



Ausschlusspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

203 048

Int.Cl.³

3(51) C 07 D211/58

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

71) AP C 07 D/ 2435 244
71) 307.409;403.603

(22) 27.09.82
(32) 01.10.81;30.07.82

(44) 12.10.83
(33) US;US

71) siehe (73)
72) DAELE, GEORGES VAN;BE;
73) JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., BEERSE, BE
74) IPB (INTERNATIONALES PATENTBUERO BERLIN) 61354/12/37/32 1020 BERLIN WALLSTR. 23/24

54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG NEUER N-(3-HYDROXY-4-PIPERIDINYL)BENZAMIDDERIVATE

57) Die Erfindung betrifft die Herstellung der neuen N-(3-Hydroxy-4-piperidinyl)benzamidderivate, die wegen ihrer pharmakologischen Wirksamkeit in der Medizin als Heilmittel eingesetzt werden können. Ziel der Erfindung war die Bereitstellung neuer wirksamer Pharmaka. Erfindungsaufgabe ist es, Herstellungsverfahren der neuen Verbindungen zu entwickeln. Die neuen Verbindungen entsprechen der allgemeinen Formel, mit der in der Beschreibung angegebenen Bedeutung der Substituenten. Die neuen in 3-Stellung des Piperidinringes substituierten Benzamide können als Stimulatoren der Bewegungsfähigkeit des gastrointestinalen Systems eingesetzt werden. Formel

243524 4 -1-

Berlin, 12. 4. 1983
AP G 07 D/243 524
61 354 12

Verfahren zur Herstellung neuer N-(3-Hydroxy-4-piperidinyl)-
benzamidderivate

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung neuer N-(3-Hydroxy-4-piperidinyl)benzamide, die in der Medizin wegen ihrer Stimulationsfähigkeit des gastrointestinalen Systems als Heilmittel eingesetzt werden können.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Eine Reihe von N-Piperidinylbenzamid, die einen Substituenten in der 1-Position des Piperidinringes tragen, ist beispielsweise in den US-Patenten Nr. 3 647 805, 4 069 331 und 4 138 492 beschrieben worden, wobei den genannten Benzamiden Brauchbarkeit zur Behandlung von Magengeschwüren, psychischen Erkrankungen und Migräne sowie zur Beseitigung von Erbrechen zugeschrieben wurde.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung unterscheiden sich von den bisherigen vergleichbaren Verbindungen durch ihre Substitution in der 3-Position der Piperidinringes sowie durch ihre pharmakologischen Eigenschaften als Stimulatoren der Bewegungsfähigkeit des gastrointestinalen Systems.

12 APR 1983 * 082117

243524 4 - 2 -

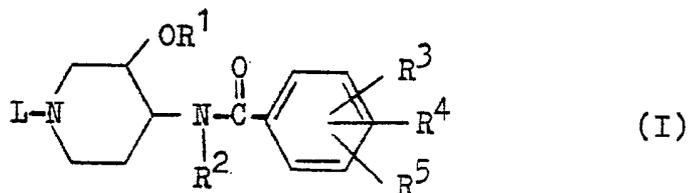
Ziel der Erfindung

Es ist Ziel der Erfindung, neue wirksame Pharmaka zu entwickeln.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, Verfahren zur Herstellung neuer N-(3-Hydroxy-4-piperidiny)benzamid-derivate bereitzustellen.

Die vorliegende Erfindung betrifft die Herstellung neuartiger N-(4-Piperidiny)benzamide der Formel

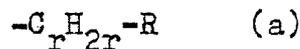


deren pharmazeutisch brauchbare Säureadditionssalze, deren stereochemisch isomere Formen sowie deren pharmazeutisch brauchbare quaternären Ammoniumsalze, wobei

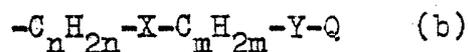
R¹ aus jener Gruppe ausgewählt wird, welche sich aus Wasserstoff, niederem Alkyl, (Ar¹)niederem Alkyl, niederem Alkylkarbonyl, aminoniederem Alkyl sowie mono- und di(niederem Alkyl)aminoniederem Alkyl zusammensetzt,

243524 4 - 3 -

- R² aus jener Gruppe ausgewählt wird, welche sich aus Wasserstoff und niederem Alkyl zusammensetzt,
- R³, R⁴ und R⁵ jeweils unabhängig voneinander aus jener Gruppe ausgewählt werden, welche sich aus Wasserstoff, niederem Alkyl, niederem Alkyloxy, Halogen, Hydroxy, Zyano, Nitro, Amino, mono- und di(niederem Alkyl)Amino, Aminokarbonyl, (Ar¹)karbonylamino, niederem Alkylkarbonylamino, niederem Alkylkarbonyl, niederem Alkylkarbonyloxy, Aminosulfonyl, niederem Alkylsulfinyl, niederem Alkylsulfonyl, niederem Alkylthio und Merkapto zusammensetzt,
- L aus jener Gruppe ausgewählt wird, welche sich zusammensetzt aus Wasserstoff, niederem Alkyloxykarbonyl, di(Ar¹)Zykloalkyl, (Ar¹O)Zykloalkyl, 2,3-Dihydro-1H-indenyl, einem Radikal der Formel



in der r ein Ganzzahliges von 1 bis einschließlich 6 darstellt und R unter Wasserstoff, Zykloalkyl und Ar² ausgewählt wird, sowie einem Radikal der Formel



in der n ein Ganzzahliges von 1 bis einschließlich 4 ist, X für eine Direktbindung aus der Gruppe -CH(OH)- und -NH- steht, m für 0 oder ein Ganzzahliges von 1 bis einschließlich 4 steht, Y für eine Direktbindung aus der Gruppe -O-, -CO-, -S-, -SO₂-, -NHCO-, -CONH-,

243524 4 - 4 -

-CH=CH-, -C(OR⁶)(R⁷)-, -CR⁸(Q)- und -NR⁹- steht, wobei R⁶ Wasserstoff oder niederem Alkyl entspricht, R⁷ Wasserstoff, Zyκλοalkyl, niederem Alkoxy oder niederem Alkyl entspricht, R⁸ Wasserstoff, Ar¹, niederem Alkyl-oxykarbonyl, Zyano, Aminokarbonyl oder mono- oder di(niederem Alkyl)aminokarbonyl entspricht, R⁹ Wasserstoff, niederem Alkyl, Ar¹, (Ar¹)niederem Alkyl, (Ar¹)Karbonyl oder (Ar¹)Sulfonyl entspricht und Q für Wasserstoff, niederem Alkyl, Zyκλοalkyl, Ar¹, (Ar¹)niederem Alkyl, di(Ar¹)Methyl oder tri(Ar¹)Methyl steht,

wobei Ar¹ ein Glied darstellt, welches aus jener Gruppe ausgewählt wird, die sich zusammensetzt aus einer Phenylgruppe, die wahlweise mit bis zu 3 Substituenten substituiert ist, wobei diese Substituenten unabhängig voneinander unter Halogen, Hydroxy, niederem Alkyl, niederem Alkyl-oxy, Aminosulfonyl, niederem Alkylkarbonyl, Nitro, Trifluormethyl, Amino, Aminokarbonyl und Phenylkarbonyl ausgewählt werden; die sich weiter zusammensetzt aus einer wahlweise mit bis zu 3 Halogenatomen substituierten Phenylgruppe sowie einer wahlweise mit Halogen oder niederem Alkyl substituierten Thienylgruppe; und

wobei Ar² aus jener Gruppe ausgewählt wird, die sich zusammensetzt aus Naphthalenyl, Thienyl, Pyridinyl, Pyrazinyl, 1H-Indolyl, 1H-Benzimidazolyl, wahlweise mit 1 oder 2 Halogenatomen substituiertem 2,3-Dihydro-2-oxo-1H-benzimidazolyl, 4,5,6,7-Tetrahydro-1H-benzimidazolyl, Benzdioxolyl, 2,3-Dihydro-1,4-benzdioxinyl, wahlweise mit einem niederen

Alkyl-Radikal substituiertem Imidazolyl, wahlweise mit einem niederen Alkyl-Radikal substituiertem Imidazo-
[1,2-a]pyridinyl, 1,4-Dihydro-2,4-dioxo-quinazolinyl, wahlweise mit einem Aryl-Radikal substituiertem Isoxazolyl, (1H-Imidazolyl)phenyl, wahlweise mit einem niederen Alkyl-oxykarbonyl-Radikal substituiertem Furanyl, 2,2-Di(Ar¹)-1,3-dioxolanyl und 1-(Ar¹)-1,3-Dihydro-1-isobenzofuranyl.

In den vorstehenden Definitionen stellt der Begriff "Halogen" den Sammelnamen für Fluor, Chlor, Brom und Iod dar, mit dem Begriff "niederes Alkyl" werden geradkettige und verzweigte gesättigte Kohlenwasserstoffradikale mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen wie beispielsweise Methyl, Ethyl, 1-Methylethyl, 1,1-Dimethylethyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl und dergleichen umfaßt; der Begriff "Zykloalkyl" bezeichnet zyklische Kohlenwasserstoffradikale wie etwa Zyklopropyl, Zyklobutyl und Zyklopentyl sowie auch Zyklohexylradikale.

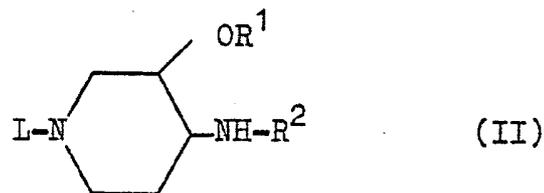
Bevorzugte Verbindungen innerhalb des Geltungsbereiches der vorliegenden Erfindung sind jene Verbindungen, bei denen R³, R⁴ und R⁵ jeweils unabhängig voneinander aus jener Gruppe ausgewählt werden, die sich aus Halogen, Amino, mono- und di(niederen Alkyl)Amino und niederen Alkyloxy zusammensetzt.

Insbesondere bevorzugte Verbindungen sind jene, in denen R³ für Methoxy, R⁴ für Amino oder Methylamino und R⁵ für Chlor steht, wobei R³, R⁴ und R⁵ dem Phenylring in den 2- bzw. 4- und 5-Positionen angelagert sind.

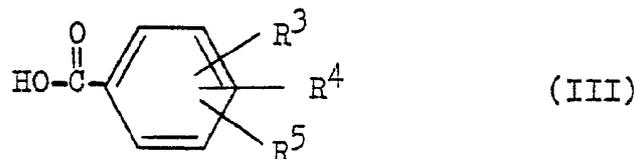
243524 4 - 6 -

Eine speziell bevorzugte Verbindung innerhalb der vorliegenden Erfindung ist cis-4-Amino-5-chlor-N-[1-[3-(4-fluor-phenoxy)propyl]-3-methoxy-4-piperidinyl]-2-methoxybenzamid.

Die Verbindungen der Formel (I) können allgemein durch die Reaktion eines Amins der Formel

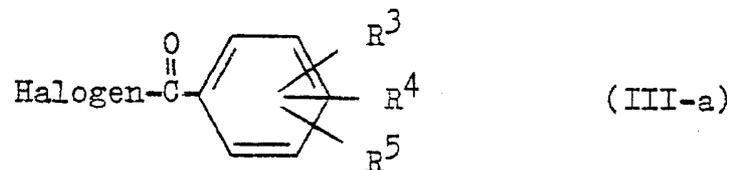


mit einer in geeigneter Weise substituierten Karbonsäure der Formel

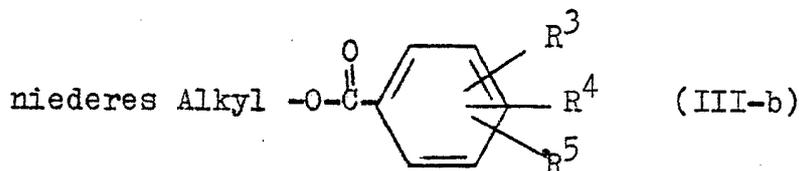


oder eines ihrer funktionellen Abkömmlinge hergestellt werden.

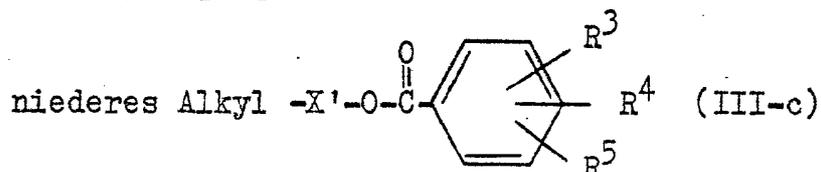
Geeignete funktionelle Derivate sind Azyhalogenide der Formel



Ester der Formel



und Anhydride der Formel



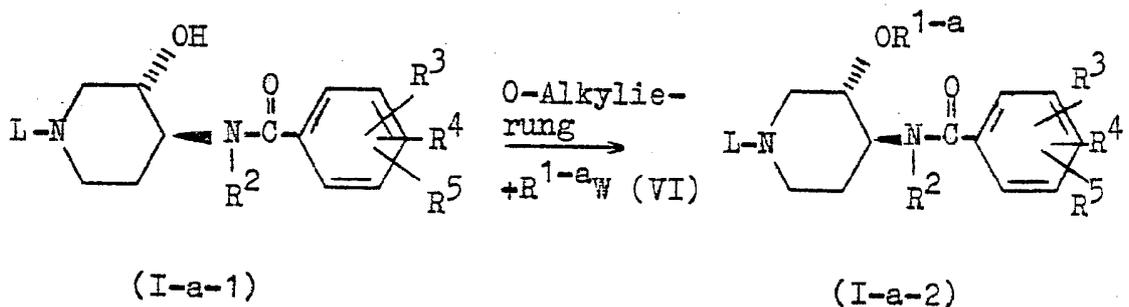
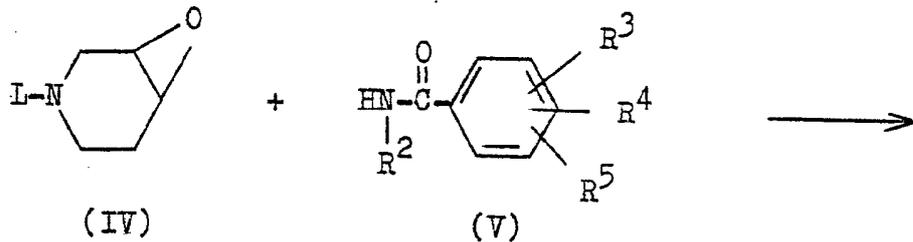
in welcher X' für $>CO$ oder $>SO_2$ steht.

Die Reaktion von (II) und (III), (III-a), (III-b) oder (III-c) kann bequemerweise durch Verrühren und - falls erwünscht - gemeinsames Erwärmen der Reaktionsteilnehmer in Anwesenheit eines geeigneten reaktionslosen Lösungsmittels wie beispielsweise eines halogenierten Kohlenwasserstoffes wie z. B. Dichlormethan und dergleichen durchgeführt werden.

Das Wasser, der Alkohol oder die im Verlaufe der Reaktion freigesetzte Säure wird vorzugsweise unter Anwendung fachgebietsbekannter Vorgehensweisen wie z. B. durch azeotrope Destillation, durch Komplexbildung, durch Salzbildung und ähnliche Methoden von der Reaktionsmischung abgeführt.

Die Verbindungen der Formel (I), in denen R^1 für Wasserstoff steht und in denen die Substituenten in den 3- und

4-Positionen des Piperidinringes die trans-Konfiguration aufweisen und wobei die genannten Verbindungen durch die Formel (I-a-1) repräsentiert werden, können ebenfalls durch Reagieren eines 7-oxo-3-Azabicyclo[4,1,0]-heptans der Formel (IV) mit einem Benzamid der Formel (V) zubereitet werden. Die Verbindungen der Formel (I), in denen die Substituenten in den 3- und 4-Positionen des Piperidinringes die trans-Konfiguration aufweisen und in denen R^1 eine andere Bedeutung als Wasserstoff hat, wobei R^1 durch R^{1-a} und die genannten Verbindungen durch die Formel (I-a-2) repräsentiert werden, können aus den Verbindungen der Formel (I-a-1) hergeleitet werden, indem diese unter Anwendung fachgebietenbekannter O-Alkylierungsverfahren mit (VI) zur Reaktion gebracht werden.



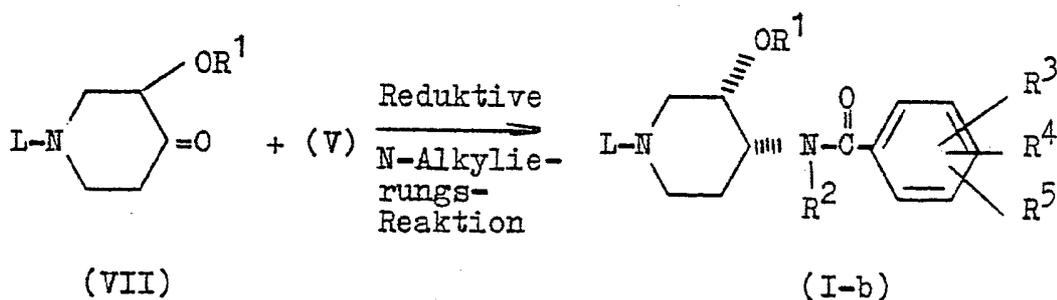
In (VI) steht W für eine reaktive abgehende Gruppe wie etwa ein Halogen und dabei vorzugsweise Chlor, Brom oder Iod, eine Sulfonyloxy-Gruppe wie z. B. Methylsulfonyloxy oder 4-Methylphenylsulfonyloxy oder auch eine niedere Alkylkarbonyloxy-Gruppe wie etwa Azetoxy und dergleichen.

Die Reaktion von (IV) und (V) kann geeigneterweise unter Verrühren und - bei Bedarf - durch gemeinsames Erwärmen der Reaktionsteilnehmer in einem geeigneten reaktionslosen Lösungsmittel wie z. B. etwa einem Alkohol wie beispielsweise Ethanol und dergleichen durchgeführt werden.

Die O-Alkylierung oder O-Azylierung wird passenderweise in einem reaktionslosen organischen Lösungsmittel wie etwa beispielsweise einem aromatischen Kohlenwasserstoff wie z. B. Benzen, Methylbenzen, Dimethylbenzen und dergleichen; einem niederen Alkanol wie z. B. Methanol, Ethanol, 1-Butanol und dergleichen; einem Keton wie z. B. 4-Methyl-2-pentanon und dergleichen; einem Ether wie z. B. 1,4-Dioxan, 1,1'-Oxybisethan und dergleichen; N,N-Dimethylformamid; Nitrobenzen und dergleichen durchgeführt. Das Zusetzen einer geeigneten Base wie etwa beispielsweise eines Alkalimetallkarbonats oder Hydrogenkarbonats oder auch einer organischen Base wie etwa beispielsweise N,N-Diethylethanamin und dergleichen kann vorgenommen werden, um die Säure aufzufangen, wenn sie im Verlauf der Reaktion freigesetzt wird. In bestimmten Fällen ist das Zusetzen eines Iodidsalzes, vorzugsweise eines Alkalimetalliodids, angebracht. Um die Reaktionsgeschwindigkeit zu steigern, können etwas erhöhte Temperaturen angewendet werden.

243524 4 - 10 -

Die Verbindungen der Formel (I), in denen die Substituenten in den 3- und 4-Stellungen des Piperidinringes die cis-Konfiguration aufweisen und die durch die Formel (I-b) dargestellt werden, können ebenfalls durch die reduktive N-Alkylierungs-Reaktion eines Piperidinons der Formel (VII) mit einem Benzamid der Formel (V) hergestellt werden.



Die genannte reduzierende N-Alkylierungs-Reaktion kann bequemerweise durchgeführt werden, indem ein verrührtes und erwärmtes Gemisch der Reaktionsteilnehmer unter Anwendung fachgebietsbekannter katalytischer Hydrierungsverfahren in einem geeigneten reaktionsträgen organischen Lösungsmittel katalytisch hydriert wird. Geeignete Lösungsmittel sind beispielsweise Wasser; niedere Alkanole wie z. B. Methanol, 2-Propanol und dergleichen; zyklische Ether wie z. B. 1,4-Dioxan und dergleichen; halogenierte Kohlenwasserstoffe wie z. B. Trichlormethan und dergleichen; N,N-Dimethylformamid; Dimethylsulfoxid und dergleichen; oder ein Gemisch aus 2 oder mehreren dieser Lösungsmittel. Der Begriff "fachgebietsbekannte katalytische Hydrierungsverfahren" soll zum Ausdruck bringen, daß die Reaktion unter einer Wasserstoffatmosphäre sowie in Anwesenheit eines geeig-

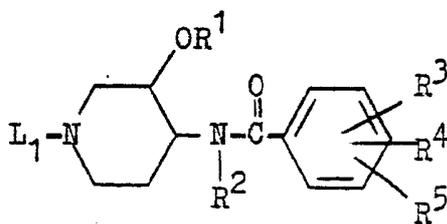
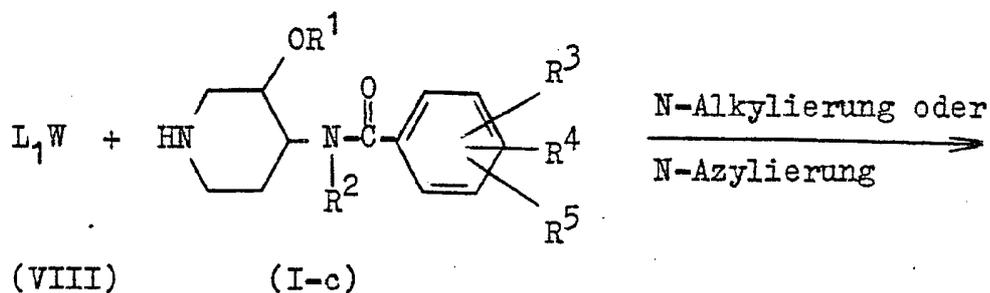
243524 4' - 11 -

neten Katalysators wie beispielsweise etwa Palladium-auf-Holzkohle, Platin-auf-Holzkohle und dergleichen durchgeführt wird. Um die unerwünschte weitere Hydrierung bestimmter funktioneller Gruppen in den Reaktionsteilnehmern und den Reaktionsprodukten zu verhindern, kann es vorteilhaft sein, dem Reaktionsgemisch ein geeignetes Katalysatorgift wie z. B. Thiophen und dergleichen zuzusetzen.

Unter Anwendung fachgebietsbekannter Verfahren zur Transformation funktioneller Gruppen können die Verbindungen der Formel (I) auch untereinander umgewandelt werden.

Die Verbindungen der Formel (I), in denen L für Wasserstoff steht und die durch die Formel (I-c) dargestellt werden, können in die entsprechenden Verbindungen der Formel (I), in denen L nicht für Wasserstoff steht - wobei L durch L_1 und die genannten entsprechenden Verbindungen mit der Formel (I-d) bezeichnet werden - dadurch hergestellt werden, daß die vorgenannten Verbindungen vermittels fachgebietsbekannter N-Alkylierungs- oder N-Azylieungsverfahren mit einem Reagenten der Formel (VIII) zur Reaktion gebracht werden.

243524 4 - 12 -



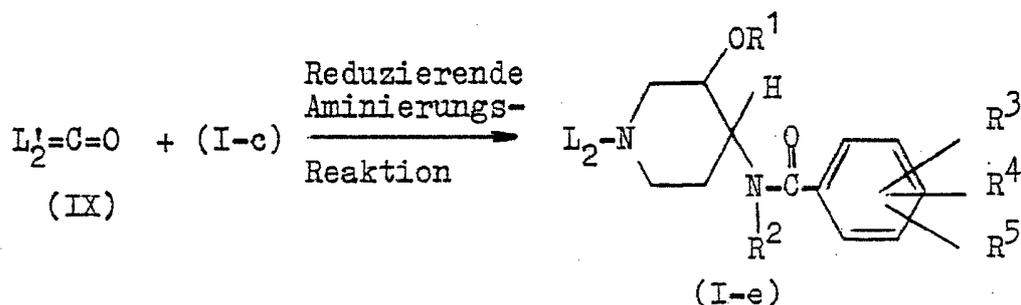
Beim Reagenten der Formel (VIII) hat L_1 die gleiche Bedeutung, wie sie zuvor für L beschrieben worden ist, vorausgesetzt, daß hierbei Wasserstoff nicht einbezogen ist.

In einigen speziellen Fällen kann es von Vorteil sein, den Reagenten der Formel (III) mit einem Vorläufer eines Reagenten der Formel (II) zur Reaktion zu bringen.

Die Verbindungen der Formel (I), in denen L nicht für Wasserstoff oder ein niederes Alkyloxykarbonyl steht - wobei L durch L_2 und die genannten entsprechenden Verbindungen mit der Formel (I-e) bezeichnet werden - können

243524 4 - 13 -

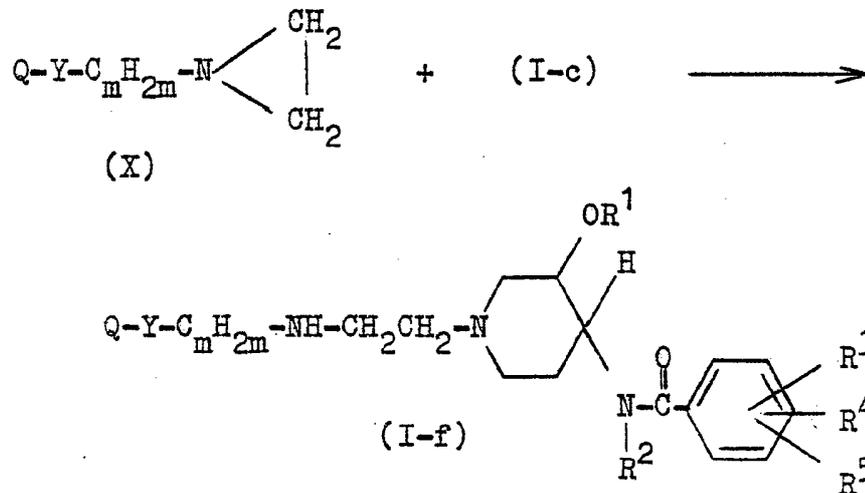
ebenfalls vermittels der reduzierenden Aminations-Reaktion einer geeigneten Carbonylverbindung der Formel $L_2' = C = O$ (IX) hergestellt werden, wobei es sich bei der genannten Verbindung $L_2' = C = O$ um eine Verbindung der Formel L_2-H handelt, bei welcher ein $-CH_2-$ Radikal durch ein Carbonyl-Radikal ersetzt wurde.



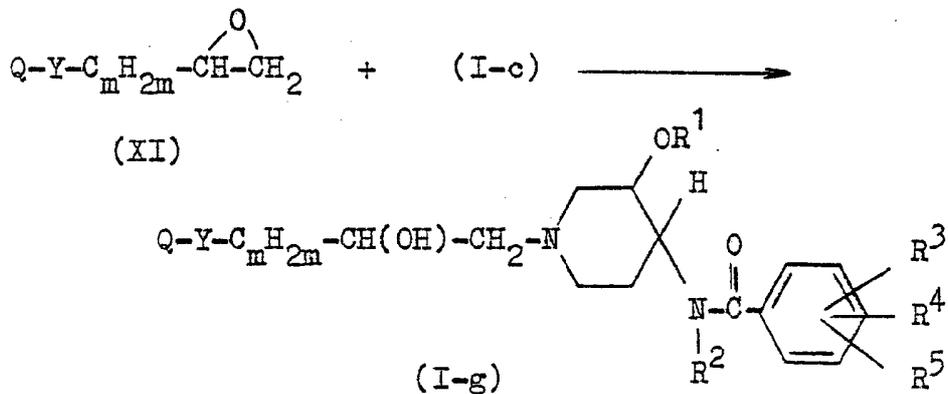
Für den Fall, daß es sich bei L_2 um ein zyκλοalkylniedereres Alkyl-Radikal handelt, können die Verbindungen der Formel (I-e) auch hergestellt werden, indem von einem entsprechenden Reagenten der Formel (IX) ausgegangen wird, in welchem der genannte Ring vollständig oder teilweise ungesättigt vorliegt.

Die Verbindungen der Formel (I), in denen L für ein Radikal der Formel $Q-Y-C_mH_{2m}-NH-CH_2-CH_2-$ steht - diese Verbindungen werden durch die Formel (I-f) gekennzeichnet - können ebenfalls durch Reagieren eines Reagenten der Formel (X) mit einem Piperidin der Formel (I-c) hergestellt werden.

243524 4 - 14 -



Die Verbindungen der Formel (I), in denen L für ein Radikal der Formel $\text{Q-Y-C}_m\text{H}_{2m}\text{-CH(OH)-CH}_2\text{-}$ steht und die durch die Formel (I-g) gekennzeichnet sind, können auch durch Reagieren eines Oxirens der Formel (XI) mit einem Piperidin der Formel (I-c) hergestellt werden.



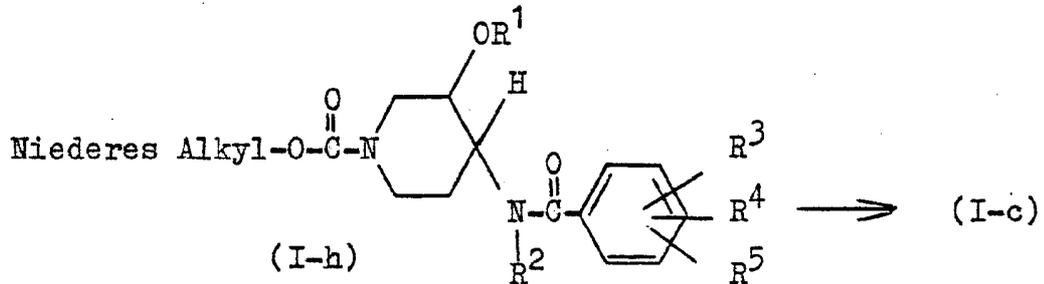
Die Herstellung der Verbindungen der Formel (I-f) und

243524 4 - 15 -

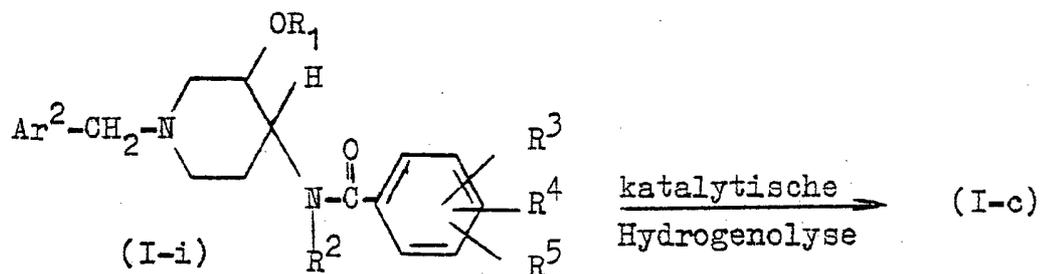
(I-g), ausgehend von (X) und (I-c) bzw. (XI) und (I-c), kann passenderweise in einem geeigneten reaktionslosen organischen Lösungsmittel wie beispielsweise etwa einem Alkohol wie z. B. Methanol, Ethanol, 2-Propanol und dergleichen oder einem aliphatischen oder alizyklischen Keton wie etwa beispielsweise 2-Propanon, 2-Butanon, 4-Methyl-2-pentanon, Zylohexanon und dergleichen durchgeführt werden. Um die Reaktionsgeschwindigkeit zu beschleunigen, kann eine geeignete Base wie etwa beispielsweise ein Alkalimetallkarbonat oder -Hydrogenkarbonat zugesetzt werden. Die Reaktion wird vorzugsweise bei etwas erhöhter Temperatur durchgeführt, in der am meisten bevorzugten Variante erfolgt die Reaktion bei der Rückflusstemperatur des Reaktionsgemisches.

Die Verbindungen der Formel (I), in denen L für ein niederes Alkyloxykarbonyl steht und die durch die Formel (I-h) gekennzeichnet sind, können in die entsprechenden Verbindungen der Formel (I-c) umgewandelt werden, indem die Ausgangsverbindungen (I-h) in einem geeigneten organischen Lösungsmittel wie etwa einem Alkohol wie z. B. 2-Propanol und dergleichen, einem Ether wie z. B. Tetrahydrofuran und dergleichen und in Anwesenheit einer geeigneten Base wie z. B. Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxiden, -karbonaten oder -hydrogenkarbonaten wie z. B. Natriumhydroxid, Kaliumkarbonat, Natriumhydrogenkarbonat und dergleichen verrührt und - wenn erwünscht - erwärmt werden.

243524 4 - 16 -



Die Verbindungen der Formel (I), in denen I einem Ar^2CH_2 -Radikal entspricht und die durch die Formel (I-i) gekennzeichnet sind, können beispielsweise in die Verbindungen der Formel (I-c) umgewandelt werden, indem z. B. unter Ver-
rühren der Ausgangsverbindung (I-i) in einem geeigneten reaktionslosen Lösungsmittel wie etwa Methanol oder einem ähnlichen Lösungsmittel unter Wasserstoffatmosphäre sowie in Anwesenheit eines geeigneten Katalysators wie z. B. Palladium-auf-Holzkohle, Platin-auf-Holzkohle und dergleichen eine katalytische hydrogenolytische Spaltungsreaktion durchgeführt wird. Handelt es sich bei R^1 um ein Aryl-methyl-Radikal, dann kann das genannte Radikal gleichzeitig in das Wasserstoff-Radikal umgewandelt werden.



243524 4 - 17 -

Ebenfalls kann unter Anwendung von fachgebietenbekanntem Verfahren der Transformation von funktionellen Gruppen eine Anzahl der Radikale R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und/oder R^5 ineinander umgewandelt werden. Beispielsweise kann die Nitro-Funktion in eine Amin-Funktion umgewandelt werden, indem durch Verrühren und - wenn erwünscht - Erwärmen der Ausgangs-Nitroverbindung in einem geeigneten Lösungsmittel wie z. B. Methanol und dergleichen in Anwesenheit eines passenden Katalysators wie z. B. Palladium-auf-Holzkohle, Platin-auf-Holzkohle und dergleichen eines der fachgebietenbekanntem Nitro-zu-Amin-Reduktionsverfahren durchgeführt wird. Eine Zyanid-Funktion kann durch Verrühren der Ausgangsverbindung in einem stark sauren Medium wie beispielsweise in konzentrierter Schwefelsäure und dergleichen in eine Aminokarbonyl-Funktion umgewandelt werden. Bei Anwendung fachgebietenbekanntem Alkalien-Hydrolyseverfahren kann eine niedere Alkylkarbonyloxy-Funktion in eine Hydroxy-Funktion umgewandelt werden. Umgekehrt kann die Hydroxy-Funktion in eine niedere Alkylkarbonyloxy-Funktion umgewandelt werden, indem die vorgenannte Funktion mit einem passenden azylierenden Agens wie beispielsweise einem Säureanhydrid und dergleichen verrührt wird.

Aus Formel (I) geht hervor, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen mindestens zwei asymmetrische Kohlenstoffatome in ihrem Aufbau aufweisen, nämlich jene C-Atome, die in den 3- und den 4-Stellungen des Piperidin-Kernes angesiedelt sind; folglich können diese Verbindungen unter verschiedenen stereochemisch isomeren Formen existieren. Die

stereochemisch isomeren Formen von (I) sowie deren pharmazeutisch brauchbare Säurezusatzsalze gelten als in den Geltungsbereich der vorliegenden Erfindung eingeschlossen.

Die diastomeren Razemate von (I), die nach den in C. A., 76, Index Guide, Section IV, S. 85 (1972) beschriebenen Regeln als cis- bzw. trans-Formen bezeichnet werden, können vermittels herkömmlicher Verfahren gewonnen werden. Zu den hierbei vorteilhaft anwendbaren geeigneten Verfahren gehören beispielsweise die selektive Kristallisation sowie die chromatografische Abscheidung wie beispielsweise die Säulenchromatografie.

Da die stereochemische Konfiguration bereits in den Zwischenprodukten (II) festgelegt ist, ist es auch möglich, die cis- und trans-Formen in diesem oder sogar noch in einem früheren Stadium zu separieren, worauf die entsprechenden Formen von (I) daraus in der vorstehend bezeichneten Weise abgeleitet werden können. Die Separation von cis- und trans-Formen derartiger Zwischenprodukte kann vermittels konventioneller Verfahren erfolgen, wie sie bereits weiter oben für die Separation von cis- und trans-Formen der Verbindungen der Formel (I) beschrieben wurden.

Es ist klar, daß die cis- und trans-diaastomeren Razemate des weiteren durch Anwendung der dem Fachmann geläufigen Verfahren in ihre optischen Isomere - cis(+), cis(-), trans(+) und trans(-) - aufgespalten werden können.

Die Verbindungen der Formel (I), welche basische Eigen-

schaften aufweisen, können durch Reaktion mit einer geeigneten Säure in ihre therapeutisch nutzbaren Säurezusatzsalze umgewandelt werden. Zu den hierfür geeigneten Säuren gehören beispielsweise anorganische Säuren wie etwa Halogenwasserstoffsäure wie z. B. Salzsäure, Bromwasserstoffsäure oder Iodwasserstoffsäure; Schwefelsäure, Salpetersäure oder Thiozyansäure; eine Phosphorsäure; und organische Säuren wie etwa Essigsäure, Propionsäure, Hydroxyessigsäure, 2-Hydroxypropionsäure, 2-Oxopropionsäure, Oxalsäure, Propandisäure, 1,4-Butandisäure, (Z)-2-Butendisäure, (E)-2-Butendisäure, 2-Hydroxy-1,4-butandisäure, 2,3-Dihydroxy-1,4-butandisäure, 2-Hydroxy-1,2,3-propantrikarbonsäure, Benzoesäure, 3-Phenyl-2-propensäure, α -Hydroxybenzenessigsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, 4-Methylbenzensulfonsäure, 2-Hydroxybenzoesäure, 4-Amino-2-hydroxybenzoesäure, 2-Phenoxybenzoesäure oder 2-Azetyloxybenzoesäure.

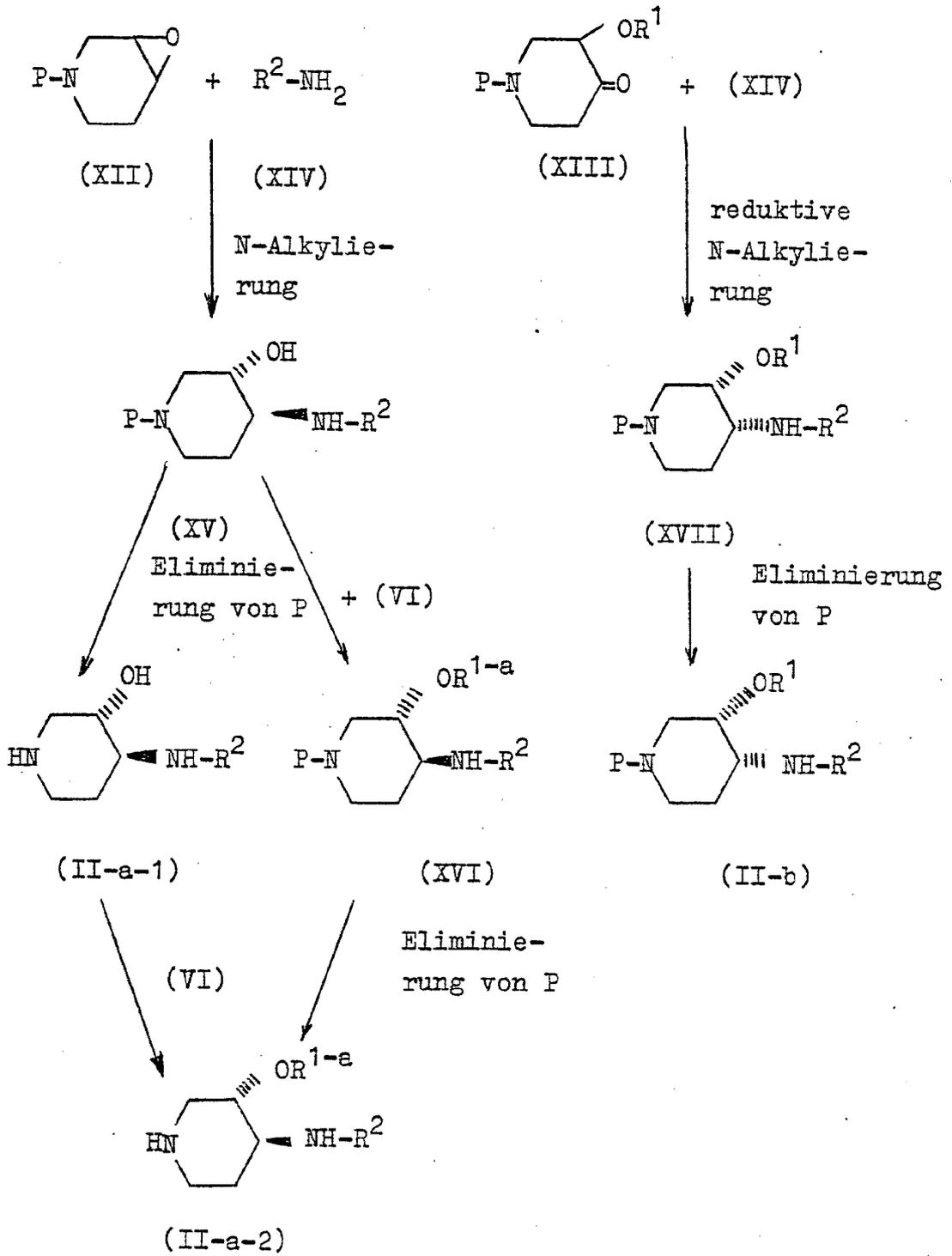
Die Salze ihrerseits werden in der üblichen Weise in die entsprechenden freien Basen umgewandelt, d. h. durch Reaktion mit einer Alkalie wie etwa Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid.

Die Verbindungen der Formel (I) können ohne weiteres in ihre quaternären Ammoniumsalze umgewandelt werden, indem die Verbindungen mit einem passenden quaternierenden Agens zur Reaktion gebracht werden, wobei bedarfsweise im Anschluß daran das Anion der so erhaltenen quaternären Verbindung noch ausgetauscht werden kann.

Bei einer Anzahl der in den vorstehenden Präparationen verwendeten Zwischenprodukte und Ausgangsstoffe handelt es sich um bekannte Verbindungen, andere können nach fachgebietsbekannten Methoden zur Zubereitung ähnlicher Verbindungen hergestellt werden, einige der oben genannten Substanzen indes sind neuartig, weshalb ihre Herstellung im folgenden beschrieben werden soll.

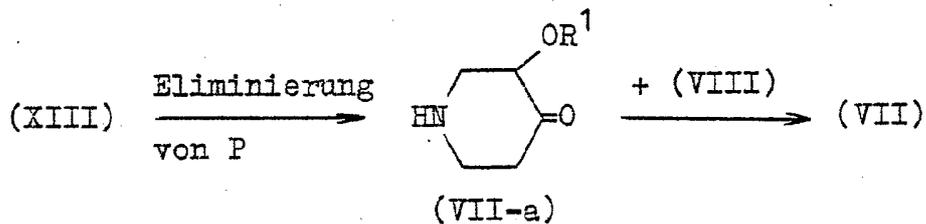
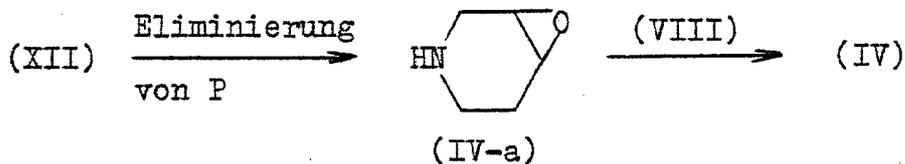
Die Zwischenprodukte der Formel (II) können generell in einer stereospezifischen Weise hergestellt werden, wobei von einem passend substituierten 7-Oxa-3-azabicyclo[4,1,0]-heptan (XII) oder von einem passend substituierten 4-Piperidinon (XIII) in der in Schema 1 gezeigten Weise ausgegangen wird; im genannten Schema repräsentiert P eine geeignete schützende Gruppe wie beispielsweise etwa Phenylmethyl, Ethoxykarbonyl oder ähnliche protektive Gruppen.

Die Zwischenprodukte (II), deren Substituenten in den 3- und 4-Stellungen des Piperidin-Ringes sich in trans-Konfiguration befinden und bei denen R^1 für Wasserstoff steht - (II-a-1) -, können durch Reagieren von (XII) mit einem Reagenten der Formel (XIV) sowie Eliminieren von P der so gewonnenen Verbindung (XV) hergestellt werden. Die Zwischenprodukte (II), deren Substituenten in der 3- und 4-Stellung des Piperidinringes in der trans-Konfiguration vorliegen und bei denen R^1 für R^{1-a} steht (II-a-2), können durch Reagieren von (II-a-1) mit (VI) abgeleitet werden. Die Zwischenverbindungen (II-a-2) können auch dadurch hergestellt werden, daß (XV) mit (VI) zur Reaktion gebracht und daran anschließend von dem auf diese Weise gewonnenen (XVI) P eliminiert wird.



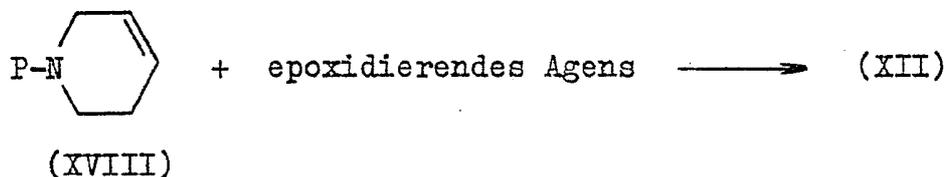
Schema 1

Die Zwischenverbindungen (IV) bzw. (VII) können von (XII) bzw. (XIII) hergeleitet werden, indem P eliminiert wird und indem daran anschließend die so gebildeten Zwischenverbindungen der Formel (IV) bzw. (VII), in denen L für Wasserstoff steht (sie tragen die Bezeichnungen IV-a bzw. VII-a), unter Anwendung fachgebietsbekannter N-Alkylierungs- oder N-Azylierungsverfahren mit (VIII) zur Reaktion gebracht werden.

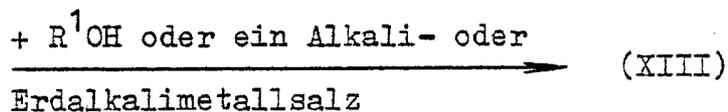
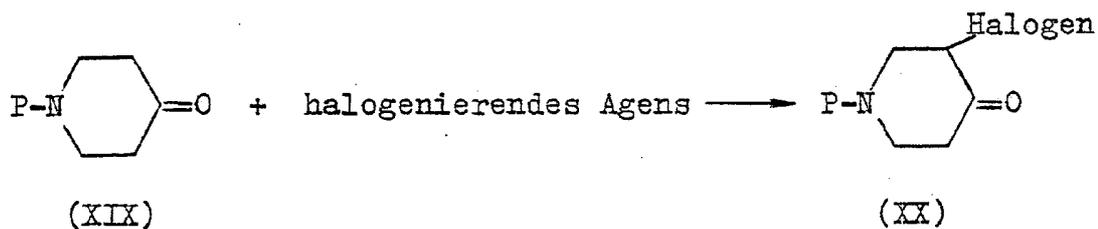


Die in den vorstehenden Reaktionen als Ausgangsstoffe genutzten 7-Oxa-3-azabicyclo[4,1,0]heptane (XII) können durch Oxydieren der entsprechenden 1,2,3,6-Tetrahydropyridine (XIX) mit einem geeigneten epoxidierenden Agens wie etwa beispielsweise Wasserstoffperoxid, 3-Chlorbenzenperoxysäure und dergleichen hergestellt werden.

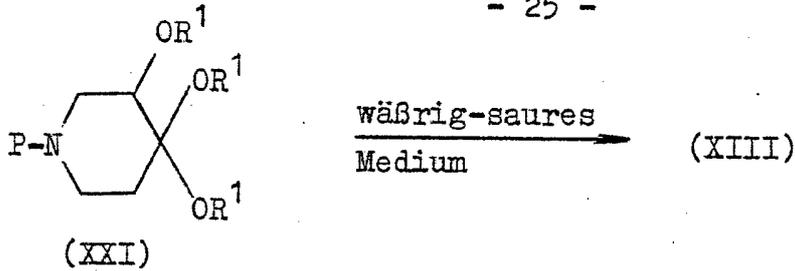
243524 4 - 24 -



Die in den vorstehenden Reaktionen als Ausgangsstoffe genutzten 4-Piperidinone (XIII) können aus einem passend substituierten 4-Piperidinon (XIX) hergeleitet werden, so beispielsweise durch Halogenieren von (XIX) mit einem halogenierenden Agens wie etwa Brom und dergleichen sowie nachfolgendes Reagieren der so gewonnenen Verbindung (XX) mit einem geeigneten Alkohol der Formel $R^1\text{OH}$ oder dessen geeignetem Alkalimetallsalz oder Erdalkalimetallsalz.



Falls ein Piperidin der Formel (XXI) intermediär gebildet wird, kann die genannte Verbindung (XXI) durch Verrühren in wäßrig-sauerem Medium zu (XIII) umgewandelt werden.



Die Zwischenverbindungen der Formel (XXI) können von einem entsprechenden Vinyl ether abgeleitet werden, indem dieser mit einem geeigneten epoxidierenden Agens in einem geeigneten Alkohol zur Reaktion gebracht wird (siehe z. B. Synthetic Communications, 10, (1), 83-87 (1980) und Synthesis, 38-39 (1974)).

Die Verbindungen der Formel (I), deren pharmazeutisch brauchbare Säurezusatzsalze sowie deren stereochemisch isomeren Formen stimulieren bei systemischer Verabreichung an Vertebraten die Bewegungsfähigkeit von deren gastrointestinalem System.

Die stimulierende Wirkung der Zielverbindungen auf die Bewegungsfähigkeit des gastrointestinalen Systems wird durch die in den Tabellen 1 und 2 zusammengestellten Daten nachgewiesen; diese Daten veranschaulichen die Verstärkungen des Meerschweinchen-Ileums (Test A), den Antagonismus von dopamin-induzierten gastrischen Relaxationen (Test B) und die antroduodenale Bewegungsfähigkeit des Hundes (Test C), wie sie durch die Zielverbindungen verursacht wurden.

243524 4 - 26 -

Test A: Durch transmurale Stimulierung des Meerschweinchen-Ileums induzierte Verstärkung von Kontraktionen

Nichtterminale Ileum-Segmente vom Meerschweinchen wurden mit einer Vorlast von 1 g in einem 100-ml-Tyrodbad (37,5 °C) vertikal aufgehängt und mit einem Gemisch von 95 % O₂ und 5 % CO₂ begast. Die Kontraktionen wurden isometrisch gemessen. Die transmurale Reizung wurde vermittels zweier Platinelektroden (0,5 mm Durchmesser) über die gesamte Länge des Ileum-Streifens hinweg angelegt, die Anode wurde durch das Lumen des Ileums hindurchgeführt, die Kathode wurde in eine physiologische Kochsalzlösung eingetaucht.

Das Gewebe wurde mit einzelnen rechtwinkligen Stimulierungen von 1 msec Dauer und submaximaler Intensität bei einer Frequenz von 6 pro min gereizt, von den genannten Stimulierungen ist bekannt, daß sie Azetylcholin von den intramuralen Nervenendigungen freisetzen.

Nach einer Stabilisierungsperiode von 30 min wurde der Badlösung eine Einzeldosis der Testsubstanz zugesetzt, wobei deren Wirkung über weitere 15 min hinweg verfolgt wurde. Die Drogenwirkungen werden als Prozentsatz des anfänglichen Wertes der Kontraktionsfähigkeit dargestellt.

Spalte 1 der Tabelle 1 bezeichnet die geringste wirksame Konzentration der Prüfsubstanz, bei welcher eine signifikante Stimulierung der Azetylcholin-Freisetzung festge-

243524 4 - 27 -

stellt wird.

Bezugnahmen: Arch. Intern. Pharmacodyn. Ther., 204, 37-55
(1973) und Drug Research 24, 1641-1645 (1974).

Test B: Antagonismus der dopamin-induzierten gastrischen
Relaxation

Die Untersuchungen wurden an den Mägen genüchterter Meer-
schweine vorgenommen. Der Oesophagus, die ersten 10 cm des
Duodenums, die vagalen Truncae und die Abdominalachse mit
ihren gastrischen Abzweigungen wurden gemeinsam mit dem
Magen herausgenommen. Der gastrointestinale Inhalt wurde
durch wiederholtes Auswaschen entfernt. In die Abdominal-
achse wurde eine Polyethylenkanüle eingelegt. Nach dem Ab-
binden des Oesophagus wurde der Magen mit 20 ml physiolo-
gischer Kochsalzlösung gefüllt und in 200 ml sauerstoff-
angereicherter (95 % O₂; 5 % CO₂) Krebs-Henseleit-Lösung
aufgehängt, die bei 37 °C gehalten wurde. Eine Glaskanüle
wurde in das Duodenum eingelegt und an eine Ultraschall-
Durchlaufzeitmeßanlage angeschlossen. Die Kanüle wurde
ferner zwecks Gewährleistung eines konstanten hydrostati-
schen Druckes von 6 cm physiologischer Kochsalzlösung im
Magen einer Flasche mit physiologischer Kochsalzlösung an-
geschlossen. Mit diesem System können Veränderungen des
gastrischen Inhaltes kontinuierlich aufgezeichnet werden.
Das Entleeren und Füllen des Magens entspricht jeweils den
Kontraktionen und Relaxationen der Magenwandung.
Über die Abdominalachse wurde Dopamin (50 µg) in Volumina
von 0,1 bis 0,2 ml injiziert. Die hinsichtlich antagonistisi-

scher Wirkungen untersuchten Testsubstanzen wurden der Badlösung in 0,5 ml physiologischer Kochsalzlösung zugesetzt.

Spalte 2 der Tabelle 1 weist die niedrigste wirksame Dosis aus, bei welcher antagonistische Wirkungen beobachtet wurden.

Bezugnahme: Life Sciences, 23, 453-457 (1978).

Test C: Antroduodenale Bewegungsfähigkeit des bei Bewußtsein befindlichen Hundes

Ex vivo wurden Dehnungskraftmeßwandler aufgebaut und kalibriert (siehe beispielsweise "Gastrointestinal Motility in Health and Disease", S. 647-654, herausgegeben von L.L. Duthie, MTP, Lancaster).

Labradorhunden von 25 bis 33 kg Masse wurden unter aseptischen Bedingungen Kraftmeßfühler implantiert. Meßfühler wurden in transversaler Richtung zur serosalen Seite des gastrischen Antrums und des Duodenums eingenäht (4 cm bzw. 8 cm von der gastroduodenalen Verbindung). Die Bleidrähte wurden über einen subkutanen Tunnel an der linken kostalen Flanke durch eine Stichwunde zwischen den Schulterblättern herausgeführt. Vor jedem Experiment wurde das Verbindungsstück mit den Bleidrähten verlötet. Mit den Untersuchungen wurde in der Gineszenz-Phase des interdigestiven Zustandes nach einer 18stündigen Nüchternungsperiode begonnen. Wasser stand ad libitum zur Verfügung. Während der Experimente lagen die Hunde bequem in kleinen Käfigen. Die antroduode-

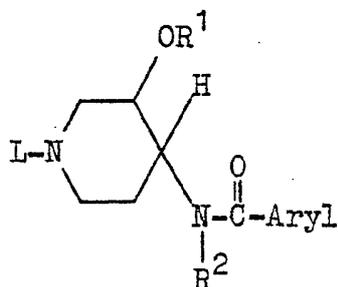
243524 4 - 29 -

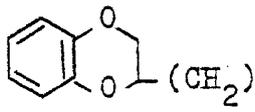
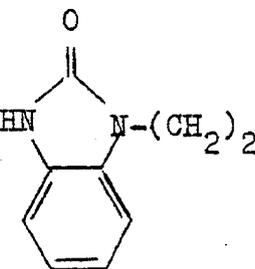
nalen Bewegungsmuster wurden verstärkt (J. S. I., Meßfüh-
lerverstärkung) und auf einem Kohlepapierschreiber
(Schwarzer) aufgezeichnet. Gemessene Parameter: Amplitude
(Kraft) der Kontraktionen in Gramm, Häufigkeit der Kon-
traktionen und Prozentsatz der Koordination, definiert als
relative Anzahl der zum Duodenum weitergegebenen antralen
Wellen. Die Verabreichung der Prüfsubstanzen erfolgte ent-
weder oral oder durch Injektion in eine Brachialvene. Die
Reaktion auf die Verabreichung der Prüfsubstanz wurde über
mindestens 2 h hinweg verfolgt.

Tabelle 2 gibt die minimale wirksame Dosis in mg/kg Körper-
masse an, durch welche die rhythmische Aktivität des Magens
vermehrt und reguliert wird.

Die in den Tabellen 1 und 2 dargestellten Angaben sollen
die Erfindung veranschaulichen und nicht deren Geltungs-
bereich eingrenzen.

Tabelle 1



L	R ¹	R ²	Aryl
C ₆ H ₅ -CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
C ₆ H ₅ -CH ₂	H	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
C ₆ H ₅ -CH=CH-CH ₂	H	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
H	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
(4-F-C ₆ H ₄) ₂ CH(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
4-F-C ₆ H ₄ -CO-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 3-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
C ₆ H ₅ -CH=CH-CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-yl)-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
CH ₂ =CH-CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂

243524 4 - 31 -

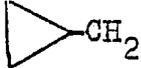
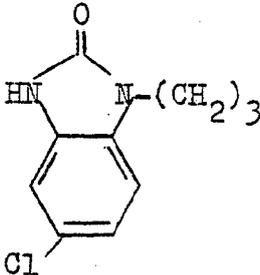
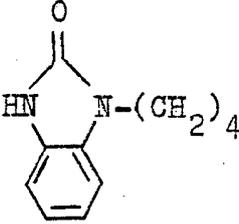
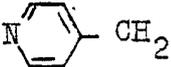
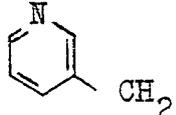
Tabelle 1 (Fortsetzung)

Iso- merie .	Base/ Salz- Form	Spalte 1 niedrigste wirksame Konzentration mg/l	Spalte 2 niedrigste wirksame Konzentration mg/l
cis	Base	0,01	2,5
cis	Base	0,04	2,5
cis	Base	0,04	2,5
cis	Base	0,04	-
cis	HCl	0,01	0,01
cis	HCl	0,0025	≤ 0,16
cis	Base	0,0025	2,5
cis	Base	0,0025	2,5
cis	Base	0,01	1,25
cis	Base	0,04	2,5
cis	Base	0,01	0,63
cis	Base	< 0,01	-
cis	Base	0,0025	2,5

243524 4

- 32 -

Tabelle 1 (Fortsetzung)

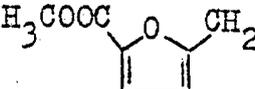
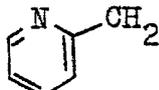
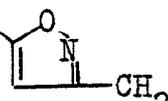
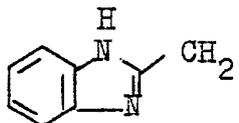
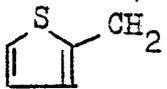
L	R ¹	R ²	Aryl
4-Cl-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
(2,6-Cl ₂ -C ₆ H ₃)NHCOCH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
(2,6-Cl ₂ -C ₆ H ₃)NH-CO(CH ₂) ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
(CH ₃) ₂ CH	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
 -CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
3-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
4-i-C ₃ H ₇ -C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
4-F-C ₆ H ₄ CONHCH ₂ CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
(4-F-C ₆ H ₄) ₂ - 	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂

243524 4 - 33 -

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Iso- merie	Base/ Salz- Form	Spalte 1 niedrigste wirksame Konzentration mg/l	Spalte 2 niedrigste wirksame Konzentration mg/l
cis	Base	0,01	1,25
cis	Base	0,04	-
cis	Base	0,01	0,63
cis	Base	0,16	2,5
cis	(COOH) ₂ H ₂ O	0,00016	0,31
cis	Base	0,00063	-
cis	Base	0,04	≤ 2,5
cis	Base	0,04	≤ 0,63
cis	Base	0,04	2,5
cis	Base	0,04	-
cis	Base	< 0,04	-
cis	Base	0,04	0,63
cis	Base	0,16	2,5
cis	1/2 H ₂ O	< 0,04	-
cis	Base	0,16	-
cis	Base	0,16	-

Tabelle 1 (Fortsetzung)

L	R ¹	R ²	Aryl
	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
4-F-C ₆ H ₄ -COCH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
4-F-C ₆ H ₄ - 	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
4-(H ₂ N-SO ₂)-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
3-(CF ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
3-Cl-C ₆ H ₄ -CH=CH-CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
2,6-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃ -NHCO(CH ₂) ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
C ₂ H ₅	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
C ₆ H ₅ -CH ₂	H	H	2-CH ₃ O, 4-NH(CH ₃), 5-Cl-C ₆ H ₂

243524 4

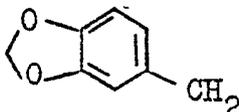
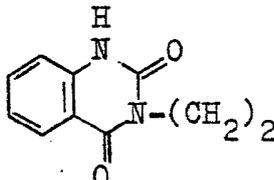
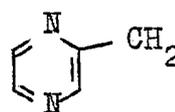
61 354 12

- 35 -

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Iso- merie	Base/ Salz- Form	Spalte 1 niedrigste wirksame Konzentration mg/l	Spalte 2 niedrigste wirksame Konzentration mg/l
cis	Base	0,16	-
cis	Base	0,04	2,5
cis	Base	0,0025	-
cis	Base	0,16	-
cis	Base	0,04	0,63
cis	Base	0,16	-
cis	HCl.H ₂ O	0,16	-
cis	Base	0,16	1,25
cis	H ₂ O	0,16	0,63
cis	Base	0,04	2,5
cis	H ₂ O	0,01	2,5
cis	Base	≤ 0,04	-
cis	H ₂ O	0,01	-
trans	Base	0,16	-

Tabelle 1 (Fortsetzung)

L	R ¹	R ²	Aryl
	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
3-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
C ₆ H ₅ -CH ₂	H	H	2-CH ₃ O, 4-NH(CH ₃) 5-Cl-C ₆ H ₂
(C ₆ H ₅ -C(=O)N(CH ₃) ₂ -CH ₂ -CH(CH ₃))	H	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
(4-F-C ₆ H ₄) ₂ CH-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₄	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
(4-F-2-CH ₃ CO-C ₆ H ₃)-O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
C ₆ H ₅ -O-CH(CH ₃)-CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	H	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
(4-F-C ₆ H ₄) ₂ C(COOC ₂ H ₅)- (CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
(4-F-C ₆ H ₄) ₂ C(CN)-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
4-F-C ₆ H ₄ -SO ₂ -(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
4-F-C ₆ H ₄ -S-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
2,6-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃ -NHCOCH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	C ₂ H ₅	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂

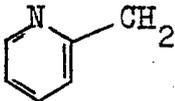
243524 4 - 37 -

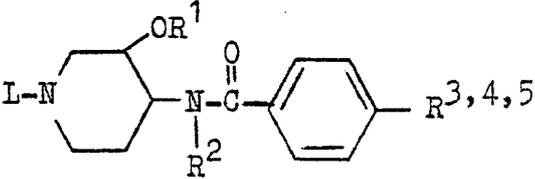
Tabelle 1 (Fortsetzung)

Iso- merie	Base/ Salz- Form	Spalte 1 niedrigste wirksame Konzentration, mg/l	Spalte 2 niedrigste wirksame Konzentration, mg/l
cis	H ₂ O	< 0,04	-
cis	1/2 H ₂ O	< 0,04	-
cis	Base	≤ 0,16	-
cis	Base	0,16	0,63
trans	(COOH) ₂	0,16	-
cis	H ₂ O	0,00016	0,31
cis	Base	0,01	0,63
cis	Base	0,01	0,31
cis	Base	0,0025	2,5
cis	Base	0,04	1,25
cis	H ₂ O	< 0,16	-
cis	H ₂ O	0,00063	1,25
cis	Base	0,0025	≤ 0,63
cis	H ₂ O	0,16	-
cis	H ₂ O	0,04	-
cis	Base	0,00063	-
cis	Base	0,01	0,31
cis	Base	0,04	-
cis	1/2 H ₂ O	0,01	-

243524 4 - 38 -

Tabelle 1 (Fortsetzung)

L	R ¹	R ²	Aryl
	C ₂ H ₅	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
4-F-C ₆ H ₄ -CH=CH-CH ₂ -CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂

L	R ¹	R ²	R ^{3,4,5}
			
(2-Pyridinyl)CH ₂	H	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl
(2,3-Dihydro-1H-inden-2-yl)	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl
(1H-Indol-3-yl)CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl
4-F,2-NO ₂ -C ₆ H ₃ -O(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl
4-F,2-NH ₂ -C ₆ H ₃ -O(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl
4-F-C ₆ H ₄ -O(CH ₂) ₂ CH(CH ₃)	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl
(4,5,6,7-Tetrahydro-1H-benzimidazol-2-yl)CH ₂	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl
4-F-C ₆ H ₄ -O-CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl
(5-Me-1H-Imidazol-4-yl)CH ₂	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl
[4-F,2-(4-F-C ₆ H ₄ CO)C ₆ H ₃]-OCH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl

243524 4 - 39 -

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Iso- merie	Base/ Salz- Form	Spalte 1 niedrigste wirksame Konzentration, mg/l	Spalte 2 niedrigste wirksame Konzentration, mg/l
cis	Base	0,01	-
cis	H ₂ O	0,01	-
cis	Base	0,0025	-
cis	Base	0,16	-
cis	H ₂ O	0,01	≤ 0,63
cis	H ₂ O	0,01	0,31
cis	Base	0,16	-
cis	Base	0,16	0,31
cis	Base	0,16	-
cis	Base	0,16	-
cis	H ₂ O	0,16	-
cis	Base	0,16	-

Tabelle 1 (Fortsetzung)

L	R ¹	R ²	R ^{3,4,5}
4-F-C ₆ H ₄ -O-CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Br
(2-Pyridinyl)CH ₂	COCH ₃	H	2-OMe, 4-NHAc, 5-Cl
(2-Pyridinyl)CH ₂	COCH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl
(4-F-C ₆ H ₄)OCH ₂ CH(OH)CH ₂	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl
C ₆ H ₅ -NH-CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl
4-F, 2-NH ₂ CO-C ₆ H ₃ O(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl
(C ₆ H ₅) ₂ C(CONMe ₂)CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl
C ₆ H ₅ CH ₂ N(Me)CH ₂ CH(OH)CH ₂	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl
(4-F-C ₆ H ₄)CH(2-Thienyl)(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl
2-COCH ₃ -C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl
2-COCH ₃ -C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl
2-OH, 4-F-C ₆ H ₃ CO(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl
Et ₂ N-CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl
4-F-C ₆ H ₄ -(CH ₂) ₄	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl
CH ₃ CO(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl
(4-F-C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	H, H, H
H	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-CONH ₂
4-Cl, 2-Me-C ₆ H ₃ O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl
3-CF ₃ -C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl
4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl
4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl
4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl
4-NH ₂ -C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl
4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₅	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl
(C ₆ H ₅) ₂ N-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl
(4-F-C ₆ H ₄)O(CH ₂) ₆	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl
C ₆ H ₅ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl
(4-F-C ₆ H ₄) ₂ CH-O-CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl
4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-OMe, 4-NHAc, 5-Cl
(C ₆ H ₅) ₂ N-CO-CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl

243524 4 - 41 -

Tabelle 1 (Fortsetzung)

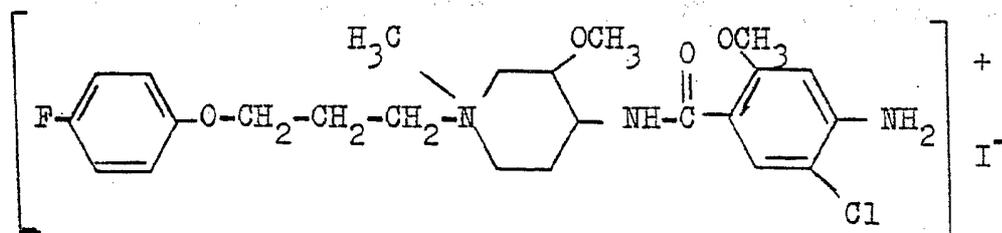
Iso- merie	Base/ Salz- Form	Spalte 1 niedrigste wirksame Konzentration, mg/l	Spalte 2 niedrigste wirksame Konzentration, mg/l
cis	H ₂ O	0,01	-
cis	Base	0,16	-
cis	Base	0,16	0,63
cis	Base	0,01	-
cis	H ₂ O	0,00063	-
cis	Base	0,00016	-
cis	H ₂ O	0,16	-
cis	(COOH) ₂	0,16	-
	H ₂ O		
cis	H ₂ O	0,01	0,16
cis	H ₂ O	0,01	-
cis	H ₂ O	0,16	-
cis	Hcl	0,00063	-
cis	2H ₂ O	0,16	0,63
cis	H ₂ O	0,01	-
cis	H ₂ O	0,01	-
trans	Base	0,16	-
cis	1/2 H ₂ O	0,16	-
cis	H ₂ O	0,16	-
cis	Base	0,16	-
cis+	Base	0,01	0,63
cis-	Base	0,04	0,63
cis	Base	0,01	<0,63
cis	Base	0,00063	-
cis	H ₂ O	0,01	0,31
cis	H ₂ O	0,16	0,16
cis	H ₂ O	0,00063	0,16
cis	HCl	0,01	0,63
cis	H ₂ O	0,01	0,16
cis	Base	0,16	-
cis	H ₂ O	0,16	-

243524 4 - 42 -

Tabelle 1 (Fortsetzung)

L	R ¹	R ²	R ^{3,4,5}
$(4\text{-F-C}_6\text{H}_4)_2 \left\langle \begin{array}{l} \text{O} \\ \text{O} \end{array} \right\rangle \text{CH}_2$	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl
4-F,2-NH ₂ -C ₆ H ₃ -O- 	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl
MeO-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl
4-F-C ₆ H ₄ -O-CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl
(C ₆ H ₅) ₂ CH-CO-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl
[1-(4-F-C ₆ H ₄)-1,3-Dihydro-1-isobenzofuranyl]-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl
4-F-C ₆ H ₄ -C(OMe) ₂ -CH(OH)CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl
4-F-C ₆ H ₄ -CO-CH(OH)CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl
 -O-CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl

Verbindung

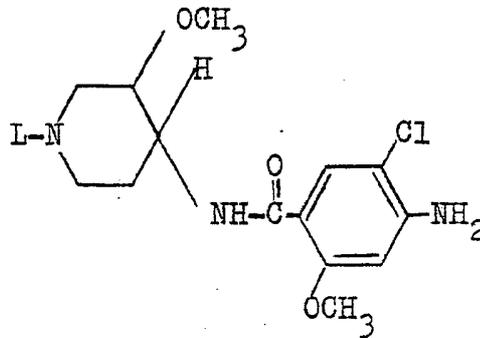


243524 4 - 43 -

Tabelle 1 (Fortsetzung)

Iso- merie	Base/ Salz- Form	Spalte 1: niedrigste wirksame Konzentration, mg/l	Spalte 2 niedrigste wirksame Konzentration, mg/l
cis	Base	0,16	≤ 0,63
cis	Base	0,01	0,63
cis	Base	0,01	-
cis	Base	0,016	0,16
cis	Base	0,16	-
cis	Base	0,01	-
cis	Base	0,00063	-
cis	Base	0,00063	-
cis	Base	0,01	-
Verbindung			
cis	1/2 H ₂ O	0,0025	-

243524 4 - 44 -

Tabelle 2

L	Iso- merie	Base/ Salz- Form	Minimale wirksame Dosis in mg/kg Körpermasse, verabreicht	
			oral	intravenös
	cis	Base	≤ 0,31	≤ 0,08
4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	cis	H ₂ O	≤ 0,31	≤ 0,08

243524 4 - 45 -

Angesichts ihrer Aktivität bei der Stimulierung der Bewegungsfähigkeit des gastrointestinalen Systems eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Normalisierung oder Verbesserung der gastrischen und intestinalen Entleerung bei Lebewesen, die unter verminderter Peristaltik des Magens und/oder des kleinen und/oder des großen Intestinums leiden.

Angesichts ihrer nützlichen Wirkung bei der Stimulierung der Bewegungsfähigkeit des gastrointestinalen Systems können die erfindungsgemäßen Verbindungen zum Zwecke der Verabreichung in verschiedene pharmazeutische Formen gebracht werden. Zur Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen wird eine wirksame Menge der einzelnen Verbindung bzw. der Verbindungen in Basenform oder in Form eines Säurezusatzsalzes als aktive Bestandteile mit einem pharmazeutisch brauchbaren Trägerstoff innig vermischt, wobei der Trägerstoff in Abhängigkeit von der für die Verabreichung erwünschten Variante eine Vielzahl von Formen annehmen kann; als wirksame Menge gilt hierbei jene Menge, die in der Lage ist, die Bewegungsfähigkeit des gastrointestinalen Systems anzuregen.

Als wünschenswert gilt bei diesen pharmazeutischen Zusammensetzungen eine einheitliche Dosierungsform, welche vorzugsweise für eine orale oder rektale Verabreichung oder für eine parenterale Injektion geeignet ist. Beispielsweise können bei der Herstellung der Zusammensetzungen in oraler Dosierungsform jedwede der üblichen pharmazeutischen Medien

243524 4 - 46 -

verwendet werden, so beispielsweise Wasser, Glykole, Öle, Alkohole und dergleichen; des weiteren Suspensionen, Sirupe, Elixiere und Lösungen im Falle von flüssig zu verabreichenden Präparationen; im Falle von Pulvern, Pillen, Kapseln und Tabletten können feste Trägerstoffe wie etwa Stärkemittel, Zucker, Kaolin, Schälzmittel, Bindestoffe, Zerfallsstoffe und dergleichen Verwendung finden.

Auf Grund ihrer einfachen Verabreichung stellen Tabletten und Kapseln die vorteilhafteste orale Form der Dosierungseinheit dar; hierbei werden naturgemäß feste pharmazeutische Trägerstoffe eingesetzt. Für parenteral zu verabreichende Zusammensetzungen wird der Trägerstoff gewöhnlich keimfreies Wasser sein, und dies zumindest zu einem großen Teil, wengleich auch andere Zusammensetzungen hergestellt werden können, in denen der Trägerstoff physiologische Kochsalzlösung, Glukoselösung oder ein Gemisch aus physiologischer Kochsalzlösung und Glukoselösung enthält. Des weiteren können injizierbare Suspensionen hergestellt werden, bei denen geeignete flüssige Trägerstoffe, Suspensionsmittel und dergleichen Verwendung finden können. Für die Zubereitung von wäßrigen Zusammensetzungen sind Säurezusatzsalze von (I) infolge ihrer gesteigerten Wasserlöslichkeit der entsprechenden Basenform selbstverständlich überlegen.

Im Interesse einer einfachen Verabreichung bei gleichmäßiger Dosierung ist es besonders vorteilhaft, die vorerwähnten pharmazeutischen Zusammensetzungen in Form von Dosierungseinheiten herzustellen. Der Begriff Dosierungseinheitsform, wie er in der vorliegenden Anmeldung sowie den

243524 4 - 47 -

Ansprüchen verwendet wird, bezieht sich auf physikalisch eigenständige, als einheitliche Dosierungen geeignete Einheiten, wobei jede Einheit eine zur Erlangung des gewünschten therapeutischen Effektes berechnete vorausbestimmte Menge an aktivem Bestandteil in Verbindung mit dem erforderlichen pharmazeutischen Trägerstoff enthält.

Beispiele für derartige Dosierungseinheitsformen sind Tabletten (einschließlich mit Kern versehener oder ummantelter Tabletten), Kapseln, Pillen, Pulverpackungen, Oblaten, injizierbare Lösungen oder Suspensionen, Teelöffeldosierungen, Eßlöffeldosierungen und dergleichen sowie deren getrennte Vielfache.

Die Menge an wirksamem Bestandteil pro Dosierungseinheit wird zwischen etwa 0,25 mg und etwa 100 mg liegen, vorzugsweise liegt sie zwischen etwa 1 mg und etwa 50 mg.

Die nachstehenden Formulierungen exemplifizieren Zusammensetzungen, wie sie für die Anregung der Bewegungsfähigkeit des gastrointestinalen Systems in einer Dosierungseinheitsform typisch sind, die sich für eine erfindungsgemäße systemische Verabreichung an tierische und menschliche Lebewesen eignet.

Orale Tropfen: Die folgende Rezeptur liefert 50 Liter einer Oraltropfenlösung, welche 10 mg cis-4-Amino-5-chlor-N-[1-[3-(4-fluorphenoxy)propyl]-3-methoxy-4-piperidinyl]-2-methoxy-benzamid als aktiven Bestandteil (A.I.) pro ml enthält.

243524 4 - 48 -

A.I.	500 g
2-Hydroxypropionsäure	0,5 l
Natriumsaccharin	1750 g
Kakao-Aromastoff	2,5 l
Gereinigtes Wasser	2,5 l
Polyethylenglykol q.s. ad	50 l

Der wirksame Bestandteil wurde bei 60 bis 80 °C in der 2-Hydroxypropionsäure und 1,5 l des Polyethylenglykols aufgelöst. Nach dem Abkühlen auf 30 bis 40 °C wurden 35 l Polyethylenglykol zugesetzt, und die Mischung wurde sorgfältig verrührt. Nunmehr wurde eine Lösung des Natriumsaccharins in 2,5 l gereinigten Wassers zugesetzt, wie auch unter Verrühren der Kakao-Aromastoff und die Volumenbilanzmenge Polyethylenglykol beigegeben wurde. Die so entstandene Lösung wurde in geeignete Behälter abgefüllt.

Injizierbare Lösung: Die folgende Rezeptur liefert 20 l einer parenteral einzusetzenden Lösung, welche als wirksamen Bestandteil 2 mg cis-4-Amino-5-chlor-N-[1-[3-(4-fluorphenoxy)-propyl]-3-methoxy-4-piperidinyl]-2-methoxybenzamid pro ml enthält.

A.I.	40 g
2,3-Dihydroxybutandisäure	20 g
Methyl-4-hydroxybenzoat	36 g
Propyl-4-hydroxybenzoat	4 g
Wasser zur Injektion q.s. ad	20 l

243524 4 - 49 -

Die Methyl- und Propyl-4-hydroxybenzoate wurden in etwa 10 l kochenden Injektionswassers aufgelöst. Nach dem Abkühlen auf etwa 50 °C wurden unter Umrühren die 2,3-Dihydroxybutandisäure und daran anschließend der aktive Bestandteil zugesetzt. Die Lösung wurde auf Zimmertemperatur abgekühlt und mit Injektionswasser q.s. ad volume ergänzt. Die Lösung wurde durch Filtration (U. S. P. XVII, S. 811) sterilisiert und in sterile Behälter gefüllt.

Orale Lösung: Die folgende Rezeptur liefert 20 Liter einer oral zu verabreichenden Lösung, welche pro Teelöffel (5 ml) 5 mg cis-4-Amino-5-chlor-N-[1-3-(4-fluorphenoxy)-propyl]-3-methoxy-4-piperidiny]-2-methoxybenzamid als aktiven Bestandteil enthält.

A.I.	20 g
2,3-Dihydroxybutandisäure	10 g
Natriumsaccharin	40 g
1,2,3-Propantriol	12 l
70 %ige Sorbitollösung	3 l
Methyl-4-hydroxybenzoat	9 g
Propyl-4-hydroxybenzoat	1 g
Himbeeressenz	2 ml
Stachelbeeressenz	2 ml
Gereinigtes Wasser q.s. ad	20 l

Die Methyl- und Propyl-4-hydroxybenzoate wurden in 4 l kochenden gereinigten Wassers aufgelöst. In 3 l dieser Lösung wurde zunächst die 2,3-Dihydroxybutandisäure und danach der aktive Bestandteil aufgelöst. Die auf diese

243524 4

61 354 12

- 50 -

Weise erhaltene Lösung wurde mit dem verbliebenen Teil der vorangegangenen Lösung vereint, sodann wurden das 1,2,3-Propantriol und die Sorbitollösung zugesetzt. Das Natriumsaccharin wurde in 0,5 l Wasser aufgelöst und mit den Himbeer- sowie Stachelbeeressenzen versetzt. Die so erhaltene Lösung wurde mit der vorgenannten Lösung vereint. Wasser wurde q.s. ad volume zugesetzt, und die so entstandene Lösung wurde in geeignete Behälter abgefüllt.

Filmmantelte Tabletten: 10 000 komprimierte Tabletten, jede mit einem Gehalt von 10 mg cis-4-Amino-5-chlor-N-[1-[3-(4-fluorphenoxy)propyl]-3-methoxy-4-piperidinyl]-2-methoxybenzamid als dem aktiven Bestandteil, wurden aus der folgenden Rezeptur hergestellt:

Tablettenkern:

A.I.	100 g
Laktose	570 g
Stärke	200 g
Polyvinylpyrrolidon (Kollidon K90)	10 g
Mikrokristalline Zellulose (Avicel)	100 g
Natriumdodezylsulfat	5 g
Hydriertes Pflanzenöl (Sterotex)	15 g

243524 4 - 51 -

Ummantelung:

Methylzellulose (Methocel 60 HG)	10 g
Ethylzellulose (Ethocel 22 cps)	5 g
1,2,3-Propantriol	2,5 ml
Polyethylenglykol 6000	10 g
Konzentrierte Farbsuspension (Opaspray K-1-2109)	30 ml
Polyvinylpyrrolidon (Povidon)	5 g
Magnesiumoktadekanoat	2,5 g

Herstellung des Tablettenkernes:

Ein Gemisch aus dem aktiven Bestandteil (A.I.), der Laktose und der Stärke wurde innig miteinander verarbeitet und daran anschließend mit einer Lösung des Natriumdodezylsulfates und des Polyvinylpyrrolidons in etwa 200 ml Wasser befeuchtet. Das angefeuchtete Pulver wurde abgesiebt, getrocknet und erneut abgesiebt. Sodann wurden die mikrokristalline Zellulose und das hydrierte Pflanzenöl hinzugegeben. Das Ganze wurde gut vermischt und zu Tabletten gepreßt.

Ummantelung:

Einer Lösung der Methylzellulose in 75 ml denaturiertem Ethanol wurde eine Lösung der Ethylzellulose in 150 ml Dichlormethan zugesetzt. Sodann wurden 75 ml Dichlormethan und das 1,2,3-Propantriol hinzugegeben. Das Polyethylenglykol wurde geschmolzen und in 75 ml Dichlormethan aufgelöst. Die letztgenannte Lösung wurde der erstgenann-

ten zugesetzt, und dann wurden das Magnesiumoktadekanoat, das Polyvinylpyrrolidon und die konzentrierte Farbsuspension hinzugegeben, worauf das Ganze homogenisiert wurde.

Die Tablettenkerne wurden mit dem auf diese Weise gewonnenen Gemisch in einer Ummantelungsanlage ummantelt.

Suppositorien: Hundert Suppositorien, jedes mit einem Gehalt von 30 mg cis-4-Amino-5-chlor-N-[1-β-(4-fluor-phenoxy)propyl]-3-methoxy-4-piperidinyl]-2-methoxybenzamid als dem aktiven Bestandteil wurden aus den nachstehenden Rezepturen hergestellt:

A.I.	3 g
2,3-Dihydroxybutandisäure	3 g
Polyethylenglykol 400	25 ml
Oberflächenaktive Substanz (Span)	12 g
Triglyzeride (Witepsol 555) q.s. ad	300 g

Der aktive Bestandteil wurde in einer Lösung der 2,3-Dihydroxybutandisäure in Polyethylenglykol 400 aufgelöst. Der oberflächenaktive Stoff und die Triglyzeride wurden zusammengesmolzen. Das letztgenannte Gemisch wurde mit der vorgenannten Lösung innig vermischt. Die so gewonnene Mischung wurde bei einer Temperatur von 37 bis 38 °C zwecks Bildung der Suppositorien in Formen gegossen.

Angesichts der Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen bei der Anregung der Bewegungsfähigkeit des gastrointestinalen Systems liegt auf der Hand, daß die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Stimulierung der Bewe-

gungsfähigkeit des gastrointestinalen Systems bei Vertebraten vermittelt, bestehend aus der systemischen Verabreichung einer wirksamen Menge von zumindest einer Verbindung der Formel (I) oder eines ihrer Säurezusatzsalze oder einer ihrer stereochemisch isomeren Formen unter Beimischung eines pharmazeutischen Trägerstoffes, wobei die genannte Menge die Bewegungsfähigkeit des gastrointestinalen Systems wirksam anregt.

Auf Grund ihrer die Bewegungsfähigkeit des gastrointestinalen Systems stimulierenden Wirkung können die erfindungsgemäßen Verbindungen bei jenen diagnostischen und therapeutischen Indikationen von Nutzen sein, bei denen Modifikationen der gastrointestinalen Bewegungsfähigkeit gefordert sind, so beispielsweise im Sinne einer verbesserten Peristaltik des Oesophagus, des Magens, des kleinen und großen Intestinums und im Sinne der Normalisierung des Schließmuskeltonus in diesem System, ohne daß es dabei zu Auswirkungen auf das systemische autonome System kommt. Anschauliche Beispiele hierfür sind die verbesserte gastrische Entleerung und die verlängerte intestinale Durchgangszeit.

Die folgenden Ausführungsbeispiele sollen den Geltungsbereich der vorliegenden Erfindung veranschaulichen, aber nicht einschränken. Sofern nicht anders angegeben, handelt es sich bei allen hier angeführten Mengenanteilen um Masseanteile.

243524 4 - 54 -

AusführungsbeispieleA) Zubereitung von ZwischenverbindungenAusführungsbeispiel I

Einem verrührten und gekühlten (2-Propanon/CO₂-Bad)-Grignard-Komplex, der zuvor ausgehend von 254,1 Teilen 3-Brom-1-propen, 54,7 Teilen Magnesium und 1540 Teilen wasserfreiem 1,1'-Oxybisethan hergestellt worden war, wurde über eine einstündige Zeitspanne hinweg tropfenweise eine Lösung von 330 Teilen Zyklopropyl(4-fluorphenyl)methanon in 280 Teilen wasserfreiem 1,1'-Oxybisethan bei einer Temperatur von unter -5 °C zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde zum Erreichen von Zimmertemperatur aufgestellt, das Verrühren wurde bei Zimmertemperatur über Nacht fortgesetzt. Die Mischung wurde auf 0 °C gekühlt und mit 350 Teilen einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung zerlegt. Das 1,1'-Oxybisethan wurde dekantiert, und die Rückstandssalze wurden zweimal in 140 Teilen 1,1'-Oxybisethan suspendiert. Die letztgenannten Suspensionen wurden dekantiert, und die zusammengelegten 1,1'-Oxybisethan-Phasen wurden mit 500 Teilen Wasser gewaschen.

Die organische Phase wurde getrocknet, gefiltert und evaporiert. Vom Rückstand wurde der Vorlauf vermittels "Drehbanddestillation" abdestilliert. Der Destillationsrückstand erbrachte 255,7 Teile (62 %) α -Zyklopropyl-4-fluor- α -(2-propenyl)benzenmethanol (Zwischenverbindung 1).

Nach dem gleichen Grignard-Verfahren sowie ausgehend von

243524 4 - 55 -

den entsprechenden Ketonen oder Aldehyden wurden des weiteren hergestellt:

4-Fluor- α -(2-propenyl)benzenmethanol; Siedepunkt 75 bis 80 °C bei 1 mm Druck (Zwischenverbindung 2); und

4-Fluor- α -methyl- α -(2-propenyl)benzenmethanol (Zwischenprodukt 3).

Ausführungsbeispiel II

30 Teile einer 50 %igen Natriumhydrid-Dispersion wurden zweimal in Petroleumether suspendiert und jeweils dekantiert. Dem Rückstand wurden 432 Teile N,N-Dimethylformamid zugesetzt. Sodann wurde unter Einleiten von Stickstoffgas bei 50 °C tropfenweise eine Lösung von 123,6 Teilen α -Zyklopropyl-4-fluor- α -(2-propenyl)benzenmethanol in 216 Teilen N,N-Dimethylformamid zugesetzt. Das Gemisch wurde zum Abkühlen auf Zimmertemperatur stengelassen und unter Stickstoffatmosphäre tropfenweise mit 89,4 Teilen Iodomethan versetzt; - exotherme Reaktion (Kühlung in einem Eisbad auf 20 °C). Nach Vollendung des Zusetzens wurde das Umrühren bei Zimmertemperatur über eine weitere Stunde hinweg fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 2000 Teile Eiswasser geschüttet, und das Produkt wurde mit 1,1'-Oxybisethan extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet, gefiltert und evaporiert. Der ölige Rückstand wurde destilliert und erbrachte 100,1 Teile (75,8 %) 1-(1-Zyklopropyl-1-methoxy-3-butenyl)-4-fluorbenzen; Siedepunkt 110 bis 114 °C bei 2mm Druck (Zwischenverbindung 4).

243524 4 - 56 -

In ähnlicher Weise wurde darüber hinaus hergestellt:

1-Fluor-4-(1-methoxy-3-butenyl)benzen; Siedepunkt 145 °C bei 7 mm Druck (Zwischenverbindung 5); und

1-Fluor-4-(1-methoxy-1-methyl-3-butenyl)benzen; Siedepunkt 48 °C bei 1 mm Druck (Zwischenverbindung 6).

Ausführungsbeispiel III

Einer verrührten Mischung von 100,6 Teilen 1-(1-Zyklopropyl-1-methoxy-3-butenyl)-4-fluorbenzen und 238 Teilen Dichlormethan wurde eine Lösung von 101,5 Teilen 3-Chlorbenzenperoxosäure in 952 Teilen Dichlormethan zugesetzt (exotherme Reaktion nach 30 min). Das Ganze wurde über Nacht bei Zimmertemperatur verrührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, das Filtrat wurde nacheinander mit einer gesättigten Natriumkarbonatlösung, einer gesättigten Natriumsulfitlösung, einer 5 %igen Natriumhydroxid-Lösung und Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet, gefiltert und eingedampft und erbrachte 106 Teile [2-Zyklopropyl-2-(4-fluorphenyl)-2-methoxyethyl]oxiran in Gestalt eines Rückstandes (Zwischenverbindung 7).

Nach dem gleichen Epoxidierungsverfahren wurden ebenfalls hergestellt:

[2-(4-Fluorphenyl)-2-methoxyethyl]oxiran in Gestalt eines Rückstandes (Zwischenverbindung 8);

[2-(4-Fluorphenyl)-2-methoxypropyl]oxiran in Gestalt eines Rückstandes (Zwischenverbindung 9);

243524 4 - 57 -

α -Zyklopropyl- α -(4-fluorphenyl)oxiranethanol in Gestalt eines öligen Rückstandes (Zwischenverbindung 10); und α -(4-Fluorphenyl)oxiranethanol in Gestalt eines Rückstandes (Zwischenverbindung 11).

Ausführungsbeispiel IV

Eine Mischung aus 15 Teilen Methyl-2-amino-4-pyridin-karboxylat, 13,75 Teilen 1-Chlor-2-propanon und 160 Teilen absolutem Methanol wurde verrührt und 18 h lang unter Rückflußbedingungen erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde mit einer 1N Natriumhydroxid-Lösung in Methanol behandelt. Das Lösungsmittel wurde in vacuo evaporiert, und der Rückstand wurde in Trichlormethan aufgelöst. Die Lösung wurde gefiltert, das Filtrat wurde eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Säulenchromatografie über Kieselgel gereinigt, wobei eine Mischung aus Trichlormethan und Methanol (98:2 Volumenanteile) als Eluent verwendet wurde.

Die reinen Fraktionen wurden zusammengefaßt, und der Eluent wurde evaporiert. Der Rückstand wurde aus 4-Methyl-2-pentanone kristallisiert. Das Produkt wurde abgefiltert, mit 2,2'-Oxybispropan gewaschen und getrocknet; es erbrachte 9,7 Teile Methyl-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-7-karboxylat; Schmelzpunkt 149,1 °C (Zwischenverbindung 12).

Ausführungsbeispiel V

Ein Gemisch aus 1,31 Teilen 2-Brom-1,1-diethoxyethan, 10 Teilen Wasser und 1,5 Teilen Bromwasserstoffsäure-

243524 4

- 58 -

Lösung 48 % in Wasser wurde verrührt und eine Stunde lang unter Rückflußbedingungen erhitzt. Das Gemisch wurde auf 50 Teile Wasser geschüttet, und das Ganze wurde mit Kaliumkarbonat neutralisiert. Sodann wurden nacheinander 5 Teile Natriumhydrogenkarbonat und 3 Teile Methyl-2-amino-4-pyridinkarboxylat zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde verrührt und für 15 min in einem Ölbad auf 55 °C erhitzt. Nach 30 min war die Gasentwicklung abgeschlossen, und die Mischung wurde gekühlt. Das Produkt wurde mit Dichlormethan extrahiert. Der Extrakt wurde getrocknet, gefiltert und eingedampft. Der Rückstand wurde in 2,2'-Oxybispropan verrührt. Das Produkt wurde abgefiltert und getrocknet und erbrachte eine Ausbeute von 2,9 Teilen (82,3 %) Methylimidazo[1,2-a]pyridin-7-karboxylat; Schmelzpunkt 143,2 °C (Zwischenverbindung 13).

Ausführungsbeispiel VI

Ein Gemisch aus 5,1 Teilen Lithiumiodiddihydrat und 40 Teilen Azetonitril wurde verrührt, bis sämtlicher Feststoff in Lösung gegangen war. Sodann wurden nacheinander 1,5 Teile Natriumborhydrid und 3,8 Teile Methyl-2-methylimidazo[1,2-a]pyridin-7-karboxylat zugesetzt, worauf das Ganze verrührt und 3 h lang unter Rückflußbedingungen erhitzt wurde. Das Lösungsmittel wurde evaporiert, der Rückstand wurde in 100 Teile Wasser eingerührt. Das Gemisch wurde mit konzentrierter Salzsäure gesäuert, und das Ganze wurde verrührt und 30 min lang unter Rückflußkühlung erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Gemisch mit Ammoniumhydroxid alkalisiert und mit Kaliumkarbonat ausgesalzen.

243524 4 - 59 -

Das Produkt wurde mit Dichlormethan extrahiert. Der Extrakt wurde getrocknet, gefiltert und eingedampft. Der Rückstand wurde in 40 Teilen 2-Propanon in das Hydrochlorid-Salz umgewandelt. Das Salz wurde abgefiltert und getrocknet; es erbrachte 2,4 Teile (60,4 %) 2-Methylimidazo[1,2-a]pyridin-7-methanolmonohydrochlorid; Schmelzpunkt 213,6 °C (Zwischenverbindung 14).

In ähnlicher Weise wurde weiter hergestellt:

Imidazo[1,2-a]pyridin-7-methanolmonohydrochlorid;
Schmelzpunkt 199,7 °C (Zwischenverbindung 15).

Ausführungsbeispiel VII

Einem verrührten Gemisch von 10,7 Teilen 2-Methylimidazo[1,2-a]pyridin-7-methanolmonohydrochlorid und 150 Teilen Trichlormethan wurden tropfenweise 9,6 Teile Thionylchlorid zugegeben. Die resultierende Lösung wurde 15 min lang bei Zimmertemperatur verrührt. Das Reaktionsgemisch wurde in vacuo evaporiert, und der Rückstand wurde in 80 Teile 2-Propanon verrührt. Das Produkt wurde abgefiltert, mit 2,2'-Oxybispropan gewaschen und getrocknet; die Ausbeute betrug 11,8 Teile (100 %) 7-(Chlormethyl)-2-methylimidazo[1,2-a]pyridinmonohydrochlorid; Schmelzpunkt 178,5 °C (Zwischenverbindung 16).

In ähnlicher Weise wurde ebenfalls hergestellt:

7-(Chlormethyl)imidazo[1,2-a]pyridinmonohydrochlorid;
Schmelzpunkt 158,6 °C (Zwischenverbindung 17).

Ausführungsbeispiel VIII

Ein Gemisch aus 13,6 Teilen 1H-Imidazol, 16,8 Teilen Ethyl-4-fluorbenzoat, 0,1 Teilen Kaliumiodid und 54 Teilen N,N-Dimethylazetamid wurde verrührt und 20 h lang unter Rückflußkühlung erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Zimmertemperatur gekühlt und in eine reichlich bemessene Wassermenge geschüttet. Das Produkt wurde einige Male mit Benzen extrahiert. Die zusammengefaßten Extrakte wurden gründlich mit Wasser gewaschen, getrocknet, gefiltert und eingedampft. Der Rückstand wurde in Hexan verrührt. Das Produkt wurde abgefiltert und getrocknet; die Ausbeute betrug 7,2 Teile (33,3 %) Ethyl-4-(1H-imidazol-1-yl)benzoat; Schmelzpunkt 100,3 °C (Zwischenverbindung 18).

Zu 90 Teilen Tetrahydrofuran wurden 5 Teile Lithiumaluminiumhydrid zugegeben. Sodann wurde langsam tropfenweise eine Lösung von 35 Teilen Ethyl-4-(1H-imidazol-1-yl)benzoat in 135 Teilen Tetrahydrofuran zugesetzt; die Temperatur stieg auf 60 °C. Nach Beendigung des Zusetzens wurde das Verrühren in der ersten Stunde bei 60 bis 65 °C und sodann über Nacht bei Zimmertemperatur fortgesetzt. Während des Abkühlens wurde das Reaktionsgemisch durch das nacheinander erfolgende tropfenweise Zusetzen von 3 Teilen Wasser, 10 Teilen einer 50 %igen Natriumhydroxid-Lösung und 10 Teilen Wasser zerlegt. Nachdem eine Weile bei Zimmertemperatur verrührt worden war, wurde der Niederschlag abgefiltert und mit Benzen gewaschen. Das Filtrat wurde getrocknet, gefiltert und eingedampft. Der Rückstand wurde aus 4-Methyl-2-pentanone kristallisiert, das Produkt wurde

243524 4 - 61 -

abgefiltert, mit 2,2'-Oxybispropan gewaschen und getrocknet; die Ausbeute betrug 16,2 Teile (58 %) 4-(1H-Imidazol-1-yl)benzenmethanol; Schmelzpunkt 124,7 °C (Zwischenverbindung 19).

Eine verrührte Lösung von 11,3 Teilen 4-(1H-Imidazol-1-yl)benzenmethanol in 375 Teilen Trichlormethan wurde bei Zimmertemperatur mit gasförmigem Wasserstoffchlorid gesäuert. Sodann wurden tropfenweise 10,6 Teile Thionylchlorid bei Zimmertemperatur zugesetzt. Nach Beendigung des Zusetzens wurde das Verrühren in den ersten darauffolgenden 30 min unter Rückflußtemperatur und in den daran anschließenden 30 min bei Zimmertemperatur fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde eingedampft. Der Rückstand wurde einige Male in Methylbenzen aufgenommen, wobei die Lösungen jedesmal evaporiert wurden. Der Rückstand wurde 1 h lang in 2,2'-Oxybispropan verrührt. Das Produkt wurde abgefiltert, mit 2,2'-Oxybispropan gewaschen und über Nacht in vacuo getrocknet. Die Ausbeute betrug 13,5 Teile 1-[4-(Chlormethyl)phenyl]-1H-imidazolmonohydrochlorid (Zwischenverbindung 20).

Ausführungsbeispiel IX

Ein Gemisch aus 3 Teilen α -(3-Chlorpropyl)-4-fluor- α -(4-fluorphenyl)benzenazetonitril, 92 Teilen konzentrierter Schwefelsäure, 50 Teilen Wasser und 50 Teilen Essigsäure wurde verrührt und 24 h lang unter Rückflußkühlung erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf etwa 100 Teile konzentriert, und das Produkt wurde mit Methylbenzen extrahiert. Der

243524 4 - 62 -

Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet, gefiltert und eingedampft. Der Rückstand wurde in Petroleumether suspendiert. Das Produkt wurde abgefiltert und aus 2,2'-Oxybispropan kristallisiert; die Ausbeute betrug 1,41 Teile 3,3-Bis(4-Fluorphenyl)tetrahydro-2H-pyran-2-on; Schmelzpunkt 122,4 °C (Zwischenverbindung 21).

Ein Gemisch aus 5,8 Teilen 3,3-Bis(4-fluorphenyl)tetrahydro-2H-pyran-2-on und 30 Teilen einer Lösung von Bromwasserstoffsäure in Eisessigsäure wurde über das Wochenende bei Zimmertemperatur verrührt. Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser geschüttelt. Das ausgefällte Produkt wurde abgefiltert und in 2,2'-Oxybispropan aufgelöst. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet, gefiltert und eingedampft. Der Rückstand wurde in einem Gemisch aus 42 Teilen 2,2'-Oxybispropan und 42 Teilen Petroleumether gekocht. Das Produkt wurde abgefiltert, aus 2,2'-Oxybispropan kristallisiert und erbrachte eine Ausbeute von 1,27 Teilen α -(3-Brompropyl)-4-fluor- α -(4-fluorphenyl)benzenessigsäure; Schmelzpunkt 161 °C (Zwischenverbindung 22).

Einer verrührten Lösung von 29,5 Teilen α -(3-Brompropyl)-4-fluor- α -(4-fluorphenyl)benzenessigsäure in 300 Teilen Trichlormethan wurden 28,8 Teile Thionylchlorid zugesetzt, und das Ganze wurde verrührt und 3 h lang unter Rückflußkühlung erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde eingedampft und erbrachte eine Ausbeute von 30 Teilen α -(3-Brompropyl)-4-fluor- α -(4-fluorphenyl)benzenazetylchlorid in Gestalt eines Rückstandes.

Ein Gemisch aus 30 Teilen α -(3-Brompropyl)-4-fluor- α -(4-fluor- α -(4-fluorphenyl)benzenazetylchlorid, 9,3 Teilen Ethanol und 90 Teilen Methylbenzen wurde über Nacht bei Zimmertemperatur verrührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingedampft, der Rückstand wurde in Ethanol aufgenommen und erneut eingedampft. Der so entstandene Rückstand wurde in 2,2'-Oxybispropan aufgenommen. Das Ganze wurde mit einer gesättigten Natriumhydrogenkarbonat-Lösung und mit Wasser gewaschen, getrocknet, gefiltert und evaporiert. Der Rückstand wurde säulenchromatografisch über Kieselsäuregel gereinigt, wobei ein Gemisch aus Trichlormethan und Hexan (50:50 Volumenanteile) als Eluent verwendet wurde. Die reinen Fraktionen wurden zusammengefaßt, und der Eluent wurde eingedampft. Die Ausbeute betrug 19,6 Teile Ethyl- α -(3-brompropyl)-4-fluor- α -(4-fluorphenyl)benzenazetat in Gestalt eines Rückstandes (Zwischenverbindung 23).

Ausführungsbeispiel X

Einem verrührten Gemisch aus 30,4 Teilen 1,3-Propandiol und 90 Teilen N,N-Dimethylformamid wurden 5,28 Teile einer 50 %igen Natriumhydrid-Dispersion bei einer Temperatur von weniger als 20 °C zugesetzt. Das Verrühren wurde über 2 h hinweg bei Zimmertemperatur unter Stickstoffatmosphäre fortgesetzt. Sodann wurden tropfenweise 15,9 Teile 1,4-Difluor-2-nitrobenzen zugesetzt, so daß die Temperatur unter 30 °C gehalten werden konnte. Nach Beendigung des Zusetzens wurde das Verrühren über Nacht bei Zimmertemperatur fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser geschüttet, und das

243524 4

61 354 12

- 64 -

Produkt wurde mit Trichlormethan extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet, gefiltert und eingedampft. Der Rückstand wurde säulenchromatografisch über Kieselsäuregel gereinigt, wobei Trichlormethan als Eluent eingesetzt wurde. Die gereinigten Fraktionen wurden zusammengefaßt, und der Eluent wurde evaporiert; die Ausbeute betrug 21,5 Teile 3-(4-Fluor-2-nitrophenoxy)propanol in Gestalt eines Rückstandes (Zwischenverbindung 24).

Einem verrührten Gemisch aus 12,6 Teilen 3-(4-Fluor-2-nitrophenoxy)propanol, 0,9 Teilen N,N-Dimethylformamid und 150 Teilen Trichlormethan wurden tropfenweise 8,36 Teile Thionylchlorid zugesetzt, und das Verrühren wurde über eine weitere Stunde hinweg bei Zimmertemperatur fortgesetzt. Das Ganze wurde dann über weitere 3 h hinweg unter Rückflußbedingungen verrührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter Methylbenzen evaporiert. Der Rückstand wurde in Petroleumether verrührt. Das Produkt wurde abgefiltert und getrocknet und erbrachte eine Ausbeute von 7,41 Teilen (55 %) 1-(3-Chlorpropoxy)-4-fluor-2-nitrobenzen; Schmelzpunkt 143,3 °C (Zwischenverbindung 25).

Ausführungsbeispiel XI

Einer verrührten Lösung von 134 Teilen 4-Fluorphenol und 2 Teilen 4-Methylbenzensäure in 1080 Teilen Benzen wurden 42 Teile 3-Buten-2-on zugesetzt. Das Verrühren wurde über 4 Tage hinweg bei Zimmertemperatur fortgesetzt. Nun wurden 700 Teile 1,1'-Oxybisethan zugesetzt, und das Ganze wurde viermal mit 500 Teilen einer kalten 1N Natriumhydroxid-

Lösung sowie mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet, gefiltert und evaporiert. Der ölige Rückstand wurde säulenchromatografisch über Kieselsäuregel gereinigt, wobei Trichlormethan als Eluent verwendet wurde. Die reinen Fraktionen wurden zusammengefaßt, der Eluent wurde evaporiert. Beim Kühlen verfestigte sich der ölige Rückstand. Das Produkt wurde in kaltem Petroleumether suspendiert. Das Produkt wurde abgefiltert, bei Zimmertemperatur getrocknet und erbrachte eine Ausbeute von 43,4 Teilen (39,7 %) 4-(4-Fluorphenoxy)-2-butanon (Zwischenverbindung 26).

Einem verrührten Gemisch von 37,6 Teilen 4-(4-Fluorphenoxy)-2-butanon und 400 Teilen Ethanol wurden bei einer Temperatur von weniger als 20 °C portionsweise 21,2 Teile Natriumborhydrid zugesetzt. Nach Vollendung des Zusetzens wurde das Verrühren über 1 h hinweg bei Zimmertemperatur fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf die Hälfte seines Volumens konzentriert. Nach dem Abkühlen wurden 500 Teile Wasser hinzugegeben, und die Evaporation wurde fortgesetzt, bis sämtliches Ethanol beseitigt war. Nach dem Abkühlen wurde das Produkt mit 1,1'-Oxybisethan extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet, gefiltert und eingedampft. Der ölige Rückstand wurde destilliert und erbrachte eine Ausbeute von 20,80 Teilen (55,1 %) 4-(4-Fluorphenoxy)-2-butanol; Siedepunkt 140 bis 141 °C (Wasserstrahl) (Zwischenverbindung 27).

Einer verrührten und gekühlten Mischung von 10 Teilen 4-(4-Fluorphenoxy)-2-butanol und 30 Teilen Pyridin wurden portionsweise bei einer Temperatur von weniger als 10 °C

7,4 Teile Methansulfonylchlorid zugesetzt. Nach Beendigung des Zusetzens wurde das Verrühren für eine weitere Stunde bei Zimmertemperatur fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht in einem Eisschrank stehengelassen. Sodann wurde es auf Wasser gegossen, und das Produkt wurde mit Dichlormethan extrahiert. Der Extrakt wurde mit einer 20 %igen kalten Salzsäurelösung sowie mit Wasser gewaschen, getrocknet, gefiltert und evaporiert. Der ölige Rückstand wurde säulenchromatografisch über Kieselsäuregel gereinigt, wobei ein Gemisch aus Trichlormethan und Methanol (95:5 Volumenanteile) als Eluent verwendet wurde. Die reinen Fraktionen wurden gesammelt. Der Eluent wurde evaporiert; die Ausbeute betrug 10 Teile (64 %) 4-(4-Fluorphenoxy)-2-butanolmethansulfonat (Ester) in Gestalt eines öligen Rückstandes (Zwischenverbindung 28).

Ausführungsbeispiel XII

Ein Gemisch aus 9,3 Teilen 5-Chlor-1,3-dihydro-1-(3-hydroxypropyl)-2H-benzimidazol-2-on und 83 Teilen einer 48 %igen Bromwasserstoffsäure-Lösung in Wasser wurde verrührt und 6 h lang unter Rückflußkühlung erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt und zum Auskristallisieren über Nacht bei Zimmertemperatur stehengelassen. Das ausgefällte Produkt wurde abgefiltert und einige Male in 100 Teilen Wasser verrührt, bis der pH-Wert des Filtrates über 2 lag. Das Produkt wurde nun verrührt und 1 h lang unter Rückflußkühlung in 55 Teilen Chlorbenzen mit 1,3 Teilen Aktivkohle erhitzt. Das so erhaltene Gemisch wurde abgefiltert, das Filtrat wurde zum Auskristallisieren über Nacht in einem Eisschrank ste-

243524 4

61 354 12

- 67 -

hengelassen. Das Produkt wurde abgfiltrert und zweimal rekristallisiert; zunächst aus Chlorbenzen (aktivierte Holzkohle) und dann aus Methylbenzen (aktivierte Holzkohle); die Ausbeute betrug 4,9 Teile 1-(3-Brompropyl)-5-chlor-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-on; Schmelzpunkt 161,5 °C (Zwischenverbindung 29).

Ausführungsbeispiel XIII

Einer kräftig verrührten Mischung aus 17,4 Teilen 2-Chlor-ethanaminhydrochlorid, 20,7 Teilen Kaliumkarbonat und 225 Teilen Wasser wurde tropfenweise bei Zimmertemperatur ein Gemisch aus 31,3 Teilen 2,6-Dichlorbenzoylchlorid und 120 Teilen Dichlormethan zugesetzt; es kam zu einer leicht exothermen Reaktion. Nach Vollendung des Zusetzens wurde das Verrühren bei Zimmertemperatur über eine Stunde hinweg fortgesetzt. Die organische Phase wurde abgeschieden, die wäßrige Phase wurde mit Dichlormethan extrahiert. Die zusammengegebenen organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet, gefiltrert und evaporiert. Der Rückstand wurde aus Methylbenzen kristallisiert. Das Produkt wurde abgfiltrert und getrocknet, die Ausbeute betrug 25,8 Teile (68,8 %) 2,6-Dichlor-N-(2-chlorethyl)benzamid; Schmelzpunkt 113,8 °C (Zwischenverbindung 30).

Ausführungsbeispiel XIV

Einer verrührten Lösung von 17,3 Teilen 2,2-Dimethyl-1,3-dioxan-4,6-dion in 130 Teilen Dichlormethan wurden unter

einer Stickstoffatmosphäre 18 Teile Pyridin zugesetzt. Sodann wurde über eine Zeitspanne von 20 min hinweg bei einer Temperatur von etwa 0 °C sowie bei noch anhaltendem Einleiten von Stickstoffgas tropfenweise eine Lösung von 35,4 Teilen 1-Chlor-4,4-bis(4-fluorphenyl)-1-butanon in 65 Teilen Dichlormethan zugesetzt. Nach Beendigung des Zusetzens wurde das Verrühren in der ersten Stunde bei etwa 0 °C fortgesetzt, für eine weitere Stunde erfolgte es dann bei Zimmertemperatur. Nunmehr wurden Dichlormethan und Wasser zugegeben, worauf die entstandenen Schichten separiert wurden. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet, gefiltert und eingedampft. Der Rückstand wurde 5 h lang in 750 Teilen einer Mischung aus Essigsäure und Wasser (1:2 Volumenverhältnis) gekocht. Nun wurde Methylbenzen zugesetzt. Die organische Phase wurde abgeschieden, sodann wurde sie mit Wasser, mit einer Natriumhydrigenkarbonat-Lösung und erneut mit Wasser gewaschen, getrocknet, gefiltert und eingedampft. Der Rückstand wurde säulenchromatografisch über Kieselsäuregel gereinigt, wobei als Eluent Trichlormethan verwendet wurde. Die gereinigten Fraktionen wurden gesammelt, der Eluent wurde evaporiert; die Ausbeute betrug 18,5 Teile 5,5-Bis(4-fluorphenyl)-2-pentanon in Gestalt eines Rückstandes (Zwischenverbindung 31).

Ausführungsbeispiel XV

Ein Gemisch aus 118,6 Teilen Methyl 4-(azetylamino)-2-ethoxybenzoat, 200 Teilen Essigsäure und 156 Teilen Essigsäureanhydrid wurde verrührt und auf 50 °C erwärmt. Nach dem

243524 4

- 69 -

Abkühlen auf 15 °C (Eisbad) wurden unter Einsatz eines Bromtrichters tropfenweise 47,1 Teile 100 %iger rauchender Salpetersäure zugesetzt; es kam zu einer exothermen Reaktion. Durch Kühlen in einem Eisbad wurde die Temperatur bei etwa 20 °C gehalten. Nach Beendigung des Zusetzens wurde der Temperatur ein Ansteigen auf 40 °C erlaubt, das Verrühren wurde bei dieser Temperatur über eine Stunde hinweg fortgesetzt. Erforderlichenfalls wurde das Ganze mit Eiswasser gekühlt, um die Temperatur bei etwa 40 °C zu halten. Nach Abklingen der exothermen Reaktion wurde das Ganze zum Abkühlen eine Stunde lang stehengelassen und sodann weiter bis auf 0 °C gekühlt. Unter Verrühren wurde das Reaktionsgemisch auf Eiswasser geschüttet. Nach einstündigem Verrühren wurde das ausgefällte Produkt abfiltriert und in 1950 Teilen Dichlormethan aufgelöst. Die Lösung wurde zweimal mit 500 Teilen Wasser gewaschen, getrocknet, gefiltert und eingedampft. Der Rückstand wurde über Nacht bei Zimmertemperatur aus 2-Propanol kristallisiert. Das Produkt wurde abfiltriert, mit 2,2'-Oxybispropan gewaschen und getrocknet; die Ausbeute betrug 67,6 Teile (47,9 %) Methyl-4-(azetylamino)-2-ethoxy-5-nitrobenzoat; Schmelzpunkt 110 °C (Zwischenverbindung 32).

Zu 100 Teilen einer 6N Salzsäurelösung wurden 5,65 Teile Methyl-4-(azetylamino)-2-ethoxy-5-nitrobenzoat zugesetzt, und das Ganze wurde verrührt und 30 min lang unter Rückflußbedingungen erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das ausgefällte Produkt abfiltriert und bei 0 °C aus 80 Teilen 2-Propanol kristallisiert. Das Produkt wurde abfiltriert

243524 4

61 354 12

- 70 -

und getrocknet, die Ausbeute belief sich auf 1,9 Teile (42,2 %) Methyl-4-amino-2-ethoxy-5-nitrobenzoat; Schmelzpunkt 210 °C (Zwischenverbindung 33).

Ein Gemisch aus 4,8 Teilen Methyl-4-amino-2-ethoxy-5-nitrobenzoat, 1,6 Teilen Natriumhydrixid und 30 Teilen Wasser wurde verrührt und 30 min lang unter Rückflußkühlung erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt und mit 50 Teilen Wasser versetzt. Durch tropfenweises Zugeben von Eisessig wurde das Ganze neutralisiert. Das niedergeschlagene Produkt wurde abfiltriert und aus 2-Propanol bei 0 °C kristallisiert. Das Produkt wurde abfiltriert, mit einer kleinen Menge 2,2'-Oxybispropan gewaschen und getrocknet; die Ausbeute betrug 3 Teile (6,6 %) 4-Amino-2-ethoxy-5-nitrobenzoesäure; Schmelzpunkt 230 °C (Zwischenverbindung 34).

Ausführungsbeispiel XVI

Eine Mischung aus 3,4 Teilen Ethyl-7-oxa-3-azabicyklo[4,1,0]heptan-3-karboxylat, 2,1 Teilen Benzenmethylamin und 40 Teilen Ethanol wurde verrührt und 17 h lang unter Rückflußbedingungen erhitzt. Nun wurden weitere 0,3 Teile Ethyl-7-oxa-3-azabicyklo[4,1,0]heptan zugesetzt, worauf das Verrühren unter Rückflußbedingungen über weitere 4 h hinweg fortgesetzt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde evaporiert. Der Rückstand wurde säulenchromatografisch über Kieselsäuregel gereinigt, wobei als Eluent ein Gemisch aus Trichlormethan und Methanol (97:3 Volumenanteile) benutzt wurde. Die reinen Fraktionen wurden gesammelt, und der Eluent wurde evapo-

riert; die Ausbeute belief sich auf 3,4 Teile (61,8 %) eines Gemisches aus Ethyl-trans-3-hydroxy-4-[(phenylmethyl)-amino]-1-piperidinkarboxylat und Ethyl-trans-4-hydroxy-3-[(phenylmethyl)-amino]-1-piperidinkarboxylat in Gestalt eines öligen Rückstandes (Zwischenverbindungen 35 und 36).

Eine Mischung aus 62,8 Teilen Ethyl-trans-3-hydroxy-4-[(phenylmethyl)amino]-1-piperidinkarboxylat und 400 Teilen Methanol wurde bei Normaldruck und bei Zimmertemperatur mit 5 Teilen Palladium-auf-Holzkohle-Katalysator 10 % hydriert. Nachdem die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen worden war, wurde der Katalysator abgefiltert, und das Filtrat wurde evaporiert. Der ölige Rückstand wurde säulenchromatografisch über Kieselsäuregel separiert, wobei als Eluent ein Gemisch aus Trichlormethan und Methanol (95:5 Volumenanteile) verwendet wurde; als Ausbeute gewonnen wurde Ethyl-trans-3-amino-4-hydroxy-1-piperidinkarboxylat (Zwischenverbindung 37).

Unter anschließender Verwendung einer ammoniakgesättigten Mischung von Trichlormethan und Methanol (95:5 Volumenanteile) als Eluent wurde ein öliger Rückstand gewonnen, welcher in Methylbenzen zerkleinert wurde. Das Produkt wurde abgefiltert und getrocknet; die Ausbeute betrug 10 Teile (24 %) Ethyl-trans-4-amino-3-hydroxy-1-piperidinkarboxylat; Schmelzpunkt 76,9 °C (Zwischenverbindung 38).

Ausführungsbeispiel XVII

Eine Mischung aus 195,4 Teilen Kaliumhydroxid und 1065 Teilen 2-Propanol wurde verrührt und angewärmt, bis sämtlicher

Feststoff in Lösung gegangen war. Nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur wurden 97 Teile Ethyl-trans-3-hydroxy-4-[(phenylmethyl)-amino]-1-piperidinkarboxylat zugesetzt, und das Ganze wurde verrührt und 4 h lang unter Rückflußkühlung erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde bis zur Trockne evaporiert und mit 500 Teilen Wasser versetzt. Das Ganze wurde bis zu einem Volumen von etwa 300 Teilen konzentriert. Nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur wurde das Produkt mit Dichlormethan extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet, gefiltert und evaporiert. Der ölige Rückstand wurde aus Azetonitril kristallisiert. Das Produkt wurde abgefiltert und getrocknet; die Ausbeute betrug 51 Teile (70,8 %) Trans-4-[(phenylmethyl)amino]-3-piperidinol; Schmelzpunkt 136 °C (Zwischenverbindung 39).

Eine Mischung aus 8,59 Teilen 4-Fluor- γ -(4-fluorphenyl)-benzenbutanol, 4 Teilen Trans-4-[(phenylmethyl)amino]-3-piperidinol, 2 Teilen Kaliumazetat, 1 Teil einer 5 %igen Thiophen-Lösung in Ethanol und 120 Teilen Methanol wurde unter Normaldruck und bei Zimmertemperatur mit 2 Teilen 5 %igem Platin-auf-Holzkohle-Katalysator hydriert. Nach Aufnehmen der berechneten Wasserstoffmenge wurde der Katalysator abgefiltert und das Filtrat evaporiert. Der ölige Rückstand wurde in 1,1'-Oxybisethan aufgelöst. Die Lösung wurde mit Wasser gewaschen und mit einer 10 %igen Salzsäurelösung geschüttelt. Die 1,1'-Oxybisethan-Phase wurde separiert und evaporiert. Vom Rückstand wurde die freie Base in der herkömmlichen Weise mit Natriumhydroxid in Wasser freigesetzt. Die freie Base wurde mit Dichlormethan

extrahiert. Der Extrakt wurde getrocknet, gefiltert und evaporiert. Der ölige Rückstand wurde säulenchromatografisch über Kieselsäuregel gereinigt, wobei als Eluent ein Gemisch aus Trichlormethan und Methanol (90:10 Volumenanteile) verwendet wurde. Die gereinigten Fraktionen wurden zusammengefaßt, und der Eluent wurde evaporiert. Der ölige Rückstand wurde in 1,1'-Oxybisethan und 2-Propanol in das Hydrochlorid-Salz überführt. Das Salz wurde abgefiltert und aus 2-Propanol kristallisiert. Die Ausbeute belief sich auf 2,67 Teile Trans-1- $\sqrt{4,4}$ -bis(4-fluorphenyl)butyl $\sqrt{4}$ - $\sqrt{}$ (phenylmethyl)amino $\sqrt{}$ -3-piperidinoldihydrochlorid; Schmelzpunkt 231,1 °C (Zwischenverbindung 40).

Ein Gemisch aus 14,8 Teilen Trans-1- $\sqrt{4,4}$ -bis(4-fluorphenyl)butyl $\sqrt{4}$ - $\sqrt{}$ (phenylmethyl)amino $\sqrt{}$ -3-piperidinol und 120 Teilen Methanol wurde bei Normaldruck und Zimmertemperatur mit 2 Teilen 10 %igem Palladium-auf-Holzkohle-Katalysator hydriert. Nach Aufnehmen der berechneten Wasserstoffmenge wurde der Katalysator abgefiltert, und das Filtrat wurde evaporiert. Der ölige Rückstand wurde in Methylbenzen und 2-Propanol in das Hydrochlorid-Salz überführt. Durch Zusetzen von Petroleumether wurde das Salz ausgefällt. Es wurde abgefiltert und getrocknet; die Ausbeute betrug 11,18 Teile Trans-4-amino-1- $\sqrt{4,4}$ -bis(4-fluorphenyl)butyl $\sqrt{4}$ -3-piperidinoldihydrochlorid; Schmelzpunkt 234,2 °C (Zwischenverbindung 41).

Ausführungsbeispiel XVIII

Einem verrührten Gemisch aus 14,4 Teilen 30 %iger Natrium-

243524 4 - 74 -

methoxid-Lösung und 80 Teilen Methanol wurden 14 Teile 3-Brom-1-(phenylmethyl)-4-piperidinonhydrobromid zugesetzt, worauf das Ganze 2 h lang bei Zimmertemperatur verrührt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde evaporiert. Dem Rückstand wurden 175 Teile 1,1'-Oxybisethan zugesetzt. Das Gemisch wurde zweimal mit Wasser gewaschen, getrocknet, gefiltert und eingedampft. Der feste Rückstand wurde bei 0 °C aus 2-Propanol kristallisiert. Das Produkt wurde abfiltriert, mit 2,2'-Oxybispropan gewaschen und getrocknet; die Ausbeute betrug 2,4 Teile 4,4-Dimethoxy-1-(phenylmethyl)-3-piperidinol; Schmelzpunkt 90,1 °C (Zwischenverbindung 42).

Einer verrührten Mischung aus 37,8 Teilen 4,4-Dimethoxy-1-(phenylmethyl)-3-piperidinol und 135 Teilen N,N-Dimethylformamid wurden portionsweise 4,8 Teile 78 %iger Natriumhydrid-Dispersion zugesetzt. Das Ganze wurde bis auf 60 bis 70 °C erwärmt, worauf das Umrühren über weitere 30 min bei 50 °C fortgesetzt wurde. Nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur wurden tropfenweise 18,9 Teile (Chlormethyl)benzen zugesetzt (exotherme Reaktion; die Temperatur stieg auf 37 °C). Nach Beendigung des Zusetzens wurde das Ver-rühren über weitere 2 h hinweg bei Zimmertemperatur fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 500 Teile Wasser geschüttet, und das Produkt wurde zweimal mit 1,1'-Oxybisethan extrahiert. Die zusammengelegten Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet, gefiltert und evaporiert. Der Rückstand wurde säulenchromatografisch über Kieselsäuregel gereinigt, wobei als Eluent ein Gemisch aus Trichlormethan und Methanol (98:2 Volumenanteile) verwendet wurde. Die

243524 4

61 354 12

- 75 -

reinen Fraktionen wurden gesammelt, der Eluent wurde evaporiert. Der Rückstand wurde destilliert, die Ausbeute betrug 33,1 Teile (64,6 %) 4,4-Dimethoxy-3-(phenylmethoxy)-1-(phenylmethyl)piperidin; Siedepunkt 180 bis 185 °C bei 0,3 mm Druck. (Zwischenverbindung 43).

Eine Mischung aus 125 Teilen 4,4-Dimethoxy-3-(phenylmethoxy)-1-(phenylmethyl)piperidin und 3000 Teilen 1 %iger Schwefelsäurelösung in Wasser wurde verrührt und 3 h lang unter Rückflußkühlung erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Zimmertemperatur gekühlt und mit Natriumkarbonat neutralisiert. Das Produkt wurde dreimal mit 280 Teilen 1,1'-Oxybisethan extrahiert. Die zusammengelegten Extrakte wurden mit 200 Teilen Wasser gewaschen, getrocknet, gefiltert und eingedampft. Der Rückstand wurde in Benzen aufgenommen und erneut eingedampft. Der Rückstand wurde nunmehr in 2-Propanol in das Hydrochlorid-Salz überführt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, der Rückstand verfestigte sich beim Verreiben in 4-Methyl-2-pentanon bei gleichzeitigem Erhitzen. Das Hydrochlorid-Salz wurde abgefiltert und getrocknet; die Ausbeute betrug 120 Teile 3-(Phenylmethoxy)-1-(phenylmethyl)-4-piperidinonhydrochlorid; Schmelzpunkt 174,3 °C (Zwischenverbindung 44).

Einer verrührten Mischung aus 29,5 Teilen 3-(Phenylmethoxy)-1-(phenylmethyl)-4-piperidinon, 12,4 Teilen Natriumkarbonat, 20 Teilen Ethanol und 25 Teilen Wasser wurde tropfenweise eine Lösung von 7 Teilen Hydroxylaminhydrochlorid in 25 Teilen Wasser zugesetzt (leicht exotherme Reaktion). Nach Vollendung des Zusetzens wurde das Ganze bis zum Rückfluß

243524 4 - 76 -

erhitzt, und das Verrühren wurde bei der Rückflußtemperatur über 16 h hinweg fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde abgekühlt, und das Produkt wurde zweimal mit Trichlormethan extrahiert. Die zusammengefaßten Extrakte wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet, gefiltert und evaporiert. Der Rückstand wurde in 210 Teilen 1,1'-Oxybisethan aufgelöst, und die Lösung wurde mit aktivierter Holzkohle verrührt. Nunmehr wurde abgefiltert, und das Filtrat wurde eingedampft. Der ölige Rückstand wurde in 2-Propanol in das Hydrochlorid-Salz überführt. Das Salz wurde abgefiltert und getrocknet, die Ausbeute betrug 30,7 Teile 3-(Phenylmethoxy)-1-(phenylmethyl)-4-piperidinon, oximhydrochlorid; Schmelzpunkt 218,5 °C (Zwischenverbindung 45).

Ein zuvor mit gasförmigem Ammoniak gesättigtes Gemisch aus 26 Teilen 3-(Phenylmethoxy)-1-(phenylmethyl)-4-piperidinon, oxim in 200 Teilen Methanol wurde bei Normaldruck sowie bei Zimmertemperatur mit 3 Teilen Raney-Nickel-Katalysator hydriert. Nach Aufnehmen der berechneten Wasserstoffmenge wurde der Katalysator abgefiltert, und das Filtrat wurde eingedampft. Der Rückstand wurde in 2,2'-Oxybispropan vermahlen. Das Gemisch wurde filtriert, das Filtrat evaporiert. Der Rückstand wurde in 2-Propanol in das Hydrochlorid-Salz überführt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft. Der Rückstand verfestigte sich beim Verreiben in einem Gemisch aus 2-Propanol und 4-Methyl-2-pentanon (1:4 Volumenverhältnis). Das Produkt wurde abgefiltert und 2,2'-Oxybispropan gewaschen; nach dem Trocknen bestand die Ausbeute aus 18,5 Teilen (A+B)-3-(Phenylmethoxy)-1-(phenylmethyl)-4-piperidin-

243524 4

61 354 12

- 77 -

amindihydrochloridhemihydrat; Schmelzpunkt 200 °C (Zwischenverbindung 46).

Ausführungsbeispiel XIX

Einer verrührten Mischung von 10 Teilen 3-(Phenylmethoxy)-1-(phenylmethyl)-4-piperidinon und 65 Teilen Dichlormethan wurden tropfenweise bei Zimmertemperatur 5 Teile Ethylkarbonchloridat zugesetzt. Nach 6,30stündigem Verrühren unter Rückflußbedingungen wurden 5 Teile N,N-Diethylethanamin zugesetzt. Nach Vollendung des Zusetzens wurde das Verrühren unter Rückflußbedingungen für weitere 24 h fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde nacheinander mit Wasser, einer verdünnten Salzsäurelösung sowie erneut mit Wasser gewaschen, getrocknet, gefiltert und evaporiert. Der Rückstand wurde säulenchromatografisch über Kieselsäuregel gereinigt, wobei als Eluent eine Mischung aus Trichlormethan und Methanol (95:5 Volumenverhältnis) verwendet wurde. Die gereinigten Fraktionen wurden gesammelt, und der Eluent wurde evaporiert; die Ausbeute betrug 8,1 Teile (86,5 %) Ethyl-4-oxo-3-(phenylmethoxy)-1-piperidinkarboxylat in Gestalt eines öligen Rückstandes (Zwischenverbindung 47).

Zu 5 Teilen einer Lösung von 2 Teilen Thiophen in 40 Teilen Ethanol wurden 135 Teile Ethyl-4-oxo-3-(phenylmethoxy)-1-piperidinkarboxylat, 55 Teile Benzenmethanamin und 400 Teile Methanol zugesetzt. Das Ganze wurde bei Normaldruck sowie bei 50 °C mit 8 Teilen 10 %igem Palladium-auf-Holz-kohle-Katalysator hydriert. Nach dem Aufnehmen der berechneten Menge Wasserstoff wurde der Katalysator abfiltriert,

und das Filtrat wurde eingedampft; die Ausbeute betrug 170 Teile Ethyl-cis-3-(phenylmethoxy)-4-[(phenylmethyl)amino]-1-piperidinkarboxylat in Gestalt eines öligen Rückstandes (Zwischenverbindung 48).

Eine Mischung aus 170 Teilen Ethyl-cis-3-(phenylmethoxy)-4-[(phenylmethyl)amino]-1-piperidinkarboxylat und 400 Teilen Methanol wurde bei Normaldruck und bei 80 °C mit 20 Teilen 10 %igem Palladium-auf-Holzkohle-Katalysator hydriert. Nach der Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff wurde der Katalysator abgefiltert, und das Filtrat wurde eingedampft. Der ölige Rückstand wurde destilliert und erbrachte 75 Teile Ethyl-cis-4-amino-3-hydroxy-1-piperidinkarboxylat; Siedepunkt 175 bis 185 °C bei 0,4 mm Druck (Zwischenverbindung 49).

Ausführungsbeispiel XX

Eine Mischung aus 94 Teilen Ethyl-4,4-dimethoxy-3-(phenylmethoxy)-1-piperidinkarboxylat und 2300 Teilen einer 1 %igen Schwefelsäurelösung in Wasser wurde verrührt und 2,50 h lang unter Rückflußkühlung erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde gekühlt, und das Produkt wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die zusammengefaßten Extrakte wurden mit einer kleinen Menge Wasser gewaschen, getrocknet, gefiltert und evaporiert. Der Rückstand wurde in Methylbenzen aufgenommen und erneut eingedampft. Der so entstandene Rückstand wurde in Petroleumether verrührt. Der letztgenannte wurde separiert, und das Lösungsmittel wurde evaporiert;

243524 4 - 79 -

die Ausbeute bestand aus 64,9 Teilen Ethyl-4-oxo-3-(phenyl-methoxy)-1-piperidinkarboxylat in Gestalt eines Rückstandes (Zwischenverbindung 50).

In ähnlicher Weise wurden ebenfalls hergestellt:

3-Methoxy-1-methyl-4-piperidinonethandioatethanolat;
Schmelzpunkt 90 °C (Zwischenverbindung 51);

Ethyl-3-methoxy-4-oxo-1-piperidinkarboxylat in Gestalt eines öligen Rückstandes (Zwischenverbindung 52);

1-4,4-Bis(4-fluorphenyl)butyl-7-3-methoxy-4-piperidinon in Gestalt eines Rückstandes (Zwischenverbindung 53).

Ausführungsbeispiel XXI

Zu 2 Teilen einer Lösung von 2 Teilen Thiophen in 40 Teilen Ethanol wurden 126 Teile Ethyl-3-methoxy-4-oxo-1-piperidinkarboxylat, 70 Teile Benzenmethanamin und 400 Teile Methanol zugesetzt. Das Ganze wurde bei normalem Druck und Zimmertemperatur mit 5 Teilen 10 %igem Palladium-auf-Holzkohle-Katalysator hydriert. Nach dem Aufnehmen von einem Äquivalent Wasserstoff wurde der Katalysator abgefiltert, und die Hydrierung wurde mit weiteren 5 Teilen 10 %igen Palladium-auf-Holzkohle-Katalysators fortgesetzt. Nach dem Aufnehmen der berechneten Menge Wasserstoff wurde der Katalysator abgefiltert, und das Filtrat wurde evaporiert. Der Rückstand enthielt einige Öltropfen, welche abgeschieden wurden; die Ausbeute betrug 92,9 Teile Ethyl-cis-4-amino-3-methoxy-1-piperidinkarboxylat (Zwischenverbindung 54).

243524 4 - 80 -

In ähnlicher Weise wurden ebenfalls hergestellt:

Cis-3-methoxy-1-methyl-N-phenyl-4-piperidinamin in Gestalt eines öligen Rückstandes (Zwischenverbindung 55);

Cis-1-[4,4-bis(4-fluorphenyl)butyl]-3-methoxy-4-piperidinamin in Gestalt eines Rückstandes (Zwischenverbindung 56).

Ausführungsbeispiel XXII

Ein Gemisch aus 4,7 Teilen Ethyl-trans-4-amino-3-hydroxy-1-piperidinkarboxylat, 3,7 Teilen 1,3-Dihydroisobenzfuran-1,3-dion und 45 Teilen Methylbenzen wurde verrührt und unter Einsatz eines Wasserabscheiders 2 h lang unter Rückflußbedingungen erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde zwecks Abführung von einer kleinen Menge unlöslichen Teers dekantiert. Die Methylbenzen-Phase wurde in vacuo in einem siedenden Wasserbad evaporiert. Der Rückstand wurde in 2,2'-Oxybispropan gekocht. Nach dem Auskühlen wurde das Lösungsmittel dekantiert. Das verbleibende Öl verfestigte sich beim Kratzen in 2,2'-Oxybispropan. Das Produkt wurde abgefiltert und in Dichlormethan aufgelöst. Die Lösung wurde nacheinander mit einer verdünnten Salzsäurelösung, mit Wasser, einer verdünnten Natriumhydroxidlösung und erneut mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet, gefiltert und in vacuo evaporiert. Der Rückstand verfestigte sich beim Kratzen in 2,2'-Oxybispropan. Das Produkt wurde abgefiltert und aus 2-Propanol kristallisiert; die Ausbeute betrug 2,12 Teile Ethyl-trans-4-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-isoindol-2-yl)-3-hydroxy-1-piperidinkarboxylat; Schmelzpunkt 128,4 °C (Zwischenverbindung 57).

Ausführungsbeispiel XXIII

Einem verrührten Gemisch aus 85 Teilen 4,4-Dimethoxy-1-(phenylmethyl)-3-piperidinol und 480 Teilen 60 %iger Natriumhydroxidlösung wurden 288 Teile Benzen und 0,5 Teile N,N,N-Triethylbenzenmethanaminiumchlorid zugesetzt. Sodann wurden bei einer Temperatur von unter 30 °C tropfenweise 49,2 Teile Dimethylsulfat zugegeben. Nach Verrühren über Nacht bei Zimmertemperatur wurde eine weitere Portion von 13,3 Teilen Dimethylsulfat beigegeben, worauf das Verrühren über weitere 4 h hinweg bei Zimmertemperatur fortgesetzt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde gekühlt, 640 Teile Wasser wurden zugesetzt, und die Schichten wurden separiert. Die wäßrige Phase wurde mit Benzen extrahiert. Die entstandene Suspension wurde gefiltert, der Filterkuchen wurde beiseitegelegt. Die zusammengefaßten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet, gefiltert und evaporiert. Der ölige Rückstand wurde destilliert (Siedepunkt 138 °C bei 1 mm Druck). Das Destillat wurde in 2-Propanol in das Ethandioat-Salz überführt. Das Salz wurde abgefiltert und aus Ethanol kristallisiert. Die Ausbeute betrug 34,9 Teile 3,4,4-Trimethoxy-1-(phenylmethyl)piperidinethandioat; Schmelzpunkt 180,6 °C (Zwischenverbindung 58).

Der beiseitegelegte Filterkuchen (siehe weiter oben) wurde in Trichlormethan aufgelöst. Die Lösung wurde mit einer kleinen Menge Wasser gewaschen, getrocknet, gefiltert und eingedampft. Der Rückstand wurde aus 2-Propanol kristallisiert; die Ausbeute belief sich auf 22,3 Teile 3,4,4-Tri-

243524 4

- 82 -

61 354 12

methoxy-1-methyl-1-(phenylmethyl)piperidiniummethylsulfat;
Schmelzpunkt 170,1 °C (Zwischenverbindung 59).

Ausführungsbeispiel XXIV

Eine Mischung aus 38,1 Teilen 3,4,4-Trimethoxy-1-(phenylmethyl)piperidin und 1200 Teilen 1 %iger Schwefelsäurelösung wurde verrührt und 7 h lang unter Rückflußkühlung erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde zum Abkühlen auf Zimmertemperatur über Nacht stehengelassen und sodann mit Natriumkarbonat behandelt, bis eine trübe Lösung gewonnen wurde. Das Produkt wurde mit 1,1'-Oxybisethan extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet, gefiltert und evaporiert; die Ausbeute erbrachte 28,8 Teile (98,6 %) 3-Methoxy-1-(phenylmethyl)-4-piperidinon in Gestalt eines öligen Rückstandes (Zwischenverbindung 60).

Ausführungsbeispiel XXV

Eine Mischung von 93 Teilen 3,4,4-Trimethoxy-1-methyl-1-(phenylmethyl)piperidiniummethylsulfat in 400 Teilen Methanol wurde unter Normaldruck und bei Zimmertemperatur mit 5 Teilen Palladium-auf-Holzkohle-Katalysator 10 % hydriert. Nachdem die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen worden war, wurde der Katalysator abgefiltert, und das Filtrat wurde eingedampft. Der feste Rückstand wurde in Wasser aufgelöst, und das Ganze wurde mit einer Natriumhydroxid-Lösung alkalisiert. Das Produkt wurde mit Dichlormethan extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, die

243524 4 - 83 -

wäßrige Phase wurde beiseitegelegt. Die organische Phase wurde getrocknet, gefiltert und evaporiert; als Ausbeute ergab sich eine Menge von 20 Teilen eines öligen Rückstandes. Die zuvor beiseitegelegte wäßrige Phase (siehe oben) wurde konzentriert. Das Produkt wurde mit Dichlormethan extrahiert. Der Extrakt wurde mit einer gesättigten Natriumchlorid-Lösung gewaschen, getrocknet, gefiltert und evaporiert; die Ausbeute bestand aus 18 Teilen eines öligen Rückstandes. Die zusammengelegten öligen Rückstände (jeweils 20 und 18 Teile) wurden in 2,2'-Oxybispropan aufgelöst. Die Lösung wurde gefiltert, und das Filtrat wurde eingedampft. Der Rückstand wurde in Benzen aufgenommen, worauf die Evaporation fortgesetzt wurde. Als Ausbeute ergaben sich 34 Teile (75,7 %) 3,4,4-Trimethoxy-1-methylpiperidin in Gestalt eines Rückstandes (Zwischenverbindung 61).

Ausführungsbeispiel XXVI

Einer verrührten Mischung von 17,1 Teilen Ethyl-4-oxo-1-piperidinkarboxylat und 225 Teilen Trichlormethan wurde tropfenweise eine Lösung von 16 Teilen Brom in 75 Teilen Trichlormethan bei -5 bis 0 °C zugesetzt. Die Trichlormethan-Phase wurde mit Eiswasser gewaschen, getrocknet, gefiltert und evaporiert und erbrachte eine Ausbeute von 25 Teilen Ethyl-3-brom-4-oxo-1-piperidinkarboxylat in Gestalt eines öligen Rückstandes (Zwischenverbindung 62).

Einer verrührten Mischung aus 200 Teilen 30 %iger Natriummethoxid-Lösung und 640 Teilen Methanol wurden 250 Teile

243524 4

- 84 -

61 354 12

Ethyl-3-brom-4-oxo-1-piperidinkarboxylat bei etwa 20 °C zugesetzt. Das Ganze wurde 3 h lang bei Zimmertemperatur verrührt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, und der ölige Rückstand wurde in 2,2'-Oxybispropan aufgelöst. Die Lösung wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet, gefiltert und evaporiert; die Ausbeute betrug 190 Teile Ethyl-3-hydroxy-4,4-dimethoxy-1-piperidinkarboxylat in Gestalt eines öligen Rückstandes (Zwischenverbindung 63).

Einem verrührten Gemisch aus 35 Teilen Ethyl-3-hydroxy-4,4-dimethoxy-1-piperidinkarboxylat und 114 Teilen N,N-Dimethylformamid wurden portionsweise 8,2 Teile einer 50 %igen Natriumhydrid-Dispersion zugesetzt. Es kam zu einer exothermen Reaktion (Temperaturanstieg auf 30 °C; Kühlung in einem Wasserbad war erforderlich, um die Temperatur unter 30 °C zu halten).

Das Ganze wurde 1,50 h lang bei etwa 30 °C verrührt und dann auf Zimmertemperatur gekühlt. Nun wurden 24,1 Teile Iodomethan tropfenweise zugesetzt (starke exothermische Reaktion), während die Temperatur auf unter 30 °C gehalten wurde. Nach Beendigung des Zusetzens wurde das Verrühren über das Wochenende bei Zimmertemperatur fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Wasser geschüttet, und das Produkt wurde mit 4-Methyl-2-pentanon extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet, gefiltert und eingedampft; als Ausbeute ergaben sich 35,9 Teile (95,7 %) Ethyl-3,4,4-trimethoxy-1-piperidinkarboxylat in Gestalt eines öligen Rückstandes (Zwischenverbindung 64).

243524 4 - 85 -

Eine Mischung aus 117,7 Teilen Ethyl-3,4,4-trimethoxy-1-piperidinkarboxylat, 267,3 Teilen Kaliumhydroxid und 720 Teilen 2-Propanol wurde verrührt und 4 h lang unter Rückflußkühlung erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde eingedampft. Nun wurden 900 Teile Wasser zu dem Rückstand zugegeben, und das Ganze wurde in einem Siedewasserbad verrührt. Die letzten Spuren von 2-Propanol wurden mittels Evaporation auf einem Rotavapor entfernt. Nach Abkühlung auf 10 °C wurde das Produkt zweimal mit 280 Teilen 1,1'-Oxybisethan extrahiert. Die Extrakte wurden getrocknet, gefiltert und evaporiert; die Ausbeute belief sich auf 62,9 Teile (75,4 %) 3,4,4-Trimethoxypiperidin in Gestalt eines Rückstandes (Zwischenverbindung 65).

Eine Mischung aus 56,2 Teilen 1,1'-(4-Chlorbutyliden)bis-[4-fluorbenzen], 31,5 Teilen 3,4,4-Trimethoxypiperidin, 42,5 Teilen Natriumkarbonat, 1 Teil Kaliumiodid und 960 Teilen 4-Methyl-2-pentanone wurde verrührt und 18 h lang unter Rückflußkühlung erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde gekühlt, gefiltert, und das Filtrat wurde evaporiert; die Ausbeute belief sich auf 82,5 Teile 1-[4,4-Bis(4-fluorphenyl)butyl]-3,4,4-trimethoxypiperidin in Gestalt eines Rückstandes (Zwischenverbindung 66).

Ausführungsbeispiel XXVII

Einer verrührten Lösung von 35 Teilen Ethyl-3-hydroxy-4,4-dimethoxy-1-piperidinkarboxylat in 144 Teilen N,N-Dimethylformamid wurden bei etwa 30 °C portionsweise 8,2 Teile

243524 4 - 86 -

einer 50 %igen Natriumhydrid-Dispersion zugesetzt. Nach 1,50stündigem Verrühren bei etwa 30 °C wurde das Gemisch auf Zimmertemperatur gekühlt und bei einer Temperatur von unter 30 °C mit 26,5 Teilen Iodoethan tropfenweise versetzt. Nach Beendigung des Zusetzens wurde das Verrühren über weitere 18 h hinweg bei Zimmertemperatur fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Wasser geschüttet, und das Produkt wurde mit 4-Methyl-2-pentanone extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet, gefiltert und evaporiert; die Ausbeute betrug 34,1 Teile (87 %) Ethyl-3-ethoxy-4,4-dimethoxy-1-piperidinkarboxylat in Gestalt eines Rückstandes (Zwischenverbindung 67).

Ein Gemisch aus 34,1 Teilen Ethyl-3-ethoxy-4,4-dimethoxy-1-piperidinkarboxylat und 1110 Teilen einer 1 %igen Schwefelsäurelösung in Wasser wurde verrührt und 3 h lang unter Rückflußbedingungen erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde gekühlt und mit Natriumkarbonat gesättigt. Das Produkt wurde mit Dichlormethan extrahiert. Der Extrakt wurde mit einer kleinen Menge Wasser gewaschen, getrocknet, gefiltert und eingedampft. Der Rückstand wurde in Petroleumether verrührt. Das Produkt wurde separiert und destilliert; die Ausbeute erreichte 21,1 Teile Ethyl-3-ethoxy-4-oxo-1-piperidinkarboxylat, Siedepunkt \pm 95 °C bei 0,05 mm Druck (Zwischenverbindung 68).

Eine Mischung aus 21 Teilen Ethyl-3-ethoxy-4-oxo-1-piperidinkarboxylat, 11 Teilen Benzenmethanamin, 1 Teil einer 4 %igen Lösung von Thiophen in Ethanol sowie 320 Teilen Methanol wurde bei Normaldruck und Zimmertemperatur mit 2 Teilen

243524 4 - 87 -

10 %igem Palladium-auf-Holzkohle-Katalysator hydriert. Nachdem die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen worden war, wurde der Katalysator abgefiltert, und das Filtrat wurde evaporiert; die Ausbeute erreichte 18 Teile Ethyl-cis-4-amino-3-ethoxy-1-piperidinkarboxylat in Gestalt eines Rückstandes (Zwischenverbindung 69).

Ausführungsbeispiel XXVIII

Einer verrührten Suspension von 97,1 Teilen 3-Methoxy-1-(phenylmethyl)-4-piperidinon und 42,3 Teilen Natriumkarbonat in 80 Teilen Ethanol sowie 100 Teilen Wasser wurde tropfenweise eine Lösung von 31,6 Teilen Hydroxylaminhydrochlorid in 100 Teilen Wasser zugesetzt (exothermische Reaktion). Nach Beendigung des Zusetzens wurde das Verrühren über Nacht bei Rückflusstemperatur fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Zimmertemperatur gekühlt, und das Produkt wurde mit Trichlormethan extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet, gefiltert und eingedampft. Der ölige Rückstand wurde säulenchromatografisch über Kieselsäuregel gereinigt, wobei eine Mischung aus Trichlormethan und Methanol (95:5 Volumenanteile) als Eluent eingesetzt wurde. Die reinen Fraktionen wurden zusammengefaßt, und der Eluent wurde evaporiert; die Ausbeute belief sich auf 83,3 Teile (84 %) 3-Methoxy-1-(phenylmethyl)-4-piperidinon,oxim in Gestalt eines Rückstandes (Zwischenverbindung 70).

Eine Mischung aus 83 Teilen 3-Methoxy-1-(phenylmethyl)-4-

piperidinon, oxim und 400 Teilen mit Ammoniak gesättigten Methanols wurde bei Normaldruck und bei 50 °C mit 6 Teilen Raney-Nickel-Katalysator hydriert. Nach Aufnehmen der berechneten Menge Wasserstoff wurde der Katalysator abfiltriert, und das Filtrat wurde eingedampft. Die Ausbeute betrug 78 Teile (100 %) (cis+trans)-3-Methoxy-1-(phenylmethyl)-4-piperidinamin in Gestalt eines Rückstandes (Zwischenverbindung 71).

Ausführungsbeispiel XXIX

Eine Mischung aus 15 Teilen Trans-N- β -hydroxy-1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl/benzamid und 204 Teilen einer konzentrierten Salzsäurelösung wurde verrührt und 18 h lang unter Rückflußbedingungen erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde gefiltert, und das Filtrat wurde mit Natriumhydroxid behandelt. Nach dem Abkühlen in einem Eisbad wurde das Zusetzen von Natriumhydroxid bis zur Trübung fortgesetzt. Das Produkt wurde dreimal mit 180 Teilen Methylbenzen extrahiert. Die zusammengefaßten Extrakte wurden getrocknet, gefiltert und evaporiert. Der ölige Rückstand wurde in Trichlormethan aufgelöst. Die Lösung wurde mit einer kleinen Menge Wasser gewaschen, getrocknet, gefiltert und evaporiert. Der ölige Rückstand wurde säulenchromatografisch über Kieselsäuregel gereinigt, wobei ein Gemisch aus Trichlormethan und Methanol (85:15 Volumenanteile) als Eluent eingesetzt wurde. Die reinen Fraktionen wurden gesammelt, der Eluent wurde evaporiert. Der Rückstand verfestigte sich beim Verreiben in Petroleumether. Das Produkt wurde abfiltriert und getrocknet; die Ausbeute betrug 3,8 Teile Trans-4-amino-1-(phenylmethyl)-3-piperidinol; Schmelzpunkt 74,1 °C (Zwischenverbindung 72).

243524 4

61 354 12

- 89 -

In ähnlicher Weise wurden ebenfalls hergestellt:

cis-3-Methoxy-1-(phenylmethyl)-4-piperidinamin als öliger Rückstand (Zwischenverbindung 73);

cis-4-Amino-1-(phenylmethyl)-3-piperidinol als Rückstand (Zwischenverbindung 74);

trans-3-Methoxy-1-(phenylmethyl)-4-piperidinamin als Rückstand (Zwischenverbindung 75) und

trans-1-[4,4-bis(4-Fluorphenyl)butyl]-3-methoxy-4-piperidinamin als öliger Rückstand (Zwischenverbindung 76).

Ausführungsbeispiel XXX

Einer verrührten und unter Rückflußbedingungen erhitzten Mischung von 136 Teilen 1-(2-Hydroxyphenyl)ethanon und 222 Teilen 1,3-Dibrompropan in 500 Teilen Wasser wurde tropfenweise eine Lösung von 40 Teilen Natriumhydroxid in 140 Teilen Wasser zugesetzt. Nach Vollendung des Zusetzens wurde das Verrühren bei Rückflußtemperatur über Nacht fortgesetzt. Die organische Schicht wurde separiert, getrocknet und destilliert, wobei die Ausbeute 80 Teile 1-[2-(3-Brompropoxy)phenyl]ethanon ausmachte; Siedepunkt 135 °C bei 0,05 mm Druck (Zwischenverbindung 77).

Nach der gleichen Vorgehensweise und unter Einsatz äquivalenter Mengen der geeigneten Ausgangsstoffe wurden des weiteren hergestellt:

243524 4 - 90 -

1-(5-Brompentyloxy)-4-fluorbenzen; Siedepunkt 116 bis 117 °C bei 0,4 mm Druck (Zwischenverbindung 78);

1-(3-Chlorpropoxy)-3-(trifluormethyl)benzen; Siedepunkt 97 bis 98 °C bei 5 mm Druck (Zwischenverbindung 79) und

1-[(6-Bromhexyl)oxy]-4-fluorbenzen; Siedepunkt 93 bis 95 °C bei 0,03 mm Druck (Zwischenverbindung 80).

Ausführungsbeispiel XXXI

Durch eine verrührte Mischung aus 11,7 Teilen (5-Fluor-2-hydroxyphenyl)(4-fluorphenyl)methanon und 45 Teilen N,N-Dimethylformamid wurden unter Kühlung auf etwa 5 °C (Eisbad) Stickstoff hindurchgeperlt. Sodann wurden portionsweise 2,4 Teile 50 %iger Natriumhydrid-Dispersion zugesetzt; es kam zu heftiger Schaumbildung. Nach Vollendung des Zusetzens wurden 23,6 Teile 1-Brom-3-chlorpropan zugegeben, wobei das Kühlen auf 5 °C noch beibehalten wurde. Das Ganze wurde nun auf 40 °C erwärmt, und das Verrühren wurde bei dieser Temperatur über eine Stunde hinweg fortgesetzt. Nach dem Abkühlen auf 5 °C wurde das Reaktionsgemisch auf 400 Teile Wasser geschüttet, und das Produkt wurde zweimal mit 180 Teilen Benzen extrahiert. Der Extrakt wurde getrocknet, gefiltert und eingedampft. Der Rückstand wurde säulenchromatografisch gereinigt (über Kieselsäuregel), wobei als Eluent Trichlormethan verwendet wurde. Die reinen Fraktionen wurden gesammelt, der Eluent wurde abgedampft. Der Rückstand verfestigte sich beim Verreiben in Petroleumether. Nach dem Kühlen auf 0 °C wurde das Produkt abgefiltert und getrocknet; die Ausbeute betrug 10,7 Teile (69 %) 2-(3-Chlorpropoxy)-5-fluorphenyl-(4-fluorphenyl)methanon; Schmelzpunkt 60 °C (Zwischenverbindung 81).

Ausführungsbeispiel XXXII

Einer verrührten Natriumethoxid-Lösung, die ausgehend von 3,5 Teilen Natrium in 24 Teilen Ethanol zubereitet worden war, wurden 16,8 Teile 4-Fluorphenol zugesetzt. Nach 15-minütigem Verrühren wurde bei Zimmertemperatur tropfenweise eine Lösung von 77 Teilen 1-Brom-3-chlor-2-methylpropan in 72 Teilen Ethanol zugesetzt. Nach Vollendung des Zusetzens wurde das Verrühren über weitere 20 h hinweg bei Rückflusstemperatur fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde gefiltert, und das Filtrat wurde eingedampft. Der Rückstand wurde in 2,2'-Oxybispropan aufgenommen. Die organische Phase wurde mit Wasser sowie mit 5 %igem alkalischem Wasser gewaschen, getrocknet, gefiltert und evaporiert. Der Rückstand wurde destilliert und erbrachte 11,6 Teile 1-(3-Chlor-2-methylpropoxy)-4-fluorbenzen; Siedepunkt 126 °C (Wasserstrahl) (Zwischenverbindung 82).

Ausführungsbeispiel XXXIII

Einer verrührten Lösung von 10,6 Teilen N-(4-Fluorphenyl)-4-methylbenzensuslfonamid in 68 Teilen N,N-Dimethylformamid wurden portionsweise 2,1 Teile einer 50 %igen Natriumhydrid-Dispersion zugesetzt; die Temperatur stieg auf 35 °C. Nach 20minütigem Verrühren wurde das Ganze in einem Eisbad gekühlt (etwa 15 °C) und rasch mit 12,6 Teilen 1-Brom-3-chlorpropan versetzt. Das Verrühren wurde in den ersten darauffolgenden 20 min bei Zimmertemperatur fortgesetzt, sodann wurde über 3 h hinweg bei 75 °C verrührt und daran anschließend über Nacht bei Zimmertemperatur. Die Reak-

tionsmischung wurde auf Eiswasser geschüttet, und das Produkt wurde mit Methylbenzen extrahiert. Der Extrakt wurde dreimal mit Wasser gewaschen, getrocknet, gefiltert und eingedampft. Der Rückstand wurde aus Petroleumether kristallisiert. Das Produkt wurde abgefiltert, aus 2,2'-Oxybispropan rekristallisiert und erbrachte 11,37 Teile (83,2 %) N-(3-Chlorpropyl)-N-(4-fluorphenyl)-4-methylbenzensulfonamid (Zwischenverbindung 83).

In ähnlicher Weise wurde auch hergestellt:

N-(3-Chlorpropyl)-4-fluor-N-(4-fluorphenyl)benzamid in Gestalt eines Rückstandes (Zwischenverbindung 84).

Ausführungsbeispiel XXXIV

Einer verrührten Mischung aus 46,46 Teilen 1,4-Zyklohexandiol und 135 Teilen N,N-Dimethylformamid wurden 5,28 Teile 50 %ige Natriumhydrid-Dispersion bei einer Temperatur von weniger als 20 °C zugesetzt. Das Verrühren wurde über 2 h hinweg bei Zimmertemperatur unter einer Stickstoffatmosphäre fortgesetzt. Sodann wurden tropfenweise 15,9 Teile 1,4-Difluor-2-nitrobenzen bei etwa 20 °C zugegeben. Nach Vollendung des Zusetzens wurde das Verrühren über Nacht bei Zimmertemperatur fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Wasser geschüttet. Das ausgefällte Produkt wurde abgefiltert und in Trichlormethan aufgenommen. Die Lösung wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet, gefiltert und evaporiert. Der Rückstand wurde in 2-Propanol gekocht. Nach dem Abkühlen wurde der Niederschlag abgefiltert, und das Filtrat

243524 4 - 93 -

wurde evaporiert. Der Rückstand wurde säulenchromatografisch über Kieselsäuregel gereinigt, wobei eine Mischung aus Trichlormethan und Methanol (95:5 Volumenanteile) als Eluent eingesetzt wurde. Die reinen Fraktionen wurden gesammelt, und der Eluent wurde evaporiert. Der Rückstand wurde in Petroleumether verrührt. Das Produkt wurde abgefiltert, getrocknet und erbrachte 17,1 Teile 4-(4-Fluor-2-nitrophenoxy)-zyklohexanol; Schmelzpunkt 150,8 °C (Zwischenverbindung 85).

Ausführungsbeispiel XXXV

Zu 31,4 Teilen 3-Fluorphenol wurden tropfenweise bei 80 °C 29,3 Teile Zyklopropankarbonylchlorid zugesetzt. Nach Vollendung des Zusetzens wurde das Ganze 1 Stunde lang bei 80 °C verrührt. Das Reaktionsgemisch wurde destilliert und erbrachte 49,7 Teile (98 %) (3-Fluorphenyl)zyklopropankarboxylat; Siedepunkt 75 bis 85 °C bei 0,5 mm Druck (Zwischenverbindung 86).

Einer verrührten und gekühlten (0 °C) Mischung aus 40,7 Teilen (3-Fluorphenyl)zyklopropankarboxylat und 156 Teilen trockenem Dichlormethan wurden portionsweise 33,1 Teile Aluminiumchlorid zugesetzt. Das Ganze wurde in einem Ölbad auf 60 °C erhitzt, und das Dichlormethan wurde abdestilliert. Das Ganze wurde weiter erhitzt, bis eine Innentemperatur von 110 °C erreicht war; bei dieser Temperatur wurde 15 min lang weiter verrührt. Nach dem Abkühlen wurde das feste Reaktionsgemisch pulverisiert und portionsweise in eine Mischung aus

243524 4 - 94 -

400 Teilen Eiswasser und 36 Teilen konzentrierter Salzsäure geschüttet. Das Ganze wurde 3 h lang bei Zimmertemperatur verrührt, sodann wurde das Produkt zweimal mit 140 Teilen 1,1'-Oxybispropan extrahiert. Die zusammengefaßten Extrakte wurden getrocknet, gefiltert und eingedampft. Der Rückstand wurde gekühlt und in 35 Teilen Petroleumether suspendiert. Nach dem Abkühlen auf 5 °C wurde das Produkt abgefiltert (das Filtrat wurde beiseitegelegt) und getrocknet; die Ausbeute betrug 21,2 Teile Rohprodukt. Das beiseitegelegte Filtrat wurde über Nacht bei -15 °C stengelassen. Das Produkt wurde abgefiltert und erbrachte eine zweite Fraktion von 2,4 Teilen Rohprodukt. Die zusammengenommenen Rohausbeuten (jeweils 21,2 Teile und 2,4 Teile) wurden säulenchromatografisch über Kieselsäuregel gereinigt, wobei als Eluent Trichlormethan verwendet wurde. Die reinen Fraktionen wurden gesammelt, der Eluent wurde abgedampft. Der Rückstand wurde bei 0 °C aus 21 Teilen Petroleumether kristallisiert. Das Produkt wurde abgefiltert und getrocknet und erbrachte 15,2 Teile Zyklopropyl-(4-fluor-2-hydroxyphenyl)methanon; Schmelzpunkt 58 °C (Zwischenverbindung 87).

AusführungsbeispielXXXVI

Ein Gemisch aus 16 Teilen 1-Zyklopropyl-2,2-diphenylethanon und 300 Teilen Salzsäure wurde verrührt und 4 h lang unter Rückflußbedingungen erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde gekühlt und mit 2,2'-Oxybispropan extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser sowie mit einer verdünnten Natriumhydrogenkarbonat-Lösung gewaschen, getrocknet, ge-

243524 4 - 95 -

filtriert sowie evaporiert und erbrachte auf diese Weise 17 Teile 5-Chlor-1,1-diphenyl-2-pentanon in Gestalt eines Rückstandes (Zwischenverbindung 88).

Ausführungsbeispiel XXXVII

30,6 Teile Zyklopropyl-(4-fluor-2-hydroxyphenyl)methanon wurden portionsweise zu 450 Teilen 50 %iger Iodwasserstoffsäure-Lösung zugesetzt. Das Ganze wurde bis zur Rücklauf-temperatur erhitzt und über 1,50 h hinweg bei dieser Temperatur verrührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C gekühlt. Das niedergeschlagene Produkt wurde abgefiltert und in 300 Teilen Trichlormethan aufgelöst. Die Lösung wurde getrocknet, gefiltert und evaporiert. Der Rückstand wurde in 210 Teilen Petroleumether unter Erhitzen aufgelöst. Die Lösung wurde zweimal mit Aktivkohle behandelt, wobei letztere jedesmal abgefiltert wurde. Das Filtrat wurde eingedampft, der Rückstand wurde in 35 Teilen Petroleumether suspendiert. Nach Abkühlen auf 0 °C wurde das Produkt abgefiltert und getrocknet; die Ausbeute bestand aus 36,4 Teilen (70 %) 1-(4-Fluor-2-hydroxyphenyl)-4-iodo-1-butanon; Schmelzpunkt 41,4 °C (Zwischenverbindung 89).

Ausführungsbeispiel XXXVIII

Einem verrührten Gemisch aus 25 Teilen 1,3-Isobenzofurandion und 108,5 Teilen Fluorbenzen wurden portionsweise 50 Teile Aluminiumchlorid zugesetzt. Nach Beendigung des Zusetzens wurde das Ganze langsam bis zur Rückflusstemperatur

243524 4 - 96 -

erhitzt, und das Verrühren wurde über 1,50 h hinweg bei dieser Temperatur fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde gekühlt und in ein Gemisch aus zerstoßenem Eis und 60 Teilen konzentrierter Salzsäure geschüttet. Das Produkt wurde zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die zusammengefaßten Extrakte wurden mit einer 10 %igen Natriumhydroxid-Lösung gewaschen. Die wäßrige Phase wurde abgetrennt, mit 2,2'-Oxybispropan gewaschen und unter Kühlung mit konzentrierter Salzsäure gesäuert. Das Ganze wurde nun 1 h lang bei Zimmertemperatur verrührt. Das niedergeschlagene Produkt wurde abfiltriert und in Benzen aufgelöst. Die Lösung wurde nun azeotrop bis zur Trockne destilliert. Der feste Rückstand wurde in Hexan verrührt. Das Produkt wurde abfiltriert und in vacuo bei etwa 50 °C getrocknet. Die Ausbeute betrug 33,5 Teile (80,7 %) 2-(4-Fluorbenzoyl)benzoesäure; Schmelzpunkt 129,2 °C (Zwischenverbindung 90).

Zu 1190 Teilen 1,1'-Oxybisethan wurden mit einemmal 50 Teile Lithiumaluminiumhydrid zugesetzt. Sodann wurde tropfenweise eine Lösung von 213,7 Teilen 2-(4-Fluorbenzoyl)benzoesäure in 875 Teilen 1,1'-Oxybisethan dergestalt hinzugegeben, daß die Mischung bei Rückflußtemperatur gehalten wurde. Nach Vollendung des Zusetzens wurde das Verrühren die folgenden ersten 30 min lang bei Zimmertemperatur, sodann 2 h lang bei Rückflußtemperatur und daran anschließend über Nacht bei Zimmertemperatur fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 0 °C gekühlt, sodann wurden nacheinander tropfenweise 50 Teile Wasser,

243524 4 - 97 -

50 Teile einer 15 %igen Natriumhydroxid-Lösung und 150 Teile Wasser sämtlich bei 0 °C hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde über Hyflo gefiltert und kräftig mit 1,1'-Oxybisethan gewaschen. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit Wasser gewaschen, getrocknet, gefiltert und eingedampft. Der Rückstand wurde aus einem Gemisch aus Benzen und Hexan kristallisiert; die Ausbeute erreichte 170,4 Teile α -(4-Fluorphenyl)-1,2-benzendimethanol; Schmelzpunkt \pm 75 °C (Zwischenverbindung 91).

Eine Mischung aus 200 Teilen α -(4-Fluorphenyl)-1,2-benzendimethanol und 2295 Teilen 60 %iger Phosphorsäure wurde 3 h lang bei 100 °C verrührt. Das Verrühren wurde über Nacht bei Zimmertemperatur fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Wasser geschüttet, und das Produkt wurde zweimal mit 1,1'-Oxybisethan extrahiert. Die zusammengefaßten Extrakte wurden mit Wasser, mit einer 10 %igen Natriumkarbonat-Lösung sowie erneut mit Wasser gewaschen, getrocknet, gefiltert und eingedampft. Der Rückstand wurde destilliert und erbrachte 57 Teile 1-(4-Fluorphenyl)-1,3-dihydroisobenzfuran; Siedepunkt 108 °C bei 0,2 mm Druck (Zwischenverbindung 92).

Einer verrührten und gekühlten (2-Propanon/CO₂-Bad) Menge von 1080 Teilen Ammoniak wurde 1 Teil Eisen-(III)-chlorid zugesetzt, daran anschließend wurden unter Stickstoffatmosphäre portionsweise 7,7 Teile Natrium zugesetzt. Nach 20-minütigem Verrühren wurde bei weiterem Kühlen tropfenweise eine Lösung von 64,5 Teilen 1-(4-Fluorphenyl)-1,3-

243524 4 - 98 -

dihydroisobenzfuran in 105 Teilen 1,1'-Oxybisethan hinzugegeben. Nunmehr erfolgte ebenfalls tropfenweise das Zusetzen einer Lösung von 75 Teilen 2-(3-Brompropoxy)-tetrahydro-2H-pyran in 37 Teilen 1,1'-Oxybisethan. Nach Beendigung des Zusetzens wurde das Verrühren über 2 h hinweg unter Stickstoffatmosphäre in einem 2-Propanon/CO₂-Bad fortgesetzt. Ohne Kühlung und ohne Stickstoff wurden nun langsam tropfenweise 490 Teile 1,1'-Oxybisethan zugeetzt, wobei das Verrühren über Nacht bei Zimmertemperatur fortgesetzt wurde. Nunmehr wurden 225 Teile einer gesättigten Ammoniumchlorid-Lösung tropfenweise hinzugegeben, daran anschließend erfolgte das Zusetzen von 200 Teilen Wasser. Die Schichten wurden separiert, die wäßrige Phase wurde zweimal mit 1,1'-Oxybisethan extrahiert. Die zusammengefaßten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet, gefiltert und eingedampft. Der Rückstand wurde säulenchromatografisch über Kieselsäuregel gereinigt, wobei als Eluent eine Mischung aus Trichlormethan und Methanol (99,5:0,5 Volumenanteile) verwendet wurde. Die zweite Fraktion wurde gesammelt, und der Eluent wurde abgedampft. Die Ausbeute betrug 39,6 Teile 1-(4-Fluorphenyl)-1,3-dihydro-1-[3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl]-isobenzfuran in Gestalt eines Rückstandes (Zwischenverbindung 93).

39,6 Teile 1-(4-Fluorphenyl)-1,3-dihydro-1-[3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)propyl]-isobenzfuran wurden in 9,8 Teilen einer 0,1 M Salzsäurelösung sowie 788 Teilen Ethanol aufgelöst, und das Ganze wurde verrührt und 1 h lang unter

Rückflußbedingungen erhitzt. Das Lösungsmittel wurde abgedampft, der Rückstand wurde in Methylbenzen und Wasser aufgenommen. Die organischen Phasen wurden abgetrennt, mit Wasser gewaschen, getrocknet, gefiltert und eingedampft. Der Rückstand wurde säulenchromatografisch über Kieselsäuregel gereinigt, wobei ein Gemisch aus Trichlormethan und Methanol (99:1 Volumenanteile) als Eluent verwendet wurde. Die reinen Fraktionen wurden gesammelt, und der Eluent wurde abgedampft; die Ausbeute betrug 24,2 Teile 1-(4-Fluorphenyl)-1,3-dihydroisobenzfuran-1-propanol in Gestalt eines Rückstandes (Zwischenverbindung 94).

Ausführungsbeispiel XXXIX

Eine Mischung aus 4,4 Teilen 3,4-Pyridindiamin, 4,0 Teilen Isothiozyanatmethan, 90 Teilen Tetrahydrofuran und 40 Teilen Azetonitril wurde verrührt und über Nacht unter Rückflußbedingungen erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde eingedampft, die Ausbeute betrug 7,3 Teile N-(3-Amino-4-pyridinyl)-N'-methylthioharnstoff in Gestalt eines Rückstandes (Zwischenverbindung 95).

Ein Gemisch aus 7,3 Teilen N-(3-Amino-4-pyridinyl)-N'-methylthioharnstoff, 15 Teilen Quecksilber-(II)-oxid, 90 Teilen Tetrahydrofuran und 80 Teilen Azetonitril wurde verrührt und 20 h lang unter Rückflußbedingungen erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde heiß über Hyflo gefiltert, der Filterkuchen wurde mit 240 Teilen kochenden Ethanol gewaschen. Das Filtrat wurde in vacuo eingedampft, und der Rückstand wurde in Azetonitril gekocht. Das Produkt wurde

243524 4

- 100 -

61 354 12

abgefiltert und getrocknet und erbrachte 5 Teile N-Methyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-amin; Schmelzpunkt 255,7 °C (Zwischenverbindung 96).

Ein Gemisch aus 5,6 Teilen 1-(Chlormethyl)-4-fluorbenzen, 5,2 Teilen N-Methyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-amin, 4,2 Teilen Natriumkarbonat und 90 Teilen N,N-Dimethylformamid wurde verrührt, zunächst 3 h lang auf 90 bis 100 °C erhitzt und sodann über Nacht bei 60 °C gehalten. Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser geschüttet, das Produkt wurde viermal mit Dichlormethan extrahiert. Die zusammengenommenen Extrakte wurden getrocknet, gefiltert und eingedampft. Der Rückstand wurde säulenchromatografisch über Kieselsäuregel gereinigt, wobei eine Mischung aus Trichlormethan und Methanol als Eluent verwendet wurde (92,5:7,5 Volumenanteile). Die reinen Fraktionen wurden gesammelt, der Eluent wurde abgedampft. Der Rückstand wurde in 2-Propanon gekocht und erbrachte eine Ausbeute von 6 Teilen 5-[(4-Fluorphenyl)methyl]-N-methyl-5H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-amin; Schmelzpunkt 209,5 °C (Zwischenverbindung 97).

Ein Gemisch aus 3,0 Teilen 5-[(4-Fluorphenyl)methyl]-N-methyl-5H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-amin, 2,4 Teilen Methylkarbonat, 1,2 Teilen N,N-Diethylethanamin und 260 Teilen Dichlormethan wurde 2 Tage lang bei Zimmertemperatur verrührt. Das Reaktionsgemisch wurde eingedampft. Der feste Rückstand wurde säulenchromatografisch über Kieselsäuregel gereinigt, wobei eine Mischung aus Trichlormethan und Methanol (94:6 Volumenanteile) als Eluent verwendet wurde.

Die reinen Fraktionen wurden gesammelt, und der Eluent wurde abgedampft. Der Rückstand wurde aus 2-Propanon kristallisiert und erbrachte 1 Teil Methyl- $\left[\left[\begin{array}{c} 5 \\ \text{---} \\ 4 \end{array} \right] \right]$ -(4-fluorphenyl)methyl- $\left[\begin{array}{c} 5 \\ \text{---} \\ 4 \end{array} \right]$ -imidazo $\left[\begin{array}{c} 4,5 \\ \text{---} \\ c \end{array} \right]$ pyridin-2-yl)methyl/karbat; Schmelzpunkt 178,8 °C (Zwischenverbindung 98).

Ausführungsbeispiel XL

Ein Gemisch aus 10 Teilen bis(4-Fluorphenyl)methanon, 22,1 Teilen 3-Chlor-1,2-propandiol, 0,2 Teilen 3-Methylbenzensulfonsäurehydrat und 90 Teilen Methylbenzen wurde verrührt und unter Einsatz eines Wasserabscheiders unter Rückflußbedingungen 23 h lang erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde in alkalisiertes Wasser geschüttet. Nach dem Verrühren wurden die Schichten getrennt. Die organische Phase wurde mit alkalischem Wasser gewaschen, getrocknet, gefiltert und eingedampft; die Ausbeute betrug 14 Teile (100 %) 2,2-bis(4-Fluorphenyl)-4-(chlormethyl)-1,3-dioxolan in Gestalt eines Rückstandes (Zwischenverbindung 99).

Ausführungsbeispiel XLI

Einer verrührten Lösung von 24,2 Teilen 1-(4-Fluorphenyl)-1,3-dihydroisobenzfuran-1-propanol in 8 Teilen Pyridin und 90 Teilen Trichlormethan wurden tropfenweise 12,1 Teile Thionylchlorid zugesetzt. Nach Vollendung des Zusetzens wurde das Ganze auf 50 °C erwärmt und bei dieser Temperatur über 3 h hinweg verrührt. Die Reaktionsmischung wurde

243524 4 - 102 -

auf Eiswasser geschüttet. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit einer Natriumhydrogenkarbonat-Lösung (10 %) gewaschen, getrocknet und evaporiert; die Ausbeute erreichte 20 Teile 1-(3-Chlorpropyl)-1-(4-fluorphenyl)-1,3-dihydroisobenzfuran in Gestalt eines Rückstandes (Zwischenverbindung 100).

Ausführungsbeispiel XLIII

Einer verrührten Mischung von 324 Teilen 2-(2,4-Dichlorphenoxy)-1-propanol und 700 Teilen N,N-Diethylethanamin wurden tropfenweise bei Zimmertemperatur 335 Teile Methansulfonylchlorid zugesetzt (exotherme Reaktion: die Temperatur stieg auf Rückflußtemperatur). Während des Abkühlens in einem Wasserbad wurde das Verrühren über 30 min hinweg bei Zimmertemperatur fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Wasser geschüttet, und das Produkt wurde mit 2,2'-Oxybispropan extrahiert. Der Extrakt wurde getrocknet, gefiltert und eingedampft. Der Rückstand wurde vermittels Vakuumdestillation destilliert; die Ausbeute erreichte 300 Teile 2-(2,4-Dichlorphenoxy)-1-propanolmethansulfonat (Ester); Siedepunkt 130 °C bei 2×10^{-4} mm Druck (Zwischenverbindung 101).

Ausführungsbeispiel XLIII

Einer verrührten Mischung von 18,3 Teilen 4-(4-Fluor-2-nitrophenoxy)zyklohexanol, 6,23 Teilen Pyridin und 135 Teilen Trichlormethan wurden tropfenweise über eine Zeit-

spanne von 10 min hinweg 9 Teile Methansulfonylchlorid zugesetzt. Nach Vollendung des Zusetzens wurde das Verrühren über Nacht bei Zimmertemperatur fortgesetzt. Das Ganze wurde daran anschließend für weitere 2 h verrührt und auf Rückflußtemperatur erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde eingedampft, und der Rückstand wurde in Wasser verrührt. Das Produkt wurde mit Trichlormethan extrahiert. Der Extrakt wurde getrocknet, gefiltert und eingedampft. Der Rückstand wurde säulenchromatografisch über Kieselsäuregel gereinigt, wobei als Eluent Trichlormethan verwendet wurde. Die reinen Fraktionen wurden gesammelt, der Eluent wurde abgedampft. Der Rückstand wurde aus 1,1'-Oxybisethan kristallisiert und erbrachte 8,5 Teile 4-(4-Fluor-2-nitrophenoxy)zyklohexanolmethansulfonat (Ester); Schmelzpunkt 111,7 °C (Zwischenverbindung 102).

Ausführungsbeispiel XLIV

Eine Lösung aus 20 Teilen Ethyl-2-methoxy-4-oxo-1-piperidin-karboxylat, 12 Teilen (-)- α -Methylbenzenmethanamin, 2 Teilen einer 4 %igen Lösung von Thiophen in Ethanol und 200 Teilen Methanol wurde bei Normaldruck und Zimmertemperatur mit 4 Teilen 10 %igem Palladium-auf-Holzkohle-Katalysator hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff wurde der Katalysator abgefiltert, und das Filtrat wurde in vacuo evaporiert. Der Rückstand wurde mittels HPLC gereinigt, wobei als Eluent eine Mischung aus Hexan, Trichlormethan und Methanol (50:49,5:0,5 Volumenanteile) verwendet wurde. Die reinen A-Fractionen wurden gesammelt, und der Eluent wurde abgedampft; die Ausbeute belief sich auf

243524 4 - 104 -

15,62 Teile (51 %) (-)-Ethyl-cis-3-methoxy-4-[(1-phenyl-ethyl)-amino]-1-piperidinkarboxylat in Gestalt eines Rückstandes (Zwischenverbindung 103).

In ähnlicher Weise wurden ebenfalls hergestellt:

(+)-Ethyl-cis-3-methoxy-4-[(1-phenylethyl)amino]-1-piperidinkarboxylat in Gestalt eines Rückstandes (Zwischenverbindung 104);

Ethyl-cis-3-methoxy-4-[(phenylmethyl)amino]-1-piperidinkarboxylatmonohydrochlorid; Schmelzpunkt 185,8 °C (Zwischenverbindung 104).

Ausführungsbeispiel XLV

Eine Lösung von 16 Teilen (+)-Ethyl-cis-3-methoxy-4-[(1-phenylethyl)amino]-1-piperidinkarboxylat in 170 Teilen einer 6N Salzsäurelösung wurde verrührt und 45 h lang unter Rückflußbedingungen erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde gekühlt und mit Dichlormethan gewaschen. Die wäßrige Phase wurde in einem Eisbad gekühlt und mit Ammoniumhydroxid gehandelt. Das Produkt wurde dreimal mit 130 Teilen Dichlormethan extrahiert. Die zusammengefaßten Extrakte wurden mit 10 Teilen Wasser gewaschen, getrocknet, gefiltert und eingedampft. Der Rückstand wurde in Methylbenzen aufgelöst, letzteres wurde erneut abgedampft, wodurch eine Ausbeute von 12,2 Teilen (100 %) (+)-cis-3-Methoxy-N-(1-phenylethyl)-4-piperidinamin in Gestalt eines Rückstandes gewonnen wurde (Zwischenverbindung 105).

In ähnlicher Weise wurde ebenfalls hergestellt:

(-)-cis-3-Methoxy-N-(1-phenylethyl)-4-piperidinamin in Gestalt eines öligen Rückstandes (Zwischenverbindung 106).

Ausführungsbeispiel XLVI

Ein Gemisch aus 134 Teilen Ethyl-cis-3-methoxy-4-[(phenylmethyl)-amino]-1-piperidinkarboxylat, 255,2 Teilen Kaliumhydroxid und 1760 Teilen 2-Propanol wurde verrührt und 3,50 h lang bei Rückflußbedingungen erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde evaporiert, mit Wasser versetzt, und das Ganze wurde erneut eingedampft. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und Dichlormethan extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet, gefiltert und eingedampft. Der Rückstand wurde säulenchromatografisch über Kieselsäuregel gereinigt, wobei eine Mischung aus Trichlormethan und Methanol (92,5:7,5 Volumenanteile) als Eluent verwendet wurde. Die reinen Fraktionen wurden gesammelt, und der Eluent wurde abgedampft. Der Rückstand wurde in Azetonitril und 2-Propanol in das Hydrochlorid-Salz überführt. Das Salz wurde abgefiltert und getrocknet, die Ausbeute erreichte 1,96 Teile cis-3-Methoxy-N-(phenylmethyl)-4-piperidinamindihydrochloridmonohydrat; Schmelzpunkt 188 °C (Zwischenverbindung 107).

Ausführungsbeispiel XLVII

Einer verrührten Mischung von 62,83 Teilen 4,4-Dimethoxy-1-(phenylmethyl)-3-piperidinol und 180 Teilen N,N-Dimethylformamid wurden bei einer Temperatur von unter 30 °C portionsweise 12,96 Teile einer 50 %igen Natriumhydrid-Dis-

persion zugesetzt. Das Verrühren wurde über 2 h hinweg bei Zimmertemperatur fortgesetzt: Mischung I.

43,02 Teile 2-Chlor-N,N-diethylethanaminhydrochlorid wurden in einer verdünnten Ammoniumhydroxid-Lösung aufgenommen und mit 1,1'-Oxybisethan versetzt. Die organische Phase wurde abgeschieden, getrocknet, gefiltert und eingedampft. Der Rückstand wurde in 45 Teilen N,N-Dimethylformamid aufgenommen, und diese Lösung wurde tropfenweise der Mischung I (siehe oben) zugesetzt. Nach Beendigung des Zusetzens wurde das Verrühren über Nacht bei Zimmertemperatur fortgeführt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Wasser geschüttet, und das Produkt wurde mit Trichlormethan extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet, gefiltert und eingedampft. Der Rückstand wurde säulenchromatografisch über Kieselsäuregel gereinigt, wobei eine Mischung aus Trichlormethan und Methanol (90:10 Volumenanteile) als Eluent verwendet wurde. Die reinen Fraktionen wurden gesammelt, und der Eluent wurde eingedampft. Die Ausbeute betrug 46,5 Teile (53 %) N,N-Diethyl-2- $\overline{\overline{4,4}}$ -dimethoxy-1-(phenylmethyl)-3-piperidinyl]oxy]-ethanamin in Gestalt eines Rückstandes (Zwischenverbindung 108).

Ein Gemisch aus 13,5 Teilen N,N-Diethyl-2- $\overline{\overline{4,4}}$ -dimethoxy-1-(phenylmethyl)-3-piperidinyl]oxy]-ethanamin und 120 Teilen Methanol wurde bei Normaldruck und Zimmertemperatur mit 2 Teilen 10 %igem Palladium-auf-Holzkohle-Katalysator hydriert. Nach Aufnehmen der berechneten Menge Wasserstoff wurde der Katalysator abgefiltert, und das Filtrat wurde eingedampft. Die Ausbeute betrug 10,5 Teile (100 %) N,N-

Diethyl-2-[(4,4-dimethoxy-3-piperidinyl)oxy]ethanamin in Gestalt eines Rückstandes (Zwischenverbindung 109).

Ausführungsbeispiel XLVIII

Einer verrührten Lösung von 4,1 Teilen Ethyl-4-amino-5-zyano-2-hydroxybenzoat in 40 Teilen 2-Propanon wurden nacheinander 2,52 Teile Dimethylsulfat und 4,1 Teile Kaliumkarbonat zugesetzt. Das Ganze wurde verrührt und 3h lang unter Rückflußbedingungen erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde gefiltert, während es heiß war, der Filterkuchen wurde mit 2-Propanon gewaschen. Das Filtrat wurde eingedampft, der feste Rückstand wurde aus 24 Teilen 2-Propanol kristallisiert und erbrachte 3,5 Teile (79,5 %) Ethyl-4-amino-5-zyano-2-methoxybenzoat; Schmelzpunkt 164,5 °C (Zwischenverbindung 110).

Ausführungsbeispiel II

Eine Suspension von 10,69 Teilen Ethyl-4-amino-5-zyano-2-methoxybenzoat in 12 Teilen einer 50 %igen Natriumhydroxid-Lösung und 500 Teilen Wasser wurde verrührt und auf 50 °C erhitzt, worauf das Verrühren über 1 h hinweg bei 50 bis 55 °C fortgesetzt wurde. Das Reaktionsgemisch wurde gekühlt und gefiltert. Das Filtrat wurde mit konzentrierter Salzsäure auf einen pH-Wert von 1 bis 2 gesäuert. Das niedergeschlagene Produkt wurde abgefiltert, kräftig mit Wasser gewaschen und über Nacht bei 80 °C getrocknet. Die Ausbeute erreichte 8,6 Teile (93,2 %) 4-Amino-5-zyano-2-methoxybenzoesäure; Schmelzpunkt 236,7 °C (Zwischenverbindung 111).

Nach dem gleichen Hydrolisierungsverfahren wurde gleichfalls hergestellt:

5-Chlor-4-hydroxy-2-methoxybenzoesäure; Schmelzpunkt 239,4 °C (Zwischenverbindung 112).

Ausführungsbeispiel I

Ein Gemisch aus 9 Teilen cis-1-(1H-benzimidazol-2-ylmethyl)-3-methoxy-4-piperidinamin und 150 Teilen Essigsäure wurde bei Normaldruck und Zimmertemperatur mit 2 Teilen 5 %igem Rhodium-auf-Holzkohle-Katalysator hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff wurde der Katalysator abgefiltert, und das Filtrat wurde eingedampft. Der Rückstand wurde säulenchromatografisch über Kieselsäuregel gereinigt, wobei ein mit Ammoniak gesättigtes Gemisch aus Trichlormethan und Methanol (90:10 Volumenanteile) als Eluent verwendet wurde. Die zweite Fraktion wurde gesammelt, und der Eluent wurde abgedampft; die Ausbeute betrug 5 Teile cis-3-Methoxy-1-[(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzimidazol-2-yl)methyl]-4-piperidinamin in Gestalt eines Rückstandes (Zwischenverbindung 113).

Ausführungsbeispiel LI

Einer verrührten Lösung von 11,2 Teilen (4-Fluorphenyl)(4-piperidinyl)methanon in 80 Teilen 4-Methyl-2-pentanon wurden 5 Teile N-(2-Chlorethyl)-3-pyridinkarboxamid zugesetzt, und das Ganze wurde über Nacht verrührt und unter Rückflußbedingungen erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde gefiltert,

243524 4

61 354 12

- 109 -

das Filtrat wurde eingedampft. Der Rückstand wurde säulenchromatografisch über Kieselsäuregel gereinigt, wobei ein Gemisch aus Trichlormethan und Methanol (95:5 Volumenanteile) als Eluent verwendet wurde. Die reinen Fraktionen wurden gesammelt, und der Eluent wurde evaporiert. Der Rückstand wurde aus einer Mischung aus 4-Methyl-2-pentanon und 2,2'-Oxybispropan kristallisiert, wobei eine Ausbeute von 1,6 Teilen (16,5 %) N-[2-[4-(4-Fluorbenzoyl)-1-piperidiny]ethyl]-3-pyridinkarboxamid gewonnen wurde; Schmelzpunkt 118,3 °C (Zwischenverbindung 114).

Ausführungsbeispiel LII

Eine Mischung aus 7,5 Teilen 1-(3-Chlorpropoxy)-4-fluorbenzen, 10,5 Teilen N,N-Diethyl-2-[4,4-dimethoxy-3-piperidinyloxy]ethanamin, 7 Teilen N,N-Diethylethanamin, 1 Teil Kaliumiodid und 90 Teilen N,N-Dimethylformamid wurde 17 h lang bei 60 °C verrührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Wasser geschüttet, das Produkt wurde mit Trichlormethan extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet, gefiltert und eingedampft. Der Rückstand wurde säulenchromatografisch über Kieselsäuregel gereinigt, wobei eine Mischung aus Trichlormethan und Methanol (95:5 Volumenanteile), welche mit Ammoniak gesättigt worden war, als Eluent verwendet wurde. Die reinen Fraktionen wurden gesammelt, der Eluent wurde abgedampft. Der Rückstand wurde in Azetonitril und 2-Propanol in das Hydrochlorid-Salz überführt. Das Ganze wurde evaporiert, und der Rückstand wurde in Azetonitril aufgenommen. Die Lösung wurde eingedampft und erbrachte 14 Teile (75 %)

243524 4 - 110 -

N,N-Diethyl-2-[[1-β-(4-fluorphenoxy)propyl]-4,4-dimethoxy-3-piperidinyl]oxy]ethanamin in Gestalt eines Rückstandes (Zwischenverbindung 115).

In ähnlicher Weise wurden ebenfalls hergestellt:

cis-1-(1H-Benzimidazol-2-ylmethyl)-3-methoxy-N-(phenylmethyl)-4-piperidinamin in Gestalt eines Rückstandes (Zwischenverbindung 116);

cis-1-β-(4-Fluorphenoxy)propyl]-3-methoxy-N-(phenylmethyl)-4-piperidinamindihydrochlorid (Zwischenverbindung 117);

(+)-cis-1-β-(4-Fluorphenoxy)propyl]-3-methoxy-N-(1-phenylethyl)-4-piperidinamin in Gestalt eines Rückstandes (Zwischenverbindung 118);

(-)-cis-1-β-(4-Fluorphenoxy)propyl]-3-methoxy-N-(1-phenylethyl)-4-piperidinamin in Gestalt eines Rückstandes (Zwischenverbindung 119).

Ausführungsbeispiel LIII

Eine Mischung aus 14,07 Teilen N,N-Diethyl-2-[[1-β-(4-fluorphenoxy)propyl]-4,4-dimethoxy-3-piperidinyl]oxy]ethanamindihydrochlorid, 7,36 Teilen einer 96 %igen Schwefelsäurelösung und 500 Teilen Wasser wurde verrührt und 17 h lang unter Rückflußbedingungen erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde zum Abkühlen stehengelassen und mit 2,2'-Oxybispropan gewaschen. Die wäßrige Phase wurde

243524 4 - 111 -

separiert und mit Natriumkarbonat alkalisiert. Das Produkt wurde mit Dichlormethan extrahiert. Der Extrakt wurde getrocknet, gefiltert und eingedampft. Der Rückstand wurde säulenchromatografisch über Kieselsäuregel gereinigt, wobei ein mit Ammoniak gesättigtes Gemisch aus Trichlormethan und Methanol (95:5 Volumenanteile) als Eluent Verwendung fand. Die reinen Fraktionen wurden gesammelt, und der Eluent wurde abgedampft; die Ausbeute betrug 8,0 Teile (75 %) 3-[2-(Diethylamin)-ethoxy]-1-[3-(4-fluorphenoxy)propyl]-4-piperidinon in Gestalt eines Rückstandes (Zwischenverbindung 120).

Ausführungsbeispiel LIV

Eine Mischung aus 5,1 Teilen trans-N-[1-[3-(4-Fluorphenoxy)propyl]-3-methoxy-4-piperidinyl]benzamid und 84 Teilen einer konzentrierten Salzsäurelösung wurde verrührt und bei 140 ° in einem Ölbad unter Rückflußbedingungen erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde gekühlt und gefiltert, und der Filterkuchen wurde mit Wasser gewaschen. Das Filtrat wurde eingedampft. Der Rückstand wurde in 35 Teilen Wasser aufgenommen, und das Ganze wurde mit Natriumhydroxid-Lösung behandelt. Das Produkt wurde dreimal mit Methylbenzen extrahiert. Die zusammengefaßten Extrakte wurden mit einer kleinen Menge Wasser gewaschen, getrocknet, gefiltert und evaporiert; die so gewonnene Ausbeute betrug 2,9 Teile (79 %) trans-1-[3-(4-Fluorphenoxy)propyl]-3-methoxy-4-piperidinamin in Gestalt eines Rückstandes (Zwischenverbindung 121).

Ausführungsbeispiel LV

Ein Gemisch aus 18 Teilen cis-1-(1H-Benzimidazol-2-ylmethyl)-3-methoxy-N-(phenylmethyl)-4-piperdinamin und 200 Teilen Methanol wurde bei Normaldruck und Zimmertemperatur mit 3 Teilen 10 %igem Palladium-auf-Holzkohle-Katalysator hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff wurde der Katalysator abgefiltert, und das Filtrat wurde eingedampft. Der Rückstand wurde säulenchromatografisch über Kieselsäuregel gereinigt, wobei ein Gemisch aus Trichlormethan und Methanol (93:7 Volumenanteile), welches mit Ammoniak gesättigt worden war, als Eluent verwendet wurde. Die reinen Fraktionen wurden gesammelt, der Eluent wurde abgedampft. Der Rückstand verfestigte sich langsam, das feste Produkt wurde in 2,2'-Oxybispropan suspendiert. Das Produkt wurde abgefiltert und an der Luft getrocknet; die Ausbeute betrug 6 Teile cis-1-(1H-Benzimidazol-2-ylmethyl)-3-methoxy-4-piperidinamindihydrat; Schmelzpunkt 92,0 °C (Zwischenverbindung 122).

Nach dem gleichen Hydrierungsverfahren wurden ebenfalls hergestellt:

cis-1- β -(4-Fluorphenoxy)propyl-3-methoxy-4-piperidinamin als Rückstand (Zwischenverbindung 123);

(+)-cis-1- β -(4-Fluorphenoxy)propyl-3-methoxy-4-piperidinamin als ein Rückstand (Zwischenverbindung 124);

243524 4

61 354 12

- 113 -

(-)-cis-1- $\sqrt{3}$ -(4-Fluorphenoxy)propyl $\sqrt{7}$ -3-methoxy-4-piperidinamin in Gestalt eines Rückstandes (Zwischenverbindung 125).

Ausführungsbeispiel LVI

Ein Gemisch aus 8,0 Teilen 3- $\sqrt{2}$ -(Diethylamin)ethoxy $\sqrt{7}$ -1- $\sqrt{3}$ -(4-fluorphenoxy)propyl $\sqrt{7}$ -4-piperidinon, 2,5 Teilen Benzenmethanamin, 1 Teil einer 4 %igen Thiophen-Lösung in Ethanol sowie 120 Teilen Methanol wurde bei Normaldruck und Zimmertemperatur mit 2 Teilen 10 %igem Palladium-auf-Holzkohle-Katalysator hydriert. Nachdem die berechnete Wasserstoffmenge aufgenommen worden war, wurde der Katalysator abgefiltert, und das Filtrat wurde eingedampft. Der Rückstand wurde säulenchromatografisch über Kieselsäuregel gereinigt, wobei ein mit Ammoniak gesättigtes Gemisch aus Trichlormethan und Methanol (95:5 Volumenanteile) als Eluent Verwendung fand. Die reinen Fraktionen wurden gesammelt, und der Eluent wurde abgedampft. Die Ausbeute bestand aus 3,6 Teilen (45 %) cis-3- $\sqrt{2}$ -(Diethylamin)ethoxy $\sqrt{7}$ -1- $\sqrt{3}$ -(4-fluorphenoxy)propyl $\sqrt{7}$ -4-piperidinamin in Gestalt eines Rückstandes (Zwischenverbindung 126).

B. Herstellung der finalen Verbindungen

Ausführungsbeispiel LVII

Ein Gemisch aus 4,7 Teilen 1-(3-Chlorpropoxy)-4-fluorbenzen, 3015 Teilen cis-4-Amino-5-chlor-2-methoxy-N-

243524 4

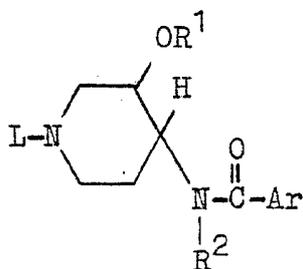
61 354 12

- 114 -

(3-methoxy-4-piperidinyl)benzamid, 0,1 Teilen Kaliumiodid, 3 Teilen N,N-Diethylethanamin und 45 Teilen N,N-Dimethylformamid wurde verrührt und über 18 h hinweg auf 60 °C gehalten. Das Reaktionsgemisch wurde auf Wasser geschüttet. Das ausgefällte Produkt wurde abgefiltert und in Trichlormethan aufgelöst. Die Lösung wurde mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde separiert, getrocknet, gefiltert und eingedampft. Der Rückstand wurde säulenchromatografisch über Kieselsäuregel gereinigt, wobei ein Gemisch aus Trichlormethan und Methanol (90:10 Volumenanteile) als Eluent verwendet wurde. Die reinen Fraktionen wurden gesammelt, der Eluent wurde abgedampft. Der ölige Rückstand wurde aus 2-Propanol kristallisiert. Das Produkt wurde abgefiltert und getrocknet; die Ausbeute bestand aus 3,11 Teilen (42,8 %) cis-4-Amino-5-chlor-N-[1-[3-(4-fluorphenoxy)propyl]-3-methoxy-4-piperidinyl]-2-methoxybenzamidmonohydrat; Schmelzpunkt 109,8 °C (Verbindung 1).

Nach der gleichen Vorgehensweise und unter Einsatz äquivalenter Mengen der entsprechenden Ausgangsstoffe wurden des weiteren hergestellt:

243524 4 - 115 -



Nr.	L	R ¹	R ²	Ar
2	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
3	4-F-C ₆ H ₄ -CO-(CH ₂) ₃	H	H	C ₆ H ₅
4	(1H-Indol-3-yl)-(CH ₂) ₂	H	H	C ₆ H ₅
5	(1H-Indol-3-yl)-(CH ₂) ₂	CH ₃	H	C ₆ H ₅
6	2,3-Dihydro-1,4-benzdioxin-2-ylmethyl	CH ₃	H	C ₆ H ₅
7	2,3-Dihydro-1,4-benzdioxin-2-ylmethyl	CH ₃	H	C ₆ H ₅
8	(1H-Indol-3-yl)-(CH ₂) ₂	CH ₃	H	C ₆ H ₅
9	2,3-Dihydro-1,4-benzdioxin-2-ylmethyl	H	H	C ₆ H ₅
10	2,3-Dihydro-1,4-benzdioxin-2-ylmethyl	H	H	C ₆ H ₅
11	(1H-Indol-3-yl)-CH ₂ -CH ₂	H	H	C ₆ H ₅
12	C ₆ H ₄ -CH ₂	H	H	C ₆ H ₅
13	4-Cl-C ₆ H ₃ -CH ₂	H	H	4-NH ₂ , 5-Cl, 2-OCH ₃ -C ₆ H ₂
14	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ CH(CH ₂) ₃	H	H	4-NH ₂ , 5-Cl, 2-OCH ₃ -C ₆ H ₂

243524 4 - 116 -

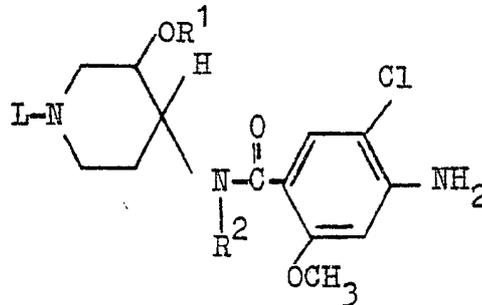
Nr.	L	R ¹	R ²	Ar
15	(4-Cl-C ₆ H ₄)CH(CH ₃)	H	H	4-NH ₂ ,5-Cl,2-OCH ₃ -C ₆ H ₂
16	C ₆ H ₅ -CH=CHCH ₂	H	H	4-NH ₂ ,5-Cl,2-OCH ₃ -C ₆ H ₂
17	(2-Naphthalenylmethyl)	H	H	4-NH ₂ ,5-Cl,2-OCH ₃ -C ₆ H ₂
18	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ CH(CH ₂) ₃	CH ₃	H	C ₆ H ₅
19	CH ₂ =CH-CH ₂	H	H	4-NH ₂ ,5-Cl,2-OCH ₃ -C ₆ H ₂
20	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ CH(CH ₂) ₃	CH ₃	H	4-NH ₂ ,5-Cl,2-OCH ₃ -C ₆ H ₂
21	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	4-NH ₂ ,5-Cl,2-OCH ₃ -C ₆ H ₂

243524 4 - 117 -

cis/trans-Isomerie	Base/Salz-Form	Schmeltpunkt °C
cis	Base	119,3
cis	Base	138,5
cis	Base	186,0
cis	Base	140,7
cis	Base	151,6
trans	Base	167,6
trans	Base	177,2
trans	Base	163,0
cis	Base	135,2
trans	Base	203,2
trans	Base	213,2
cis	Base	208
cis	Base	128,4
cis	Base	185,3
cis	Base	172,1
cis	Base	192
cis	(COOH) ₂	192,4
cis	Base	141,7
cis	HCl	228,1
cis	Base	216,5

243524 4 - 118 -

In ähnlicher Weise wurden ebenfalls hergestellt:



Nr.	L	R ¹	R ²	cis/ trans Iso- merie	Base/ Salz- Form	Schmelz- punkt °C
22	C ₆ H ₅ -CH=CH-CH ₂	CH ₃	H	cis	Base	161,8
23	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	H	cis	Base	218,5
24	2,3-Dihydro-1,4-benzodioxin-2-yl-methyl	CH ₃	H	cis	Base	207,7
25	4-Cl-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	cis	Base	171,8
26	4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	cis	(COOH) ₂ ·H ₂ O	196,3
27	3-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	cis	Base	176,7
28	4-[(CH ₃) ₂ CH]-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	cis	Base	144,4
29	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	cis	Base	163
30	(4-Pyridinyl)-CH ₂	CH ₃	H	cis	Base	245,6
31	[5-(CH ₃ COO)-2-Furanyl]-CH ₃	CH ₃	H	cis	Base	88,8
32	4-F-C ₆ H ₄ -CO-CH ₂	CH ₃	H	cis	Base	172,1
33	1H-Benzimidazol-2-ylmethyl	CH ₃	H	cis	Base	239,9
34	4-(NH ₂ SO ₂)-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	cis	HCl·H ₂ O	255,9
36	2-Thienyl-CH ₂	CH ₃	H	cis	Base	170,4

243524 4

- 119 -

Nr.	L	R ¹	R ²	cis/ trans Iso- merie	Base/ Salz Form	Schmelz- punkt °C
37	2-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₂	CH ₃	H	cis	H ₂ O	109,8
38	C ₆ H ₅ -O-CH(CH ₃)-CH ₂	CH ₃	H	cis	H ₂ O	121,7
39	4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	H	H	cis	Base	130,5
40	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ C(COOC ₂ H ₅)- (CH ₂) ₃	CH ₃	H	cis	H ₂ O	109,6
41	(4-F-C ₆ H ₄)S-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	cis	Base	108,6
42	[2,6-(CH ₃) ₂]-C ₆ H ₃ - NHCOCH ₂	CH ₃	H	cis	Base	266,0
43	4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	C ₂ H ₅	H	cis	1/2 H ₂ O	77,3-80,1
44	4-F-C ₆ H ₄ -CH=CH-(CH ₂) ₂	CH ₃	H	cis	H ₂ O	141,4 - 145,1
45	(1H-Indol-3-yl)-CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	cis	H ₂ O	189,5
46	(4-F,2-NO ₂ -C ₆ H ₃)-O- (CH ₂) ₃	CH ₃	H	cis	H ₂ O	115-145
47	4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	CH ₃	cis	HCl.H ₂ O	247,1 - 250,2

Nr.	L	R ¹	R ²	Ar
48	$C_6H_5-CH_2$	H	H	C_6H_5
49	$4-NO_2-C_6H_4-CH_2$	CH_3	H	$4-NH_2, 5-Cl, 2-OCH_3-C_6H_2$
50	$C_6H_5-NH-(CH_2)_2$	CH_3	H	$4-NH_2, 5-Cl, 2-OCH_3-C_6H_2$
51	$(2-Pyridinyl)CH_2$	CH_3	CH_3	$4-NH_2, 5-Cl, 2-OCH_3-C_6H_2$
52	$(2-Pyridinyl)CH(CH_3)$	CH_3	H	$4-NH_2, 5-Cl, 2-OCH_3-C_6H_2$
53	$4-F-C_6H_4-CH(2-Thienyl)-$ $(CH_2)_3$	CH_3	H	$4-NH_2, 5-Cl, 2-OCH_3-C_6H_2$
54	$2-CH_3CO-C_6H_4-O-(CH_2)_3$	CH_3	H	$4-NH_2, 5-Cl, 2-OCH_3-C_6H_2$
55	$2-CH_3O-C_6H_4-O-(CH_2)_3$	CH_3	H	$4-NH_2, 5-Cl, 2-OCH_3-C_6H_2$
56	$(C_6H_5)_2N-(CH_2)_2$	CH_3	H	$4-NH_2, 5-Cl, 2-OCH_3-C_6H_2$
57	$CH_3C(O)-(CH_2)_3$	CH_3	H	$4-NH_2, 5-Cl, 2-OCH_3-C_6H_2$
58	$4-F-C_6H_4-O-(CH_2)_3$	CH_3	H	C_6H_5
59	$4-F-C_6H_4-O-(CH_2)_3$	CH_3	H	$4-NH_2, 5-CONH_2, 2-OCH_3-$ C_6H_2
60	$4-F-C_6H_4-O-(CH_2)_5$	CH_3	H	$4-NH_2, 5-Cl, 2-OCH_3-C_6H_2$
61	$(C_6H_5)_2N-(CH_2)_3$	CH_3	H	$4-NH_2, 5-Cl, 2-OCH_3-C_6H_2$
62	$4-F-C_6H_4-O-(CH_2)_6$	CH_3	H	$4-NH_2, 5-Cl, 2-OCH_3-C_6H_2$
63	$(4-F-C_6H_4)(4-CH_3-C_6H_4-$ $SO_2)-N-(CH_2)_3$	CH_3	H	$4-NH_2, 5Cl, 2-OCH_3-C_6H_2$
64	$(4-F-C_6H_4)_2CH-O-(CH_2)_2$	CH_3	H	$4-NH_2, 5-Cl, 2-OCH_3-C_6H_2$
65	$(C_6H_5)_2N-C(O)-(CH_2)_2$	CH_3	H	$4-NH_2, 5-Cl, 2-OCH_3-C_6H_2$
66	$(4-F-C_6H_4)(4-F-C_6H_4-C$ $(O))N-(CH_2)_3$	CH_3	H	$4-NH_2, 5-Cl, 2-OCH_3-C_6H_2$
67	$(4-F, 2-NO_2-C_6H_3)-O-$ 	CH_3	H	$4-NH_2, 5-Cl, 2-OCH_3-C_6H_2$

243524 4 - 121 -

Nr.	L	R ¹	R ²	Ar
68	4-F-C ₆ H ₄ -O-CH ₂ CH(CH ₃)-CH ₂	CH ₃	H	4-NH ₂ ,5-Cl,2-OCH ₃ -C ₆ H ₂
70	1-(4-F-C ₆ H ₄)-1,3-Dihydro-1-isobenzofuranyl (CH ₂) ₃	CH ₃	H	4-NH ₂ ,5-Cl,2-OCH ₃ -C ₆ H ₂
71	 -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	4-NH ₂ ,5-Cl,2-OCH ₃ -C ₆ H ₂

243524 4 - 122 -

cis/trans Isomerie	Base/Salz-Form	Schmelzpunkt °C
cis	Base	143,2
cis	Base	209,0
cis	H ₂ O	115,7
cis	2HCl.2H ₂ O	168,9
cis	2HCl.2H ₂ O	227,1
cis	H ₂ O	103,1
cis	H ₂ O	108,4 bis 111,7
cis	H ₂ O	103,9
cis	2H ₂ O	98,1
cis	H ₂ O	91,1
trans	Base	147,0
cis	H ₂ O	127,9 bis 193,9
cis	H ₂ O	106,6
cis	H ₂ O	109,1
cis	H ₂ O	86,4
cis	H ₂ O	109,0
cis	H ₂ O	89,7
cis	H ₂ O	126,2
cis	Base	183,2
cis	Base	-
cis	Base	92,3
cis	H ₂ O	148,9
cis	Base	124,3
cis	Base	95,9 bis 100,9

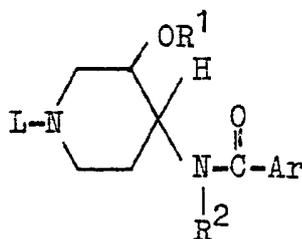
243524 4 - 123 -

Ausführungsbeispiel LVIII

Eine Mischung aus 4,1 Teilen 1-(3-Chlorpropoxy)-4-fluorbenzen, 4,4 Teilen cis-N-(3-Hydroxy-4-piperidinyl)benzamid, 3,8 Teilen Natriumkarbonat, 0,1 Teilen Kaliumiodid und 160 Teilen 4-Methyl-2-pentanon wurde verrührt und 20 h lang unter Rückflußbedingungen erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Zimmertemperatur abgekühlt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet, gefiltert und evaporiert. Der Rückstand wurde aus 2-Propanol kristallisiert und erbrachte 4,2 Teile (57 %) cis-N-[1-3-(4-Fluorphenoxy)propyl]-3-hydroxy-4-piperidinyl/benzamid; Schmelzpunkt 130,5 °C (Verbindung 72).

Nach der gleichen Vorgehensweise sowie unter Einsatz äquivalenter Mengen der entsprechenden Ausgangsstoffe wurden des weiteren hergestellt:

243524 4 - 124 -



Nr.	L	R ¹	R ²	Ar
73	(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-yl)-(CH ₂) ₃	H	H	C ₆ H ₅
74	4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	C ₆ H ₅
75	(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-yl)-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	C ₆ H ₅
76	(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-yl)-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O,4-NH ₂ ,5-Cl-C ₆ H ₂
77	2-Naphthalenylmethyl	CH ₃	H	2-CH ₃ O,4-NH ₂ ,5-Cl-C ₆ H ₂
78	(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-yl)-(CH ₂) ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O,4-NH ₂ ,5-Cl-C ₆ H ₂
79	CH ₂ =CH-CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O,4-NH ₂ ,5-Cl-C ₆ H ₂
80	2,6-Cl ₂ -C ₆ H ₃ -NH-CO-CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O,4-NH ₂ ,5-Cl-C ₆ H ₂
81	2,6-Cl ₂ -C ₆ H ₃ -NH-CO-CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O,4-NH ₂ ,5-Cl-C ₆ H ₂
82	(5-Cl,2,3-Dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-yl)-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O,4-NH ₂ ,5-Cl-C ₆ H ₂
83	(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-yl)-(CH ₂) ₄	CH ₃	H	2-CH ₃ O,4-NH ₂ ,5-Cl-C ₆ H ₂
84	3-Cl-C ₆ H ₄ -CH=CH-CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O,4-NH ₂ ,5-Cl-C ₆ H ₂
85	2,6-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃ -NHCO-(CH ₂) ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O,4-NH ₂ ,5-Cl-C ₆ H ₂
86	2,6-Cl ₂ -C ₆ H ₃ -CONH-(CH ₂) ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O,4-NH ₂ ,5-Cl-C ₆ H ₂

Nr.	L	R ¹	R ²	Ar
87	(2,3-Dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-yl)-(CH ₂) ₃	H	H	2-CH ₃ O,4-NH ₂ ,5-Cl-C ₆ H ₂
88	(4-F,2-CH ₃ CO)C ₆ H ₃ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O,4-NH ₂ ,5-Cl-C ₆ H ₂
89	4-F-C ₆ H ₄ -O-CH ₂ -CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O,4-NH ₂ ,5-Cl-C ₆ H ₂
90	(2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃)-O-CH(CH ₃)-CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O,4-NH ₂ ,5-Cl-C ₆ H ₂

243524 4

- 126 -

61 354 12

cis/trans Isomerie	Base/Salz-Form	Schmelzpunkt °C
cis	Base	190
cis	Base	98,2
cis	Base	210,3
cis	Base	112,5
cis	Base	156,2
cis	Base	250,5
cis	Base	176,3
cis	Base	228,3
cis	Base	206,1
cis	Base	255,4
cis	$\frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$	122,5
cis	H_2O	92
cis	Base	177,1
cis	Base	191,2
cis	Base	244,4
cis	H_2O	131,4
cis	Base	103,4
cis	Base	134,2

243524 4

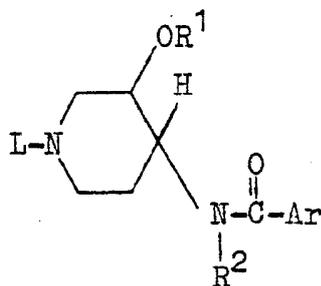
- 127 -

Ausführungsbeispiel LIX

Ein Gemisch aus 2,8 Teilen 3-(Chlormethyl)pyridinhydrochlorid, 4,7 Teilen cis-4-Amino-5-chlor-2-methoxy-N-(3-methoxy-4-piperidinyl)benzamid, 5,3 Teilen Natriumkarbonat und 68 Teilen N,N-Dimethylformamid wurde 5 h lang bei einer Temperatur von etwa 60 °C verrührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Zimmertemperatur abgekühlt und gefiltert. Das Filtrat wurde eingedampft. Der feste Rückstand wurde säulenchromatografisch über Kieselsäuregel gereinigt, wobei ein Gemisch aus Trichlormethan und Methanol (90:10 Volumenanteile) als Eluent verwendet wurde. Die reinen Fraktionen wurden gesammelt, und der Eluent wurde abgedampft. Der Rückstand wurde aus Ethanol kristallisiert. Das Produkt wurde abgefiltert und getrocknet; die Ausbeute erreichte 3,84 Teile (64,2 %) cis-4-Amino-5-chlor-2-methoxy-N- β -methoxy-1-(3-pyridinylmethyl)-4-piperidinylbenzamid; Schmelzpunkt 188,9 °C (Verbindung 91).

Nach der gleichen Vorgehensweise sowie unter Einsatz äquivalenter Mengen der entsprechenden Ausgangsstoffe wurde des weiteren hergestellt:

243524 4 - 128 -



Nr.	L	R ¹	R ²	Ar
92	4-F-C ₆ H ₄ -CO-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	C ₆ H ₅
93	4-F-C ₆ H ₄ -CO-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	C ₆ H ₅
94	4-F-C ₆ H ₄ -CO-(CH ₂) ₃	H	H	C ₆ H ₅
95	4-F-C ₆ H ₄ -CO-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
96	2-Pyridinylmethyl	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
97	5-(4-F-C ₆ H ₄)-3-isoxazolylmethyl	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
98	4-(1H-Imidazol-1-yl)-phenylmethyl	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
99	3-CF ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
100	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	C ₆ H ₅
101	(2-Methylimidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)methyl	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
102	(Imidazo[1,2-a]pyridin-7-yl)methyl	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
103	4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
104	4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₄	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
105	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ C(CN)-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
106	4-F-C ₆ H ₄ -SO ₂ -(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
107	2-Pyridinylmethyl	C ₂ H ₅	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
108	2-Pyridinylmethyl	H	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂

243524 4 - 129 -

Nr.	L	R ¹	R ²	Ar
109	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -C[CON(CH ₃) ₂] ₂ -(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
110	(5-CH ₃ -1H-Imidazol-4-yl)-CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
111	4-F, 2-(4-F-C ₆ H ₄ -CO)- C ₆ H ₃ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
112	2-NH ₂ CO, 4-F-C ₆ H ₃ -O- (CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂

243524 4 - 130 -

cis/trans-Isomerie	Base/Salz-Form	Schmelzpunkt °C
cis	Base	91,6
trans	Base	178,2
trans	Base	149,6
cis	Base	181,2
cis	Base	172,6
cis	Base	146,6
cis	Base	261,8
cis	Base	138,7
trans	Base	97
cis	H ₂ O	196,5
cis	Base	195,6
cis	Base	152,2
cis	Base	110,3
cis	H ₂ O	96,1
cis	Base	179,5
cis	Base	173,8
cis	Base	143,3
cis	H ₂ O	130,6
cis	H ₂ O	181,6
cis	Base	132,5
cis	Base	175,3

Nr.	L	R ¹	R ²	Ar
113	(4-Cl, 2-CH ₃ -C ₆ H ₃)-O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
114	3-CF ₃ -C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
115	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
116	C ₆ H ₅ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
117	[2,2-(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -1,3-Dioxolan-4-yl/methyl	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
118	CH ₃ O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
119	(C ₆ H ₅) ₂ CH-C(O)-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
120	(4-F-C ₆ H ₄)(CH ₃ O) ₂ C-CH(OH)(CH ₂) ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
121	4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-SOCH ₃ -C ₆ H ₂

243524 4

- 132 -

61 354 12

cis/trans-Isomerie	Base/Salz-Form	Schmelzpunkt °C
cis	Base	101,6
cis	Base	83,2
cis	Base	186,8
cis	HCl	258,7
cis	Base	112,1
cis	Base	95,3
cis	Base	157,5
cis	Base	215,3
cis	H ₂ O	148,6 - 166,8

243524 4 - 133 -

Ausführungsbeispiel LX

Ein Gemisch aus 7,6 Teilen N-(Dihydro-3,3-diphenyl-2(3H)-furanlyden)-N-methylmethanaminiumbromid, 4,7 Teilen cis-N-(3-Methoxy-4-piperidiny)benzamid, 3,8 Teilen Natriumkarbonat, 0,1 Teilen Kaliumiodid und 240 Teilen 4-Methyl-2-pentanon wurde verrührt und unter Einsatz eines Wasserabscheiders 18 h lang unter Rückflußbedingungen erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Zimmertemperatur gekühlt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde abgetrennt, getrocknet, gefiltert und eingedampft. Der ölige Rückstand wurde säulenchromatografisch über Kieselsäuregel gereinigt, wobei eine Mischung aus Trichlormethan und Methanol (95:5 Volumenanteile) als Eluent verwendet wurde. Die reinen Fraktionen wurden gesammelt, der Eluent wurde abgedampft. Der Rückstand wurde aus 2,2'-Oxybispropan kristallisiert. Das Produkt wurde abgefiltert und getrocknet, die Ausbeute betrug 3,5 Teile (35 %) cis-4-(Benzoylamino)-3-methoxy-N,N-dimethyl- α, α -diphenyl-1-piperidinbutanamid; Schmelzpunkt 146,6°C (Verbindung 122).

In ähnlicher Weise wurden ebenfalls hergestellt:

trans-4-(Benzoylamino)-3-hydroxy-N,N-dimethyl- α, α -diphenyl-1-piperidinbutanamid; Schmelzpunkt 178,4 °C (Verbindung 123);

trans-4-(Benzoylamino)-3-methoxy-N,N-dimethyl- α, α -diphenyl-1-piperidinbutanamid-(E)-2-butendioat (1:1); Schmelzpunkt 163,4 °C (Verbindung 124);

243524 4 - 134 -

cis-4-(Benzoylamino)-3-hydroxy-N,N-dimethyl- α, α -diphenyl-1-piperidinbutanamidethandioat (1:1); Schmelzpunkt 209,9 °C (Verbindung 125);

trans-4-(Benzoylamino)-3-methoxy-N,N- γ -trimethyl- α, α -diphenyl-1-piperidinbutanamid; Schmelzpunkt 196,1 °C (Verbindung 126);

trans-4-(Benzoylamino)-3-hydroxy-N,N, γ -trimethyl- α, α -diphenyl-1-piperidinbutanamid; Schmelzpunkt 176,7 °C (Verbindung 127);

cis-4-(Benzoylamino)-3-hydroxy-N,N, γ -trimethyl- α, α -diphenyl-1-piperidinbutanamid; Schmelzpunkt 198,5 °C (Verbindung 128);

cis-4-[(4-Amino-5-chlor-2-methoxybenzoyl)amino]-3-hydroxy-N,N, γ -trimethyl- α, α -diphenyl-1-piperidinbutanamid; Schmelzpunkt 223,4 °C (Verbindung 129);

cis-4-[(4-Amino-5-chlor-2-methoxybenzoyl)amino]-3-methoxy-N,N-dimethyl- α, α -diphenyl-1-piperidinbutanamidmonohydrat; Schmelzpunkt 128,8 °C (Verbindung 130).

Ausführungsbeispiel LXI

Ein Gemisch aus 11 Teilen 1-(4-Fluorbenzoyl)aziridin, 6,28 Teilen cis-4-Amino-5-chlor-2-methoxy-N-(3-methoxy-4-piperidinyloxy)-benzamid, 45 Teilen Benzen und 20 Teilen Methanol wurde verrührt und 6 h lang unter Rückflußbedingungen

243524 4 - 135 -

erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde eingedampft, und der Rückstand wurde säulenchromatografisch über Kieselsäuregel gereinigt, wobei ein Gemisch aus Trichlormethan und Methanol (90:10 Volumenanteile) als Eluent verwendet wurde. Die reinen Fraktionen wurden gesammelt, und der Eluent wurde abgedampft. Der Rückstand wurde aus Azetonitril kristallisiert und erbrachte eine Ausbeute von 5,09 Teilen cis-4-Amino-5-chlor-N-[1-[2-[(4-fluorbenzoyl)amino]ethyl]-3-methoxy-4-piperidinyl]-2-methoxybenzamid; Schmelzpunkt 208,7 °C (Verbindung 131).

Ausführungsbeispiel LXII

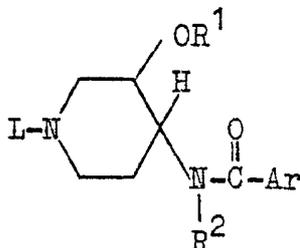
Eine Mischung aus 2,73 Teilen α -(4-Fluorphenyl)oxiranethanol, 3,3 Teilen cis-N-(3-Hydroxy-4-piperidinyl)-benzamid und 80 Teilen Ethanol wurde verrührt und 4 h lang unter Rückflußbedingungen erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde eingedampft. Der Rückstand wurde säulenchromatografisch über Kieselsäuregel gereinigt, wobei eine Mischung aus Trichlormethan und Methanol (90:10 Volumenanteile) als Eluent verwendet wurde. Die reinen Fraktionen wurden gesammelt, der Eluent wurde abgedampft. Der halb feste Rückstand wurde aus Azetonitril kristallisiert und erbrachte 4,5 Teile (74,5 %) cis-N-[1-[4-(4-Fluorphenyl)-2,4-dihydroxybutyl-3-hydroxy-4-piperidinyl]benzamid; Schmelzpunkt 172,1 °C (Verbindung 132).

243524 4

61 354 12

- 136 -

In ähnlicher Weise wurde ebenfalls hergestellt:



Nr.	L	R ¹	R ²	Ar
133	4-F-C ₆ H ₄ -CH(OH)CH ₂ CH(OH)CH ₂	H	H	C ₆ H ₅
134	4-F-C ₆ H ₄ -CH(OCH ₃)CH ₂ CH(OH)- CH ₂	H	H	C ₆ H ₅
135	4-F-C ₆ H ₄ -C(OH)(C-C ₃ H ₅) CH ₂ CH(OH)-CH ₂	H	H	C ₆ H ₅
136	4-F-C ₆ H ₄ -C(OH)(C-C ₃ H ₅) CH ₂ -CH(OH)CH ₂	H	H	C ₆ H ₅
137	4-F-C ₆ H ₄ C(OCH ₃) ₂ CH ₂ CH(OH)- CH ₂	H	H	C ₆ H ₅
138	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ CH-CH ₂ CH(OH)CH ₂	H	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5- Cl-C ₆ H ₂
139	(4-F-C ₆ H ₄)-O-CH ₂ -CH(OH)CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl
140	C ₆ H ₅ -CH ₂ -N(CH ₃)-CH ₂ -CH (OH)CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl
141	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ CH-CH ₂ -CH(OH)CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl

243524 4 - 137 -

61 354 12

cis/trans-Isomerie	Base/Salz-Form	Schmelzpunkt °C
trans	Base	174,1
trans	Base	167
trans	Base	166,7
trans	(COOH) ₂	141
trans	$\begin{array}{c} \text{CHCOOH} \\ \\ \text{CHCOOH} \end{array}$	199,1
cis	Base	111,2
cis	Base	79,8
cis	2(COOH) ₂ ·H ₂ O	146,7
cis	1/2 H ₂ O	107,6

243524 4 - 138 -

Ausführungsbeispiel LXIII

Ein Gemisch aus 3,8 Teilen 3-(2-Chlorethyl)-2(1H),4(3H)-quinazolindion, 4,7 Teilen cis-4-Amino-5-chlor-2-methoxy-N-(3-methoxy-4-piperidinyl)benzamid, 1,7 Teilen Natriumhydrogenkarbonat, 0,1 Teilen Kaliumiodid und 160 Teilen 4-Methyl-2-pentanon wurde verrührt und 24 h lang unter Rückflußbedingungen erhitzt. Dem Reaktionsgemisch wurde Wasser zugesetzt. Das ausgefällte Produkt wurde abfiltriert und aus N,N-Dimethylformamid und einer kleinen Menge Wasser kristallisiert; die Ausbeute erreichte 3,3 Teile cis-4-Amino-5-chlor-N-[1-[2-(1,4-dihydro-2,4-dioxo-3(2H)-quinazolinyl)ethyl]-3-methoxy-4-piperidinyl]-2-methoxybenzamid; Schmelzpunkt 270,8 °C (Verbindung 142).

In ähnlicher Weise wurde ebenfalls hergestellt:

cis-4-Amino-5-chlor-N-[1-[4-(4-fluor-2-hydroxyphenyl)-4-oxobutyl]-3-methoxy-4-piperidinyl]-2-methoxybenzamidmonohydrat; Schmelzpunkt 165,7 °C (Verbindung 143).

Ausführungsbeispiel LXIV

4,7 Teile cis-4-Amino-5-chlor-2-methoxy-N-(3-methoxy-4-piperidinyl)benzamid wurden in 160 Teilen 2-Propanon aufgelöst. Sodann wurden nacheinander 3,2 Teile [(2-Pyrazinyl)methyl]methansulfonat (Ester) und 1,7 Teile Natriumhydrogenkarbonat zugesetzt. Das Ganze wurde verrührt und unter Einleiten von Stickstoffgas 18 h lang unter Rückflußbedingungen

erhitzt. Das ausgefällte Produkt wurde abgefiltert, das Filtrat wurde eingedampft. Der Rückstand wurde säulenchromatografisch über Kieselsäuregel gereinigt, wobei eine Mischung aus Trichlormethan und Methanol (95:5 Volumenanteile) als Eluent verwendet wurde. Die reinen Fraktionen wurden gesammelt, und der Eluent wurde abgedampft. Der Rückstand wurde zweimal aus Azetonitril kristallisiert und erbrachte 1,16 Teile cis-4-Amino-5-chlor-2-methoxy-N- $\sqrt{3}$ -methoxy-1-(2-pyrazinylmethyl)-4-piperidinyl-benzamid; Schmelzpunkt 203,5 °C (Verbindung 144).

Ausführungsbeispiel LXV

Einer verrührten Lösung von 40 Teilen cis-N- $\sqrt{3}$ -(Phenylmethoxy)-4-piperidinyl-benzamid in 153 Teilen Tetrahydrofuran wurden 323 Teile einer 1N-Natriumhydroxid-Lösung zugesetzt. Sodann wurde bei einer Temperatur von weniger als 5 °C tropfenweise eine Lösung von 15,4 Teilen Ethylkarbonchloridat in 58 Teilen Tetrahydrofuran hinzugegeben. Nach Vollendung des Zusetzens wurde über weitere 3 h hinweg unter Kühlung in einem Eisbad (Temperatur unter 5 °C) verrührt. Nun wurde Dichlormethan zugesetzt, und die Schichten wurden separiert. Die wässrige Phase wurde mit Dichlormethan extrahiert. Die zusammengelegten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, getrocknet, gefiltert und eingedampft. Der Rückstand wurde in 2,2'-Oxybispropan suspendiert. Das Produkt wurde abgefiltert und aus Azetonitril kristallisiert. Eine erste Fraktion wurde abgefiltert und erbrachte 30,2 Teile cis-Ethyl-4-(benzoylamino)-3-(phenylmethoxy)-1-

243524 4

61 354 12

- 140 -

piperidinkarboxylat; Schmelzpunkt 139,2 °C. Die Mutterflüssigkeit wurde konzentriert. Das ausgefällte Produkt wurde abgefiltert und erbrachte eine zweite Fraktion von 5 Teilen cis-Ethyl-4-(benzoylamino)-3-(phenylmethoxy)-1-piperidinkarboxylat.

Gesamtausbeute: 35,2 Teile cis-Ethyl-4-(benzoylamino)-3-(phenylmethoxy)-1-piperidinkarboxylat (70,8 %) (Verbindung 145).

Ausführungsbeispiel LXVI

Einem Teil einer Lösung von 2 Teilen Thiophen in 40 Teilen Ethanol wurden 12 Teile einer 10 %igen Lösung von Azetaldehyd in Tetrahydrofuran, 6,3 Teile cis-4-Amino-5-chlor-2-methoxy-N-(3-methoxy-4-piperidinyl)benzamid und 120 Teile Methanol zugesetzt. Das Ganze wurde bei Normaldruck und Zimmertemperatur mit 2 Teilen 5 %igen Platin-auf-Holzkohle-Katalysator hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff wurde der Katalysator abgefiltert, und das Filtrat wurde evaporiert. Der Rückstand wurde in einer Mischung aus 2,2'-Oxybispropan und Petroleumether suspendiert.

Das Produkt wurde abgefiltert und aus Azetonitril kristallisiert. Das Produkt wurde abgefiltert und getrocknet und erbrachte so eine erste Fraktion aus 2 Teilen cis-4-Amino-5-chlor-N-(1-ethyl-3-methoxy-4-piperidinyl)-2-methoxybenzamidmonohydrat; Schmelzpunkt 130,2 °C.

243524 4 - 141 -

Die Mutterlauge wurde konzentriert. Eine zweite Fraktion wurde abgefiltert und erbrachte 2,89 Teile cis-4-Amino-5-chlor-N-(1-ethyl-3-methoxy-4-piperidiny1)-2-methoxybenzamidmonohydrat; Schmelzpunkt 150,5 °C (Verbindung 146).

In ähnlicher Weise wurden ebenfalls hergestellt:

cis-4-Amino-N-[1-[4,4-bis(4-fluorphenyl)-1-methylbutyl]-3-methoxy-4-piperidiny1]-5-chlor-2-methoxybenzamidmonohydrat; Schmelzpunkt 121,1 °C (Verbindung 147);

cis-4-Amino-5-chlor-N-[1-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-3-methoxy-4-piperidiny1]-2-methoxybenzamid; Schmelzpunkt 237,7 °C (Verbindung 148);

cis-4-Amino-5-chlor-N-[1-[2-(zyklohexyloxy)ethyl]-3-methoxy-4-piperidiny1]-2-methoxybenzamid; Schmelzpunkt 118,5 °C (Verbindung 149);

cis-4-Amino-5-chlor-N-[1-(2-furanylmethyl)-3-methoxy-4-piperidiny1]-2-methoxybenzamid; Schmelzpunkt 192,6 bis 195,4 °C (Verbindung 150).

Ausführungsbeispiel LXVII

Einer verrührten Lösung von 4,3 Teilen trans-1-[4,4-bis-(4-Fluorphenyl)butyl]-3-methoxy-4-piperidinamin sowie 1,27 Teilen N,N-Diethylethanamin in 60 Teilen Trichlormethan wurde tropfenweise bei einer Temperatur von weniger als 5 °C eine Lösung von 2,88 Teilen 3,4,5-Trimethoxy-

243524 4

61 354 12

- 142 -

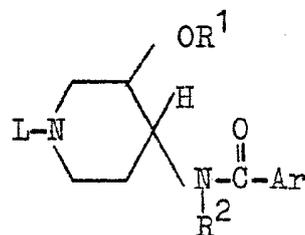
benzoylchlorid in 45 Teilen Trichlormethan zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde zur langsamen Annäherung an Zimmertemperatur stehengelassen und sodann 18 h lang bei Zimmertemperatur verrührt.

Das Lösungsmittel wurde abgedampft. Der Rückstand wurde säulenchromatografisch über Kieselsäuregel gereinigt, wobei als Eluent ein Gemisch aus Trichlormethan und Methanol (90:10 Volumenanteile) verwendet wurde. Die reinen Fraktionen wurden gesammelt, der Eluent wurde evaporiert. Der Rückstand wurde in 2-Propanon und 2-Propanol in das Hydrochlorid-Salz überführt. Das Salz wurde abgefiltert und getrocknet und erbrachte 5,27 Teile (75,6 %) trans-N-[1-[4,4-bis(4-Fluorphenyl)butyl]-3-methoxy-4-piperidinyl]-3,4,5-trimethoxybenzamidmonohydrochloridmonohydrat; Schmelzpunkt 135,1 °C (Verbindung 151).

Nach der gleichen Vorgehensweise sowie unter Einsatz äquivalenter Mengen der entsprechenden Ausgangsstoffe wurden ebenfalls hergestellt:

243524 4

- 143 -



Nr.	L	R ¹	R ²	Ar
152	C ₂ H ₅ OOC	H	H	C ₆ H ₅
153	C ₂ H ₅ OOC	H	H	C ₆ H ₅
154	C ₂ H ₅ OOC	CH ₃	H	C ₆ H ₅
155	C ₆ H ₅ -CH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂	H	C ₆ H ₅
156	C ₆ H ₅ -CH ₂	CH ₃	H	C ₆ H ₅
157	C ₆ H ₅ -CH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂	H	C ₆ H ₅
158	C ₆ H ₅ -CH ₂	CH ₃	H	C ₆ H ₅
159	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ CH(CH ₂) ₃	H	CH ₃	4-F-C ₆ H ₄
160	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ CH(CH ₂) ₃	H	CH ₃	C ₆ H ₅
161	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ CH(CH ₂) ₃	H	H	4-NO ₂ -C ₆ H ₄
162	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ CH(CH ₂) ₃	H	H	C ₆ H ₅
163	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ CH(CH ₂) ₃	H	H	3,4,5-(CH ₃ O) ₃ -C ₆ H ₂
164	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ CH(CH ₂) ₃	CH ₃	H	4-NO ₂ -C ₆ H ₄
165	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ CH(CH ₂) ₃	CH ₃	H	3,4,5-(CH ₃ O) ₃ -C ₆ H ₂
166	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ CH(CH ₂) ₃	CH ₃	H	C ₆ H ₅
167	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ CH(CH ₂) ₃	H	H	3,4,5-(CH ₃ O) ₃ -C ₆ H ₂

243524 4 - 144 -

cis/trans-Isomerie	Base/Salz-Form	Schmelzpunkt °C
cis	Base	193
trans	Base	158,8
cis	Base	151,2
trans	Base	147,4
trans	Base	181,4
cis	Base	95,5
cis	Base	114,6
trans	Base	106,5
trans	Base	109,4
trans	Base	177
trans	Base	175,6
trans	Base	83,1
cis	Base	118,3
cis	HCl	186,2
cis	Base	124,4
cis	HCl.H ₂ O	118,1

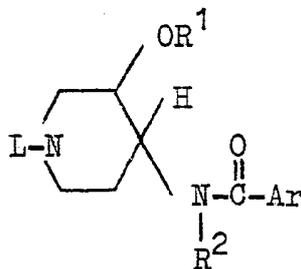
243524 4 - 145 -

Ausführungsbeispiel LXVIII

Einer verrührten Lösung von 22,5 Teilen 4-Amino-5-chlor-2-methoxybenzoesäure in 405 Teilen Trichlormethan wurden tropfenweise bei einer Temperatur von unter 10 °C nacheinander 11,8 Teile N,N-Diethylethanamin und 13 Teile Ethylkarbonchloridat zugesetzt. Das Verrühren wurde für 45 min bei einer Temperatur von weniger als 10 °C fortgesetzt. Sodann wurde tropfenweise eine Lösung von 19,15 Teilen cis-Ethyl-4-amino-3-methoxy-1-piperidinkarboxylat in 360 Teilen Trichlormethan bei der gleichen Temperatur hinzugegeben. Nach Vollendung des Zusetzens wurde das Verrühren über 18 h hinweg bei Zimmertemperatur fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde nacheinander dreimal mit Wasser, einmal mit einer 5 %igen Natriumhydroxid-Lösung und erneut zweimal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet, gefiltert und evaporiert. Der Rückstand wurde säulenchromatografisch über Kieselsäuregel gereinigt, wobei als Eluent eine Mischung aus Trichlormethan und Methanol (90:10 Volumenverhältnis) verwendet wurde. Die reinen Fraktionen wurden gesammelt, und der Eluent wurde abgedampft. Die Ausbeute erreichte 29,3 Teile (80 %) cis-Ethyl-4-(amino-5-chlor-2-methoxybenzoylamino)-3-methoxy-1-piperidinkarboxylat in Gestalt eines Rückstandes (Verbindung 168).

Nach der gleichen Vorgehensweise sowie unter Einsatz äquivalenter Mengen der entsprechenden Ausgangsstoffe wurden ebenfalls hergestellt:

243524 4 - 146 -



Nr.	L	R ¹	R ²	Ar
169	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ -C ₆ H ₃
170	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₃	H	H	2-Cl, 4-NO ₂ -C ₆ H ₃
171	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-CN-C ₆ H ₂
172	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ CH-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-Cl, 4-NO ₂ -C ₆ H ₃
173	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ CH-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
174	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ CH-(CH ₂) ₃	H	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , -C ₆ H ₃
175	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ CH-(CH ₂) ₃	H	H	2-CH ₃ O, 5-Cl-C ₆ H ₃
176	C ₆ H ₅ -CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH(CH ₃), 5-Cl-C ₆ H ₂
177	C ₆ H ₅ -CH ₂	H	H	2-CH ₃ O, 4-NH(CH ₃), 5-Cl-C ₆ H ₂
178	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
179	1,3-Benzdioxol-5-ylmethyl	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
180	C ₆ H ₅ -CH ₂	H	H	2-CH ₃ O, 4-NH(CH ₃), 6-Cl-C ₆ H ₂
181	C ₆ H ₅ -CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH(CH ₃), 6-Cl-C ₆ H ₂
182	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
183	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ CH-(CH ₂) ₃	H	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
184	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ - 	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
185	 -CH ₂	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂

Nr.	L	R ¹	R ²	Ar
186	(CH ₃) ₂ CH	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
187	C ₆ H ₅ CH ₂	H	H	2-OCH ₃ , 5-NH ₂ SO ₂ -C ₆ H ₃
188	C ₆ H ₅ CH ₂	H	H	4-CN-C ₆ H ₄
189	C ₆ H ₅ CH ₂	H	H	4-Br-C ₆ H ₄
190	C ₆ H ₅ CH ₂	H	H	2-OC ₂ H ₅ , 4-NH ₂ , 5-NO ₂ -C ₆ H ₂
191	C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
192	C ₆ H ₅ CH ₂	H	H	2-CH ₃ COO-C ₆ H ₄
193	C ₆ H ₅ CH ₂	H	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
194	C ₆ H ₅ CH ₂	H	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
195	C ₂ H ₅ -OOC	H	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
196	C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
197	C ₂ H ₅ -OC(O)	C ₂ H ₅	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
198	C ₂ H ₅ -OC(O)	CH ₃	CH ₃	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂

243524 4 - 148 -

61 354 12

cis/trans-Isomerie	Base/Salz-Form	Schmelzpunkt °C
cis	$(\text{COOH})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	108,9
trans	$\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$	164,9
cis	Base	227,2
cis	Base	131,1
trans	$(\text{COOH})_2$	170,8
trans	Base	74,5
trans	HCl	196,8
cis	Base	201,2
cis	Base	164,5
cis	$\frac{1}{2} \text{H}_2\text{O}$	103,1
cis	H_2O	162,1
trans	Base	159,9
trans	Base	125,4
cis	H_2O	119,5
trans	$\text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$	181,5
cis	Base	214,1
cis	Base	177,3
cis	Base	151,1
cis	Base	198,2
cis	Base	154,8
cis	Base	171,7
cis	Base	225,4
trans	$(\text{COOH})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	232,1
cis	Base	Rückstand
trans	Base	188,3
cis	Base	211,1
cis	Base	190,1
cis	Base	184,2
cis	Base	-
cis	Base	-

243524 4 - 149 -

Nr.	L	R ¹	R ²	Ar
199	4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-CN-C ₆ H ₂
200	(4,5,6,7-Tetrahydro-1H-benzimidazol-2-yl)CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
201	4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Br-C ₆ H ₂
202	C ₆ H ₅ -CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-CN-C ₆ H ₂
203	4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-OH, 5-Cl-C ₆ H ₂
204	4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
205	4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
206	4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 5-C ₃ H ₇ CO-C ₆ H ₃
207	4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
208	4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	(C ₂ H ₅) ₂ N- (CH ₂) ₂	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂
209	C ₂ H ₅ -O-CO	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-CH ₃ CO, 5-CH ₃ SO-C ₆ H ₂
210	C ₂ H ₅ -O-CO	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-CH ₃ CONH, 5-CH ₃ S-C ₆ H ₂

243524 4 - 150 -

61 354 12

cis/trans-Isomerie	Base/Salz-Form	Schmelzpunkt °C
cis	H ₂ O	137,7
cis	Base	221,1
cis	H ₂ O	105,1
cis	Base	208,3
cis	H ₂ O	123,2
cis(+)	Base	129,6
cis(-)	Base	125,0
cis	Base	91,4
trans	H ₂ O	108,2
cis	2HCl·H ₂ O	228,6
cis	Base	171,4 - 179,3
cis	Base	128,7 - 137,9

Ausführungsbeispiel LXIX

Ein Gemisch aus 16,6 Teilen cis-Ethyl-4-(4-amino-5-chlor-2-methoxybenzoylamino)-3-methoxy-1-piperidinkarboxylat, 26,36 Teilen Kaliumhydroxid und 160 Teilen 2-Propanol wurde verrührt und 3 h lang unter Rückflußbedingungen erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde in vacuo auf einem Siedewasserbad evaporiert. Dem Rückstand wurde Wasser zugesetzt, und das Ganze wurde erneut evaporiert. Der Rückstand wurde in Wasser auf einem Wasserbad gekocht. Das ausgefällte Produkt wurde abgefiltert und in Trichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wurde abgeschieden, getrocknet, gefiltert und eingedampft. Der Rückstand wurde in Methylbenzen aufgenommen. Der feste Rückstand wurde abgefiltert und getrocknet; die Ausbeute bestand aus 6,7 Teilen (46 %) cis-4-Amino-5-chlor-2-methoxy-N-(3-methoxy-4-piperidiny)benzamid; Schmelzpunkt 184,3 °C (Verbindung 211).

In ähnlicher Weise wurden ebenfalls hergestellt:

cis-N-(3-Hydroxy-4-piperidiny)benzamid; Schmelzpunkt 169,7 °C (Verbindung 212);

cis-N-(3-Methoxy-4-piperidiny)benzamidethandioat (1:1); Schmelzpunkt 219 °C (Verbindung 213);

cis-4-Amino-5-chlor-N-(3-hydroxy-4-piperidiny)-2-methoxybenzamid; Schmelzpunkt 197,4 °C (Verbindung 214);

cis-4-Amino-5-chlor-N-(3-ethoxy-4-piperidiny1)-2-methoxybenzamidmonohydrat; Schmelzpunkt 114,5 °C (Verbindung 215);

cis-4-Amino-5-chlor-2-methoxy-N-(3-methoxy-4-piperidiny1)-N-methylbenzamid; Schmelzpunkt 167,4 °C (Verbindung 216);

cis-4-Amino-2-methoxy-5-(methylsulfinyl)-N-(3-methoxy-4-piperidiny1)benzamid in Gestalt eines Rückstandes (Verbindung 217).

Ausführungsbeispiel LXX

Eine Lösung aus 22,9 Teilen trans-N- β -(Phenylmethoxy)-1-(phenylmethyl)-4-piperidiny1/benzamid in 200 Teilen Methanol wurde bei Normaldruck und Zimmertemperatur mit 3 Teilen 10 %igem Palladium-auf-Holzkohle-Katalysator hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff wurde der Katalysator abgefiltert, und das Filtrat wurde eingedampft. Der Rückstand wurde in 2,2'-Oxybispropan suspendiert. Das Produkt wurde abgefiltert und in Trichlormethan suspendiert. Das Ganze wurde mit einer verdünnten Ammoniumhydroxid-Lösung geschüttelt, und die Schichten wurden separiert. Die wäßrige Phase wurde evaporiert, der feste Rückstand wurde in 5 Teilen Wasser suspendiert. Das Produkt wurde abgefiltert und getrocknet und erbrachte so 6 Teile trans-N-(3-Hydroxy-4-piperidiny1)benzamid; Schmelzpunkt 210 °C (Verbindung 218).

Auf ähnliche Weise wurden des weiteren hergestellt:

243524 4 - 153 -

trans-N-(3-Methoxy-4-piperidiny)benzamid (Verbindung 219);

cis-4-Amino-6-methoxy-N¹-(3-methoxy-4-piperidiny)-1,3-benzendikarboxamidhemihydrat; Schmelzpunkt 194,5 °C (Verbindung 220).

Ausführungsbeispiel LXXI

Ein Gemisch aus 150 Teilen cis-N-[3-(Phenylmethoxy)-1-(phenylmethyl)-4-piperidiny]benzamid und 400 Teilen Methanol wurde bei Normaldruck und Zimmertemperatur mit 9 Teilen 10 %igem Palladium-auf-Holzkohle-Katalysator hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff wurde der Katalysator abgefiltert, und das Filtrat wurde evaporiert. Der Rückstand wurde aus Azetonitril kristallisiert. Das Produkt wurde abgefiltert und getrocknet und erbrachte eine erste Fraktion von 42 Teilen cis-N-[3-Phenylmethoxy)-4-piperidiny]benzamid.

Die Stammlauge wurde evaporiert und erbrachte 70 Teile cis-N-[3-(Phenylmethoxy)-4-piperidiny]benzamid in Gestalt eines öligen Rückstandes (Verbindung 221).

Ausführungsbeispiel LXXII

Ein Gemisch aus 4,14 Teilen trans-N-[1-[4,4-bis(4-Fluorphenyl)butyl]-3-hydroxy-4-piperidiny]-4-nitrobenzamid und 120 Teilen Methanol wurde bei Normaldruck und Zimmertemperatur mit 2 Teilen 10 %igem Palladium-auf-Holzkohle-Katalysator hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasser-

stoff wurde der Katalysator abgefiltert, und das Filtrat wurde eingedampft. Der Rückstand wurde in 2-Propanol und Methylbenzen in das Hydrochlorid-Salz überführt. Das Salz wurde abgefiltert, aus einem Gemisch aus Azetonitril und einer kleinen Menge N,N-Dimethylformamid kristallisiert und erbrachte so 2,59 Teile (57,8 %) trans-4-Amino-N-[1-[4,4-bis(4-fluorphenyl)butyl]-3-hydroxy-4-piperidinyl]-benzamidhydrochlorid; Schmelzpunkt 240,4 °C (Verbindung 222).

Auf eine ähnliche Weise wurden ebenfalls hergestellt:

cis-4-Amino-N-[1-[4,4-bis(4-fluorphenyl)butyl]-3-methoxy-4-piperidinyl]benzamid; Schmelzpunkt 114,3 °C (Verbindung 223);

trans-4-Amino-N-[1-[4,4-bis(4-fluorphenyl)butyl]-3-hydroxy-4-piperidinyl]-2-chlorbenzamid; Schmelzpunkt 72,4 °C (Verbindung 224);

cis-4-Amino-N-[1-[4,4-bis(4-fluorphenyl)butyl]-3-methoxy-4-piperidinyl]-2-chlorbenzamidethandioat (1:2) monohydrat; Schmelzpunkt 100,9 °C (Verbindung 225);

cis-4-Amino-5-chlor-N-[1-[3-(2-amino-4-fluorphenoxy)propyl]-3-methoxy-4-piperidinyl]-2-methoxybenzamid; Schmelzpunkt 183,5 °C (Verbindung 226);

cis-4-Amino-N-[1-[3-(4-aminophenoxy)propyl]-3-methoxy-4-piperidinyl]-5-chlor-2-methoxybenzamid; Schmelzpunkt 170,7 °C (Verbindung 227);

cis-4-Amino-N-[1-[4-(2-amino-4-fluorophenoxy)zyklohexyl]-3-methoxy-4-piperidinyl]-5-chlor-2-methoxybenzamid; Schmelzpunkt 229,7 °C (Verbindung 228).

Ausführungsbeispiel LXXIII

Einer verrührten und gekühlten (Eisbad) Lösung von 6,64 Teilen cis-4-Amino-5-chlor-N-[3-hydroxy-1-(2-pyridinylmethyl)-4-piperidinyl]-2-methoxybenzamid in 68 Teilen Tetrahydrofuran wurden 1,95 Teile N,N-Diethylethanamin zugesetzt. Sodann wurde tropfenweise eine Lösung von 1,41 Teilen Azetylchlorid in 27 Teilen Tetrahydrofuran bei etwa 0 °C zugesetzt. Nach Beendigung des Zusetzens wurde das Gemisch zwecks langsamer Abkühlung auf Zimmertemperatur stehen gelassen, sodann wurde bei dieser Temperatur weitere 18 h lang verrührt. Nun wurde Natriumkarbonat zugesetzt, und das Ganze wurde evaporiert. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen, und das Produkt wurde mit Dichlormethan extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet, gefiltert und eingedampft. Der Rückstand wurde säulenchromatografisch über Kieselsäuregel gereinigt, wobei eine Mischung aus Trichlormethan und Methanol (95:5 Volumenanteile) als Eluent verwendet wurde. Die reinen Fraktionen wurden gesammelt, der Eluent wurde evaporiert. Der Rückstand wurde des weiteren vermittels HPLC gereinigt, wobei eine Mischung aus Trichlormethan und Methanol (97:3 Volumenanteile) als Eluent eingesetzt wurde. Die erste Fraktion wurde gesammelt, und der Eluent wurde evaporiert. Der Rückstand wurde in Petroleumether suspendiert. Das Produkt wurde abgefiltert und getrocknet; die Ausbeute bestand aus 2,03

243524 4

61 354 12

- 156 -

Teilen cis-4-[[4-Azetylamino)-5-chlor-2-methoxybenzoyl]-
amino]-1-(2-pyridinylmethyl)-3-piperidinolazetat (Ester);
Schmelzpunkt 179,4 °C (Verbindung 229).

Die zweite Fraktion wurde gesammelt, und der Eluent wurde
abgedampft. Der Rückstand wurde in Petroleumether suspen-
diert. Das Produkt wurde abgefiltert und getrocknet und
erbrachte 2,44 Teile cis-4-[[4-Amino-5-chlor-2-methoxy-
benzoyl)amino]-1-(2-pyridinylmethyl)-3-piperidinolazetat
(Ester); Schmelzpunkt 181,7 °C (Verbindung 230).

Ausführungsbeispiel LXXIV

Einer verrührten Lösung von 7,5 Teilen cis-4-Amino-5-chlor-
N-[[1-[[3-(4-fluorphenoxy)propyl]-3-hydroxy-4-piperidinyl]-2-
methoxybenzamid in 68 Teilen Tetrahydrofuran wurden tropfen-
weise 1,94 Teile N,N-Diethylethanamin zugesetzt. Nach Küh-
lung auf 0 °C wurden bei einer Temperatur von weniger als
0 °C tropfenweise 1,4 Teile Azetylchlorid zugesetzt, die in
9 Teilen Tetrahydrofuran aufgelöst worden waren. Nach Be-
endigung des Zusetzens wurde das Verrühren eine Zeitlang in
einem Eisbad fortgesetzt. Das Gemisch wurde zur langsamen
Erwärmung auf Zimmertemperatur stehengelassen und über Nacht
bei Zimmertemperatur verrührt. Das Lösungsmittel wurde abge-
dampft, der Rückstand wurde in einer gesättigten Natrium-
karbonat-Lösung aufgenommen. Das Produkt wurde mit Methyl-
benzen extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen,
getrocknet, gefiltert und evaporiert. Der Rückstand wurde
zweimal säulenchromatografisch über Kieselsäuregel gerei-

243524 4

- 157 -

nigt, wobei zunächst eine Mischung aus Trichlormethan und Methanol (95:5 Volumenanteile) und sodann ein Gemisch aus Trichlormethan, Hexan und Methanol (48:48:4 Volumenanteile) als Eluent verwendet wurde. Die erste Fraktion wurde gesammelt, und der Eluent wurde abgedampft. Der Rückstand wurde in Petroleumether suspendiert. Das Produkt wurde abgefiltert und getrocknet, die Ausbeute bestand aus 0,59 Teilen cis-4-[[4-(Azetylamino)-5-chlor-2-methoxybenzoyl]-amino]-1-[3-(4-fluorphenoxy)-propyl]-3-piperidinolazetat (Ester); Schmelzpunkt 172,2 °C (Verbindung 231).

Ausführungsbeispiel LXXV

Einer verrührten Lösung von 7,5 Teilen cis-4-Amino-5-chlor-N-[1-[3-(4-fluorphenoxy)propyl]-3-hydroxy-4-piperidinyl]-2-methoxybenzamid in 68 Teilen Tetrahydrofuran wurden tropfenweise 2,02 Teile N,N-Diethylethanamin zugesetzt. Nach Abkühlung auf 0 °C wurde tropfenweise eine Lösung von 1,4 Teilen Azetylchlorid in 9 Teilen Tetrahydrofuran bei einer Temperatur von unter 0 °C zugegeben.

Nach Beendigung des Zusetzens wurde das Verrühren über eine Weile hinweg beibehalten, während das Gemisch in einem Eisbad abkühlte. Sodann wurde das Reaktionsgemisch zwecks langsamer Erwärmung auf Zimmertemperatur stengelassen, und das Verrühren wurde über Nacht bei Zimmertemperatur fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde eingedampft, der Rückstand wurde in einer Lösung aus Natriumkarbonat in Wasser aufgenommen. Das Produkt wurde mit Methylbenzen extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet, gefiltert und eingedampft. Der Rückstand wurde säulenchromatografisch über

243524 4

- 158 -

Kieselsäuregel gereinigt, wobei ein Gemisch aus Trichlormethan und Methanol (95:5 Volumenanteile) als Eluent verwendet wurde. Die reinen Fraktionen wurden gesammelt, der Eluent wurde abgedampft. Der Rückstand wurde des weiteren mittels HPLC gereinigt, wobei eine Mischung aus Trichlormethan, Hexan und Methanol (48:48:4 Volumenanteile) als Eluent Verwendung fand. Die zweite Fraktion (B-Isomer) wurde gesammelt, und der Eluent wurde abgedampft. Der Rückstand wurde in Petroleumether suspendiert. Das Produkt wurde abgefiltert, getrocknet und erbrachte 1,7 Teile cis-4-[(4-Amino-5-chlor-2-methoxybenzoyl)amino]-1-[3-(4-fluorphenoxy)propyl]-3-piperidinolazetat (Ester); Schmelzpunkt 58,8 °C (Verbindung 232).

Ausführungsbeispiel LXXVI

10 Teile cis-4-Amino-5-chlor-N-[1-[3-(4-fluorphenoxy)propyl]-3-methoxy-4-piperidiny]-2-methoxybenzamid wurden in 225 Teilen heißem Trichlormethan aufgelöst. Nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur wurden 3,6 Teile N,N-Diethylethanamin zugesetzt. Sodann wurde tropfenweise eine Lösung von 1,7 Teilen Azetylchlorid in 30 Teilen Trichlormethan hinzugegeben; exotherme Reaktion. Das Ganze wurde verrührt und 22 h lang unter Rückflußbedingungen erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur wurden 0,6 Teile Azetylchlorid zugesetzt, und das Verrühren wurde unter Rückflußkühlung über Nacht fortgesetzt. Sodann wurden weitere 0,6 Teile Azetylchlorid zugesetzt, und das Verrühren wurde erneut über Nacht unter Rückflußbedingungen fortgesetzt. Nach erneutem Abkühlen auf Zimmertemperatur wurden nacheinander

0,6 Teile Azetylchlorid und eine kleine Menge N,N-Dimethyl-4-pyridinamin zugegeben. Das Verrühren wurde über 22 h hinweg unter Rückflußbedingungen fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Zimmertemperatur abgekühlt und mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet, gefiltert und eingedampft. Der Rückstand wurde zweimal aus Azetonitril kristallisiert und erbrachte 2,78 Teile (25,5 %) cis-4-(Azetylamino)-5-chlor-N-[1-]3-(4-fluorphenoxy)-propyl]-3-methoxy-4-piperidinyl]-2-methoxybenzamid; Schmelzpunkt 175,6 °C (Verbindung 233).

Ausführungsbeispiel LXXVII

Zu 65 Teilen einer 96 %igen Schwefelsäure-Lösung wurden portionsweise (langsam) 3,6 Teile cis-4-Amino-5-zyano-N-[1-]3-(4-fluorphenyl)methyl]-3-methoxy-4-piperidinyl]-2-methoxybenzamid unter Kühlung in einem Eisbad zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde zwecks Erwärmung auf Zimmertemperatur stehengelassen, das Verrühren wurde bei Zimmertemperatur über 7 h hinweg fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde auf zerstoßenes Eis geschüttet, und das Ganze wurde mit Ammoniumhydroxid alkalisiert. Das Produkt wurde mit Trichlormethan extrahiert. Der Extrakt wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet, gefiltert und eingedampft. Der Rückstand wurde säulenchromatografisch über Kieselsäuregel gereinigt, wobei eine Mischung aus Trichlormethan und Methanol (90:10 Volumenanteile) als Eluent verwendet wurde. Die am meisten reinen Fraktionen wurden gesammelt, und der Eluent wurde evaporiert. Der Rückstand wurde weiter mittels HPLC gereinigt, wobei als Eluent ein Gemisch aus Methyl-

243524 4

- 160 -

benzen und Ethanol (90:10 Volumenanteile) verwendet wurde. Die reine Fraktion wurde gesammelt, der Eluent wurde evaporiert. Der Rückstand wurde in Azetonitril gekocht. Das Produkt wurde abgefiltert und getrocknet; die Ausbeute erreichte 2,67 Teile cis-4-Amino-N¹-[1-[4-fluorphenyl)-methyl]-3-methoxy-4-piperidinyll-6-methoxy-1,3-benzendi-karboxamid; Schmelzpunkt 243,7 °C (Verbindung 234).

Ausführungsbeispiel LXXVIII

Eine Mischung aus 5 Teilen cis-2-[3-Hydroxy-1-(phenylmethyl)-4-piperidinylaminokarbonyllphenolazetat (Ester) und 30 Teilen 1N Natriumhydroxid-Lösung wurde verrührt und über 4 h hinweg bei 60 °C gehalten. Das Reaktionsgemisch wurde auf Zimmertemperatur gekühlt und mit einer 1N Salzsäurelösung neutralisiert. Das Produkt wurde mit 1,1'-Oxybisethan extrahiert. Der Extrakt wurde getrocknet, gefiltert und eingedampft. Der Rückstand wurde säulenchromatografisch über Kieselsäuregel gereinigt, wobei ein Gemisch aus Trichlormethan und Methanol (85:15 Volumenanteile) als Eluent verwendet wurde. Die reinen Fraktionen wurden gesammelt, und der Eluent wurde evaporiert. Der Rückstand verfestigte sich beim Verreiben in 2,2'-Oxybispropan. Das Produkt wurde abgefiltert und getrocknet und erbrachte 1,21 Teile (27 %) cis-2-Hydroxy-N-[3-hydroxy-1-(phenylmethyl)-4-piperidinyl]-benzamid; Schmelzpunkt 127,1 °C (Verbindung 235).

Ausführungsbeispiel LXXIX

285 Teile Schwefelsäure wurden in einem Eisbad gekühlt und unter Kühlung portionsweise mit 15,5 Teilen cis-4-Amino-5-

243524 4 - 161 -

zyano-2-methoxy-N- β -methoxy-1-(phenylmethyl)-4-piperidiny]benzamid versetzt. Nach Vollendung des Zusetzens wurde über Nacht weiter bei Zimmertemperatur verrührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eiswasser geschüttet, und das Ganze wurde mit Ammoniumhydroxid alkalisiert. Das Produkt wurde abgefiltert und in eine Mischung aus Trichlormethan und Wasser eingerührt. Das Produkt wurde erneut abgefiltert und getrocknet und erbrachte so 15,0 Teile cis-4-Amino-6-methoxy-N¹- β -methoxy-1-(phenylmethyl)-4-piperidiny]-1,3-benzendikarboxamid (Verbindung 236).

Ausführungsbeispiel LXXX

Ein Gemisch aus 3,12 Teilen cis-4-Amino-5-chlor-N- β - β -4-(4-fluorphenyl)-3-butenyl]-3-methoxy-4-piperidiny]-2-methoxybenzamid und 120 Teilen Methanol wurde bei Normaldruck und Zimmertemperatur mit 2 Teilen 5 %igem Platin-auf-Holzkohle-Katalysator hydriert. Nach der Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff wurde der Katalysator abgefiltert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wurde in 1,1'-Oxybisethan verrührt. Das Produkt wurde gefiltert und getrocknet: die Ausbeute bestand aus 2,54 Teilen (81 %) cis-4-Amino-5-chlor-N- β - β -4-(4-fluorphenyl)butyl]-3-methoxy-4-piperidiny]-2-methoxybenzamidmonohydrat; Schmelzpunkt 132,7 °C (Verbindung 237).

Ausführungsbeispiel LXXXI

Ein Gemisch aus 2,88 Teilen cis-4-Amino-5-chlor-N- β - β -4-

243524 4

- 162 -

(4-fluorphenyl)-3-hydroxy-4,4-dimethoxybutyl]-3-methoxy-4-piperidinyl]-2-methoxybenzamid, 30 Teilen konzentrierter Salzsäure und 25 Teilen Wasser wurde 18 h lang bei Zimmertemperatur verrührt. Sodann wurden 100 Teile Wasser zugegeben, und das Ganze wurde mit Ammoniak alkalisiert. Das ausgefällte Produkt wurde abfiltriert und in Trichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wurde separiert, getrocknet, gefiltert und eingedampft. Der Rückstand wurde säulenchromatografisch über Kieselsäuregel gereinigt, wobei als Eluent eine mit Ammoniak gesättigte Mischung aus Trichlormethan und Methanol (95:5 Volumenverhältnis) Verwendung fand. Die reinen Fraktionen wurden gesammelt, der Eluent wurde abgedampft. Der Rückstand wurde in Benzen aufgenommen. Nach dem Zusetzen von Petroleumether wurde das Produkt ausgefällt. Es wurde abfiltriert und getrocknet und erbrachte 0,47 Teile (16 %) cis-4-Amino-5-chlor-N-[1-[4-(4-fluorphenyl)-3-hydroxy-4-oxobutyl]-3-methoxy-4-piperidinyl]-2-methoxybenzamid; Schmelzpunkt 146,4 °C (Verbindung 238).

Ausführungsbeispiel LXXXII

40 Teile cis-4-Amino-5-chlor-N-[1-[3-(4-fluorphenoxy)propyl]-3-methoxy-4-piperidinyl]-2-methoxybenzamidmonohydrat wurden in 160 Teilen Methanol gekocht. Das noch heiße Produkt wurde abfiltriert und zweimal aus einer Mischung von 600 Teilen Tetrachlormethan und 400 Teilen Trichlormethan kristallisiert. Das Produkt wurde abfiltriert, getrocknet und aus 4-Methyl-2-pentanone rekristallisiert. Das Produkt wurde abfiltriert und getrocknet (Wasserabscheider); die Ausbeute betrug 18,5 Teile cis-4-Amino-

5-chlor-N-[2-chlor-4-[[1-β-(4-fluorphenoxy)propyl]-3-methoxy-4-piperidinyl]-aminokarbonyl]-5-methoxyphenyl]-2-methoxybenzamid; Schmelzpunkt 181,5 °C (Verbindung 239).

Ausführungsbeispiel LXXXIII

Einer verrührten Lösung von 4 Teilen cis-4-Amino-5-chlor-N-[1-β-(4-fluorphenoxy)propyl]-3-methoxy-4-piperidinyl]-2-methoxybenzamid in 64 Teilen Ethanol wurde eine Lösung von 1 Teil (Z)-2-Butendisäure in 16 Teilen Ethanol zugesetzt, und das Produkt wurde zum Auskristallisieren stehengelassen. Es wurde abfiltriert und getrocknet und erbrachte 4,8 Teile (92 %) cis-4-Amino-5-chlor-N-[1-β-(4-fluorphenoxy)propyl]-3-methoxy-4-piperidinyl]-2-methoxybenzamid(Z)-2-butendioat (1:1); Schmelzpunkt 200,3 °C (Verbindung 240).

Nach der gleichen Vorgehensweise wurden ebenfalls hergestellt:

cis-(+)-4-Amino-5-chlor-N-[1-β-(4-fluorphenoxy)propyl]-3-methoxy-4-piperidinyl]-2-methoxybenzamid[R-(R^x, R^x)]-2,3-dihydroxybutandioat (1:1); Schmelzpunkt 197,1 °C
[α] = 6,7327° (c = 1% Methanol) (Verbindung 241);

cis-4-Amino-5-chlor-N-[1-β-(4-fluorphenoxy)propyl]-3-methoxy-4-piperidinyl]-2-methoxybenzamid-sulfat (1:1);
Schmelzpunkt 238,6 °C (Verbindung 242);

cis-4-Amino-5-chlor-N-[1-β-(4-fluorphenoxy)propyl]-3-methoxy-4-piperidinyl]-2-methoxybenzamid-2-hydroxy-1,2,3-propantrikarboxylat (1:1); Schmelzpunkt 168,1 °C (Verbindung 243);

243524 4

61 354 12

- 164 -

cis-4-Amino-5-chlor-N-[1-3-(4-fluorphenoxy)propyl]-3-methoxy-4-piperidinyl]-2-methoxybenzamidmonohydrochlorid;
Schmelzpunkt 249,7 °C (Verbindung 244).

Ausführungsbeispiel LXXXIV

30 Teile cis-4-Amino-5-chlor-N-[1-3-(4-fluorphenoxy)propyl]-3-methoxy-4-piperidinyl]-2-methoxybenzamidmonohydrat wurden in 280 Teilen Methylbenzen bei Rückflußtemperatur aufgelöst, die Lösung wurde verrührt und 2 h lang unter Einsatz eines Wasserabscheiders unter Rückflußbedingungen erhitzt. Sodann wurden 180 Teile Methylbenzen abdestilliert. Der Rückstand wurde unter Verrühren zum Auskühlen über Nacht stehengelassen. Das feste Produkt wurde abgefiltert und 1,50 h lang in Heptan gekocht. Das Produkt wurde abgefiltert, getrocknet und erbrachte so 23,1 Teile cis-4-Amino-5-chlor-N-[1-3-(4-fluorphenoxy)propyl]-3-methoxy-4-piperidinyl]-2-methoxybenzamid; Schmelzpunkt 131,7 bis 133 °C (Verbindung 245).

Ausführungsbeispiel LXXXV

Eine Mischung aus 11,6 Teilen cis-4-Amino-5-chlor-N-[1-3-(4-fluorphenoxy)propyl]-3-methoxy-4-piperidinyl]-2-methoxybenzamid, 3,4 Teilen Wasserstoffperoxid 30 %, 270 Teilen Benzen und 160 Teilen Methanol wurde 5 h lang bei 60 °C verrührt. Sodann wurden weitere 3,4 Teile 30 %iges Wasserstoffperoxid zugesetzt, und das Ganze wurde über Nacht bei 60 °C verrührt. Das Reaktionsgemisch wurde bis zur Trockne evaporiert. Dem Rückstand wurde Wasser zugesetzt, das Ganze wurde verrührt. Das ausgefällte Produkt wurde abgefiltert und aus 2-Propanol

243524 4 - 165 -

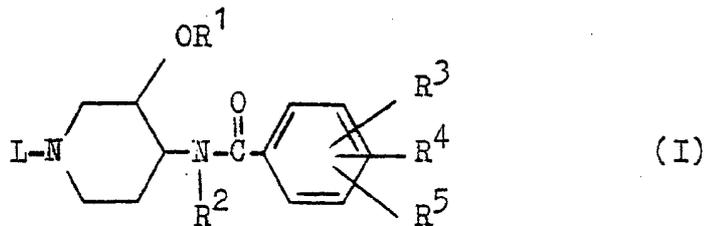
kristallisiert. Das Produkt wurde abgefiltert und getrocknet; die Ausbeute erreichte 5,6 Teile cis-4-Amino-5-chlor-N-[1-[3-(4-fluorphenoxy)propyl]-3-methoxy-4-piperidinyl]-2-methoxybenzamid, N-oxid; Schmelzpunkt 129,7 °C (Verbindung 246).

Ausführungsbeispiel LXXXVI

3,8 Teile cis-4-Amino-5-chlor-N-[1-[3-(4-fluorphenoxy)propyl]-3-methoxy-4-piperidinyl]-2-methoxybenzamid wurden in 60 Teilen Azetonitril aufgenommen. Das Ganze wurde evaporiert, der Rückstand wurde in Methylbenzen aufgenommen. Letzteres wurde erneut abgedampft. Der Rückstand wurde in 60 Teilen Azetonitril aufgelöst und mit 1,16 Teilen Iodomethan versetzt. Das Verrühren wurde über 5 h hinweg bei Zimmertemperatur fortgesetzt (CaCl₂-Röhre). Das ausgefällte Produkt wurde abgefiltert und in Azetonitril gekocht. Das noch heiße Produkt wurde abgefiltert, getrocknet und aus Methanol kristallisiert. Das Produkt wurde abgefiltert und aus Wasser rekristallisiert; die Ausbeute betrug 0,84 Teile cis-4-[(4-Amino-5-chlor-2-methoxybenzoyl)amino]-1-[3-(4-fluorphenoxy)propyl]-3-methoxy-1-methylpiperidiniumiodid-hemihydrat; Schmelzpunkt 221,5 °C (Verbindung 247).

Erfindungsanspruch

1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel



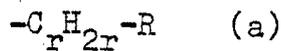
ihrer pharmazeutisch brauchbaren Säurezusatzsalze, ihrer stereochemisch isomeren Formen sowie ihrer pharmazeutisch brauchbaren quaternären Ammoniumsalze, gekennzeichnet dadurch, daß

- R^1 aus jener Gruppe ausgewählt wird, welche sich aus Wasserstoff, niederem Alkyl, (Ar^1) niederem Alkyl, niederem Alkylkarbonyl, aminoniederem Alkyl sowie mono- und di(niederem Alkyl)aminoniederem Alkyl zusammensetzt;
- R^2 aus jener Gruppe ausgewählt wird, welche sich aus Wasserstoff und niederem Alkyl zusammensetzt;
- R^3 , R^4 und R^5 jeweils unabhängig voneinander aus jener Gruppe ausgewählt werden, welche sich aus Wasserstoff, niederem Alkyl, niederem Alkyloxy, Halogen, Hydroxy, Zyano, Nitro, Amino, mono- und di(niederem Alkyl)-amino, Aminokarbonyl, (Ar^1) -Karbonylamino, niederem Alkylkarbonylamino, niederem Alkylkarbonyl, niederem Alkylkarbonyloxy, Aminosulfonyl, niederem Alkylsulfinyl, niederem Alkylsulfonyl, niederem Alkylthio

243524 4 - 167 -

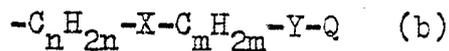
und Merkapto zusammensetzt;

- L aus jener Gruppe ausgewählt wird, welche sich zusammensetzt aus Wasserstoff, niederem Alkyloxykarbonyl, di(Ar¹)Zykloalkyl, (Ar¹O)Zykloalkyl, 2,3-Dihydro-1H-indenyl, einem Radikal der Formel



in der r ein Ganzzahliges von 1 bis einschließlich 6 darstellt und R unter Wasserstoff, Zykloalkyl und Ar² ausgewählt wird;

sowie einem Radikal der Formel



in der n ein Ganzzahliges von 1 bis einschließlich 4 ist, X für eine Direktbindung aus der Gruppe -CH(OH)- und -NH- steht, m für 0 oder ein Ganzzahliges von 1 bis einschließlich 4 steht, Y für eine Direktbindung aus der Gruppe -O-, -CO-, -S-, -SO₂-, -NHCO-, -CONH-, -CH=CH-, -C(OR⁶)(R⁷)-, -CR⁸(Q)- und -NR⁹- steht, wobei R⁶ Wasserstoff oder niederem Alkyl entspricht, R⁷ Wasserstoff, Zykloalkyl, niederem Alkoxy oder niederem Alkyl entspricht, R⁸ Wasserstoff, Ar¹, niederem Alkyloxykarbonyl, Zyano, Amino-karbonyl oder mono- oder di(niederem Alkyl)amino-karbonyl entspricht, R⁹ Wasserstoff, niederem Alkyl, Ar¹, (Ar¹)niederem Alkyl, (Ar¹)Karbonyl oder (Ar¹)-Sulfonyl entspricht und Q für Wasserstoff, niederem Alkyl, Zykloalkyl, Ar¹, (Ar¹)niederem Alkyl, di(Ar¹)-Methyl oder tri(Ar¹)Methyl steht;

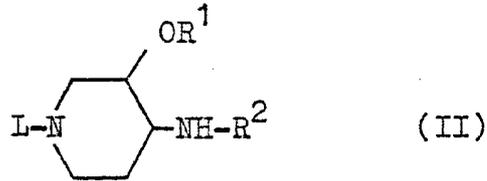
wobei Ar^1 ein Glied darstellt, welches aus jener Gruppe ausgewählt wird, die sich zusammensetzt aus einer Phenylgruppe, die wahlweise mit bis zu 3 Substituenten substituiert ist, wobei diese Substituenten unabhängig voneinander unter Halogen, Hydroxy, niederem Alkyl, niederem Alkyloxy, Aminosulfonyl, niederem Alkylkarbonyl, Nitro, Trifluormethyl, Amino, Aminokarbonyl und Phenylkarbonyl ausgewählt werden, die sich weiter zusammensetzt aus einer wahlweise mit bis zu 3 Halogenatomen substituierten Phenylgruppe sowie einer wahlweise mit Halogen oder niederem Alkyl substituierten Thienylgruppe; und

wobei Ar^2 aus jener Gruppe ausgewählt wird, die sich zusammensetzt aus Naphthalenyl, Thienyl, Pyridinyl, Pyrazinyl, 1H-Indolyl, 1H-Benzimidazolyl, wahlweise mit 1 oder 2 Halogenatomen substituiertem 2,3-Dihydro-2-oxo-1H-benzimidazolyl, 4,5,6,7-Tetrahydro-1H-benzimidazolyl, 2,3-Dihydro-1,4-benzdioxinyl, Benzdioxolyl, wahlweise mit einem niederen Alkyl-Radikal substituiertem Imidazolyl, wahlweise mit einem niederen Alkyl-Radikal substituiertem Imidazo[1,2-a]pyridinyl, 1,4-Dihydro-2,4-dioxoquinazolinyl, wahlweise mit einem Aryl-Radikal substituiertem Isoxazolyl, (1H-Imidazolyl)phenyl), wahlweise mit einem niederen Alkyloxykarbonyl-Radikal substituiertem Furanyl, 2,2-Di(Ar^1)-1,3-dioxolanyl und 1-(Ar^1)-1,3-Dihydro-1-isobenzfuranyl,

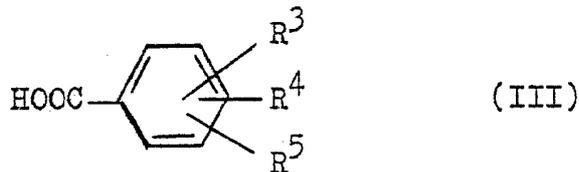
gekennzeichnet weiter dadurch, daß die Herstellung erfolgt durch

243524 4 - 169 -

(1) Reagieren eines Piperidins der Formel



mit einer Karbonsäure der Formel

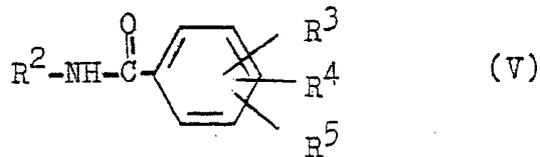


oder einem ihrer geeigneten funktionellen Abkömmlinge in einem geeigneten Medium; oder

(2) Reagieren eines 7-Oxa-3-azabicyclo[4,1,0]heptans der Formel

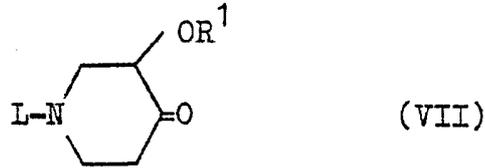


mit einem Benzamid der Formel

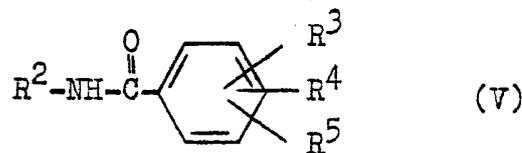


in einem passenden Medium oder

(3) Reagieren eines Piperidinons der Formel

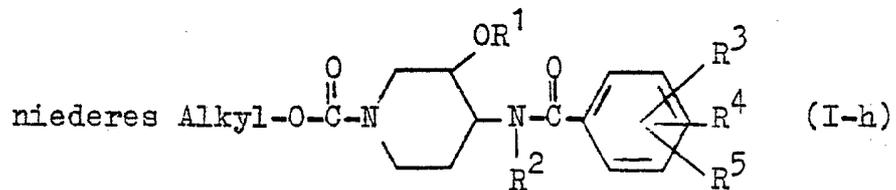


mit einem Benzamid der Formel

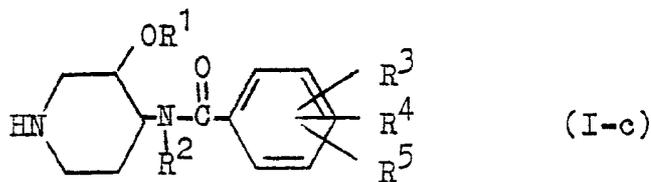


in einem geeigneten reduktiven Medium und

- falls erwünscht - für den Fall, daß es sich bei L um ein niederes Alkyloxykarbonyl-Radikal handelt, Umwandeln der Verbindung der Formel

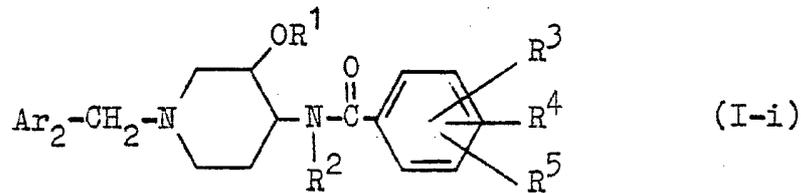


in eine Verbindung der Formel

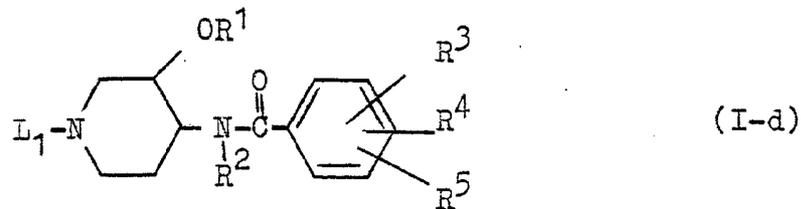


durch Hydrolysieren von (I-h) mit einer entsprechenden Base in einem geeigneten Medium; oder - falls L ein Ar₂-CH₂-Radikal ist - Umwandeln der Verbindung der Formel

243524 4 - 171 -

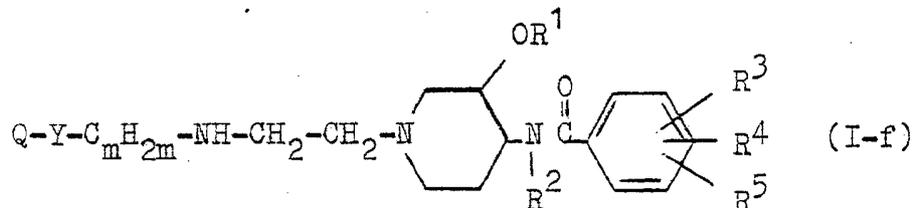


in eine Verbindung der Formel (I-c) durch Hydrogenolysieren von (I-i) in einem geeigneten reduktiven Medium; und/oder Umwandeln einer Verbindung der Formel (I-c) in eine Verbindung der Formel



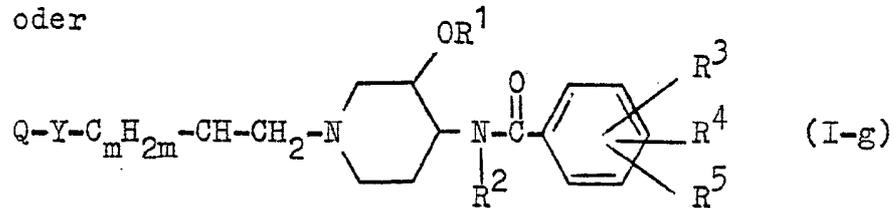
in welcher L_1 die Bedeutung von L hat, sofern Wasserstoff ausgeschlossen ist, durch Reagieren von (I-c) mit einem Reagenten der Formel L_1-W (VIII) oder einer seiner karbonyloxydierten Formen in einem geeigneten Medium bzw. einem geeigneten reduktiven Medium, wobei das genannte W einer reaktiven abgehenden Gruppe entspricht; oder

Umwandeln einer Verbindung der Formel (I-c) in eine Verbindung der Formel



243524 4 - 172 -

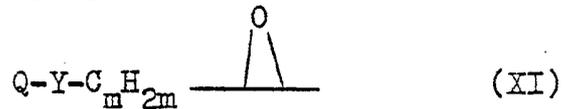
oder



durch Reagieren von (I-c) mit einem Reagenten der Formel

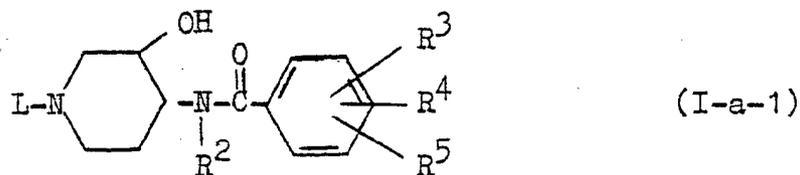


bzw. der Formel

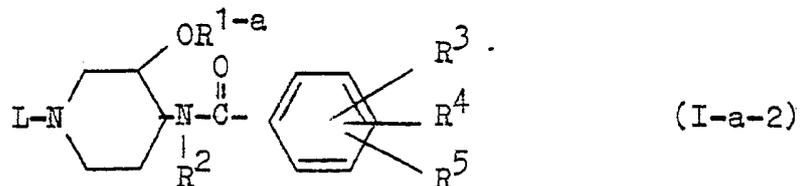


in einem geeigneten Medium; und/oder - falls R^1 für Wasserstoff steht -

Umwandeln einer Verbindung der Formel



in eine Verbindung der Formel



243524 4 - 173 -

durch Reagieren von (I-a-1) mit einem entsprechenden alkylierenden Agens der Formel $R^{1-a}-W$ (VI) in einem geeigneten Medium, wobei das genannte R^{1-a} die Bedeutung von R^1 hat, sofern Wasserstoff ausgeschlossen bleibt; und - wenn erwünscht - Umwandeln der Verbindungen der Formel (I) in die therapeutisch aktive nichttoxische Säurezusatzsalz-Form vermittelt Behandlung mit einer entsprechenden Säure oder, umgekehrt, Überführen des Säurezusatzsalzes in die freie Basenform mit Alkali; und/oder Herstellung deren stereochemisch isomerer Formen; und/oder Herstellung deren therapeutisch aktiver nichttoxischer quaternärer Ammoniumsalze.

2. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß R^3 , R^4 und R^5 jeweils unabhängig voneinander aus jener Gruppe ausgewählt werden, die sich aus Halogen, Amino, mono- und di(niedерem Alkyl)amino und niedерem Alkyloxy zusammensetzt.
3. Verfahren nach Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß R^3 für eine Methoxy-Gruppe steht, R^4 einer Amino- oder Methylamino-Gruppe entspricht und R^5 für Chlor steht, wobei R^3 , R^4 und R^5 dem Phenylring in den 2- bzw. 4- und 5-Positionen angelagert sind.
4. Verfahren nach den Punkten 1 bis 3, gekennzeichnet dadurch, daß man 4-Amino-5-chlor-N-[1-3-(4-fluorphenoxy)propyl]-3-methoxy-4-piperidinyl-2-methoxy-benzamid, dessen pharmazeutisch brauchbare Säurezusatzsalze,

243524 4 - 174 -

dessen stereochemisch isomere Formen und dessen pharmazeutisch brauchbare quaternäre Ammoniumsalze herstellt durch Reagieren von 1-(3-Chlorpropoxy)-4-fluorbenzen mit 4-Amino-5-chlor-2-methoxy-N-(3-methoxy-4-piperidinyl)-benzamid in einem geeigneten Medium und - falls erwünscht - Überführen des so gewonnenen 4-Amino-5-chlor-N-[1-[3-(4-fluorphenoxy)propyl]-3-methoxy-4-piperidinyl]-2-methoxybenzamids in eine therapeutisch aktive, nichttoxische Säurezusatzsalz-Form durch Behandlung mit einer entsprechenden Säure und/oder Herstellung dessen stereochemisch isomerer Formen und/oder Herstellung eines daraus abgeleiteten therapeutisch aktiven, nicht-toxischen quaternären Ammoniumsalzes.