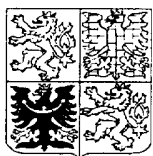


PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

286 617

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1991 - 460**

(22) Přihlášeno: **22.02.1991**

(30) Právo přednosti:
06.03.1990 GB 1990/05014

(40) Zveřejněno: **15.10.1991**
(Věstník č. 10/1991)

(47) Uděleno: **21.03.2000**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **17.05.2000**
(Věstník č. 5/2000)

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:
C 07 D 405/12
A 61 K 31/445
A 61 P 1/10

(73) Majitel patentu:

JANSSEN PHARMACEUTICA
N. V., Beerse, BE;

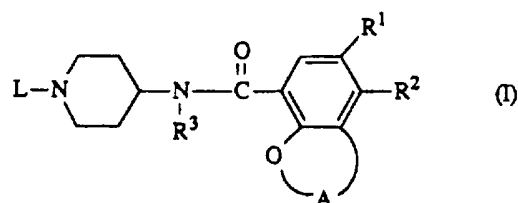
(72) Původce vynálezu:

Van Daele Georges H. P., Turnhout, BE;
Bosmans Jean-Paul René Marie André,
Kortrijk-Marke, BE;
De Cleyn Michel Anna Jozef, Merksplas, BE;

(74) Zástupce:

Hořejš Milan JUDr. ing. advokát, Národní 32,
Praha 1, 110 00;

R⁸ znamená H, alkyl nebo aryl, R⁹ a R¹⁰ je H, alkyl, cykloalkyl, aryl nebo aralkyl, nebo R⁹ a R¹⁰, společně s N tvoří pyrrolidinový nebo piperidylový kruh, nebo R⁹ a R¹⁰ spolu s N, tvoří piperazinový nebo 4-morfolinový zbytek, a jejich N-oxidy, soli a stereochemické izomery.



(54) Název vynálezu:

N-(4-Piperidyl) (dihydrobenzofuran nebo dihydro-2H-benzopyran)karboxamidové deriváty, způsob a meziprodukty pro jejich výrobu a farmaceutické přípravky na jejich bázi

(57) Anotace:

N-(4-Piperidyl) (dihydrobenzofuran nebo dihydro-2H-benzopyran)karboxamidové deriváty, způsob a meziprodukty pro jejich výrobu a farmaceutické přípravky na jejich bázi. Tyto deriváty mají strukturu odpovídající obecnému vzorci I, kde A je zbytek -CH₂-CH₂- (a-1), -CH₂-CH₂-CH₂- (a-2), nebo -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂- (a-3), kde jeden nebo dva vodíky ve zbytcích (a-1) až (a-3) mohou být nahrazeny alkylem, R¹ je H nebo halogen, R² je H, amino, mono- nebo dialkylamino nebo alkylkarbonylamino, R³ je H nebo alkyl, L je cykloalkyl, cykloalkanonová skupina, alkenyl, nebo L je -Alk-R⁴ (b-1), -Alk-X-R⁵ (b-2), -Alk-Y-C(=O)-R⁷ (b-3), nebo -Alk-Y-C(=O)-NR⁹R¹⁰ (b-4), kde Alk je alkandyl a R⁴ je H, CN, alkylsulfonylamino, cykloalkyl, cykloalkanonová skupina, aryl, diarylmethyl nebo Het, R⁵ je H, alkyl, hydroxyalkyl, cykloalkyl, aryl nebo Het, X je O, S, SO₂ nebo NR⁶, kde R⁶ je H, alkyl nebo aryl, R⁷ je H, alkyl, cykloalkyl, aryl, arylalkyl, diarylmethyl, alkoxy nebo OH, Y je NR⁸ nebo vazba, přičemž

N-(4-Piperidyl)(dihydrobenzofuran nebo dihydro-2H-benzopyran)karboxamidové deriváty, způsob a meziprodukty pro jejich výrobu a farmaceutické přípravky na jejich bázi

5 Oblast techniky

Vynález se týká určitých N-(4-piperidyl)(dihydrobenzofuran nebo dihydro-2H-benzopyran)-karboxamidových derivátů, způsobu a meziproduktů pro jejich výrobu a farmaceutických přípravků na jejich bázi. Výše uvedené deriváty jsou také cennými meziprodukty pro výrobu
10 dalších sloučenin. Jak sloučeniny podle vynálezu, tak další sloučeniny z nich připravené, vykazují příznivé stimulační vlastnosti na gastrointestinální motilitu.

Dosavadní stav techniky

15

Je známa řada substituovaných (3-hydroxy-4-piperidiny)benzamidových derivátů, které byly popsány jako stimulatory gastrointestinálního systému (EP-A-0 076 530; EP-A-0 229 566 a EP-A-0 309 043).

20

V EP-A-0 307 172; EP-A-0 124 783; DE-3 702 005; EP-A-0 147 044; EP-A-0 234 872 a US-4 772 459 jsou popsány benzofuran-, benzopyran- nebo benzoxepinkarboxamidové deriváty, které jsou substituovány na dusíku alkylaminoskupinou nebo mono- nebo bicyklickým heterokruhem a popřípadě alkylovým řetězcem. Tyto sloučeniny jsou údajně anti-emetickými, antipsychotickými nebo neuroleptickými činidly.

25

WO-A-84 03 281 popisuje N-azabicykloalkylbenzamidů a anilidy, které jsou užitečné jako dopamin antagonisty, antihypertenziva a analgetické potenciátory.

30

WO-A-88 01 866 popisuje N-heterocyklylbenzoheterocyklické amidy, které jsou užitečné jako antiemetická činidla vhodná zejména pro podávání s chemoterapeutiky proti rakovině.

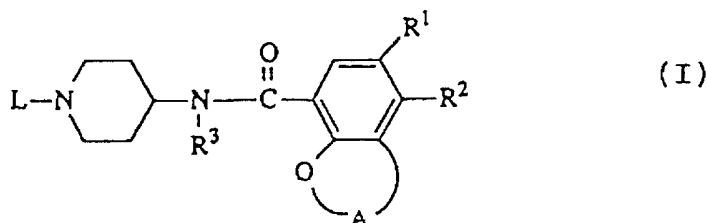
N-(4-piperidiny) (dihydrobenzofuran nebo dihydro-2H-benzopyran)karboxamidové deriváty podle vynálezu se odlišují od těchto látek strukturně a farmakologicky svými příznivými vlastnostmi při stimulaci gastrointestinální motility.

35

Podstata vynálezu

Jedním aspektem tohoto vynálezu jsou N-(4-piperidyl)(dihydrobenzofuran nebo dihydro-2H-benzopyran)karboxamidové deriváty obecného vzorce I

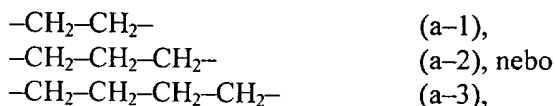
40



kde

45

A představuje zbytek vzorce



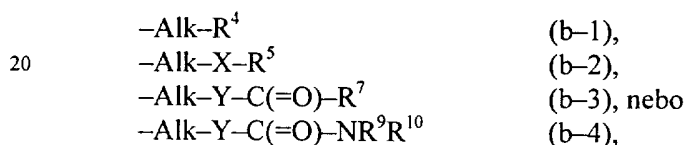
5 kde jeden nebo dva atomy vodíku ve zbytcích (a-1) až (a-3) mohou být nahrazeny alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku,

R^1 představuje vodík nebo halogen,

10 R^2 představuje vodík, aminoskupinu, mono- nebo dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkyly,

R^3 představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

15 L představuje cykloalkylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, cykloalkanonovou skupinu s 5 až 6 atomy uhlíku, alkenylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou arylskupinou, nebo L představuje zbytek obecného vzorce



kde Alk představuje vždy alkandylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a

25 R^4 představuje vodík, kyanoskupinu, alkylsulfonaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, cykloalkylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, cykloalkanonovou skupinu s 5 až 6 atomy uhlíku, arylskou skupinu, diarylmethylskupinu nebo Het,

30 R^5 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku hydroxyalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, arylskupinu nebo Het,

X představuje kyslík, síru, skupinu SO_2 nebo skupinu vzorce NR^6 , kde R^6 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo arylskupinu,

35 R^7 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, arylskupinu, arylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylskupině, diarylmethylskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo hydroxyskupinu,

40 Y představuje skupinu vzorce NR^8 nebo přímou vazbu, přičemž R^8 znamená vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo arylskupinu,

R^9 a R^{10} představuje nezávisle vždy atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, arylskupinu nebo aralkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku
45 v alkylovém zbytku, nebo R^9 a R^{10} , společně s atomem dusíku, k němuž jsou připojeny, představují pyrrolidinový nebo piperidinový kruh, které oba jsou popřípadě substituovány alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, aminoskupinou nebo mono- nebo dialkylaminoskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v každém alkyly nebo R^9 a R^{10} , spolu s atomem dusíku, k němuž jsou připojeny, tvoří piperazinový nebo 4-morfolinový zbytek, které oba jsou
50 popřípadě substituovány alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku;

arylovým zbytkem je vždy nesubstituovaný fenyl nebo fenyl substituovaný 1, 2 nebo 3 substituenty, které jsou nezávisle zvoleny ze souboru zahrnujícího halogeny, hydroxy, alkyl s 1 až

6 atomů uhlíku, alkoxy s 1 až 6 atomy uhlíku, aminosulfonyl, alkylkarbonyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu, nitro, trifluormethyl, amino nebo aminokarbonyl a

zbytkem Het je vždy pěti- nebo šestičlenný heterocyklický kruh obsahující 1, 2, 3 nebo 4 heteroatomy zvolené ze souboru zahrnujícího atomy kyslíku, síry a dusíku, za toho předpokladu, že nejsou přítomny více než dva atomy kyslíku a/nebo síry, přičemž pěti- nebo šestičlenný kruh je popřípadě kondenzován s pěti- nebo šestičlenným karbocyklickým nebo heterocyklickým kruhem, který také obsahuje 1, 2, 3 nebo 4 heteroatomy zvolené ze souboru zahrnujícího atomy kyslíku, síry a dusíku s tou podmínkou, že tento kruh neobsahuje více než 2 atomy kyslíku a/nebo síry, a že celkový počet heteroatomů v bicyklickém kruhovém systému je nižší než 6; pokud Het představuje monocyklický kruhový systém, může být popřípadě substituován až 4 substituenty, pokud Het představuje bicyklický kruhový systém, může být popřípadě substituován až 6 substituenty; přičemž tyto substituenty jsou zvoleny ze souboru zahrnujícího halogeny, hydroxy, kyano, trifluormethyl, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, aralkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu, aryl, alkoxy s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyalkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, jak v alkoxylovém, tak v alkylovém zbytku, hydroxyalkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylthio s 1 až 6 atomy uhlíku, merkpto, nitro, amino, mono- a dialkylamino s 1 až 6 atomy uhlíku v každém alkylu, aralkylamino s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu, aminokarbonyl, mono- a dialkylamino-karbonyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu, alkoxykarbonyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu, aralkyloxykarbonyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu, dvojmocný zbytek =O a =S; s tou podmínkou, že když R⁵ znamená Het, je zbytek Het připojen k X na atomu uhlíku;

a jejich N-oxidové formy, soli a stereochemické izomerní formy.

Ve shora uvedeném popisu se používá termínu halogen jako generického termínu pro fluor, chlor, brom a jod. Pod pojmem alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku se rozumí nasycený uhlovodíkový zbytek obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, jako je například methyl, ethyl, propyl, butyl, hexyl, 1-methylethyl, 2-methylpropyl apod; cykloalkyl se třemi až 6 atomy uhlíku definuje cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl a cyklohexyl; cykloalkanon s 5 až 6 atomy uhlíku definuje cyklopentanon a cyklohexanon; alkenyl se 3 až 6 atomy uhlíku definuje přímé a rozvětvené uhlovodíkové zbytky obsahující jednu dvojnou vazbu a 3 až 6 atomy uhlíku, jako je např. 2-propenyl, 3-butenyl, 2-butenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 3-methyl-2-butenyl apod; a když je alkenyl se 3 až 6 atomy uhlíku substituován na heteroatomu, potom je atom uhlíku alkenylu se 3 až 6 atomy uhlíku připojený k tomuto heteroatomu přednostně nasycený; alkandiyl s 1 až 6 atomy uhlíku definuje dvojmocné uhlovodíkové zbytky s přímým nebo rozvětveným řetězcem, obsahující 1 až 6 atomů uhlíku, jako je 1, 2, ethandiyl, 1,3-propandiyl, 1,4-butandiyl, 1,5-pentandiyl, 1,6-hexandiyl a jejich rozvětvené izomery.

Shora uvedené soli zahrnují terapeuticky účinné netoxické adiční soli, které jsou sloučeniny obecného vzorce I schopny tvořit. Tyto soli je možno snadno získávat tak, že se na bázi působí příslušnou kyselinou, jako anorganickou kyselinou, například kyselinou halogenovodíkovou, například kyselinou chlorovodíkovou, bromovodíkovou apod., kyselinou sírovou, kyselinou dusičnou, kyselinou fosforečnou apod. nebo organickou kyselinou, například kyselinou octovou, propanovou, hydroxyoctovou, 2-hydroxypropanovou, 2-oxopropanovou, ethandiovou, propan-diovou, butandiovou, (Z)-2-butendiovou (E)-2-butendiovou 2-hydroxybutandiovou 2,3-dihydroxybutandiovou, 2-hydroxy-1,2,3-propantrikarboxylovou, methansulfonovou, ethan-sulfonovou, benzensulfonovou, 4-methylbenzensulfonovou, cyklohexansulfamovou, 2-hydroxy-benzoovou, 4-amino-2-hydroxybenzoovou apod. Naopak je možno sloučeninu ve formě soli převádět působením alkálie na volnou bázi.

Sloučeniny obecného vzorce I obsahující kyselé protony je také možno převádět na terapeuticky účinné netoxické soli s kovy nebo aminy působením vhodných organických nebo anorganických bází.

Termín adiční soli také zahrnuje hydráty a solváty, které jsou sloučeniny obecného vzorce I schopny tvořit. Jako příklady takových forem je možno uvést například hydráty, alkoholáty apod.

5 Jak již bylo uvedeno shora, R^7 může představovat hydroxyskupinu a v tom případě Y ve zbytku (b-3) znamená zejména přímou vazbu.

10 N-oxidy sloučenin obecného vzorce I zahrnují sloučeniny obecného vzorce I, v nichž je jeden nebo více atomů dusíku oxidováno na N-oxidovou formu, zejména takové N-oxidy, v nichž je oxidován piperidinový atom dusíku.

15 Ve sloučeninách obecného vzorce I, kde R^4 a R^5 představuje Het, může být zbytek Het zčásti nebo úplně nasycený nebo nenasycený. Sloučeniny obecného vzorce I, kde Het znamená zčásti nasycený nebo nenasycený zbytek, který je substituován hydroxy, merkaptó nebo aminoskupinou, mohou také existovat v tautomerních formách. Přestože to není explicitně uvedeno shora, rozumí se, že i tyto tautomerní formy spadají do rozsahu tohoto vynálezu.

Zbytek Het může zejména představovat

20 i) popřípadě substituovaný pěti- nebo šestičlenný heterocyklický kruh obsahující 1, 2, 3 nebo 4 heteroatomy zvolené ze souboru zahrnujícího kyslík, síru a dusík, s tou podmínkou, že nejsou přítomny více než 2 atomy kyslíku a/nebo síry nebo

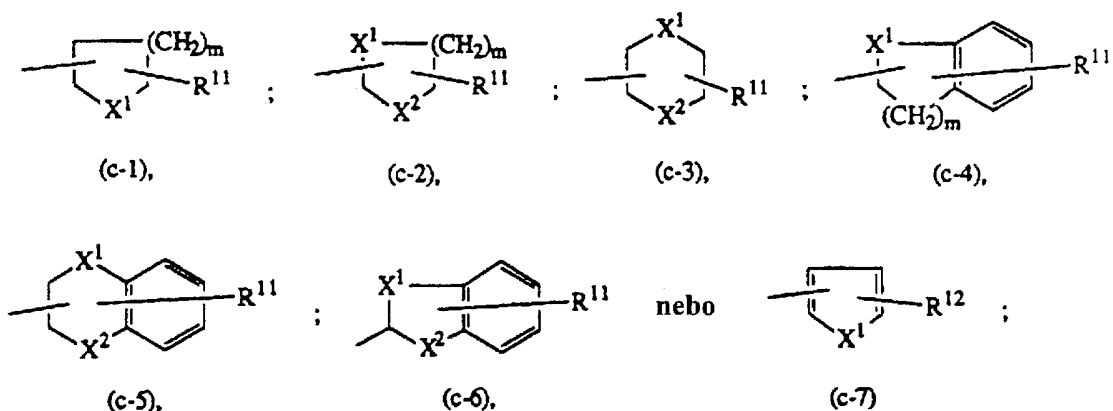
25 ii) popřípadě substituovaný pěti- nebo šestičlenný heterocyklický kruh obsahující 1, 2 nebo 3 heteroatomy zvolené ze souboru zahrnujícího atomy kyslíku, síry a dusíku, který je nakondenzován na popřípadě substituovaný pěti- nebo šestičlenný kruh prostřednictvím 2 atomů uhlíku nebo 1 atomu uhlíku a 1 atomu dusíku, přičemž přikondenzovaný kruh obsahuje ve zbytku své struktury pouze atomy uhlíku nebo

30 iii) popřípadě substituovaný pěti- nebo šestičlenný heterocyklický kruh obsahující 1, 2 nebo 3 heteroatomy zvolené ze souboru zahrnujícího atomy kyslíku, síry a dusíku, který je nakondenzován na popřípadě substituovaný pěti- nebo šestičlenný heterocyklický kruh prostřednictvím 2 atomů uhlíku nebo 1 atomu uhlíku a 1 atomu dusíku, přičemž přikondenzovaný kruh obsahuje ve zbytku své struktury 1 nebo 2 heteroatomy zvolené ze souboru zahrnujícího atomy kyslíku, síry a dusíku,

35 přičemž pokud zbytek Het představuje monocyklický kruhový systém, může být popřípadě substituován až 4 substituenty a pokud zbytek Het představuje bicyklický kruhový systém, může být popřípadě substituován až 6 substituenty, přičemž tyto substituenty jsou stejné, jako shora uvedené.

40 Zvláštní podskupinu zbytků Het tvoří cyklické etherové nebo thioetherové kruhové systémy obsahující jeden nebo dva atomy kyslíku a/nebo síry, s tou podmínkou, že když jsou přítomny dva atomy kyslíku a/nebo síry, jsou umístěny v nesousedních polohách kruhu. Tyto cyklické etherové nebo thioetherové kruhové systémy jsou popřípadě kondenzovány s pětičlenným nebo 45 šestičlenným karbocyklickým kruhem a mohou také být substituovány jedním nebo více substituentů zvolených ze souboru zahrnujícího alkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy- skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyalkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku jak v alkoxylovém, tak v alkylovém zbytku nebo hydroxyalkylskupiny s 1 až 6 atomy uhlíku. Tato skupina zbytků Het je dále označována symbolem Het¹.

50 Jako typické cyklické etherové a thioetherové skupiny, které jsou pokryty významem $R^4 = \text{Het}$ ve sloučeninách podle vynálezu je možno uvést skupiny těchto vzorců:



kde

5 X^1 a X^2 nezávisle představuje vždy atom kyslíku nebo atom síry,

m představuje číslo 1 nebo 2

10 R^{11} představuje vždy atom vodíku alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku jak v alkoxylovém, tak v alkylovém zbytku nebo hydroxyalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku a

R^{12} představuje atom vodíku, atom halogenu nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku.

15 Další konkrétní cyklické etherové skupiny jsou zvoleny ze souboru zahrnujícího 1,3-dioxolanyl, popřípadě substituovaný alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku; 1,3-dioxanyl, popřípadě substituovaný alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku; tetrahydrofuranyl popřípadě substituovaný alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku; tetrahydropyranyl popřípadě substituovaný alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku; 2,3-dihydro-1,4-benzodioxinyl; 2,3-dihydrobenzofuranyl a 3,4-dihydro-1 (2H)-benzopyranyl, přičemž tetrahydrofuranylu se dává přednost.

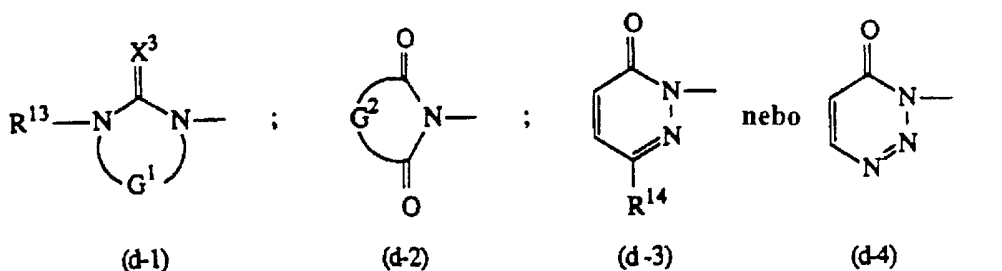
20 Další zvláštní podskupinu významu Het představují heterocyklické kruhové systémy zvolené ze souboru zahrnujícího pyrrolidinyl; piperidinyl; pyridinyl, popřípadě substituovaný jedním nebo dvěma substituenty, které jsou nezávisle zvoleny ze souboru zahrnujícího atomy halogenů, hydroxy, kyano, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, trifluormethyl, alkoxy s 1 až 6 atomy uhlíku, aminokarbonyl, mono- a dialkylaminokarbonyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkyly, amino, mono- a dialkylamino s 1 až 6 atomy uhlíku v alkyly a alkoxykarbonyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkyly; pyrimidinyl, který je popřípadě substituován jedním nebo dvěma substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího halogeny, hydroxy, kyano, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy s 1 až 6 atomy uhlíku, amino a mono- a dialkylamino s 1 až 6 atomy uhlíku v každém alkyly; pyridazinyl, který je popřípadě substituován alkylem a 1 až 6 atomy uhlíku, nebo halogenem; pyrazinyl, který je popřípadě substituován 1 nebo 2 substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího halogeny, hydroxy, kyano, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy s 1 až 6 atom uhlíku, amino, mono- a dialkylamino s 1 až 6 atomy uhlíku v každém alkyly a alkoxykarbonyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkyly; pyrrolyl, který je popřípadě substituován alkylem s 1 až 6 atomy uhlíku; pyrazolyl, který je popřípadě substituován alkylem s 1 až 6 atomy uhlíku; imidazolyl, který je popřípadě substituován alkylem s 1 až 6 atomy uhlíku; triazolyl, který je popřípadě substituován alkylem s 1 až 6 atomy uhlíku; chinolinyl, popřípadě substituovaný až 2 substituenty nezávisle zvolenými ze souboru zahrnujícího halogeny, hydroxy, kyano, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy s 1 až 6 atomy uhlíku, amino, mono-a dialkylamino s 1 až 6 atomy uhlíku v každém z alkylů a trifluormethyl; isochinolinyl, popřípadě substituovaný až dvěma substituenty, které jsou nezávisle zvoleny ze souboru zahrnujícího halogeny, hydroxy, kyano, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy s 1 až 6 atomy uhlíku, amino, mono-a dialkylamino

s 1 až 6 atomy uhlíku v každém z alkylů a trifluormethyl; chinoxaliny, popřípadě substituovaný až dvěma substituenty, které jsou nezávisle zvoleny ze souboru zahrnujícího alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxy, halogeny, kyano a alkoxy s 1 až 6 atomy uhlíku; chinazoliny, popřípadě substituovaný alkylem s 1 až 6 atomy uhlíku; benzimidazolyl, popřípadě substituovaný alkylem s 1 až 6 atomy uhlíku; indolyl, popřípadě substituovaný alkylem s 1 až 6 atomy uhlíku; 5,6,7,8 – tetrahydrochinoliny, popřípadě substituovaný až dvěma substituenty, které jsou nezávisle zvoleny ze souboru zahrnujícího halogeny, hydroxy, kyano, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxy s 1 až 6 atomy uhlíku, amino, mono a dialkylamino s 1 až 6 atomy uhlíku v každém z alkylů a trifluormethyl; 5,6,7,8-tetrahydrochinoxaliny, popřípadě substituovaný až dvěma substituenty, které jsou nezávisle zvoleny ze souboru zahrnujícího alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, hydroxy, halogeny, kyano a alkoxy s 1 až 6 atomy uhlíku; thiazolyl, popřípadě substituovaný alkylem s 1 až 6 atomy uhlíku; oxazolyl, popřípadě substituovaný alkylem s 1 až 6 atomy uhlíku; benzoxazolyl, popřípadě substituovaný alkylem s 1 až 6 atomy uhlíku; benzthiazolyl, popřípadě substituovaný alkylem s 1–6 atomy uhlíku. Tato podskupina zbytků Het je dále označována symbolem Het².

Dalšími konkrétními heterocyklickými kruhovými systémy, které spadají do této podskupiny, jsou například piperidyl, pyridyl, popřípadě substituovaný až dvěma substituenty zvolenými ze souboru zahrnujícího alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, kyano, halogeny a trifluormethyl; pyrazinyl, popřípadě substituovaný kyano, halogeny, alkoxykarbonylem s 1 až 4 atomy uhlíku a alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku; a pyridazinyl, popřípadě substituovaný halogenem.

Další konkrétní podskupinu zbytku Het tvoří popřípadě substituované pěti nebo šestičlenné skupiny cyklických amidů obsahující jeden, dva nebo tři atomy dusíku, přičemž tento pěti nebo šestičlenný heterocyklický kruh je popřípadě nakondenzován na pěti, nebo šestičlenný karbocyklický nebo heterocyklický kruh obsahující jeden nebo dva atomy dusíku, nebo jeden atom síry, nebo jeden atom kyslíku. Tato podskupina zbytků Het je dále označována symbolem Het³.

Typické skupiny monocyklických amidů pokryté významem R⁴ a R⁵ = Het, ve sloučeninách podle vynálezu, je možno znázornit následujícími obecnými vzorci (d-1) až (d-4).



kde

X³ představuje atom kyslíku, nebo síry,

R¹³ představuje atom vodíku, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku nebo aralkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu,

R¹⁴ představuje atom vodíku, atom halogenu, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku nebo aryl,

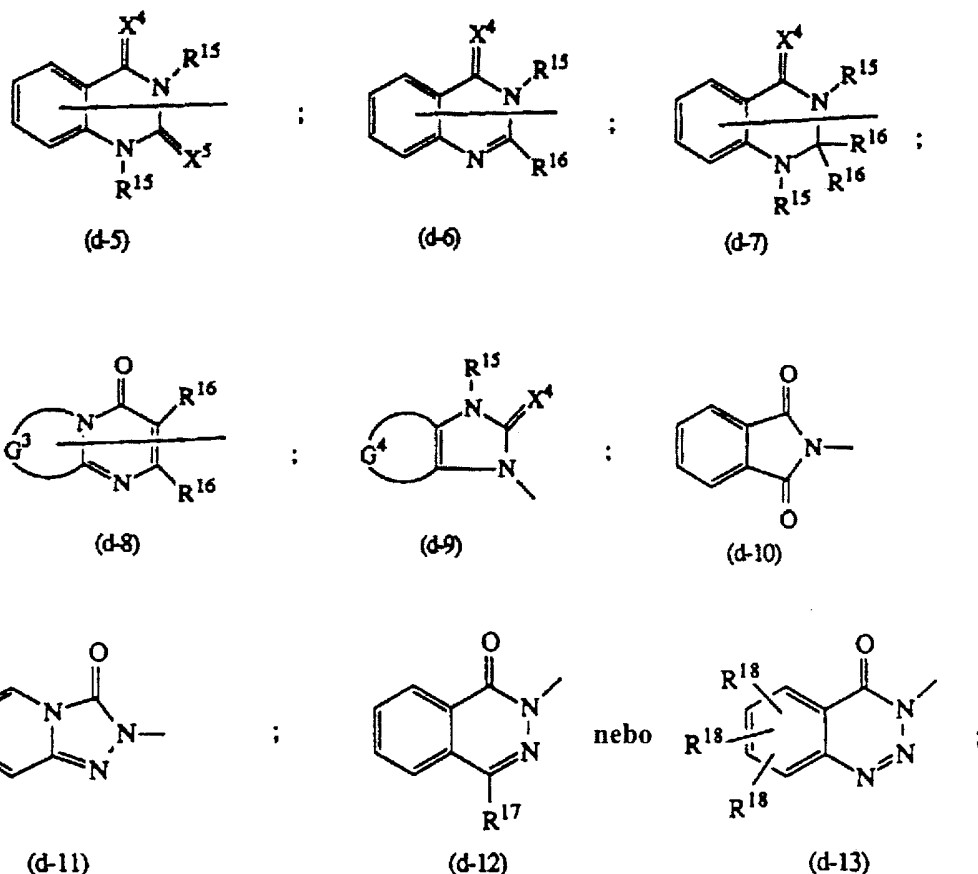
G¹ představuje skupinu vzorce –CH₂–CH₂–, CH=CH–, –N=N–, –C(=O)–CH₂– nebo –CH₂–CH₂–,

kde jeden nebo dva vodíkové atomy mohou být jednotlivě nahrazeny alkyly s 1 až 6 atomy uhlíku a

G^2 představuje skupinu vzorce $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $\text{CH}_2-\text{N}(\text{R}^{13})-$ nebo $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$

kde jeden nebo dva vodíkové atomy mohou být jednotlivě nahrazeny alkyly s 1 až 6 atomy uhlíku.

Typické bicycklické amidy ve významu R^4 a R^5 Het je možno znázornit následujícími vzorci



kde

X^4 a X^5 představuje nezávisle vždy atom kyslíku nebo síry

R^{15} představuje nezávisle vždy atom vodíku, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku nebo aralkyl s 1 až 6 atomy uhlíku

R^{16} představuje nezávisle vždy atom vodíku, atom halogenu, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxy

R^{17} představuje atom vodíku, atom halogenu, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku nebo aryl a

R^{18} představuje nezávisle vždy atom vodíku, alkoxy s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku,

příčemž zbytky (d-5), (d-6), (d-7) a (d-8) mohou být připojeny k příslušnému zbytku Alk nebo tím, že se buď atom vodíku, nebo zbytek R^{15} a R^{16} nahradí volnou vazbou

5 G^3 představuje zbytek vzorce $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-(\text{CH}_2)_4-$, $-\text{S}-(\text{CH}_2)_4-$, $\text{S}-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{S}-(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{S}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-$, $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$, $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-$, $-\text{NH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-\text{CH}=\text{N}$ nebo $\text{NH}-\text{N}=\text{CH}-$,

10 G^4 představuje zbytek vzorce $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CCl}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CCl}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, $\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$, $-\text{N}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$ nebo $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{N}-$.

15 Další konkrétní heterocyklické kruhové systémy spadající do této podskupiny se volí ze souboru zahrnujícího 2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazolyl popřípadě substituovaný alkylem s 1 až 6 atomy uhlíku; 2-oxo-1-imidazolidinyl popřípadě substituovaný alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku, 2,5-dioxo-1-imidazolidinyl popřípadě substituovaný alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku, 3,4-dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl popřípadě substituovaný 1, 2 nebo 3 alkoxyly s 1 až 4 atomy uhlíku, 1-oxo-2(1H) ftalazinyl; 2,3-dihydro-5-oxo-5H-thiazolo[3,2-a] pyrimidin-6-yl, popřípadě substituovaný alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku; 5-oxo-5H-thiazolo(3,2-a)pyrimidin-6-yl, popřípadě substituovaný alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku; 1,6-dihydro-6-oxo-20 1-pyridazinyl popřípadě substituovaný alkylem 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenem a 1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxo-3-chinazolinyl.

Jako zajímavé sloučeniny podle vynálezu je možno označit ty sloučeniny, v nichž R^1 představuje vodík nebo halogen a/nebo R^2 představuje vodík, amino nebo alkylamino s 1 až 6 atomy uhlíku 25 v alkyly a/nebo R^3 představuje atom vodíku.

Jinými zajímavými sloučeninami, které spadají do rozsahu tohoto vynálezu, jsou sloučeniny obecného vzorce I, kde R^1 představuje atom vodíku nebo halogenu a/nebo R^2 představuje atom vodíku, amino nebo alkylamino s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku a/nebo R^3 představuje 30 alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.

Ze zajímavých sloučenin jsou zajímavější ty sloučeniny, v nichž L představuje cykloalkylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku nebo alkenylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, popřípadě 35 substituovanou arylskupinou; nebo L představuje zbytek obecného vzorce (b-1), kde R^4 představuje vodík, kyano, cykloalkyl se 3 až 6 atomy uhlíku, cykloalkanonovou skupinu s 5 až 6 atomy uhlíku, aryl, diarylmethyl nebo Het; nebo L představuje zbytek obecného vzorce (b-2), kde X představuje atom kyslíku nebo síry nebo skupinu NH a R^5 představuje atom vodíku, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkyl se 3 až 6 atomy uhlíku, aryl nebo Het; nebo L představuje 40 zbytek obecného vzorce (b-3), kde Y představuje zbytek obecného vzorce NR^8 nebo přímou vazbu, R^8 představuje atom vodíku nebo arylskupinu a R^7 představuje atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, aryl, alkoxy s 1 až 4 atomy uhlíku nebo hydroxy; nebo L představuje zbytek obecného vzorce (b-4), kde Y představuje skupinu NH nebo přímou vazbu a R^9 a R^{10} představuje nezávisle vždy atom vodíku nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo R^9 a R^{10} , 45 společně s atomem dusíku, ke kterému jsou připojeny, představuje pyrrolidinový nebo piperidinový zbytek.

Ze zajímavějších sloučenin jsou nejzajímavější ty sloučeniny, v nichž A představuje zbytek obecného vzorce (a-1) nebo (a-2), kde atom uhlíku sousedící s atomem kyslíku je popřípadě 50 substituován jedním nebo dvěma alkylovými substituenty s 1 až 4 atomy uhlíku.

Ze nejzajímavějších sloučenin se dává přednost těm sloučeninám, v nichž L představuje cykloalkyl s 5 až 6 atomy uhlíku nebo alkenyl se 3 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovaný arylem; nebo L představuje zbytek obecného vzorce (b-1), kde Alk znamená alkandyl s 1 až 4 atomy uhlíku a R^4 představuje kyano, cykloalkyl se 3 až 6 atomy uhlíku, diarylmethyl nebo

Het; nebo L představuje zbytek obecného vzorce (b-2), kde Alk znamená alkandiyl s 1 až 4 atomy uhlíku, X představuje atom kyslíku nebo skupinu NH a R⁵ představuje atom vodíku, alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkyl se 3 až 6 atomy uhlíku, aryl nebo Het; nebo L představuje zbytek obecného vzorce (b-3), kde Alk znamená alkandiyl s 1 až 4 atomy uhlíku, Y představuje skupinu NH nebo přímou vazbu a R⁷ představuje alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, aryl, alkoxy s 1 až 4 atomy uhlíku nebo hydroxy.

Z přednostních sloučenin se dává větší přednost sloučeninám, kde Het představuje pyrrolidinyl; piperidinyl; pyridinyl, popřípadě substituovaný alkylem s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo kyano- skupinou; pyrazinyl, popřípadě substituovaný alkylem s 1 až 6 atomy uhlíku; benzimidazolyl, popřípadě substituovaný alkylem s 1 až 6 atomy uhlíku; nebo indolyl, popřípadě substituovaný alkylem s 1 až 6 atomy uhlíku nebo Het představuje zbytek vzorce (c-1), (c-2) nebo (c-4) nebo Het představuje zbytek vzorce (d-1), (d-3), (d-5), (d-8), (d-9), (d-12) nebo (d-13). Z přednostnějších sloučenin se dává obzvláštní přednost těm sloučeninám, v nichž Het představuje tetrahydrofuran-yl popřípadě substituovaný alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku; 1,3- dioxalanyl popřípadě substituovaný alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku; 3,4-dihydro-1(2H)- benzopyran-yl; pyrrolidinyl; piperidinyl; pyridinyl, popřípadě substituovaný kyano; pyrazinyl, popřípadě substituovaný alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku; benzimidazolyl; indolyl; 2,3-dihydro-2- oxo-1H-benzimidazolyl, popřípadě substituovaný alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku; 2-oxo-1- imidazolidinyl, popřípadě substituovaný alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku; 3,4-dihydro-4-oxo- 1,2,3-benzotriazin-3-yl, popřípadě substituovaný třemi alkoxy skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku; 1-oxo-2(1H)-ftalazinyl; 2,3-dihydro-5-oxo-5H-thiazolo (3,2-a)pyrimidin-6-yl, popřípadě substituovaný alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku; 5-oxo-5H-thiazolo-(3,2-a)-pyrimidin-6-yl, popřípadě substituovaný alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku; 1,6-dihydro-6-oxo-1-pyridazinyl, popřípadě substituovaný alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo halogenem nebo 1,2,3,4- tetrahydro-2,4-dioxo-3-chinazolinyl.

Ze sloučenin charakterizovaných v předchozím odstavci se ještě větší přednost dává slouče- ním, v nichž R¹ představuje vodík nebo chlor a/nebo R² představuje vodík, amino, nebo (1- methylethyl) amino a/nebo R³ představuje vodík a/nebo L představuje zbytek obecného vzorce (b-1), kde R⁴ představuje kyano, cyklopentyl, tetrahydrofuran-yl, piperidinyl, 7-methyl-5-oxo- 5H-thiazolo/3,2-a/ pyrimidin-6-yl; 3-ethyl-2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazolyl; 1,6- dihydro-3-methyl-6-oxo-1-pyridazinyl, nebo L představuje zbytek obecného vzorce (b-2), kde X znamená kyslík nebo skupinu NH a R⁵ představuje vodík nebo 4-fluorfenyl, nebo L představuje zbytek obecného vzorce (b-3), kde Y znamená skupinu NH nebo přímou vazbu a R⁷ znamená methyl, ethoxy, nebo 3,4,5-trimethoxyfenyl.

Nejvýhodnějšími sloučeninami jsou

5-amino-6-chlor-3,4-dihydro-N-1-((tetrahydro-2-furanyl)methyl)-4-piperidinyl-2H-1- benzopyran-8-karboxamid;

(-)(R)-5-amino-6-chlor-3,4-dihydro-N-1-((tetrahydro-2-furanyl)methyl)-4-piperidinyl-2H-1-benzopyran-8-karboxamid;

4-amino-5-chlor-2,3-dihydro-N-1-((tetrahydro-2-furanyl)methyl)-4-piperidinyl-7-benzo- furankarboxamid;

(-)(R)-4-amino-5-chlor-2,3-dihydro-N-1-((tetrahydro-2-furanyl)methyl)-4-piperidinyl-7- benzofurankarboxamid;

(+)(S)-4-amino-5-chlor-2,3-dihydro-N-1-((tetrahydro-2-furanyl)methyl)-4-piperidinyl-7- benzofurankarboxamid;

ethyl/2-(4-//((5-amino-6-chlor-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-8-yl)karbonyl/amino/-1-piperidinyl/ethyl/karbamat;

5-amino-6-chlor-N-/1-/4-(3-ethyl-2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-yl)butyl/-4-piperidinyl/-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-8-karboxamid;

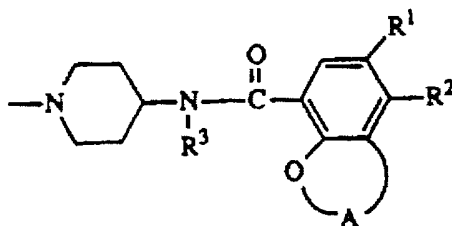
ethyl 4-//((5-amino-6-chlor-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-8-yl)karbonyl/amino/-1-piperidinbutanoát;

5-amino-6-chlor-3,4-dihydro-N-/1-(4-oxopentyl)-4-piperidinyl/-2H-1-benzopyran-8-karboxamid a

4-amino-5-chlor-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-N-/1-(4-oxopentyl)-4-piperidinyl/-7-benzofurankarboxamid;

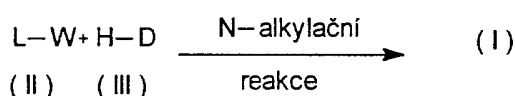
a jejich stereoizomery a farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami.

Za účelem zjednodušení strukturní reprezentace sloučenin obecného vzorce I a některých výchozích látek a meziproduktů je zbytek obecného vzorce



dále označován symbolem D.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno připravovat N-alkylací piperidinu obecného vzorce II meziproduktem obecného vzorce III



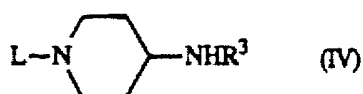
Symbol W, použitý v rovnici reakce sloučenin obecného vzorce III a II a v dalších reakčních schématech, představuje vhodnou odštěpitelnou skupinu, jako halogen přednostně chlor, brom, nebo jod nebo sulfonyloxyskupinu například methansulfonyloxy, 4-methylbensulfonyloxy a podobné odštěpitelné skupiny.

N-alkylační reakce sloučenin (II) a (III) se účelně provádí v rozpouštědle, které je inertní vůči reakci, jako například vodě, aromatickému uhlovodíku, jako benzenu, methylbenzen, dimethylbenzen, chlorbenzen, methoxybenzen apod., alkanolu, například methanolu, ethanolu, 1-butanolu apod., halogenovaném uhlovodíku, jako dichlormethanu, trichlormethanu apod., esteru, například ethylacetátu, gammabutyrolaktonu apod., ketonu, například 2-propanonu, 4-methyl-2-pentanonu apod., etheru, například 1,4-dioxanu, 1,1'-oxybisethanu, tetrahydrofuranu apod.; a polárním aprotickým rozpouštědle, například N,N-dimethylformamidu, N,N-dimethylacetamidu, dimethylsulfoxidu, hexamethylfosfortriamidu, 1,3-dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinonu, 1,3-dimethyl-2-imidazolidinonu, 1,1,3,3-tetramethylmočoviny, nitrobenzen, 1-methyl-2-pyrrolidinonu apod., nebo ve směsích těchto rozpouštědel.

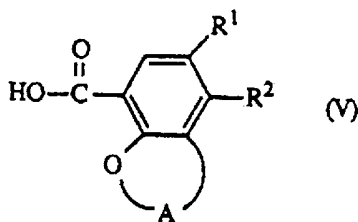
Pro zachycení kyseliny, která se uvolní v průběhu reakce se může použít přídavek vhodné báze, jako je například uhličitán, hydrogenuhlíčan, karboxylát, amid, oxid, hydroxid nebo alkoxid alkalického kovu, nebo kovu alkalických zemin, například uhličitán sodný, hydrogenuhlíčan sodný, uhličitán draselný, oxid vápenatý, octan sodný, natriumamid, hydroxid sodný, methoxid sodný apod., nebo organické báze, jako je například amin, například N,N-dimethyl-4-pyridinamin, N,N-diethylethanamin, N-(1-methylethyl)-2-propanamin, 1,4-diazabicyklo[2,2,2]oktan, 4-ethylmorfolin apod. V některých případech je vhodné přidávat jodidovou sůl, přednostně jodid alkalického kovu, nebo korunkový ether, například 1,4,7,10,13,16-hexaoxacyklooktadekan apod. Rychlost reakce se může zvýšit poněkud zvýšenou teplotou a mícháním. Kromě toho může být výhodné provádět N-alkylaci pod inertní atmosférou, jako například pod atmosférou argonu nebo dusíku, prostého kyslíku. Alternativně se tato N-alkylace může provádět ze známých podmínek katalýzy pomocí katalyzátoru fázového přenosu. Tyto podmínky zahrnují míchání reakčních složek s vhodnou bází a popřípadě pod inertní atmosférou, definovanou shora, v přítomnosti vhodného katalyzátoru fázového přenosu, jako je například trialkylfenylmethylamonium-, tetraalkylamonium-, tetraalkylfosfonium-, tetraarylfosfonium-halogenid, hydroxid, hydrogensulfát a podobné katalyzátory. Rychlost reakce je možno zvýšit poněkud zvýšenou teplotou.

Při této přípravě a dalších přípravách se mohou reakční produkty izolovat z reakční směsi a popřípadě dále čistit obecně známými postupy v tomto oboru, jako je například extrakce, destilace, krystalizace, trituration a chromatografie.

Sloučeniny obecného sloupce I je také možno připravovat amidační reakcí z aminu obecného vzorce IV



pomocí karboxylové kyseliny obecného vzorce V

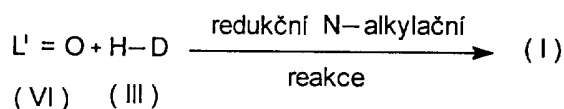


nebo jejího funkčního derivátu, jako halogenidu, symetrického nebo směsného anhydridu, nebo esteru, přednostně reaktivního esteru. Tento funkční derivát se může vytvořit „in situ“ nebo, je-li to žádoucí, může se před reakcí s aminem obecného vzorce IV izolovat a dále přechistit. Funkční deriváty je možno připravovat pomocí postupů známých v tomto oboru, například reakcí karboxylové kyseliny obecného vzorce V s thionylchloridem, trichloridem fosforitým, fosforylchloridem apod. nebo reakcí karboxylové kyseliny obecného vzorce V s acylhalogenidem, například acetylchloridem, ethylkarbonochloridátem apod. Nebo se mohou meziproducty obecných vzorců IV a V kopulovat v přítomnosti vhodného reakčního činidla schopného vytvářet amidy, například dicyklohexylkarbodiimidu, 2-chlor-1-methylpyridiniumjodidu apod.

Tyto amidační reakce se mohou účelně provádět tak, že se reakční složky míchají ve vhodném rozpouštědle, které je inertní vůči reakci, jako jsou například halogenované uhlovodíky, například dichlormethan, trichlormethan, apod., aromatické uhlovodíky, například methylbenzen apod., ethery, například 1,1'-oxybisethan, tetrahydrofuran apod., dipolární aprotická rozpouštědla

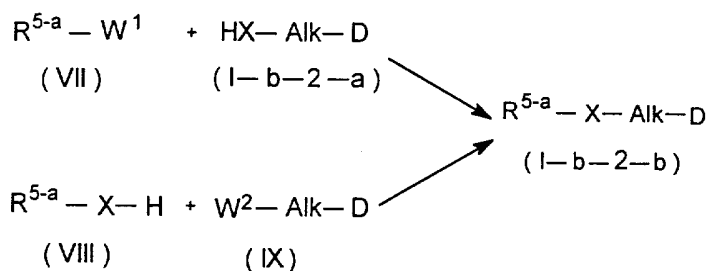
la, například N,N–dimethylformamid, N,N–dimethylacetamid, apod. Může být účelné přidávat vhodnou bázi, zejména terciární amin, jako N,N–diethylethanamin. Vodu, alkohol, nebo kyselinu, která se uvolní v průběhu reakce, je možno z reakční směsi odstraňovat o sobě známými způsoby, jako například azeotropickou destilací, převedením do komplexu, nebo vytvořením soli. Dále může být zapotřebí chránit v průběhu reakce amino, nebo hydroxyskupiny, aby se zabránilo vedlejším reakcím. Jako vhodné chránicí skupiny je možno uvést skupiny, které se snadno odštěpují, jako je například alkylkarbonyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu, alkoxykarbonyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylu, arylmethyl, terciární butyl a podobné chránicí skupiny.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno alternativně připravovat redukční N–alkylací příslušného ketonu nebo aldehydu obecného vzorce $L' = O$ (VI). Tato sloučenina obecného vzorce $L' = O$ je sloučeninou obecného vzorce $L - H$, v níž jsou dva geminální atomy vodíku v alkandiyl skupině s 1 až 6 atomy uhlíku nebo cykloalkandiyl skupině se 3 až 6 atomy uhlíku nahrazeny $= O$. Tato redukční N–alkylace se provádí pomocí piperidinu obecného vzorce H–D (II) podle následujícího reakčního schématu:



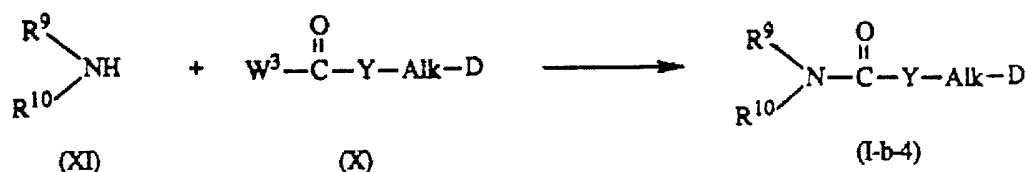
Tato redukční N–alkylace se může účelně provádět tak, že se redukuje směs reakčních složek ve vhodném rozpouštědle, které je inertní vůči reakci. Reakční směs se zejména může míchat a/nebo zahřívat, aby se zvýšila reakční rychlost. Jako vhodná rozpouštědla je možno například uvést vodu, alkanoly s 1 až 6 atomy uhlíku, například methanol, ethanol, 2–propanol apod., estery, například ethylacetát, gamma–butyrolakton apod., ethery, například 1,4–dioxan, tetrahydrofuran 1,1'–oxybisethan, 2–methoxyethanol apod., dipolární aprotická rozpouštědla, například N,N–dimethylformamid, dimethylsulfoxid, apod., karboxylové kyseliny, například kyselinu octovou, kyselinu propanovou apod. nebo směsi těchto rozpouštědel. Pod označením, že se N–alkylace provádí o sobě známými postupy, se rozumí, že se reakce provádí buď za použití natriumkyanborhydridu, natriumborhydridu, kyseliny mravenčí, nebo její soli, například mravenčanu amonného apod. redukčních činidel, nebo alternativně pod atmosférou vodíku, popřípadě za zvýšené teploty a/nebo tlaku, v přítomnosti vhodného katalyzátoru, jako je například palladium na uhlí, platina na uhlí apod. Aby se zabránilo nežádoucí další hydrogenaci určitých funkčních skupin v reakčních činidlech a reakčních produktech, může být výhodné přidávat k reakční směsi vhodný katalytický jed, například thiofen, chinolin, síru apod. V některých případech může být také výhodné přidávat k reakční směsi sůl alkalického kovu, například fluorid draselný, octan draselný a podobné soli.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde L představuje zbytek obecného vzorce (b–2) a R^5 představuje aryl nebo Het, přičemž R^5 je reprezentován zbytkem R^{5-a} , se mohou alternativně připravovat některým z následujících alkylačních postupů.



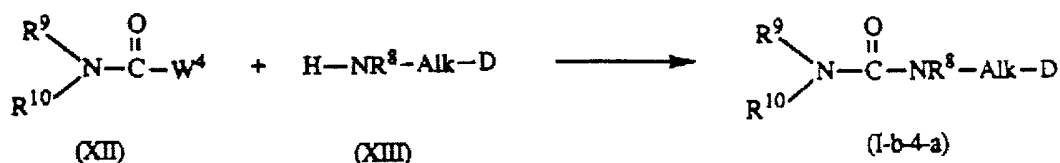
W^1 a W^2 v obecných vzorcích VII a IX jsou vhodné odštěpitelné skupiny, jako například halogeny, například chlor nebo brom, alkoxy skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo alkylthio skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku, například methoxy nebo methylthio. W^2 může také představovat sulfonyloxyskupinu nebo pyridiniovou skupinu.

- Alkylační reakce sloučeniny obecného vzorce VII se sloučeninou obecného vzorce (I-b-2-a) a sloučeniny obecného vzorce VIII se sloučeninou obecného vzorce IX se může provádět způsoby známými v tomto oboru, například mícháním reakčních složek bez rozpouštědla nebo v inertním organickém rozpouštědle, jako například aromatickém uhlovodíku, například benzenu, methylbenzen, dimethylbenzen apod., nižším alkanolu, například methanolu, ethanolu, 1-butanolu apod., ketonu, například 2-propanonu, 4-methyl-2-pentanonu apod., etheru, např. 1,4-dioxanu, 1,1'-oxybisethanu, tetrahydrofuranu apod., polárním aprotickým rozpouštědlem, například N,N-dimethylformamidu, N,N-dimethylacetamidu, dimethylsulfoxidu, nitrobenzen, 1-methyl-2-pyrrolidinonu apod., nebo směsi dvou nebo více těchto rozpouštědel.
- Pro zachycování kyseliny, která se uvolňuje v průběhu reakce, je možno používat přísadku vhodné báze, jako je například uhličitán, hydrogenuhlíčitán, hydroxid, alkoxid, hydrid, amid nebo oxid alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin, jako je například uhličitán sodný, hydrogenuhlíčitán sodný, uhličitán draselný, hydroxid sodný, methoxid sodný, natriumhydrid, natriumamid, uhličitán vápenatý, hydroxid vápenatý, oxid vápenatý apod., nebo organické báze, jako je například terciární amin, například N,N-diethylethanamin, N-(1-methylethyl)-2-propanamin, 4-ethylmorfolin apod. V některých případech může být vhodné přidávat jodidovou sůl, například jodid alkalického kovu, nebo korunkový ether, např. 1,4,7,10,13,16-hexaoxacykloheptadekan apod.
- Sloučeniny obecného vzorce I, kde velké L představuje zbytek obecného vzorce (b-4), přičemž tyto sloučeniny jsou charakterizovány obecným vzorcem (I-b-4), je také možno připravovat reakcí piperidinu obecného vzorce X s aminem obecného vzorce XI.



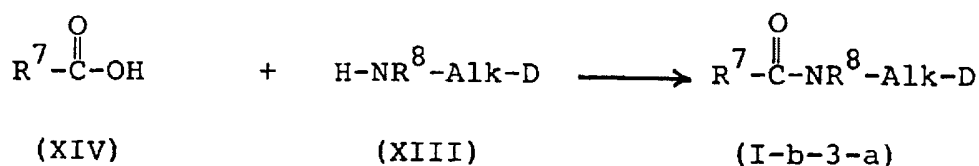
- V obecném vzorci XI mají symboly R^9 a R^{10} stejný význam jako je význam uvedený shora. W^3 představuje vhodnou odštěpitelnou skupinu, jako je například halogen, například chlor, nebo brom, hydroxyskupina, alkoxy skupina s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkylthioskupina, například methoxy skupina nebo methylthioskupina.

- Sloučeniny obecného vzorce I, kde L představuje zbytek obecného vzorce (b-4) a Y znamená skupinu obecného vzorce NR^8 , kteréžto sloučeniny jsou reprezentovány obecným vzorcem (I-b-4-a), je také možno připravovat reakcí amidu obecného vzorce XII s aminem obecného vzorce XIII. W^4 představuje vhodnou odštěpitelnou skupinu, jako například hydroxyskupinu, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, například methoxy skupinu.



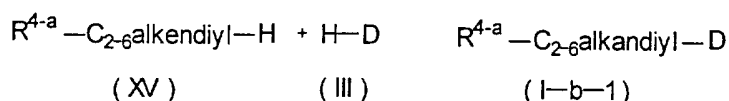
Reakce sloučeniny obecného vzorce XI se sloučeninou obecného vzorce X a reakce sloučeniny obecného vzorce XII se sloučeninou obecného vzorce XIII se účelně provádí v rozpouštědle, které je inertní vůči reakci, jako je například uhlovodík, například benzen, methylbenzen, keton, například aceton, halogenovaný uhlovodík, například dichlormethan, trichlormethan, ether, například 1,1'-oxybisethan, tetrahydrofuran apod., polární aprotická rozpouštědla, například N,N-dimethylacetamid, N,N-dimethylformamid, nebo směs těchto rozpouštědel. Pro zachycování kyseliny, která se uvolňuje během reakce, je možno používat přídavku báze, jako je například uhličitán alkalického kovu, natriumhydrid, nebo organická báze, například N,N-diethylethanamin nebo N-(1-methylethyl)-2-propanamin. Rychlost reakce je možno povzbuzovat poněkud zvýšenou teplotou.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde L představuje zbytek obecného vzorce (b-3) a Y představuje zbytek obecného vzorce NR^8 , přičemž tyto sloučeniny jsou reprezentovány obecným vzorcem (I-b-3-a), je možno také připravovat reakcí karboxylové kyseliny obecného vzorce XIV, nebo jejího funkčního derivátu s aminem obecného vzorce XIII.

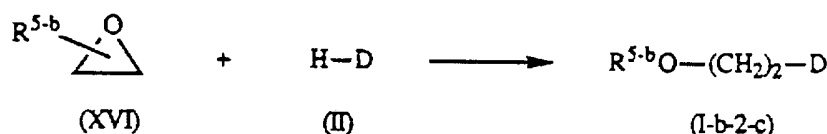


Reakce sloučenin obecného vzorce XIV se sloučeninami obecného vzorce XIII se může obvykle provádět pomocí stejných postupů, jako jsou postupy dříve uvedené pro amidační reakce sloučenin obecného vzorce V se sloučeninami obecného vzorce IV.

Sloučeniny obecného vzorce I, kde L představuje zbytek obecného vzorce (b-1), kde R^4 představuje kyano, aryl nebo Het, přičemž tento zbytek je reprezentován zbytkem R^{4-a} a sloučeniny obecným vzorcem (I-b-1), se také mohou připravovat adiční reakcí piperidinu obecného vzorce II s alkenem obecného vzorce XV v rozpouštědle inertním vůči reakci, jako je například aromatický uhlovodík, například benzen, methylbenzen apod., alkanol, například methanol, ethanol, 2-propanol apod., keton, například 2-propanon apod., ether, například tetrahydrofuran apod., nebo směsi těchto rozpouštědel.



Sloučeniny obecného vzorce I, kde L představuje zbytek obecného vzorce (b-2), kde X znamená kyslík a R^5 znamená vodík nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, přičemž tento zbytek je reprezentován symbolem R^{5-b} , a sloučeniny obecným vzorcem (I-b-2-c) se mohou připravovat reakcí piperidinu obecného vzorce II s epoxidem obecného vzorce XVI.



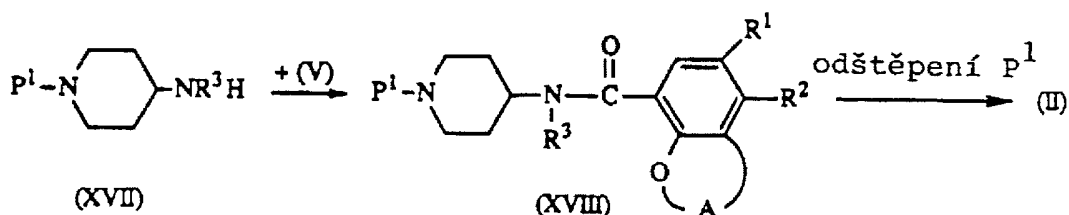
Reakce se může provádět za míchání a popřípadě zahřívání reakčních složek v rozpouštědle, které je inertní vůči reakci, jako je například voda, ketony, například 2-propanon, 4-methyl-2-pentanon, ethery, například tetrahydrofuran, 1,1'-oxybisethan, alkoholy, například methanol, ethanol, 1-butanol a dipolární aprotická rozpouštědla, například N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid apod., nebo ve směsi těchto rozpouštědel.

Sloučeniny obecného vzorce I je také možno konvertovat na jiné sloučeniny obecného vzorce I obecně známými způsoby transformace funkční skupiny. Některé příklady takových postupů jsou uvedeny dále.

- 5
Sloučeniny obecného vzorce I obsahující hydroxylovou funkční skupinu se mohou O-alkylovat známými postupy O-alkylace, například tak, že se míchají s vhodným alkylačním činidlem, popřípadě v přítomnosti báze a rozpouštědla.
- 10
Sloučeniny obecného vzorce I nesoucí ochranný dioxolanový kruh se mohou deacetalizovat za vzniku odpovídajících oxosloučenin. Tuto deacetalizaci je možno provádět postupy, které jsou široce známé v tomto oboru, například reakcí výchozích sloučenin v kyselém vodném prostředí.
- 15
Sloučeniny obecného vzorce I obsahující kyanosubstituent je možno převádět na odpovídající aminy tak, že se výchozí kyanosloučeniny míchají a popřípadě zahřívají v prostředí obsahujícím vodík, v přítomnosti vhodného katalyzátoru, jako například platiny na uhlí, Raneyova niklu a podobných katalyzátorů a popřípadě v přítomnosti báze, jako jsou například aminy, například N,N-diethylethanamin apod., hydroxidy, například hydroxid sodný apod. Jako vhodná rozpouštědla je například možno uvést alkanoly, například methanol, ethanol, apod., ethery, 20
například tetrahydrofuran apod., nebo směsi těchto rozpouštědel.
- Sloučeniny obecného vzorce I obsahující aminoskupinu je také možno připravovat z karbamátů působením báze, jako je například hydroxid, například hydroxid draselný, hydroxid sodný, apod. Jako vhodná rozpouštědla je možno uvést alkanoly, např. metanol, 2-propanol apod., ethery, 25
například tetrahydrofuran apod.
- Aminoskupiny je možno alkylovat způsoby známými v tomto oboru, jako je například N-alkylace, redukční N-alkylace a jiné podobné metody, popsané shora.
- 30
Sloučeniny obecného vzorce I obsahující esterovou skupinu, je možno konvertovat na odpovídající karboxylové kyseliny obecně známými postupy v tomto oboru, například tak, že se na výchozí sloučeniny působí vodným alkalickým nebo vodným kyselým roztokem.
- 35
Sloučeniny obecného vzorce I, kde R¹ představuje halogen, je možno převádět na sloučeniny, kde R¹ představuje vodík o sobě známými postupy hydrogenolýzy, například mícháním a popřípadě zahříváním výchozích sloučenin ve vhodném rozpouštědle, které je inertní vůči reakci, v přítomnosti vodíku, a vhodného katalyzátoru, jako je například paladium na uhlí a podobné katalyzátory.
- 40
Sloučeniny obecného vzorce I je také možno převádět na odpovídající N-oxidy způsoby známými v tomto oboru pro konverzi trojmocného dusíku na N-oxidovou formu. Tato N-oxidační reakce se může obvykle provádět tak, že se výchozí látka obecného vzorce I nechá reagovat s vhodným organickým nebo anorganickým peroxidem. Jako vhodné anorganické peroxidy je možno uvést například peroxid vodíku, peroxidy alkalických kovů, nebo kovů 45
alkalických zemin, například peroxid sodný, peroxid draselný, peroxid barnatý apod. Jako vhodné organické peroxidy je možno uvést peroxokyseliny, jako například kyselinu benzenkarboperoxoovou, nebo halogensubstituovanou kyselinu benzenkarboperoxoovou, například kyselinu 3-chlorbenzenkarboperoxoovou apod., peroalkanoové kyseliny, například kyselinu pero-octoovou apod., alkylhydroperoxidy, například terc.butylhydroperoxid apod. Tuto N-oxidaci je možno provádět ve vhodném rozpouštědle, jako je například voda, nižší alkanoly, 50
např., methanol, ethanol, propanol, butanol, apod., uhlovodíky, například benzen, methylbenzen, dimethylbenzen apod., ketony, například 2-propanon, 2-butanon apod., halogenované uhlovodíky, například dichlormethan, trichlormethan apod., nebo ve směsi těchto rozpouštědel. Pro zvýšení reakční rychlosti je možno reakční směs zahřívát.

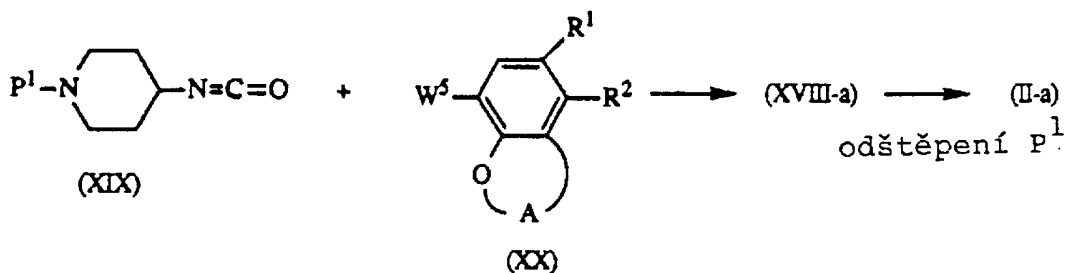
Některé z meziproduktů a výchozích sloučenin ve shora uvedených postupech jsou známe sloučeniny, jiné jsou nové. Je možno je připravovat způsoby známými v tomto oboru pro přípravu těchto známých nebo podobných známých sloučenin. Některé z těchto způsobů jsou popsány v EP-A-0 389 037. Způsoby přípravy některých jiných meziproduktů jsou podrobněji popsány dále.

Meziprodukty obecného vzorce II je možno připravovat s příslušným způsobem substituovaných piperidinů obecného vzorce XVII reakcí s reakčním činidlem obecného vzorce V nebo jeho funkčním derivátem amidačními postupy popsány pro přípravu sloučenin obecného vzorce I z výchozích sloučenin obecných vzorců IV a V, načež se provede odštěpení chránicí skupiny P¹ v takto získaných meziproduktech obecného vzorce XVIII způsoby známými v tomto oboru, například hydrolýzou v kyselém nebo alkalickém prostředí, nebo katalytickou hydrogenací, v závislosti na druhu P¹.



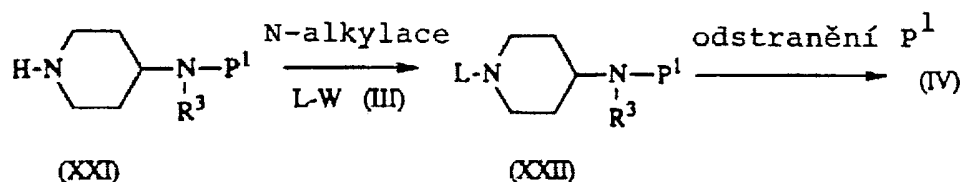
V reakčním schématu, které znázorňuje reakci sloučenin obecného vzorce XVII a V a v následujících reakčních schématech představuje P¹ vhodnou chránicí skupinu, kterou je možno snadno odštěpit hydrogenací nebo hydrolýzou. Přednostními chránicími skupinami mohou například být hydrogenolyzovatelné skupiny, například fenylmethyl apod., nebo hydrolyzovatelné skupiny jako například alkoxykarbonyl s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, například ethoxykarbonyl, benzyloxykarbonyl apod.

Meziprodukty obecného vzorce II, kde R³ znamená vodík, přičemž tyto meziprodukty jsou reprezentovány obecným vzorcem (II-a), je možno alternativně připravovat způsobem znázorněným v následujícím reakčním schématu. Reakce isokyanátu obecného vzorce XIX s meziproduktem obecného vzorce XX vede ke vzniku meziproduktu vzorce XVIII, kde R³ znamená vodík, přičemž tento meziprodukt je reprezentován obecným vzorcem XVIII-a. V obecném vzorci XX představuje W⁵ alkalický kov, například lithium, sodík, apod., nebo halogenmagnesium, například magnesiumbromid nebo magnesiumchlorid. Reakce se může provádět v rozpouštědle, které je inertní vůči reakci, jako například v etheru, například v tetrahydrofuranu, 1,1'-oxybisethanu, 1,2-dimethoxyethanu apod., uhlovodíku, například pentanu, hexanu apod. Reakci je také možno provádět postupy popsány v Tetrahedron Letters, 27,1971 (1 986) nebo v J. Org. Chem., 32,1 273 (1967).

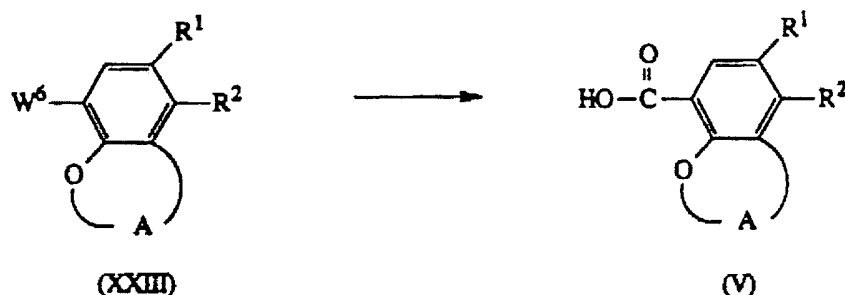


Takto získané meziprodukty obecného vzorce XVIII-a je možno zbavit chránicí skupiny shora uvedeným způsobem za vzniku meziproduktů obecného vzorce II-a.

- Meziprodukty obecného vzorce IV je možno připravit z vhodně substituovaných piperidinů obecného vzorce XXI alkylací této sloučeniny vhodným reakčním činidlem L-W (III) alkylačními postupy popsány pro přípravu sloučenin obecného vzorce I z výchozích sloučenin obecného vzorce II a III, načež se odštěpí chránicí skupina P¹ v takto získaných meziproductech obecného vzorce XXII o sobě známými způsoby, popsány shora.

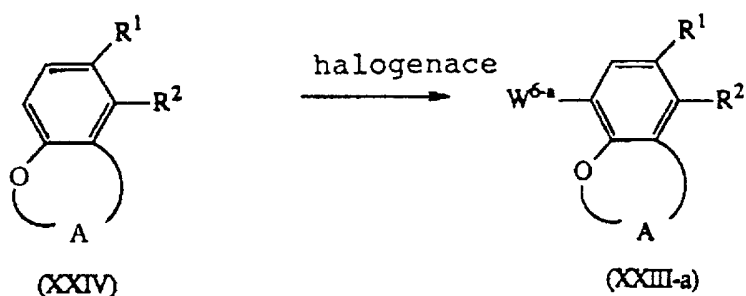


- 10 Karboxylové kyseliny obecného vzorce V je možno připravovat z meziproductů obecného vzorce XXIII působením alkylolithia, například n-butyllithia, methyllithia apod., alkalického kovu, například lithia, sodíku apod., přechodového kovu, například hořčíku, zinku, kadmia apod., nebo amidu, například natriumamidu apod., načež se na výsledný produkt působí oxidem uhličitým nebo reakčním činidlem obecného vzorce L¹-C(=O)-L¹. L¹ představuje vhodnou odštěpitelnou skupinu, jako například alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, halogen apod.
- 15 V obecném vzorci XXIII představuje W⁶ vodík nebo vhodnou reaktivní odštěpitelnou skupinu, jako je například halogen, například chlor, brom, nebo jod.



- 20 Reakci je možno účelně provádět v rozpouštědle, které je inertní vůči reakci, jako je například alifatický uhlovodík, například pentan, hexan, cyklohexan apod., aromatické rozpouštědlo, například benzen, chlorbenzen apod., ether, například tetrahydrofuran, 1,4-dioxan apod., nebo ve směsi těchto rozpouštědel a popřípadě v přítomnosti aminu, například ethanaminu, N,N-diethylethanaminu, N,N,N',N'-tetramethylethylendiaminu apod.

- Meziprodukty obecného vzorce XXIII, kde W⁶ představuje reaktivní odštěpitelnou skupinu, přičemž tento substituent je reprezentován symbolem W^{6-a} a tyto meziproducty jsou reprezentovány obecným vzorcem XXIII-a, je možno získat ze sloučenin obecného vzorce XXIV o sobě známými postupy halogenace po nichž se popřípadě provede oddělení od nežádoucích izomerů.



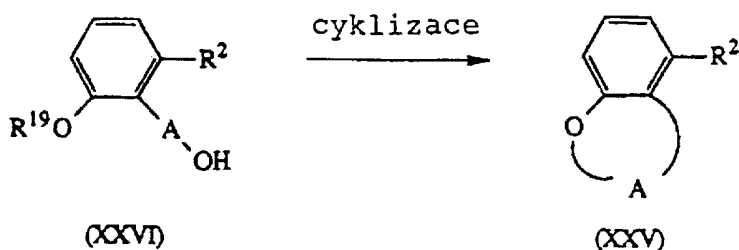
- Tak například meziprodukt obecného vzorce XXIV se může halogenovat dihalogenidem, například chlorem, bromem, apod. popřípadě v přítomnosti katalyzátoru, jako například Lewisovy kyseliny, například chloridu železitého, bromidu železitého, chloridu hlinitého apod.
- 5 Meziprodukt obecného vzorce XXIV je také možno halogenovat N-halogenamidy, například N-chlorsukcinimidem, N-bromsukcinimidem apod. V některých případech se reakce může katalyzovat přidavkem kyselin, například kyseliny octové, kyseliny chlorovodíkové apod. Tyto halogenační reakce se mohou účelně provádět v rozpouštědle, které je inertní vůči reakci, jako je například voda, alifatický uhlovodík, například pentan, hexan, cyklohexan, apod., aromatické rozpouštědlo, například benzen, methylbenzen apod., halogenovaný uhlovodík, například dichlormethan, tetrachlormethan apod., ether například 1,1'-oxybisethan, tetrahydrofuran apod., nebo dipolární aprotické rozpouštědlo, například acetonitril apod.

- Meziprodukty obecného vzorce XXIV, kde R^1 má jiný význam než vodík, přičemž tento symbol R^1 je reprezentován symbolem R^{1-a} a přičemž tyto meziprodukty jsou reprezentovány obecným vzorcem XXIV-a, je možno připravovat halogenací meziproduktů obecného vzorce XXV.



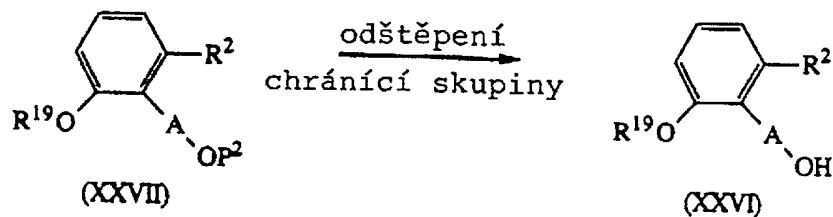
- 20 Halogenační reakce se může provádět halogenačními postupy popsány shora pro halogenaci sloučenin obecného vzorce XXIV.

- Výchozí sloučeniny obecného vzorce XXV je možno získat cyklizací meziproduktu obecného vzorce XXVI v přítomnosti bromidu boritého, nebo kyseliny, jako například kyseliny chlorovodíkové, kyseliny bromovodíkové apod., nebo směsi těchto kyselin s kyselinou octovou.



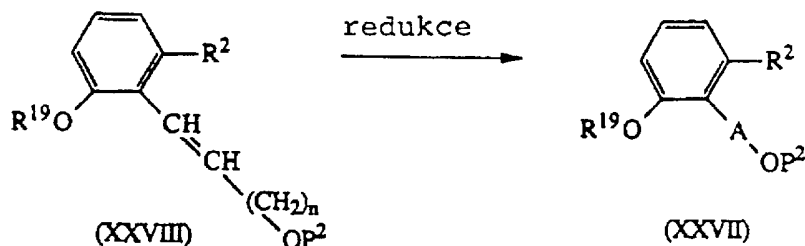
- 30 R^{19} v meziproduktu obecného vzorce XXVI a v následujícím popisu a reakčních schématech představuje alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.

Meziprodukty obecného vzorce XXVI je možno připravovat odštěpením chránicí skupiny z funkcionalizovaného alkoholového meziproduktu obecného vzorce XXVII.



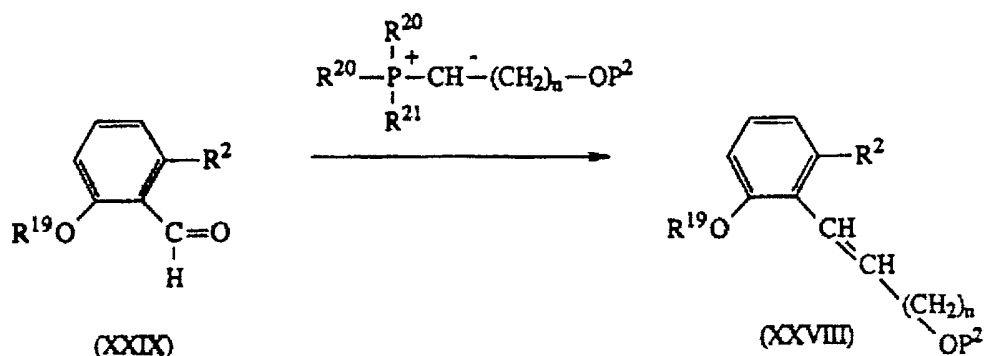
V obecném vzorci XXVII představuje P^2 chránicí skupinu, jako například tetrahydropyranyl, terciární butyl, fenylmethyl apod. Tyto chránicí skupiny je možno snadno odstraňovat hydrolyzou například za použití kyseliny, například kyseliny chlorovodíkové, kyseliny bromovodíkové, kyseliny octové apod., nebo katalytickou hydrogenací v přítomnosti vodíku a vhodného katalyzátoru. Když R^2 znamená aminoskupinu, může být žádoucí chránit tuto skupinu v průběhu shora uvedené reakce a následujících reakcí, aby se zabránilo nežádoucím vedlejším reakcím. Jako vhodné chránicí skupiny je například možno uvést alkylkarbonyl skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxykarbonylskupinu, benzyloxykarbonylskupinu a arylmethylskupinu. Odstraňování chránicích skupin se obvykle provádí jejich odštěpením, tak například alkylkarbonylskupina s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu se může odštěpit vhodnou kyselinou nebo bází v bezvodém nebo vodném organickém rozpouštědle, nebo ve vodě, nebo katalytickou hydrogenací v přítomnosti vodíku a vhodného katalyzátoru, v závislosti na druhu chránicí skupiny.

Meziprodukty obecného vzorce XXVII se mohou získat redukcí meziprojektu obecného vzorce XXVIII.



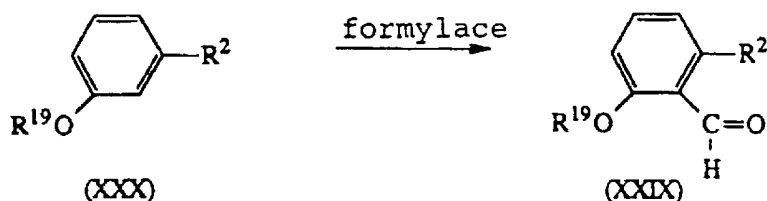
V obecném vzorci XXVIII a v následujících vzorcích je možno 1 nebo 2 vodíkové atomy uhlíkatého řetězce nahradit alkylskupinami s 1 až 6 atomy uhlíku a n může znamenat číslo 0, 1 nebo 2. Dvojnou vazbu ve sloučenině obecného vzorce XXVIII je možno redukovat katalytickou hydrogenací ve vhodném, rozpouštědle, například methanolu nebo ethanolu apod., v přítomnosti vodíku a vhodného katalyzátoru, například platiny na uhlí, palladia na uhlí, Raneyova niklu apod., popřípadě za zvýšené teploty a/nebo zvýšeného tlaku.

Meziprodukty obecného vzorce XXVIII je možno připravovat reakcí aldehydu obecného vzorce XXIX s vhodným ylidem, jako je například fosfor ylid (například R^{20} a R^{21} znamená aryl nebo alkyl: Wittigova reakce) nebo ylid připravený z fosfonátu (například R^{20} znamená alkoxy a R^{21} znamená O^- : Horner-Emmonsova reakce).



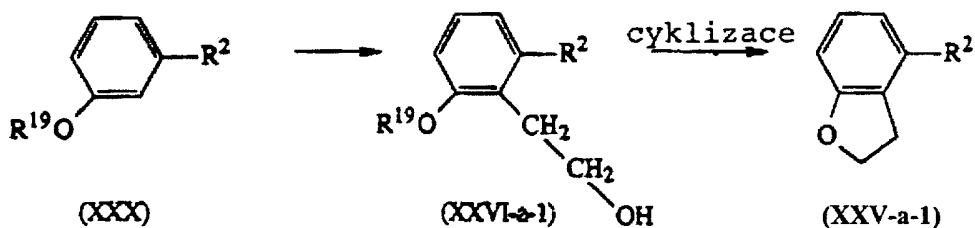
Tento ylid se může získat tak, že se na fosfoniovou sůl nebo fosfonát působí vhodnou bází, jako například terc.utoxidem, n-butylihem, natriumamidem, natriumhydridem, a podobnými bázemi, pod inertní atmosférou a v rozpouštědle inertním vůči reakci, jako je například ether, například tetrahydrofuran, 1,4-dioxan apod.

Meziprodukty obecného vzorce XXIX je možno účelně získat z derivátu alkoxybenzenu obecného vzorce XXX obecně známými formylačními postupy, po nichž se provede případná separace nežádoucích izomerů.



Tak například derivát alkoxybenzenu obecného vzorce XXX se může formylovat reakcí s vhodnou bází, jako je například alkyllithium, například methyllithium, n-butyllithium apod. načez se takto získaný metalovaný derivát alkoxybenzenu nechá reagovat s formamidem, například N,N-dimethylformamidem, N-methyl-N-fenylformamidem apod. Formylace se také může provádět za podmínek Vilsmeier-Haackovy reakce (fosforylchlorid, formamid) nebo Gattermannovy reakce (kyanid zinečnatý, kyselina chlorovodíková) v kyselém prostředí.

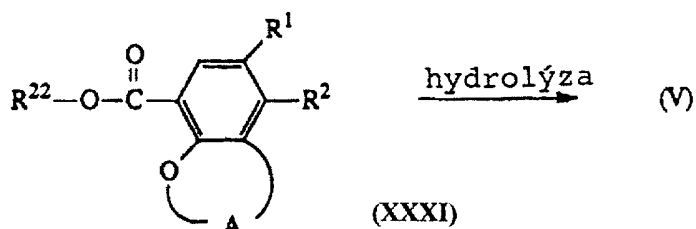
Výchozí sloučeniny obecného vzorce XXV, kde A představuje skupinu vzorce $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, kde 1 nebo 2 atomy vodíku mohou být nahrazeny alkylskupinami s 1 až 6 atomy uhlíku, přičemž tyto meziprodukty jsou reprezentovány obecným vzorcem XXV-a-1, je možno alternativně získat cyklizací meziproduktu obecného vzorce XXVI-a-1 v kyselém prostředí postupy popsány v J. Het. Chem., 17,1333 (1980).



Ve sloučeninách obecného vzorce XXVI a-1 a XXV-a-1 mohou být 1 nebo 2 atomy vodíku ethylového nebo tetrahydrofuranového zbytku nahrazeny alkylskupinami s 1 až 6 atomy uhlíku.

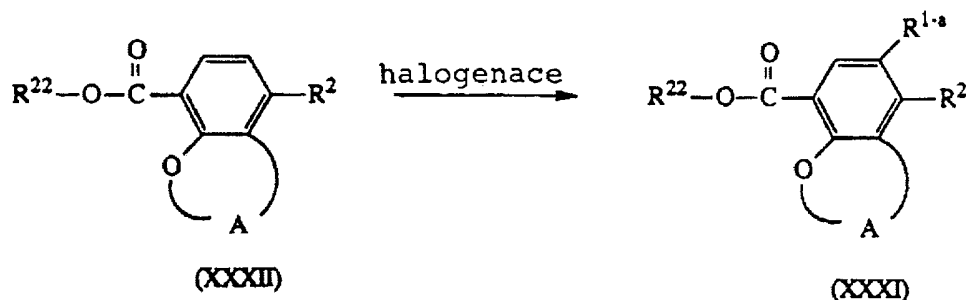
Požadované meziprodukty obecného vzorce XXV-a-1 je možno získat z derivátů alkoxybenzenu obecného vzorce XXX reakcí sloučenin obecného vzorce XXX s derivátem ethylenoxidu v rozpouštědle, které je inertní vůči reakci, jako je například ether, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan apod., v přítomnosti báze. Jako vhodné báze je například možno uvést alkyllithium, například methyllithium, n-butyllithium apod.

Meziprodukty obecného vzorce V je také možno připravit hydrolýzou esteru obecného vzorce XXXI za bazických nebo kyselých podmínek ve vhodném prostředí.

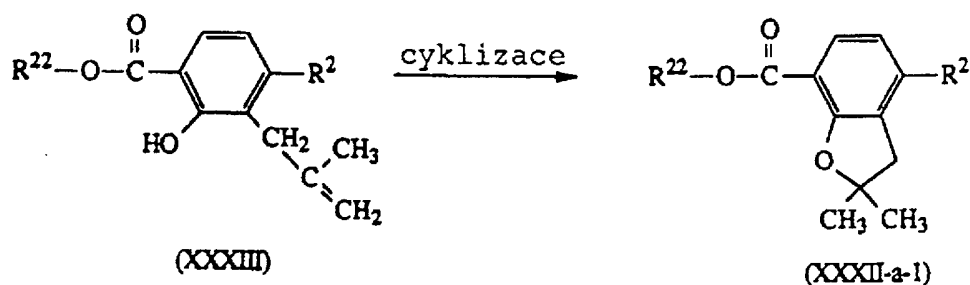


V obecném vzorci XXXI a v celém následujícím popisu a v následujících reakčních schématech představuje R^{22} alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.

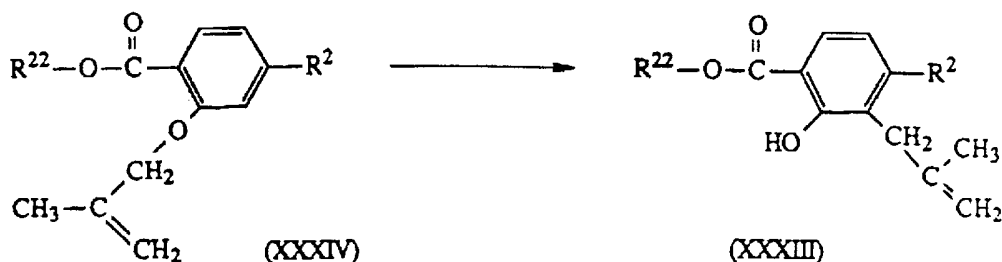
Shora uvedené estery obecného vzorce XXXI je možno získat halogenací meziproduktů obecného vzorce XXXII postupy popsány shora pro přípravu meziproduktů obecného vzorce XXXIII-a ze sloučenin obecného vzorce XXIV.



Meziprodukty obecného vzorce XXXII, v nichž A představuje skupinu vzorce $-C(CH_3)_2-CH_2-$, přičemž tyto meziprodukty jsou reprezentovány obecným vzorcem XXXII-a-1, je možno získat cyklizací fenylallylmeziprodktu obecného vzorce XXXIII v přítomnosti kyseliny, například kyseliny mravenčí, kyseliny octové, bromovodíku apod., nebo směsi těchto kyselin.

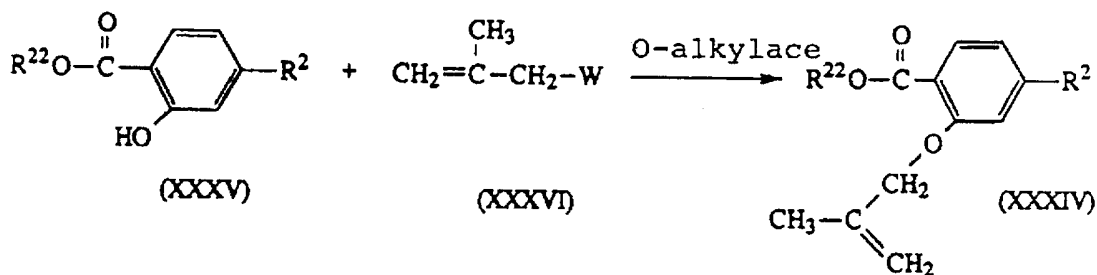


Shora uvedené fenylallyl meziprodukty obecného vzorce XXXIII je možno připravit Claisenovým přesmykem fenylallyletheru obecného vzorce XXXIV.



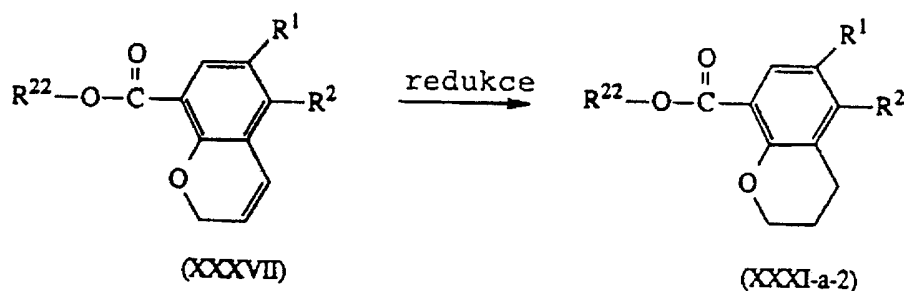
Tuto reakci je možno provádět v rozpouštědle, které je inertní vůči reakci, při poněkud zvýšené teplotě, zejména při teplotě zpětného toku reakční směsi. Jako vhodná rozpouštědla je například možno uvést aromatické uhlovodíky, například methylbenzen, fenybenzen apod., halogenované uhlovodíky například chlorbenzen apod., alkoholy, například cyklohexanol, apod. ethery, například 1,1'-oxybisethan, 1,1'-oxybisbenzen, apod., aminy, například N,N-dimethylanilin apod., dipolární aprotická rozpouštědla, například N,N-dimethylformamid, 1-methyl-2-pyrrolidon apod.

Fenylallylether obecného vzorce XXXIV je možno připravit O-alkylační reakcí z fenolového meziprojektu obecného vzorce XXXV působením alkylačního činidla obecného vzorce XXXVI obecně známými O-alkylačními postupy.



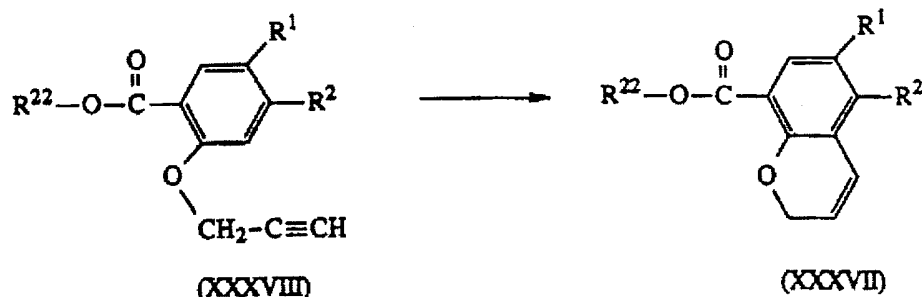
V obecném vzorci XXXVI je symbol W definován stejným způsobem jako ve shora uvedeném meziprojektu obecného vzorce III. O-alkylační reakce se může účelně provádět tak, že se reakční složky smísí, popřípadě v rozpouštědle, které je inertní vůči reakci, jako například vodě, aromatickém uhlovodíku, například benzenu apod., alkanolu s 1 až 6 atomy uhlíku, například ethanolu apod., ketonu, například 2-propanonu apod., etheru, například tetrahydrofuranu apod., nebo dipolárním aprotickým rozpouštědle, například N,N-dimethylformamidu apod. Pro zachycování kyseliny, která se uvolnila v průběhu reakce je možno použít přísavku vhodné báze, jako je například uhličitán draselný, hydroxid sodný nebo natriumhydrid.

Meziprodukty obecného vzorce XXXI, kde A představuje skupinu vzorce $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, kde 1 nebo 2 atomy vodíku mohou být nahrazeny alkylskupinami s 1 až 6 atomy uhlíku, přičemž tyto meziprodukty jsou reprezentovány obecným vzorcem XXXI-a-2, je možno získat redukcí 2H-benzopyranu obecného vzorce XXXVII redukčními postupy popsány shora pro přípravu meziproduktů obecného vzorce XXVII.



V obecném vzorci XXXI-a-2 a v následujících vzorcích XXXVII a XXXVIII mohou být 1 nebo 2 atomy uhlíku pyranového zbytku nebo uhlíkatý řetězec nahrazen alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku.

Meziprodukty obecného vzorce XXXVII se mohou připravovat Claisenovým přesmykem fenyletheru obecného vzorce XXXVIII, po němž se provede cyklizace.



Tato reakce se může provádět reakčními postupy popsány v Elderfield, Heterocyclic Compounds, Sv. 2, str. 393 až 418. Přesmyk se přednostně provádí v rozpouštědle, které je inertní vůči reakci, při teplotě nad 100 °C. Jako vhodná rozpouštědla je například možno uvést uhlovodíky například fenylbenzen, difenylmethan, naftalen, dekahydronaftalen apod., halogenované uhlovodíky, například chlorbenzen apod., alkoholy, například cyklohexanol apod., ethery, například 1,1'-oxybisbenzen apod., nebo dipolární aprotická rozpouštědla, například N,N-dimethylacetamid, N,N-dimethylformamid apod.

Shora uvedené meziprodukty je také možné vzájemně převádět mezi sebou obecně známými postupy transformace funkčních skupin, které jsou popsány shora, v souvislosti se sloučeninami obecného vzorce I.

Meziprodukty obecného vzorce II a XVIII, kde R¹, R², R³, A a P 1 mají shora uvedený význam, jsou považovány za nové a jako takové představují také součást tohoto vynálezu.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou ve své struktuře obsahovat asymetrické atomy uhlíku. Absolutní konfigurace těchto center může být popsána stereochemickými deskriptory R a S. Pokud není uvedeno jinak, rozumí se pod chemickým názvem sloučeniny směs všech jejích možných stereochemicky izomerních forem, přičemž tato směs obsahuje všechny diastereomery a enantiomery základní molekulární struktury. Stereochemicky izomerní formy, jakož i jejich směsi, samozřejmě také spadají do rozsahu tohoto vynálezu.

Sloučeniny obecného vzorce I, obsahující alkenový zbytek, mohou být přítomny v E-nebo Z-formě, přičemž označení E a Z má význam uvedený v J. Org. Chem., 35, 2849-2968 (1970).

Stereochemicky izomerní formy meziproduktů popsanych v předchozích reakčních schématech a sloučenin obecného vzorce I je možno získat za použití postupů, které jsou v tomto oboru známe. Tak například, diastereoizomery je možno oddělovat fyzikálními separačními postupy, jako je destilace, selektivní krystalizace, chromatografické techniky, například protiproudová distribuce, kapalinová chromatografie apod. Čisté enantiomery je možno získávat dělením odpovídajících racemátů, například selektivní krystalizací jejich diastereomerních solí s opticky aktivními štěpícími činidly, chromatografií diastomerních derivátů, chromatografií racemátů na chirální stracionární fázi a podobnými technikami. Alternativně se mohou enantiomericky čisté formy získávat z enantiomericky čistých izomerních forem příslušných výchozích látek, za předpokladu, že následující reakce probíhají stereospecificky.

Sloučeniny obecného vzorce I a meziprodukty obecného vzorce II, jejich N-oxidové formy, farmaceuticky vhodné soli a možné stereoizomerní formy vykazují příznivé stimulační vlastnosti na gastrointestinální motilitu. Sloučeniny podle vynálezu vykazují zejména významný účinek na motilitu trakčnicku. Tato vlastnost je jasně dokumentována výsledky získanými zkouškou „kontrakcí ascedens trakčnicku“, která je popsána dále.

Stimulační účinek sloučenin obecného vzorce I a II na motilitu gastrointestinálního systému může být dále dokumentován například různými modelovými testy popsanými v The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 234, 775–783 (1985) a v Drug Development Research 8, 243–250 (1986). Zkoušky vyprazdňování tekuté potravy z žaludku krys (Gastric emptying of a liquid meal in rats), vyprazdňování akalorické potravy ze žaludku psa při vědomí, po podání lidamidinu (Gastric emptying of an acaloric meal in conscious dog after administration of lidamidine) a zkoušky amplifikace kontrakcí způsobených transdermální stimulací ilea morčete (Amplification of contractions induced by transdermal stimulation of Guinea pig ileum), které jsou popsány ve shora uvedených článcích, dále potvrzují, že reprezentativní počet těchto sloučenin také podstatně urychluje vyprazdňování žaludku.

Sloučeniny obecného vzorce I a II, jejich N-oxidové formy, farmaceuticky vhodné soli a možné stereoizomerní formy vykazují kromě toho zvláštní profil vazby receptorů. Některé skupiny sloučenin podle vynálezu, zejména ty, v nichž zbytek A není substituován alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku mají špatný 5HT₃ antagonistický účinek. Většina sloučenin podle vynálezu nevykazuje žádnou zvláště výraznou afinitu pro vazbu receptorů v případě serotonergického 5HT₁ a serotonergického 5HT₂ receptoru a mají jen malý nebo nemají vůbec žádný dopaminergický antagonistický účinek.

V důsledku užitečných vlastností povzbuzujících gastrointestinální motilitu, se mohou sloučeniny podle vynálezu zpracovávat na různé léčiva.

Při přípravě farmaceutických přípravků podle tohoto vynálezu se účinné množství sloučeniny ve formě báze nebo ve formě adiční soli (účinná složka) dokonale smísí s farmaceuticky vhodným nosičem, přičemž tento nosič může nabývat různých podob v závislosti na druhu přípravku a způsobu jeho podávání. Tyto farmaceutické přípravky mají účelně podobu jednotkových dávkovacích forem, zejména pro orální, rektální podávání nebo podávání ve formě parenterálních injekcí. Při přípravě přípravků pro orální podávání se může používat obvyklých farmaceutických médií, jako je například voda, glykoly, oleje, alkoholy apod., v případě kapalných přípravků pro orální podávání, jako jsou suspenze, sirupy, elixíry a roztoky; nebo pevné nosiče, jako jsou škroby, cukry, kaolin, mazadla, pojiva, desintegrační činidla apod., v případě prášků, pilulí, kapslí a tablet. S ohledem na snadnost podávání představují tablety a kapsle nejvýhodnější orální jednotkovou dávkovací formu. V tomto případě se samozřejmě používá pevných farmaceutických nosičů. V případě parenterálních přípravků bude nosič obvykle zahrnovat sterilní vodu, alespoň jako hlavní součást, přestože je možno přidávat i další přísady, například pro zvýšení rozpustnosti. Injekční roztoky je například možno připravovat za použití solného roztoku, roztoku glukózy, nebo směsi roztoku soli a roztoku glukózy, jako nosiče. Rovněž se mohou připravovat injekční suspenze, přičemž v těchto případech se používá vhodných kapalných nosičů suspenzních činidel apod. V případě přípravků vhodných pro perkutánní podávání, obsahuje nosič obvykle činidlo zvyšující penetraci a/nebo vhodné smáčecí činidlo, popřípadě ve směsi s malými množstvími jakýchkoliv jiných vhodných přísad, které nemají podstatný škodlivý účinek na pokožku. Tyto přísady mohou usnadňovat podávání na pokožku a/nebo mohou usnadňovat přípravu těchto přípravků. Přípravky tohoto typu je možno podávat různými způsoby, například jako transdermální náplasti, místní nánosy nebo jako mazání. Vzhledem k vyšší rozpustnosti ve vodě se pro výrobu vodných přípravků hodí spíše adiční soli sloučenin obecného vzorce I, než příslušné volné báze.

Shora uvedené farmaceutické přípravky se s výhodou zpracovávají na jednotkové dávkovací formy, které usnadňují podávání a umožňují dosáhnout rovnoměrného dávkování. Pod pojmem jednotková dávkovací forma se v tomto popisu a nárocích rozumí oddělení jednotka vhodná jako jednotka dávkování, která obsahuje vždy předem určené množství účinné přísady, které je vypočítáno tak, aby se s ním mohlo dosáhnout požadovaného terapeutického účinku. Kromě účinné přísady obsahuje jednotková dávkovací forma také farmaceutický nosič. Jako příklady jednotkových dávkovacích forem je možno uvést tablety (včetně rýhovaných a povlečených tablet), kapsle, pilule, prášky, oplatky, injekční roztoky a suspenze, čajové lžičky, polévkové lžíce apod., a jejich násobky.

Vzhledem ke své schopnosti stimulovat motilitu gastrointestinálního systému a zejména, vzhledem k jejich schopnosti stimulovat motilitu trakčníku, jsou sloučeniny podle vynálezu užitečné pro normalizaci a zlepšování gastrického a intestinálního vyprazdňování subjektů s narušenou motilitou, například se sníženou peristaltikou žaludku a/nebo tenkého a/nebo tlustého střeva.

Sloučenin podle vynálezu je možno používat k léčení teplokrevných zvířat, které trpí poruchami motility gastrointestinálního systému, jako je například gastroparese, flatulentní dyspepsie, nevředová dyspepsie, pseudoobstrukce a zejména zhoršený průchod tlustým střevem. Některé konkrétní sloučeniny podle vynálezu jsou také terapeuticky cenné při léčení poruch motility tenkého střeva a poruch gastroesofageální motility.

Odborníci v tomto oboru mohou snadno stanovit účinné množství sloučeniny podle vynálezu pro stimulaci motility, na základě zkušebních výsledků uvedených dále. Obvykle platí, že účinné množství leží v rozmezí od 0,001 do 10 mg/kg tělesné hmotnosti, s výhodou v rozmezí od 0,01 do 1 mg/kg tělesné hmotnosti.

Následující příklady slouží k bližšímu objasnění vynálezu. Příklady mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezují. Pokud není uvedeno jinak, rozumí se pod díly vždy díly hmotnostní.

Příklady provedení vynálezu

A. Příprava meziproduktů

Příklad 1

a) K roztoku 310 dílů methyl 4-(acetylamino)-2-hydroxybenzoátu ve 2820 dílech N,N-dimethylformamidu se po částech přidá 71 dílů disperze natriumhydridu v minerálním oleji, (50%), směs se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti a potom se k ní přidá jeden krystal jodidu draselného a 172 dílů 3-chlor-3-methyl-1-butinu, pod atmosférou dusíku. Vzniklá směs se po dobu 24 hodin míchá při 90 °C a potom se vlije do 10% vodného hydroxidu sodného. Produkt se extrahuje dichlormethanem, extrakt se vysuší, přefiltruje a odpaří. Zbytek se nejprve míchá v petroletheru a potom se rozpustí v dichlormethanu. Vzniklý roztok se promyje vodou, 10% hydroxidem sodným a vodou, vysuší se, přefiltruje a odpaří. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií (silikagel, dichlormethan). Z požadované frakce se odpaří eluční činidlo. Získají se dvě frakce, 41 dílů (10,1 %) methyl-4-(acetylamino)-2-(1,1-dimethyl-2-propinyloxy) benzoátu (meziprodukt 1).

b) Směs 36 dílů meziproduktu 1 a 188 dílů N,N-dimethylacetamidu se 24 hodin míchá při teplotě zpětného toku. Reakční směs se odpaří a zbytek se rozpustí v dichlormethanu. Roztok se promyje vodou, 5% hydroxidem sodným, vodou a potom se vysuší, přefiltruje a odpaří. Zbytek

se přečistí sloupcovou chromatografií (silikagel, dichlormethan/methanol 99 : 1). Ze získané frakce se odpaří eluční činidlo, přičemž se získá 23,7 dílu (66,2 %) methyl 5-(acetylamino)-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-8-karboxylátu (meziprodukt 2).

5 c) Směs 23,7 dílu meziproduktu 2 a 198 dílu methanolu se hydrogenuje přes noc za normálního tlaku, při teplotě místnosti, v přítomnosti dvou dílů palladia na uhlí (10 %), jako katalyzátoru. Po spotřebování vypočteného množství vodíku se katalyzátor odfiltruje a filtrát se odpaří. Získá se 21,2 dílu (88,9 %) methyl 5-(acetylamino)-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-8-karboxylátu (meziprodukt 3).

10 d) Směs 21,2 dílu meziproduktu 3, 10,3 dílu N-chlorsukcinimidu a 158 dílů acetonitrilu se po dobu dvou hodin míchá při teplotě zpětného toku. Reakční směs se odpaří a zbytek se rozpustí v dichlormethanu. Roztok se promyje vodou, vysuší, přefiltruje a odpaří. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií (silikagel, dichlormethan/methanol 99 : 1). Z požadované frakce se
15 odpaří eluční činidlo. Získá se 23 dílů (95,8 %) methyl-5-(acetylamino)-6-chlor-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-8-karboxylátu (meziprodukt 4).

e) Směs 20 dílů meziproduktu 4, 36 dílů hydroxidu draselného a 250 dílů vody se 16 hodin míchá při teplotě zpětného toku. Po ochlazení se rozpouštědlo dekantuje a zbytek se promyje dichlormethanem (2x). Vodná vrstva se okyselí 69,9 dílu chlorovodíku (koncentrovaného). Sraženina se odfiltruje, promyje vodou a za vakua vysuší při 70 °C. Získá se 13 dílů (79,4 %) 5-amino-6-chlor-3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-8-karboxylové kyseliny o teplotě
20 tání 165 °C (meziprodukt 5).

25
Příklad 2

a) Směs 58 dílů methyl 4-(acetylamino)-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-7-benzofurankarboxylátu, 123 dílů hydroxidu draselného a 1100 dílů vody se 3 hodiny míchá při teplotě zpětného toku. Po
30 ochlazení se reakční směs okyselí chlorovodíkem na pH 1. Sraženina se odfiltruje a za vakua vysuší při 80 °C. Získá se 36 dílů (79,0 %) 4-amino-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-7-benzofuran-karboxylové kyseliny (meziprodukt 6).

b) Směs 36 dílů meziproduktu 6, 66,2 dílů kyseliny sírové a 142 dílů methanolu se půl hodiny
35 míchá při teplotě zpětného toku. Po ochlazení se reakční směs zalkalizuje methanolem nasyceným amoniakem a potom se odpaří. Zbytek se rozdělí mezi dichlormethan a vodu. Organická vrstva se oddělí, promyje vodou, vysuší, přefiltruje a odpaří. Zbytek se nechá vykristalizovat z acetonitrilu při 0 °C. Produkt se odfiltruje a za vakua vysuší při 40 °C. Získá se 20 dílů (53,2 %) methyl 4-amino-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-7-benzofurankarboxylátu (mezi-
40 produkt 7).

c) Směs 15,3 dílu meziproduktu 7, 20,3 dílu 2-jodpropanu, 9,13 dílu N,N-diethylethanaminu a 72,1 dílu hexamethylfosfortriamidu se 28 hodin míchá při 130 °C. Po ochlazení se reakční
45 směs nalije do vody. Produkt se extrahuje dichlormethanem, extrakt se promyje vodou, vysuší, přefiltruje a odpaří. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií (silikagel, dichlor-methan/methanol 99 : 1). Z požadované frakce se odpaří eluční činidlo a zbytek se překrystaluje z 2,2'-oxybispropanu při 0 °C. Produkt se odfiltruje a vysuší za vakua při 40 °C. Získá se 10 dílů (54,2 %) methyl 2,3-dihydro-2,2 dimethyl-4-(1-methylethyl)amino/-7-benzofurankarboxylátu (meziprodukt 8).

50 d) Směs 9 dílů meziproduktu 8, 30,2 dílu hydroxidu sodného a 60 dílů vody se 1 hodinu míchá při teplotě zpětného toku. Po ochlazení se reakční směs okyselí koncentrovaným chlorovodíkem na pH 6. Sraženina se odfiltruje, promyje vodou a vakua vysuší při 60 °C. Získá se 7,2 dílu

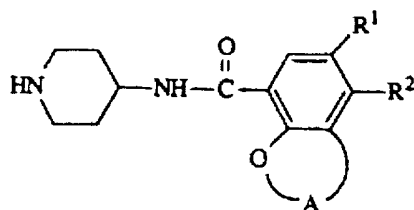
(76,0 %) 2,3-dihydro-2,2-dimethyl-4-/(1-methylethyl)amino/-7-benzofurankarboxylové kyseliny (meziprodukt 9).

5 Příklad 3

- a) K suspenzi 17,0 dílu 4-amino-5-chlor-2,3-dihydro-7-benzofurankarboxylové kyseliny (připravené způsobem popsaným v EP-A 0,389,037) ve 435 dílech trichlormethanu se postupně přidá 9,13 dílu N,N-diethylethanaminu a 8,68 dílu ethyl chlorformiátu, přičemž teplota se udržuje pod 5 °C. Směs se 2 hodiny míchá za chlazení ledem a potom se při teplotě nižší než 5 °C přidá k roztoku 14,5 dílu ethyl 4-amino-1-piperidinkarboxylátu ve 218 dílech trichlormethanu. V míchání se pokračuje přes noc při teplotě místnosti. Reakční směs se promyje 5% hydroxidem sodným (2x) a vodou (2x), potom se vysuší, přefiltruje a odpaří. Zbytek se trituruje se 2,2'-oxybispropanem (3x) a nechá se vykristalovat z acetonitrilu. Produkt se odfiltruje, promyje acetonitrilem a vysuší. Získá se 19,7 dílu (66,9 %) produktu. Další množství 1,2 dílu (4,1 %) se získá ze spojených 2,2'-oxybispropanových vrstev. Celkový výtěžek je 20,9 dílu (71 %) ethyl 4-/(4-amino-5-chlor-2,3-dihydro-7-benzofuranyl)karbonyl/amino/-1-piperidinkarboxylátu o teplotě tání 158,6 °C (meziprodukt 10).
- b) Roztok 18,4 dílu meziproduktu 10 a 28,0 dílu hydroxidu draselného ve 125 dílech 2-propanolu se 4 hodiny míchá při teplotě zpětného toku. Rozpouštědlo se odpaří a nahradí 100 díly vody. Směs se znovu odpaří, zbytek se míchá 15 minut ve 100 dílech vody při zahřívání na vodní lázni. Po ochlazení se pevná látka odfiltruje, promyje vodou, a rozpustí ve vroucím 2-propanolu. K roztoku se přidá 400 dílu vody. Produkt vykristaluje po ochlazení. Produkt se odfiltruje, promyje vodou a vysuší, přičemž se získá 12,35 dílu (83,5 %) 4-amino-5-chlor-2,3-dihydro-N-(4-piperidinyl)-7-benzofurankarboxamidu o teplotě tání 190,3 °C (meziprodukt 11).

Všechny meziprodukty uvedené v tabulce 1 se připraví podobným postupem.

Tabulka 1



mezipro- dukt č.	R ¹	R ²	-O-A-	fyzikální data t. tání
11	Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₂ -	190,3°C
12	Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₃ -	158,5°C
13	Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	137,5°C
14	Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -(CH ₂) ₂ -	170,8°C
15	Cl	H	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	173,6°C
16	Cl	H	-O-(CH ₂) ₂ -	-
17	Cl	H	-O-C(CH ₃) ₂ -(CH ₂) ₂ -	126,3°C
18	H	NH-CH(CH ₃) ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	-

5

Příklad 4

K ledovou lázní ochlazené směsi 20 dílů (-)-(R)-tetrahydro-2-furanmethanolu a 39,2 dílu pyridinu se za míchání přikape 24,7 dílu methansulfonylchloridu. V míchání při teplotě místnosti se pokračuje 16 hodin. K reakční směsi se přidá dichlormethan, výsledná směs se promyje 1N chlorovodíkem, vysuší, přefiltruje a odpaří. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií (silikagel, dichlormethan/methanol 99,5 : 0,5). Z požadované frakce se odpaří eluční činidlo a získá se 26,7 dílu (75,6 %) (-)-(R)-tetrahydro-2-furanmethanol methansulfonátu (ester); $[\alpha]_D^{20} = -15,78^\circ$ (koncentrace = 1 % v dichlormethanu) (meziprodukt 19).

15

Podobným způsobem se také připraví:

(+)-(S)-tetrahydro-2-furanmethanol methansulfonát (ester); $[\alpha]_D^{20} = +16,17^\circ$ (koncentrace = 1 % v dichlormethanu) (meziprodukt 20).

20

Příklad 5

K roztoku 10 dílů 3-(cyklohexoxy)-1-propanolu ve 160 dílech dichlormethanu se přidá 11,2 dílu N,N-diethylethanaminu a pak se přikape 8,14 dílu methansulfonylchloridu. Výsledná směs se 9 hodin míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se promyje vodným roztokem uhličitanu sodného a vodou, vysuší se, přefiltruje a odpaří. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií (silikagel, dichlormethan/methanol 99 : 1). Z požadované frakce se odpaří eluční činidlo a zbytek se znovu odpaří s methylbenzenem. Produkt se odfiltruje a vysuší. Získá se 8,6 dílu (57,8 %) 3-(cyklohexoxy)-1-propanol methansulfonátu (ester) (meziprodukt 21).

30

Příklad 6

5 Roztok 5,5 dílu 3,3-bis(4-fluorfenyl)-1-propanolu a 2,92 dílu thionylchloridu ve 39,9 dílu dichlormethanu se 4 hodiny míchá při 60 °C. Reakční směs se odpaří a potom se společně odpaří s methylbenzenem. Zbytek se rozpustí v ethylacetátu a roztok se promyje vodným roztokem uhlíčitanu sodného, vodou, a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se, přefiltruje a odpaří. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií (silikagel, diethylether/n-hexan 2 : 98).
 10 Z požadované frakce se odpaří eluční činidlo a získá se 4,5 dílu (76,7 %) 1-/3-chlor-1-(4-fluorfenyl) propyl-/4-fluorbenzenu (meziprodukt 22).

B. Příprava konečných sloučenin

15 Příklad 7

Roztok 2,96 dílu meziproduktu 11, 3,2 dílu uhlíčitanu sodného a 160 dílů 4-methyl-2-pentanonu se míchá 0,5 hodiny při teplotě zpětného toku za použití oddělovače vody. Přidá se 3,6 dílu tetrahydro-2-furanmethanol methansulfonátu (ester) a v míchání při teplotě zpětného
 20 toku se pokračuje po dobu 48 hodin. Reakční směs se vyjme do dichlormethanu, roztok se promyje vodou, vysuší, přefiltruje a odpaří. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií (silikagel, dichlormethan/methanol 95 : 5). Z požadované frakce se odpaří eluční činidlo a zbytek se nechá vykristalizovat z acetonitrilu. Produkt se odfiltruje a vysuší, přičemž se získá 1,63 dílu (42,9 %) 4-amino-5-chlor-2,3-dihydro-N-/1-/(tetrahydro-2-furanyl)methyl-/4-piperidiny-/7-benzofurankarboxamidu o teplotě tání 175,4 °C (sloučenina 3).
 25

Příklad 8

30 Směs 3,09 dílu meziproduktu 12, 3,18 dílu uhlíčitanu sodného a 160 dílů 4-metyl-2-pentanonu se míchá při teplotě zpětného toku za použití oddělovače vody. Přidá se 2,74 dílu 6-(2-chlorethyl)-7-methyl-5H-thiazolo/3,2-a/pyrimidin-5-onu a 0,1 dílu jodidu draselného a v míchání při teplotě zpětného toku se pokračuje 36 hodin. Reakční směs se odpaří a zbytek se rozdělí mezi trichlormethan a vodu. Organická vrstva se oddělí, promyje vodou, vysuší,
 35 přefiltruje a odpaří. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií (silikagel, dichlormethan/methanol 90 : 10). Z požadované frakce se odpaří eluční činidlo a zbytek se vaří v acetonitrilu. Po ochlazení se produkt odfiltruje a vysuší. Získá se 2,7 dílu (53,8 %) 5-amino-6-chlor-3,4-dihydro-N-/1-/2-(7-methyl-5-oxo-5H-thiazolo/3,2-a/pyrimidin-6-yl) ethyl-/4-piperidiny-/2H-1-benzopyran-8-karboxamidu o teplotě tání 211,8 °C (sloučenina 2).
 40

Příklad 9

45 Směs 21,7 dílu meziproduktu 12, 5,7 dílu chloracetonitrilu, 9,2 dílu N,N-diethylethanaminu a 430 dílu N,N-dimethylformamidu se míchá přes noc při teplotě 60 °C. Reakční směs se odpaří a ke zbytku se přidá vodný roztok uhlíčitanu sodného. Produkt se extrahuje dichlormethanem (3x), spojené extrakty se vysuší, přefiltrují a odpaří. Zbytek se suspenduje v acetonitrilu. První frakce produktu se odfiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií (silikagel, dichlormethan/methanol nasycený amoniakem 97 : 3). Z požadovaných frakcí se
 50 odpaří eluční činidlo a zbytek se míchá v acetonitrilu. Získá se druhá frakce produktu. Spojené frakce se za vakua vysuší, přičemž se získá 22,1 dílu (90,5 %) 5-amino-6-chlor-N-/1-(kyanomethyl)-4-piperidiny-/3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-8-karboxamidu o teplotě tání 194 °C (sloučenina 10).

Příklad 10

Směs 4,3 dílu 2-(3-chlorpropyl)-2-methyl-1,3-dioxolanu, 7,4 dílu meziproductu 13, 4,7 dílu N,N-diethylethanaminu, katalytické množství jodidu draselného a 106 dílu N,N-dimethylformamidu se 17 hodin míchá při 70 °C. Reakční směs se odpaří a ke zbytku se přidá vodný roztok uhličitanu sodného. Produkt se extrahuje dichlormethanem a extrakt se vysuší, přefiltruje a odpaří. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií (silikagel, methylenchlorid/methanol nasycený amoniakem 97 : 3). Z požadované frakce se odpaří eluční činidlo a zbytek se trituruje ve 2,2'-oxybispropanu. Produkt se odfiltruje a vysuší, přičemž se získá 2,1 dílu (20,2 %) 4-amino-5-chlor-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-N/1-/3-(2-methyl-1,3-dioxolan-2-yl) propyl-/4-piperidinyl-/7-benzofurankarboxamidu o teplotě tání 136,5 °C (sloučenina 8).

Příklad 11

Směs 6 dílů meziproductu 14, 1,13 dílů 2-propennitrilu a 78 dílů 2-propanolu se 4 hodiny míchá při teplotě zpětného toku. Reakční směs se odpaří a zbytek se suspenduje ve 2,2'-oxybispropanu. Sraženina se odfiltruje a za vakua vysuší při 60 °C. Získá se 6,8 dílů (96,6 %) 5-amino-6-chlor-N-/1-(2-kyanoethyl)-4-piperidinyl-/3,4-dihydro-2,2-dimethyl-2H-1-benzopyran-8-karboxamidu (sloučenina 25).

Příklad 12

Směs 22 dílů sloučeniny 10 ve 356 dílech tetrahydrofuranu a 79 dílech methanolu se redukuje za normálního tlaku a při teplotě místnosti se 6 díly Raneyova niklu. Po skončení reakce se katalyzátor odfiltruje a filtrát se odpaří. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií (silikagel, dichlormethan/methanol nasycený amoniakem 93 : 7). Z požadované frakce se odpaří eluční činidlo, zbytek se trituruje v 2,2'-oxybispropanu a míchá v malém množství acetonitrilu. Produkt se odfiltruje a vysuší, přičemž se získá 14 dílů (63,0 %) 5-amino-N-/1-(2-aminoethyl)-4-piperidinyl-6-chlor-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-8-karboxamidu o teplotě tání 130 °C (sloučenina 11).

Příklad 13

Směs v 16,7 dílů sloučeniny 55, 19 dílů hydroxidu draselného a 92 dílů 2-propanolu se 3 hodiny míchá při teplotě zpětného toku. Reakční směs se odpaří a zbytek se společně odpařuje s vodou (2x) a potom se rozdělí mezi dichlormethan, methanol a vodu. Vodná vrstva se oddělí a reextrahuje dichlormethanem. Spojené organické vrstvy se vysuší, přefiltrují a odpaří. Zbytek se vykrystaluje z vody. Produkt se odfiltruje a vysuší, přičemž se získá 8,3 dílu (65,1 %) N-/-(3-aminoethyl)-4-piperidinyl-/5-chlor-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-7-benzofurankarboxamid hemihydrátu o teplotě tání 123,1 °C (sloučenina 71).

Příklad 14

K ledem ochlazené směsi 2,3 dílu sloučeniny 11 a 74 dílu trichlormethanu se přidá 0,86 dílu N,N-diethylethanaminu a přikape se roztok 0,77 dílu ethylchlorformiátu ve 40 dílech trichlormethanu, přičemž teplota se udržuje na hodnotě nižší než 10 °C. Směs se míchá 0,5 hodiny při teplotě místnosti, promyje se vodou, vysuší, přefiltruje a odpaří. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií (silikagel, dichlormethan/methanol nasycený amoniakem 95 : 5).

Z požadované frakce se odpaří eluční činidlo a zbytek se překrystaluje z acetonitrilu. Produkt se odfiltruje a vysuší, přičemž se získá 1,4 dílu (50,7 %) ethyl /2-/4-/(5-amino-6-chlor-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-8-yl)karbonyl/amino/-1-piperidiny/-ethyl/karbamátu o teplotě tání 160,3 °C (sloučenina 16).

5

Příklad 15

Směs 3,67 dílu sloučeniny 14, 1,85 dílu 2-chlor-1H-benzimidazolu, 4,7 dílu N,N-dimethyl-acetamidu, katalytického množství jodidu draselného a 2,10 dílu uhličitanu sodného se 3 hodiny míchá při 120 °C. Po ochlazení se reakční směs zředí vodou. Produkt se extrahuje dichlormethanem (2x) a spojené extrakty se promyjí vodou, vysuší, přefiltrují a odpaří. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií (silikagel, dichlormethan/methanol nasycený amoniakem 95 : 5). Z požadované frakce se odpaří eluční činidlo a zbytek se převede na ethandioátovou sůl (1 : 2) v ethanolu. Produkt se odfiltruje a vysuší, přičemž se získá 0,56 dílu (8,3 %) 4-amino-N-/1-/2-(1H-benzimidazol-2-ylamino)ethyl/-4-piperidiny/-5-chlor-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-7-benzofurankarboxamid ethandioátu (1 : 2) hemihydrátu o teplotě tání 211,7 °C (sloučenina 70).

20

Příklad 16

Směs 3,1 dílu 2-chlor-3-methylpyrazinu, 4,4 dílu sloučeniny 14 a 0,79 dílu oxidu vápenatého se 24 hodin míchá při 120 °C. Po ochlazení se reakční směs rozdělí mezi dichlormethan a zředěný amoniak. Vodná vrstva se oddělí a reextrahuje dichlormethanem. Spojené organické vrstvy se vysuší, přefiltrují a odpaří. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií (silikagel, dichlormethan/methanol nasycený amoniakem 99 : 2). Z požadované frakce se odpaří eluční činidlo a zbytek se trituruje ve 2,2'-oxybispropanu. Produkt se odfiltruje a vysuší, přičemž se získá 3,3 dílu (59,9 %) 4-amino-5-chlor-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-N-/1-/2-(3-methyl-2-pyrazinyl) amino/ethyl/-4-piperidiny/-7-benzofurankarboxamidu o teplotě tání 163,2 °C (sloučenina 15).

30

Příklad 17

35

Roztokem 3,5 dílu meziprojektu 11 v 19,8 dílu ethanolu a 25 dílech vody se 1 hodinu při teplotě místnosti probublává oxiran. Reakční směs se odpaří a zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií (silikagel, dichlormethan/methanol nasycený amoniakem 95 : 5). Z požadované frakce se odpaří eluční činidlo a zbytek se překrystaluje z acetonitrilu. Produkt se odfiltruje a vysuší za vakua při 70 °C, přičemž se získá 1,64 dílu (40,2 %) 4-amino-5-chlor-2,3-dihydro-N-/1-(2-hydroxyethyl)-4-piperidiny/-7-benzofurankarboxamidu o teplotě tání 185,7 °C (sloučenina 49).

40

Příklad 18

45

Ke směsi 12,2 dílu sloučeniny 8 a 83 dílu vody se přidá 1,53 dílu kyseliny sírové. Směs se 4,5 hodiny míchá při teplotě místnosti a potom se vlije do směsi zředěného amoniaku a ledu. Produkt se extrahuje dichlormethanem a extrakt se vysuší, přefiltruje a odpaří. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií (silikagel, dichlormethan/methanol nasycený amoniakem 97 : 3). Z požadované frakce se odpaří eluční činidlo a zbytek se trituruje ve 2,2'-oxybispropanu. Produkt se odfiltruje a vysuší, přičemž se získá 2,3 dílu (40,3 %) 4-amino-5-chlor-2,3-

50

dihydro-2,2-dimethyl-N-/1-(4-oxopentyl)-4-piperidiny/-7-benzofurankarboxamidu o teplotě tání 119,2 °C (sloučenina 9).

5 Příklad 19

a) směs 7,6 dílu sloučeniny 3, 5 dílů octanu draselného a 158 dílů methanolu se hydrogenuje za normálního tlaku při 50 °C v přítomnosti 2 dílu 10% palladia na uhlí, jako katalyzátoru. Po spotřebování vypočteného množství vodíku se katalyzátor odfiltruje a filtrát se odpaří. Získá se 6,91 dílu (100 %) 4-amino-2,3-dihydro-N-/1-(tetrahydro-2-furanyl) methyl/-4-piperidiny/-7-benzofurankarboxamidu (sloučenina 75).

b) směs 8 dílů sloučeniny 75, 5 dílů 2-jodpropanu, 3,1 dílu N,N-diethylethanaminu a 25,8 dílu hexamethylfosfortriamidu se míchá 20 hodin při 130 °C. Po ochlazení se reakční směs vlije do vody. Produkt se extrahuje dichlormethanem, extrakt se promyje vodou, vysuší, přefiltruje a odpaří. Zbytek se vyjme do 2,2'-oxybispropanu. Po přefiltrování se roztok odpaří a zbytek se vyjme do 2 propanolu. Přidá se 2,2'-oxybispropan, aby se povzbudila krystalizace. Sraženina se odfiltruje a rozpustí v dichlormethanu. Roztok se promyje vodou, vysuší, přefiltruje a odpaří. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií (silikagel, dichlormethan/methanol nasycený amoniakem 97 : 3). Z požadované frakce se odpaří eluční činidlo a zbytek se převede na ethandioátovou sůl (1 : 1). Produkt se odfiltruje a vysuší za vakua při 60 °C, čímž se získá 0,3 dílu (2,7 %), 2,3-dihydro-4-(1-methylethyl) amino-/N-/1-(tetrahydro-2-furanyl)methyl/-4-piperidiny/-7-benzofurankarboxamidethandioátu (1 : 1) o teplotě tání 211,7 °C (sloučenina 76).

25

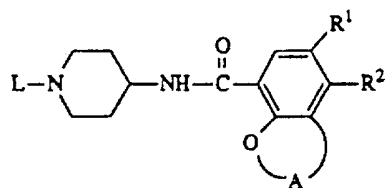
Příklad 20

Směs 5 dílů sloučeniny 63 a 230 ml 3 N chlorovodíku se 1 hodinu míchá při teplotě zpětného toku. Po ochlazení se reakční směs odpaří. Zbytek se rozmíchá v 5 dílech vody. Produkt se odfiltruje, promyje malým množstvím vody a za vakua vysuší při 70 °C. Získá se 1,7 dílu (31,5 %) 4-/(5-amino-6-chlor-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-8-yl) karbonyl/amino/-1-piperidinbutanové kyseliny ve formě monohydrochloridmonohydrátu o teplotě tání 204,5 °C (sloučenina 68).

35

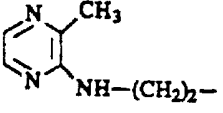
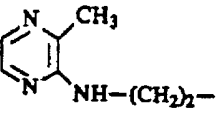
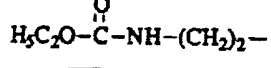
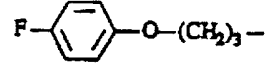
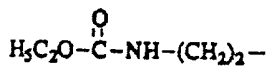
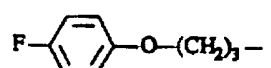
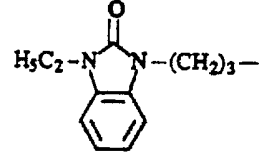
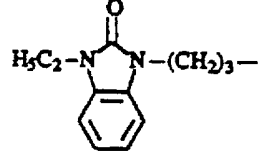
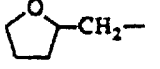
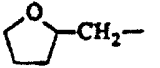
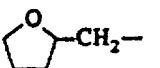
Všechny sloučeniny uvedené v následující tabulce 2 byly připraveny způsoby popsány v příkladech 7 až 20, jak je to uvedeno ve sloupci označeném př.č.

Tabulka 2

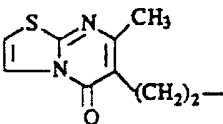
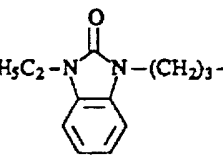
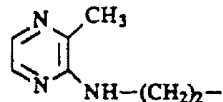
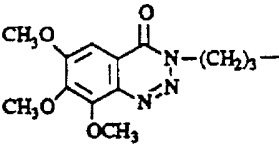
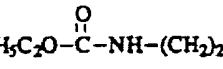


sl. č.	př. č.	L	R ¹	R ²	-O-A-	fyzikální data (teplota tání)
1	7		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₃ -	121,0°C
2	8		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₃ -	211,8°C
3	7		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₂ -	175,4°C
4	10		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₂ -	139,8°C
5	18		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₂ -	137,4°C
6	10		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₃ -	111,2°C
7	18		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₃ -	104,9°C / H ₂ O
8	10		Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	136,5°C
9	18		Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	119,2°C

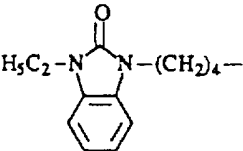
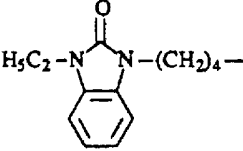
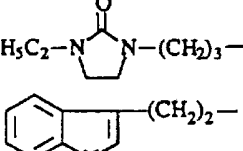
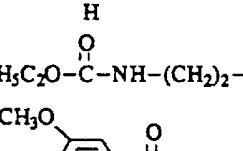
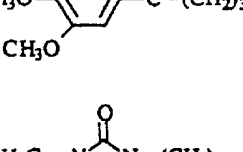
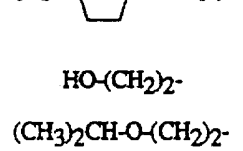
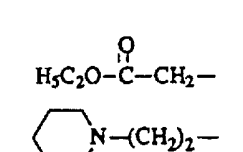
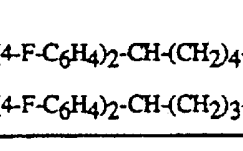
Tabulka 2 - pokračování

sl. č.	př. č.	L	R ¹	R ²	-O-A-	fyzikální data (teplota tání)
10	9	NC-CH ₂ -	Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₃ -	194°C
11	12	H ₂ N-(CH ₂) ₂ -	Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₃ -	130°C
12	16		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₃ -	178,8°C
13	9	NC-CH ₂ -	Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	110°C
14	12	H ₂ N-(CH ₂) ₂ -	Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	155°C
15	16		Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	163,2°C
16	14		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₃ -	160,3°C
17	10		Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	131,0°C
18	14		Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	209,9°C
19	10		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₃ -	143,1°C
20	7		Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	199,9°C
21	7		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₃ -	193,8°C / (COOH) ₂ 1/2 H ₂ O
22	7		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₂ -	190,2°C / (-)-(R) [α] _D ²⁰ 0,5%CH ₃ OH = -11,7°
23	7		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₂ -	191,6°C / (+)-(S) [α] _D ²⁰ 0,5%CH ₃ OH = +13,1°
24	7		Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -(CH ₂) ₂ -	175,7°C

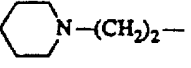
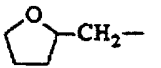
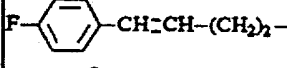
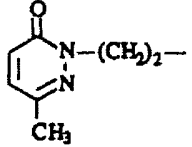
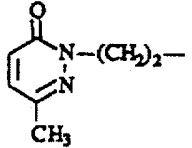
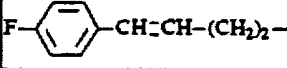
Tabulka 2 - pokračování

sl. č.	př. č.	L	R ¹	R ²	-O-A-	fyzikální data (teplota tání)
25	11	NC-(CH ₂) ₂ -	Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -(CH ₂) ₂ -	155°C
26	12	H ₂ N-(CH ₂) ₃ -	Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -(CH ₂) ₂ -	182,8°C
27	9	NC-CH ₂ -	Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₂ -	227,8°C
28	8		Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -(CH ₂) ₂ -	222°C
29	11	NC-(CH ₂) ₂ -	Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₂ -	203,5°C
30	7		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₂ -	149,8°C
31	12	H ₂ N-(CH ₂) ₂ -	Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₂ -	157,8°C
32	16		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₂ -	152,5°C / 1/2H ₂ O
33	9		Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	205,5°C
34	11	NC-(CH ₂) ₂ -	Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	-
35	12	H ₂ N-(CH ₂) ₃ -	Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	132,9°C / H ₂ O
36	10	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	Cl	H	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	195,0°C / HCl
37	10	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₃ -	Cl	H	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	133,3°C
38	14		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₂ -	166,1°C
39	9	NC-(CH ₂) ₃ -	Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	165,1°C
40	12	H ₂ N-(CH ₂) ₄ -	Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	150,7°C
41	12	H ₂ N-(CH ₂) ₃ -	Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₂ -	-

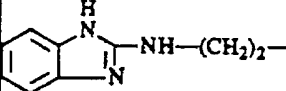
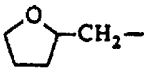
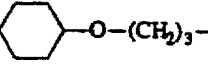
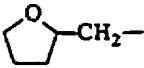
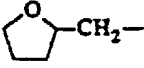
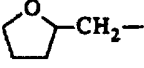
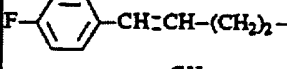
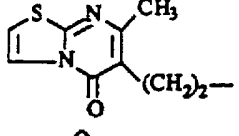
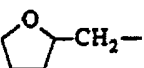
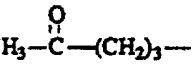
Tabulka 2 - pokračování

sl. č.	př. č.	L	R ¹	R ²	-O-A-	fyzikální data (teplota tání)
42	8		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₂ -	148,7°C
43	8		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₃ -	155,6°C / HCl 3/2H ₂ O
44	8		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₂ -	182,0°C
45	9		Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	209,0°C
46	10		Cl	H	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	229,0°C / HCl
47	9		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₂ -	202,1°C / (COOH) ₂
48	7		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₃ -	192,9°C / (COOH) ₂ H ₂ O
49	17	HO-(CH ₂) ₂ -	Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₂ -	185,7°C
50	9	(CH ₃) ₂ CH-O-(CH ₂) ₂ -	Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₃ -	197,9°C / (COOH) ₂ 1/2H ₂ O
51	9		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₃ -	98,8°C
52	9		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₃ -	250,5°C / 2HCl 1/2H ₂ O
53	10	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₄ -	Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	169,1°C
54	10	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₃ -	Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	169,0°C

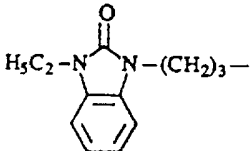
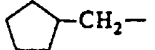
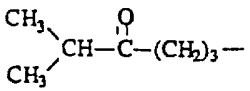
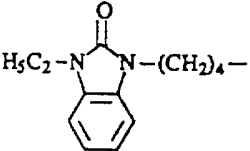
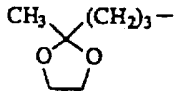
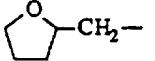
Tabulka 2 - pokračování

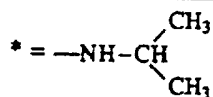
sl. č.	př. č.	L	R ¹	R ²	-O-A-	fyzikální data (teplota tání)
55	10	$\text{H}_3\text{C}_2\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_3-$	Cl	H	$-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$	156,5°C / HCl H ₂ O
56	10	$(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$	Cl	NH ₂	$-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$	237,2°C / HCl
57	10	 $\text{N}-(\text{CH}_2)_2-$	Cl	NH ₂	$-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$	193,0°C
58	9	$\text{H}_3\text{C}_2\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{CH}_2-$	Cl	NH ₂	$-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$	135,2°C
59	20	$\text{HO}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{CH}_2-$	Cl	NH ₂	$-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$	273,5°C / HCl 1/2H ₂ O
60	20	$\text{HO}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{CH}_2-$	Cl	NH ₂	$-\text{O}-(\text{CH}_2)_3-$	253,8°C / H ₂ O
61	7	 CH_2-	Cl	NH ₂	$-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$	147,6°C
62	10	$\text{H}_3\text{C}_2\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-(\text{CH}_2)_3-$	Cl	NH ₂	$-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$	220,7°C / HCl
63	10	$\text{H}_3\text{C}_2\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-(\text{CH}_2)_3-$	Cl	NH ₂	$-\text{O}-(\text{CH}_2)_3-$	186,4°C / (COOH) ₂
64	9	 $\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_2-$	Cl	NH ₂	$-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$	128,1°C / (E)
65	8	 $\text{N}-(\text{CH}_2)_2-$	Cl	NH ₂	$-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$	181,1°C
66	8	 $\text{N}-(\text{CH}_2)_2-$	Cl	NH ₂	$-\text{O}-(\text{CH}_2)_3-$	90,3°C
67	20	$\text{HO}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-(\text{CH}_2)_3-$	Cl	NH ₂	$-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$	260,3°C / HCl 1/2H ₂ O
68	20	$\text{HO}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-(\text{CH}_2)_3-$	Cl	NH ₂	$-\text{O}-(\text{CH}_2)_3-$	204,5°C / HCl H ₂ O
69	10	 $\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_2-$	Cl	H	$-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$	208,9°C / HCl 3/2H ₂ O

Tabulka 2 - pokračování

sl. č.	př. č.	L	R ¹	R ²	-O-A-	fyzikální data (teplota tání)
70	15		Cl	NH ₂	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	211,7°C / 2(COOH) ₂ 1/2H ₂ O
71	13	H ₂ N-(CH ₂) ₃ -	Cl	H	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	123,1°C / 1/2H ₂ O
72	7		Cl	H	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	217,0°C / HCl 1/2H ₂ O
73	7		Cl	H	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	154,5°C / HCl H ₂ O
74	7		Cl	H	-O-(CH ₂) ₂ -	115°C
75	19a		H	NH ₂	-O-(CH ₂) ₂ -	-
76	19b		H	*	-O-(CH ₂) ₂ -	211,7°C / (COOH) ₂
77	9		Cl	H	-O-(CH ₂) ₂ -	134,8°C / (E)
78	8		Cl	H	-O-C(CH ₃) ₂ -(CH ₂) ₂ -	97,7°C
79	10	H ₃ C ₂ O-C(=O)-NH-(CH ₂) ₃ -	Cl	H	-O-C(CH ₃) ₂ -(CH ₂) ₂ -	122,6°C
80	13	H ₂ N-(CH ₂) ₃ -	Cl	H	-O-C(CH ₃) ₂ -(CH ₂) ₂ -	128,6°C
81	7		Cl	H	-O-C(CH ₃) ₂ -(CH ₂) ₂ -	119,0°C
82	10	(CH ₃) ₂ CH-O-(CH ₂) ₃ -	Cl	H	-O-C(CH ₃) ₂ -(CH ₂) ₂ -	215,4°C / HCl
83	9	NC-CH ₂ -	H	*	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	-
84	12	H ₂ N-(CH ₂) ₂ -	H	*	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	-
85	10		Cl	H	-O-C(CH ₃) ₂ -(CH ₂) ₂ -	208,5°C / HCl
86	13	H ₂ N-(CH ₂) ₂ -	Cl	H	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	2 HCl
87	9	4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃ -	Cl	H	-O-(CH ₂) ₂ -	134,0°C
88	10	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ CH-(CH ₂) ₂ -	Cl	H	-O-C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	193,4°C / HCl

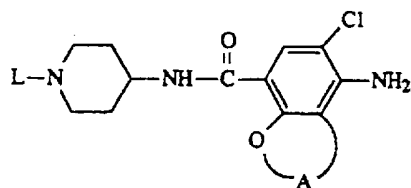
Tabulka 2 - pokračování

sl. č.	př. č.	L	R ¹	R ²	-O-A-	fyzikální data (teplota tání)
89	7		Cl	H	-O-(CH ₂) ₂ -	141,5°C
90	7		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₃ -	131,8°C
91	17	HO-(CH ₂) ₂ -	Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₃ -	126,0°C
92	10		Cl	H	-O-(CH ₂) ₂ -	104,5°C
93	7		Cl	H	-O-(CH ₂) ₂ -	112,8°C
94	9	NC-CH ₂ -	Cl	H	-O-(CH ₂) ₂ -	208,6°C
95	8		Cl	H	-O-(CH ₂) ₂ -	117,0°C
96	18	CH ₃ -C(=O)-(CH ₂) ₃ -	Cl	H	-O-(CH ₂) ₂ -	89,1°C
97	7		Cl	NH ₂	-O-(CH ₂) ₃ -	126,5°C / (-)-(R) [α] _D ²⁰ 1%CH ₃ OH = -11,8°



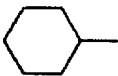
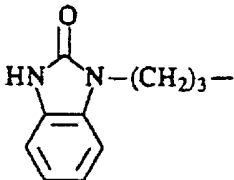
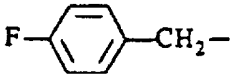
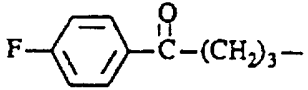
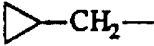
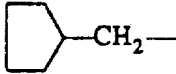
- 5 Sloučeniny uvedené v následující tabulce 3 se připraví podobnými postupy jako sloučeniny v předcházejících příkladech (7-20).

Tabulka 3



sl.č.	L	-O-A-
98		-O-(CH ₂) ₃ -
99		-O-(CH ₂) ₃ -
100		-O-(CH ₂) ₃ -
101		-O-(CH ₂) ₃ -
102		-O-(CH ₂) ₃ -
103		-O-(CH ₂) ₃ -
104		-O-(CH ₂) ₃ -
105		-O-(CH ₂) ₃ -
106		-O-(CH ₂) ₃ -
107	CH ₃ O-(CH ₂) ₃ -	-O-(CH ₂) ₃ -
108		-O-(CH ₂) ₃ -
109	(CH ₃) ₂ CH-NH-(CH ₂) ₂ -	-O-(CH ₂) ₃ -
110	(CH ₃) ₂ CH-NH-(CH ₂) ₄ -	-O-(CH ₂) ₃ -
111		-O-(CH ₂) ₃ -

Tabulka 3 - pokračování

sl.č.	L	-O-A-
112	$\text{H}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$	$-\text{O}-(\text{CH}_2)_3-$
113	$\text{H}_5\text{C}_2\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_4-$	$-\text{O}-(\text{CH}_2)_3-$
114	$\text{H}_5\text{C}_2\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_2-$	$-\text{O}-(\text{CH}_2)_3-$
115		$-\text{O}-(\text{CH}_2)_3-$
116	$\text{HO}-(\text{CH}_2)_2-\text{O}-(\text{CH}_2)_2-$	$-\text{O}-(\text{CH}_2)_3-$
117		$-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$
118		$-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$
119		$-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$
120	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-$	$-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$
121		$-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$
122		$-\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}_2-$

5 C. Farmakologické příklady

Užitečné vlastnosti sloučenin podle předloženého vynálezu při stimulaci gastrointestinální motility a zejména jejich schopnost povzbuzovat kontraktilitu trakčníku je možno demonstrovat následujícím testem.

10

Příklad 21

Indukované kontrakce ascendens trakčníku

15

Pokus se provádí podle postupu popsaného v The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 234, 776–783 (1985). Segmenty trakčníku 4,5 cm dlouhé se vertikálně suspendují s preloadem 2 g ve 100 ml De Jalonova roztoku /KCl 5,6 m M; $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 0,54 m M; NaHCO_3

5,9 m M; NaCl 154,1 m M; glukóza 2,8 m M/ při 37,5 °C a zaplyní se směsí 95 % kyslíku a 5 % oxidu uhličitého. Kontrakce se měří izotonicky pomocí zařízení HP 7 DCDT-1000, JSID Displacement Transducer Control Unit.

- 5 Po stabilizačním období asi 20 minut se v intervalu 15 minut podá $3,4 \times 10^{-6}$ M methacholinu. Když se osáhne reprodukovatelných kontrakcí podá se do lázně zkoušená sloučenina. Účinek sloučeniny se sleduje po dobu 10 minut a vyjádří se vzhledem k maximálním koncentracím indukovaným $3,4 \times 10^{-6}$ M metacholinu. Procentický účinek pro reprezentativní počet sloučenin obecného vzorce I je uveden v následující tabulce 4.

10

Tabulka 4

sl.č.	dávka $3 \cdot 10^{-6}$ M	dávka $3 \cdot 10^{-7}$ M
2	—	28
3	52	20
16	—	30
17	—	30
19	—	35
20	—	41
22	46	29
23	48	26
30	—	36
65	—	27
81	—	27

15 D. Příklady přípravků

Následující přípravky jsou uvedeny jako typické příklady farmaceutických přípravků v jednotkové dávkovací formě, které jsou vhodné pro systemické nebo topikální podávání teplokrevným zvířatům.

20

Pod pojmem účinná složka se v těchto příkladech rozumí sloučenina obecného vzorce I, její farmaceuticky vhodná adiční sůl s kyselinou, nebo stereochemicky izomerní forma.

25 Příklad 22

Orální roztok

- 30 9 g methyl 4-hydroxybenzoátu a 1 g propyl 4-hydroxybenzoátu se rozpustí ve 4 l vroucí přečištěné vody. Ve 3 l tohoto roztoku se rozpustí nejprve 10 g 2,3-dihydroxybutandiové kyseliny a potom 20 g účinné složky. Vzniklý roztok se smíchá se zbývajícím částí prvního roztoku a ke směsi se přidá 12 l 1,2,3-propantriolu a 3 l 70% roztoku sorbitolu. V 0,5 l vody se rozpustí 40 g sodné soli sacharinu a k roztoku se přidá 2 ml malinové a 2 ml rybízové esence. Výsledný roztok se smíchá s prvním roztokem a přidá se voda do objemu 20 litrů. Získá se orální roztok
- 35 obsahující 5 mg účinné složky v čajové lžičce (5 ml). Výsledný roztok se naplní do vhodných nádob.

Příklad 23

Kapsle

- 5 20 g účinné složky, 6 g natriumlaurylsulfátu, 56 g škrobu, 56 g laktózy, 0,8 g koloidního oxidu křemičitého a 1,2 g stearanu hořečnatého se spolu intenzivně promíchá. Výslednou směsí se naplní 1000 vhodných kapslí z tvrdené želatiny, z nichž každá obsahuje 20 mg účinné složky.

10 Příklad 24

Povlečené tablety

Příprava jader tablet

15

Směs 100 g účinné složky, 570 g laktózy a 200 g škrobu se spolu dobře promísí a potom zvlhčí roztokem 5 g natriumdodecylsulfátu a 10 g polyvinylpyrrolidonu (Kollidon – K 90^(R)) v asi 200 ml vody. Navlhčená prášková směs se prosije, vysuší a znovu prosije. Potom se přidá 100 g mikrokrytalické celulózy Avicel^(R) a 15 g hydrogenovaného rostlinného oleje (Sterotex^(R)).
 20 Výsledná směs se dobře promísí a lisováním zpracuje na tablety. Získá se 10 000 tablet, z nichž každá obsahuje 10 mg účinné složky.

Povlékání

25

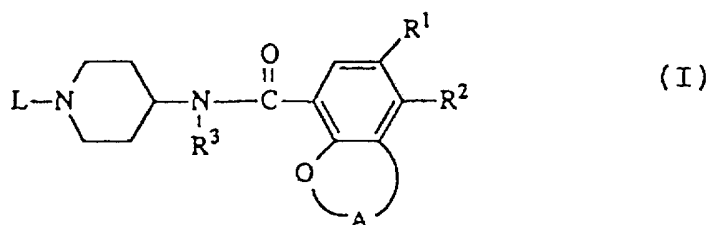
K roztoku 10 g methylcelulózy (Methocel 60 HG^(R)) v 75 ml denaturovaného ethanolu se přidá roztok 5 g ethylcelulózy (Ethocel 22 cps^(R)) ve 150 ml dichlormethanu. Potom se přidá 75 ml dichlormethanu a 2,5 ml 1,2,3–propantriolu. Roztaví se 10 g polyethylenglykolu a tavenina se rozpustí v 75 ml dichlormethanu. Druhý roztok se přidá k prvnímu a potom se ke směsi přidá 2,5 g oktadekanoátu hořečnatého, 5 g polyvinylpyrrolidonu a 30 ml koncentrované barvivové
 30 suspenze (Opaspray K–1–2109^(R)) a výsledná směs se homogenizuje. Jádra tablet se v povlékacím zařízení povlečou vzniklou směsí.

35

PATENTOVÉ NÁROKY

40

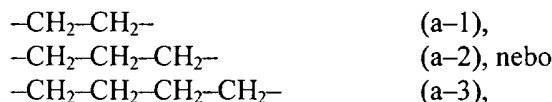
1. N–(4–Piperidyl)(dihydrobenzofuran nebo dihydro–2H–benzopyran)karboxamidové deriváty obecného vzorce I



kde

45

A představuje zbytek vzorce



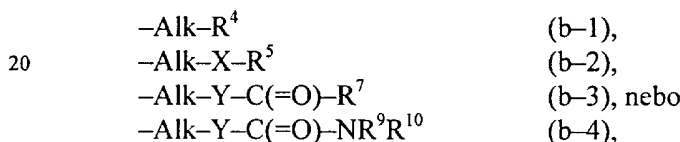
5 kde jeden nebo dva atomy vodíku ve zbytcích (a-1) až (a-3) mohou být nahrazeny alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku,

R^1 představuje vodík nebo halogen,

10 R^2 představuje vodík, aminoskupinu, mono- nebo dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v každé alkylskupině nebo alkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylu,

R^3 představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

15 L představuje cykloalkylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, cykloalkanonovou skupinu s 5 až 6 atomy uhlíku, alkenylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou arylskupinou, nebo L představuje zbytek obecného vzorce



25 kde Alk představuje vždy alkandiylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a

25 R^4 představuje vodík, kyanoskupinu, alkylsulfonylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, cykloalkylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, cykloalkanonovou skupinu s 5 až 6 atomy uhlíku, arylskou skupinu, diarylmethylskupinu nebo Het,

30 R^5 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku hydroxyalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, arylskupinu nebo Het,

X představuje kyslík, síru, skupinu SO_2 nebo skupinu vzorce NR^6 , kde R^6 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo arylskupinu,

35 R^7 představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, arylskupinu, arylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylskupině, diarylmethylskupinu, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo hydroxyskupinu,

40 Y představuje skupinu vzorce NR^8 nebo přímou vazbu, přičemž R^8 znamená vodík, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo arylskupinu,

R^9 a R^{10} představuje nezávisle vždy atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, arylskupinu nebo aralkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku, nebo R^9 a R^{10} , společně s atomem dusíku, k němuž jsou připojeny, představují pyrrolidinový nebo piperidyllový kruh, které oba jsou popřípadě substituovány alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, aminoskupinou nebo mono- nebo dialkylaminoskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku v každém alkylu nebo R^9 a R^{10} , spolu s atomem dusíku, k němuž jsou připojeny, tvoří piperazinylový nebo 4-morfolinylový zbytek, které oba jsou popřípadě substituovány alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku;

arylovým zbytkem je vždy nesubstituovaný fenyl nebo fenyl substituovaný 1, 2 nebo 3 substituenty, které jsou nezávisle zvoleny ze souboru zahrnujícího halogeny, hydroxy, alkyl s 1 až

6 atomů uhlíku, alkoxy s 1 až 6 atomy uhlíku, aminosulfonyl, alkylkarbonyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkyly, nitro, trifluormethyl, amino nebo aminokarbonyl a

zbytkem Het je vždy pěti- nebo šestičlenný heterocyklický kruh obsahující 1, 2, 3 nebo 4 heteroatomy zvolené ze souboru zahrnujícího atomy kyslíku, síry a dusíku, za toho předpokladu, že nejsou přítomny více než dva atomy kyslíku a/nebo síry, přičemž pěti- nebo šestičlenný kruh je popřípadě kondenzován s pěti- nebo šestičlenným karbocyklickým nebo heterocyklickým kruhem, který také obsahuje 1, 2, 3 nebo 4 heteroatomy zvolené ze souboru zahrnujícího atomy kyslíku, síry a dusíku s tou podmínkou, že tento kruh neobsahuje více než 2 atomy kyslíku a/nebo síry, a že celkový počet heteroatomů v bicyklickém kruhovém systému je nižší než 6; pokud Het představuje monocyklický kruhový systém, může být popřípadě substituován až 4 substituenty, pokud Het představuje bicyklický kruhový systém, může být popřípadě substituován až 6 substituenty; přičemž tyto substituenty jsou zvoleny ze souboru zahrnujícího halogeny, hydroxy, kyano, trifluormethyl, alkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, aralkyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkyly, aryl, alkoxy s 1 až 6 atomy uhlíku, alkoxyalkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, jak v alkoxylovém, tak v alkylovém zbytku, hydroxyalkyl s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylthio s 1 až 6 atomy uhlíku, merkpto, nitro, amino, mono- a dialkylamino s 1 až 6 atomy uhlíku v každém alkyly, aralkylamino s 1 až 6 atomy uhlíku v alkyly, aminokarbonyl, mono- a dialkylaminokarbonyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkyly, alkoxykarbonyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkyly, aralkyloxykarbonyl s 1 až 6 atomy uhlíku v alkyly, dvojmocný zbytek =O a =S; s tou podmínkou, že když R⁵ znamená Het, je zbytek Het připojen k X na atomu uhlíku;

a jejich N-oxidové formy, soli a stereochemické izomerní formy.

25

2. Karboxamidové deriváty podle nároku 1, vzorce I, kde R¹ představuje atom vodíku nebo halogen, R² představuje atom vodíku, aminoskupinu nebo alkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkyly a R³ představuje atom vodíku.

30

3. Karboxamidové deriváty podle nároku 2, vzorce I, kde L představuje cykloalkylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, nebo alkenylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, substituovanou arylskupinou; nebo L představuje skupinu vzorce (b-1), kde R⁴ představuje atom vodíku, kyanoskupinu, cykloalkylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, cykloalkanonovou skupinu s 5 až 6 atomy uhlíku, arylskupinu, diarylmethylskupinu nebo Het; nebo L představuje skupinu vzorce (b-2), kde X představuje atom kyslíku nebo síry nebo skupinu NH a R⁵ představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, arylskupinu, nebo Het; nebo L představuje skupinu vzorce (b-3), kde Y představuje skupinu obecného vzorce NR⁸ nebo přímou vazbu, R⁸ znamená vodík nebo arylskupinu a R⁷ představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, arylskupinu, alkoxykupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo hydroxykupinu; nebo L představuje skupinu vzorce (b-4), kde Y představuje skupinu NH, nebo přímou vazbu a R⁹ a R¹⁰ představuje nezávisle vždy atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nebo R⁹ a R¹⁰, společně s atomem dusíku, k němuž jsou vázány, představují pyrrolidinyl, nebo piperidylskupinu.

45

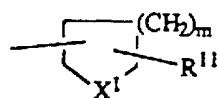
4. Karboxamidové deriváty podle nároku 1, vzorce I, kde A představuje zbytek vzorce (a-1) nebo (a-2), kde atom uhlíku sousedící s atomem kyslíku je popřípadě substituován jedním nebo dvěma alkylovými substituenty s 1 až 4 atomy uhlíku.

50

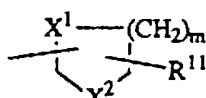
5. Karboxamidové deriváty podle nároku 3, vzorce I, kde L představuje cykloalkylskupinu s 5 až 6 atomy uhlíku, nebo alkenylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, popřípadě substituovanou arylskupinou; nebo L představuje zbytek vzorce (b-1), kde Alk představuje alkandylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a R⁴ představuje kyanoskupinu, cykloalkylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, diarylmethylskupinu, nebo Het; nebo L představuje skupinu vzorce (b-2), kde Alk představuje

alkandiylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, X představuje atom kyslíku nebo skupinu vzorce NH a R^5 znamená atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, cykloalkylskupinu se 3 až 6 atomy uhlíku, arylskupinu nebo Het; nebo L představuje skupinu vzorce (b-3), kde Alk znamená alkandiylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, Y představuje skupinu vzorce NH nebo přímou vazbu a R^7 znamená alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, arylskupinu, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo hydroxyskupinu.

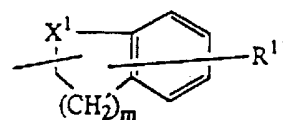
6. Karboxamidové deriváty podle nároku 5, vzorce I, kde Het představuje pyrrolidinyl; piperidyl, pyridyl, popřípadě substituovaný alkylem s 1 až 6 atomy uhlíku nebo kyano; pyrazinyl, popřípadě substituovaný alkylem s 1 až 6 atomy uhlíku; benzimidazolyl, popřípadě substituovaný alkylem s 1 až 6 atomy uhlíku; nebo indolyl, popřípadě substituovaný alkylem s 1 až 6 atomy uhlíku; nebo zbytek vzorce (c-1), (c-2), nebo (c-4)



(c-1),



(c-2),



(c-4),

kde

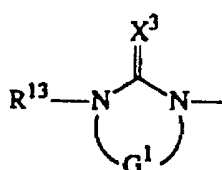
X^1 a X^2 nezávisle představuje vždy kyslík nebo síru,

m je číslo 1 nebo 2,

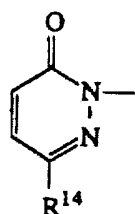
R^{11} při každém svém výskytu představuje vodík, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku v alkoxylové a 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části nebo hydroxyalkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a

R^{12} představuje atom vodíku, atom halogenu nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku;

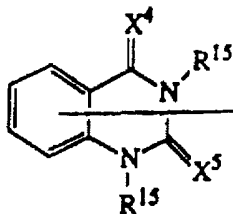
nebo (d-1), (d-3), (d-5), (d-8), (d-9), (d-12) nebo (d-13)



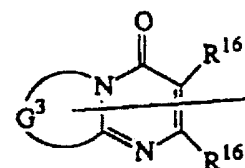
(d-1)



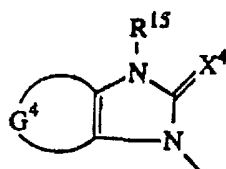
(d-3)



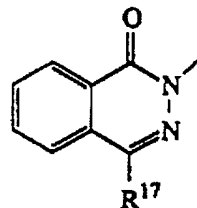
(d-5)



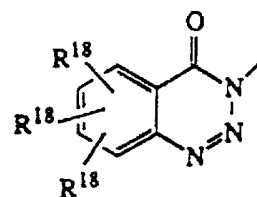
(d-8)



(d-9)



(d-12)



(d-13)

kde

X^3 představuje kyslík nebo síru,

5 R^{13} představuje atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo arylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části,

R^{14} představuje atom vodíku, atom halogenu, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo arylskupinu a

10

G^1 představuje skupinu vzorce $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{N}=\text{N}-$, $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-$ nebo $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, v níž mohou být jeden nebo dva atomy vodíku nezávisle nahrazeny alkylskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku,

15 X^4 a X^5 představuje vždy kyslík nebo síru,

R^{15} nezávisle představuje vždy atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo arylalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části,

20 R^{16} nezávisle představuje vždy atom vodíku, atom halogenu, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

R^{17} představuje atom vodíku, atom halogenu, alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo arylskupinu a

25

R^{18} nezávisle představuje vždy atom vodíku, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

30 přičemž zbytky d-5 a d-8 mohou být připojeny k Alk nebo X vazbou nahrazující atom vodíku nebo zbytek R^{15} nebo R^{16} volnou vazbou.

7. Karboxamidové deriváty podle nároku 6, vzorce I, kde Het představuje tetrahydrofuryl, popřípadě substituovaný alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku; 1,3-dioxolanyl, popřípadě substituovaný alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku; 3,4-dihydro-1(2H)-benzopyranyl; pyrrolidinyl; piperidyl; pyridyl, popřípadě substituovaný kyanoskupinou; pyrazinyl, popřípadě substituovaný alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku; benzimidazolyl; indolyl; 2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazolyl, popřípadě substituovaný alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku; 2-oxo-1-imidazolidinyl, popřípadě substituovaný alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku; 3,4-dihydro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin-3-yl, popřípadě substituovaný 3 alkoxy skupinami s 1 až 4 atomy uhlíku; 1-oxo-2(1H)-ftalazinyl; 2,3-dihydro-5-oxo-5H-thiazolo-[3,2-a]pyrimidin-6-yl, popřípadě substituovaný alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku; 5-oxo-5H-thiazolo-[3,2-a]pyrimidin-6-yl, popřípadě substituovaný alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku; 1,6-dihydro-6-oxo-1-pyridazinyl, popřípadě substituovaný alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogenem; a 1,2,3,4-tetrahydro-2,4-dioxo-3-chinazolinyl.

45

8. Karboxamidové deriváty podle nároku 6, vzorce I, kde R^1 představuje vodík nebo chlor, R^2 představuje vodík, amino nebo (1-methylethyl)amino, R^3 představuje vodík a L znamená skupinu vzorce (b-1), kde R^4 představuje kyano, cyklopentyl, tetrahydrofuryl, piperidyl, 7-methyl-5-oxo-5H-thiazolo[3,2-a]pyrimidin-6-yl; 3-ethyl-2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazolyl; 1,6-dihydro-3-methyl-6-oxo-1-pyridazinyl; nebo L představuje skupinu vzorce (b-2), kde X znamená atom kyslíku nebo skupinu NH a R^5 znamená atom vodíku nebo 4-fluorfenylskupinu; nebo L představuje skupinu vzorce (b-3), kde Y znamená skupinu NH nebo přímou vazbu a R^7 představuje methyl, ethoxy nebo 3,4,5-trimethoxyfenyl.

50

9. Karboxamidový derivát podle nároku 1, zvolený ze souboru zahrnujícího

5-amino-6-chlor-3,4-dihydro-N-/1-/(tetrahydro-2-furyl)methyl/-4-piperidyl/-2H-1-benzopyran-8-karboxamid;

(-)-(R)-5-amino-6-chlor-3,4-dihydro-N-/1-/(tetrahydro-2-furyl)methyl/-4-piperidyl/-2H-1-benzopyran-8-karboxamid;

4-amino-5-chlor-2,3-dihydro-N-/1-/(tetrahydro-2-furyl)methyl/-4-piperidyl/-7-benzofuran-karboxamid;

(-)-(R)-4-amino-5-chlor-2,3-dihydro-N-/1-/(tetrahydro-2-furyl)methyl/-4-piperidyl/-7-benzofurankarboxamid;

(+)-(S)-4-amino-5-chlor-2,3-dihydro-N-/1-/(tetrahydro-2-furyl)methyl/-4-piperidyl/-7-benzofurankarboxamid;

ethyl/2-/4-/(5-amino-6-chlor-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-8-yl)karbonyl/amino/-1-piperidyl/ethyl/karbamát;

5-amino-6-chlor-N-/1-/4-(3-ethyl-2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-yl)butyl/-4-piperidyl/-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-8-karboxamid;

ethyl-4-/(5-amino-6-chlor-3,4-dihydro-2H-1-benzopyran-8-yl)karbonyl/amino/-1-piperidinbutanoát;

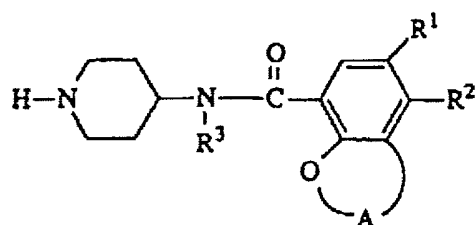
5-amino-6-chlor-3,4-dihydro-N-/1-(4-oxopentyl)-4-piperidyl/-2H-1-benzopyran-8-karboxamid a

4-amino-5-chlor-2,3-dihydro-2,2-dimethyl-N-/1-(4-oxopentyl)-4-piperidyl/-7-benzofuran-karboxamid;

a jejich stereochemicky izomerní formy a farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinami.

10. Farmaceutický přípravek pro stimulaci gastrointestinální mobility, **v y z n a ě u j í c í s e t í m**, že jako účinnou přísadu obsahuje karboxamidový derivát podle kteréhokoliv z nároků 1 až 9 v kombinaci s inertním nosičem.

11. Sloučeniny obecného vzorce II



(II)

kde

A představuje zbytek vzorce

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (a-1),
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (a-2), nebo
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ (a-3),

5 kde 1 nebo 2 atomy vodíku ve zbytcích (a-1) až (a-3) mohou být nahrazeny alkylskupinami s 1 až 6 atomy uhlíku;

R^1 představuje vodík nebo halogen,

10 R^2 představuje vodík, aminoskupinu, mono- nebo dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v každém z alkylových zbytků nebo alkylkarbonylaminoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku a

15 R^3 představuje vodík nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

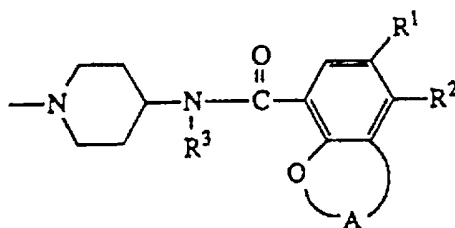
a jejich N-oxidové formy, soli a stereochemicky izomerní formy, jako meziprodukty pro výrobu karboxamidových derivátů obecného vzorce I podle nároku 1.

20 **12.** Způsob výroby karboxamidových derivátů obecného vzorce I podle kteréhokoliv z nároků 1 až 9, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se

a) piperidin obecného vzorce

25 H-D (III)

kde D představuje zbytek obecného vzorce



30 kde R^1 , R^2 , R^3 a A mají význam uvedený v kterémkoliv z nároků 1 až 9, N-alkyluje meziproduktem obecného vzorce III

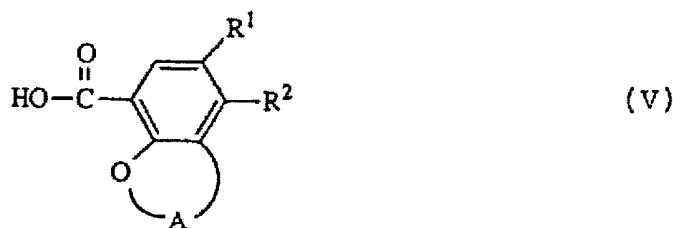
35 L-W (III)

kde W představuje reaktivní odštěpitelnou skupinu a L má význam uvedený v kterémkoliv z nároků 1 až 9, v rozpouštědle inertním vůči reakci, popřípadě v přítomnosti báze a/nebo jodidové soli;

40 b) piperidinamin obecného vzorce IV

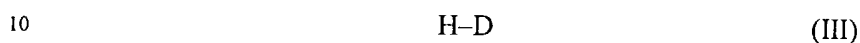


45 kde R^3 a L mají význam uvedený v kterémkoliv z nároků 1 až 9, nechá reagovat s karboxylovou kyselinou obecného vzorce V



5 kde R^1 , R^2 a A mají význam uvedený v kterémkoliv z nároků 1 až 9, nebo jejím funkčním derivátem, v rozpouštědle, které je inertní vůči reakci, popřípadě v přítomnosti reakčního činidla schopného vytvořit amid;

c) meziprodukt obecného vzorce



kde D má shora uvedený význam, redukčně N-alkyluje ketonem nebo aldehydem obecného vzorce VI



kde sloučenina obecného vzorce $L=O$ je sloučeninou obecného vzorce $L-H$, kde 2 geminální atomy vodíku v alkandiylovém zbytku s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo cykloalkandiylovém zbytku se 3 až 6 atomy uhlíku jsou nahrazeny skupinou $=O$, v rozpouštědle, které je inertní vůči reakci;

20 d) pro výrobu sloučenin obecného vzorce I-b-2-b



25 kde R^{5-a} představuje arylskupinu nebo Het ve smyslu definic těchto skupin uvedených v nároku 1, Alk a X odpovídají významům těchto symbolů v kterémkoliv z nároků 1 až 9 a D má výše uvedený význam, nechá reagovat meziprodukt obecného vzorce VII



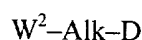
kde R^{5-a} má výše uvedený význam a W^1 představuje reaktivní odštěpitelnou skupinu, nebo meziprodukt obecného vzorce VIII



kde R^{5-a} a X mají výše uvedený význam, s piperidinem obecného vzorce I-b-2-a



40 kde X, Alk a D mají výše uvedený význam, nebo obecného vzorce



45 kde W^2 představuje reaktivní odštěpitelnou skupinu a Alk a D mají výše uvedený význam, v rozpouštědle, které je inertní vůči této reakci;

e) pro výrobu sloučeniny obecného vzorce I-b-4



- 5 kde R^9 , R^{10} , Y a Alk odpovídají významu těchto symbolů v kterémkoliv z nároků 1 až 9 a D má výše uvedený význam, amin obecného vzorce XI

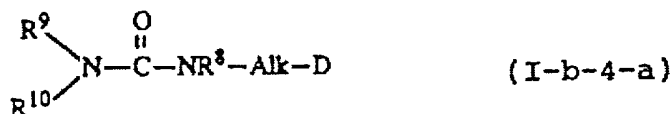


- 10 kde R^9 a R^{10} mají výše uvedený význam, nechá reagovat s meziproduktem obecného vzorce X



- 15 kde W^3 představuje reaktivní odštěpitelnou skupinu a Y, Alk a D mají výše uvedený význam, v rozpouštědle, které je inertní vůči této reakci;

f) pro výrobu sloučeniny obecného vzorce I-b-4-a



- 20 kde R^8 , R^9 , R^{10} a Alk odpovídají významům těchto symbolů v kterémkoliv z nároků 1 až 9 a D má výše uvedený význam, amid obecného vzorce XII

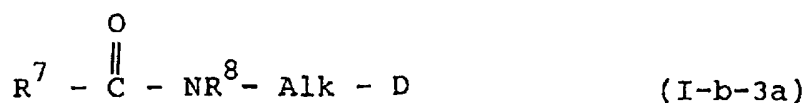


- 25 kde W^4 představuje reaktivní odštěpitelnou skupinu a R^9 a R^{10} mají shora uvedený význam, nechá reagovat s aminem obecného vzorce XIII



- 30 kde R^8 , Alk a D mají výše uvedený význam, v rozpouštědle, které je inertní vůči této reakci;

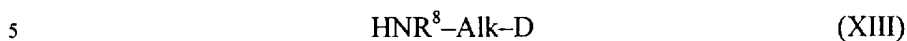
g) pro výrobu sloučeniny obecného vzorce I-b-3a



- 35 kde R^7 , R^8 a Alk odpovídají významům těchto symbolů v kterémkoliv z nároků 1 až 9 a D má výše uvedený význam, karboxylová kyselina obecného vzorce XIV

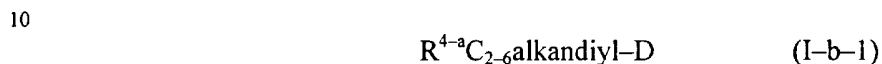


kde R^7 má shora uvedený význam, nechá reagovat s aminem obecného vzorce XIII



kde R^8 , Alk a D mají výše uvedený význam, v rozpouštědle, které je inertní vůči této reakci;

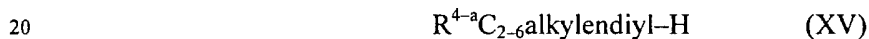
h) pro výrobu sloučeniny obecného vzorce I-b-1



kde R^{4-a} představuje kyanoskupinu nebo arylskupinu nebo Het ve smyslu definic těchto skupin uvedených v nároku 1 a D má výše uvedený význam, piperidin obecného vzorce III



kde D má shora uvedený význam, nechá reagovat s meziproduktem obecného vzorce XV



kde R^{4-a} má výše uvedený význam, v rozpouštědle, které je inertní vůči této reakci;

i) pro výrobu sloučenin obecného vzorce I-b-2-c



kde R^{5-b} představuje atom vodíku nebo alkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a D má výše uvedený význam, piperidin obecného vzorce III



kde D má výše uvedený význam, nechá reagovat s epoxidem obecného vzorce XVI



kde R^{5-b} má výše uvedený význam, v rozpouštědle, které je inertní vůči reakci;

načež se popřípadě získané sloučeniny obecného vzorce I převádějí vzájemně mezi sebou o sobě známými postupy transformace funkčních skupin a je-li to žádoucí, převádějí se sloučeniny obecného vzorce I na terapeuticky účinné netoxické soli působením vhodné kyseliny, nebo se naopak sloučeniny ve formě solí převádějí působením zásady na volné báze; a/nebo se připravují jejich N-oxidové formy a stereochemicky izomerní formy.

13. N-(4-Piperidiny)(dihydrobenzofuran nebo dihydro-2H-benzopyran)karboxamidové deriváty podle některého z nároků 1 až 8 obecného vzorce I, kde jednotlivé obecné symboly mají význam uvedený v některém z nároků 1 až 8, přičemž však R^5 nepředstavuje hydroxyalkylskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a R^7 nepředstavuje hydroxyskupinu a jejich N-oxidové formy, soli a stereochemicky izomerní formy.
14. Farmaceutický přípravek podle nároku 10, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že jako účinnou přísadu obsahuje karboxamidový derivát podle nároku 13.
15. Způsob podle nároku 12, **v y z n a č u j í c í s e t í m**, že se vychází ze sloučenin obecných vzorců uvedených v nároku 12 za vzniku sloučenin obecného vzorce I definovaných v nároku 13.

Konec dokumentu
