

Substituovaný N-[(2-morfolynyl)alkyl] benzamidový derivát, spôsob jeho výroby a farmaceutický prostriedok na jeho báze

Oblasť techniky

Vynález sa týka substituovaného N-[(2-morfolinyl)-alkyl] benzamidového derivátu, spôsobu jeho výroby a farmaceutického prostriedku na jeho báze.

Doterajší stav techniky:

V japonskej patentovej publikácii č. 90274/1978 [Chem. Abstr. 90/23071 W /1979] je uvedené, že určité N- [4-nižšie alkyl-2/ alebo 3/ - morfolinyl/metyl] benzamidové deriváty majú antirespinový účinok, analgetický účinok atď. a sú napríklad použiteľné ako anidepresíva alebo analgetiká.

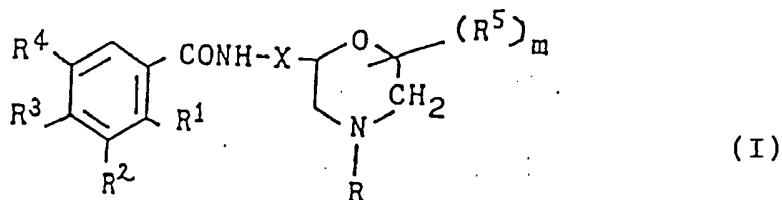
Na druhej strane boli syntetizované rôzne baznamidové deriváty a ich farmakologické vlastnosti boli skúmané od polovice šesťdesiatych rokov, kedy bol vyvinutý ako antiemetický prostriedok alebo prípravok zlepšujúci gastrointestinálnu motilitu 4-amíno-5-chlór-N- [2-dietylamíno/etyl/-2-metoxybenzamid / všeobecný názov: metoclopramid, Merck Index, 10. vyd 6019/1983/]. Avšak neboli doteraz nájdené žiadne substituované benzamidové deriváty majúce lepší účinok ako prípravok zlepšujúci gastrointestinálnu motilitu ako metoclopramid.

Vedci uskutočnili rozsiahle výskumy, aby získali nové substituované benzamidové deriváty majúce vynikajúci účinok zlepšujúci gastrointestinálnu motilitu a zaistili, že určité substituované benzamidové deriváty, kde atóm dusíka

v amidovej časti je spojený v polohe 2 s atómom uhlíka morfolínu alebo hexahydro-1,4-oxazepinovej skupiny pomocou alkylénovej skupiny, prejavujúcej žiadaný účinok a ďalej, že niektoré z týchto substituovaných benzamidových derivátov prejavujúci väčší účinok zlepšujúci gastrointestinálnu motilitu. Avšak prejavujú menej nepriaznivých účinkov na centrálny nervový systém ako motoclopramid.

Podstata vynálezu:

Predmetom vynálezu je substituovaný N-[(2-morfolínyl)alkyl] benzamidový derivát všeobecného vzorca I



kde

R predstavuje etoxykarbonylskupinu, heteroarylmetylskupinu, kde heteroarylom je furyl, tienyl, pyridyl alebo 1,2-benzisoxazolyl, cynamylskupinu alebo skupinu $-T-(Y)_p-R^6$, kde T predstavuje jednoduchú väzbu alebo alkylénskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, Y predstavuje kyslík, síru alebo karbonylskupinu, R^6 predstavuje fenylskupinu, fenylskupinu substituovanú jedným členom

vybratým zo skupiny zahrňujúcej fluór, chlór, bróm, metylskupinu, trifluórmetylskupinu, metoxyskupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu a amínoskupinu, pentafluorofenylskupinu, 2-nitro-4-chlórfenylskupinu, 3,4-dichlórfenylskupinu, 2,4,6-trimetylfenylskupinu, naftylskupinu alebo difenylmetylskupinu a p je 0 alebo 1 s podmienkou, že keď T je jednoduchá väzba, potom p je 0;

R^1 predstavuje fluór, chlór, hydroxyskupinu, alkoxy- skupinu s 1 až 10 atómami uhlíka, cyklopentyloxy- skupinu, alkenyloxy skupinu s 3 až 5 atómami uhlíka, 2-propinyloxy skupinu, (2-metoxyetoxy)me- toxyskupinu, 2-oxopropoxy skupinu, etyltio- skupinu, amínoskupinu, monosubstituovanú amínoskupinu, kde substituentom je alkylskupina s 1 až 6 atómami uhlíka, benzylskupina alebo cyklopropylskupina, propoxy skupinu, ktorej atóm uhlíka v ktorejkoľvek inej polohe ako v polohe 1 je substituovaný jednou hydroxyskupinou alebo amínoskupinou alebo substituovanú alkoxy skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka, v ktorej skubstituentom je chlór, kyanoskupina, etoxykarbonylskupina, ftalimid skupina, cykloalkylskupina s 3 až 6 atómami uhlíka, fenylskupina, p -fluórfenoxyskupina, benzoylskupina alebo p -fluórbenzoylskupina,

R^2 predstavuje vodík;

R^3 predstavuje vodík, chlór, amínoskupinu, metyla- mínoskupinu, dialkylamínoskupinu s 1 až 2 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, acetylamíno- skupinu alebo nitroskupinu;

R^4 predstavuje vodík, chlór, bróm, nitroskupinu, sulfamoylskupinu alebo dimetylsulfamoylskupinu,

alebo ktorékoľvek dve susedné skupiny zo skupín R^1 , R^2 , R^3 a R^4 sú spolu spojené za vzniku metyléndioxyskupiny a zvyšné dve skupiny predstavujú atómy vodíka,

R^5 predstavuje vodík alebo metylskupinu

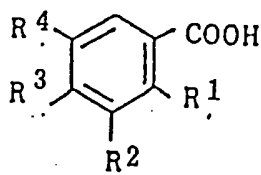
X predstavuje alkylénskupinu s 1 až 3 atómami uhlíka, a

m predstavuje číslo 1 alebo 2

s podmienkou, že aspoň jedna zo skupín R^2 , R^3 a R^4 nepredstavuje vodík,

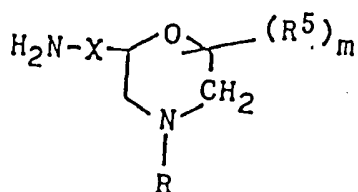
a jeho farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami.

Ďalej je predmetom vynálezu spôsob prípravy substituovaného N-[(2-morfolinyl)alkyl] benzamidového derivátu kyselinou, ktorého podstata spočíva v tom, že sa nechá reagovať zlúčenina všeobecného vzorca II



(II)

kde R^1 , R^2 , R^3 a R^4 majú význam uvedený vyššie alebo jej reaktívny derivát so zlúčeninou všeobecného vzorca III



(III)

kde R, R⁵, X a m majú význam uvedený vyššie a získaný produkt sa poprípade prevedie na žiadanú farmaceuticky vhodnú adičnú soľ s kyselinou.

Konečne je predmetom vynálezu tiež farmaceutický prostriedok, podstata ktorého spočíva v tom, že obsahuje substituovaný N-[(2-morfolinyl)alkyl] benzamidový derivát všeobecného vzorca I definovaný vyššie alebo jeho farmaceuticky vhodnú adičnú soľ s kyselinou a farmaceuticky vhodný nosič alebo riedidlo.

Farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinou zlúčenín vzorca I zahŕňajú napríklad adičné soli s anorganickou kyselinou (napríklad hydrochlorid, hydrobromid, hydrojodid, síran, fosforečnan atď.) a adičné soli s organickou kyselinou (napríklad oxalát, malcát, fumarát, laktát, malát, citrát, tartrát, benzoát, metánsulfonát, atď.)

Zlúčeniny vzorca I a adičné soli s kyselinou, môžu byť

prípadne vo forme hydrátu alebo solvátu a hydráty a solváty sú tiež zahrnuté do vynálezu.

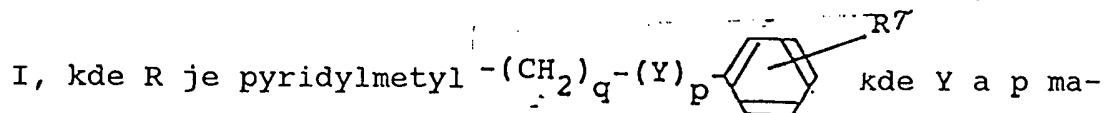
Zlúčeniny vzorca I obsahujú jeden alebo viacej asymetrických atómov uhlíka a môžu byť preto vo forme rôznych stereoizomerov. Vynález zahŕňa tiež tieto stereoizomery a ich zmesi a racemické zlúčeniny.

Termíny atómov alebo skupína použitých v prihláške majú nasledovný význam.

Alkylová skupina, alkylová časť, alkylénová skupina alebo alkylénová časť zahŕňajú priame alebo rozvetvené skupiny.

"Alkylén" zahŕňa napríklad metylén, etylén, metylmetylén, trimetylén, propylén, dimetylmetylén, tetrametylén, pentametylén, hexametylén a pod. "Alkyl" zahŕňa napríklad metyl, etyl, propyl, izopropyl, buzyl, pentyl, hexyl a pod. "Alkoxy" zahŕňa napríklad metoxy, etoxy, propoxy, izopropoxy, butoxy, izobutoxy, sek.butoxy, pentyloxy, izopentyloxy, hexyloxy, izohexyloxy, heptyloxy, oktyloxy, nonyloxy, decyloxy a pod. "Cykloalkyl" zahŕňa napríklad cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl a pod. "Alkylenoxy" znamená skupinu, ktorá má jednu dvojnú väzbu v polohe inej ako atóm uhlíka príslušný k atómu kyslíka a zahŕňa napríklad allyloxy, 2-butenyloxy, 3-butenyloxy, 3-metyl-2-butenyloxy, 3-alebo 4-pentenyloxy a pod.

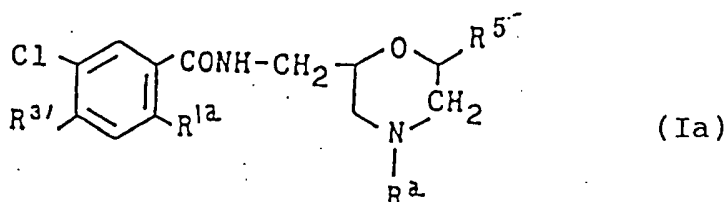
Zo zlúčenín podľa vynálezu sú výhodné zlúčeniny vzorca



jú význam uvedený vyššie, R^7 je vodík, fluór, chlór, trifluórmetyl, kyanoskupina, alebo nitroskupina a q je číslo 1 až 4, pentrfluórbenzyl, 2-nitro-4-chlórbenzyl, 1-

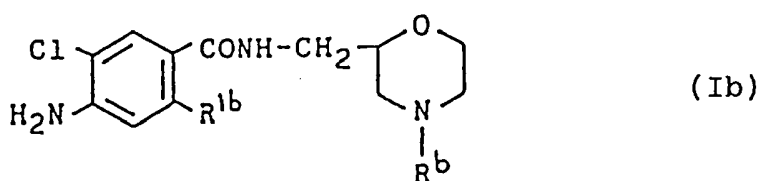
fenyletyl alebo naftylmetyl, R^1 je hydroxyskupina, alkoxyskupina s 1 až 10 atómami uhlíka, alkényloxyskupina s 3 až 5 atómami uhlíka alebo 2-propinyloxyskupina, R^2 je vodík, R^3 je aminoskupina, dealkylamínoskupina s 1 až 2 atómami uhlíka v alkylovej časti alebo acetylaminoskupina, R^4 je chlór, R^5 je vodík alebo metyl, X je metylén alebo etylén, m je 1 alebo ich farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinou,

Výhodnejšie zlúčeniny sú zlúčeniny vzorca Ia



kde R^2 je pyridylmetyl, benzyl, fluórbenzyl, chlórbenzyl, trifluórmetylbenzyl, kyanobenzyl alebo 3-/4-chlórfenoxyp-ropyl, R^{1a} je alkoxyskupina s 1 až 7 atómami uhlíka, 3-butenyloxyskupina alebo 3-metyl-2-butenyloxyskupina, $R^{3'}$ je aminoskupina, dimetylaminoskupina alebo acetylaminoskupina, $R^{5'}$ je vodík alebo metyl, alebo ich farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinou.

Obzvlášť výhodné zlúčeniny sú zlúčeniny vzorca Ib



kde R^b je pyridylmetyl, benzyl, fluórbenzyl, chlórbenzyl alebo 3-/4-chlórfenoxy/propyl a R^{1b} je metoxyskupina, etoxyskupina, butoxyskupina, izobutoxyskupina, pentyloxy-skupina, izopentyloxy-skupina alebo 3-metyl-2-butenyoxyskupina alebo ich farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinou.

Špecifickými príkladmi zvyčajne výhodných zlúčenín sú nasledujúce zlúčeniny a ich farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinou:

4-amíno-5-chlór-2-etoxý-N-[4-/4-fluórbenzyl/-2-morfolinyl] metyl] benzamid,

4-amíno-5-chlór-2-etoxý-N-[4-/3-pyridyl/metyl-2-morfolinyl] metyl] benzamid,

4-amíno-N-[4-benzyl-2-morfolinyl/metyl] -5- chlór-2-/3-metyl-2-butenyloxy/benzamid,

4-amíno-N-[4-benzyl-2-morfolinyl/metyl] -2- butoxy-5-chlórbenzamid,

4-amíno-2-butoxy-5 chlór-N-[4-/4-fluórbenzyl/-2-morfolinyl] metyl] benzamid,

4-amíno-N-[4-benzyl-2-morfolinyl/metyl] -5- chlór-2-izopentyloxybenzamid,

4-amíno-5-chlór-N-[4-/2-chlórbenzyl/-2-morfolinyl] metyl] -2-etoxýbenzamid,

4-amíno-N-[4-benzyl-2-morfolinyl/metyl] -5-chlór-2-etoxýbenzamid,

4-amíno-2-[4-benzyl-2-morfolinyl/metyl] -5-chlór-2-metoxýbenzamid,

4-amíno-5-N-[4/4-kyanobenzyl/-2-morfolinyl] -metyl] -2-metoxýbenzamid, a

4-amíno-5-chlór-N-[4-/3-/4-chlórfenoxy/propyl/-2-morfolinyl] metyl] -2-metoxýbenzamid.

Reaktívny derivát zlúčeniny vzorca II zahŕňa napríklad aktivované estery, anhydridy kyseliny, halogenidy kyseliny

(hlavne chlorid kyseliny) a nižšie alkylestery. Vhodným príkladom aktivovaného esteru je p-nitrofenylester, 2,4,5-trichlórfenylester, pentachlórfenylester, kyanometylester, N-hydroxysukcinimidester, N-hydroxyftalimidester, 1-hydroxybenzotriazolester, N-hydroxy-5-norbornén-2,3-dikarboximidester, N-hydroxypiperidínester, 8-hydroxychinolínester, 2-hydroxyfenylester, 2-hydroxy-4,5dichlórfenylester, 2-hydroxypyridínester, 2-pyridyltiolester a pod. Anhydridy kyseliny zahŕňajú symetrické anhydridy a zmiešané anhydridy. Vhodným príkladom zmiešaných anhydridov sú zmiešané anhydridy kyseliny s alkylchlórformiátom (napríklad etylchlórformiátom, izobutylchlórformiátom atď.), zmiešané anhydridy kyseliny s aralkylchlórformiátom (napríklad benzylchlórformiátom atď.), zmiešané anhydridy kyseliny s arylchlórformiátom (napríklad fenylchlórformiátom atď.), zmiešané anhydridy kyseliny a alkánovými kyselinami (napríklad izovalerovou kyselinou, pivalovou kyselinou atď.) a pod.

Ak sa použijú zlúčeniny vzorca II, môže sa reakcia uskutočňovať za prítomnosti kondenzačného činidla, ako dicyklohexylkarbodiimidu, 1-etyl-3-/3-dimetylamínopropyl/karbodiimid hydrochloridu, N,N'-karbonyldiimidazolu, 1-etoxykarbonyl-2-etoxy-1,2-dihydrochinolínu a pod. Ak sa použije ako kondenzačné činidlo dicyklohexylkarbodiimid alebo 1-etyl-3-/3-dimetylamínopropyl/karbodiimid hydrochlorid sa pridá k reakčnému systému činidlo ako N-hydroxysukcinimid, 1-hydroxybenzotriazol, 3-hydroxy-4-oxo-3,4-dihydro-1,2,3-benzotriazín alebo N-hydroxy-5-norbornén-2,3-dikarboximid.

Reakcia zlúčeniny vzorca II alebo jej reaktívneho derivátu a zlúčeniny vzorca III sa uskutočňuje vo vhodnom rozpúšťadle alebo bez použitia akéhokoľvek rozpúšťadla.

Vhodné rozpúšťadlo sa zvolí podľa druhu východiskovej zlúčeniny a zahŕňa napríklad aromatické uhlovodíky (napríklad benzén, toluén, xylén atď.), étery, (napríklad dietyléster, diizopropyléter, tetrahydrofurán, dioxán, atď.), halogénované uhlovodíky (napríklad dichlórmétán, chloroform, atď.), etylacetát, acetonitril, dimetylformamid, dimetylsulfoxid, etylénglykol, vodu a pod. Tieto rozpúšťadlá sa môžu použiť samé, alebo v kombinácii dvoch alebo viacerých rozpúšťadiel. Ak sa počas priebehu reakcie uvoľní kyselina, môže sa reakcia prípadne uskutočniť za prítomnosti bázy. Vhodným príkladom bázy je hydrogénuhličitan alkalického kovu (napríklad hydrogénuhličitan sodný, hydrogénuhličitan draselný, atď.), uhličitan alkalického kovu (napríklad uhličitan sodný, uhličitan draselný, atď.), a organické bázy /napríklad tretylamín, tributylamín, diizopropyletylamín, N-metylmorfolín, atď.). Zlúčenina vzorca III sa môže použiť vo zvyšku a slúži ako báza. Reakčná teplota sa môže meniť podľa druhu východiskových zlúčenín, avšak zvyčajne je v rozmedzí - 30 až 200 °C, s výhodou - 10 až 150 °C a reakčná doba je zvyčajne v rozmedzí 1 až 48 hodín.

Ak má zlúčenina vzorca II takú funkčnú skupinu, ktorá narúša reakciu, ako alifatickú amínoskupinu, je výhodné dopredu blokovat skupinu vhodnou ochrannou skupinou ako nižším alkanoylom (napríklad acetylén). Ochranná skupina sa môže po reakcii odstrániť.

Ak sa získa vo vyššie uvedenom spôsobe zlúčenina vzorca I, kde R_3 je acetylaminoskupina, môže sa produkt ďalej podrobiť hydrolýze za kyslých alebo alkalických podmienok a získa sa zlúčenina vzorca I, kde R_3 je amínoskupina. Acetylová skupina sa môže ľahko odstrániť. Napríklad keď reaguje nižší alkylester zlúčeniny vzorca II, kde R_3 je acetylaminoskupina, so zlúčeninou vzorca III pri teplote v rozmedzí 120 až 150 °C,

potom sa môže získať zlúčenina vzorca I, kde R je aminoskupina.

Väčšina východiskových zlúčenín vzorca II je známa a môže sa ľahko pripraviť metódami uvedenými v literatúre, napríklad vo francúzskom patente č. 1,307,955, USA patente č. 3,177,252, 3,342,826 a 3,892,802, britskom patente č. 1,153,796, Európskom patente č. 76,530 a 102,195 a J.Chem.Soc., 1963, 4666. Nové zlúčeniny vzorca II sa môže tiež pripraviť týmito známymi metódami alebo metódou uvedenou v porovnávacích príkladoch 80, 81 a 83 až 87.

Východiskové zlúčeniny vzorca III sú nové a môžu sa pripraviť napríklad metódou uvedenou v porovnávacích príkladoch 1,3 až 6, 56, 58, 60 až 76 a 79.

Zlúčeniny vzorca I pripravené vyššie uvedenými spôsobmi sa môže izolovať a čistiť bežnou technikou, ako chromatografiou, prekryštalizovaním alebo prezrážaním.

Zlúčeniny vzorca I sa môžu získať vo forme voľného základu, adičnej soli s kyselinou, hydrátu alebo solvátu v závislosti od druhu východiskových zlúčenín, reakcie a reakčných podmienok a pod. Adičná soľ s kyselinou sa môže previesť na voľný základ reakciou so základom ako hydroxidom alkalického kovu alebo uhličitanom alkalického kovu obvyklým spôsobom. Na druhej strane sa môže uskutočniť voľný základ na adičnú soľ s kyselinou reakciou s rôznymi kyselinami obvyklým spôsobom. Napríklad, ak sa nechá reagovať zlúčenina vzorca I s vhodnou kyselinou v rozpúšťadle a reakčný produkt sa čistí prekryštalizovaním alebo prezrážaním, získa sa adičná soľ zlúčeniny vzorca I s kyselinou. Rozpúšťadlo zahŕňa napríklad chloroform, acetón, metanol, etanol, izopropylalkol, vodu, alebo ich zmesi. Reakčná teplota je zvyčajne v rozmedzí 0 až 80 °C a reakčná doba je zvyčajne v rozmedzí 30 minút až 48 hodín.

Farmakologická účinnosť zlúčenín podľa vynálezu je ilustrovaná výsledkami nasledujúcich pokusov, ktoré sa uskutočňovali s vybranými zlúčeninami podľa vynálezu.

Porovnávacie zlúčeniny použité v pokusoch sú nasledovné:

A: Metoclopramid hydrochlorid monohydrát, a

B: N $\left[\right] / 4$ -etyl-2-morfolinyl / metyl $\left[\right] /$ - 2-metoxymetoclopramid fumarát, ktorý je uverejnený vo vyššie uvedenej japonskej patentovej publikácii č. 90274/1978.

Test 1 Účinok zlepšujúci evakuáciu žalúdka

Test sa uskutočňuje podľa metódy Scarpignato et al.

[ef. Arch. int. Pharmacodyn., 246, 286-294 /1980/].

Samčekovia krýs Wistar s hmotnosťou 130 až 150 g sa nechajú pred pokusom 18 hodín vyhladovať a žalúdočnou sondou sa im podá 1,5 ml skúšobného pokrmu (0,05 % červený fenol v 1,5 % vodnom roztoku metylcelulózy). 15 minút po podaní potravy sa žalúdok odstráni a odmeria sa množstvo červeného fenolu, ktorý v žalúdku zvýšil.

Skúšané zlúčeniny rozpustené alebo suspendované v 0,5 % roztoku tragantu sa podávajú orálne 60 minút pred podaním skúšobnej potravy. Podľa množstva červeného fenolu zostatého v žalúdku sa vypočíta rýchlosť evakuácie žalúdka a účinok skúšaných zlúčenín sa vajadri v termíne zvýšenej rýchlosti evakuácie oproti kontrole. Na kontrolu s každú dávkou metoclopramidu hydrochloridu monohydrátu sa použilo 5 zvierat a na každú dávku ďalších skúšaných zlúčenín 4 zvieratá. Výsledky sú uvedené v tabuľke 1.

Tab. 1 Účinok zlepšenia evakuácie žalúdka

Skúšaná zlúče- nina	Dávka /p.o./	Zvýšenie /‰/	Skúšaná zlúčenina	Dávka /p.o./	Zvýšenie /‰/
1/1/*	0,2 mg/kg	39,5	86	2,0 mg/kg	55,0
"	2,0 "	49,8	88	0,2 "	32,8
6	2,0 "	49,2	"	0,5 "	42,9
8	2,0 "	44,9	"	2,0 "	53,7
14	2,0 "	47,5	89	2,0 "	49,9
16	2,0 "	47,3	90	2,0 "	55,4
18/2/	2,0 "	39,3	91	2,0 "	51,2
25	2,0 "	39,1	92	2,0 "	41,0
28	2,0 "	42,8	93	0,5 "	46,9
33	2,0 "	42,3	"	2,0 "	44,2
37	2,0 "	42,2	94	2,0 "	52,0
52	2,0 "	52,5	95	0,2 "	34,7
63/1/	0,5 "	33,9	"	2,0 "	61,6
"	2,0 "	54,4	97	2,0 "	43,8
64	2,0 "	59,9	101	2,0 "	46,4
65	2,0 "	54,1	102	2,0 "	46,8
66/2/	2,0 "	41,3	104	2,0 "	43,8
67	2,0 "	57,5	105	2,0 "	52,0
68/1/	2,0 "	62,7	111	2,0 "	48,7
70	2,0 "	57,8	115	2,0 "	45,6
73	0,5 "	44,2	116	0,5 "	41,4
"	2,0 "	46,2	"	2,0 "	52,4
74	2,0 "	46,7	119	2,0 "	48,4
76	2,0 "	47,1	120	2,0 "	40,6
77	2,0 "	43,8	130	2,0 "	51,8
79	2,0 "	51,0	132	2,0 "	50,6
80/1/	2,0 "	65,6	244	2,0 "	51,8
81	2,0 "	52,9	7	2,0 "	74,0
/Porovnávacia zlúčenina/					
A	2,0 mg/kg	20,7	B	2,0 mg/kg	3,8
"	5,0 "	25,7	"	5,0 "	-1,9
A	10,0 "	30,7	"	10,0 "	2,1

*/ Znamená zlúčeninu príkladu 1/1/ / ďalej to isté /

Ako vyplýva z tabuľky 1, prejavuje zlúčenina podľa vynálezu silný účinok zlepšujúci evakuáciu žalúdka pri dávke 2,0 mg / kg alebo menej. Účinok je silnejší ako účinok metoclopramidu hydrochloridu monohydrátu. Na druhej strane neprejavuje zlúčenina B žiadny účinok ani pri dávke 10,0 mg / kg.

Test 2 Akútna toxicita

Samčekovia myši ddY s hmotnosťou 18 až 25 g sa použijú v skupinách po 10 zvieratách. Skúšané zlúčeniny rozpustené alebo suspendované v 0,5 % tragantovom roztoku sa podajú zvieratám orálne v predpísanej dávke. 7 dní po podaní sa pozoruje úmrtnosť. Výsledky sú uvedené v tabuľke 2.

Test 3 Účinok na centrálny nervový systém (CNS účinok)

Samčekovia myši ddY s hmotnosťou 18 až 25 g sa použijú v skupinách po troch zvieratách. Podľa metódy Irwina [cf. Psychopharmacologia, 13, 222-257 /1968], sa uskutočňujú 2 hodiny po orálnom podaní 100 mg / kg skúšobnej zlúčeniny rozpustenej alebo suspendovanej v 0,5 % tragantovom roztoku rozsiahle pozorovanie chovania a fyziologického stavu. Vplyv skúšobných zlúčenín na centrálny nervový systém sa vyjadrí nasledujúcimi znakmi podľa celkového súčtu účinnosti na jednotlivé analyzované účinky, ako katalepsiou, ptosou, hypolokomóciou, atď.

- : Žiadny účinok
- + : Slabý účinok
- ++: Mierny účinok
- +++ : Pozorovaný účinok

Tab. 2 CNS účinok a akútna toxicita

Skúšaná zlúčenina	účinok /100 mg/kg, p.o./	akútna toxicita	
		dávka /p.o./	počet mŕtvych/ počet celkom
1(1)*	---	1000 mg/kg	0/10
6	---	"	2/10
8	---	"	0/10
18(2)	---	"	6/10
63(1)	---	"	0/10
66(1)	---	"	0/10
67	---	"	5/10
68(1)	---	"	0/10
70	---	"	0/10
74	---	"	0/10
80(1)	---	"	4/10
81	---	"	0/10
88	---	"	2/10
89	+	"	0/10
90	---	"	0/10
91	---	"	4/10
93	---	"	0/10
94	---	"	3/10
95	---	"	0/10
97	---	"	0/10
101	---	"	2/10
104	---	"	3/10
105	---	"	0/10
116	---	"	1/10
119	---	"	5/10
/Porovnávací zlúčenina / A	+++	200 mg/kg	5/10

* / Znamaná zlúčeninu z príkladu 1/1/ / ďalej to isté/

Ako vyplýva z tabuľky 2, je účinok na nervový centrálny systém a akútna toxicita zlúčenín podľa vynálezu slabšia ako pri metoclopramide hydrochloride monohydrátu. Z týchto údajov je zrejmé, že zlúčeniny podľa vynálezu dávkovo dobre rozdeľujú účinky gastrointestinálne a účinky na CNS.

Ako vyplýva z vyššie uvedených výsledkov pokusov, majú zlúčeniny vzorca I a ich farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinou vynikajúci účinok zlepšujúci gastrointestinálnu motilitu s menšou toxicitou a sú preto použiteľné ako prostriedok zlepšujúci gastrointestinálnu motilitu. Môžu sa použiť pri profylaxii a liečení chorôb spojených s poruchou gastrointestinálnej funkcie u cicavcov vrátane ľudí, ako dyspepsia, pažerákového xefluxu, žalúdočné stasy, anorexia, morske choroby, zvracania, a abdominálne nevoľnosti, ktoré sa pozoruje u akútnej a chronickej gastritídy, žalúdočných a dvanástníkových vredoch, žalúdočnej neurózy, gastroptózy a pod. Môžu sa tiež použiť pri profylaxii a liečení porúch a upchatí pažeráka a žlčových ciest. Ďalej sa môžu tiež použiť pri profylaxii a liečení morskej choroby a zvracaní spojenom s podávaním emetogénnych protinádorových chemoterapeutických prípravkoch ako cisplatínu.

Zlúčeniny vzorca I a ich farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinou sa môžu podávať orálnym, parenterálnym alebo intrarektálnym spôsobom. Klinická dávka zlúčenín vzorca I a ich farmaceuticky vhodných solí sa môže meniť podľa druhu zlúčenín, spôsobu podania, závažnosti ochorenia, veku pacienta, alebo podobne, avšak zvyčajne je v rozmedzí 0,001 až 20 mg na kg telesnej hmotnosti na deň, s výhodou 0,004 až 5 mg na kg telesnej hmotnosti na deň u ľudí. Dávka sa môže deliť a podávať dvakrát alebo niekoľkokrát za deň.

Zlúčeniny vzorca I a ich farmaceuticky vhodné soli sa zvyčajne podávajú pacientom vo forme farmaceutického prípravku, ktorý obsahuje netoxické a účinné množstvo zlúčenín. Farmaceutický prípravok sa zvyčajne pripraví zmiešaním účinnej zlúčeniny vzorca I alebo jej soli s bežným farmaceutickým nosičom, ktorý nereaguje s účinnou zlúčeninou vzorca I alebo jej soľou. Vhodným príkladom nosiča je laktóza, glukóza, mannit, dextrín, cyklodextrín, škrob, sacharóza, hlinitokremičitan horečnatý tetrahydrát, syntetický kremičitan hlinitý, mikrokryštalická celulóza, sodná soľ karboxymetylcelulózy, hydroxypropyl-škrob, vápenatá soľ karboxymetylcelulózy, iontomenič, metylcelulóza, želatína, arabská guma, pullulán, hydroxypropylcelulóza, nízkosubstituovaná hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylmetylcelulóza, polyvinylpyrrolidon, polyvinylalkohol, slabo bezvodá kyselina kremičitá, stearát horečnatý, talok, tragant, bentonit veegum, karboxyvinylpolymér, oxid titaničitý, sorbitan ester mastnej kyseliny, laurylsulfát sodný, kakaové maslo, glycerín, glyceridy nasýtených mastných kyselín, bezvodý lanolín, glycenželatína, polysorbát, macrogol, rastlinné oleje, voska, propylénglykol, voda alebo pod.

Farmaceutický prípravok môže byť v dávkovej forme tabliet, kapsulí, granulí, jemných granulí, práškov, sirupov, suspenzie, čípkov, injekcií alebo pod. Tieto prípravky sa môžu pripraviť obvyklými metódami. Kvapalné prípravky sa môžu pripraviť rozpúšťaním alebo suspendovaním účinnej zlúčeniny vo vode alebo inom vhodnom vehikle, ak sa použije. Tablety, granule a jemné granule sa môžu bežným spôsobom potiahnuť.

Farmaceutický prípravok môže obsahovať ako účinnú zložku zlúčeninu vzorca I alebo jej farmaceuticky vhodnú soľ v dávke 0,5 % hmot. alebo viac, výhodne 1 až 70 % hmot., vzťahujúce sa k celkovej hmotnosti prípravku. Prípravok môže ďalej obsahovať jednu alebo viacej ďalších terapeuticky účinných zlúčenín.

Vynález je objasnený v nasledujúcich príkladoch a porovnávacích príkladoch bez toho, že by bol obmedzený jeho rozsah. Identifikácie zlúčenín sa uskutočňujú elementárnou analýzou, hmotovým spektrom, infračerveným spektrom, nukleárnym magnetickým rezonančným spektrom a pod.

V príkladoch a porovnávacích príkladoch sa používajú nasledujúce skratky:

Me:	metyl
et:	etyl
Pr:	propyl
Ph:	fenyl
Ac:	acetyl
A :	etanol
AC:	acetón
AE:	etylacetát
CH:	chloroform
DO:	dioxán
DM:	dichlórmétán
E :	dietyléter
H :	hexán
IP:	izopropylalkohol
M :	metanol
PE:	diizopropyléter
T :	toluén

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Príprava 4-amíno-5-chlór-2-etoxy-N-[[4-/4-fluórbenzyl/-
2-mofrolinyl] metyl] benzamidu

/1/ K roztoku 2-amínometyl-4-/4-fluórbenzyl/morfolínu /2,5 g/ v 50 ml dichlórmetánu sa pridá 4-amíno-5-chlór-2-etoxybenzoová kyselina /2,7 g/ a 1-etyl-3-/3-dimetylamínopropyl/karbodiimid hydrochlorid /2,4 g/ a zmes sa mieša 4 hodiny pri 25 °C. Reakčná zmes sa premyje postupne vodou, vodným roztokom hydroxidu sodného a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, suší sa síranom horečnatým a odparí sa za zníženého tlaku. Zvyšok sa prekryštalizuje z etanolu a získa sa žiadaná zlúčenina /3,0 g/, t.t. 151 až 153 °C.

/2/ 2,0 g voľnej bázy získanej v časti /1/ tohto príkladu sa rozpustí v 50 ml etanolu a pridá sa 5 ml 35 % etanolickeho roztoku chlorovodíka. Zrazenina sa zhromaždí a prekryštaluje sa z etanolu a získa sa hydrochlorid /1,6 g/ žiadanej zlúčeniny, t.t. 160 až 163 °C.

/3/ 7,0 g voľnej bázy získanej rovnakým spôsobom ako v časti /1/ tohto príkladu sa rozpustí v horúcom etanole /100 ml/ a pridá sa monohydrát kyseliny citrónovej /3,8 g/. Zmes sa nahrieva až sa získa číry roztok, ktorý sa koncentruje na 20 ml a ochladí sa. Zrazenina sa filtruje a prekryštaluje sa s etanolu a získa sa 8,6 g citrátu žiadanej zlúčeniny, t.t. 143 až 145 °C.

/4/ 1,0 g voľnej bázy získanej rovnakým spôsobom ako v časti /1/ tohto príkladu sa rozpustí v horúcom 10 % vodnom roztoku kyseliny citrónovej /40 ml/ a výsledný roztok sa nechá schlaďiť. Zrazenina sa odfiltruje a získa sa dihydrát citrátu žiadanej zlúčeniny /1,1 g /, t.t. 110 až 113 °C.

Príklad 2

Príprava 4-amino-5-chlór-2-etoxy-N-[4-/4-fluórbenzyl/-2-mofrolinyl]metyl]benzamidu / rovnaká zlúčenina ako podľa príkladu 1/

K zmiešanej suspenzii 4-amino-5-chlór-2-etoxybenzoovej kyseliny /2,9 g/ v 50 ml dichlórmétanu sa pridá pri 25 °C 1,6 g trietylamínu, vzniknutá zmes sa ochladí na - 10 °C a pomaly sa pridá 2,0 g izobutylchlórfórmiátu. Po hodinovom miešaní zmesi sa pri rovnakej teplote pridá roztok 2-amínometyl-4-/4-fluórbenzyl/ morfolínu /3,0 g/ v 10 ml dichlórmétanu. Reakčná zmes sa mieša 1 hodinu pri teplote v rozmedzí - 10 až - 5 °C a potom pri teplote 25 °C cez noc. Zmes sa postupne premyje vodou, 10 % vodným roztokom hydroxidu sodného a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, suší sa síranom horečnatým a odparí sa za zníženého tlaku. Zvyšok sa prekryštalizuje s etanolu a získa sa 4,1 žiadanej zlúčeniny, t.t. 151 až 153 °C.

Príklad 3

Príprava 4-amino-N-[3-/4-benzyl-2-morfolinyl/propyl]-5-chlór/-2-metoxybenzamidu

Ku zmesi 2-/3-amínopropyl/-4-benzylmorfolínu /2,0 g/, 4-amino-5-chlór-2-metoxybenzoovej kyseliny /1,7 g/ a 40 ml dichlórmétanu sa pridá 1-etyl -3 - /3-dimetylamínopropyl/-karbodiimid hydrochlorid /1,8 g/ a umes sa mieša 4 hodiny pri 25 °C. Reakčná zmes sa postupne premyje vodou, 10 % vodným roztokom hydroxidu sodného a nasýteným vodným

roztokom chloridu sodného, suší sa síranom horečnatým a odparí sa za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozpustí v chloroforme a chromatografuje sa na silikageli. Bluát s chloroformom sa odstráni a nasledujúce eluáty so zmesou metanol-chloroform /1:9/ sa zhromaždia a odparia sa a získa sa žiadaná zlúčenina /2,5 g/ ako olej.

Takto získaná vodná báza sa rozpustí v 50 ml etanole a pridá sa roztok kyseliny šťaveľovej /0,6 g/ v 10 ml etanole. Vzniknutý roztok sa koncentruje na 10 ml a pridá sa dietyléter, až sa objaví zákal. Zrazenina sa zhromaždí a prekryšťaľuje sa z etanolu a získa sa hemihydrát oxalátu požadovanej zlúčeniny, t.t. 118 až 121 °C.

Príklad 4

Príprava 3,4-metyléndioxy-N- [/4-benzyl-2-morfolinyl/ metyl] benzamidu

Zmes 3,4-metyléndioxybenzoovej kyseliny /2,0 g/, tionylchloridu /1,7 g/, dimetylformamidu /1 kvapka/ a 25 ml chloroformu sa mieša 1 hodinu pod spätným chladičom. Po odstránení chloroformu za zníženého tlaku sa pridá 20 ml toluénu a vzniknutý roztok sa odparí za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozpustí v 25 ml chloroformu a pridá sa 10 ml trietylaminu. Ku zmesi sa pridá po kvapkách pri 0 °C roztok 2,5 g 2-amínometyl-4-benzylamorfolínu v 25 ml chloroformu. Reakčná zmes sa mieša cez noc pri 25 °C a potom sa postupne premyje voľu, 1N vodným roztokom hydroxidu vodného a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a suší sa síranom horečnatým. Rozpúšťadlo sa oddestiluje za zníženého tlaku a získa sa žiadaná zlúčenina /4,0 g/. Takto získaná

báza sa nechá reagovať v horúcom izopropylalkohole s kyselinou fumarovou. Zrazenina sa odfiltruje a prekryštaluje z izopropylalkoholu a získa sa 3/4 fumarátu žiadanej zlúčeniny, t.t. 161 až 163 °C.

Príklad 5

Príprava 4-amíno-5-chlór-N-[[4-etoxykarbonyl-2-morfolinyl/metyl]-2-metoxybenzamidu

K roztoku 2-amínometyl-4-etoxykarbonylmorfolínu /5,8 g/, v 100 ml dichlórmétanu sa pridá 4-amíno-5-chlór-2-metoxybenzoová kyselina /5,0 g/ a 1-etyl-3-/3-dimetylamínopropyl/karbodiimid hydrochlorid /5,2 g/ a vzniknutá zmes sa mieša 4 hodiny pri 25 °C. Reakčná zmes sa postupne premyje vodou, vodným roztokom hydroxidu sodného a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a suší sa síranom horečnatým. Rozpúšťadlo sa oddestiluje za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozpustí v chloroforme a chromatografuje sa na silikagele. Bluát s chloroformom sa odstráni a nasledujúce eluáty so zmesou metanol -chloroform /1:9/ sa zhromaždia a odparia sa a získa sa žiadaná zlúčenina /7,5 g/ ako olej.

Takto získaná vodná báza sa nechá reagovať s kyselinou šťaveľovou v podstate rovnakým spôsobom ako v druhom odstavci príkladu 3 a získa sa oxalát žiadanej zlúčeniny, t.t. 140 až 151 °C /prekryštalizovaný zo zmesi etanol - dietyléter/.

Príklad 6

Príprava 4-amíno-5-chlór-N-[[4-/4-kyanobenzyl/-2-morfolinyl/metyl]-2-metoxybenzamidu

/1/ K roztoku 2-amínometyl-4-/4-kyanobenzyl/morfolínu /1,5 g/, v 40 ml dichlórmétanu sa pridá 4-amíno-5-chlór-2-metoxybenzoová kyselina /1,2 g/ a 1-etyl-3-/3-dimetylamínopropyl/ karbodiimid hydrochlorid /1,3 g/ a vzniknutá zmes sa mieša 3 hodiny pri 25 °C. Reakčná zmes sa postupne premyje vodou, vodným roztokom hydroxidu sodného a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a suší sa síranom horečnatým. Rozpúšťadlo sa oddestiluje za zníženého tlaku a získa sa žiadaná zlúčenina ako olej.

/2/ Voľná báza získaná v časti /1/ tohto príkladu sa rozpustí v malom množstve etanolu a pridá sa roztok fumarovej kyseliny /0,7 g/ v 20 ml etanole. Vzniknutý roztok sa koncentruje na 10 ml a ochladí sa. Zrazenina sa zhromaždí a prekryštalizuje z etanolu a získa sa fumarát žiadanej zlúčeniny, t.t. 163 až 167 °C.

Príklad 7

Príprava 4-acetylamíno-5-chlór-2-etoxy-N- $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ 4-/4-fluórbenzyl/-2-morfolinyl $\left[\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} \right]$ methyl benzamidu

Ku zmiešanej zmesi 4-acetylamíno-5-chlór-2-etoxybenzoovej kyseliny /2,0 g/, 2-amínometyl-4-/4-fluórbenzyl/-mofrolínu /1,6 g/ a dichlórmétanu /20 ml/ sa pridá 1-etyl-3-dimetylamínopropyl/ karbodiimid hydrochlorid /1,5 g/ a vzniknutá zmes sa mieša 1,5 hod pri 25 °C. Reakčná zmes sa premyje postupne vodou, vodným roztokom hydroxidu sodného a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, suší sa síranom horečnatým a odparí sa. Zvyšok sa prekryštalizuje z etanolu a získa sa žiadaná zlúčenina /2,1 g/ t.t. 161 až 163 °C.

Príklad 8

Príprava 4-amino-N-[2-/4-benzyl-2-morfolinyl/etyl]-5-chlór-2-etoxybenzamidu

Požadovaná zlúčenina sa pripraví v podstate rovnakým spôsobom ako v príklade 1/1/ za použitia 2-/2-aminoetyl/-4-benzylmorfolínu namiesto 2-amínometyl-4-/4-fluórbenzyl/morfolínu v príklade 1/1/, t.t. 149 až 151 °C. /prekryštalizovaná z metanolu/.

Príklad 9

Príprava 4-amino-N-[2-/4-benzyl-2-morfolinyl /etyl]-5-chlór-2-etoxybenzamidu

Žiadaná zlúčenina sa pripraví v podstate rovnakým spôsobom ako v príklade 6/1/ za použitia 2-/2-aminoetyl/-4-benzylmorfolínu namiesto 2-amínometyl-4-/4-kyanobenzyl/morfolínu v príklade 6/1/. Takto získaná voľná báza sa upraví v podstate rovnakým spôsobom ako v príklade 6/2/ a získa sa hemifumarát 3/2 EtOH, t.t. 68 až 72 °C. /prekryštalizovaná zo zmesi etanol-dietyléster/.

Príklad 10

Príprava 4 - amino-N-[2[4-/4-kyanobenzyl /-2-morfolinyl]etyl]-5 - chlór -2- metoxybenzamidu

1/4 hydrát žiadanej zlúčeniny s pripraví v podstate rovnakým spôsobom ako v príklade 6/1 za použitia 2- /2-aminoetyl 4- /4- /kyanobenzyl morfolínu namiesto 2-amínometyl -4- /4- karbonybenzyl/ morfolínu v príklade 6/1

t.t. 180 až 182⁰ C /prekryštalizovaný z izopropylalkoholu /.

Príklad 11

Príprava 2,3-metyléndioxy-N- $\int$ 4-benzyl-2-morfolinyl/metyl/benzamidu

Žiadaná zlučienina sa pripraví v podstate rovnakým spôsobom ako v príklade 6/1/ za použitia 2-amínometyl-4-benzylmorfolínu a 2,3-metyléndioxybenzoovej kyseliny namiesto 2-amínometyl-4-/4-kyanobenzylmorfolínu a 4-amíno-5-chlór-3-metoxybenzoovej kyseliny v príklade 6/1/. Takto získaná voľná báza sa upraví v podstate rovnakým spôsobom ako v príklade 6 /2/ a získa sa fumarát 1/4 hydrát žiadanej zlučieniny, t.t. 144 až 146 ⁰C (prekryštalizovaný z etanolu).

Príklad 12

Príprava 5-chlór-N- $\int$ 4-/3-/4-chlórfenoxy /-propyl/-2-morfolinyl $\int$ metyl $\int$ -4-dimetilamíno-2-metoxybenzamidu

Hemihydrát žiadanej zlučieniny sa pripraví v podstate rovnakým spôsobom ako v príklade 6/1/ za použitia 2-amínometyl-4- $\int$ 3-/4-chlórfenoxy/propyl $\int$ morfolínu a 5-chlór-4-dimetyamíno-2-metoxybenzoovej kyseliny namiesto 2-amínometyl-4- /4-kyanobenzyl/ morfolínu a 4-amíno-5-chlór-2-metoxybenzoovej kyseliny v príklade 6/1/ t.t. 128 až 130 ⁰C /prekryštalizovaná z etanolu/.

Príklad 13

Príprava 5-chlór-N- [[4-/4-kyanobenzyl/-2-morfolinyl] metyl] -4-dimetilamíno-2-metoxybenzamidu

Požadovaná zlúčenina sa pripraví v podstate rovnakým spôsobom ako v príklade 6/1/ za použitia 5-chlór-4-dimetyamíno-2-metoxybenzoovej kyseliny namiesto 4-amíno-5-chlór-2-metoxybenzoovej kyseliny v príklade 6/1/ t.t. 161 až 163 °C /prekryštalizovaná z etanolu/.

Príklad 14

Príprava 4 - amíno-5-chlór-N-[[4-/2-chlórbenzyl/-6-metyl-2-morfolinyl] metyl] -2 - etoxybenzamidu

/1/ K roztoku 2-amínometyl - 4 - / 2 - chlórbenzyl / 6-metylmorfolínu /2,2 g/ v 50 ml dichlórmétánu sa pridá 4 - amíno - 5 - chlór - 2 - etoxybenzoová kyselina /1,9 g/ a 1 - etyl - 3- /3-dimetylamínopropyl/ karbodiimid hydrochlorid /1,7 g/. Rakčná zmes a mieša 4 hodiny pri 25 °C, premyje sa postupne vodou, vodným roztokom hydroxidu sodného a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a suší sa síranom horečnatým. Rozpúšťadlo sa oddestiluje za zníženého tlaku a zvyšok sa chromatografuje na silikagéli zmesou etylacetát - hexán - chloroform /1 : 1 : 1 / a získa sa požadovaná zlúčenina /2,6 g/ ako olej.

/2/ Voľná báza /2,6 g/ získaná v časti /1/ tohto príkladu sa rozpustí v 50 ml etanolu a pridá sa roztok fumarovej kyseliny /1,5 g/ v 20 ml etanole. Vzniknutý roztok sa koncentruje na 10 ml. Zrazenina sa odfiltruje a

prekryštalizuje s izopropylalkoholu a získa sa difumarát požadovanej zlúčeniny, t.t. 150 až 154 °C.

Príklad 15

Príprava 4 - amino-5-chlór-N- [4 - /2 - chlórbenzyl/-
5,5 - dimetyl-2-morfolinyl] metyl] -2-etoxybenzamidu

Požadovaná zlúčenina sa pripraví v podstate rovnakým spôsobom ako v príklade 14 /1/ za použitia 2-amínometyl-4-/2-chlórbenzyl/-5,5-dimetylmorfolínu namiesto 2-amínometyl-4-/2-chlórbenzyl/-6-metomorfolínu v príklade 14 /1/, t.t. 181 až 184 °C /prekryštalizovaná z etanolu/.

Príklad 16

Príprava 4-amino-N- [4-benzylhexahydro-1,4-oxazepín-2/-yl
/ metyl] -5-chlór-2-etoxybenzamidu

Požadovaná zlúčenina sa pripraví v podstate rovnakým spôsobom ako v príklade 14 /1/ za použitia 2-amínometyl-4-benzylhexahydro-1,4-oxazepínu namiesto 2-amínometyl-4-/2-chlórbenzyl/-6-metylmorfolínu v príklade 14 /1/. Takto získaná voľná báza sa upraví v podstate rovnakým spôsobom ako v príklade 14 /2/ a získa sa fumarát žiadanej zlúčeniny, t.t. 180 až 183 °C /prekryštalizovaný z izopropylalkoholu/.

Príklad 17

Príprava 4-amino-5-chlór-2-etoxy-N-[[4-/4-fluórbenzyl/-2-morfolinyl] metyl] benzamidu (rovnaká zlúčenina ako podľa príkladu 1)

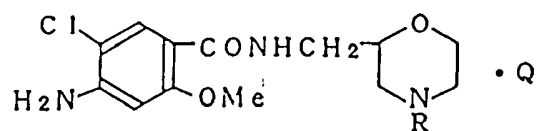
/1/ Zmes 4-acetylamo- metylesteru- 5-chlór -2-etoxybenzoovej kyseliny /2,7 g/ a 2-amínometyl -4-/4-fluórbenzyl/ morfolínu /5,6 g/ sa zahrieva 2 hodiny za miešania pri 150 °C. Po ochladení sa reakčná zmes chromatografuje na silikageli za použitia chloroformu a získa sa požadovaná zlúčenina, t.t. 151 až 153 °C /prekryštalizovaná z etanolu/.

/2/ Požadovaná zlúčenina sa tiež pripraví v podstate rovnakým spôsobom ako v časti /1/ tohto príkladu za použitia 4-metylesteru 4-amino-5-chlór-2-etoxybenzoovej kyseliny namiesto metylesteru 4-acetylamo-5-chlór-2-etoxybenzoovej kyseliny v časti /1/ tohto príkladu.

Príklad 18 až 155

Rôzne zlúčeniny uvedené v nasledujúcich tabuľkách 3 až 6 sa pripravujú v podstate rovnakým spôsobom ako v príklade 1 až 7, 14 a 17 za použitia príslušných východiskových látok.

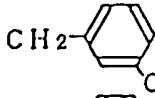
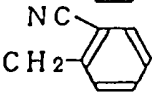
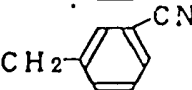
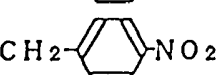
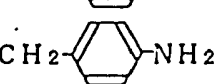
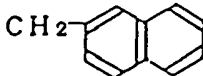
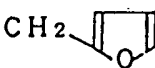
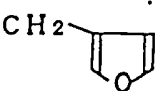
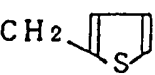
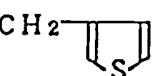
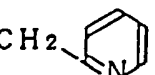
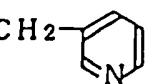
Tab. 3



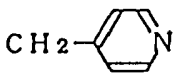
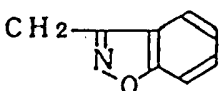
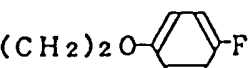
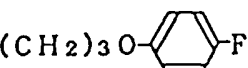
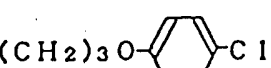
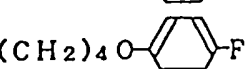
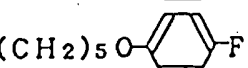
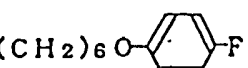
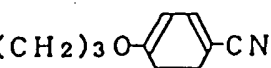
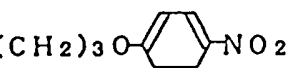
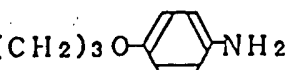
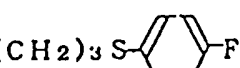
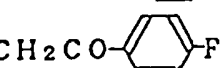
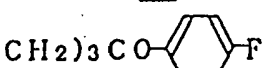
Pr.	R	Q	t.t. (°C)	Prekryš rozpušt
18(1)	CH ₂ Ph	—	148~150	AC-T
(2)	"	HCl	217~222	M
19	CH ₂ -	hemifumarát	138~141	A
20	CH ₂ -	difumarát	185~187	"
21(1)	CH ₂ -	—	172~185	"
(2)	"	5/4HCl·7/4H ₂ O	144~147	IP
22	CH ₂ -	difumarát	175~181	A
23	CH ₂ -	fumarát	103~151	"
24	CH ₂ -	1/5H ₂ O	89~ 91	"
25	CH ₂ -	EtOH	39~103	"
26	CH ₂ -	—	79~ 82	"
27	CH ₂ -	seskvifumarát	192~194	"
28	CH ₂ -	seskvifumarát 1/2H ₂ O	96~ 99	"
29	CH ₂ -	seskvifumarát	150~167	"

pokrač.

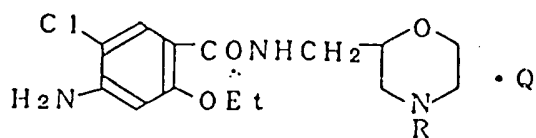
Tab. 3 (pokrač.)

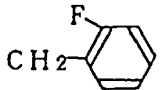
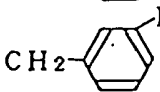
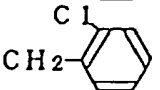
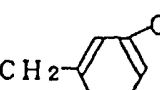
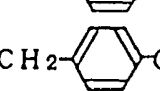
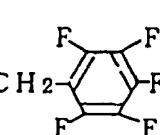
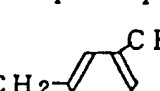
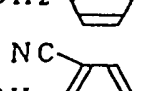
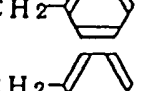
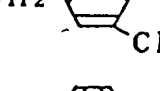
Pr.	R	Q	t.t. (°C)	Překryš. rozpušt.
30		fumarát: 1/4 H ₂ O	154~156	A
31		1/5 H ₂ O	61~ 64	"
32		—	162~165	I P
33		oxalát: 4/5 H ₂ O	168~172	A
34		—	97~ 99	M
35		2i-PrOH·1/2 H ₂ O	80~ 85	I P
36	(CH ₂) ₂ Ph	1/4 i-PrOH· 1/5 H ₂ O	175~176	"
37	CH(Me) Ph	fumarát: 1/2 H ₂ O	171~175	A
38	CH(Me) 	oxalát: 1/4 H ₂ O	228~231	"
39	CH Ph ₂	1/4 H ₂ O	184~186	"
40		fumarát: EtOH	155~158	A - E
41		3/4 EtOH	128~131	A
42		hemifumarát: 1/4 H ₂ O	166~168	A - E
43		hemifumarát: 1/4 EtOH·1/5 H ₂ O	158~160	"
44		1/5 H ₂ O	146~147	I P - P E
45		seskvifumarát: H ₂ O	88~ 91	"
46		oxalát: 5/4 EtOH ·3/10 H ₂ O	124~135	A

Tab. : 3 (pokrač)

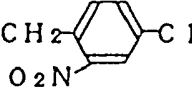
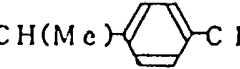
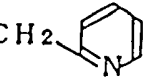
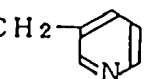
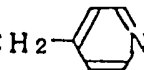
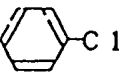
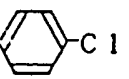
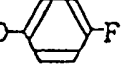
Pr.	R	Q	t.t. (°C)	Prekryšt. rozpušt.
47		—	167~170	I P
48		hemifumarát. 1/2 H ₂ O	127~129	A
49	CH ₂ CH(Me)OPh	oxalát.	113~115	"
50		1/4 i-PrOH	148~150	I P
51		1/2 i-PrOH. 1/5 H ₂ O	127~131	"
52		—	123~126	"
53		seskvifumarát.	158~161	A - E
54		oxalát. 1/4 H ₂ O	164~166	A
55		seskvifumarát.	120~122	A - E
56		1/4 H ₂ O	170~172	I P
57		1/5 EtOH	149~153	A
58		oxalát. 3/2 EtOH 1/2 H ₂ O	212~216	"
59		—	127~130	I P
60		EtOH. 1/5 H ₂ O	102~106	A
61		fumarát.	148~155	"
62	CH ₂ CH=CHPh	seskvifumarát. 3/4 H ₂ O	124~147	A - E

Tab. 4

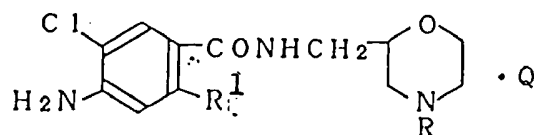


Pr.	R	Q	t.t. (°C)	Prekrýš. rozpúšť..
63(1)	CH ₂ Ph	1/4 H ₂ O	153~155	A
(2)	"	HCl · 3/4 H ₂ O	200~203	"
64		difumarát	175~178	IP
65		fumarát	183~184	"
66(1)		—	144~147	A
(2)	"	HCl · 1/2 H ₂ O	181~183	"
67		"	155~158	"
68(1)		—	150~151	"
(2)	"	2HCl	216~223	"
69		1/4 EtOH	162~164	"
70		—	146~149	"
71		3/10 H ₂ O	154~158	IP
72		oxalát · 1/2 EtOH · H ₂ O	194~198	A
73		—	170~172	M

Tab. 4 (pokrač.)

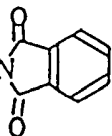
Pr.	R	Q	t.t. (°C)	Prekryt. rozpúšť
74		1/10CHCl ₃ · 1/5H ₂ O	202~205	CH
75	(CH ₂) ₃ Ph	oxalát· 7/4H ₂ O	138~141	A
76	(CH ₂) ₄ Ph	oxalát· 3/2H ₂ O	168~174	"
77	CH(Me)Ph	oxalát· 3/4H ₂ O	135~137	A - E
78		—	131~141	IP
79		fumarát·	182~185	"
80(1)		fumarát· 1/2i-PrOH	150~152	"
(2)	"	dimalát· 1/2H ₂ O	133~135	A
81		—	175~176	IP
82	(CH ₂) ₂ O- 	oxalát· 1/2 EtOH·1/4H ₂ O	186~188	A
83	(CH ₂) ₃ O- 	—	149~151	"
84	(CH ₂) ₃ CO- 	3/4oxalát· 2H ₂ O	135~138	M
85	Ph	1/4H ₂ O	163~165	IP

Tab. 5



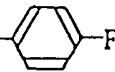
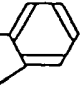
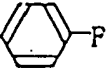
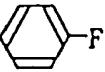
Pr. n.	R ¹	R	Q	t. t. (°C) (prekr. rozpúšť.)
86	O(CH ₂) ₂ Me	CH ₂ Ph	fumarát · 1/4 H ₂ O	192~195 (A)
87	OCHMe ₂	"	fumarát · 1/2 H ₂ O	184~186 (A)
88	O(CH ₂) ₃ Me	"	"	188~190 (A)
89	"	CH ₂ - 	HCl · 7/4 H ₂ O	178~184 (A)
90	"	CH ₂ - 	HCl · 1/2 H ₂ O	196~201 (A)
91	OCH ₂ CHMe ₂	CH ₂ Ph	fumarát	172~174 (A)
92	O(CH ₂) ₄ Me	"	fumarát · 1/2 H ₂ O	172~174 (A)
93	O(CH ₂) ₂ CHMe ₂	"	"	175~177 (A)
94	"	CH ₂ - 	HCl · 2/5 EtOH · 3/2 H ₂ O	189~195 (A)
95	"	CH ₂ - 	2 HCl · EtOH	186~191 (A)
96	O(CH ₂) ₅ Me	CH ₂ Ph	seskvifumarát	188~190 (A)
97	O(CH ₂) ₆ Me	"	seskvifumarát · 1/2 H ₂ O	190~193 (A)

Tab. 5 (pokrač.)

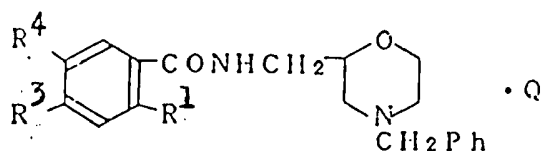
Pr.	R ¹	R	Q	t.t. (°C) (Překryštl. rozpuštl.)
98	O(CH ₂) ₇ Me	CH ₂ Ph	seskvifumarát • 1/2 H ₂ O	189~192 (A)
99	O(CH ₂) ₈ Me	"	7/4 fumarát	170~172 (A)
100	O(CH ₂) ₉ Me	"	"	166~168 (A)
101		"	fumarát	194~197 (A)
102	O(CH ₂) ₂ Cl	"	1/10 EtOH • 1/4 H ₂ O	131~133 (A)
103	O(CH ₂) ₃ OH	"	1/4 H ₂ O	154~156 (AE)
104	OCH ₂ COMe	"	fumarát • H ₂ O	133~135 (A)
105	OCH ₂ CH(OH)Me	"	hemifumarát • 3/4 H ₂ O	94~97 (A)
106	OCH ₂ O(CH ₂) ₂ OMe	"	difumarát	153~156 (IP)
107	OCH ₂ CN	"	fumarát • 1/4 H ₂ O	198~201 (A)
108	OCH ₂ CO ₂ Et	"	—	138~140 (IP)
109	O(CH ₂) ₃ N 	"	fumarát • 1/2 H ₂ O	139~143 (M)
110	O(CH ₂) ₃ NH ₂	"	H ₂ O	77~79 (AE)
111	OCH ₂ 	"	fumarát • 1/4 H ₂ O	201~204 (A)

- pokrač.

Tab. 5 (pokrač.)

Pr.	R ¹	R	Q	t.t. (°C) (Prekryš. rozpúšť.)
112	OCH_2 - 	CH_2Ph	trifumarát.	144~146 (A)
113	OCH_2Ph	"	oxalát · H_2O	103~108 (A - E)
114	$\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{Ph}$	"	fumarát · H_2O	85~ 88 (A)
115	$\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$	"	fumarát · $1/4\text{H}_2\text{O}$	177~180 (IP)
116	$\text{OCH}_2\text{CH}=\text{CMe}_2$	"	$3/2$ fumarát $1/4\text{H}_2\text{O}$	155~159 (A - IP)
117	"	CH_2 - 	difumarát.	170~172 (A)
118	"	CH_2 - 	fumarát · $1/2\text{H}_2\text{O}$	138~141 (A - IP)
119	$\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{CH}=\text{CH}_2$	CH_2Ph	fumarát · $1/4\text{H}_2\text{O}$	189~192 (A)
120	$\text{OCH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$	"	difumarát. $1/2\text{H}_2\text{O}$	143~147 (A)
121	$\text{O}(\text{CH}_2)_5\text{O}$ - 	"	fumarát · $3/2\text{H}_2\text{O}$	145~147 (A)
122	OCH_2COPh	"	fumarát · $1/2\text{H}_2\text{O}$	207~210 (A)
123	$\text{O}(\text{CH}_2)_3\text{CO}$ - 	"	seskvifumarát. $3/4\text{H}_2\text{O}$	202~205 (A)

Tab. 6



Pr.	R ¹	R ³	R ⁴	Q	t.t. (°C) (Prekr. rozpušt.)
124	OH	NH ₂	Cl	H ₂ O	153~155 (IP)
125	"	NHAc	"	—	155~157 (IP)
126	OMe	"	NO ₂	1/4 H ₂ O	143~146 (A)
127	"	NH ₂	"	"	188~194 (M)
128	"	"	Br	—	147~149 (AC-T)
129	"	NHMe	Cl	fumarát. 1/2 H ₂ O	158~162 (A)
130	"	NMe ₂	"	3/4 fumarát. 1/4 H ₂ O	132~134 (IP)
131	"	NEt ₂	"	oxalát · H ₂ O	73~ 77 (A-E)
132	OEt	NMe ₂	"	oxalát · 1/2 EtOH · 3/4 H ₂ O	188~191 (A)
133	OH	"	"	oxalát. 1/2 H ₂ O	123~130 (A-E)
134	OMe	NHAc	H	H ₂ O	108~113 (IP)
135	"	NH ₂	"	—	119~122 (IP-H)

Tab. 6 (pokrač)

Pr.	R ¹	R ₃	R ⁴	Q	t.t. (°C) (Prekryš. Rozpúšť.)
136	OMe	Cl	NO ₂	—	156~159 (T)
137	"	H	SO ₂ NH ₂	—	170~173 (IP)
138	OEt	"	"	—	221~224 (DO-H ₂ O)
139	SEt	"	"	—	195~197 (DO-H ₂ O)
140	Cl	"	"	—	156~159 (IP)
141	OMe	Cl	H	HCl	176~180 (IP-AC)
142	NH ₂	"	"	—	124~125 (A)
143	"	NO ₂	"	fumarát. 1/2Me ₂ CO	146~151 (AC)
144	"	H	NO ₂	—	134 (A)
145	F	"	SO ₂ NH ₂	—	186~187 (A)
146	NH ₂	Cl	NO ₂	fumarát. 1/2Me ₂ CO	122~127 (AC)
147	NHMe	H	"	—	151~154 (A)
148	NHCH ₂ Ph	"	"	fumarát.	189~195 (IP)
149	NH(CH ₂) ₅ Me	"	"	4/3fumarát.	70~81 (PE)

Tab. 6 (pokrač.)

Pr.	R ¹	R ³	R ⁴	Q	t. t. (°C) (Prekr. Rozp.)
150	NH ₂	NHMe	NO ₂	1/4 H ₂ O	94~105 (DM-H)
151	"	NMe ₂	"	HCl 1/3 i-PrOH	250~265 (IP)
152	"	H	Br	—	164~167 (A)
153	NHMe	"	SO ₂ NH ₂	—	89~94 (A)
154	NH- 	"	"	3/4 H ₂ O	104~107 (M)
155	NHMe	"	SO ₂ NMe ₂	—	145~146 (A)

Príklad 156

Príprava 4-amino-5-chlór-2-etoxy-N-[[4-/4-fluórbenzyl/-2-morfolinyl] metyl] benzamidu (rovnaká zlúčenina ako podľa príkladu 1)

/1/ Zmes 4-acetylamino-5-chlór-2-etoxy-N-[[4-/4-fluórbenzyl/-2-morfolinyl] metyl] benzamidu /2,0 g/ a 40 ml 10 % kyseliny chlorovodíkovej sa zahrieva 1 hodinu za miešania pod spätným chladičom a ochladí sa. Reakčná zmes sa neutralizuje vodným roztokom hydroxidu sodného a extrahuje sa chloroformom. Organická vrstva sa suší síranom horečnatým a odparí sa. Zvyšok sa prekryštalizuje z etanolu a získa sa požadovaná zlúčenina /1,4 g/, t.t. 151 až 153 °C.

/2/ Voľná báza /1,0 g/ získaná v časti /1/ tohto príkladu sa rozpustí v 25 ml etanolu a pridajú sa 3 ml 35 % etanolického chlorovodíka. Zrazenina sa odfiltruje a prekryštalizuje z etanolu a získa sa hydrochlorid /0,8 g/ požadovanej zlúčeniny, t.t. 160 až 163 °C.

/3/ Voľná báza /1,0 g/ získaná rovnakým spôsobom ako v časti /1/ tohto príkladu sa rozpustí v horúcom etanole /15 ml/ a pridá sa monohydrát kyseliny citrónovej /0,53 g/. Zmes sa zahrieva až sa dosiahne číry roztok, ktorý sa koncentruje na 3 ml a ochladí sa. Zrazenina sa filtruje a prekryštalizuje z etanolu a získa sa citrát /1,2 g/ požadovanej zlúčeniny, t.t. 143 až 145 °C.

/4/ Voľná báza /1,0 g/ získaná rovnakým spôsobom ako v časti /1/ tohto príkladu sa rozpustí v horúcom 10 % vodnom roztoku kyseliny citrónovej /40 ml/ a vzniknutý roztok sa nechá ochladiť. Zrazenina sa filtruje a získa sa citrát dihydrát /1,1 g/požadovanej zlúčeniny, t.t. 110 až 113 °C.

Východiskové látky použité v predchádzajúcich príkladoch sa pripravujú nasledujúcim spôsobom.

Porovnávací príklad 1

Príprava 2-amínometyl-4-benzylmorfolínu

/1/ Zmes 4-benzyl-2-chlórmetylmorfolínu /86,4 g/, draselnej soli ftalmidu /78,0 g/ a dimetylformamidu /700 ml/ sa zahrieva 5 hodín za miešania pod spätným chladičom. Reakčná zmes sa naleje do ľadovej vody. Vzniknutá zrazenina sa filtruje a prekryštalizuje z izopropylalkoholu a získa sa N /4-benzyl-2-morfolinyl/metyl ftalimid /107 g/, t.t. 136 až 139 °C. Východisková látka, 4-benzyl-2-chlórmetylmorfolín, sa pripraví podľa metódy F. Loftus [Syn. Commun., 10, 59-73 /1980/].

/2/ Zmes vyššie uvedenej ftalimidovej zlúčeniny /67,2 g/, 85 % hydrazín hydrátu /20,0 g/ a etanolu /180 ml/ sa zahrieva 30 minút za miešania pod spätným chladičom. Reakčná zmes sa filtruje a filtrát sa zriedi vodou a extrahuje sa chloroformom. Organická vrstva sa premyje malým množstvom vody a potom nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a suší sa síranom horečnatým. Rozpúšťadlo sa oddestiluje za zníženého tlaku a získa sa žiadaná zlúčenina /33,5 g/ ako olej. Reakciou voľnej bázy s fumarovou kyselinou v horúcom etanole sa získa difumarát požadovanej zlúčeniny, t.t. 166 až 170 °C.

Porovnávací príklad 2

Príprava 2-amínometyl-4-fenylmorfolínu

Požadovaná zlúčenina sa pripraví v podstate rovnakým spôsobom ako v porovnávacom príklade 1/1/ a /2/ za použitia 2-chlórmetyl-4-fenylmorfolínu namiesto 4-benzyl-2 -chlór-metylmorfolínu v porovnávacom príklade 1/1/.

Porovnávací príklad 3

Príprava 2-aminometyl-4-benzylmorfolínum

/1/ Zmes 4-benzyl-2-chlórmetylmorfolínu /15,0 g/, azidu sodného /8,6 g/ a 150 ml dimetylformamidu sa mieša 2 hodiny pri 130 °C. Reakčná zmes sa zriedi vodou a extrahuje sa dietyléterom. Organická vrstva sa premyje postupne vodou, nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a suší sa síranom horečnatým. Rozpúšťadlo sa oddestiluje za zníženého tlaku a získa sa 2-azidometyl-4-benzylmorfolín /15 g/ ako olej.

/2/ Roztok 2-azidometyl-4-benzylmorfolínu /15 g/ v 40 ml toluénu sa pridá po kvapkách k miešanému roztoku 70 % bis /2-metoxyetoxy/ aluminumhydridu sodného v toluéne /60 ml/ ochladenom na - 5 °C. Reakčná zmes sa mieša 1,5 hodiny pri 25 °C a ochladí sa na 10 °C a prebytok redukčného činidla sa rozloží pomalým pridaním 10 % vodného hydroxidu sodného. Organická vrstva sa oddelí, premyje postupne vodou a nastýteným vodným roztokom chloridu sodného a suší sa síranom horečnatým. Po odstránení rozpúšťadla za zníženého tlaku sa získa požadovaná zlúčenina ako olej /11 g/.

Porovnávací príklad 4

Príprava 2-actylamínometyl-4-benzylmorfolínu

Zmes N /4-benzyl-2-morfolinyl/metyl/ ftalimidu /162 g/, 85 % hydrazín hydrátu /43,3 g/ a etanolu /100 ml/ sa zahrieva 20 minút miešaním pod spätným chladičom. Reakčná zmes sa filtruje a filtrát sa zriedi vodou a extrahuje sa chloroformom. Organická vrstva sa oddelí, premyje sa malým množstvom vody a potom nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, suší sa síranom horečnatým a filtruje sa. K filtrátu sa pridá pomaly acetánhydrid /98,3 g/ a vzniknutá zmes sa mieša 2 hodiny pri 25 °C. Reakčná zmes sa premyje postupne vodným roztokom hydroxidu sodného, vodou a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a suší sa síranom horečnatým. Rozpúšťadlo sa oddestiluje za zníženého tlaku a zvyšok sa prekryštalizuje z toluénu a získa sa požadovaná zlúčenina /101 g/, t.t. 110 až 111 °C.

Porovnávací príklad 5

Príprava 2-actylamínometylmorfolínu

2-acetylaminometyl-4-benzylmorfolín /120 g/ sa rozpustí v zmesi etanolu /1000 ml/ a kyseliny octovej /30 ml/ a hydrogenuje sa na 10 % paladia na uhlíe /5 g/ pri 60 °C. Po pohltení vypočítaného množstva vodíka sa katalyzátor odfiltruje. Filtrát sa odparí za zníženého tlaku a získa sa požadovaná zlúčenina ako olej.

Porovnávací príklad 6

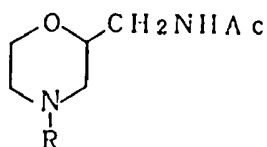
Príprava 2-acetylaminometyl-4-/4 - fluórbenzyl /morfolínu

Zmes 2-acetylaminometylmorfolínu /7,0 g/, 4-fluórbenzylchloridu /12 g/, uhličitanu draselného /56 g/, jodidu draselného /1 g/ a metyletylketónu /100 ml/ sa zahrieva za miešania 17 hodín pod spätným chladičom. Reakčná zmes sa filtruje a filtrát sa koncentruje za zníženého tlaku. Zvyšok sa zriedi vodou a extrahuje sa chloforofmom. Organická vrstva sa oddelí, premyje postupne vodou a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a suší sa síranom horečnatým. Rozpúšťadlo sa oddestiluje za zníženého tlaku a zvyšok sa prekryštalizuje z toluénu a získa sa požadovaná zlúčenina /9,3 g/, t.t. 120 až 122 °C.

Porovnávací príklad 7 až 55

Rôzne zlúčeniny uvedené v tabuľke 7 sa pripravlia v podstate rovnakým spôsobom ako v porovnávacom príklade 6 za použitia vhodných alkalických činidiel namiesto 4-fluórbenzylchloridu v porovnávacom príklade 6.

Tab. 7



Porovn příkl.	R	t. t. (°C)	Prekryš rozpú.
7		111~112	T
8		108~109	"
9		107~109	"
10		79~ 82	"
11		93~ 96	T - E
12		92~ 94	T - H
13		89~ 90	PE - E
14		93~ 96	T
15		97~ 98	T - H
16		107~108	T
17		94~ 95	"
18		olej	
19		68~ 70	T

Tab. - 7 (pokrač.)

Porov. pr.	R	t. t. (°C)	Překryst. rozpúš.
20		olej	
21		112~113	T
22		119~122	"
23		64~ 67	E
24		olej	
25		"	
26	$(CH_2)_2 Ph$	"	
27	$(CH_2)_3 Ph$	"	
28	$(CH_2)_4 Ph$	"	
29	$CH(Me)Ph$	"	
30		"	
31		"	
32	$CHPh_2$	155~157	T
33		92~ 94	"
34		65~ 68	"
35		101~103	"
36		88~ 92	"

Tab. 7 (pokrač.)

Porov. pr.	R	t.t. (°C)	Prekryš. rozpúš.
37	<chem>CH2c1ccsc1</chem>	112~113	T
38	<chem>CH2c1ccncc1</chem>	88~ 89	T - E
39	<chem>CH2c1ccncc1</chem>	105~107	T
40	<chem>CH2c1ccncc1</chem>	97~101	"
41	<chem>CH2c1ccc2c(c1)ocn2</chem>	olej	
42	<chem>CH2CH(Me)OPh</chem>	"	
43	<chem>(CH2)2Oc1ccc(F)cc1</chem>	"	
44	<chem>(CH2)3Oc1ccc(F)cc1</chem>	"	
45	<chem>(CH2)2Oc1ccc(Cl)cc1</chem>	97~ 98	T
46	<chem>(CH2)3Oc1ccc(Cl)cc1</chem>	olej	
47	<chem>(CH2)4Oc1ccc(F)cc1</chem>	"	
48	<chem>(CH2)5Oc1ccc(F)cc1</chem>	98~100	AC
49	<chem>(CH2)6Oc1ccc(F)cc1</chem>	olej	
50	<chem>(CH2)3Oc1ccc(C#N)cc1</chem>	"	
51	<chem>(CH2)3Oc1ccc([N+](=O)[O-])cc1</chem>	"	
52	<chem>(CH2)3Sc1ccc(F)cc1</chem>	"	
53	<chem>CH2COc1ccc(F)cc1</chem>	"	
54	<chem>(CH2)3COc1ccc(F)cc1</chem>	"	
55	<chem>CH2CH=CHPh</chem>	"	

Porovnávací príklad 56

Príprava 2-amínometyl-4-/4-fluórbenzyl/-morfolínu

Roztok 2-acetylaminometyl-4-/4-fluórbenzyl/-morfolínu /3,0 g/ v 10 % kyseline chlorovodíkovej /50 ml/ sa zahrieva za miešania 4 hodiny pod spätným chladičom. Reakčná zmes sa upraví vodným roztokom hydroxidu sodného na pH 11 a extrahuje sa chloroformom. Organická vrstva sa premyje postupne vodou a nasýteným vodným roztokom chlórodo sodného a suší sa síranom horečnatým. Odstránením rozpúšťadla za zníženého tlaku sa získa požadovaná zlúčenina ako olej.

Porovnávací príklad 57

Príprava 2-amínometyl-4-substituovaného morfoínu

Požadovaná zlúčenina sa pripraví v podstate rovnakým spôsobom ako v porovnávacom príklade 56 za použitia produktov referenčných príkladov 4,7 až 18, 21 až 33, 38 až 41 a 53 až 55 namiesto 2-acetylaminometyl-4-/4-fluórbenzyl/-morfolínu v porovnávacom príklade 56.

Porovnávací príklad 58

Príprava 2-amínometyl-4- $\left[\begin{array}{c} \diagup \end{array} \right]$ 3-/4-chlórfenoxy/prpoyl $\left[\begin{array}{c} \diagdown \end{array} \right]$ morfolínu

Zmes 2-acetylaminometyl-4- $\left[\begin{array}{c} \diagup \end{array} \right]$ 3-/4-chlórfenoxy/propyl $\left[\begin{array}{c} \diagdown \end{array} \right]$ morfolínu /3,3 g/ a 10 % vodného roztoku hydroxidu sodného /60 ml/ sa zahrieva 20 hodín za miešania pod spätným

chladičom. Reakčná zmes sa extrahuje chloroformom a organická vrstva sa premyje postupne vodou a nastýteným vodným roztokom chloridu sodného a suší sa síranom horečnatým. Odstránením rozpúšťadla za zníženého tlaku sa získa požadovaná zlúčenina ako olej.

Porovnávací príklad 59

Príprava 2-amínometyl-4-substituovaných morfolínov

Zlúčeniny uvedené v nadpise sa pripravujú v podstate rovnakým spôsobom, ako je spôsob uvedený v porovnávacom príklade 58 za použitia produktov v porovnávacích príkladoch 19, 20, 34 až 37, 42 až 45, 47 až 52 a 55 namiesto 2-acetylaminometyl-4- [3-/4-chlórfenoxy/propyl] morfolínu použitého v príklade 58.

Porovnávací príklad 60

Príprava 2-amínometyl-4-etoxykarbonylmorfolínu

/1/ K miešanému roztoku N-[4-benzyl-2-morfolinyl]metyl /ftalimidu /30,0 g/ v 200 ml toluéne, sa pridá po kvapkách pri 60 °C etylchlóoformiát /19,4 g/ a zmes sa zahrieva za miešania 1 hodinu pod spätným chladičom. Reakčná zmes sa premyje postupne vodou, nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a suší sa síranom horečnatým. Rozpúšťadlo sa oddestiluje za zníženého tlaku a zvyšok sa prekryštalizuje zo zmesi izopropylalkohol-dietyléter a získa sa N- /4-etoxykarbonyl-2-morfolinyl/metyl/ ftalimid /27,8 g/, t.t. 113 až 115 °C.

/2/ Zmes N-~~/~~4-etoxykarbonyl-2-morfolinyl/metyl~~/~~ fta-
limidu /10,0 g/ a 85 % hydrazín hydrátu /2,9 g/ a 10 ml
etanolu sa zahrieva 10 minút za miešania pod spätným
chladičom. Reakčná zmes sa filtruje a filtrát sa extrahuje
chloroformom. Organická vrstva sa premyje postupne vodou,
nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a suší sa
síranom horečnatým. Odstránením rozpúšťadla za zníženého
tlaku sa získa požadovaná zlúčenina /5,8 g/ ako olej.

Porovnávací príklad 61

Príprava 4-benzyl-2-kyanometyl morfolínu

Zmes 4-benzyl-2-chlórmetylmorfolínu /22,5 g/, kyanidu
draselného /13 g/, jodidu draselného /1 g/ a
dimetylsalfoxidu /40 ml/ sa zahrieva 5 hodín za miešania
pri 120 °C. Reakčná zmes sa ochladí, zriedi sa vodou a
extrahuje sa dietyléterom. Organická vrstva sa premyje
vodou, suší sa síranom sodným a odparí sa a získa sa
požadovaná zlúčenina /20 g/ ako olej.

Porovnávací príklad 62

Príprava 2-/2-amínoetyl/-4-benzylmorfolínu

Roztok 4-benzyl-2-kyanometylmorfolínu /20 g/ v zmesi
etanolu /160 ml/ a 28 % amoniakovej vody /10 ml/ sa
hydrogenuje za použitia Raneyovho niklu /2 g, vlhký/ 2
hodiny pri 25 °C. Katalyzátor sa odfiltruje a filtrát sa
odparí za zníženého tlaku. Ku zvyšnému oleju /16,5 g/ sa
pridá roztok kyseliny maleinovej v etanole a získa sa

maleát, ktorý sa prekryštalizuje zo zmesi etanol-etylacetát a získa sa seskvimaleát požadovanej zlúčeniny, t.t. 123 až 125 °C.

Porovnávací príklad 63

Príprava 2-/2-hydroxyetyl/-4-benzylmorfolínu

Roztok 2-etoxykarbonylmetyl-4-benzylmorfolínu /41 g/ v 100 ml dietylésteru sa pridá po kvapkách k miešanej suspenzii hydridu hylinitolitného /59,2 g/ v dietyléteri /150 ml/. Reakčná zmes sa mieša 1 hodinu pri 25 °C. Prebytok hydridu hlinitolitného sa rozloží postupným pridaním etylacetátu a vody. Nerozpustné látky sa odfiltrujú a filtrát sa odparí a získa sa požadovaná zlúčenina /34,4 g/ ako olej. Východisková látka, 2-etoxykarbonylmetyl-4-benzylmorfolín, sa pripraví podľa metódy F. Loftus /Syn. Commun., 10, 30-73 /1980/ /.

Porovnávací príklad 64

Príprava 2-/2-acetoxyetyl/-4-benzylmorfolínu

Ku zmesi 2-/2-hydroxyetyl/-4-benzylmorfolínu /27,7 g/, trietylamínu /28 ml/ a etylacetátu /100 ml/ sa pridá po kvapkách acetánhydrid /17,8 ml/. Reakčná zmes sa mieša 1 hodinu pri 25 °C a odparí sa za zníženého tlaku. Zvyšok sa rozpustí v chloroforme a chromatografuje sa na silikageli. Frakcia obsahujúca požadovanú zlúčeninu sa zhromaždí a odparí sa a získa sa požadovaná zlúčenina /29,1 g/ ako olej.

Porovnávací príklad 65

Príprava 2-/2-acetoxyetyl/-4-benzyloxykarbonylmorfolínu

K roztoku 2-/2-acetoxyetyl/-4-benzylmorfolínu /29,1 g/ v acetonitrile /260 ml/ sa pridá po kvapkách benzylchlórformiát /24,4 g/. Reakčná zmes sa zahrieva 30 minút pod spätným chladičom, ochladí sa a odparí sa za zníženého tlaku. Zvyšok sa chromatografuje na silikageli. Eluát s hexánom sa odstráni a nasledujúce eluáty so zmesou hexán-chloroform (1 : 1) sa zhromaždia a odparia a získa sa požadovaná zlúčenina /24,5 g/ ako olej.

Porovnávací príklad 66

Príprava 2-/2-hydroxyetyl/-4-benzyloxykarbonylmorfolínu

Zmes 2-/2-acetoxyetyl/-4-benzyloxykarbonylmorfolínu /24,0 g/, hydroxidu draselného /9,9 g/, 40 ml etanolu a 40 ml vody sa zahrieva 30 minút pod spätným chladičom a koncentruje sa za zníženého tlaku. Do zvyšku sa pridá voda a zmes sa extrahuje dietyléterom. Organická vrstva sa premyje vodou, suší sa síranom sodným a odparí sa a získa sa požadovaná zlúčenina /15 g/ ako olej.

Porovnávací príklad 67

Príprava 2-/2-chlóretyl/-4-benzyloxykarbonylmorfolínu

Ku zmesi 2-/2-hydroxyetyl/-4-benzyloxykarbonylmorfolínu /15 g/, dimetylformamidu /1 ml/ a chloroformu /50 ml/ sa pridá po kvapkách tionylchlorid /16,3 ml/. Zmes sa

zahrieva 2 hodiny pod spätným chladičom, nechá sa ochladiť a odparí sa za zníženého tlaku a získa sa požadovaná zlúčenina /16 g/ ako olej.

Porovnávací príklad 68

Príprava 2-/2-kyanoetyl/-4-benzyloxykarbonylmorfolínu

Zmes 2-/2-chlóretyl/-4-benzyloxykarbonylmorfolínu /16 g/, kyanidu draselného /6,3 g /, jodidu draselného /1 g/ a dimetylformamidu /50 ml/ sa zahrieva 5 hodín za miešania pri 100 °C. Po ochladení sa reakčná zmes zriedi vodou a extrahuje sa dietyléterom. Organická vrstva sa suší síranom sodným a odparí sa. Zvyšok sa kryštalizuje zo zmesi dietyléter-hexán a získa sa požadovaná zlúčenina /10,7 g/, t.t. 59 až 60 °C.

Porovnávací príklad 69

Príprava 2-/2-kyanoetyl/morfolínu

Roztok 2-/2kyanoetyl/-4-benzyloxykarbonylmorfolínu /10,7 g/ v 60 ml etanolu sa hydrogénuje za použitia 5 % paládia na uhlí /1 g/ pri 25 °C. Po pohltení vypočítaného množstva vodíka sa katalyzátor odfitruje. Filtrát sa odparí za zníženého tlaku a získa sa požadovaná zlúčenina /5,4 g/ ako olej.

Porovnávací príklad 70

Príprava 2-/2-kyanoetyl/-4-benzylmorfolínu

Zmes 2-/2-kyanoetyl/morfolínu /5,4 g/, benzylchloridu /5,4 g/, uhličitanu draselného /5,4 g/, jodidu draselného /0,5 g/ a metyletylketónu /30 ml/ sa zahrieva 1 hodinu pod spätným chladičom. Po ochladení sa reakčná zmes filtruje a filtrát sa koncentruje. Zvyšok sa rozpustí v dietyléteri a roztok sa extrahuje zriedenou kyselinou chlorovodíkovou. Extrakt sa zalkalizuje zriedeným vodným roztokom hydroxidu sodného a extrahuje sa chloroformom. Organická vrstva sa suší síranom sodným a odparí sa a získa sa požadovaná zlúčenina /8 g/ ako olej.

Porovnávací príklad 71

Príprava 2-/3-amínopropyl/-4-benzylmorfolínu

Roztok 2-/2-kyanoetyl/-4-benzylmorfolínu /8 g/ v zmesi etanolu /60 ml/ s 28 % amoniakovej vody /4 ml/ sa hydrogenuje za použitia Raneyovho niklu pri 25 °C. Po pohltení vypočítaného množstva vodíka sa katalyzátor odfiltruje. Filtrát sa odparí za zníženého tlaku a získa sa požadovaná zlúčenina /7 g/ ako olej.

Porovnávací príklad 72

Príprava 2-/2-chlórbenzyl/amino-1-metyletanolu

Zmes 2-amino - 1 - metyletanolu / 25,0 g /, 2-chlórbenzaldehydu /51,1 g/ hydrogenuhličitanu sodného /33,6 g/ a metanolu /1000 ml/ sa zahrieva 4 hodiny za miešania pod spätným chladičom. Po ochladení reakčnej zmesi na 10 °C sa pridá v malých častiach hydrid beritosodný /13,9 g/ a vzniknutá zmes sa mieša 1 hodinu pri 25 °C.

Rozpúšťadlo sa odstráni za zníženého tlaku a zvyšok sa zriedi vodou a extrahuje sa chloroformom. Organická vrstva sa premyje postupne vodou a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a suší sa síranom horečnatým. Rozpúšťadlo sa oddestiluje za zníženého tlaku a získa sa zlúčenina /55,0 g/ ako olej.

Porovnávací príklad 73

Príprava 4-amíno/2-chlórbenzyl/-2-chlórmetyl-6-metylmorfolínu

Zmes 2-/2-chlórbenzyl/amíno-1-metyletanolu /20,0 g/ a epichlórhydínu /9,7 g/ sa mieša 24 hodín pri 25 °C. K reakčnej zmesi sa pridá 98 % kyselina sírová /30 ml/ a vzniknutá zmes sa mieša 30 minút pri 150 °C. Po ochladení sa reakčná zmes naleje do ľadovej vody. Zmes sa zalkalizuje vodným roztokom hydroxidu sodného a extrahuje sa toluénom. Organická vrstva sa premyje postupne vodou a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a suší sa síranom horečnatým. Rozpúšťadlo sa oddestiluje za zníženého tlaku a získa sa požadovaná zlúčenina /19,7 g/ ako olej.

Porovnávací príklad 74

Príprava N- 4-/2-chlórbenzyl/-6-metyl-2-morfoliynl / metyl / ftalimidu

Zmes 4-/2-chlórbenzyl/-2-chlórmetyl-6-metylmorfolínu /19,7 g/ ,soli draselnej ftalimidu /14,6 g/ a 150 ml

dimetylformamidu sa mieša 5 hodín pri 150 °C. Reakčná zmes sa naleje do studenej vody a extrahuje sa dietyléterom. Organická vrstva sa premyje postupne vodou a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a suší sa síranom horečnatým. Rozpúšťadlo sa oddestiluje a získa sa požadovaná zlúčenina /26 g/ ako olej.

Porovnávací príklad 75

Príprava 2-acetylaminometyl-4-/2-chlórbenzyl/-6-metylmorfolínu

Zmes N 4-/2-chlórbenzyl/-6-metyl-2-morfolinyl / metyl / ftalimidu /26 g/, 100 % hydrazín hydrátu /4,2 g/ a 20 ml etanolu sa zahrieva za miešania 15 minút pod spätným chladičom. Po odfiltrovaní nerozpustných látok sa filtrát zriedi vodou a extrahuje sa chloroformom. Organická vrstva sa premyje postupne vodou a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, suší sa síranom horečnatým a filtruje sa. K filtrátu sa pridá acetánhydrid /14,7 g/ a zmes sa mieša 2 hodiny pri 25 °C. Reakčná zmes sa premyje postupne vodným roztokom hydroxidu sodného, vodou a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a suší sa síranom horečnatým. Po odstránení rozpúšťadla za zníženého tlaku sa zvyšok chromatografuje na silikageli etylacetátom a získa sa požadovaná zlúčenina /15 g/ ako olej.

Porovnávací príklad 76

Príprava 2-aminometyl-4-/2-chlórbenzyl/-6-metylmorfolínu.

Roztok 2-acetylaminometyl-4-/3chlórbenzyl/-6-metylmorfolínu /3,0 g/ v 10 % kyseline chlorovodíkovej /60 ml/ sa zahrieva za miešania 2 hodiny pod spätným chladičom.

Reakčná zmes sa zalkalizuje vodným roztokom hydroxidu sodného a extrahuje s chloroformom. Organická vrstva sa premyje postupne vodou a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a suší sa síranom horečnatým. Rozpúšťadlo sa oddestiluje za zníženého tlaku a získa sa žiadaná zlúčenina /2,2 g/ ako olej.

Porovnávací príklad 77

Príprava 2-amínometyl-4-/2-chlórbenzyl/-5,5-dimetylmorfolínu

2-/2-chlórbenzyl/amino-2-metylpropanol sa pripraví v podstate rovnakým spôsobom ako v porovnávacom príklade 2 za použitia 2-amino-2-metylpropanolu namiesto 2-amino-1-metyletanolu v porovnávacom príklade 72. Tento produkt sa prevedie na olejovitú požadovanú zlúčeninu v podstate rovnakým spôsobom ako v porovnávacom príklade 73 až 76.

Porovnávací príklad 78

Príprava 2-amínometyl-4-benzylhexahydro-1,4-oxazepínu.

3-benzylamínopropanol sa pripraví v podstate rovnakým spôsobom ako v porovnávacom príklade 72 za použitia 3-amínopropanolu a benzaldehydu namiesto 2-amino-1-metyletanolu a 2-chlórbenzaldehydu v porovnávacom príklade 72. Tento produkt sa prevedie na olejovitú požadovanú zlúčeninu v podstate rovnakým spôsobom ako v porovnávacom príklade 73 až 76.

Porovnávací príklad 79

Príprava 2-acetylaminometyl-4-/4-fluórbezyl/morfolínu
(rovnaká zlúčenina ako podľa porovnávacieho príkladu 6)

Zmes N-/4-fluórbenzyl/etanolamínu /10,0 g/, N-/2,3-epoxypropyl/ftalimidu /12,3 g/ sa mieša 3 hodiny pri 80 °C. K reakčnej zmesi sa pridá postupne 98 % kyselina sírová /31,9 g/ a zmes sa mieša 2 hodiny pri 150 °C. Vzniknutý hnedý roztok sa ochladí na 25 °C a naleje sa do studenej vody. Zmes sa zalkalizuje vodným roztokom hydroxidu sodného a extrahuje sa chloroformom. Organická vrstva sa premyje postupne vodou a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, suší sa síranom horečnatým a filtruje sa. K filtrátu sa pridá acetánhydrid /6,0 g/. Po dvojhodinovom miešaní vzniknutej zmesi pri 25 °C sa pridá ľadová voda a potom vodný roztok hydroxidu sodného. Zmes sa mieša určitý čas pri 25 °C. Organická vrstva sa oddelí, premyje sa postupne vodou a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného a suší sa síranom horečnatým. rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa prekryštalizuje z toluénu a získa sa požadovaná zlúčenina /8,8 g/ , t.t. 120 až 122 °C.

Porovnávací príklad 80

Príprava 4-amino-5-chlór-2-hexyloxybenzoovej kyseliny

/1/ Zmes metylesteru p-acetylaminosalicylovej kyseliny /5,0 g/, hexyljodidu /7,6 g/, uhličitanu draselného /9,9 g/ a 20 ml dimetylformamidu sa mieša 30 hodín pri 70 °C. Reakčná zmes sa naleje do studenej vody a extrahuje sa dietyéterom. Organická vrstva sa premyje postupne vodným roztokom hydroxidu sodného a nasýteným vodným roztokom chloridu sodného, suší sa síranom horečnatým a odparí sa.

Zvyšok sa chromatografuje na silikageli zmesou chloroform - metanol (20 : 1) a získa sa metylester 4-acetylamíno-2-hexyloxybenzoovej kyseliny /4,9 g/ ako olej.

/2/ K miešanému roztoku metylesteru 4-acetylamíno-2-hexyloxybenzoovej kyseliny /2,6 g/ v 20 ml dimetylformamidu sa pridá N-chlórsukcinimid /1,4 g/ a vzniknutá zmes sa mieša 1 hodinu pri 70 °C. Reakčná zmes sa naleje do ľadovej vody a extrahuje sa dietyléterom. Organická vrstva sa premyje postupne vodou a naýteným roztokom chloridu sodného, suší sa síranom horečnatým a odparí sa a získa sa metylester 4-acetylamíno-5-chlór-2-hexyloxybenzoovej kyseliny /2,1 g/ ako olej.

/3/ Zmes metylesteru 4-acetylamíno-5-chlór-2-hexyloxybenzoovej kyseliny /2,1 g/, etanolu /10 ml/ a vody /30 ml/ obsahujúcej hydroxid sodný /2,6 g/ sa zahrieva 4 hodiny pod spätným chladičom. Etanol sa oddestiluje za zníženého tlaku a vzniknutý roztok sa okyslí zriedenou kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje sa chloroformom. Organická vrstva sa upraví rovnakým spôsobom ako v časti /2/ tohto porovnávacieho príkladu za vzniku požadovanej zlúčeniny.

Rôzne zlúčeniny použité ako východiskové látky v príkladoch 86 až 95 a 97 až 123 sa pripravujú v podstate rovnakým spôsobom ako v tomto porovnávacom príklade za použitia vhodných činidiel namiesto hexyljodidu.

Porovnávací príklad 81

Príprava 2-benzylamíno-5-nitrobenzoovej kyseliny

Roztok 2-chlór-5-nitrobenzoovej kyseliny /5,0 g/ a

benzylamínu /15,0 g/ v 40 ml etanolu sa zahrieva 10 hodín pod spätným chladičom a potom sa koncentruje za zníženého tlaku. Ku zvyšku sa pridá 10 ml vody a vzniknutý roztok sa upraví kyselinou octovou na pH 4 a mieša sa 1 hodinu. Zrazenina sa filtruje a prekryštalizuje z etanolu za vzniku požadovanej zlúčeniny /4,8 g/, t.t. 238 až 248 °C.

Porovnávací príklad 82

Príprava 2-hexylamino-5-nitrobenzoovej kyseliny

Požadovaná zlúčenina sa pripraví v podstate rovnakým spôsobom ako v porovnávacom príklade 81 za použitia hexylamínu namiesto benzylamínu v porovnávacom príklade 81, t.t. 161 až 163 °C (prekryštalizovaná zo zmesi diizopropyléter-hexán).

Porovnávací príklad 83

Príprava 2-acetylamino-4-dimetylamino-5-nitrobenzoovej kyseliny

2-acetylamino-4-chlórbenzoová kyselina /33,0 g/ sa nitruje podľa metódy G.E. Keyser a N.J. Leonard (J.Org. Chem., 44, 2989-2994 /1979/), a získa sa 2-acetylamino-4-chlór-5-nitrobenzoová kyselina /30,0 g/, roztok nitrovanej kyseliny /11,3 g/ a 40 % vodný roztok dimetylamínu /40 ml/ v etanole /100 ml/ sa zahrieva 5 hodín pod spätným chladičom a potom sa odparí za zníženého tlaku. Ku zvyšku sa pridá 100 ml vody a vzniknutý roztok sa upraví kyselinou octovou na pH 4. Zrazenina sa filtruje a prekryštalizuje z etanolu za vzniku požadovanej zlúčeniny /8,6 g/, t.t. 230 až 255 °C.

Porovnávací príklad 84

Príprava 2-amino-4-dimetylamino-5-nitrobenzoovej kyseliny

Zmes 2-acetylamino-4-dimetylamino-5-nitrobenzoovej kyseliny /6,5 g/, koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej /20 ml/ a 80 ml vody sa mieša 30 minút pri 100 °C. Po ochladení sa pridá pevný hydroxid sodný /5 g/ a potom 10 % vodný roztok hydroxidu sodného až zmes prejde do číreho roztoku. Vzniknutý roztok sa upraví kyselinou octovou na pH 4. Zrazenina sa filtruje a prekryštalizuje z metanolu a získa sa požadovaná zlúčenina /4,8 g/, t.t. 204 až 250 °C.

Porovnávací príklad 85

Príprava 2-amino-4-metylamino-5-nitrobenzoovej kyseliny

Zmes 2-acetylamino-4-chlór-5-nitrobenzoovej kyseliny /10,0 g/ a 40 % vodného roztoku metylamínu /60 ml/ sa mieša 10 hodín pri 80 °C a potom sa odparí za zníženého tlaku. Ku zvyšku sa pridá 40 % vodný roztok metylamínu /100 ml/ a vzniknutý roztok sa mieša 20 hodín pri 80 °C. Po ochladení sa zmes zriedi vodou /50 ml/ a potom sa upraví kyselinou octovou na pH 4. Zrazenina sa filtruje a prekryštalizuje z acetonitrilu za vzniku požadovanej zlúčeniny /7,6 g/, t.t. 260 až 272 °C.

Porovnávací príklad 86

Príprava 2-fluór-5-fulfamoylenzoovej kyseliny

Roztok 5-chlórsulfonyl-2-fluórbenzoovej kyseliny /7,0 g/ a 28 % amoniakovej vody /20 ml/ v tetrahydrofuráne /70 ml/ sa mieša 1,5 hodiny pri 0 °C. Reakčná zmes sa naleje do

vody /200 ml/, okyslí sa koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje sa chloroformom. Extrakt sa premyje vodou, suší sa síranom sodným a odparí sa za zníženého tlaku. Zvyšok sa premyje dietyléterom a získa sa požadovaná zlúčenina /5,0 g/.

Porovnávací príklad 87

Príprava 2-metylamíno-5-dimetylsulfamoylbenzoovej kyseliny

Zmes 5-dimetylsulfamoyl-2-fluórbenzoovej kyseliny a 40 % vodného roztoku metylamíno /85 ml/ sa zahrieva 24 hodín pod spätným chladičom a potom sa odparí pri zníženom tlaku. Zvyšok sa upraví kyselinou octovou na pH 4. Zrazenina sa filtruje, premyje vodou a suší sa a získa sa požadovaná zlúčenina /6,0 g/.

Porovnávací príklad 88

Príprava 2-cyklopropylamíno-5-sulfamoylbenzoovej kyseliny

Požadovaná zlúčenina sa pripraví z 2-fluór-5-sulfamolybenzoovej kyseliny a ciklopropylamínu v podstate rovnakým spôsobom ako v porovnávacom príklade 87.

Príklad 157

na 1 000 tabliet

4-amíno-5-chlór-2-etoxy-N-[4-/4-fluórbenzyl/- 2-morfolinyl] metyl] benzamid citrát	2 g
kukuričný škrob	28 g
laktóza	55 g
mikrokryštalická celulóza	11 g

hydroxypropylcelulóza	3 g
slabo bezvodná kyselina kremičitá	0,5 g
stearát horečnatý	0,5 g

Vyššie uvedené zložky sa miešajú, granulujú a bežným spôsobom sa spracujú na 1 000 tabliet s hmotnosťou tablety 100 mg.

Príklad 158

na 1 000 kapsulí

4-amíno-5-chlór-2-etoxy-N- $\left[\left[4\text{-} / 3\text{-pyridyl} / \text{metyl-} \right. \right.$	
-2-morfolinyl] metyl] benzamidu fumarát	5 g
kukurličný škrob	103 g
laktóza	65 g
hydroxypropylcelulóza	5 g
slabo bezvodá kyselina kremičitá	1 g
stearát horečnatý	1 g

Vyššie uvedené zložky sa zmiešajú, granulujú a plnia sa bežným spôsobom do 1 000 kapsulí.

Príklad 159

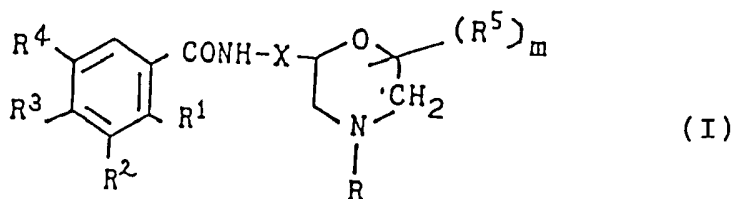
jemné granule

4-amíno-N- $\left[\left[4\text{-benzyl-2-morfolinyl} / \text{metyl} \right] \right.$	
chlórbenzamid fumarát hemihydrát	10 g
kukurličný škrob	220 g
laktóza	730 g
hydroxypropylcelulóza	30 g
slabo bezvodá kyselina kremičitá	10 g

Vyššie uvedené zložky sa miešajú a spracujú sa bežným spôsobom na jemné granule.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Substituovaný N- (2-morfolinyl)alkyl benzamidový derivát všeobecného vzorca I



kde

R predstavujej etoxykarbonylskupinu, heteroaryl-metylskupinu, kde heteroarylom je furyl, tienyl, pyridyl alebo 1,2-benzisoxazolyl, cinnamylskupinu alebo skupinu $-T-(Y)_p-R^6$, kde T predstavuje jednoduchú väzbu alebo alkylénskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, Y predstavuje kyslík, síru alebo karbonylskupinu, R^6 predstavuje fenylskupinu, fenylskupinu substituovanú jedným členom vybraným zo skupiny zahŕňajúcu fluór, chlór, boróm, metylskupinu, trifluórmetylskupinu, metoxyskupinu, nitroskupinu, kyanoskupinu a amínoskupinu, pentafluórfenylskupinu, 2-nitro-4-chlórfenylskupinu, 3,4-dichlórfenylskupinu, 2,4,6-trimetylfenylskupinu, naftylskupinu alebo difenylmetylskupinu a p je 0 alebo 1, s podmienkou, že ak T je jednoduchá väzba, potom p je 0

R^1 predstavuje fluór, chlór, hydroxyskupinu, alkoxy-

skupinu, s 1 až 10 atómami uhlíka, cyklopentyloxy-
skupinu, alkenyloxyskupinu s 3 až 5 atómami uhlíka,
2-propinyloxyskupinu, (2-metoxyetoxy)metoxyskupinu,
2-oxopropoxyskupinu, etyltioskupinu, amínoskupinu,
monosubstituovanú amínoskupinu, kde substituentom
je alkylskupina s 1 až 6 atómami uhlíka, ben-
zylskupina alebo cyklopropylskupina, propoxyskupinu,
ktorej atóm uhlíka v ktorejkoľvek inej polohe
ako v polohe 1 je substituovaný jednou
hydroxyskupinou alebo amínoskupinou alebo
substituovanú alkoxyskupinu s 1 až 5 atómami
uhlíka, v ktorej substituentom je
chlór, kyanoskupina, etoxykarbonylskupina
ftalimidoskupina, cykloalkylskupina s 3 až 6
atómami uhlíka, fenylskupina, p - fluórfenenoxy-
skupina, benzoylskupina alebo p-fluórbenzoylsku-
pina,

R^2 predstavuje vodík;

R^3 predstavuje vodík, chlór, amínoskupinu, metyla-
mínoskupinu, dialkylamínoskupinu s 1 až 2
atómami uhlíka v každej z alkylových častí, ace-
tylamínoskupinu alebo nitroskupinu,

R^4 predstavuje vodík, chlór, bróm, nitroskupinu,
sulfamoylskupinu alebo dimetylsulfamoylskupinu,

alebo ktorékoľvek dve susedné skupiny zo skupín R^1 , R^2 , R^3
a R^4 sú spolu spojené za vzniku metyléndioxyskupiny a
zvyšné dve skupiny predstavujú atómy vodíka,

R^5 predstavuje vodík alebo metylskupinu,

X predstavuje alkylénskupinu s 1 až 3 atómami

uhlíka, a

m predstavuje číslo 1 alebo 2,

s podmienkou, že apoň jedna zo skupín R^2 , R^3 a R^4 nepredstavuje vodík,

a jeho farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami.

2. Substituovaný N- (2-morfolinyl)alkyl benzamidový derivát podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, kde

R^1 predstavuje fluór, chlór, hydroxyskupinu, alkoxykupinu s 1 až 10 atómami uhlíka, alkenyloxykupinu s 3 až 5 atómami uhlíka, 2-propinyloxykupinu, (2-metoxyetoxy)metoxyskupinu, etyltioskupinu, amínoskupinu, monosubstituovanú amínoskupinu, v ktorej je substituentom alkylskupina s 1 až 6 atómami uhlíka alebo cyklopropylskupina,

R^2 predstavuje vodík,

R^3 predstavuje vodík, chlór, amínoskupinu, metylamínoskupinu, dialkylamínoskupinu s 1 až 2 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, acetylamínoskupinu alebo nitroskupinu,

R^4 predstavuje vodík, chlór, bróm nitroskupinu, sulfamoylskupinu alebo dimetylsulfamoylskupinu,

a jeho farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami.

3. Substituovaný N-[(2-morfolinyl)alkyl]benzamidový derivát podľa nároku 1 všeobecného vzorca I, kde

R¹ predstavuje cyklopentyloxyskupinu, 2-oxypropoxyskupinu, propoxyskupinu, ktorej atóm uhlíka v ktorejkoľvek inej polohe ako polohe 1 je substituovaný jednou hydroxyskupinou alebo aminoskupinou, alebo substituovanou alkoxyskupinou s 1 až 5 ktorej je substituentom chlór, kyanoskupina, etoxykarbonylskupina, ftalimidoskupina, cykloalkylskupina s 3 až 6 atómami uhlíka, fenylskupina, p-fluórfenoxyskupina, benzoylskupina alebo p-fluórbenzylskupina,

R² predstavuje vodík,

R³ predstavuje vodík, chlór, aminoskupinu, metylamínoskupinu, dialkylamínoskupinu s 1 až 2 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, acetylamínoskupinu alebo nitroskupinu,

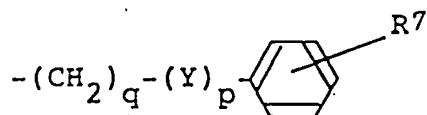
R⁴ predstavuje vodík, chlór, bróm, nitroskupinu, sulfamoylskupinu alebo dimetylsulfamoylskupinu,

alebo ktorékoľvek dve susedné skupiny zo skupín R¹, R², R³ a R⁴ sú spolu spojené za vzniku metyléndioxyskupiny a zvyšné dve skupiny predstavujú atómy vodíka,

a jeho farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami.

4. Substituovaný N-[(2-morfolinyl)alkyl]benzamidový derivát podľa nároku 2 všeobecného vzorca I, kde

R predstavuje pyridylmetylskupinu, skupinu vzorca



kde Y a p majú význam uvedený v nároku 1, R^7 predstavuje vodík, fluór, chlór, trifluórmetylskupinu, kyanoskupinu alebo nitroskupinu a q je celé číslo 1 až 4, pentafluórbenzylskupinu, 2-nitro-4-chlórbenzylskupinu, 1-fenyletylskupinu alebo nafylmetylskupinu,

R^1 predstavuje hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 10 atómami uhlíka, alkenyloxyskupinu s 3 až 5 atómami uhlíka alebo 2-propinyloxyskupinu,

R^2 predstavuje vodík,

R^3 predstavuje aminoskupinu, dialkylamínoskupinu s 1 až 2 atómami uhlíka v každej z alkylových častí alebo acetylamínoskupinu,

R^4 predstavuje chlór,

R^5 predstavuje vodík alebo metylskupinu,

X predstavuje metyénskupinu alebo etylénskupinu a

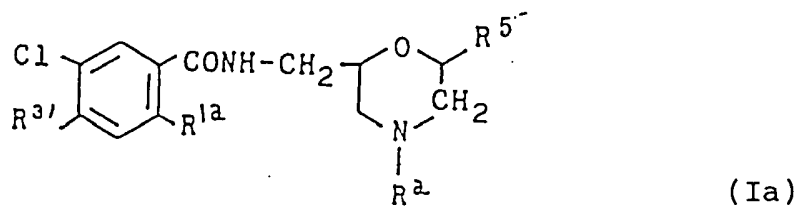
m predstavuje číslo 1,

a jeho farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami.

5. Substituovaný N-[(2-morfolinyl)alkyl]benzamido-

vý derivát podľa nároku 3 všeobecného vzorca I, kde R, R², R³, R⁴, R⁵, X a m majú význam uvedený v nároku 4 a R¹ predstavuje cyklopentyloxyskupinu, 2-oxopropoxyskupinu, propoxyskupinu, ktorej atóm uhlíka v ktorejkoľvek inej polohe ako polohe 1 je substituovaný jednou hydroxyskupinou alebo substituovanou alkoxyskupinu s 1 až 5 atómami uhlíka, v ktorej je substituentom chlór, kyanoskupina, etoxykarbo-nylskupina, cykloalkylskupina s 3 až 5 atómami uhlíka, fenylskupina, p-fluórfenoxyskupina, benzoylskupina alebo p-fluórbenzoylskupina, a jeho farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami.

6. Substituovaný N[(2-morfoliny)alkyl]benzamidový derivát podľa nároku 4 všeobecného vzorca Ia,



kde

R^a predstavuje pyridylmetylskupinu, benzylskupinu, fluórbenzylskupinu, chlórbenzylskupinu, trifluór-metylbenezylskupinu, kyanobenzylskupinu alebo 3-(4-chlórfenoxy)propylskupinu,

R^{1a} predstavuje alkoxykupinu s 1 až 7 atómami uhlíka, 3-butenyloxyskupinu alebo 3-metyl -2-butenyloxykupinu,

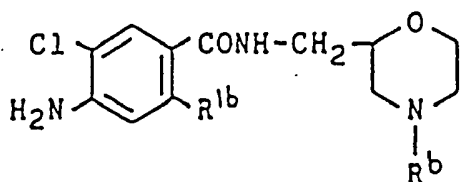
R^3 predstavuje aminoskupinu, dimetylamínoskupinu alebo acetylamínoskupinu a

R^5 predstavuje vodík alebo metylskupinu,

a jeho farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami.

7. Substituovaný N-[(2-morfolinyl)alkyl]benzamido-vý derivát podľa nároku 5 všeobecného vzorca Ia, kde R^a , R^3 a R^5 majú význam uvedený v nároku 6 a R^{1a} predstavuje cyklopentyloxyskupinu, 2-oxopropoxyskupinu, 2-hydroxypropoxyskupinu alebo 2-chlóretoxyskupinu, a jeho farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami.

8. Substituovaný N- (2-morfolinyl)alkyl benzamido-vý derivát podľa nároku 6' všeobecného vzorca Ib



(Ib)

kde

R^b predstavuje pyridymetylskupinu, benzylskupinu, fluórbenzylskupinu, chlórbenzylskupinu alebo 3-(4-chlórfenoxy)propylskupinu a

R^{1b} predstavuje metoxyskupinu, etoxyskupinu, butoxyskupinu, izobutoxyskupinu, pentyloxyskupinu, izopentyloxyskupinu alebo 3-metyl-2-butenyloxy-skupinu,

a jeho farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami.

9. Substituovaný $N\text{-}[(2\text{-morfoliny})\text{alkyl}]$ benzamidový derivát podľa nároku 7 všeobecného vzorca Ib, kde R^b má význam uvedený v nároku 8 a R^{1b} predstavuje 2-hydroxypropoxyskupinu a jeho farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami.

10. Substituovaný $N\text{-}[(2\text{-morfoliny})\text{alkyl}]$ benzamidový derivát podľa nároku 8, ktorým je 4-amíno-5-chlór-2-etoxyn- $[[4\text{-(4-fluórbenzyl)-2-morfoliny}]$ metyl] benzamid alebo jeho farmaceuticky vhodná adičná soľ s kyselinou.

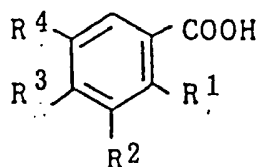
11. Substituovaný $N\text{-}[(2\text{-morfoliny})\text{alkyl}]$ benzamidový derivát podľa nároku 8, ktorým je 4-amíno-5-chlór-2-etoxyn- $[[4\text{-(3-pyridyl)metyl -2-morfoliny}]$ metyl] benzamid alebo jeho farmaceuticky vhodná adičná soľ s kyselinou.

12. Substituovaný $N\text{-}[(2\text{-morfoliny})\text{alkyl}]$ benzamidový derivát podľa nároku 8, ktorým je 4-amíno- $N\text{-}[(4\text{-benzyl-2-morfoliny})\text{metyl}]$ -2-butoxy-5-chlórbenzamid alebo jeho farmaceuticky vhodná adičná soľ s kyselinou.

13. Substituovaný N-[(2-morfolinyl)alkyl] benzamidový derivát podľa nároku 8, ktorým je 4-amíno-2-butoxy-5-chlór-N-[[4-(4-fluórbenzyl)-2-morfolinyl] metyl] benzamid alebo jeho farmaceuticky vhodná adičná soľ s kyselinou.

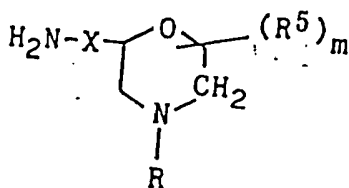
14. Substituovaný N-[(2-morfolinyl)alkyl] benzamidový derivát podľa nároku 8, ktorým je 4-amíno-N-[(4-benzyl-2-morfolinyl)metyl]-5-chlór-2-(3-metyl-2-butenyloxy)benzamid alebo jeho farmaceuticky vhodná adičná soľ s kyselinou.

15. Spôsob prípravy substituovaného N-[(2-morfolinyl)alkyl] benzamidového derivátu podľa nároku 1 všeobecného vzorca I alebo jeho farmaceuticky vhodnej adičnej soli s kyselinou, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa nechá reagovať zlúčenina všeobecného vzorca II



(II)

kde R^1 , R^2 , R^3 a R^4 majú význam uvedený v nároku 1 alebo jej reaktívny derivát so zlúčeninou všeobecného vzorca III



(III)

kde R, R⁵, X a m majú význam uvedený v nároku 1 a získaný produkt sa poprípade prevedie na požadovanú farmaceuticky vhodnú adičnú soľ s kyselinou.

16. Spôsob podľa nároku 15 na prípravu substituovaného N-[(2-morfolinyl)alkyl]benzamidového derivátu podľa nároku 2 alebo jeho farmaceuticky vhodnej adičnej soli s kyselinou, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa nechá reagovať zlúčenina všeobecného vzorca II, kde R¹, R², R³ a R⁴ majú význam uvedený v nároku 2 alebo jej reaktívny derivát so zlúčeninou všeobecného vzorca III, kde R, R⁵, X a m majú význam uvedený v nároku 2 a získaný produkt sa poprípade prevedie na požadovanú farmaceuticky vhodnú adičnú soľ s kyselinou.

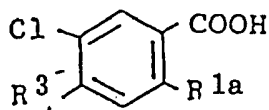
17. Spôsob podľa nároku 15 na prípravu substituovaného N-[(2-morfolinyl)alkyl]benzamidového derivátu podľa nároku 3 alebo jeho farmaceuticky vhodnej adičnej soli s kyselinou, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa nechá reagovať zlúčenina všeobecného vzorca II, kde R¹, R², R³ a R⁴ majú význam uvedený v nároku 3 alebo jej reaktívny derivát so zlúčeninou všeobecného vzorca III, kde R, R⁵, X a m majú význam uvedený v nároku 3 a získaný produkt sa poprípade prevedie na požadovanú farmaceuticky vhodnú adičnú soľ s kyselinou.

18. Spôsob podľa nároku 16 na prípravu substituovaného N-[(2-morfolinyl)alkyl]benzamidového derivátu podľa nároku 4 alebo jeho farmaceuticky vhodnej adičnej soli s kyselinou, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa nechá reagovať zlúčenina všeobecného vzorca II, kde R¹, R², R³ a R⁴ majú význam uvedený v nároku 4 alebo jej reaktívny derivát so

zlúčeninou všeobecného vzorca III, kde R , R^5 , X a m majú význam uvedený v nároku 4 a získaný produkt sa poprípade prevedie na požadovanú farmaceuticky vhodnú adičnú soľ s kyselinou.

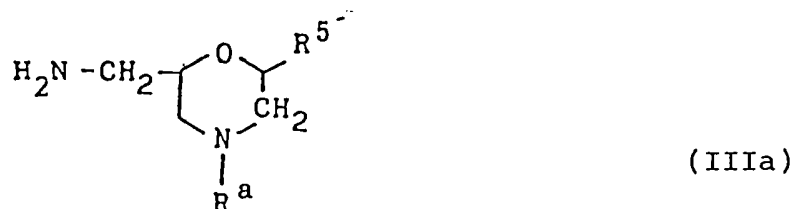
19. Spôsob podľa nároku 17 na prípravu substituovaného N -[(2-morfolinyl)alkyl]benzamidového derivátu podľa nároku 5 alebo jeho farmaceuticky vhodnej adičnej soli s kyselinou, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa nechá reagovať zlúčenina všeobecného vzorca II, kde R^1 , R^2 , R^3 a R^4 majú význam uvedený v nároku 5 alebo jej reaktívny derivát so zlúčeninou všeobecného vzorca III, kde R , R^5 , X a m majú význam uvedený v nároku 5 a získaný produkt sa poprípade prevedie na požadovanú farmaceuticky vhodnú adičnú soľ s kyselinou.

20. Spôsob podľa nároku 18 na prípravu substituovaného N -[(2-morfolinyl)alkyl]benzamidového derivátu podľa nároku 6 alebo jeho farmaceuticky vhodnej adičnej soli s kyselinou, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa nechá reagovať zlúčenina všeobecného vzorca IIa



(IIa)

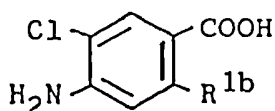
kde R^{1a} a $R^{3'}$ majú význam uvedený v nároku 6 alebo jej reaktívny derivát so zlúčeninou všeobecného vzorca IIIa,



kde R^a , $R^{5'}$ majú význam uvedený v nároku 6 a získaný produkt sa poprípade prevedie na žiadanú farmaceuticky vhodnú adičnú soľ s kyselinou.

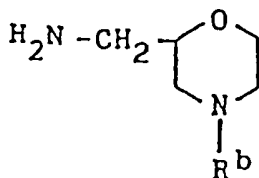
21. Spôsob podľa nároku 19 na prípravu substituovaného N-[(2-morfolinyl)alkyl]benzamidového derivátu podľa nároku 7 alebo jeho farmaceuticky vhodnej adičnej soli s kyselinou, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa nechá reagovať zlúčenina všeobecného vzorca IIa, kde R^{1a} a R^3 majú význam uvedený v nároku 7 alebo jej reaktívny derivát so zlúčeninou všeobecného vzorca IIIa, kde R^a a $R^{5'}$ majú význam uvedený v nároku 7 a získaný produkt sa poprípade prevedie na žiadanú farmaceuticky vhodnú adičnú soľ s kyselinou.

22. Spôsob podľa nároku 20 na prípravu substituovaného N-[(2-morfolinyl)alkyl]benzamidového derivátu podľa nároku 8 alebo jeho farmaceuticky vhodnej adičnej soli s kyselinou, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa nechá reagovať zlúčenina všeobecného vzorca IIb



(IIb)

kde R^{1b} má význam uvedený v nároku 8 alebo jej reaktívny derivát so zlúčeninou všeobecného vzorca IIIb



(IIIb)

kde R^b má význam uvedený v nároku 8 a získaný produkt sa poprípadе prevedie na žiadanú farmaceuticky vhodnú adičnú soľ s kyselinou.

23. Spôsob podľa nároku 21 na prípravu substituovaného N-[(2-morfolinyl)alkyl]benzamidového derivátu podľa nároku 9 alebo jeho farmaceuticky vhodnej adičnej soli s kyselinou, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa nechá reagovať zlúčenina všeobecného vzorca IIb, kde R^{1b} má význam uvedený v nároku 9 alebo jej reaktívny derivát so zlúčeninou všeobecného vzorca IIIb, kde R^b má význam uvedený v nároku 9 a získaný produkt sa poprípadе prevedie na žiadanú farmaceuticky vhodnú adičnú soľ s kyselinou.

24. Spôsob podľa nároku 22 na prípravu 4-amíno-5-chlór-2-etoxy-N-[4-(4-fluórbenzyl)-2-morfolinyl]-metylbenzamidu alebo jeho farmaceuticky vhodnej adičnej soli s kyselinou, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa nechá reagovať 4-amíno-5-chlór-2-etoxybenzoová kyselina alebo jej reaktívny derivát s 2-amínometyl-4-(fluórbenzyl)morfolínom a získaný produkt sa poprípade prevedie na žiadanú farmaceuticky vhodnú adičnú soľ s kyselinou.

25. Spôsob podľa nároku 22 na prípravu 4-amíno-5-chlór-2-etoxy-N-[4-(3-pyridyl)metyl-2-morfolinyl] metyl benzamidu alebo jeho farmaceuticky vhodnej adičnej soli s kyselinou, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa nechá reagovať 4-amíno-5-chlór-2-etoxybenzoová kyselina alebo jej reaktívny derivát s 2-amínometyl-4-(3-pyridyl)morfolínom a získaný produkt sa poprípade prevedie na žiadanú farmaceuticky vhodnú adičnú soľ s kyselinou.

26. Spôsob podľa nároku 22 na prípravu 4-amíno-N-[4-benzyl-2-morfolinyl)metyl]-2-butoxy-5-chlórbenzamidu alebo jeho farmaceuticky vhodnej adičnej soli s kyselinou, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa nechá reagovať 4-amíno-2-butoxy-5-chlórbenzoová kyselina alebo jej reaktívny derivát s 2-amínometyl-4-benzylmorfolínom a získaný produkt sa poprípade prevedie na žiadanú farmaceuticky vhodnú adičnú soľ s kyselinou.

27. Spôsob podľa nároku 22 na prípravu 4-amíno-2-butoxy-5-chlór-N-[4-(4-fluórbenzyl)-2-morfolinyl]-metyl benzamidu alebo jeho farmaceuticky vhodnej adičnej soli s kyselinou, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa nechá reagovať 4-amíno-2-butoxy-5-chlórbenzoová kyselina alebo

jej reaktívny derivát s 2-amínometyl-4-(4-fluórbenzyl)morfolínom a získaný produkt sa poprípade prevedie na žiadanú farmaceuticky vhodnú adičnú soľ s kyselinou.

28. Spôsob podľa nároku 22 na prípravu 4-amíno-N- $\int$ (4-benzyl-2-morfolinyl)metyl $\int$ -5-chlór-2-(3-metyl-2-butenyloxy)benzamidu alebo jeho farmaceuticky vhodnej adičnej soli s kyselinou, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa nechá reagovať 4-amínochlór-2-(3-metyl-2-butenyloxy)-benzoová kyselina alebo jej reaktívny derivát s 2-amínometyl-4-benzylmorfolínom a získaný produkt sa poprípade prevedie na žiadanú farmaceuticky vhodnú adičnú soľ s kyselinou.

29. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že obsahuje substituovaný N- $\int$ (2-morfolinyl)alkyl $\int$ benzamidový derivát podľa nároku 1 alebo jeho farmaceuticky vhodnú adičnú soľ s kyselinou a farmaceuticky vhodný nosič alebo riedidlo.

30. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 29, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že ako substituovaný N- $\int$ (2-morfolinyl)alkyl $\int$ benzamidový derivát obsahuje zlúčeninu podľa nároku 8.

31. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 29, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že ako substituovaný N- $\int$ (2-morfolinyl)alkyl $\int$ benzamidový derivát obsahuje zlúčeninu podľa nároku 10.