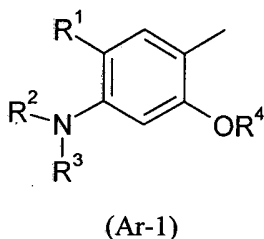
4-amino-5-chlor-N-[1-(1-fenylkarbamoyl-4-piperidinylmethyl)-4-piperidinyl]-2-methoxybenzamid; a

4-amino-5-chlor-2-methoxy-N-[1-[1-(2-oxobutan-3-yl)-4-piperidinylmethyl]-4-piperidin-yl]benzamid.

10. Farmaceutický přípravek, vyznačující se tím, že obsahuje jako aktivní složku sloučeninu nebo její farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou podle kteréhokoli z nároků 1 až 9.
11. Způsob přípravy sloučeniny obecného vzorce I nebo její farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou:



kde Ar je skupina následujícího obecného vzorce Ar-1 nebo Ar-2:



kde R^1 je halogen,

R^2 je vodík nebo nižší alkylová skupina,

R^3 je vodík, nižší alkylová skupina nebo nižší alkanoylová skupina,

R^4 je vodík nebo nižší alkylová skupina,

R^5 a R^6 jsou stejné nebo různé a každá je vodík, nebo nižší alkylová skupina, a

n je 1, 2 nebo 3,

A je skupina následujícího obecného vzorce A-1, A-2 nebo A-3:



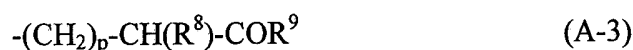
kde Z je $-\text{CO}-$, $-\text{CS}-$ nebo $-\text{SO}_2-$,

Q^1 a Q^2 jsou stejné nebo různé a každá je vodík, nižší alkylová skupina, cykloalkylová skupina, substituovaná nebo nesubstituovaná fenylová skupina, nebo substituovaná nebo nesubstituovaná fenyl-nižší alkylová skupina, nebo mohou být Q^1 a Q^2 spojeny

dohromady spolu s dusíkovým atomem, ke kterému jsou připojeny, za tvorby pyrrolidinového kruhu, piperidinového kruhu, hexahydroazepinového kruhu, morfolinového kruhu, thiomorfolinového kruhu nebo piperazinového kruhu, který má na zbývajících dusíkových atomech volitelně nižší alkylový nebo benzylový substituent;



kde R^7 je vodík, nižší alkylová skupina, nižší alkoxylová skupina, nižší alkoxykarbonylová skupina, nižší alkylová skupina substituovaná hydroxylem, nižší alkoxylovou nebo nižší alkoxykarbonylovou skupinou, nebo substituovaná nebo nesubstituovaná fenylová skupina;



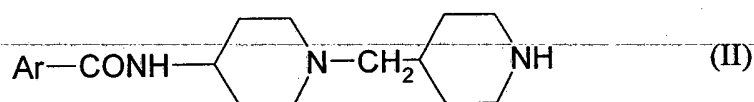
kde p je 0, 1, 2, 3, 4 nebo 5,

R^8 je vodík nebo nižší alkylová skupina, a

R^9 je nižší alkylová skupina nebo nižší alkoxylová skupina,

v y z n a č u j í s e t í m, ž e zahrnuje následující způsoby a), b), c), d), e) nebo f):

a) kdy sloučenina obecného vzorce I je sloučenina obecného vzorce I, kde A je skupina obecného vzorce A-1, připravená reakcí sloučeniny obecného vzorce II:

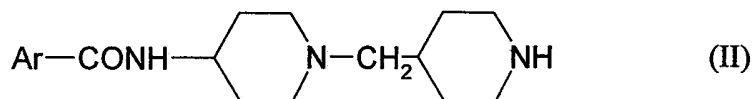


kde Ar je stejná skupina jako ta definovaná výše, se sloučeninou obecného vzorce III:



kde X je halogen, Z, Q^1 a Q^2 jsou stejné skupiny jako ty definované výše;

b) kdy sloučenina obecného vzorce I je sloučenina obecného vzorce I, kde A je skupina obecného vzorce A-1, Q^1 je vodík, a Z je $-\text{CO}-$ nebo $-\text{CS}-$, připravená reakcí sloučeniny obecného vzorce II:

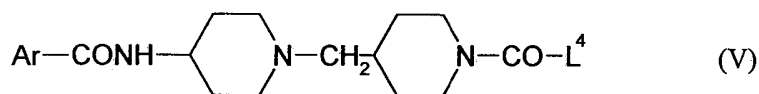


kde Ar je stejná skupina jako ta definovaná výše, se sloučeninou obecného vzorce IVa nebo IVb:



kde Q^{23} je stejný substituent, jako ten definovaný pro výše uvedenou skupinu Q^2 , nebo trimethylsilylová skupina;

c) kdy sloučenina obecného vzorce I je sloučenina obecného vzorce I, kde A je skupina obecného vzorce A-1 a Z je $-\text{CO}-$, připravená reakcí sloučeniny obecného vzorce V:



kde L^4 je odstupující skupina a Ar je stejná skupina jako ta definovaná výše, se sloučeninou obecného vzorce VI:

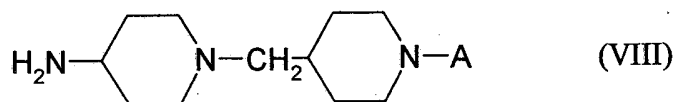


kde Q^1 a Q^2 jsou stejné skupiny jako ty definované výše;

d) reakcí sloučeniny obecného vzorce VII, nebo jejího reaktivního derivátu:

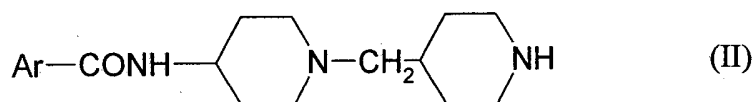


kde Ar je stejná skupina jako ta definovaná výše, se sloučeninou obecného vzorce VIII:



kde A je stejná skupina jako ta definovaná výše;

e) kdy sloučenina obecného vzorce I je sloučenina obecného vzorce I, kde A je skupina obecného vzorce A-2, připravená reakcí sloučeniny obecného vzorce II:

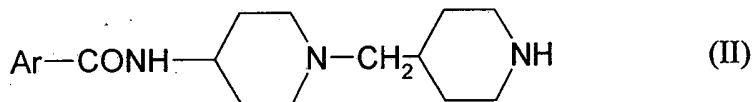


kde Ar je stejná skupina jako ta definovaná výše, se sloučeninou obecného vzorce A-2' nebo jejího reaktivního derivátu:

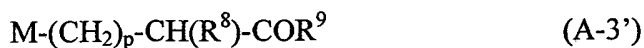


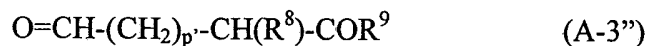
kde R^{72} je stejná jako R^7 , za předpokladu, že když 1) R^{72} je nižší alkylová skupina substituovaná hydroxylovou skupinou, tak se nepoužije reaktivní derivát sloučeniny obecného vzorce A-2', a když 2) R^{72} je nižší alkoxylová skupina, tak se použije halogenid karboxylové kyseliny obecného vzorce A-2'; nebo

f) kdy sloučenina obecného vzorce I je sloučenina obecného vzorce I, kde A je skupina obecného vzorce A-3, připravená reakcí sloučeniny obecného vzorce II:



kde Ar je stejná skupina jako ta definovaná výše, se sloučeninou obecného vzorce A-3' nebo se sloučeninou obecného vzorce A-3'':

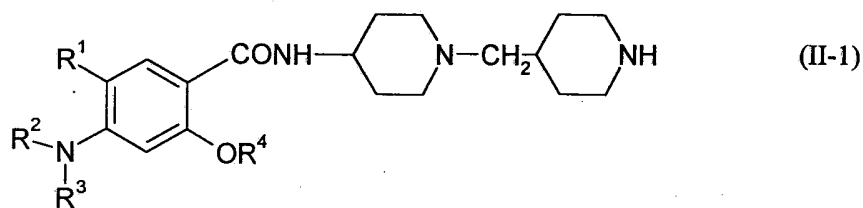




kde M je reaktivní alkoholický esterový zbytek, p' je 1, 2, 3 nebo 4, a R^8 , R^9 a p jsou stejné skupiny jako ty definované výše,

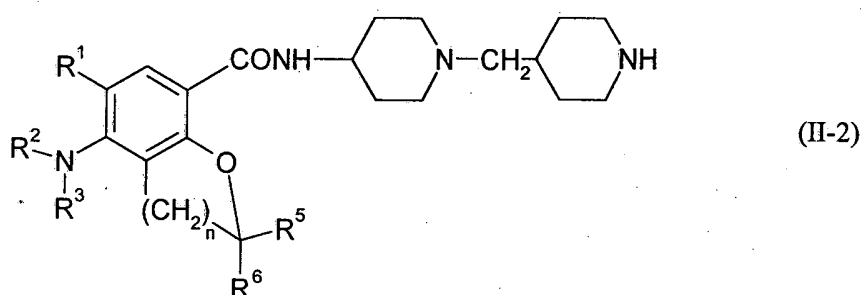
a, pokud je nezbytné, konverzi produktu na farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou.

12. Agonista serotonin 4 receptoru vyznačující se tím, že obsahuje jako aktivní složku sloučeninu nebo její farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou podle kteréhokoli z nároků 1 až 9.
13. Způsob léčení nemocí způsobených nedostatečnou stimulací serotonin 4 receptorů, vyznačující se tím, že zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny nebo její farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou podle kteréhokoli z nároků 1 až 9 pacientovi trpícímu uvedenými nemocemi.
14. Použití sloučeniny nebo její farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou podle kteréhokoli z nároků 1 až 9 při léčbě pacienta trpícího nemocemi způsobenými nedostatečnou stimulací serotonin 4 receptorů.
15. Gastrointestinální prokinetický přípravek vyznačující se tím, že obsahuje jako aktivní složku sloučeninu nebo její farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou podle kteréhokoli z nároků 1 až 9.
16. Způsob léčení poruch gastrointestinální pohyblivosti nebo gastrointestinální dysfunkce vyznačující se tím, že zahrnuje podávání účinného množství sloučeniny nebo její farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou podle kteréhokoli z nároků 1 až 9 pacientovi trpícímu uvedenými nemocemi.
17. Použití sloučeniny nebo její farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinou podle kteréhokoli z nároků 1 až 9 při léčbě pacienta trpícího poruchami gastrointestinální pohyblivosti nebo gastrointestinální dysfunkcí.
18. Sloučenina obecného vzorce II-1 nebo její adiční sůl s kyselinou:



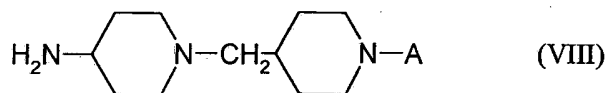
kde R^1 je halogen, R^2 je vodík nebo nižší alkylová skupina, R^3 je vodík, nižší alkylová skupina nebo nižší alkanoylová skupina a R^4 je vodík nebo nižší alkylová skupina.

19. Sloučenina obecného vzorce II-2 nebo její adiční sůl s kyselinou:



kde R^1 je halogen, R^2 je vodík nebo nižší alkylová skupina, R^3 je vodík, nižší alkylová skupina nebo nižší alkanoylová skupina, R^5 a R^6 jsou stejné nebo různé a každá je vodík nebo nižší alkylová skupina, a n je 1, 2 nebo 3.

20. Sloučenina obecného vzorce VIII nebo její farmaceuticky přijatelná adiční sůl s kyselinou:



kde A je skupina následujícího obecného vzorce A-1, A-2 nebo A-3:

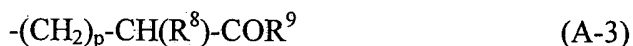


kde Z je $-\text{CO}-$, $-\text{CS}-$ nebo $-\text{SO}_2-$,

Q^1 a Q^2 jsou stejné nebo různé a každá je vodík, nižší alkylová skupina, cykloalkylová skupina, substituovaná nebo nesubstituovaná fenylová skupina, nebo substituovaná nebo nesubstituovaná fenylnižší alkylová skupina, nebo mohou být Q^1 a Q^2 spojeny dohromady spolu s dusíkovým atomem, ke kterému jsou připojeny, za tvorby pyrrolidinového kruhu, piperidinového kruhu, hexahydroazepinového kruhu, morfolinového kruhu, thiomorfolinového kruhu nebo piperazinového kruhu, který má na zbývajících dusíkových atomech volitelně nižší alkylový nebo benzylový substituent;



kde R^7 je vodík, nižší alkylová skupina, nižší alkoxylová skupina, nižší alkoxykarbonylová skupina, nižší alkylová skupina substituovaná hydroxylem, nižší alkoxylovou nebo nižší alkoxykarbonylovou skupinou, nebo substituovaná nebo nesubstituovaná fenylová skupina;



kde p je 0, 1, 2, 3, 4 nebo 5,

R^8 je vodík nebo nižší alkylová skupina, a

R^9 je nižší alkylová skupina nebo nižší alkoxylová skupina.