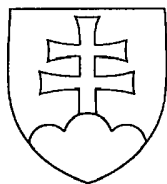


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(21) Číslo dokumentu:

6821-82

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶ :

C 07D 211/58

C 07D 405/06

C 07D 409/06

C 07D 413/06

C 07D 471/04

C 07D 407/12

C 07D 31/445

(22) Dátum podania: 23.09.82

(31) Číslo prioritnej prihlášky: 307 409, 403 603

(32) Dátum priority: 01.10.81, 30.07.82

(33) Krajina priority: US, US

(40) Dátum zverejnenia: 05.02.97

(86) Číslo PCT:

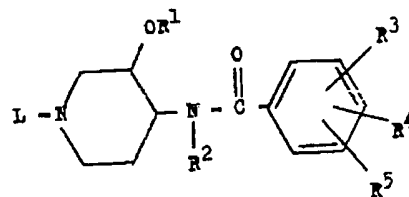
(71) Prihlasovateľ: Janssen Pharmaceutica N. V., Beerse, BE;

(72) Pôvodca vynálezu: Van Daele Georges, Turnhout, BE;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Deriváty N-(4-piperidiny)benzamidů a spôsob ich výroby**

(57) Anotácia:

Sú opísané deriváty N-(4-piperidiny)benzamidů všeobecného vzorca (I), kde jednotlivé všeobecné symboly majú význam uvedený v opise. Tieto deriváty stimulujú motilitu gastrointestinálneho traktu, a preto je možné ich použiť ako liečivá. Ďalej sú opísané aj spôsoby výroby týchto zlúčenín.



(I)

Deriváty N-(4-piperidinyľ)benzamidů a spôsob ich výroby.

Oblasť techniky

Vynález sa týka derivátov N-(4-piperidinyľ)benzamidů a spôsobu ich výroby. Zlúčeniny podľa vynálezu stimulujú motilitu gastrointestinálnej sústavy.

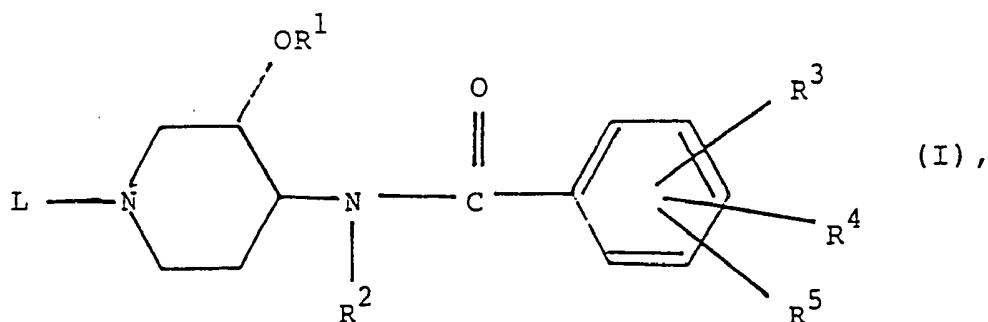
Doterajší stav techniky

Je známy rad derivátov N-piperidinyľbenzamidů, majúcich v polohe 1 piperidínového kruhu viazaný substituent, napríklad z patentových spisov USA č. 3 647 805, 4 069 331 a 4 138 492; tieto benzamidy sú vhodné na liečenie žalúdočných vredov, psychických porúch a migrény a ~~sú tiež vhodné ako~~ antiemetiká.

Zlúčeniny, pripravené spôsobom podľa vynálezu, sa líšia od ~~próbixných~~ známych zlúčenín svojou substitúciou v polohe 3 piperidínového kruhu a svojimi farmakologickými vlastnosťami, ktoré spočívajú v stimulácii motility gastrointestinálnej sústavy.

Podstata vynálezu

Predmetom vynálezu sú deriváty N-(4-piperidinyľ)benzamidů všeobecného vzorca I



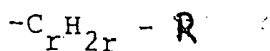
kde

R^1 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v priamom alebo rozvetvenom reťazci alebo fenyľalkylový zvyšok s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, ktorého fenylová časť je poprípade substituovaná 1 až 3 substituentami, zvolenými zo súboru, zahŕňajúceho halogén, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v priamom alebo rozvetvenom reťazci, alkoxylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v priamom alebo rozvetvenom reťazci, sulfamoylskupinu, acylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, nitroskupinu, trifluórmetylovú skupinu a aminoskupinu,

R^2 znamená atóm vodíka alebo alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka s priamym alebo rozvetveným reťazcom,

každý zo symbolov R^3 , R^4 a R^5 znamená nezávisle od druhých symbolov vodík, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v priamom alebo rozvetvenom reťazci, alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v priamom alebo rozvetvenom reťazci, halogén, hydroxylovú skupinu, kyanoskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, mono- a dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, karbamoylovú skupinu, acyloxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, a sulfamoylovú skupinu, a

L znamená vodík, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, 4,4-difenyľcyklohex-1-yllovú skupinu, ktorej fenylová časť je poprípade substituovaná 1 až 3 substituentami zo skupiny, zahŕňajúcej halogén, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v priamom alebo rozvetvenom reťazci, alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v priamom alebo rozvetvenom reťazci, sulfamoylovú skupinu, acylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, nitroskupinu, trifluórmetylovú skupinu a aminoskupinu, ďalej zvyšok všeobecného vzorca a/



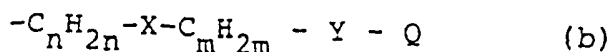
(a),

kde

r znamená celé číslo od 1 do 6 vrátane a

R znamená cykloalkylový zvyšok s 3 až 6 atómami uhlíka, naftylový zvyšok, tienylový zvyšok, pyridinylový zvyšok, pyrazinylový zvyšok, 1H-indolylový zvyšok, 1H-benzimidazololylový zvyšok, 2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazololylový zvyšok, poprípade substituovaný 1 alebo 2 atómami halogénu, benzodioxolylový zvyšok, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxinylový zvyšok, imidazo[1,2-a]pyridinylový zvyšok, poprípade substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, 1,4-dihydro-2,4-dioxochinazolinolylový zvyšok, izoxazololylový zvyšok, poprípade substituovaný fenylovou skupinou, ktorá je poprípade substituovaná 1 až 3 substituentami zo skupiny, zahŕňajúcej halogén, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, acylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, nitroskupinu, trifluórmetylovú skupinu a aminoskupinu, ďalej /1H-imidazolyl/fenylový zvyšok a furanylový zvyšok, poprípade substituovaný alkoxykarbo-nylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, sulfamoylovú skupinu alebo

L znamená zvyšok vzorca b/



kde

n znamená celé číslo od 1 do 4 vrátane,

X znamená priamu väzbu, skupinu -CH/OH/- alebo -NH-,

m znamená 0 alebo celé číslo od 1 do 4 vrátane,

Y znamená priamu väzbu, skupinu -O-, -CO-, -S-, -SO₂-, -NHCO-, -CONH-, -CH=CH-, -C/OR⁶//R⁷/- alebo -CR⁸/Q/-,

- R⁶ znamená atóm vodíka alebo alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v priamom alebo rozvetvenom reťazci,
- R⁷ znamená atóm vodíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v priamom alebo rozvetvenom reťazci,
- R⁸ znamená vodík, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, kyanoskupinu, karbamoylskupinu alebo mono- alebo dialkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti,
- Q znamená vodík alebo fenylový zvyšok, poprípade substituovaný 1 až 3 substituentami zo skupiny, zahŕňajúcej halogén, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy-skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, sulfamoylovú skupinu, acylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, nitroskupinu, trifluórmetylovú skupinu a aminoskupinu,

a ich farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami a ich stereochemicky izomérne formy.

Ďalej sú predmetom vynálezu tiež deriváty N-(4-piperidiny)/benzamidu všeobecného vzorca I, kde

- R¹ znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, fenylmetylovú skupinu, acylovú skupinu s 2 až 5 atómami uhlíka alebo dialkylaminoalkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v každej z oboch pr-
vých alkylskupín a 1 až 6 atómami uhlíka v druhej alky-
lovej skupine,
- R² znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka,

každý zo symbolov R^3 , R^4 a R^5 znamená nezávisle do druhých symbolov vodík, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, halogén, hydroxylovú skupinu, kyanoskupinu, aminoskupinu, karbamoylovú skupinu, acylaminoskupinu s 2 až 5 atómami uhlíka, acylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, nitroskupinu, alkyaminoskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, acyloxyskupinu s 2 až 5 atómami uhlíka, sulfamoylovú skupinu, alkylsulfinylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkylsulfonylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo alkyltioskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, a

L znamená vodík, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, di/ ar^1 /cykloalkylovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, / ar^1O /cykloalkylovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, 2,3-dihydro-1H-indenylový zvyšok, |
zvyšok všeobecného vzorca
a/

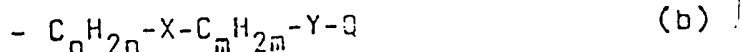


kde

r znamená celé číslo od 1 do 6 vrátane a

R znamená vodík, cykloalkylový zvyšok s 3 až 5 atómami uhlíka, zvyšok ar^2 , |alebo|

L znamená zvyšok vzorca b/



kde

n znamená celé číslo od 1 do 4 vrátane,

X znamená priamu väzbu, skupinu -CH/OH/- alebo -NH-,

m znamená 0 alebo celé číslo od 1 do 4 vrátane,

Y znamená priamu väzbu, skupinu -O-, -CO-, -S-,
-SO₂-, -NHCO-, -CONH-, -CH=CH-, -C(OR⁶)(R⁷)-,
-CR⁸(Q)- alebo -NR⁹-, kde

R⁶ znamená atóm vodíka alebo alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka,

R⁷ znamená atóm vodíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo alkoxy-
skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka,

R⁸ znamená vodík, zvyšok ar¹, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka, kyanoskupinu, karbamoylskupinu alebo mono- alebo dialkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti,

R⁹ znamená vodík, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, zvyšok ar¹, /ar¹/alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, /ar¹/karbonylovú skupinu alebo /ar¹/sulfonylovú skupinu a

Q znamená vodík, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 atómami uhlíka, zvyšok ar¹, /ar¹/alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, di/ar¹/metylovú skupinu alebo tri-/ar¹/metylovú skupinu,

pričom

ar¹ znamená zvyšok, zvolený zo skupiny, zahŕňajúcej fenylový zvyšok, poprípade substituovaný až 3 substituentami nezávisle zvolenými zo skupiny, pozostávajúcej z halogénu, hydroxylovej skupiny, alkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxyskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, sulfamoylovej skupiny, acylovej skupiny s 2 až 5 atómami uhlíka, nitroskupiny, trifluórmetylovej skupiny, aminoskupiny, karbamoylovej skupiny a fenyلكarbohylovej skupiny, ktorej fenylová časť je poprípade substituovaná až 3 atómami halogénu, a tienylový zvyšok je poprípade substituovaný halogénom alebo alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, a

ar² znamená zvyšok, zvolený zo skupiny, zahŕňajúcej naftylový zvyšok, tienylový zvyšok, pyridinylový zvyšok, pyrazinylový zvyšok, 1H-indolylový zvyšok, 1H-benzimidazolylový zvyšok, 2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazolylový zvyšok, poprípade substituovaný jedným alebo dvoma atómami halogénu, 4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzimidazolylový zvyšok, benzodiox^{ol}olylový zvyšok, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxinylový zvyšok, imidazolylový zvyšok, poprípade substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, imidazo[1,2-a]pyridinylový zvyšok, poprípade substituovaný arylovou skupinou, /1H-imidazolyl/-fenylový zvyšok, furanylový zvyšok, poprípade substi-

tuovaný alkoxykarbonylovou skupinou s 2 až 5 atómami uhlíka, 2,2-di/ar¹/-1,3-dioxolanylový zvyšok a 1-/ar¹/-1,3-dihydro-1-izobenzofuranylový zvyšok

a ich farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami a ich stereochemicky izoméne formy.

Príkladom alkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka v priamom alebo rozvetvenom reťazci je metylová, etylová, 1-metyletylová, 1,1-dimetyletylová, propylová, butylová, pentylová, hexylová a pod. skupina. Výraz "cykloalkylová skupina" zahŕňa cyklické uhľovodíkové zvyšky, t.j. cyklopropylový, cyklobutylový, cyklopentylový a cyklohexylový zvyšok.

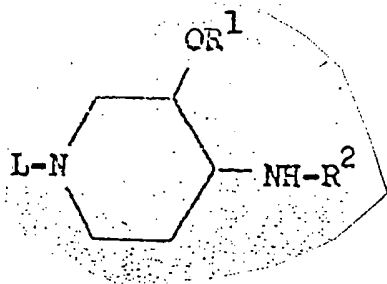
Vhodnými zlúčeninami, pripravenými spôsobom podľa vynálezu, sú tie zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde každý zo symbolov R³, R⁴ a R⁵ znamená nezávisle od ostatných symbolov halogén, aminoskupinu, mono- alebo di/alkyl/aminoskupinu alebo alkoxyskupinu.

Obzvlášť výhodnými zlúčeninami všeobecného vzorca I sú tie, kde R³ znamená metoxyskupinu, R⁴ znamená aminoskupinu alebo metylaminoskupinu a R⁵ znamená chlór, pričom

tieto substituenty R^3 , R^4 a R^5 sú viazané na fenylovom kruhu v polohách 2, resp. 4 a 5.

Obzvlášť výhodnou zlúčeninou, pripravenou spôsobom podľa vynálezu, je cis-4-amino-5-chlór-N-{1-[3-(4-fluórfenoxy)-propyl]-3-metoxy-4-piperidiny}-2-metoxybenzamid.

Podľa vynálezu je možné zlúčeniny všeobecného vzorca I pripraviť reakciou amínu všeobecného vzorca II

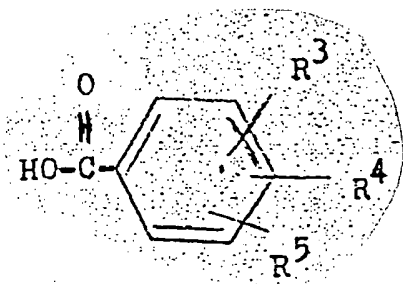


(II),

kde

R^1 , R^2 a L majú vyššie uvedený význam,

s príslušne substituovanou karboxylovovou kyselinou všeobecného vzorca III

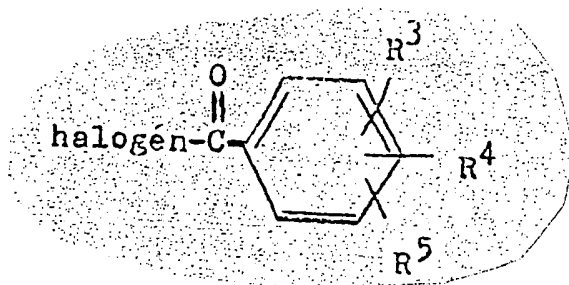


(III),

kde

R^3 , R^4 a R^5 majú vyššie uvedený význam,

alebo s jej funkčným derivátom. Vhodnými funkčnými derivátmi sú halogenidy kyseliny všeobecného vzorca IIIa

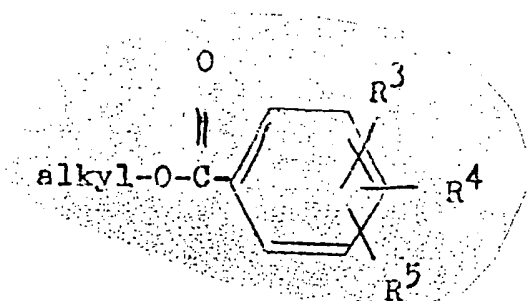


(IIIa),

kde

R³, R⁴ a R⁵ majú vyššie uvedený význam,

estery všeobecného vzorca IIIb

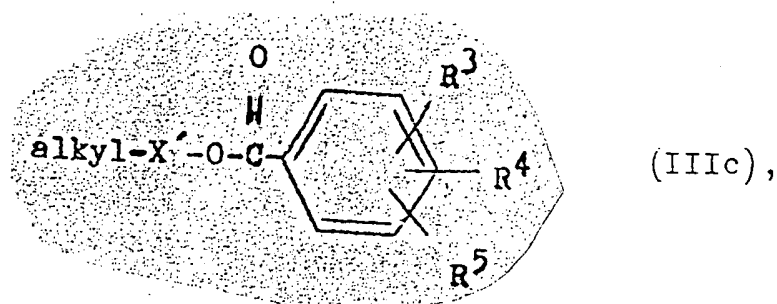


(IIIb),

kde

alkyl, R³, R⁴ a R⁵ majú vyššie uvedený význam, a

anhydridy všeobecného vzorca IIIc



kde

alkyl, R^3 , R^4 a R^5 majú vyššie uvedený význam a

X' znamená skupinu $>CO$ alebo $>SO_2$.

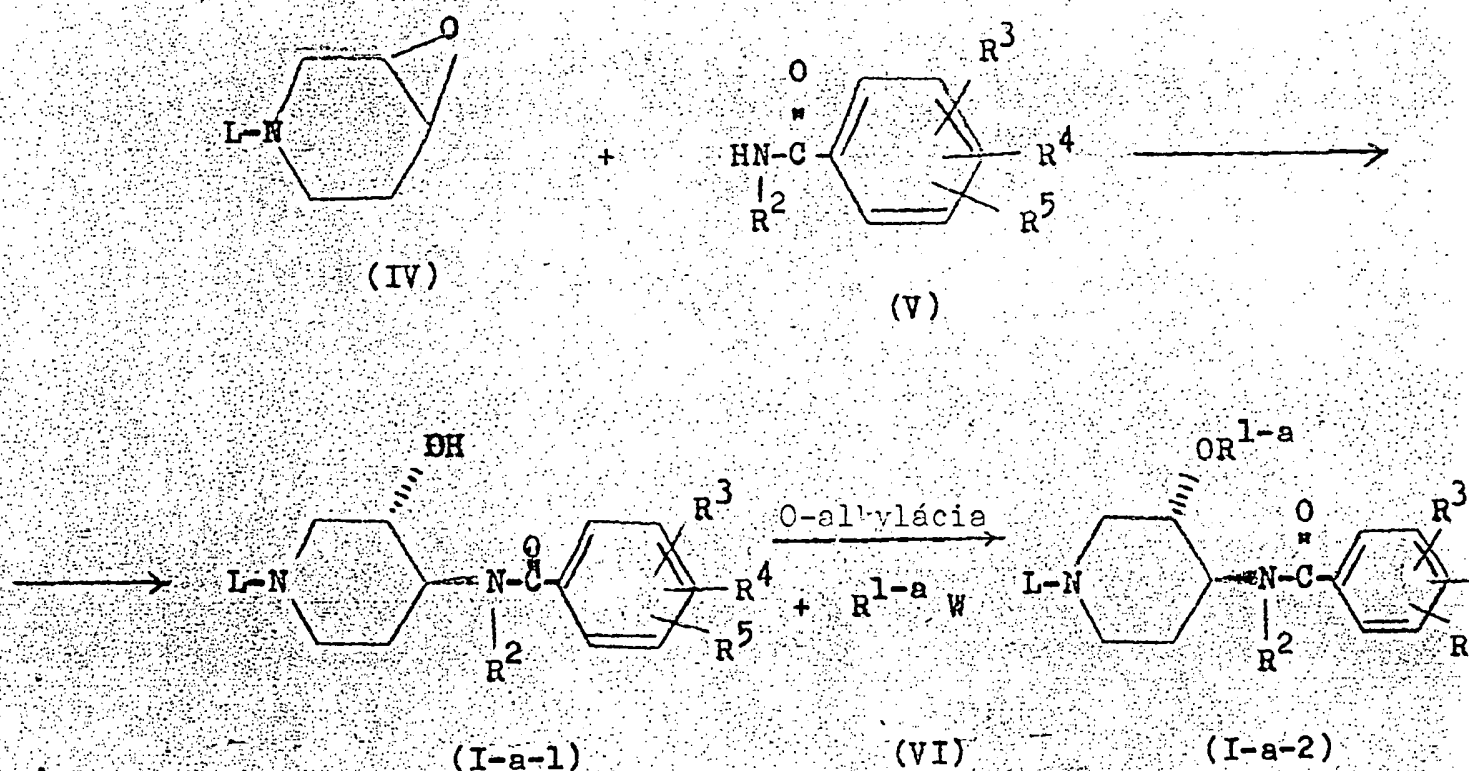
Reakcia amínu všeobecného vzorca II s karboxylovou kyselinou všeobecného vzorca III alebo s jej funkčným derivátom všeobecného vzorca IIIa, IIIb alebo IIIc sa vhodne uskutočňuje za miešania a prípadne za zahrievania zmesi reakčných zložiek v prítomnosti vhodného ^{inertného} rozpúšťadla :

ako je halogénovaný ^{uhlíkový}, napríklad dichlórmetán a pod.

Voda, alkohol alebo kyselina, ktorá sa uvoľňuje v priebehu reakcie, sa výhodne odstraňuje z reakčnej zmesi známymi postupmi, ako napríklad azeotropickou destiláciou, tvorbou komplexu, tvorbou soli a pod.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde R^1 znamená vodík, a substituenty v polohách 3 a 4 piperidínového kruhu majú konfiguráciu trans, tieto zlúčeniny sú znázornené nižšie uvedeným všeobecným vzorcom I-a-1, je možné pripraviť aj reakciou 7-oxo-3-azabicyklo[4,1,0]-heptánu všeobecného vzorca IV s benzamidom všeobecného vzorca V. Zlúčeniny vše-

obecného vzorca I, kde substituenty v polohách 3 a 4 piperidínového kruhu majú konfiguráciu trans a kde R^1 má iný význam ako vodík, pričom symbol R^1 je znázornený symbolom R^{1-a} a tieto zlúčeniny všeobecným vzorcom I-a-2, je možné *prípraviť* reakciou zlúčenín všeobecného vzorca I-a-1 so zlúčeninou všeobecného vzorca VI podľa známymi O-alkylačnými postupmi:



V zlúčenine všeobecného vzorca VI znamená W reaktívnu odštiepiteľnú skupinu, ako je halogén, s výhodou chlór, bróm alebo jód, sulfonyloxyskupina, napríklad metylsulfonyloxy-skupina, 4-metylfenylsulfonyloxyskupina, alebo alkykarbo-nyloxyskupina, ako je acetoxyskupina, a pod.

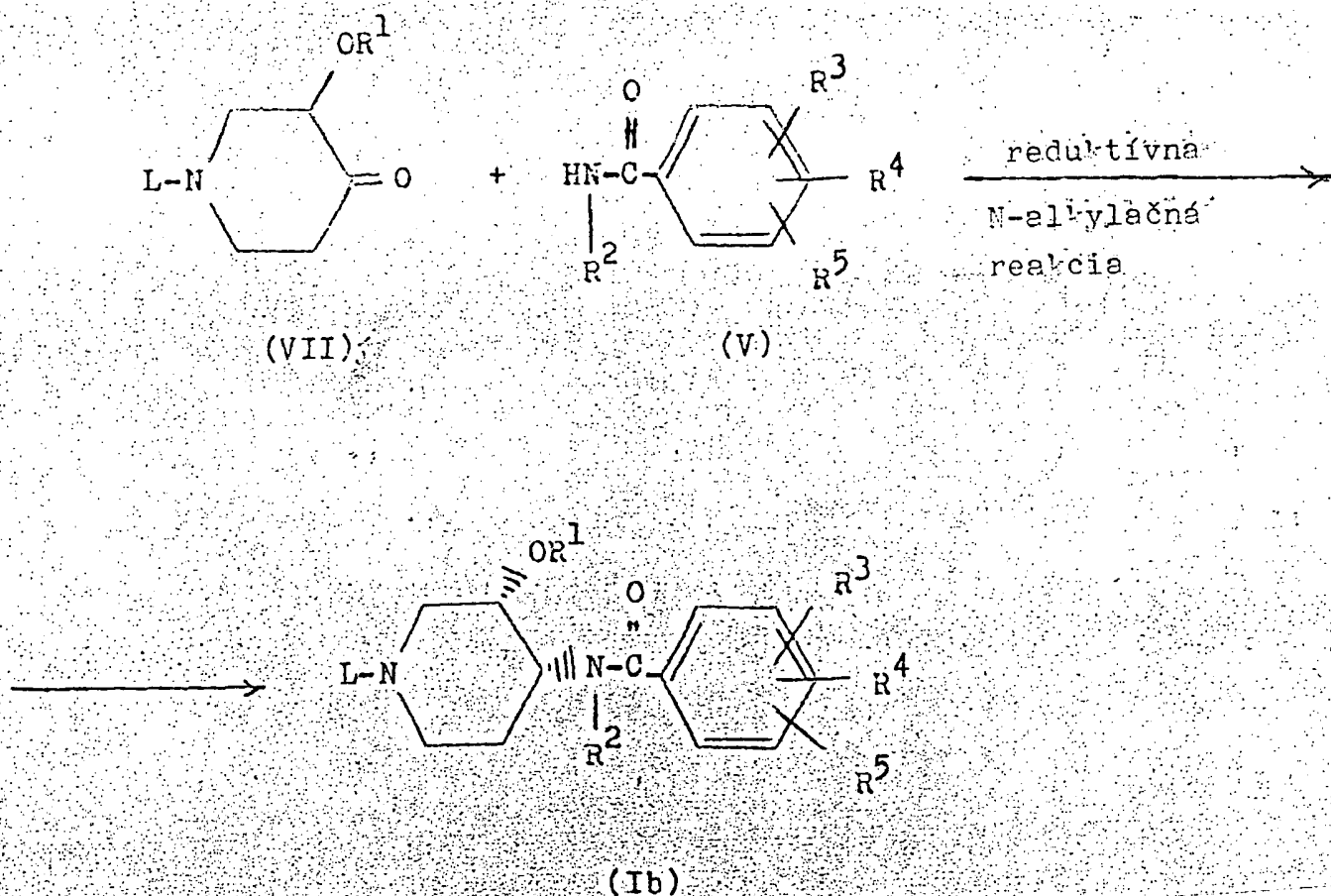
Reakciu 7-oxo-3-azabicyklo[4,1,0]heptánu všeobecného vzorca IV s benzamidom všeobecného vzorca V je možné vhodne uskutočňovať miešaním za prípadného zohrievania reakčných zložiek v *inertnom* rozpúšťadle,

ako je napríklad etanol a pod.

Uvedená O-alkylácia alebo O-acylácia sa vhodne uskutočňuje v inertnom organickom rozpúšťadle, ako je aromatický uhľovodík, napríklad benzén, metylbenzén, dimetylbenzén a pod., nižší alkohol, napríklad metanol, etanol, 1-butanol a pod., ketón, napríklad 4-metyl-2-pentanón a pod., éter, napríklad 1,4'-dioxán, 1,1'-oxybisetán a pod., N,N-dimetylformamid, nitrobenzén a pod. Pridaním príslušnej zásady, ako je uhličitán alebo hydrogenuhličitán alkalickeho kovu, alebo organickej zásady, ako je napríklad N,N-dietyletánamín a pod., je možné viazať kyselinu, ktorá sa uvoľňuje v priebehu reakcie. V niektorých prípadoch sa doporučuje prídanie jodidu, s výhodou jodidu alkalickeho kovu. Kvôli urýchleniu reakcie je možné pracovať pri ~~trochu~~^{mierne} zvýšenej teplote.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde substituenty v po-
lohách 3 a 4 piperidínového kruhu majú konfiguráciu cis;
znázornené nižšie uvedeným všeobecným
vzorcom Ib, je možné podľa vynálezu pripraviť aj redukč-

nou N-alkylačnou reakciou piperidinónu všeobecného vzorca VII s benzamidom všeobecného vzorca V:



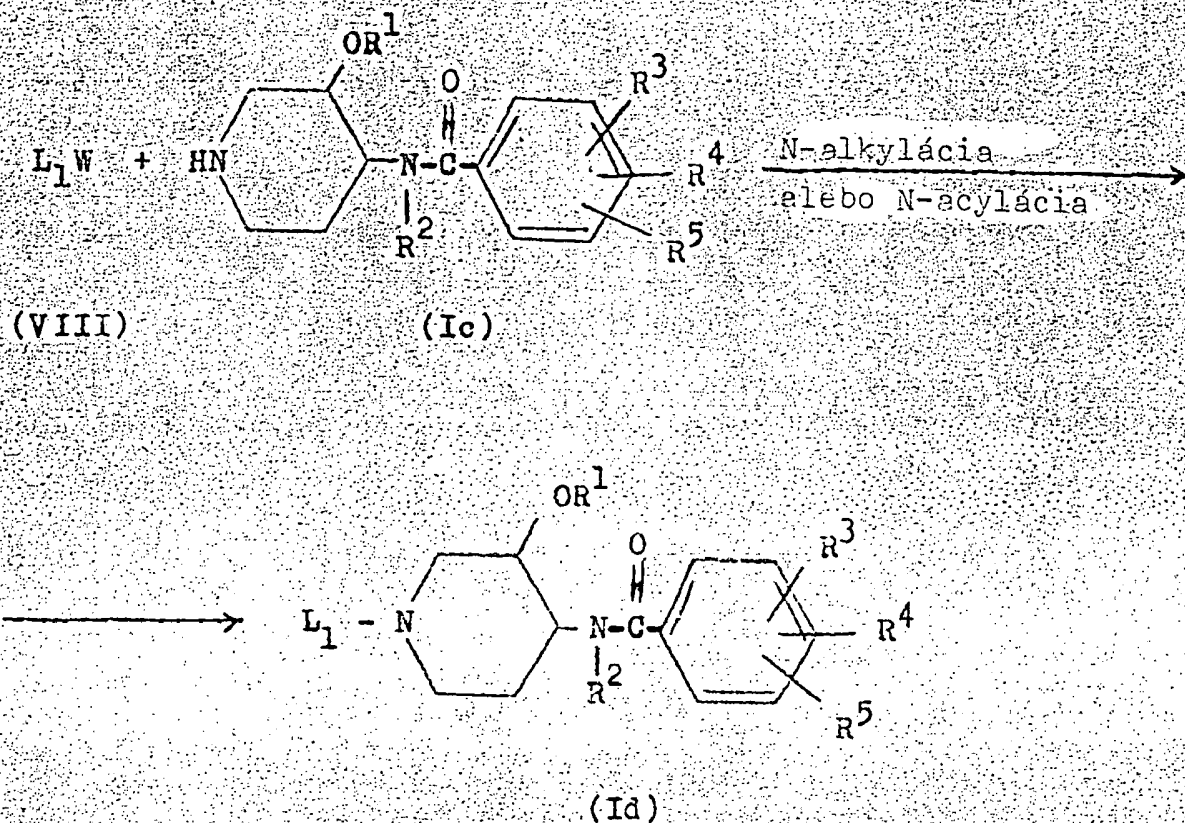
Uvedení reduktívnu N-alkylačnú reakciu je možné výhodne uskutočniť katalytickou hydrogenáciou miešanej a zohrievanej zmesi reakčných zložiek vo vhodnom organickom rozpúšťadle, inertnom voči reakčným zložkám, známymi postupmi. Vhodnými rozpúšťadlami sú na-

príklad vođa, nižšie alko^{choly}~~choly~~, ako je metanol, 2-propanol a pod., cyklické étery, ako je 1,4-dioxán a pod., halogenované uhľovodíky, ako je trichlórmetán a pod., N,N-dimetylformamid, dimetylsulfoxid a pod., alebo zmes dvoch alebo niekoľkých takýchto rozpúšťadiel.

Hydrogenácia^{sa} uskutočňuje vo vodíkovej atmosfére za prítomnosti vhodného katalyzátora, ako je napríklad paládium na aktívnom uhlí, platina na aktívnom uhlí a pod. Aby sa zabránilo nežiadúcej ďalšej hydrogenácii určitých funkčných skupín v reakčných zložkách a v reakčných produktoch, môže byť výhodné pridať vhodný katalyzátorový jed do reakčnej zmesi, napríklad tiofén a pod.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I je tiež možná premieňať na iné zlúčeniny všeobecného vzorca I známymi postupmi na premenu funkčných skupín.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde L znamená vodík, pričom tieto zlúčeniny sú znázornené všeobecným vzorcom Ic, je možné premeniť na príslušné zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde L má iný význam ako vodík, pričom toto L je znázornené symbolom L_1 a tieto zlúčeniny všeobecným vzorcom Id, známymi N-alkylačnými alebo N-acylačnými postupmi, pri ktorých sa zlúčenina všeobecného vzorca Ic nechá reagovať so zlúčeninou všeobecného vzorca VIII:



V zlúčenine všeobecného vzorca VIII má L_1 význam uvedený vyššie pre symbol L s výnimkou vodíka.

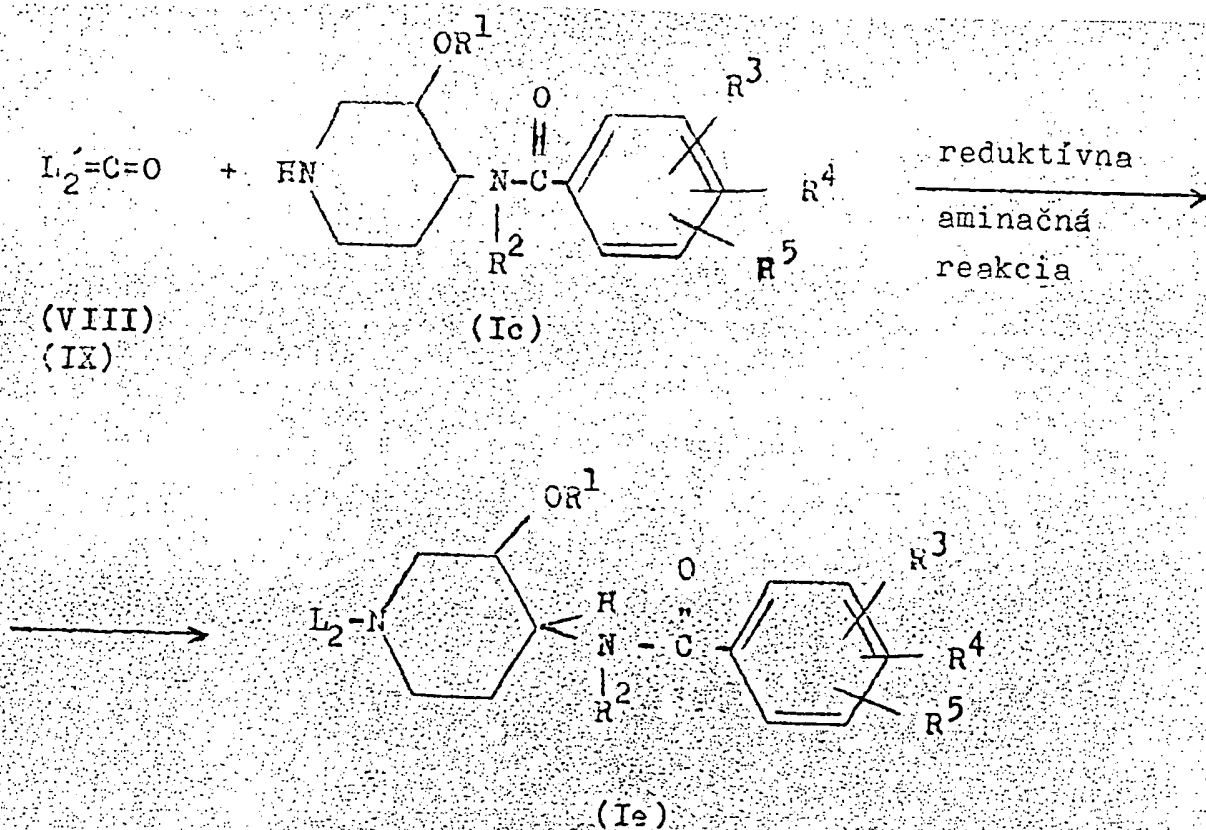
V niektorých prípadoch môže byť výhodné nechať reagovať karboxylovú kyselinu všeobecného vzorca III s prekursorom piperidínu všeobecného vzorca II.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde L má iný význam ako vodík alebo alkoxykarbonylová skupina, pričom symbol L

je znázornený symbolom L_2 a tieto zlúčeniny všeobecným vzorcom I_e , je podľa vynálezu možné pripraviť aj redukčnou aminačnou reakciou príslušnej karbonylovej zlúčeniny všeobecného vzorca IX



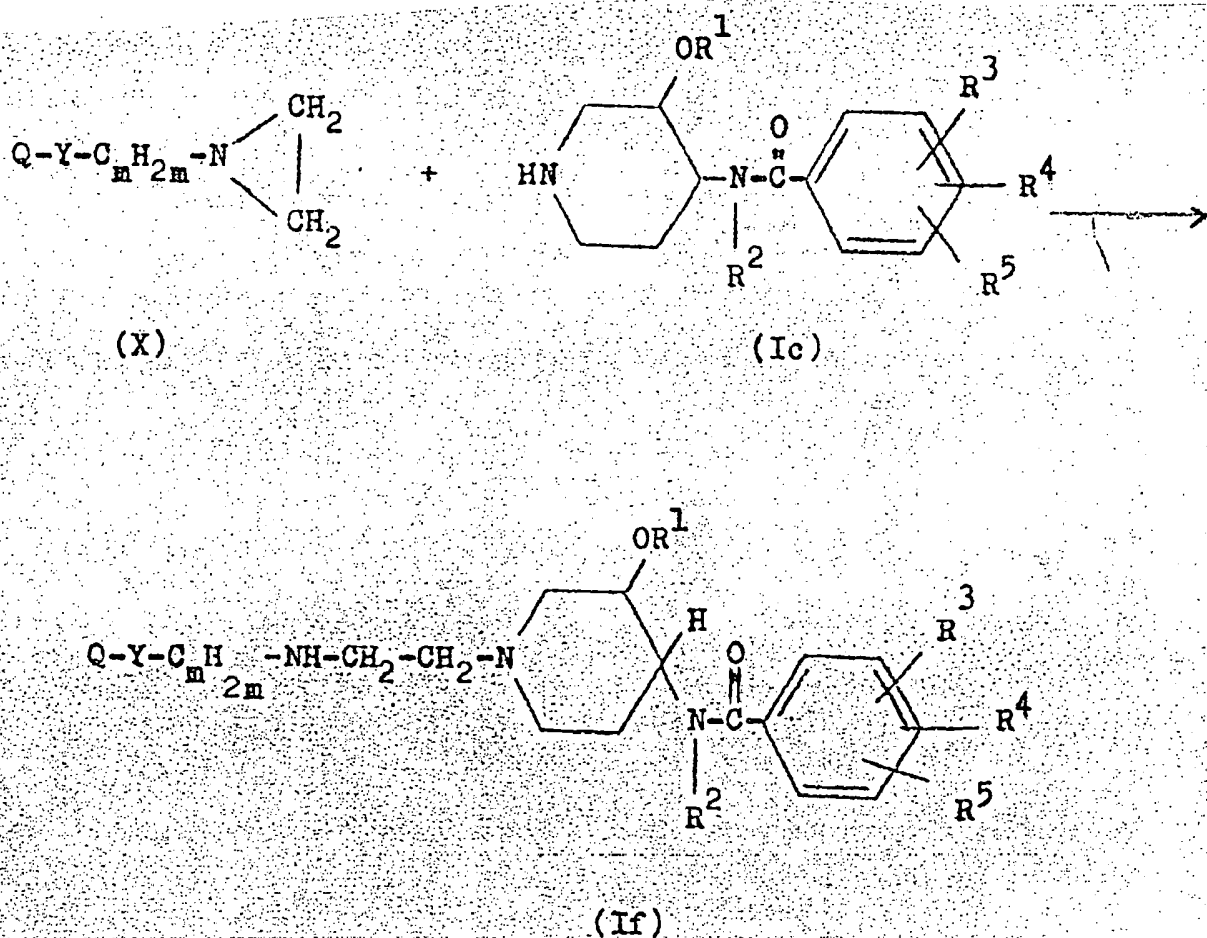
pričom zlúčenina vzorca $L'_2 = C = O$ je zlúčeninou všeobecného vzorca L_2-H , kde zvyšok $-CH_2-$ je nahradený karbonylovým zvyškom:



V prípade, že L_2 znamená cykloalkylalkylový zvyšok, je možné zlúčeniny všeobecného vzorca I_e pripraviť z príslušnej východiskovej zlúčeniny všeobecného vzorca IX, kde

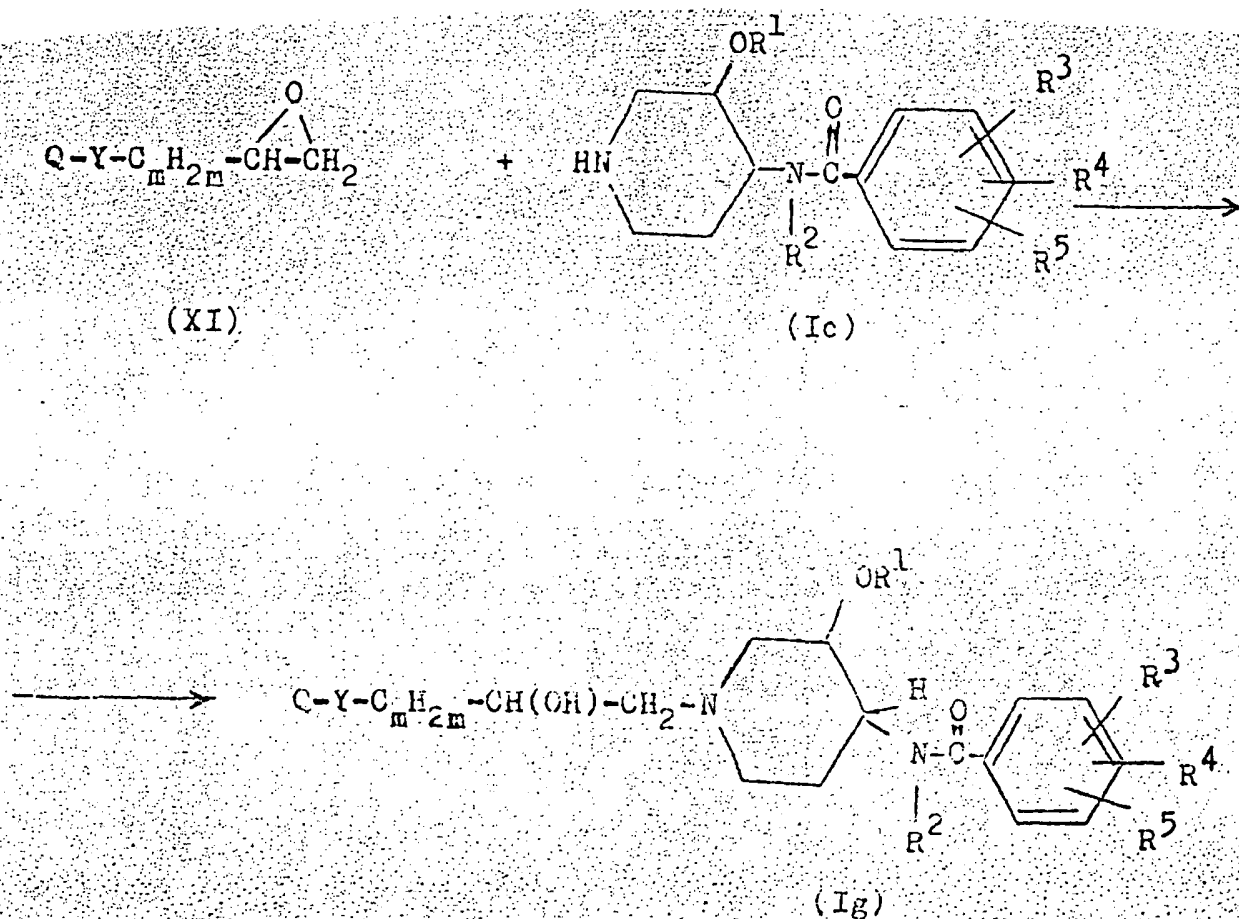
uvedený kruh je úplne alebo čiastočne nenasýtený.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde L znamená zvyšok všeobecného vzorca $Q-Y-C_mH_{2m}-NH-CH_2-CH_2-$, pričom tieto zlúčeniny sú znázornené nižšie uvedeným všeobecným vzorcom If, je možné podľa vynálezu pripraviť aj reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca X s piperidínom všeobecného vzorca Ic:



Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde L znamená zvyšok všeobecného vzorca $Q-Y-C_mH_{2m}-CH(OH)-CH_2-$, pričom tieto

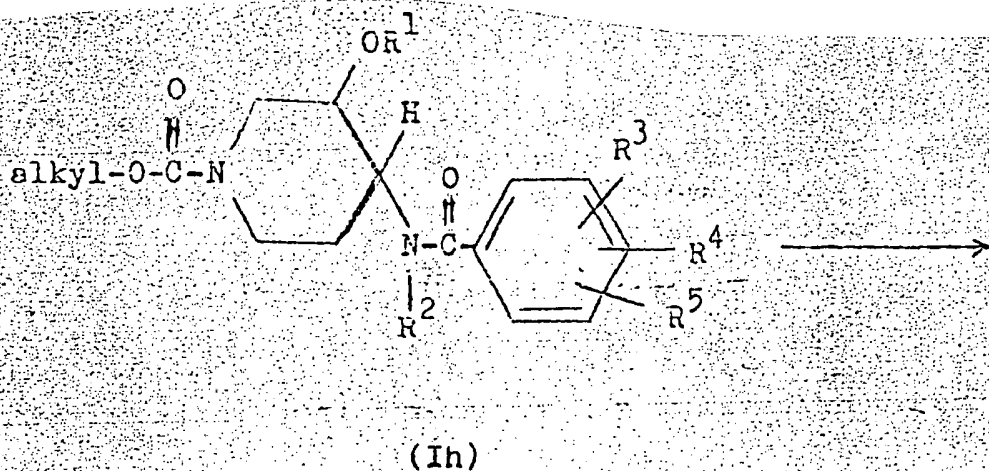
zlúčeniny sú znázornené všeobecným vzorcom Ig, je podľa vynálezu možné pripraviť aj reakciou oxiránu všeobecného vzorca XI s piperidínom všeobecného vzorca Ic:

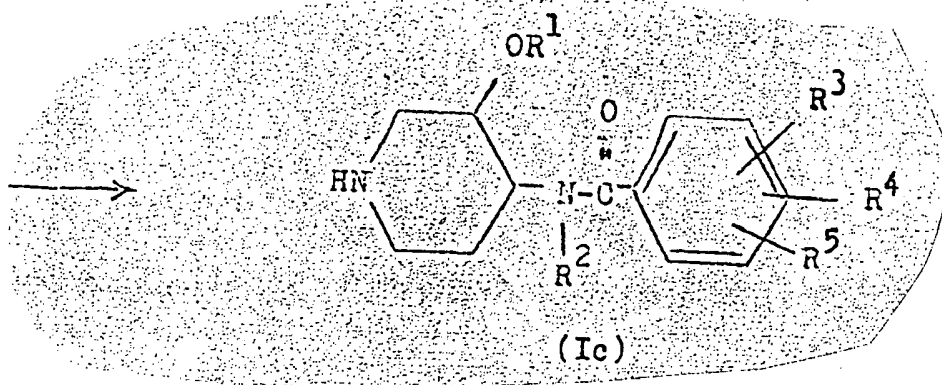


Prípravu zlúčenín všeobecného vzorca If a Ig zo zlúčeniny všeobecného vzorca X a derivátu piperidínu všeobecného vzorca Ic, resp. z oxiránu všeobecného vzorca XI a derivátu piperidínu všeobecného vzorca Ic je možné vhodne uskutočňovať vo vhodnom organickom rozpúšťadle, inertnom voči reakčným zložkám, ako je napríklad alkohol, napríklad metanol,

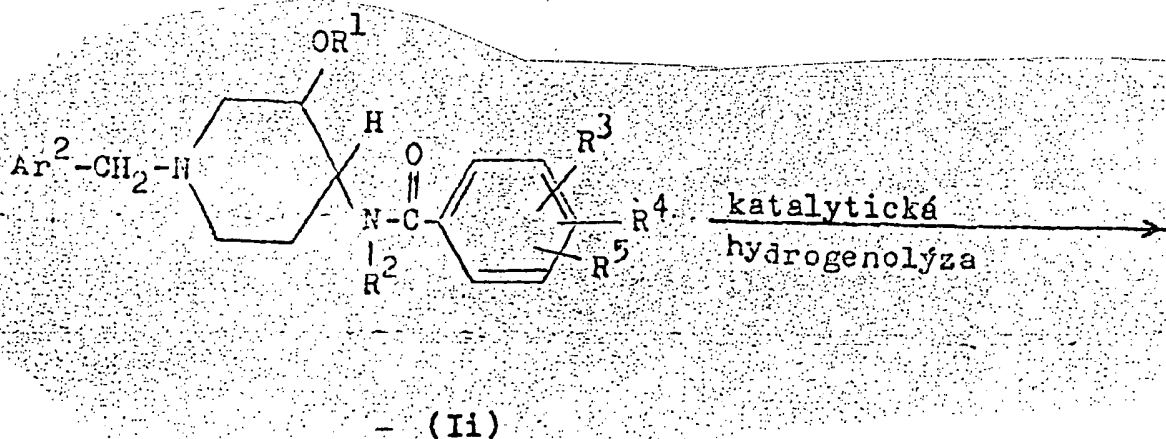
etanol, 2-propanol a pod., alebo alifatický alebo alicyklický ketón, ako je 2-propanón, 2-butanón, 4-metyl-2-pentanón, cyklohexanón a pod. Na urýchlenie reakcie je možné pridať vhodnú zásadu, napríklad uhličitan alebo hydrogenuhličitan alkalického kovu. Reakcia sa s výhodou uskutočňuje pri trochu zvýšenej teplote a najmä pri teplote varu reakčnej zmesi.

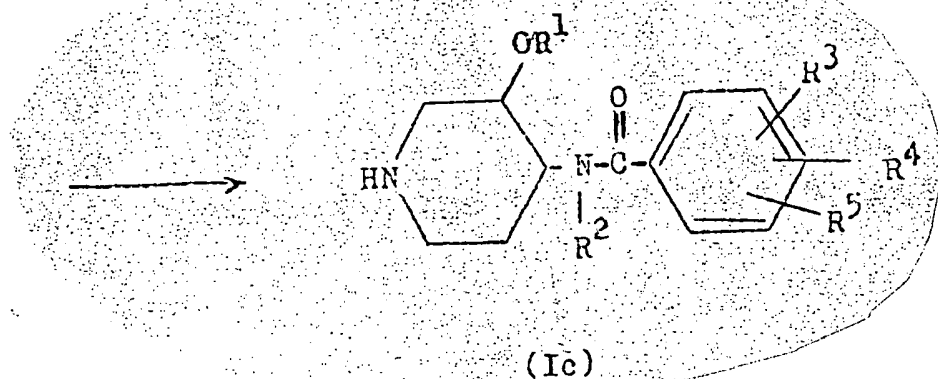
Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde L znamená alkyloxykarbonylovú skupinu, pričom tieto zlúčeniny sú znázornené všeobecným vzorcom Ih, je možné premeniť na príslušné zlúčeniny všeobecného vzorca Ic miešaním a prípadným zohrievaním východiskových zlúčenín všeobecného vzorca Ih vo vhodnom organickom rozpúšťadle, ako je alkohol, napríklad 2-propanol a pod., éter, napríklad tetrahydrofurán a pod., za prítomnosti vhodnej zásady, ako sú hydroxidy, uhličitan alebo hydrogenuhličitan alkalických kovov alebo kovov alkalických zemín, napríklad hydroxid sodný, uhličitan draselný, hydrogenuhličitan sodný a pod.:





Zlúčeniny všeobecného vzorca I, kde L znamená zvyšok všeobecného vzorca Ar^2CH_2- , pričom tieto zlúčeniny sú znázornené vzorcom II, sa môžu premeniť napríklad na zlúčeniny všeobecného vzorca Ic katalytickou hydrogenolytickou reakciou, napríklad miešaním východiskovej zlúčeniny všeobecného vzorca II vo vhodnom rozpúšťadle, inertnom voči reakčným zložkám, ako je napríklad metanol a pod., v atmosfére vodíka za prítomnosti vhodného katalyzátora, ako je napríklad paládium na aktívnom uhlí, platina na aktívnom uhlí a pod. V prípade, že symbol R^1 znamená arylmetylový zvyšok, je možné tento zvyšok súčasne nahradit vodíkovým atomom:





Niektoré ^{Substituents} zvyšky vo význame symbolov R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a/alebo R^5 sa môžu tiež premeniť jeden na druhý známymi postupmi na premenu funkčných skupín. Napríklad nitroskupina sa môže premeniť na aminoskupinu známymi postupmi na redukciu nitroskupiny na aminoskupinu miešaním a prípadným zahrievaním východiskovej nitrozlúčeniny vo vhodnom rozpúšťadle, napríklad metanole a pod., za prítomnosti vhodného katalyzátora, napríklad paládia na aktívnom uhlí, platiny na aktívnom uhlí a pod. Kyanidový zvyšok sa môže premeniť na ^{amidový} ~~amínokarbonylový~~ zvyšok miešaním východiskovej zlúčeniny v silno kyslom prostredí, napríklad v koncentrovanej kyseline sírovej a pod. Acyloná skupina sa môže premeniť na hydroxyskupinu známymi postupmi alkalickéj hydrolýzy. Naopak, hydroxyskupina sa môže premeniť na acyloná skupinu miešaním hydroxyzlúčeniny s príslušným acylačným činidlom, napríklad anhydridom kyseliny a pod.

Zo vzorca I je zrejmé, že zlúčeniny vyrobené spôsobom

podľa vynálezu obsahujú aspoň dva asymetrické uhliky, a to v polohe 3 a 4 piperidínového kruhu, a preto sa môžu vyskytovať v rôznych stereochemicky izomérnych formách. Príprava stereochemicky izomérnych foriem zlúčenín všeobecného vzorca I a aj adičných solí týchto zlúčenín s farmaceuticky vhodnými kyselinami spadá tiež do rámca ~~tento~~ vynálezu.

Diastereomérne racemáty zlúčenín všeobecného vzorca I, označované ako cis- a trans-formy podľa pravidiel popísaných v časopise Chemical Abstracts, 76, Index Guide, odd. IV, str. 85 /1972/, sa môžu získať jednotlivo obvyklými postupmi. Vhodné postupy, ktoré je možné s výhodou použiť na tento účel, zahŕňajú napríklad selektívnu kryštalizáciu a chromatografické delenie, napríklad chromatografické delenie na kolóne.

Pretože stereochemická konfigurácia je prítomná už v medziproduktoch všeobecného vzorca II, je tiež možné oddeliť cis- a trans-formy v tomto alebo aj v predchádzajúcom stupni, potom je možné pripraviť príslušné formy všeobecného vzorca I z týchto medziproduktov predtým popísaným postupom. Oddelenie cis- a trans-foriem týchto medziproduktov je možné uskutočniť bežnými postupmi, ako boli popísané vyššie, ~~na oddelenie cis a trans foriem zlúčenín všeobecného vzorca I.~~

Je zrejmé, že cis- a trans-diastereomérne racemáty je možné ďalej štiepiť na ich optické izoméry, cis(+), cis(-), trans(+) a trans(-) pomocou známych postupov.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, ktoré majú ^{bazické} ~~acidické~~ vlastnosti, je možné premeniť na adičné soli s terapeuticky

vhodnými kyselinami reakciou s príslušnou kyselinou, napríklad anorganickou kyselinou, ako je ~~halogenovodíková kyselina~~, t.j. kyselina chlorovodíková, bromovodíková alebo jodovodíková; kyselina sírová, kyselina dusičná, kyselina tiokyanatá, kyselina fosforečná, alebo organickou kyselinou, ako je kyselina octová, ~~kyselina~~ propiónová, ~~kyselina~~ hydroxyoctová, ~~kyselina~~ 2-hydroxypropánová, ~~kyselina~~ 2-oxopropánová, ~~kyselina~~ etándiová, ~~kyselina~~ propándiová, ~~kyselina~~ butándiová, ~~kyselina~~ (Z)-buténdiová, ~~kyselina~~ (E)-buténdiová, ~~kyselina~~ hydroxybutándiová, ~~kyselina~~ 2,3-dihydroxybutándiová, ~~kyselina~~ 2-hydroxy-1,2,3-propántrikarboxylová, ~~kyselina~~ benzoová, ~~kyselina~~ 3-fenyl-2-propénová, ~~kyselina~~ α -hydroxybenzénocetová, ~~kyselina~~ metánsulfónová, ~~kyselina~~ etánsulfónová, ~~kyselina~~ 2-hydroxyetánsulfónová, ~~kyselina~~ 4-metylbenzénsulfónová, ~~kyselina~~ 2-hydroxybenzoová, ~~kyselina~~ 4-amino-2-hydroxybenzoová, ~~kyselina~~ 2-fenoxybenzoová alebo kyselina 2-acetyloxybenzoová.

Naopak je možné soli premeniť na príslušné voľné zásady obvyklým postupom, napríklad reakciou s alkáliou, ako je hydroxid sodný alebo draselný.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I je možné vhodne premeniť na ich kvartérne amóniové soli reakciou s príslušným kvarterizujúcim činidlom s prípadnou následnou výmenou aniónu takto vzniknutej kvartérnej zlúčeniny.

Rad medziproduktov a východiskových zlúčenín, používaných pri vyššie popísaných prípravách, sú známe zlúčeniny; iné je možné pripraviť známymi postupmi na prípravu obdobných zlúčenín a niektoré z nich sú novými zlúčeninami, a pre-

to ich príprava bude v ďalej popísaná.

Vychodiskové zlúčeniny všeobecného vzorca II je možné spraviť pripraviť stereospecifickým postupom z príslušne substituovaného 7-oxa-3-azabicyklo [4,1,0]heptánu všeobecného vzorca XII alebo z príslušne substituovaného 4-piperidínóu všeobecného vzorca XIII, ako je znázornené ďalej uvedenou schémou 1, kde symbol P znamená vhodnú chrániacu skupinu, ako je napríklad fenylmetylová, etoxykarbonylová chrániaca skupina a pod.

Medziprodukty všeobecného vzorca II, u ktorých sú substituenty viazané v polohách 3 a 4 piperidínového kruhu v trans-konfigurácii a R^1 znamená vodík, teda zlúčeniny všeobecného vzorca II-a-1, je možné pripraviť reakciou 7-oxa-3-azabicyklo [4,1,0]heptánu všeobecného vzorca XII so zlúčeninou všeobecného vzorca XIV s následným odštiepením chrániacej skupiny P z takto získanej zlúčeniny všeobecného vzorca XV. Vychodiskové zlúčeniny všeobecného vzorca II, u ktorých sú substituenty v polohách 3 a 4 piperidínového kruhu viazané v trans-konfigurácii a symbol R^1 je R^{1-a} , teda zlúčeniny všeobecného vzorca II-a-2, je možné pripraviť zo zlúčenín všeobecného vzorca II-a-1 reakciou so zlúčeninou všeobecného vzorca VI. Medziprodukty všeobecného vzorca II-a-2 je možné tiež pripraviť reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca XV so zlúčeninou všeobecného vzorca VI a následným odštiepením chrániacej skupiny P z takto získanej zlúčeniny všeobecného vzorca XVI.

Medziprodukty všeobecného vzorca II, u ktorých sú substituenty v polohách III a IV piperidínového kruhu v cis-konfigurácii, teda zlúčeniny všeobecného vzorca IIb je možné pripraviť reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca XIII so zlúčeninou všeobecného vzorca XIV s následnou redukčnou N-alkyláciou a odštiepením chrániacej skupiny P z takto získanej zlúčeniny všeobecného vzorca XVII.

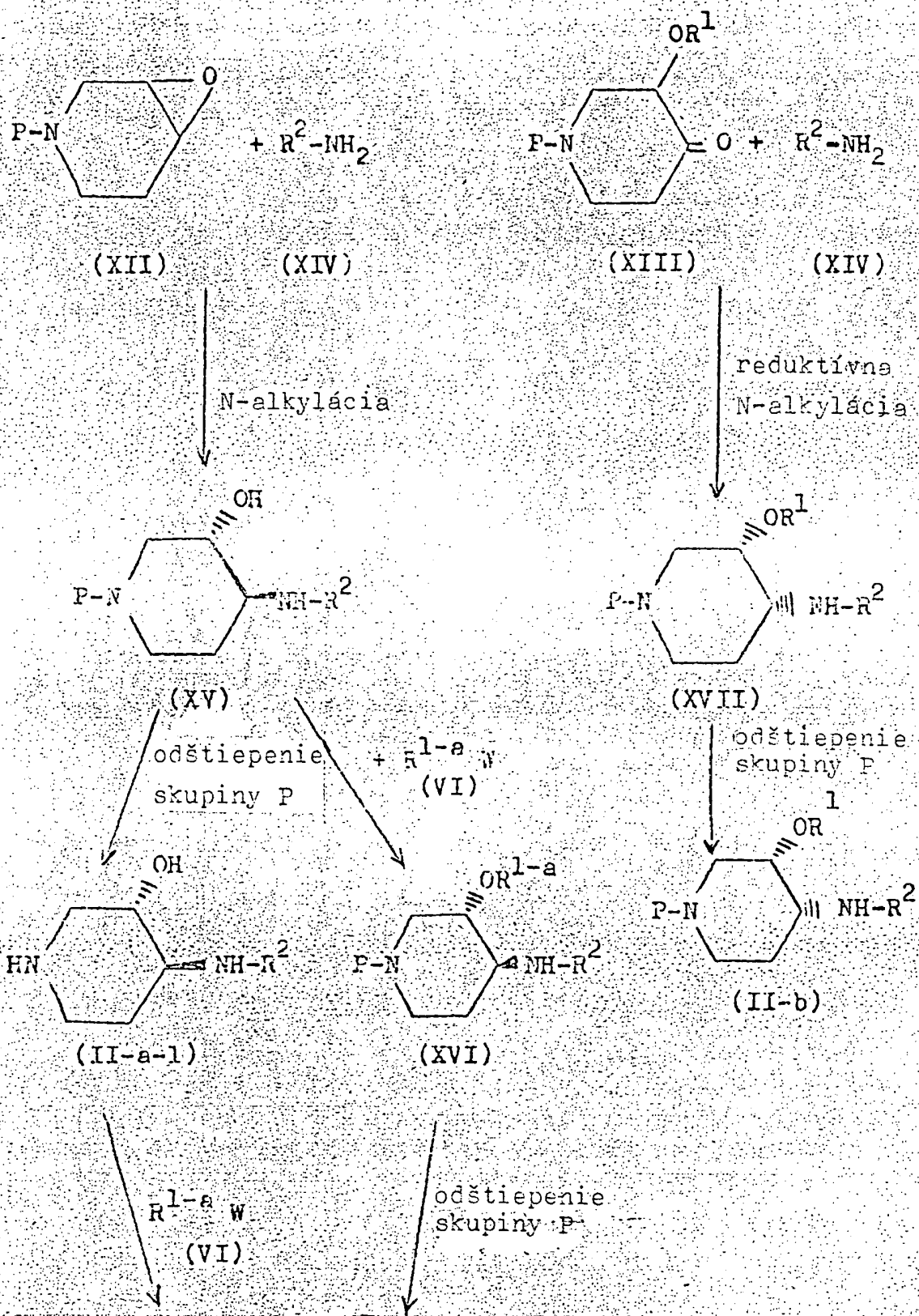
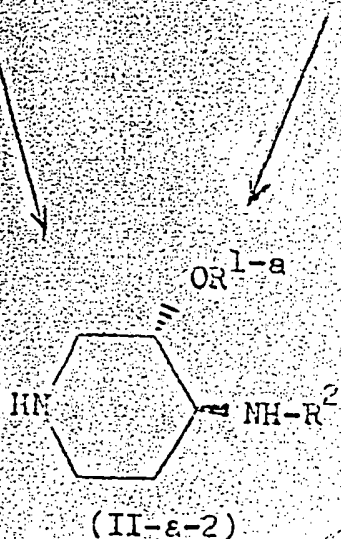
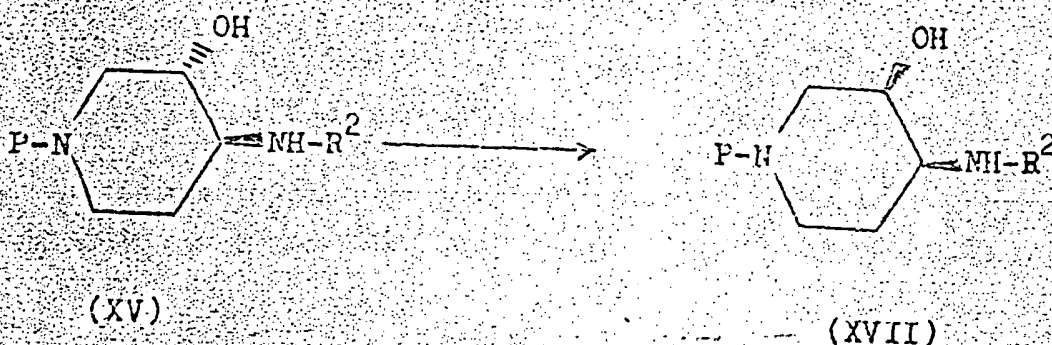


Schéma 1

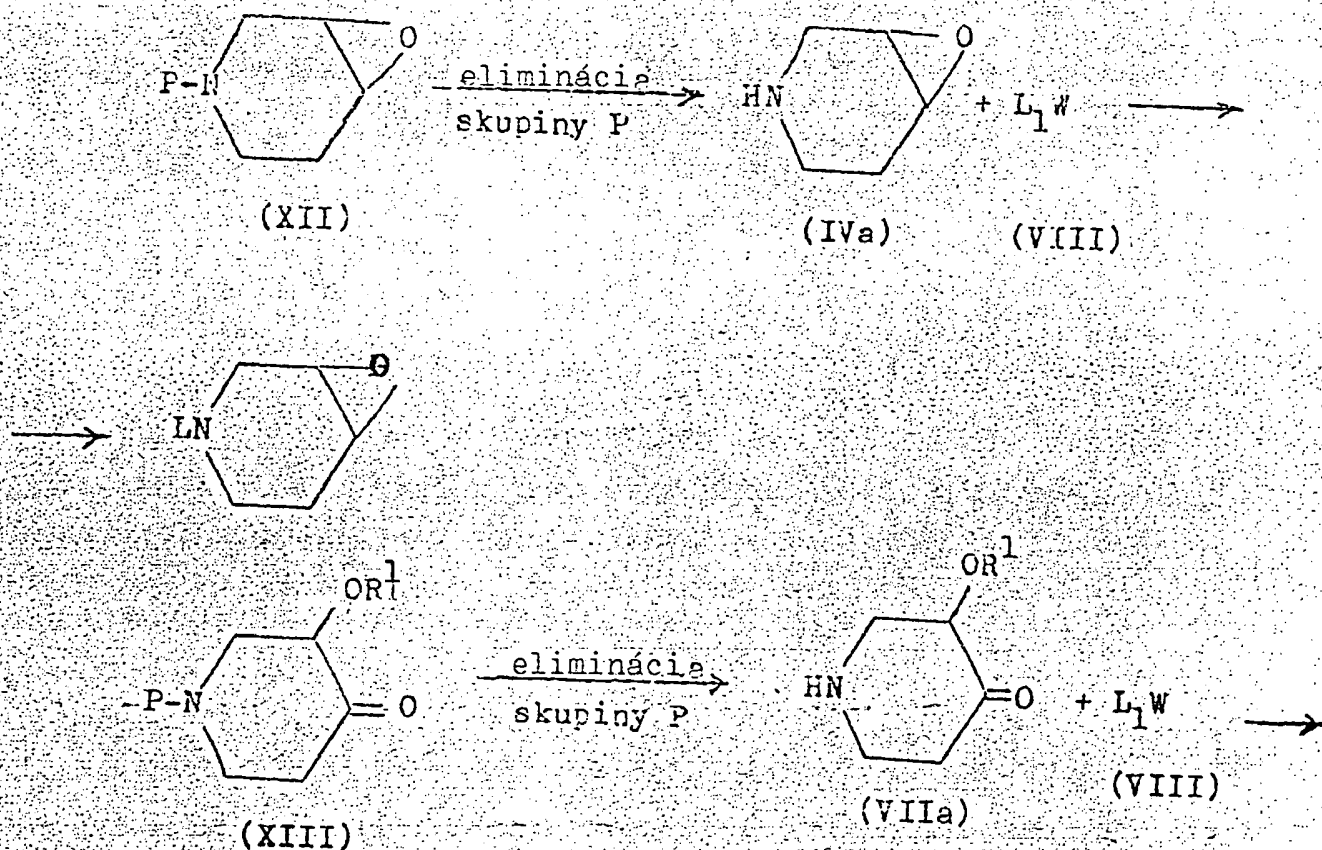


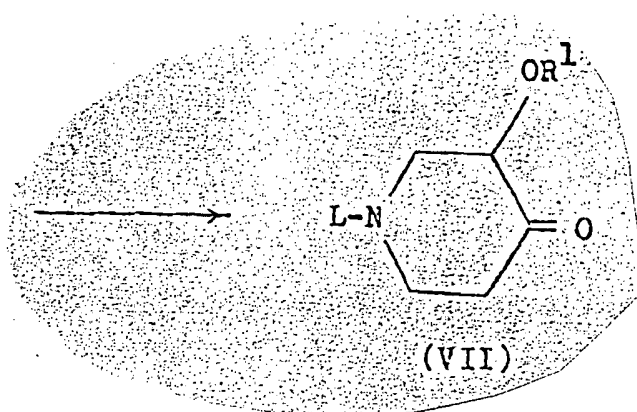
Trans-4-amino-3-piperidinoly všeobecného vzorca XV je možné premeniť na príslušné cis-4-amino-3-piperidinoly všeobecného vzorca XVII známymi postupmi, napríklad premenou aminoskej skupiny na amidovú skupinu, premenou hydroxyskupiny na vhodnú odštiepiteľnú skupinu pri zachovaní konfigurácie a následnou reakciou takto vzniknutých medziproduktov s hydrazínom, poprípade za zvýšenej teploty:



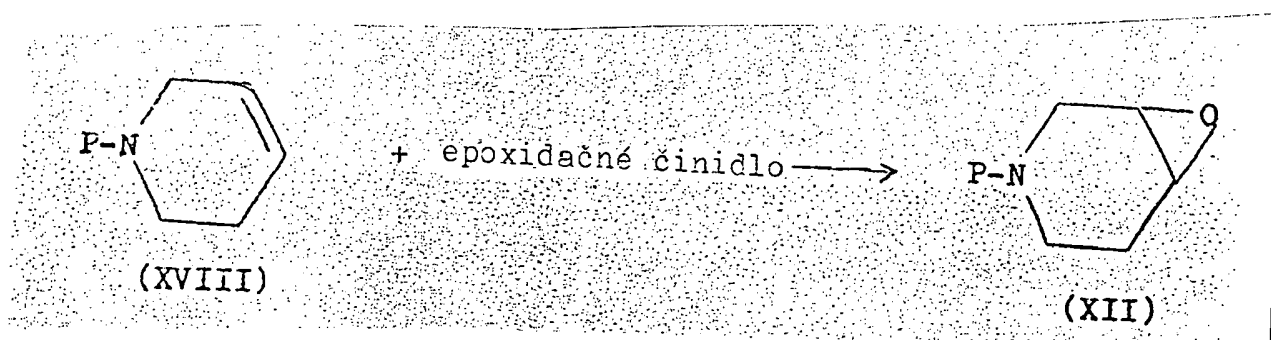
Analogická premena je popísaná v časopise *Helv. Chim. Acta* 62, str. 932-941 /1979/.

Medziprodukty všeobecných vzorcov IV, resp. VII, je možné pripraviť zo zlúčenín všeobecných vzorcov XII, resp. XIII, odštiepením chrániacej skupiny P s následnou reakciou takto vzniknutých medziproduktov všeobecných vzorcov IV, resp. VII, kde L znamená vodík, teda medziproduktov všeobecných vzorcov IVa, resp. VIIa, so zlúčeninou všeobecného vzorca VIII známymi N-alkylačnými a N-acylačnými postupmi:



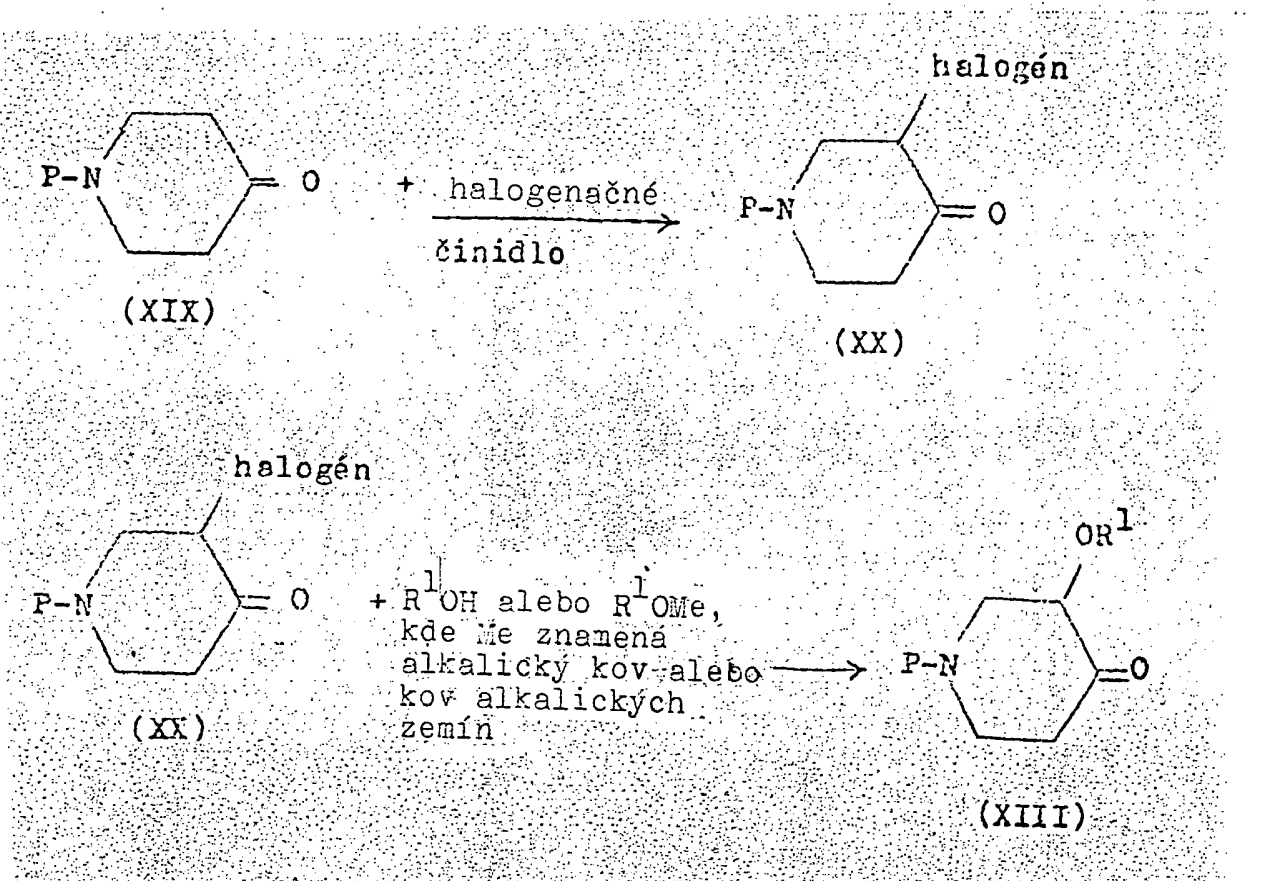


7-oxa-3-azabicyklo[4,1,0]heptány všeobecného vzorca XII, použité ako východiskové zlúčeniny vo vyššie uvedených reakciách, je možné pripraviť oxidáciou príslušných 1,2,3,6-tetrahydropyridínov všeobecného vzorca XVIII vhodným epoxidačným činidlom, ako je napríklad peroxid vodíka, kyselina 3-chlórperbenzoová a pod.:



4-piperidinóny všeobecného vzorca XIII, použité ako východiskové zlúčeniny pri vyššie uvedených reakciách, je možné pripraviť z príslušne substituovaného 4-piperidinónu všeobecného vzorca XIX, napríklad halogenáciou 4-piperidinónu

všeobecného vzorca XIX halogenačným činidlom, napríklad bró-
mom a pod., ^a následnou reakciou takto získanej zlúčeniny
všeobecného vzorca XX s príslušným alkoholom všeobecného
vzorca R^1OH alebo so soľou tohto alkoholu s alkalickým ko-
vom alebo kovom alkalických zemín:



V prípade, že ako medziprodukt vznikne derivát piperi-
dínu všeobecného vzorca XXI, je možné tento derivát ~~všeobec-
ného vzorca XXI~~ premeniť na zlúčeninu všeobecného vzorca
XIII miešaním vo vodnom kyslom prostredí:



Medziprodukty všeobecného vzorca XXI je možné pripraviť z príslušného vinyléteru reakciou ~~tohto vinyléteru~~ s príslušne epoxidujúcim činidlom vo vhodnom alkohole /viď napríklad výklad v časopisoch Synthetic Communications, 10, (1), str. 83-87 (1980)/ a Synthesis, str. 38 - 39 (1974)/.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I, ich adičné soli s farmaceuticky vhodnou kyselinou a ich stereochemické izoméry stimulujú pri systematickej aplikácii stavovcom motilitu gastrointestinálnej sústavy.

Stimulačný účinok uvedených zlúčenín na motilitu gastrointestinálnej sústavy je doložený údajmi uvedenými v tabuľkách I a II; tieto údaje dokazujú zosilnenie sťahov ilea morčáka /test A/, antagonizmus proti gastrickým relaxáciám vyvolaným dopamínom /test B/ a antroduodenálnu motilitu psa /test C/, vyvolané uvedenými zlúčeninami.

Test A: Zosilnenie sťahov vyvolaných transmuralnou stimuláciou ilea morčata

Nekoncové úseky ilea morčata sa zavesia zvisle so zaťažením 1 g v 100 ml Tyrodovho kúpeľa s teplotou 37,5 °C, okysličeného zmesou 95 % O₂ a 5 % CO₂. Sťahy sa merajú izometricky. Transmurálna excitácia sa uskutočňuje na celej dĺžke úseku ilea pomocou dvoch platínových elektród s priemerom 0,5 mm, pričom anóda je vsunutá koncovým otvorom úseku ilea a katóda je ponorená do fyziologického roztoku.

Tkanivo sa excituje jednotlivými pravouhlými impulzmi s trvaním 1 ms a so submaximálnou intenzitou pri frekvencii 6 za minútu, pričom týmito impulzmi sa uvoľňuje acetylcholín z nervových zakončení vnútri steny.

Po stabilizačnom čase 30 minút sa pridá jediná dávka skúmanej zlúčeniny do roztoku tvoriaceho uvedený kúpeľ a účinok tejto zlúčeniny sa sleduje ďalších 15 minút. Účinok skúmanej zlúčeniny sa vyjadrí v percentách pôvodnej hodnoty stiahnuteľnosti.

V stípci 1 tabuľky I je uvedená najnižšia účinná koncentrácia skúmanej zlúčeniny, pomocou ktorej sa dosiahne významná stimulácia pre uvoľnenie acetylcholínu.

Literatúra: Arch. Intern. Pharmacodyn. Ther., 204, str. 37 až 55 /1973/ a Drug Research 24, str. 1641 až 1645 /1974/.

Test B: Antagonizmus proti gastrickej relaxácii vyvolanej
dopamínom

Pokusy sa uskutočňujú na žalúdkoch vyprepärovaných z hladných morčiat. Spoločne so žalúdkom sa odstráni pažerák, prvých 10 cm dvanástnika, vagálne kmene a panvová os so žalúdočnými vetvami. Gastrointestinálny obsah sa odstráni opakovaným premývaním. Do panvovej osi sa zasunie polyetylénová kanyla. Po podviazaní pažeráka sa žalúdok naplní 20 ml soľného roztoku a zavesí do 200 ml oxidovaného /95 % O₂, 5 % CO₂/ Krebsovho-Henseleitovho roztoku, udržiavaného pri teplote 37 °C. Do dvanástnika sa vsunie sklená kanyla a pripojí sa k ultrazvukovému zariadeniu, zaznamenávajúcemu čas prechodu. Kanyla sa spojí aj s nádobou obsahujúcou soľný roztok, čím sa zabezpečí konštantný hydrostatický tlak 6 cm soľného roztoku v žalúdku. Pomocou tejto sústavy je možné priebežne zaznamenávať zmeny obsahu žalúdku. Vyprázdňovanie a naplnenie žalúdku zodpovedá sťahom a relaxáciám steny žalúdku. Dopamín v množstve 50 µg sa injikuje cez panvovú os v objemoch 0,1 až 0,2 ml. Skúmané zlúčeniny, testované na svoj antagonistický účinok, sa pridávajú do kúpeľa rozpustené v 0,5 ml soľného roztoku.

V stĺpci 2 tabuľky I sú uvedené najnižšie účinné dávky, ktorými sa dosiahne antagonistický účinok.

Literatúra: Life Sciences, 23, str. 453-457 /1978/.

Test C: Antroduodenálna motilita neuspáňého psa

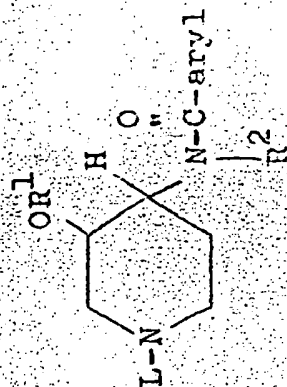
Skonštruovali sa tenzometrické snímače a kalibrovali ex vivo /viď napríklad výklad "Gastrointestinálna motilita u zdravých a chorých jedincov" /Gastrointestinal Motility in Health and Disease/, str. 647-654, vydany L. L. Duthiem, MTP, Lanvaster/.

Psom labradorského plemena s hmotnosťou 25 až 33 kg sa za septických podmienok implantujú vyššie uvedené tenzometrické snímače. Snímače sa vŕiajú v priečnom smere k seróznej strane gastrickej dutiny a dvanástnika /resp. 4 cm a 8 cm od miesta gastroduodenálneho spoja/. Prívodné drôty sú vyvedené podkožným tunelom na ľavej rebrovej slabine reznou ranou medzi lopatkami. Pred každým pokusom sa svorka pripojí spájkovaniu k prívodným drôtom. Pokusy sa začínajú v ginescencnej fáze interdigestívneho stavu po osemnásťhodinovom hladovaní. Pokusné zvieratá môžu piť podľa chuti. Počas pokusov psi ležia v uvoľnenej polohe v malých kotercoch. Antroduodenálne motorické diagrany sa zosilňujú /J. S. I., snímací zosilňovač/ a zaznamenávajú zapisovačom s uhľovým papierom /Schwarzer/. Meranými parametrami sú: amplitúda /sila/ ťahov v gramoch, frekvencia ťahov a percento koordinácie, definovanej ako relatívny počet antrálnych vln, ktoré prenikli do dvanástnika. Skúmané zlúčeniny sa aplikujú buď orálne, alebo injekciou do brachiálnej žily. Reakcia na skúmanú zlúčeninu sa sleduje aspoň 2 hodiny.

v tabuľke II sú uvedené minimálne účinné dávky v mg na 1 kg telesnej hmotnosti, ktorými sa zvýši rytmická aktivita žalúdka a stane sa pravidelnou.

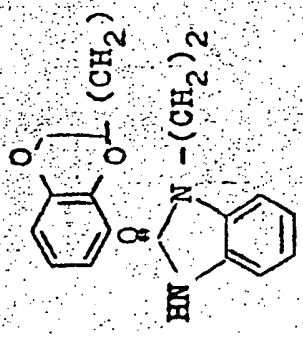
Údaje uvedené v tabuľkách I a II len dokladajú rozsah vynálezu bez toho, aby ho obmedzovali.

Tabuľka I



L	R¹	R²	aryl	izo- méria	zásada/ soľ	stípec 1 najnižšia kon- účinná kon- centrácia mg/l	stípec 2 najnižšia účinná kon- centrácia mg/l
C ₆ H ₅ -CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	0,01	2,5
C ₆ H ₅ -CH ₂	H	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	0,04	2,5
C ₆ H ₅ -CH=CH-CH ₂	H	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	0,04	2,5
H	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	0,04	-
(4-F-C ₆ H ₄) ₂ CH(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	HCl	0,01	0,01
4-F-C ₆ H ₄ -CO-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	HCl	0,0025	≤0,16
4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	0,0025	2,5
C ₆ H ₅ -CH=CH-CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	0,0025	2,5
(2,3-dihydro-2-oxo-1H-benz- imidazol-1-yl)-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	0,01	1,25
4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	0,04	2,5

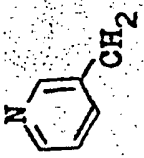
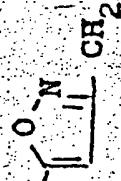
T a b u ľ k a I - p o r a č o v a n i e

L	R ¹	R ²	aryl	izo- méria	zásada/ soľ	stĺpec 1 stĺpec 2 nejnižšia najnižšia účinná účinná koncentrá-koncentrácia cie, mg/l mg/l
	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	0,01 0,63
	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	< 0,01 -
CH ₂ =CH-CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	0,0025 2,5
4-Cl-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	0,01 1,25
(2,6-Cl ₂ -C ₆ H ₃)NHCOCH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	0,04 -
(2,6-Cl ₂ -C ₆ H ₃)NH-CO(CH ₂) ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	0,01 0,63
(CH ₃) ₂ CH	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	0,16 2,5
4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	(OOH) ₂	0,00016 0,31
	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	0,00063 -
3-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	0,04 < 2,5
4-iso-C ₃ H ₇ -C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	0,04 < 0,63

Tabuľka I - pokračovanie

L	R ¹	R ²	aryl	izo- méria	zásada/ soľ	stípec 1 najnižšia účinná kon- centrácia mg/l	stípec 2 najnižšia účinná kon- centrácia mg/l
<chem>4-F-C6H4CONHCH2CH2</chem>	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	0,04	2,5
<chem>4-NO2-C6H4-CH2</chem>	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	0,04	-
<chem>4-CH3-C6H4-CH2</chem>	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	<0,04	-
<chem>HN(C(=O)c1ccc(Cl)cc1)N(CH2)3</chem>	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	0,04	0,63
<chem>(4-F-C6H4)2C1CCCCC1</chem>	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	0,16	2,5
<chem>HN(C(=O)c1ccccc1)N(CH2)4</chem>	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	1/2 H ₂ O	<0,04	-
<chem>Nc1ccc(cc1)CC</chem>	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	0,16	-

T a b u ľ k a I - p o r a č o v a n i e

L	R ¹	R ²	aryl	izo- méria soľ	stípec 1 najnižšia účinná kon- centrácia mg/l	stípec 2 najnižšia účinná kon- centrácia mg/l
	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada 0,16	-
	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH, 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada 0,16	-
4-F-C ₆ H ₄ -COCH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada 0,04	2,5
	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada 0,0025	-
4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂ - 	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada 0,16	-

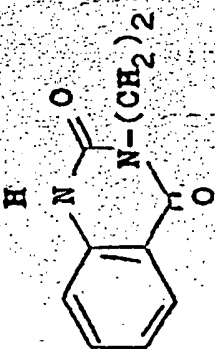
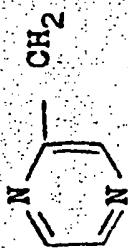
T a b u ľ k a I - p o r a č o v a n i e

L	R ¹	R ²	aryl	izo- méria	zásada/ soľ	stĺpec 1 najnižšia účinná kon- centrácia mg/l	stĺpec 2 najnižšia účinná kon- centrácia mg/l
	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	0,04	0,63
	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	0,16	-
4-(H ₂ N-SO ₂)-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	HCl.H ₂ O	0,16	-
3-CF ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	0,16	1,25
3-Cl-C ₆ H ₄ -CH=CH-CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	H ₂ O	0,16	0,63
	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	0,04	2,5
4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	H ₂ O	0,01	2,5

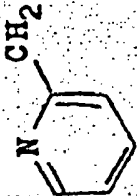
Tabuľka I - pokračovanie

L	R ¹	R ²	aryl	izo- mérie	zásada/ sol	stípec 1 najnižšia účinná kon- centrácia mg/l	stípec 2 najnižšia účinná kon- centrácia mg/l
2,6-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃ -NHCO(CH ₂) ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	≤ 0,04	-
C ₂ H ₅	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	H ₂ O	0,01	-
C ₆ H ₅ -CH ₂	H	H	2-CH ₃ O, 4-NH(CH ₃), 5-Cl-C ₆ H ₂	trans	zásada	0,16	-
	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	H ₂ O	≤ 0,04	-
3-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	1/2 H ₂ O	≤ 0,04	-
C ₆ H ₅ -CH ₂	H	H	2-CH ₃ O, 4-NH(CH ₃), 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	≤ 0,16	-
(C ₆ H ₅) ₂ -C/CON(CH ₃) ₂ /-CH ₂ - CH(CH ₃)	H	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	0,16	0,63
(4-F-C ₆ H ₄) ₂ CH-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	trans	(COOH) ₂	0,16	-
4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	H ₂ O	0,00016	0,31
4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	0,01	0,63
4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₄	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	0,01	0,31

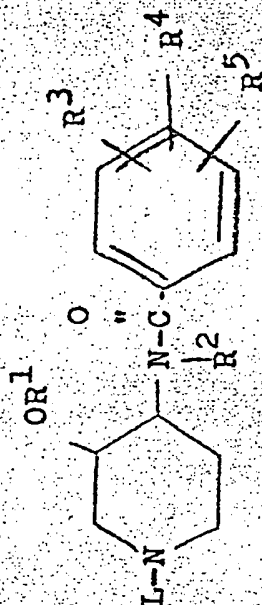
Tabuľka I - pokračovanie

L	R ¹	R ²	aryl	izo- méria	zásada/ soľ	stĺpec 1 najnižšia účinná kon- centrácia mg/l	stĺpec 2 najnižšia účinná kon- centrácia mg/l
	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-DL-C ₆ H ₂	cis	zásada	0,0025	2,5
	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	0,04	1,25
(4-F, 2-CH ₃ CO-C ₆ H ₃)-O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	H ₂ O	< 0,16	-
C ₆ H ₅ -O-CH(CH ₃)-CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	H ₂ O	0,00063	1,25
4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	H	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	0,0025	≤ 0,63
(4-F-C ₆ H ₄) ₂ C(COOC ₂ H ₅)-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	H ₂ O	0,16	-
(4-F-C ₆ H ₄) ₂ C(CN)-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	H ₂ O	0,04	-
4-F-C ₆ H ₄ -SO ₂ -(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	0,00063	-
4-F-C ₆ H ₄ -S-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	0,01	0,31

T a b u l k a I - pokračovanie

L	R ¹	R ²	aryl	izo- méria	zásada/ soľ	stípec 1 najnižšia účinná kon- centrácia mg/l	stípec 2 najnižšia účinná kon- centrácia mg/l
6-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃ -NHCOCH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	0,04	-
-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	C ₂ H ₅	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	1/2 H ₂ O	0,01	-
	C ₂ H ₅	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	0,01	-
-F-C ₆ H ₄ -CH=CH-CH ₂ -CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	H ₂ O	0,01	-

Tabuľka I - pokračovanie.



L	R ¹	R ²	R ³ , R ⁴ , R ⁵	izo- méria	zásada/ sol	stípec 1 najnižšia účinná kon- centrácia mg/l	stípec 2 najnižšia účinná kon- centrácia mg/l
(2-pyridinyl)CH ₂	H	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zásada	0,0025	-
(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zásada	0,16	-
(1H-indol-3-yl)CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	0,01	≤ 0,63
4-F, 2-NO ₂ -C ₆ H ₃ -O(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	0,01	0,31
4-F, 2-NH ₂ -C ₆ H ₃ -O(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zásada	0,16	-
(-F-C ₆ H ₄ -O(CH ₂) ₂ CH(CH ₃))	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zásada	0,16	0,31
(4,5,6,7-tetrahydro-1H- benzimidazol-2-yl)CH ₂	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zásada	0,16	-
(-F-C ₆ H ₄ -O-CH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zásada	0,16	-
5-Me-1H-imidazol-4-yl)CH ₂	COCH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zásada	0,16	-
(4-F, 2-(4-F-C ₆ H ₄ CO)C ₆ H ₃ - CH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	0,16	-
	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zásada	0,16	-

T a b u l k a I - pokračovanie

L	R ¹	R ²	R ³ , R ⁴ , R ⁵	izo- méria	zásada/ soľ	stĺpec 1 najnižšia účinná kon- centrácia mg/l	stĺpec 2 najnižšia účinná kon- centrácia mg/l
4-F-C ₆ H ₄ -O-CH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Br	cis	H ₂ O	0,01	-
(2-pyridinyl)CH ₂	COCH ₃	H	2-OMe, 4-NHAc, 5-Cl	cis	zásada	0,16	-
(2-pyridinyl)CH ₂	COCH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zásada	0,16	0,63
(4-F-C ₆ H ₄)OCH ₂ CH(OH)CH ₂	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zásada	0,01	-
C ₆ H ₅ -NH-CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	0,00063	-
4-F, 2-NH ₂ CO-C ₆ H ₃ O(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zásada	0,00016	-
(C ₆ H ₅) ₂ C(CONMe ₂)CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	0,16	-
C ₆ H ₅ CH ₂ N(Me)CH ₂ CH(OH)CH ₂	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	(COOH) ₂ H ₂ O	0,16	-
(4-F-C ₆ H ₄)CH(2-tienyl)(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	0,01	0,16
2-COCH ₃ -C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	0,01	-
2-COCH ₃ -C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	0,16	-
2-OH, 4-F-C ₆ H ₃ CO(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	HCl	0,00063	-
(C ₂ H ₅) ₂ N-CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	2H ₂ O	0,16	0,63

T a b u ľ k a I - pokračovanie

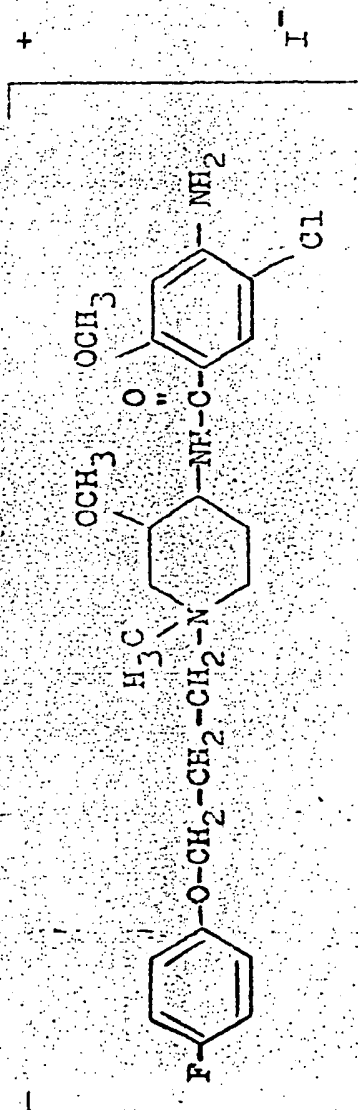
L	R ¹	R ²	R ³ , R ⁴ , R ⁵	izo- méria	zásada/ soľ	stĺpec 1 najnižšia účinná kon- centrácia mg/l	stĺpec 2 najnižšia účinná kon- centrácia mg/l
4-F-C ₆ H ₄ -(CH ₂) ₄	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	0,01	-
CH ₃ CO(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	0,01	-
(4-F-C ₆ H ₄)-O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	H, H, H	trans	zásada	0,16	-
H	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-CONH ₂	cis	1/2 H ₂ O	0,16	-
4-Cl, 2-Me-C ₆ H ₃ O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	0,16	-
3-CF ₃ -C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zásada	0,16	-
4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis+	zásada	0,01	0,63
4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis-	zásada	0,04	0,63
4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zásada	0,01	<0,63
4-NH ₂ -C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zásada	0,00063	-
4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₅	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	0,01	0,31
(C ₆ H ₅) ₂ N-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	0,16	0,16
(4-F-C ₆ H ₄)O(CH ₂) ₆	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	0,00063	0,16
C ₆ H ₅ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	HCl	0,01	0,63
(4-F-C ₆ H ₄) ₂ CH-O-CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	0,01	0,16

Tabuľka I - pokračovanie

L	R ¹	R ²	R ³ , R ⁴ , R ⁵	izo- méria	zásada/ sol	stípec 1 najnižšia účinná kon- centrácia mg/l	stípec 2 najnižšia účinná kon- centrácia mg/l
4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-OMe, 4-NHAc, 5-Cl	cis	zásada	0,16	-
(C ₆ H ₅) ₂ N-CO-CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	0,16	-
(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -O-CH ₂	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zásada	0,16	≤ 0,63
4-F, 2-NH ₂ -C ₆ H ₃ -O- 	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zásada	0,01	0,63
MeO-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zásada	0,01	-
4-F-C ₆ H ₄ -O-CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zásada	0,016	0,16
(C ₆ H ₅) ₂ CH-CO-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zásada	0,16	-
/1-(4-F-C ₆ H ₄)-1,3-dihydro- 1-izobenzofuran-1-yl)-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zásada	0,01	-
4-F-C ₆ H ₄ -C(OMe) ₂ -CH(OH)CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zásada	0,00063	-
4-F-C ₆ H ₄ -CO-CH(OH)CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zásada	0,00063	-
 -O-CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	2-OMe, 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zásada	0,01	-

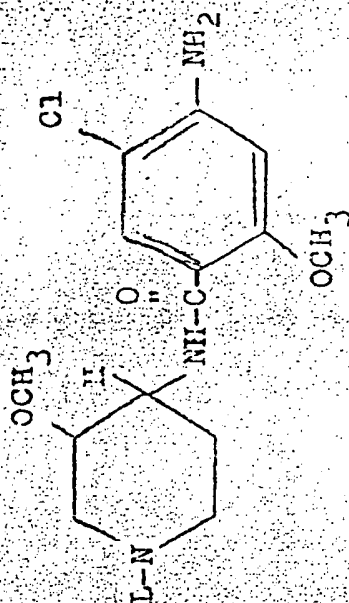
Tabuľka I - pokračovanie

zlúčenina	izoméria	zásada/ sol	stípec 1 najnižšia účinná kon- centrácia mg/l	stípec 2 najnižšia účinná kon- centrácia mg/l
-----------	----------	----------------	---	---

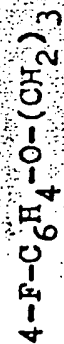
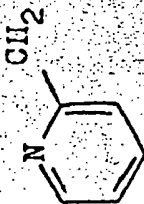


cis 1/2 H₂O 0,0025

Tabuľka II



L	izoméria	zásada/	minimálna účinná dávka v mg/kg telesnej hmotnosti pri aplikácii	intravenózne
	cis	zásada	≤ 0,31	≤ 0,08
	cis	H ₂ O	≤ 0,31	≤ 0,08



Vzhľadom na ich schopnosť stimulovať motilitu gastrointestinálnej sústavy sú zlúčeniny vyrobené spôsobom podľa vynálezu vhodné na normalizovanie alebo zlepšenie vyprázdňovania gastrickej a intestinálnej sústavy u jedincov trpiacich zníženou peristaltikou žalúdka a/alebo tenkého a/alebo hrubého čreva.

Vzhľadom na ich účinnosť na stimuláciu motility gastrointestinálnej sústavy je možné tieto zlúčeniny formulovať ako rôzne farmaceutické prostriedky. Na prípravu farmaceutických prostriedkov sa účinné množstvo zlúčeniny alebo zlúčenín vyrobených spôsobom podľa vynálezu, vo forme zásady alebo adičnej soli s kyselinou, kombinuje ako aktívna zložka spoločne s prímесou farmaceuticky vhodného nosiča, ktorý môže mať najrôznejšiu formu podľa požadovanej aplikačnej formy prostriedku, pričom uvedeným účinným množstvom sa rozumie také množstvo, ktoré účinne stimuluje motilitu gastrointestinálnej sústavy.

Tieto farmaceutické prostriedky sú výhodne v jednotkovom dávkovaní, vhodnom najmä na orálnu, rektálnu alebo parenterálnu aplikáciu. Napríklad pri príprave týchto prostriedkov na orálnu aplikáciu je možné použiť akékoľvek farmaceutické prostredie, akým sú napríklad voda, glykoly, oleje, alkoholy a pod. v prípade orálnych kvapalných prostriedkov, ako sú suspenzie, sirupy, elixíry a roztoky; alebo je možné použiť tuhé nosiče, ako sú škroby, cukry, kaolín, mastivá, spojivá, dezintegračné činidlá a pod. pri príprave práškov, piluliek, toboliek a tabliet.

Vzhľadom na ľahkosť aplikácie predstavujú tablety a tobolky najvhodnejšiu jednotkovú dávkovaciu formu na orálnu aplikáciu; v tomto prípade sa samozrejme používajú tuhé far-

maceutické nosiče. Nosič pre parenterálne prostriedky bude spravidla tvorený sterilnou vodou, aspoň z veľkej časti, aj keď je možné pripraviť napríklad iné prostriedky, u ktorých nosič zahŕňa soľný roztok, roztok glukózy alebo zmes soľného a glukózového roztoku. Taktiež je možné pripraviť injekčné suspenzie, u ktorých je možné použiť vhodné kvapalné nosiče, suspenzné činidlá a pod. Na prípravu vodných prostriedkov sú zrejme vhodnejšie adičné soli zlúčenín všeobecného vzorca I s kyselinami ako tieto zlúčeniny v podobe zásad, a to kvôli svojej zvýšenej rozpustnosti vo vode.

Obzvlášť výhodné je formulovať vyššie uvedené farmaceutické prostriedky do jednotkovej dávkovacej formy vzhľadom na ľahkosť aplikácie a rovnomernosť dávkovania. Jednotkovou dávkovacou formou sa tu rozumejú fyzicky oddelené jednotky vhodné ako jednotkové dávky, pričom každá jednotka obsahuje vopred stanovené množstvo aktívnej zložky, vypočítané na vyvolanie požadovaného terapeutického účinku, spoločne s vhodným farmaceutickým nosičom.

Príkladom takýchto dávkovacích jednotiek sú tablety /vrátane tabliet s vrubom alebo obalených tabliet/, tobolky, pilulky, balené prášky, obličky, injekčné roztoky alebo suspenzie, množstvá odmerané kávovou lyžičkou, resp. polievkovou lyžicou a pod., a ich oddelené násobky.

Množstvo účinnej zložky v dávkovacej jednotke bude asi od 0,25 mg do asi 100 mg, s výhodou 1 až 50 mg.

Ďalej uvedené formulácie sú príkladom typických prostriedkov na stimulovanie motility gastrointestinálnej sústavy v jednotkovej dávkovacej forme vhodnej na systematickú aplikáciu v humánnom a veterinárnom lekárstve.

Kvapky na orálne užívanie

Nižšie uvedená formulácia poskytuje 50 litrov roztoku na kvapky na orálne užívanie, ktorý ako účinnú zložku obsahuje v 1 ml 10 mg cis-4-amino-5-chlór-N-{1-[3-(4-fluórfenoxy)propyl]-3-metoxy-4-piperidiny]-2-metoxybenzamid}.

účinná zložka	500 g
kyselina 2-hydroxypropánová	0,5 l
sodná soľ sacharínu	1750 g
kakaová chuťová prísada	2,5 l
prečistená voda	2,5 l
polyetylén glykol na doplnenie na objem 50 l	

Účinná zložka sa pri teplote 60 až 80 °C rozpustí v kyseline 2-hydroxypropánovej a v 1,5 l polyetylén glykolu. Po ochladení na teplotu 30 až 40 °C sa pridá 35 litrov polyetylén glykolu a zmes sa intenzívne mieša. Potom sa pridá roztok sodnej soli sacharínu v 2,5 litra prečistenej vody a za miešania sa pridá kakaová chuťová prísada a polyetylén glykol na doplnenie na uvedený objem. Získaný roztokom sa plnia vhodné nádoby.

Injekčný roztok

Nižšie uvedená formulácia poskytuje 20 litrov parenterálneho roztoku obsahujúceho ako účinnú zložku v 1 ml 2 mg cis-4-amino-5-chlór-N-{1-[3-(4-fluórfenoxy)propyl]-3-metoxy-4-piperidiny]-2-metoxybenzamid}.

účinná zložka	40 g
kyselina 2,3-dihydroxybutándiová	20 g
metylester kyseliny 4-hydroxybenzoovej	36 g
propylester kyseliny 4-hydroxybenzoovej	4 g
voda pre injekcie na doplnenie na objem	20 l

Uvedený metylester a propylester kyseliny 4-hydroxybenzoovej sa rozpustí v asi 10 litroch vriacej vody pre injekcie. Po ochladení na teplotu približne 50 °C sa za miešania pridá kyselina 2,3-dihydroxybutándiová a potom účinná zložka. Vzniknutý roztok sa ochladí na teplotu miestnosti a doplní vodou pre injekcie na požadovaný objem. Roztok sa sterilizuje filtráciou /U. S. P. XVII str. 811/ a plní do sterilných nádob.

Roztok na orálne užívanie

Nižšie uvedená formulácia poskytuje 20 litrov roztoku na orálne užívanie, obsahujúceho ako účinnú zložku v množstve odmeranom jednou kávovou lyžičkou /5 ml/ 5 mg cis-4-amino-5-chlór-N-[1-[3-(4-fluórfenoxy)propyl]-3-metoxi-4-piperidinyl]-2-metoxybenzamínu.

účinná zložka	20 g
kyselina 2,3-dihydroxybutándiová	10 g
sodná soľ sacharínu	40 g
1,2,3-propántriol	12 l
sorbitol /70% roztok/	3 l
metylester kyseliny 4-hydroxybenzoovej	9 g
propylester kyseliny 4-hydroxybenzoovej	1 g
malinová esencia	2 ml
egrešová esencia	2 ml
prečistená voda na doplnenie na objem	20 l

Metylester a propylester kyseliny 4-hydroxybenzoovej sa rozpustí v 4 litroch vriacej prečistenej vody. V 3 litroch tohto roztoku sa rozpustí najprv kyselina 2,3-dihydroxybután-diová a potom účinná zložka. Vzniknutý roztok sa spojí so zvyšným podielom roztoku esterov a pridá sa 1,2,3-propán-triol a roztok sorbitolu. Sodná soľ sacharínu sa rozpustí v 0,5 litra vody a k vzniknutému roztoku sa pridá malinová a egrešová esencia. Tento roztok sa spojí s vyššie uvedeným roztokom, pridá sa zvyšok vody do požadovaného objemu a výsledným roztokom sa plnia vhodné nádoby.

Obalené tablety

Z nižšie uvedenej formulácie sa pripraví lisovaním 10 000 tabliet, z ktorých každá obsahuje ako aktívnu zložku 10 mg cis- 4-amino-5-chlór-N-{1-[3-(4-fluórfenoxy)propyl]-3-metoxy-4-piperidiny]-2-metoxybenzamid.

Jadro tabliet:

účinná zložka	100 g
laktóza	570 g
škrob	200 g
polyvinylpyrolidón /Kollidon K 90/	10 g
mikrokryštalická celulóza /Avicel/	100 g
nátriumdodecylsulfát	5 g
hydrogenovaný rastlinný olej /Sterotex/	15 g

Obal

metylcelulóza /Methocel 60 HG/	10 g
etylcelulóza /Ethocel 20 cps/	5 g
1,2,3-propántriol	2,5 ml
polyetylén glykol 6000	10 g

koncentrovaná suspenzia farbiva	
/Opaspray K-1-2109/	30 ml
polyvinylpyrolidón /Povidone/	5 g
oktadekanoát horečnatý	2,5 g

Príprava tabletových jadier

Zmes účinnej zložky, laktózy a škrobu sa po dôkladnom premiešaní navlhčí roztokom natriumdodecylsulfátu a polyvinylpyrolidónu v približne 200 ml vody. Vlhký prášok sa preoseje, vysuší a znova preoseje. Potom sa k nemu pridá mikrokryštalická celulóza a hydrogenovaný rastlinný olej. Zmes sa intenzívne premieša a zo získanej látky sa lisujú tablety.

Príprava obalovej látky

K roztoku metylcelulózy v 75 ml denaturovaného etanolu sa pridá roztok etylcelulózy v 150 ml dichlórmétanu, potom sa pridá 75 ml dichlórmétanu a 1,2,3-propántriol. Polyetylén glykol sa roztaví a rozpustí v 75 ml dichlórmétanu.

Vzniknutý roztok sa pridá k vyššie uvedenému prvému roztoku a potom sa pridajú oktadekanoát horečnatý, polyvinylpyrolidón a koncentrovaná suspenzia farbiva a všetko sa zhomogenizuje.

Vylisované tabletové jadrá sa potom obalia obalom z takto pripravenej zmesi v zariadení na obaľovanie tabliet.

Čapíky

100 čapíkov, z ktorých každý obsahuje ako účinnú zložku 30 mg cis-4-amino-5-chlór-N-{1-[3-(4-fluórfenoxy)propyl]-3-metoxi-4-piperidiny]-2-metoxybenzamid}, sa pripraví z tejto

formulácie:

účinná zložka	3 g
polyetylénglykol 400	25 ml
kyselina 2,3-dihydroxybutándiová	3 g
povrchovo aktívna látka /Span/	12 g
triacylglyceroly /Witepsol 555/ na	
doplnenie na	300 g

Účinná zložka sa rozpustí v roztoku kyseliny 2,3-dihydroxybutándiovej v polyetylénglykole 400. Povrchovo aktívna látka a triacylglyceroly sa spoločne roztavia. Roztavená zmes sa dôkladne premieša s uvedeným roztokom účinnej zložky. Takto vzniknutá zmes sa vleje do foriem na výrobu čapíkov pri teplote 37 až 38 °C.

Vzhľadom na účinnosť zlúčenín vyrobených spôsobom podľa vynálezu ako stimulátorov motility gastrointestinálnej sústavy je zrejmé, že vynález umožňuje stimulovať motilitu gastrointestinálnej sústavy u stavovcov systematickou aplikáciou účinného množstva aspoň jednej zlúčeniny všeobecného vzorca I, jej adičnej soli s kyselinou alebo jej stereochemicky izomérskej formy v zmesi s farmaceuticky vhodným nosičom, pričom toto množstvo je schopné stimulovať motilitu gastrointestinálnej sústavy.

Vzhľadom na ich účinnosť na gastrointestinálnu motilitu je možné zlúčeniny vyrobené spôsobom podľa vynálezu použiť pri diagnostickej, prípadne terapeutickej aplikácii, ak sú potrebné zmeny gastrointestinálnej motility, ako napríklad zlepšená peristaltika pažeráka, žalúdka, tenkého a hrubého čreva, a normalizácia napätia zvieračov v tejto sústave bez

ovplyvnenia systematického autonómneho systému. Ilustračnými príkladmi sú zlepšené gastrické vyprázdňovanie a urýchlenie priebehu intestinálneho prechodu.

Ďalej uvedené príklady bližšie objasňujú vynález bez toho, aby obmedzovali jeho rozsah. Ak nie je uvedené inak, sú všetky ďalej uvedené diely hmotnostné.

P r í k l a d y

A/ Príprava medziproduktov

P r í k l a d 1

Ku Grignardovmu činidlu, vopred pripravenému z 254,1 dielu 3-bróm-2-propénu, 54,7 dielu horčíka a 1540 dielov bezvodého 1,1'-oxybisetánu, sa za miešania a chladenia kúpeľom 2-propanónu/CO₂ prikvapká počas 1 hodiny pri teplote pod -5 °C roztok 330 dielov cyklopropyl-(4-fluór-fenyl) metanónu v 280 dieloch bezvodého 1,1'-oxybisetánu. Teplota reakčnej zmesi sa nechá vystúpiť na teplotu miestnosti a v miešaní sa pokračuje cez noc pri teplote miestnosti. Potom sa zmes ochladí na teplotu 0 °C a rozloží pridaním 350 dielov nasýteného roztoku chloridu amónneho. 1,1'-oxybisetán sa odleje a zvyšné soli sa dvakrát suspendujú v 140 dieloch 1,1'-oxybisetánu. Tento oxybisetán sa odleje a spojené 1,1'-oxybisetánové fázy sa premyjú 500 dielmi vody.

Organická fáza sa vysuší, filtruje a odparí. Zo zvyšku sa oddestiluje prvá frakcia v destilačnej kolóne s otáčajú-

cím sa pásom. Ako destilačný zvyšok sa získa 255,7 dielu /výťažok 62 %/ α -cyklopropyl-4-fluór- α -(2-propenyl) benzenometanolu /medziprodukt 1/.

Rovnakým Grignardovým postupom sa z príslušných ketónov alebo aldehydov pripravie tieto zlúčeniny:

4-fluór- α -(2-propenyl) benzenometanol s teplotou varu varozdí od 75 do 80 °C za tlaku 133,3 Pa /medziprodukt 2/ a

4-fluór- α -metyl- α -(2-propenyl) benzenometanol /medziprodukt 3/.

P r í k l a d 2

30 dielov 50% disperzie hydridu sodného sa dvakrát suspenduje v petroléteri, pričom sa suspenzia zakaždým dekantuje. Ku zvyšku sa pridá 432 dielov N,N-dimetylformamidu. Potom sa za súčasného privádzania plynného dusíka prikvapká pri teplote 50 °C 123,6 dielu α -cyklopropyl-4-fluór- α -(2-propenyl) benzenometanolu, rozpusteného v 216 dieloch N,N-dimetylformamidu. Zmes sa nechá vychladnúť na teplotu miestnosti, potom sa v dusíkovej atmosfére prikvapká 89,4 dielu jódmétanu: exotermická reakcia /chladenie v ľadovom kúpeli na teplotu 20 °C/. Po skončení reakcie sa reakčná zmes mieša ešte 1 hodinu pri teplote miestnosti. ~~reakčná zmes~~ Potom sa ~~reakčná zmes~~ vleje do 2000 dielov ľadovej vody a produkt sa extrahuje 1,1'-oxybisetánom. Extrakt sa premyje vodou, vysuší, filtruje a odparí. Olejový zvyšok sa predestiluje, čím sa získa 100,1 dielu /výťažok 75,8 %/ 1-(1-cyklopropyl-

-1-metoxi-3-butenyl)-4-fluórbenzénu s teplotou varu 110 až 114 °C za tlaku 266,6 Pa /medziprodukt 4/.

Obdobným postupom sa získajú aj:

1-fluór-4-(1-metoxi-3-butenyl)benzén s teplotou varu 145 °C za tlaku 933,2 Pa /medziprodukt 5/ a

1-fluór-4-(1-metoxi-1-metyl-3-butenyl)benzén s teplotou varu 48 °C za tlaku 133 Pa /medziprodukt 6/.

P r í k l a d 3

K 100,6 dielu 1-(1-cyklopropyl-1-metoxi-3-butenyl)-4-fluórbenzénu a 238 dielom dichlórmetánu sa za miešania pridá roztok 101,5 dielu kyseliny 3-chlórperbenzoovej v 952 dieloch dichlórmetánu /po 30 minútach začne prebiehať exotermická reakcia/. Reakčná zmes sa mieša cez noc pri teplote miestnosti. Vylúčená zrazenina sa odfiltruje a filtrát sa postupne premyje nasýteným roztokom uhličitanu sodného, nasýteným roztokom siričitanu sodného, 5% roztokom hydroxidů sodného a vodou. Organická fáza sa vysuší, prefiltruje a odparí, čím sa získa ako zvyšok 106 dielov [2-cyklopropyl-2-(4-fluórfenyl)-2-metoxietyl]-oxiránu /medziprodukt 7/.

Tým istým epoxidačným postupom sa pripraví aj:

[2-(4-fluóretán)-2-metoxietyl] oxirán ako zvyšok /medziprodukt 8/,

[2-(4-fluórfenyl)-2-metoxypropyl]oxirán ako zvyšok /medziprodukt 9/,

α -cyklopropyl- α -(4-fluórfenyl)oxiránetanol ako olejový zvyšok /medziprodukt 10/ a

α -(4-fluórfenyl)oxiránetanol ako zvyšok /medziprodukt 11/.

P r í k l a d 4

Zmes 15 dielov metylesteru kyseliny 2-amino-4-pyridínkarboxylovej, 13,75 dielu 1-chlór-2-propanónu a 160 dielov bezvodého metanolu sa mieša a zohrieva 18 hodín pod spätným chladičom. Potom sa na reakčnú zmes pôsobí 1N roztokom hydroxidu sodného v metanole. Rozpúšťadlo sa odparí za zníženého tlaku a zvyšok sa rozpustí v trichlórmetáne. Vzniknutý roztok sa prefiltruje a filtrát sa odparí. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu za použitia zmesi trichlórmetánu s metanolom /98 : 2 obj./ ako elučného činidla. Zachytia sa čisté frakcie a elučné činidlo sa odparí. Zvyšok sa prekryštalituje zo 4-metyl-2-pentanónu. Vzniknutý produkt sa odfiltruje, premyje 2,2'-oxybispropanom a vysuší, čím sa získa 9,7 dielu metylesteru 2-metylimidazo[1,2-a]pyridín-7-karboxylovej kyseliny s teplotou topenia 149,1 °C /medziprodukt 12/.

P r í k l a d 5

Zmes 1,31 dielu 2-bróm-1,1-dietoxyetánu, 10 dielov

vody a 1,5 dielu 48% vodného roztoku kyseliny bromovodíkovej sa za miešania zohrieva 1 hodinu pod spätným chladičom. Potom sa zmes vleje do 50 dielov vody a vzniknutá zmes sa zneutralizuje uhličitanom draselným. Potom sa postupne pridá 5 dielov hydrogenuhličitanu sodného a 3 diely metylesteru kyseliny 2-amino-4-pyridínkarboxylovej. Reakčná zmes sa potom mieša a zohrieva 15 minút pri teplote 55 °C na olejovom kúpeli. Po 30 minútach prestane vývoj plynu a zmes sa ochladí. Produkt sa ochladí dichlórmetánom. Extrakt sa vysuší, prefiltruje a doparí. Zvyšok sa rozmieša v 2,2'-oxybispropáne. Produkt sa odfiltruje a vysuší, čím sa získa 2,9 dielu /výťažok 82,3 %/ metylesteru kyseliny imidazo-[1,2-a]pyridín-7-karboxylovej s teplotou topenia 143,2 °C /medziprodukt 13/.

P r í k l a d 6

Zmes 5,1 dielu dihydrátu jodidu lítneho a 40 dielov acetonitrilu sa mieša, až kým sa všetky tuhé podiely nerozpustia. Potom sa postupne pridá 1,5 dielu hydridoboritanu sodného a 3,8 dielu metylesteru kyseliny 2-metylimidazo-[1,2-a]pyridín-7-karboxylovej a vzniknutá zmes sa mieša a zohrieva 3 hodiny pod spätným chladičom. Potom sa rozpúšťadlo odparí a zvyšok sa mieša v 100 dieloch vody. Zmes sa okyslí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou, nato sa mieša a zohrieva 30 minút pod spätným chladičom. Po ochladení sa zmes zalkalizuje hydroxidom amónnym a vysolí uhličitanom draselným. Vzniknutý produkt sa extrahuje dichlórmetánom. Extrakt sa vysuší, prefiltruje a odparí. Zvyšok sa premení na hydrochlorid v 40 dieloch 2-propanónu. Vzniknutá

soľ sa odfiltruje a vysuší, čím sa získa 2,4 dielu /výťažok 60,4 %/ monohydrochloridu 2-metylimidazo[1,2-a]pyridín-7-metanolu s teplotou topenia 213,6 °C /medziprodukt 14/.

Obdobným spôsobom sa pripraví aj

monohydrochlorid imidazo[1,2-a]pyridín-7-metanolu s teplotou topenia 199,7 °C /medziprodukt 15/.

P r í k l a d 7

K zmesi 10,7 dielu monohydrochloridu 2-metylimidazo[1,2-a]pyridín-7-metanolu a 150 dielov trichlórmétánu sa za miešania prikvapká 9,6 dielu tionylchloridu. Vzniknutý roztok sa mieša 15 minút pri teplote miestnosti. Potom sa reakčná zmes odparí za zníženého tlaku a zvyšok sa mieša v 80 dieloch 2-propanónu. Vzniknutý produkt sa odfiltruje, premyje 2,2-oxybispropánom a vysuší, čím sa získa 11,8 dielu /výťažok 100 %/ monohydrochloridu 7-(chlórmetyl)-2-metylimidazo[1,2-a]pyridínu s teplotou topenia 178,5 °C /medziprodukt 16/.

Obdobným postupom sa pripraví aj

monohydrochlorid 7-(chlórmetyl)-imidazo[1,2-a]pyridínu s teplotou topenia 158,6 °C /medziprodukt 17/.

P r í k l a d 8

Zmes 13,6 dielu 1H-imidazolu, 16,8 dielu etylesteru kyseliny 4-fluórbenzoovej, 0,1 dielu jodidu draselného a 54 dielu N,N-dimetylacetamidu sa mieša a zohrieva 20 hodín pod spätným chladičom. Potom sa reakčná zmes ochladí na teplotu miestnosti a vleje do veľkého množstva vody. Vzniknutý produkt sa odstraňuje niekoľkokrát benzénom. Spojené extrakty sa dôkladne premyjú vodou, vysušia, prefiltrujú a odparia. Zvyšok sa mieša v hexáne. Produkt sa odfiltruje a vysuší, čím sa získa 7,2 dielu /výťažok 33,3 %/ etylesteru kyseliny 4-(1H-imidazol-1-yl)benzoovej s teplotou topenia 100,3 °C /medziprodukt 18/.

K 90 dielom tetrahydrofuránu sa pridá 5 dielov hydridu lítneho-hlinitého. Potom sa pomaly prikvapká roztok 35 dielov etylesteru kyseliny 4-(1H-imidazol-1-yl)benzoovej v 135 dieloch tetrahydrofuránu, čím sa teplota zvýši na 60 °C. Po ukončení pridávania sa reakčná zmes ďalej mieša, najskôr 1 hodinu pri teplote 60 až 65 °C, potom cez noc pri teplote miestnosti. Počas chladnutia sa reakčná zmes rozloží postupným prikvapkaním 3 dielov vody, 10 dielov 50% vodného roztoku hydroxidu sodného a potom 10 dielov vody. Reakčná zmes sa potom ešte chvíľu mieša pri teplote miestnosti, potom sa vzniknutá zrazenina odfiltruje a premyje benzénom. Fitrát sa vysuší, prefiltruje a odparí. Zvyšok sa prekryštalizuje zo 4-metyl-2-pentanónu. Produkt sa odfiltruje, premyje 2,2'-oxybispropánom a vysuší, čím sa získa 16,2 dielu /výťažok 58 %/ 4-(1H-imidazol-1-yl)benzenometanolu s teplotou topenia 124,7 °C /medziprodukt 19/.

Roztok 11,3 dielu 4-(1H-imidazol-1-yl)^{fenyl}benzenometanolu v 375 dieloch trichlórmetánu sa za miešania pri teplote miestnosti okyslí plynným chlorovodíkom. Potom sa prikvapká pri teplote miestnosti 10,6 dielu tionylchloridu. Po ukončení pridávania sa reakčná zmes ďalej mieša, najskôr 30 minút pri teplote varu, potom ďalších 30 minút pri teplote miestnosti. Potom sa reakčná zmes odparí, zvyšok sa niekoľkokrát extrahuje metylbenzénom, ktorý sa zakaždým odparí. Zvyšok sa mieša 1 hodinu v 2,2'-oxybispropáne. Vzniknutý produkt sa odfiltruje, premyje 2,2'-oxybispropánom a vysuší cez noc pri zníženom tlaku, čím sa získa 13,5 dielu monohydrochloridu 1-[4-(chlórmetyl)fenyl]-1H-imidazolu /medziprodukt 20/.

P r í k l a d 9

Zmes 3 dielov α -(3-chlórpropyl)-4-fluór- α -(4-fluórfenyl)benzénacetonitrilu, 92 dielov koncentrovanej kyseliny sírovej, 50 dielov vody a 50 dielov kyseliny octovej sa mieša a zohrieva 24 hodín pod spätným chladičom. Potom sa reakčná zmes skoncentruje na približne 100 dielov a produkt sa extrahuje metylbenzénom. Extrakt sa premyje vodou, vysuší, filtruje a odparí. Vzniknutý zvyšok sa suspenduje v petroléteru. Produkt sa odfiltruje a nechá vykryštalizovať z 2,2'-oxybispropánu, čím sa získa 1,41 dielu 3,3-bis(4-fluórfenyl)tetrahydro-2H-pyrán-2-ónu s teplotou topenia 122,4 °C /medziprodukt 21/.

Zmes 5,8 dielu 3,3-bis(4-fluórfenyl)tetrahydro-2H-pyrán-2-ónu s 30 dielmi roztoku kyseliny bromovodíkovej v ľa-

dovej kyseline octovej sa mieša cez víkend pri teplote miestnosti. Potom sa reakčná zmes vleje do vody. Vylúčený produkt sa odfiltruje a rozpustí v 2,2'-oxybispropáne. Organická fáza sa premyje vodou, vysuší, filtruje a odparí. Zvyšok sa zohrieva k varu v zmesi 42 dielov 2,2'-oxybispropánu so 42 dielmi petroléteru. Vzniknutý produkt sa odfiltruje a nechá vykryštalizovať z 2,2'-oxybispropánu, čím sa získa 1,27 dielu kyseliny α -(3-brómpropyl)-4-fluór- α -(4-fluórfenyl)benzenoctovej s teplotou topenia 161 °C /medziprodukt 22/.

K roztoku 29,5 dielu kyseliny α -(3-brómpropyl)-4-fluór- α -(4-fluórfenyl)benzenoctovej v 300 dieloch trichlórmetánu sa za miešania pridá 28,8 dielu tionylchloridu a vzniknutá zmes sa mieša a zohrieva 3 hodiny pod spätným chladičom. Potom sa reakčná zmes odparí, čím sa ako zvyšok získa 30 dielov α -(3-brómpropyl)-4-fluór- α -(4-fluórfenyl)benzenacetylchloridu.

Zmes 30 dielov α -(3-brómpropyl)-4-fluór- α -(4-fluórfenyl)benzenacetylchloridu, 9,3 dielu etanolu a 90 dielov metylbenzénu sa mieša cez noc pri teplote miestnosti. Potom sa reakčná zmes odparí, zvyšok sa extrahuje etanolom a vzniknutý roztok sa znova odparí. Zvyšok sa extrahuje 2,2'-oxybispropánom. Vzniknutý roztok sa premyje nasýteným roztokom hydrogenuhličitanu sodného a vodou, nato sa vysuší, filtruje a odparí. Zvyšok sa prečistí chromatograficky na kolóne silikagélu za použitia zmesi trichlórmetánu a hexánu /50 : 50 obj./ ako elučného činidla. Čisté frakcie sa zachytia a elučné činidlo sa odparí, čím sa získa 19,6 dielu etylesteru kyseliny α -(3-brómpropyl)-4-fluór- α -(4-fluórfenyl)benzenoctovej ako zvyšok /medziprodukt 23/.

P r í k l a d 1 0

K zmesi 30,4 dielu 1,3-propándiolu s 90 dielmi N,N-dimetylformamidu sa za miešania pri teplote pod 20 °C pridá 5,28 dielu 50% disperzie hydridu sodného. V miešaní sa pokračuje 2 hodiny pri teplote miestnosti v atmosfére dusíka. Potom sa prikvapká 15,9 dielu 1,4-difluór-2-nitrobenzénu tak, aby sa teplota udržala pod 30 °C. Po ukončení prídavku sa reakčná zmes mieša cez noc pri teplote miestnosti. Potom sa reakčná zmes vleje do vody a produkt sa extrahuje trichlórmetánom. Extrakt sa premyje vodou, vysuší, filtruje a odparí. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na kolóne silikagélu za použitia trichlórmetánu ako elučného činidla. Čisté frakcie sa zachytia a rozpúšťadlo odparí, čím sa ako zvyšok získa 21,5 dielu 3-(4-fluór-2-nitrofenoxy) propanolu /medziprodukt 24/.

K zmesi 12,6 dielu 3-(4-fluór-2-nitrofenoxy)propanolu, 0,9 dielu N,N-dimetylformamidu a 150 dielov trichlórmetánu sa prikvapká 8,36 dielu tionylchloridu a vzniknutá zmes sa ďalej mieša 1 hodinu pri teplote miestnosti. Potom sa reakčná zmes zohrieva pod spätným chladičom za miešania ďalšie 3 hodiny, potom sa odparí v atmosfére metylbenzénu. Vzniknutý zvyšok sa rozmieša v petroléteri. Produkt sa odfiltruje a vysuší, čím sa získa 7,41 dielu /výťažok 55 %/ 1-(3-chlórpropoxy)- 4-fluór-2-nitrobenzénu s teplotou topenia 143,3 °C /medziprodukt 25/.

P r í k l a d 1 1

K roztoku 134 dielov 4-fluórfenolu a 2 dielov kyseliny

4-metylbenzénsulfónovej v 1080 dieloch benzénu sa za miešania pridá 42 dielov 3-buten-2-ónu. Reakčná zmes sa potom ďalej mieša 4 dni pri teplote miestnosti, potom sa pridá 700 dielov 1,1'-oxybisetánu a vzniknutá zmes sa štyrikrát premyje 500 dielmi studeného 1N roztoku hydroxidu sodného a vodou. Organická fáza sa vysuší, filtruje a odparí. Olejový zvyšok sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélú za použitia trichlórmetánu ako elučného činidla. Čisté frakcie sa zachytia a elučné činidlo sa odparí. Ochladením olejový zvyšok stuhne. Produkt sa suspenduje v studenom petroléteri, potom sa odfiltruje a vysuší pri teplote miestnosti, čím sa získa 43,4 dielu /výťažok 39, 7 %/ 4-(4-fluórfenoxy)-2-butanónu /medziprodukt 26/.

K zmesi 37,6 dielu 4-(4-fluórfenoxy)-2-butanónu so 400 dielmi etanolu sa za miešania pri teplote pod 20 °C po častiach pridá 21,2 dielu hydroborátu sodného. Po skončení pridávania sa reakčná zmes ďalej mieša 1 hodinu pri teplote miestnosti, potom sa zahustí na polovičný objem. Po ochladení sa pridá 500 dielov vody a v odparovaní sa pokračuje, až kým sa celé množstvo etanolu neodparí. Po ochladení sa produkt extrahuje 1,1'-oxybisetánom. Extrakt sa premyje vodou, vysuší, filtruje a odparí. Olejovitý zvyšok sa predestiluje, čím sa získa 20,8 dielu /výťažok 55,1 %/ 4-(4-fluórfenoxy)-2-butanolu s teplotou varu v rozmedzí 140 až 141 °C /za zníženého tlaku dosiahnutého vodnou vývevou/ /medziprodukt 27/.

K zmesi 10 dielov 4-(4-fluórfenoxy)-2-butanolu s 30 dielmi pyridínu sa za miešania a chladenia po častiach pridá pri teplote pod 10 °C 7,4 dielu metánsulfonylchloridu.

Po skončení pridávania sa v miešaní pokračuje 1 hodinu pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa nechá stáť cez noc v chladničke. Potom sa vleje do vody a produkt sa extrahuje dichlórmétánom. Extrakt sa premyje 20% studeným roztokom kyseliny chlorovodíkovej a vodou, nato sa vysuší, prefiltruje a odparí. Olejovitý zvyšok sa prečistí chromatografiou na kolóne silikagélu za použitia zmesi trichlórmétánu a metanolu /95 : 5 obj./ ako elučného činidla. Čistá frakcie sa zachytia a elučné činidlo sa odparí, čím sa ako olejovitý zvyšok získa 10 dielov /výťažok 64 %/ 4-(4-fluórfe-noxy)-2-butylesteru kyseliny metánsulfónovej /medziprodukt 28/.

P r í k l a d 1 2

Zmes 9,3 dielu 5-chlór-1,3-dihydro-1-(3-hydroxypropyl)-2H-benzimidazol-2-ónu a 83 dielov 48% vodného roztoku kyseliny bromovodíkovej sa zohrieva za miešania 6 hodín pod spätným chladičom. Potom sa reakčná zmes ochladí a nechá cez noc kryštalizovať pri teplote miestnosti. Vylúčený produkt sa odfiltruje a niekoľkokrát rozmieša v 100 dieloch vody, až kým pH filtrátu je väčšie ako 2. Produkt sa mieša a zohrieva 1 hodinu pod spätným chladičom v 55 dieloch chlórbenzénu s 1,3 dielu aktívovaného aktívneho uhlia. Po odfiltrovaní aktívneho uhlia sa filtrát nechá kryštalizovať cez noc v chladničke. Vylúčený produkt sa odfiltruje a dvakrát prekryštalizuje. Najprv z chlórbenzénu /aktívované aktívne uhlie/, potom z ~~metylbenzénu~~^{stér} /aktívované aktívne uhlie/, čím sa získa 4,9 dielu 1-(3-brómpropyl)-5-chlór-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-ónu s teplotou topenia 161,5 °C /medziprodukt 29/.

P r í k l a d 1 3

K intenzívne miešanej zmesi 17,4 dielu hydrochloridu 2-chlóretánamínu, 20,7 dielu uhličitanu draselného a 225 dielov vody sa pri teplote miestnosti prikvapká zmes 31,3 dielu 2,6-dichlórbenzoylchloridu so 120 dielmi dichlórmetánu; začne prebiehať mierne exotermická reakcia. Po skončení pridávania sa v miešaní pokračuje 1 hodinu pri teplote miestnosti. Organická fáza sa oddelí a vodná fáza sa extrahuje dichlórmetánom. Spojené organické fázy sa premyjú vodou, vysušia, prefiltrujú a odparia. Zvyšok sa nechá kryštalizovať z ~~metylbenzenu~~ ^{dekanu}. Vzniknutý produkt sa odfiltruje a vysuší, čím sa získa 26,8 dielu /výťažok 68,8 %/ 2,6-dichlór-N-(2-chlóretyl)benzamidu s teplotou topenia 113,8 °C /medziprodukt 30/.

P r í k l a d 1 4

K roztoku 17,3 dielu 2,2-dimetyl-1,3-dioxán-4,6-diónu v 130 dieloch dichlórmetánu sa za miešania v dusíkovej atmosfére pridá 18 dielov pyridínu. Potom sa za stáleho privádzania plynného dusíka prikvapká v priebehu 20 minút pri teplote približne 0 °C roztok 35,4 dielu 1-chlór-4,4-bis-(4-fluórfenyl)-1-butanónu v 65 dieloch dichlórmetánu. Po skončení pridávania sa v miešaní pokračuje najprv 1 hodinu pri teplote približne 0 °C, potom ďalšiu 1 hodinu pri teplote miestnosti. Pridá sa dichlórmetán a voda a vzniknuté vrstvy sa oddelia. Organická fáza sa premyje vodou, vysuší, prefiltruje a odparí. Zvyšok sa zohrieva k varu v 750 dieloch

zmesi kyseliny octovej a vody /1 : 2 obj./ 5 hodín. Potom sa pridá metylbenzén a vzniknutá organická fáza sa oddelí, premyje vodou, roztokom hydrogenuhličitanu sodného a opäť vodou, nato sa vysuší, prefiltruje a odparí. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na kolóne silikagélu za použitia trichlórmetánu ako elučného činidla. Čisté frakcie sa zachytia a elučné činidlo sa odparí, čím sa získa 18,5 dielu 5,5-bis-(4-fluórfenyl)-2-pentanónu ako zvyšok /medziprodukt 31/.

P r í k l a d 15

Zmes 118,6 dielu metylesteru kyseliny 4-(acetylamino)-2-etoxybenzoovej, 200 dielov kyseliny octovej a 156 dielov anhydridu kyseliny octovej sa za miešania zohrieva na teplotu 50 °C. Po ochladení v ľadovom kúpeli na teplotu 15 °C sa z kvapkacieho lievika prikvapká 47,1 dielu 100% dymivej kyseliny dusičnej: začne prebiehať exotermická reakcia. Chladením v ľadovom kúpeli sa teplota udržiava približne na 20 °C. Po ukončení reakcie sa teplota nechá vystúpiť na 40 °C a v miešaní sa pokračuje 1 hodinu pri tejto teplote. Ak je to potrebné, ochladí sa obsah reakčnej nádoby zmesou ľadu a vody na udržanie teploty na približne 40 °C. Po skončení exotermickej reakcie sa reakčná zmes nechá chladnúť 1 hodinu, potom sa ďalej ochladí na teplotu 0 °C. Potom sa ~~reakčná zmes~~ vleje za miešania na zmes ľadu a vody. Miešaním počas 1 hodiny sa vylúči produkt, ktorý sa odfiltruje a rozpustí v 1950 dieloch dichlórmetánu. Vzniknutý roztok sa dvakrát premyje 500 dielmi vody, potom sa vysuší, prefiltruje a odparí. Zvyšok sa nechá kryštalizovať cez noc pri teplote miestnosti z 2-propanolu. Vzniknutý produkt sa odfiltruje,

premyje 2,2'-oxybispropánom a vysuší, čím sa získa 67,6 dielu /výťažok 47,9 %/ metylesteru kyseliny 4-(acetylamino)-2-etoxy-5-nitrobenzoovej s teplotou topenia 110 °C /medziprodukt 32/.

K 100 dielom 6N roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa pridá 5,65 dielu metylesteru kyseliny 4-(acetylamino)-2-etoxy-5-nitrobenzoovej a vzniknutá zmes sa za miešania zohrieva 30 minút pod spätným chladičom. Po ochladení sa vylúčený produkt odfiltruje a prekryštalizuje z 80 dielov 2-propanolu pri teplote 0 °C. Prekryštalizovaný produkt sa odfiltruje a vysuší, čím sa získa 1,9 dielu /výťažok 42,2 %/ metylesteru kyseliny 4-amino-2-etoxy-5-nitrobenzoovej s teplotou topenia 210 °C /medziprodukt 33/.

Zmes 4,8 dielu metylesteru kyseliny 4-amino-2-etoxy-5-nitrobenzoovej, 1,6 dielu hydroxidu sodného a 30 dielov vody sa za miešania zohrieva 30 minút pod spätným chladičom. Reakčná zmes sa potom ochladí a pridá sa 50 dielov vody. Vzniknutá zmes sa zneutralizuje prikvapkaním ľadovej kyseliny octovej. Vylúčený produkt sa odfiltruje a prekryštalizuje pri teplote 0 °C z 2-propanolu. Prekryštalizovaný produkt sa odfiltruje, premyje malým množstvom 2,2'-oxybispropánu a vysuší, čím sa získajú 3 diely /výťažok 66,6 %/ kyseliny 4-amino-2-etoxy-5-nitrobenzoovej s teplotou topenia 230 °C /medziprodukt 34/.

P r í k l a d 1 6

Zmes 3,4 dielu etylesteru kyseliny 7-oxa-3-azabicyklo-[4,1,0]heptán-3-karboxylovej, 2,1 dielu benzénmetánamínu a

40 dielov etanolu sa za miešania zohrieva 17 hodín pod spätným chladičom. Potom sa pridajú ďalšie 0,3 dielu etylesteru kyseliny 7-oxa-3-azabicyklo[4,1,0]heptán-3-karboxylovej a v miešaní pod spätným chladičom sa pokračuje ďalšie 4 hodiny. Potom sa reakčná zmes odparí a zvyšok sa prečistí chromatografiou na kolóne silikagélu za použitia zmesi trichlórmetánu a metanolu /97 : 3 obj./ ako elučného činidla. Čistá frakcie sa zachytia a elučné činidlo sa odparí, čím sa získa 3,4 dielu /výťažok 61,8 %/ zmesi etylesteru kyseliny trans-3-hydroxy-4-[(fenylmetyl)amino]-1-piperidínkarboxylovej a etylesteru kyseliny trans-4-hydroxy-3-[(fenylmetyl)amino]-1-piperidínkarboxylovej ako olejový zvyšok /medziprodukty 35 a 36/.

Zmes 62,8 dielu etylesteru kyseliny trans-3-hydroxy-4-[(fenylmetyl)amino]-1-piperidínkarboxylovej so 400 dielmi metanolu sa za atmosferického tlaku hydrogenuje pri teplote miestnosti na 5 dieloch katalyzátora tvoreného 10 % paládia na aktívnom uhlí. Po pohltení vypočítaného množstva vodíka sa katalyzátor odfiltruje a filtrát sa odparí. Olejový zvyšok sa oddelí chromatograficky na kolóne silikagélu; použitím zmesi trichlórmetánu a metanolu /95 : 5 obj./ ako elučného činidla sa získa etylester kyseliny trans-3-amino-4-hydroxy-1-piperidínkarboxylovej /medziprodukt 37/.

Následným použitím zmesi trichlórmetánu a metanolu /95 : 5 obj./, nasýtenej amoniakom, ako elučného činidla sa získa olejový zvyšok, ktorý sa rozotrie v ^{etylbenzène} metylbenzène. Vzniknutý produkt sa odfiltruje a vysuší, čím sa získa 10 dielov /výťažok 24 %/ etylesteru kyseliny trans-4-amino-3-hydroxy-1-piperidínkarboxylovej s teplotou topenia 76,9 °C /medziprodukt 38/.

P r í k l a d 1 7

Zmes 195,4 dielu hydroxidu draselného a 1065 dielov 2-propanolu sa za miešania zohrieva, až kým sa tuhé podiely nerozpustia. Po ochladení na teplotu miestnosti sa pridá 97 dielov etylesteru kyseliny trans-3-hydroxy-4-[(fenylmetyl)-amino]-1-piperidínkarboxylovej a vzniknutá zmes sa za miešania zohrieva 4 hodiny pod spätným chladičom. Potom sa reakčná zmes odparí do sucha a pridá sa 500 dielov vody. Potom sa reakčná zmes zahustí na objem približne 300 dielov. Po ochladení na teplotu miestnosti sa produkt extrahuje dichlórmetánom. Extrakt sa premyje vodou, vysuší, prefiltruje a odparí. Olejovitý zvyšok sa prekryštalizuje z acetonitrilu. Vzniknutý produkt sa odfiltruje a vysuší, čím sa získa 51 dielov /výťažok 70,8 %/ trans-4-[(fenylmetyl)amino]-3-piperidinolu s teplotou topenia 136 °C /medziprodukt 39/.

Zmes 8,59 dielu 4-fluór- -(4-fluórfenyl)benzénbutanálu, 4 dielov trans-4-[(fenylmetyl)amino]-3-piperidinolu, 2 dielov octanu draselného, 1 dielu 5% roztoku tiofénu v etanole a 120 dielov metanolu sa hydrogenuje za atmosferického tlaku pri teplote miestnosti na 2 dieloch katalyzátora tvoreného 5 % platiny na aktívnom uhlí. Po absorpcii vypočítaného množstva vodíka sa katalyzátor odfiltruje a filtrát sa odparí. Olejovitý zvyšok sa rozpustí v 1,1'-oxybisetáne. Vzniknutý roztok sa premyje vodou a pretrepe s 10% roztokom kyseliny chlorovodíkovej. 1,1'-oxybisetanová fáza sa oddelí a odparí. Zo zvyšku sa obvyklým postupom za použitia vodného roztoku hydroxidu sodného uvoľní voľná zásada, ktorá sa extrahuje dichlórmetánom. Extrakt sa vysuší, prefiltruje a odparí. Olejovitý zvyšok sa prečistí chromatografiou na kolóne silikagélu za použitia zmesi trichlórmetánu a metanolu

/90 : 10 obj./ ako elučného činidla. Čisté frakcie sa zachytia a elučné činidlo sa odparí. Olejovitý zvyšok sa premení na hydrochlorid v zmesi 1,1'-oxybisetánu a 2-propanolu. Hydrochloridová soľ sa odfiltruje a prekryštalizuje z 2-propanolu, čím sa získa 2,67 dielu dihydrochloridu trans-1-[4,4-bis-(4-fluórfenyl)butyl]-4-[(fenylmetyl)amino]-3-piperidinolu s teplotou topenia 231,1 °C /medziprodukt 40/.

Zmes 14,8 dielu trans-1-[4,4-bis(4-fluórfenyl)-butyl]-4-[(fenylmetyl)amino]-3-piperidinolu so 120 dielmi metanolu sa za atmosferického tlaku pri teplote miestnosti hydrogenuje na 2 dieloch katalyzátora tvoreného 10 % paládia na aktívnom uhlí. Po absorpcii vypočítaného množstva vodíka sa katalyzátor odfiltruje, filtrát sa odparí. Olejovitý zvyšok sa premení na hydrochlorid v zmesi ~~metylbenzenu~~ ^{diacetanu} a 2-propanolu. Prídavkom petroléteru sa soľ vylúči. Odfiltrovaním a vysušením sa získa 11,18 dielu dihydrochloridu trans-4-amino-1-[4,4-bis-(4-fluórfenyl)butyl]-3-piperidinolu s teplotou topenia 234,2 °C /medziprodukt 41/.

P r í k l a d 1 8

K zmesi 14,4 dielu 30% roztoku metoxidu sodného a 80 dielov metanolu sa za miešania pridá 14 dielov hydrobromidu 3-bróm-1-(fenylmetyl)-4-piperidinónu a vzniknutá zmes sa mieša 2 hodiny pri teplote miestnosti. Potom sa reakčná zmes odparí a ku zvyšku sa pridá 175 dielov 1,1'-oxybisetánu. Zmes sa dvakrát premyje vodou, vysuší, prefiltruje a odparí. Tuhý zvyšok sa prekryštalizuje pri teplote 0 °C z

2-propanolu. Vykryštalizovaný produkt sa odfiltruje, premyje 2,2'-oxybispropánom a vysuší, čím sa získa 2,4 dielu 4,4-dimetoxy-1-(fenylmetyl)-3-piperidinolu s teplotou topenia 90,1 °C /medziprodukt 42/.

K zmesi 37,8 dielu 4,4-dimetoxy-1-(fenylmetyl)-3-piperidinónu a 135 dielov N,N-dimetylformamidu sa po častiach pridá 4,8 dielov^{78%} disperzie hydridu sodného. Reakčná zmes sa zohreje na teplotu v rozmedzí 60 až 70 °C a v miešaní sa pokračuje 30 minút pri teplote 50 °C. Po ochladení na teplotu miestnosti sa prikvapká 18,9 dielu (chlórmetyl)benzénu, čím začne prebiehať exotermická reakcia a teplota stúpne na 37 °C. Po skončení pridávania sa v miešaní pokračuje 2 hodiny pri teplote miestnosti. Potom sa reakčná zmes vleje do 500 dielov vody a produkt sa dvakrát extrahuje 1,1'-oxybis-etánom. Spojené extrakty sa premyjú vodou, vysušia, prefiltrujú a odparia. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na kolóne silikagélu za použitia zmesi trichlórmetánu a metanolu /98 : 2 obj. / ako elučného činidla. Čisté frakcie sa zachytia a elučné činidlo sa odparí. Zvyšok sa predestiluje, čím sa získa 33,1 dielu /výťažok 64,6 %/ 4,4-dimetoxy-3-(fenylmetoxy)-1-(fenylmetyl)piperidínu s teplotou varu v rozmedzí 180 až 185 °C /za tlaku 40 Pa/ /medziprodukt 43/.

Zmes 125 dielov 4,4-dimetoxy-3-(fenylmetoxy)-1-(fenylmetyl)piperidínu s 3000 dielmi 1% vodného roztoku kyseliny sírovej sa za miešania zohrieva 3 hodiny pod spätným chladičom. Potom sa reakčná zmes ochladí na teplotu miestnosti a zneutralizuje uhličitanom sodným. Produkt sa trikrát extrahuje 280 dielmi 1,1'-oxybisetánu. Spojené extrakty sa premyjú 200 dielmi vody, vysušia, prefiltrujú a odparia. Zvyšok sa

extrahuje benzénom, ktorý sa opäť potom odparí. Zvyšok sa premení na hydrochlorid v 2-propanole. Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok stuhne za zohrievania pri roztieraní v 4-metyl-2-pentanóne. Hydrochlorid sa odfiltruje a vysuší, čím sa získa 120 dielov hydrochloridu 3-(fenylmetoxy)-1-(fenylmetyl)-4-piperidinónu s teplotou topenia 174,3 °C /medziprodukt 44/.

K zmesi 29,5 dielu 3-(fenylmetoxy)-1-(fenylmetyl)-4-piperidinónu, 12,4 dielu uhličitanu sodného, 20 dielov etanolu a 25 dielov vody sa za miešania prikvapká roztok 7 dielov hydrochloridu hydroxylamínu v 25 dielloch vody /mierne exotermická reakcia/. Po skončení pridávania sa reakčná zmes zohrieva za miešania pod spätným chladičom 16 hodín. Potom sa reakčná zmes ochladí a vzniknutý produkt sa dvakrát extrahuje trichlórmetánom. Spojené extrakty sa premyjú vodou, vysušia, prefiltrujú a odparia. Zvyšok sa rozpustí v 210 dielloch 1,1'-oxybisetánu a vzniknutý roztok sa mieša s aktivovaným aktívnym uhlím. Potom sa aktívne uhlie odfiltruje a filtrát sa odparí. Olejovitý zvyšok sa premení v 2-propanole na hydrochlorid. Hydrochloridová soľ sa odfiltruje a vysuší, čím sa získa 30,7 dielu hydrochloridu oxímu 3-(fenylmetoxy)-1-(fenylmetyl)-4-piperidinónu s teplotou topenia 218,5 °C /medziprodukt 45/.

Zmes 26 dielov oxímu 3-(fenylmetoxy)-1-(fenylmetyl)-4-piperidinónu a 200 dielov metanolu, vopred nasýtená amoniakom, sa hydrogenuje za atmosferického tlaku pri teplote miestnosti na 3 dielloch Raneyho niklu ako katalyzátora. Po absorpcii vypočítaného množstva vodíka sa katalyzátor odfiltruje a filtrát sa odparí. Zvyšok sa rozotrie v 2,2'-oxybispropáne. Zmes sa prefiltruje a filtrát sa odparí. Zvyšok sa premení v 2-propanole na hydrochlorid. Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok

stuhne roztieraním v zmesi 2-propanolu a 4-metyl-2-pentanó-
nu /1 : 4 obj./. Potom sa produkt odfiltruje a premyje 2,2'-
oxybispropánom, čím sa po vysušení získa 18,5 dielu hemihydrá-
tátu dihydrochloridu (A+B)-3-(fenylmetoxy)-1-(fenylmetyl)-4-
piperidínaminu s teplotou topenia 200 °C /medziprodukt 46/.

P r í k l a d 1 9

K zmesi 10 dielov 3-(fenylmetoxy)-1-(fenylmetyl)-4-pi-
peridinónu a 65 dielov dichlórmétánu sa pri teplote miest-
nosti prikvapká 5 dielov etylesteru kyseliny chlóruhlíčitej.
Vzniknutá zmes sa mieša 6,5 hodiny za zohrievania pod späť-
ným chladičom, nato sa pridá 5 dielov N,N-dietylétánaminu.
Po ukončení pridávania sa reakčná zmes mieša pod spätným
chladičom 24 hodín. Potom sa reakčná zmes premyje postupne
vodou, zriedeným roztokom kyseliny chlorovodíkovej a opäť
vodou, potom sa vysuší, prefiltruje a odparí. Zvyšok sa pre-
čistí chromatografiou na kolóne silikagélu za použitia zmesi
trichlórmétánu a metanolu /95 : 5 obj./ ako elučného činidla.
Čisté frakcie sa zachytia a elučné činidlo sa odparí, čím sa
získa 8,1 dielu /výťažok 86,5 %/ etylesteru kyseliny 4-oxo-
3-(fenylmetoxy)-1-piperidínkarboxylovej ako olejovitý zvyšok
/medziprodukt 47/.

K 5 dielom roztoku 2 dielov tiofénu v 40 dieloch eta-
nolu sa pridá 135 dielov etylesteru kyseliny 4-oxo-3-(fenyl-
metoxy)-1-piperidínkarboxylovej, 55 dielov benzénmetánaminu
a 400 dielov metanolu. Zmes sa hydrogenuje za atmosferického
tlaku pri teplote 50 °C na 8 dieloch katalyzátora tvoreného
10 % paládia na aktívnom uhlí. Po absorpcii vypočítaného
množstva vodíka sa katalyzátor odfiltruje a filtrát sa odpa-

rí, čím sa získa 170 dielov etylesteru kyseliny cis-3-(fenylmetoxy)-4-[(fenylmetyl)amino]-1-piperidínkarboxylovej ako olejovitý zvyšok /medziprodukt 48/.

Zmes 170 dielov etylesteru kyseliny cis-3-(fenylmetoxy)-4-[(fenylmetyl)amino]-1-piperidínkarboxylovej a 400 dielov metanolu sa za atmosferického tlaku pri teplote 80 °C hydrogenuje na 20 dieloch katalyzátora tvoreného 10 % paládia na aktívnom uhlí. Po absorpcii vypočítaného množstva vodíka sa katalyzátor odfiltruje a filtrát sa odparí. Olejovitý zvyšok sa predestiluje, čím sa získa 75 dielov etylesteru kyseliny cis-4-amino-3-hydroxy-1-piperidínkarboxylovej s teplotou varu v rozmedzí 175 až 185 °C za tlaku 53,3 Pa /medziprodukt 49/.

P r í k l a d 2 0

Zmes 94 dielov etylesteru kyseliny 4,4-dimetoxy-3-(fenylmetoxy)-1-piperidínkarboxylovej a 2300 dielov 1% vodného roztoku kyseliny sírovej sa za miešania 2,5 hodiny zohrieva pod spätným chladičom. Potom sa reakčná zmes ochladí a vzniknutý produkt sa trikrát extrahuje dichlórmetánom. Spojené extrakty sa premyjú malým množstvom vody, vysušia, prefiltrujú a opdaria. Zvyšok sa extrahuje metylbenzénom, ktorý sa opäť odparí. Zvyšok po odparení sa rozotrie v petroleteri, ktorý sa oddelí a rozpúšťadlo sa odparí, čím sa získa 64,9 dielu etylesteru kyseliny 4-oxo-3-(fenylmetoxy)-1-piperidínkarboxylovej ako zvyšok /medziprodukt 50/.

Obdobným postupom sa pripraví aj:

etanolát 3-metoxy-1-metyl-4-piperidinónetán-dioátu s teplotou topenia 90 °C /medziprodukt 51/,

etylexer kyseliny 3-metoxy-4-oxo-1-piperidínkarboxylovej ako olejovitý zvyšok /medziprodukt 52/ a

1-[4,4-bis-(4-fluórfenyl)butyl]-3-metoxy-4-piperidinón ako zvyšok /medziprodukt 53/.

P r í k l a d 2 1

K 2 dielom roztoku 2 dielov tiofénu v 40 dieloch etanolu sa pridá 126 dielov etylesteru kyseliny 3-metoxy-4-oxo-1-piperidínkarboxylovej, 70 dielov benzénmetánamínu a 400 dielov metanolu. Vzniknutá zmes sa hydrogenuje za atmosferického tlaku pri teplote miestnosti na 5 dieloch katalyzátora tvoreného 10 % paládia na aktívnom uhlí. Po absorpcii jedného ekvivalentu vodíka sa katalyzátor odfiltruje a zmes sa ďalej hydrogenuje na iných 5 dieloch katalyzátora tvoreného 10 % paládia na aktívnom uhlí. Po absorpcii vypočítaného množstva vodíka sa katalyzátor odfiltruje a filtrát sa odparí. Zvyšok obsahuje niekoľko kvapiek oleja, ktoré sa oddelia čím sa získa 92,9 dielu etylesteru kyseliny cis-4-amino-3-metoxy-1-piperidínkarboxylovej /medziprodukt 54/.

Obdobným postupom sa pripraví aj:

cis-3-metoxy-1-metyl-N-fenyl-4-piperidínamín ako olejovitý zvyšok /medziprodukt 55/ a

cis-1-[4,4-bis(4-fluórfenyl)butyl]-3-metoxy-4-piperidínamín
ako zvyšok /medziprodukt 56/.

P r í k l a d 2 2

Zmes 4,7 dielu etylesteru kyseliny trans-4-amino-3-hydroxy-1-piperidínkarboxylovej, 3,7 dielu 1,3-dihydroizobenzofurán-1,3-diónu a 45 dielov ~~metylbenzénu~~ sa zohrieva 2 hodiny za miešania pod spätným chladičom za použitia odlučovača vody. Od reakčnej zmesi sa potom dekantuje malé množstvo nerozpustných dechtovitých látok. ~~Metylbenzénová~~ ^{Toluénová} fáza sa odparí za zníženého tlaku na vriacom vodnom kúpeli. Zvyšok sa zohrieva k varu v 2,2'-oxybispropáne. Po ochladení sa rozpúšťadlo dekantuje. Zvyšná olejovitá kvapalina stuhne roztieraním v 2,2'-oxybispropáne. Vzniknutý produkt sa odfiltruje a rozpustí v dichlórmétáne. Vzniknutý roztok sa premyje postupne zriedeným roztokom kyseliny chlórovodíkovej, vodou, zriedeným roztokom hydroxidu sodného a znova vodou. Organická fáza sa vysuší, prefilturje a odparí za zníženého tlaku. Zvyšok stuhne roztieraním v 2,2'-oxybispropáne. Vzniknutý produkt sa odfiltruje a prekryštalizuje z 2-propanolu, čím sa získa 2,12 dielu etylesteru kyseliny trans-4-(1,3-dihydro-1,3-dioxo-2H-izoindol-2-yl)-3-hydroxy-1-piperidínkarboxylovej s teplotou topenia 128,4 °C /medziprodukt 57/.

P r í k l a d 2 3

K zmesi 85 dielov 4,4-dimetoxi-1-(fenylmetyl)-3-piperi-

dínoľu a 480 díelov 60% roztoku hydroxídu sodného sa pridá 288 díelov benzénu a 0,5 díelu N,N,N-tríetylbenzénmetánamóniumchlorídu. Potom sa pri teplote pod 30 °C príkvapká 49,2 díelu dímetýlsulfátu. Reakčná zmes sa potom mieša cez noc pri teplote miestnosti, nato sa pridá ďalších 13,3 díelu dímetýlsulfátu a v miešaní sa pokračuje 4 hodiny pri teplote miestnosti. Potom sa reakčná zmes ochladí, pridá sa 640 díelov vody a vzniknuté vrstvy sa oddelia od seba. Vodná fáza sa extrahuje benzénom. Vzniknutá suspenzia sa prefiltruje a filtračný koláč sa odloží. Spojené organické fázy sa premyjú vodou, vysušia, prefiltrujú a odparia. Olejovitý zvyšok sa predestiluje /teplota varu 138 °C za tlaku 133,3 Pa/. Destilát sa v 2-propanole premení na etándioát. Vzniknutý dioát sa odfiltruje a prekryštalizuje z etanolu, čím sa získa 34,9 díelu etándioátu 3,4,4-trímétoxy-1-(fenýlmetyl)-piperídínu s teplotou topenia 180,6 °C /medziprodukt 58/.

Vyššie uvedený odložený filtračný koláč sa rozpustí v trichlórméthane. Vzniknutý roztok sa premyje malým množstvom vody, vysuší, prefiltruje a odparí. Zvyšok sa prekryštalizuje z 2-propanolu, čím sa získa 22,3 díelu 3,4,4-trímétoxy-1-metyl-1-(fenýlmetyl)piperídíniummétylsulfátu s teplotou topenia 170,1 °C /medziprodukt 59/.

P r í k l a d 2 4

Zmes 38,1 díelu 3,4,4-trímétoxy-1-(fenýlmetyl)piperídínu a 1200 díelov 1% roztoku kyseliny sírovej sa za miešania

zohrieva 7 hodín pod spätným chladičom. Reakčná zmes sa nechá vychladnúť cez noc na teplotu miestnosti, potom sa na ňu pôsobí uhličitanom sodným až do vzniku zakaleného roztoku. Produkt sa extrahuje 1,1'-oxybisetánom. Extrakt sa premyje vodou, vysuší, prefiltruje a odparí, čím sa získa ako olejovitý zvyšok 28,8 dielu /výťažok 98,6 %/ 3-metoxý-1-(fenylmetyl)-4-piperidinónu/medziprodukt 60/.

P r í k l a d 2 5

Zmes 93 dielov 3,4,4-trimetoxy-1-metyl-1-(fenylmetyl)-piperidíniummetylsulfátu a 400 dielov metanolu sa za atmosferického tlaku hydrogenuje pri teplote miestnosti na 5 dieloch katalyzátora tvoreného 10 % paládia na aktívnom uhlí. Po absorpcii vypočítaného množstva vodíka sa katalyzátor odfiltruje a filtrát sa odparí. Tuhý zvyšok sa rozpustí vo vode a vzniknutý roztok sa zakalzuje roztokom hydroxidu sodného. Vzniknutý roztok sa extrahuje dichlórmetánom. Extrakt sa premyje vodou a vodná fáza sa odloží. Organická fáza sa vysuší, prefiltruje a odparí, čím sa získa 20 dielov olejovitého zvyšku. Odložená vodná fáza sa zahustí. Produkt sa extrahuje dichlórmetánom. Extrakt sa premyje nasýteným roztokom chloridu sodného, vysuší, prefiltruje a odparí, čím sa získa 18 dielov olejovitého zvyšku. Spojené olejovité zvyšky /t.j. 20 a 18 dielov/ sa rozpustia v 2,2'-oxybispropáne. Vzniknutý roztok sa prefiltruje a filtrát sa odparí. Zvyšok sa extrahuje benzénom a ďalším odparením sa ako zvyšok získa 34 dielov /výťažok 75,7 %/ 3,4,4-trimetoxy-1-metylpiperidínu /medziprodukt 61/.

P r í k l a d 2 6

K zmesi 17,1 dielu etylesteru kyseliny 4-oxo-1-piperidínkarboxylovej a 225 dielov trichlórmetánu sa pri teplote v rozmedzí -5°C až 0°C prikvapká roztok 16 dielov brómu v 75 dieloch trichlórmetánu. Trichlórmetánová fáza sa premyje ľadovou vodou, vysuší, prefiltruje a odparí, čím sa ako olejovitý zvyšok získa 25 dielov etylesteru kyseliny 3-bróm-4-oxo-1-piperidínkarboxylovej /medziprodukt 62/.

K zmesi 200 dielov 30% roztoku metoxidu sodného a 640 dielov metanolu sa za miešania pri teplote približne 20°C pridá 250 dielov etylesteru kyseliny 3-bróm-4-oxo-1-piperidínkarboxylovej. Reakčná zmes sa potom mieša 3 hodiny pri teplote miestnosti. Rozpúšťadlo sa potom odparí a olejovitý zvyšok sa rozpustí v 2,2'-oxybispropáne. Vzniknutý roztok sa premyje vodou, vysuší, prefiltruje a odparí, čím sa v podobe olejovitého zvyšku získa 190 dielov etylesteru kyseliny 3-hydroxy-4,4-dimetoxy-1-piperidínkarboxylátu /medziprodukt 63/.

K zmesi 35 dielov etylesteru kyseliny 3-hydroxy-4,4-dimetoxy-1-piperidínkarboxylovej a 144 dielov N,N-dimetylformamidu sa po častiach pridá 8,2 dielu 50% disperzie hydridu sodného: začne prebiehať exotermická reakcia, pri ktorej teplota vystúpi na 30°C ; obsah reakčnej nádoby je nutné chlaď vodným kúpeľom na udržanie teploty pod 30°C . Reakčná zmes sa mieša 1,5 hodiny pri teplote približne 30°C , nato sa ochladí na teplotu miestnosti. Potom sa prikvapká 24,1 dielu jódetánu /silná exotermická reakcia/, zatiaľ čo sa teplota udržiava pod 30°C . Po skončení pridávania sa v miešaní pokračuje cez víkend pri teplote miestnosti. Potom sa

reakčná zmes vleje do vody a vzniknutý produkt sa extrahuje 4-metyl-2-pentanónom. Extrakt sa premyje vodou, vysuší, prefiltruje a odparí, čím sa ako olejovitý zvyšok získa 35,9 dielu /výťažok 95,7 %/ etylesteru kyseliny 3,4,4-trimetoxy-1-piperidínkarboxylovej /medziprodukt 64/.

Zmes 117,7 dielu etylesteru kyseliny 3,4,4-trimetoxy-1-piperidínkarboxylovej, 267,3 dielu hydroxidu draselného a 720 dielov 2-propanolu sa za miešania zohrieva 4 hodiny pod spätným chladičom. Potom sa reakčná zmes odparí a ku zvyšku sa pridá 900 dielov vody, nato sa ^{zmes} všetko mieša na vriacom vodnom kúpeli. Posledné stopy 2-propanolu sa odstránia odparením v rotačnej odparke. Po ochladní na teplotu 10 °C sa produkt dvakrát extrahuje 280 dielmi 1,1'-oxybisetánu. Spojené extrakty sa vysušia, prefiltrujú a odparia, čím sa ako zvyšok získa 62,9 dielu /výťažok 75,4 %/ 3,4,4-trimetoxy-piperidínu /medziprodukt 65/.

Zmes 56,2 dielu 1,1'-(4-chlórbutylidén)-bis-(4-fluórbenzénu), 31,5 dielu 3,4,4-trimetoxy-piperidínu, 42,5 dielu uhličitanu sodného, 1 dielu jodidu draselného a 960 dielov 4-metyl-2-pentanónu sa za miešania zohrieva 18 hodín pod spätným chladičom. Potom sa reakčná zmes ochladí, prefiltruje a filtrát sa odparí, čím sa ako zvyšok získa 82,5 dielu 1-[4,4-bis(4-fluórfenyl)butyl]-3,4,4-trimetoxy-piperidínu /medziprodukt 66/.

P r í k l a d 27

K rotzoku 35 dielov etylesteru kyseliny 3-hydroxy-4,4-dimetoxy-1-piperidínkarboxylovej v 144 dieloch N,N-dimetyl-

formamidu sa za miešania po častiach pridá pri teplote približne 30 °C 8,2 dielu 50% disperzie hydridu sodného. Po miešaní pri teplote približne 30 °C počas 1,5 hodiny sa reakčná zmes ochladí na teplotu miestnosti a pri teplote pod 30 °C sa prikvapká 26,5 dielu jódetánu. Po ukončení pridávania sa v miešaní pokračuje 18 hodín pri teplote miestnosti. Potom sa reakčná zmes vleje do vody a vzniknutý produkt sa extrahuje 4-metyl-2-pentanómom. Extrakt sa premyje vodou, vysuší, prefiltruje a odparí, čím sa ako zvyšok získa 34,1 dielu /výťažok 87 %/ etylesteru kyseliny 3-etoxy-4,4-dimetoxy-1-piperidínkarboxylovej /medziprodukt 67/.

Zmes 34,1 dielu etylesteru kyseliny 3-etoxy-4,4-dimetoxy-1-piperidínkarboxylovej a 1110 dielov 1% vodného roztoku kyseliny sírovej sa za miešania zohrieva 3 hodiny pod spätným chladičom. Potom sa reakčná zmes ochladí a nasýti uhličitanom sodným. Vzniknutý produkt sa extrahuje dichlórmetánom. Extrakt sa premyje malým množstvom vody, vysuší, prefiltruje a odparí. Zvyšok sa mieša v petroléteri. Produkt sa oddelí a predestiluje, čím sa získa 21,1 dielu etylesteru kyseliny 3-etoxy-4-oxo-1-piperidínkarboxylovej s teplotou varu +95 °C za tlaku 6,7 Pa /medziprodukt 68/.

Zmes 21 dielov etylesteru kyseliny 3-etoxy-4-oxo-1-piperidínkarboxylovej, 11 dielov benzénmetánamínu, 1 dielu 4% roztoku tiofénu v etanole a 320 dielov metanolu sa hydrogenuje za atmosferického tlaku pri teplote miestnosti na 2 dieloch katalyzátora tvoreného 10 % paládia na aktívnom uhlí. Po absorpcii vypočítaného množstva vodíka sa katalyzátor odfiltruje a filtrát sa odparí, čím sa ako zvyšok získa 18 dielov etylesteru kyseliny cis-4-amino-3-etoxy-1-piperidínkarboxylovej /medziprodukt 69/.

P r í k l a d 2 8

K suspenzii 97,1 dielu 3-metoxy-1-(fenylmetyl)-4-piperidinónu a 42,3 dielu uhličitanu sodného v 80 dieloch etanolu a 100 dieloch vody sa prikvapká roztok 31,6 dielu hydrochloridu hydroxylamínu v 100 dieloch vody /exotermická reakcia/. Po ukončení pridávania sa v miešaní pokračuje cez noc pri teplote spätného toku. Potom sa reakčná zmes ochladí na teplotu miestnosti a produkt sa extrahuje trichlórmetánom. Extrakt sa premyje vodou, vysuší, prefiltruje a odparí. Olejovitý zvyšok sa prečistí chromatografiou na kolóne silikagélu za použitia zmesi trichlórmetánu a metanolu /95 : 5 obj./ ako elučného činidla. Čisté frakcie sa zachytia a elučné činidlo sa odparí, čím sa ako zvyšok získa 83,3 dielu /výťažok 84 %/ oxímu 3-metoxy-1-(fenylmetyl)-4-piperidinónu /medziprodukt 70/.

Zmes 83 dielov oxímu 3-metoxy-1-(fenylmetyl)-4-piperidinónu a 400 dielov metanolu nasýteného amoniakom sa hydrogenuje za atmosferického tlaku pri teplote 50 °C na 6 dieloch Raneyho niklu ako katalyzátora. Po absorpcii vypočítaného množstva vodíka sa katalyzátor odfiltruje a filtrát sa odparí, čím sa ako zvyšok získa 78 dielov /výťažok 100 %/ (cis + trans)-3-metoxy-1-(fenylmetyl)-4-piperidínamínu /medziprodukt 71/.

P r í k l a d 2 9

Zmes 15 dielov trans-N-[3-hydroxy-1-(fenylmetyl)-4-piperidiny] benzamidu a 204 dielov koncentrovaného roztoku

kyseliny chlorovodíkovej sa za miešania zohrieva 18 hodín pod spätným chladičom. Potom sa reakčná zmes prefiltruje a k filtrátu sa pridá hydroxid sodný. Po ochladení v ľadovom kúpeli sa v pridávaní hydroxidu sodného pokračuje dovtedy, až kým sa reakčná zmes zakalí. Vzniknutý produkt sa trikrát extrahuje 180 dielmi ~~metylbenzenu~~ ^{dielu}. Spojené extrakty sa vysušia, prefiltrujú a odparia. Olejovitý zvyšok sa rozpustí v trichlórmetáne. Vzniknutý roztok sa premyje malým množstvom vody, vysuší, prefiltruje a odparí. Olejovitý zvyšok sa prečistí chromatografiou na kolóne silikagélú za použitia zmesi trichlórmetánu a metanolu, nasýtenej amoniakom, /85 : 5 obj./ ako elučného činidla. Čisté frakcie sa zachytia a elučné činidlo sa odparí. Roztieraním v petroléteru zvyšok stuhne. Vzniknutý produkt sa odfiltruje a vysuší, čím sa získa 3,8 dielu trans-amino-1-(fenylmetyl)-3-piperidinolu s teplotou topenia 74,1 °C /medziprodukt 72/.

Obdobným postupom sa pripravia aj:

cis-3-metoxý-1-(fenylmetyl)-4-piperidínamin ako olejovitý zvyšok /medziprodukt 73/,

cis-4-amino-1-(fenylmetyl)-3-piperidinol ako zvyšok /medziprodukt 74/,

trans-3-metoxý-1-(fenylmetyl)-4-piperidínamin ako zvyšok /medziprodukt 75/ a

trans-1-[4,4-bis(4-fluórfenyl)butyl]-3-metoxý-4-piperidínamin ako olejovitý zvyšok /medziprodukt 76/.

P r í k l a d 30

K zmesi 136 dielov 1-(2-hydroxyfenyl)etanónu a 222 dielov 1,3-dibrómpropánu v 500 dieloch vody sa za miešania a zohrievania pod spätným chladičom prikvapká roztok 40 dielov hydroxidu sodného v 140 dieloch vody. Po ukončení pridávania sa v miešaní pokračuje pri teplote spätného toku cez noc. Organická vrstva sa oddelí, vysuší a predestiluje, čím sa získa 80 dielov 1-[2-(3-brómpropoxy)fenyl]etanónu s teplotou varu 135 °C za tlaku 6,7 Pa /medziprodukt 77/.

Obdobným postupom sa za použitia ekvivalentných množstiev príslušných východiskových zlúčenín pripraví aj:

1-(5-brómpentyloxy)-4-fluórbenzén s teplotou varu v rozmedzí 116 až 117 °C za tlaku 5,3 Pa /medziprodukt 78/,

1-(3-chlórpropoxy)-3-(trifluórmetyl)benzén s teplotou varu v rozmedzí od 97 do 98 °C za tlaku 666,6 Pa /medziprodukt 79/,
a

1-[(6-brómhexyl)oxy]-4-fluórbenzén s teplotou varu v rozmedzí od 93 do 95 °C za tlaku 3,99 Pa /medziprodukt 80/.

P r í k l a d 31

Zmesou 11,7 dielu (5-fluór-2-hydroxyfenyl)-(4-fluórfenyl)metanónu a 45 dielov N,N-dimetylformamidu sa za miešania nechá prebublávať dusík, pričom sa zmes chladí v ľadovom kúpeli na teplotu približne 5 °C. Potom sa v reakčnej zmesi po častiach pridá 2,4 dielu 50% disperzie hydridu sodného;

reakčná zmes sa značne pení. Po skončení pridávania sa pridá 23,6 dielu 1-bróm-3-chlórpropánu, pričom sa reakčná zmes stále chladí na teplotu 5 °C. Potom sa reakčná zmes zohreje na teplotu 40 °C, pri tejto teplote sa mieša 1 hodinu. Po ochladení na teplotu 5 °C sa reakčná zmes vleje do 400 dielov vody a vzniknutý produkt sa dvakrát extrahuje 180 dielmi benzénu. Extrakt sa vysuší, prefiltruje a odparí. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na kolóne silikagélu za použitia trichlórmetánu ako elučného činidla. Zachytia sa čisté frakcie a elučné činidlo sa odparí. Roztieraním v petroleteri zvyšok stuhne. Po ochladení na teplotu 0 °C sa produkt odfiltruje a vysuší, čím sa získa 10,7 dielu /výťažok 69 %/ [2-(3-chlórpropoxy)-5-fluórfenyl]-(4-fluórfenyl)metanónu s teplotou topenia 60 °C /medziprodukt 81/.

P r í k l a d 3 2

K roztoku etoxidu sodného, pripravenému z 3,5 dielu sodíka v 24 dieloch etanolu, sa pridá 16,8 dielu 4-fluórfenolu. Zmes sa mieša 15 minút, nato sa k nej pri teplote miestnosti prikvapká roztok 77 dielov 1-bróm-3-chlór-2-metylpropánu v 72 dieloch etanolu. Po ochladení sa v miešaní pokračuje 20 hodín pri teplote spätného toku. Potom sa reakčná zmes prefiltruje a filtrát sa odparí. Zvyšok sa extrahuje 2,2'-oxybispropánom. Organická fáza sa premyje vodou a 5% vodným alkalickým roztokom, nato sa vysuší, prefiltruje a odparí. Zvyšok sa predestiluje, čím sa získa 11,6 dielu 1-(3-chlór-2-metylpropoxy)-4-fluórbenzénu s teplotou varu 126 °C za zníženého tlaku dosiahnutého vodnou vývevou /medziprodukt 82/.

P r í k l a d 3 3

K roztoku 10,6 dielu N-(4-fluórfenyl)-4-metylbenzénsulfónamidu v 68 dieloch N,N-dimetylformamidu sa po častiach pridá 2,1 dielu 50% disperzie hydridu sodného, čím teplota vystúpi na 35 °C. Reakčná zmes sa mieša 20 minút, nato sa ochladí v ľadovom kúpeli na teplotu približne 15 °C a rýchlo sa pridá 12,6 dielu 1-bróm-3-chlórpropánu. V miešaní sa pokračuje najskôr 20 minút pri teplote miestnosti, potom pri teplote 75 °C 3 hodiny a potom cez noc pri teplote miestnosti. Vzniknutý reakčný produkt sa vleje do ľadovej vody a extrahuje metylbenzénom. Extrakt sa trikrát premyje vodou, potom sa vysuší, prefiltruje a odparí. Zvyšok sa prekryštalizuje z petroléteru. Produkt sa odfiltruje a znova prekryštalizuje z 2,2'-oxybispropánu, čím sa získa 11,37 dielu /výťažok 83,2 %/ N-(3-chlórpropyl)-N-(4-fluórfenyl)-4-metylbenzénsulfónamidu /medziprodukt 83/.

Obdobným postupom sa ako zvyšok pripraví aj:

N-(3-chlórpropyl)-4-fluór-N-(4-fluórfenyl)benzamid /medziprodukt 84/.

P r í k l a d 3 4

K zmesi 46,46 dielu 1,4-cyklohexándiolu a 135 dielov N,N-dimetylformamidu sa pri teplote pod 20 °C za miešania pridá 5,28 dielu 50% disperzie hydridu sodného. V miešaní sa pokračuje 2 hodiny pri teplote miestnosti v dusíkovej atmosfére. Potom sa pri teplote približne 20 °C prikvapká 15,9

dielu 1,4-difluór-2-nitrobenzénu. Po ukončení pridávania sa v miešaní pokračuje cez noc pri teplote miestnosti, potom sa reakčná zmes vleje do vody. Vylúčený produkt sa odfiltruje a extrahuje trichlórmetánom. Vzniknutý roztok sa premyje vodou, vysuší, prefiltruje a odparí. Zvyšok sa zohrieva k varu v 2-propanole. Po ochladení sa zrazenina odfiltruje a filtrát sa odparí. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na kolóne silikagélu za použitia zmesi trichlórmetánu a metanolu /95 : 5 obj./ ako elučného činidla. Čisté frakcie sa zachytia a elučné činidlo sa odparí. Zvyšok sa mieša v petroléteri. Vzniknutý roztok sa odfiltruje a vysuší, čím sa získa 17,1 dielu 4-(4-fluór-2-nitrofenoxy)cyklohexanolu s teplotou topenia 150,8 °C /medziprodukt 85/.

P r í k l a d 3 5

K 31,4 dielu 3-fluórfenolu sa pri teplote 80 °C prikvapká 29,3 dielu cyklopropánkarbonylchloridu. Po skončení pridávania sa reakčná zmes mieša 1 hodinu pri teplote 80 °C. Potom sa reakčná zmes predestiluje, čím sa získa 49,7 dielu /výťažok 98 %/ 3-fluórfenylesteru kyseliny cyklopropánkarboxylovej s teplotou varu v rozmedzí od 75 do 85 °C za tlaku 66,6 Pa /medziprodukt 86/.

K zmesi 40,7 dielu 3-fluórfenylesteru kyseliny cyklopropánkarboxylovej a 156 dielov bezvodého dichlórmetánu, ochladenej na teplotu 0 °C, sa za miešania po častiach pridá 33,1 dielu chloridu hlinitého. Reakčná zmes sa zohrieva na olejovom kúpeli pri teplote 60 °C a dichlórmetán sa oddestiluje. Reakčná zmes sa ďalej zohrieva pri vnútornej teplote 110 °C a v miešaní sa pokračuje 15 minút pri tejto teplote.

Po ochladení sa stuhnutá prášková zmes rozomelie a vsype po častiach do zmesi 400 dielov ľadovej vody a 36 dielov koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej. Vzniknutá zmes sa mieša 3 hodiny pri teplote miestnosti a vzniknutý produkt sa dvakrát extrahuje 140 dielmi 1,1'-oxybispropánu. Spojené extrakty sa vysušia, prefiltrujú a odparia. Zvyšok sa ochladí a suspenduje v 35 dieloch petroléteru. Po ochladení na teplotu 5 °C sa produkt odfiltruje /filtrát sa odloží/ a vysuší, čím sa získa 21,2 dielu surového produktu. Odložený filtrát sa nechá stáť cez noc pri teplote -15 °C. Vylúčený produkt sa odfiltruje, čím sa získa druhá frakcia 2,4 dielu surového produktu. Spojené surové výťažky /t.j. 21,2 dielu a 2,4 dielu/ sa prečistia chromatografiou na kolóne silikagélu za použitia trichlórmétánu ako elučného činidla. Čisté frakcie sa zachytia a elučné činidlo sa odparí. Zvyšok sa nechá vykryštalizovať z 21 dielov petroléteru pri teplote 0 °C. Produkt sa odfiltruje a vysuší, čím sa získa 15,2 dielu cyklopropyl-(4-fluór-2-hydroxyfenyl)metanónu s teplotou topenia 58 °C /medziprodukt 87/.

P r í k l a d 3 6

Zmes 16 dielov 1-cyklopropyl-2,2-difenyletanónu a 300 dielov kyseliny chlorovodíkovej sa za miešania zohrieva 4 hodiny pod spätným chladičom. Potom sa reakčná zmes ochladí a extrahuje 2,2'-oxybispropánom. Extrakt sa premyje vodou a zriedeným roztokom hydrogenuhličitanu sodného, vysuší, prefiltruje a odparí, čím sa získa ako zvyšok 17 dielov 5-chlór-1,1-difenyl-2-pentanónu /medziprodukt 88/.

P r í k l a d 3 7

K 450 dielom 50% roztoku kyseliny jodovodíkovej sa po častiach pridá 30,6 dielu cyklopropyl-(4-fluór-2-hydroxyfenyl)metanónu. Zmes sa zohrieva pod spätným chladičom a v miešaní sa pokračuje 1,5 hodiny pri teplote spätného toku. Potom sa reakčná zmes ochladí na teplotu 0 °C, vylúčený produkt sa odfiltruje a rozpustí v 300 dieloch trichlórmetánu. Vzniknutý roztok sa vysuší, prefiltruje a odparí. Zvyšok sa rozpustí za zohrievania v 210 dieloch petroléteru. Vzniknutý roztok sa dvakrát spracuje aktivovaným aktívnym uhlím, ktoré sa zakaždým odfiltruje. Filtrát sa odparí a zvyšok sa suspenduje v 35 dieloch petroléteru. Po ochladení na teplotu 0 °C sa produkt odfiltruje a vysuší, čím sa získa 36,4 dielu /výťažok 70 %/ 1-(4-fluór-2-hydroxyfenyl)-4-jód-1-butanónu s teplotou topenia 41,4 °C /medziprodukt 89%.

P r í k l a d 3 8

K zmesi 25 dielov 1,3-izobenzofurandiónu a 108,5 dielu fluórbenzénu sa po častiach pridá 50 dielov chloridu hlinitého. Po ukončení pridávania sa zmes pomaly zohrieva na teplotu varu a pri teplote varu sa v miešaní pokračuje 1,5 hodiny. Potom sa reakčná zmes ochladí a vleje do zmesi rozdrveného ľadu so 60 dielmi koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej. Vzniknutý produkt sa dvakrát extrahuje dichlórmetánom. Spojené extrakty sa premyjú 10% roztokom hydroxidu sodného. Vodná fáza sa oddelí, premyje 2,2'-oxybispropánom a za chladenia okyslí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Zmes sa potom mieša 1 hodinu pri teplote miestnosti. Vylúčený produkt sa odfiltruje a rozpustí v benzéne. Vzniknutý roztok sa

azeotropicky destiluje do sucha. Tuhý zvyšok sa rozmieša v hexáne. Produkt sa odfiltruje a vysuší za zníženého tlaku pri teplote približne 50°C , čím sa získa 33,5 dielu /výťažok 80,7 %/ kyseliny 2-(4-fluórbenzoyl)benzoovej s teplotou topenia $129,2^{\circ}\text{C}$ /medziprodukt 90/.

K 1190 dielom 1,1'-oxybisetánu sa naraz pridá 50 dielov hydridu lítno-hlinitého. Potom sa prikvapká roztok 213,7 dielu kyseliny 2-(4-fluórbenzoyl)benzoovej v 875 dieloch 1,1'-oxybisetánu, pričom sa zmes udržiava pri teplote spätného toku. Po ukončení prídavku sa v miešaní pokračuje najskôr 30 minút pri teplote miestnosti, potom 2 hodiny pri teplote spätného toku a potom cez noc pri teplote miestnosti. Potom sa reakčná zmes ochladí na teplotu 0°C a postupne sa prikvapká 50 dielov vody, 50 dielov 15% roztoku hydroxidu sodného a 150 dielov vody, všetko pri teplote 0°C . Reakčná zmes sa prefiltruje cez pomocný filtračný prostriedok Hyflo a premyje dôkladne 1,1'-oxybisetánom. Organická fáza sa oddelí, premyje vodou, vysuší, prefiltruje a odparí. Zvyšok sa nechá vykryštalizovať zo zmesi benzénu a hexánu, čím sa získa 170,4 dielu α -(4-fluórfenyl)-1,2-benzéndimetanolu s teplotou topenia $\pm 75^{\circ}\text{C}$ /medziprodukt 91/.

Zmes 200 dielov α -(4-fluórfenyl)-1,2-benzéndimetanolu s 2295 dielmi 60% kyseliny fosforečnej sa mieša 3 hodiny pri teplote 100°C . V miešaní sa pokračuje cez noc pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa potom vleje do vody a produkt sa dvakrát extrahuje 1,1'-oxybisetánom. Spojené extrakty sa premyjú vodou, 10% roztokom uhličitanu sodného a znova vodou, potom sa vysušia, prefiltrujú a odparia. Zvyšok sa predestiluje, čím sa získa 57 dielov 1-(4-fluórfenyl)-1,3-dihydroizobenzofuránu s teplotou varu 108°C za tlaku 26,7 Pa /medziprodukt 92/.

K 1080 dielom amoniaku sa za miešania a chladenia kúpeľom 2-propanón/CO₂ pridá 1 diel chloridu železitého a potom po častiach 7,7 dielu sodíka v dusíkovej atmosfére. Zmes sa mieša 20 minút, potom sa prikvapká za stáleho chladenia roztok 64,5 dielu 1-(4-fluórfenyl)-1,3-dihydroizobenzofuránu v 105 dieloch 1,1'-oxybisetánu. Potom sa prikvapká roztok 75 dielov 2-(3-brómpropoxy)tetrahydro-2H-pyránu v 37 dieloch 1,1'-oxybisetánu. Po ukončení pridávania sa v miešaní pokračuje 2 hodiny v dusíkovej atmosfére za chladenia kúpeľom 2-propanón/CO₂. Potom sa bez chladenia a bez dusíkovej atmosféry prikvapká 490 dielov 1,1'-oxybisetánu a v miešaní sa pokračuje cez noc pri teplote miestnosti. Potom sa pridá po kvapkách 225 dielov nasýteného roztoku chloridu amónneho, potom nasleduje prídavok 200 dielov vody. Vzniknuté vrstvy sa oddelia od seba a vodná fáza sa dvakrát extrahuje 1,1'-oxybis etánom. Spojené organické fázy sa premyjú vodou, vysušia, prefiltrujú a odparia. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na kolóne silikagélu za použitia zmesi trichlórmétánu a metanolu /99,5 : 0,5 obj./ ako elučného činidla. Zachytí sa druhá frakcia a elučné činidlo sa odparí, čím sa získa ako zvyšok 39,6 dielu 1-(4-fluórfenyl)-1,3-dihydro-1-[3-(tetrahydro-2H-pyrán-2-yloxy)propyl]izobenzofuránu /medziprodukt 93/.

39,6 dielu 1-(4-fluórfenyl)-1,3-dihydro-1-[3-(tetrahydro-2H-pyrán-2-yloxy)propyl]izobenzofuránu sa rozpustí v 9,8 dielu 0,1M roztoku kyseliny chlorovodíkovej a 788 dieloch etanolu a vzniknutá zmes sa za miešania zohrieva 1 hodinu pod spätným chladičom. Potom sa rozpúšťadlo odparí a zvyšok sa extrahuje ~~metylbenzenom~~ ^{diétylenom} a vodou. Organická fáza sa oddelí, premyje vodou, vysuší, prefiltruje a odparí. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na kolóne silikagélu za použitia zmesi

trichlórmetanu a metanolu /99 : 1 obj./ ako elučného činidla. Zachytia sa čisté frakcie a elučné činidlo sa odparí, čím sa ako zvyšok získa 24,2 dielu 1-(4-fluórfenyl)-1,3-dihydroizobenzofurán-1-propanolu /medziprodukt 94/.

P r í k l a d 39

Zmes 4,4 dielu 3,4-pyridíndiamínu, 4 diely izotiokyanátometánu, 90 dielov tetrahydrofuránu a 40 dielov acetonitrilu sa za miešania cez zohrieva pod spätným chladičom. Potom sa reakčná zmes odparí, čím sa ako zvyšok získa 7,3 dielu N-(3-amino-4-pyridinyl)-N'-metyltiomočoviny /medziprodukt 95/.

Zmes 7,3 dielu N-(3-amino-4-pyridinyl)-N'-metyltiomočoviny, 15 dielov oxidu ortuťnatého, 90 dielov tetrahydrofuránu a 80 dielov acetonitrilu sa za miešania zohrieva 20 hodín pod spätným chladičom. Potom sa reakčná zmes sa horúca prefiltruje cez filtračnú pomocku Hyflo a filtračný koláč sa premyje 240 dielmi vriaceho etanolu. Fitrát sa odparí za zníženého tlaku a zvyšok sa zohrieva k varu v acetonitrile. Vzniknutý produkt sa odfiltruje a vysuší, čím sa získa 5 dielov N-metyl-3H-imidazo[3,5-c]pyridín-2-amínu s teplotou topenia 255,7°C /medziprodukt 96/.

Zmes 5,6 dielu 1-(chlórmetyl)-4-fluórbenzénu, 5,2 dielu N-metyl-3H-imidazo[4,5-c]pyridín-2-amínu, 4,2 dielu uhličitanu sodného a 90 dielov N,N-dimetylformamidu sa za miešania zohrieva najskôr 3 hodiny pri teplote 90 až 100 °C, potom cez noc pri teplote 60 °C. Potom sa reakčná zmes vleje

do vody a vzniknutý produkt sa štyrikrát extrahuje dichlórmetánom. Spojené extrakty sa vysušia, prefiltrujú a odparia. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na kolóne silikagélu za použitia zmesi trichlórmetánu a metanolu /92,5 : 7,5 obj./ ako elučného činidla. Zachytia sa čisté frakcie a elučné činidlo sa odparí. Zvyšok sa zohrieva k varu v propanóne, čím sa získa 6 dielov 5-[(4-fluórfenyl)metyl]-N-metyl-5H-imidazo[4,5-c]pyridín-2-amínu s teplotou topenia 209,5 °C /medziprodukt 97/.

Zmes 3 dielov 5-[(4-fluórfenyl)metyl]-N-metyl-5H-imidazo[4,5-c]pyridín-2-amínu, 2,4 dielu metylesteru kyseliny chlór-uhličitej, 1,2 dielu N,N-dietyletánamínu a 260 dielov dichlórmetánu sa mieša 2 dni pri teplote miestnosti. Potom sa reakčná zmes odparí a tuhý zvyšok sa prečistí chromatografiou na kolóne silikagélu za použitia zmesi trichlórmetánu a metanolu /94 : 6 obj./ ako elučného činidla. Zachytia sa čisté frakcie a elučné činidlo sa odparí. Zvyšok sa nechá kryštalizovať z propanónu, čím sa získa 1 diel metylesteru kyseliny /{5-[(4-fluórfenyl)metyl]-5H-imidazo[4,5-c]pyridín-2-yl}metyl/karbámovej s teplotou topenia 178,8 °C /medziprodukt 98/.

P r í k l a d 4 0

Zmes 10 dielov bis(4-fluórfenyl)metanónu, 22,1 dielu 3-chlór-1,2-propándiolu, 0,2 dielu hydrátu kyseliny 4-metylbenzénsulfónovej a 90 dielov ^{elúčného} ~~metylbenzénu~~ sa za miešania zohrieva 23 hodín pod spätným chladičom za použitia odlučovača vody. Potom sa reakčná zmes vleje do vodného alkalického

kého roztoku. Po premiešaní sa vzniknuté vrstvy oddelia od seba. Organická fáza sa premyje vodným alkalickým roztokom, vysuší, prefiltruje a odparí, čím sa ako zvyšok získa 14 dielov /výťažok 100 %/ 2,2-bis(4-fluórfenyl)-4-(chlórmetyl)-1,3-dioxolánu /medziprodukt 99/.

P r í k l a d 4 1

K roztoku 24,2 dielu 1-(4-fluórfenyl)-1,3-dihydroizo-benzofurán-1-propanolu v 8 dieloch pyridínu a 90 dieloch tri-chlórmétánu sa za miešania prikvapká 12,1 dielu tionylchloridu. Po ukončení pridávania sa reakčná zmes pomaly zohreje na teplotu 50 °C a v miešaní sa pri tejto teplote pokračuje 3 hodiny. Potom sa reakčná zmes vleje do ľadovej vody. Organická fáza sa oddelí, premyje 10% vodným roztokom hydrogen-uhličitánu sodného, vysuší a odparí, čím sa ako zvyšok získa 20 dielov 1-(3-chlórpropyl)-1-(4-fluórfenyl)-1,3-dihydroizo-benzofuránu /medziprodukt 100/.

P r í k l a d 4 2

K zmesi 324 dielov 2-(2,4-dichlórfenyl)-1-propanolu a 700 dielov N,N-dietyletánamínu sa pri teplote miestnosti za miešania prikvapká 335 dielov metánsulfonylchloridu /exotermická reakcia, pri ktorej teplota vystúpi na teplotu spätného toku/. Za chladenia vodným kúpeľom sa v miešaní pokračuje 30 minút pri teplote miestnosti. Potom sa reakčná zmes vleje do vody a produkt sa extrahuje 2,2'-oxybispropánom. Extrakt

sa vysuší, prefiltruje a odparí. Zvyšok sa predestiluje za zníženého tlaku, čím sa získa 300 dielov esteru 2-(2,4-dichlórfenoxy)-1-propanolu s kyselinou metánsulfónovou s teplotou varu 130°C za tlaku $2,67 \cdot 10^{-2}$ Pa /medziprodukt 101/.

P r í k l a d 4 3

K zmesi 18,3 dielu 4-(4-fluór-2-nitrofenoxy)cyklohexanolu, 6,23 dielu pyridínu a 135 dielov trichlórmétánu sa v priebehu 10 minút prichvapká 9 dielov metánsulfonylchloridu. Po skončení prídavku sa v miešaní pokračuje cez noc pri teplote miestnosti. Reakčná zmes sa potom ďalej mieša 2 hodiny pod spätným chladičom, nato sa odparí a zvyšok sa rozmieša vo vode. Produkt sa extrahuje trichlórmétanom. Extrakt sa vysuší, prefiltruje a odparí. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na kolóne silikagélu za použitia trichlórmétánu ako elučného činidla. Čisté frakcie sa zachytia a elučné činidlo sa odparí. Zvyšok sa nechá vykryštalizovať z 1,1'-oxybisetánu, čím sa získa 8,5 dielu esteru 4-(4-fluór-2-nitrofenoxy)cyklohexanolu s kyselinou metánsulfónovou s teplotou topenia $111,7^{\circ}\text{C}$ /medziprodukt 102/.

P r í k l a d 4 4

Roztok 20 dielov etylesteru kyseliny 3-metoxy-4-oxo-1-piperidínkarboxylovej, 12 dielov (-)- α -metylbenzénmetánamínu 2 dielov 4% roztoku tiofénu v etanole a 200 dielov metanolu sa hydrogenuje za atmosferického tlaku pri teplote miestnos-

ti na 4 dieloch katalyzátora tvoreného 10 % paládia na aktívnom uhlí. Po absorpcii vypočítaného množstva vodíka sa katalyzátor odfiltruje a filtrát sa odparí za zníženého tlaku. Zvyšok sa prečistí vysokoúčinnou chromatografiou za použitia zmesi hexánu, trichlórmetánu a metanolu /50 : 49,5 : 0,5 obj./ ako elučného činidla. Zachytie sa čisté A-frakcie a elučné činidlo sa odparí, čím sa ako zvyšok získa 15,62 dielu /výťažok 51 %/ (-)-etylésteru kyseliny cis-3-metoxy-4-[(1-fenyletyl)amino]-1-piperidínkarboxylovej /medziprodukt 103/.

Obdobným postupom sa získa aj:

(+)-etyléster kyseliny cis-3-metoxy-4-[(1-fenyletyl)amino]-1-piperidínkarboxylovej ako zvyšok /medziprodukt 104/ a

monohydrochlorid etylesteru kyseliny cis-3-metoxy-4-[(fenylmetyl)amino]-1-piperidínkarboxylovej s teplotou topenia 185,8 °C /medziprodukt 104/.

P r í k l a d 4 5

Roztok 16 dielov (+)-etylésteru kyseliny cis-3-metoxy-4-[(1-fenyletyl)amino]-1-piperidínkarboxylovej v 170 dieloch 6N roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa za miešania/zohrieva 45 hodín pod spätným chladičom. Potom sa reakčná zmes ochladí a premyje dichlórmetánom. Vodná fáza sa ochladí v ľadovom kúpeli a pridá sa hydroxid amónny. Produkt sa trikrát extrahuje 130 dielmi dichlórmetánu. Spojené extrakty sa premyjú

10 dielmi vody, vysušia, prefiltrujú a odparia. Zvyšok sa rozpustí v metylbenzéne, ktorý sa opäť odparí, čím sa ako zvyšok získa 12,2 dielu /výťažok 100 %/ (+)-cis-3-metoxy-N-(1-fenyletyl)-4-piperidínamínu /medziprodukt 105/.

Obdobným postupom sa pripraví aj

(-)-cis-3-metoxy-N-(1-fenyletyl)-4-piperidínamín v podobe olejovitého zvyšku /medziprodukt 106/.

P r í k l a d 4 6

Zmes 134 dielov etylesteru kyseliny cis-3-metoxy-4-[(fenylmetyl)amino]-1-piperidínkarboxylovej, 255,2 dielu hydroxidu draselného a 1760 dielov 2-propanolu sa za miešania zohrieva 3,5 hodiny pod spätným chladičom. Potom sa reakčná zmes odparí, pridá sa voda a všetko sa opäť odparí. Zvyšok sa extrahuje vodou a dichlórmetánom. Extrakt sa premyje vodou, vysuší, prefiltruje a odparí. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na kolóne silikagélu za použitia zmesi trichlórmetánu a metanolu /92,5 : 7,5 obj./ ako elučného činidla. Zachytia sa čisté frakcie a elučné činidlo sa odparí. Zvyšok sa premení na hydrochlorid v acetonitrile a 2-propanole. Hydrochlorid sa odfiltruje a vysuší, čím sa získa 1,96 dielu monohydrátu dihydrochloridu cis-3-metoxy-N-(fenylmetyl)-4-piperidínamínu s teplotou topenia 188 °C /medziprodukt 107/.

P r í k l a d 4 7

K zmesi 62,83 dielu 4,4-dimetoxi-1-(fenylmetyl)-3-pi-

peridinolu so 180 dielmi N,N-dimetylformamidu sa pri teplote pod 30 °C po častiach pridá 12,96 dielu 50% disperzie hydridu sodného. V miešaní sa pokračuje 2 hodiny pri teplote miestnosti: zmes I.

43,02 dielu hydrochloridu 2-chlór-N,N-dietyletánamínu sa vnesie do zriedeného roztoku hydroxidu amónneho a pridá sa 1,1'-oxybisetán. Organická fáza sa oddelí, vysuší, prefiltruje a odparí. Zvyšok sa extrahuje 45 dielmi N,N-dimetylformamidu a tento roztok sa prikvapká k vyššie uvedenej zmesi I. Po skončení pridávania sa v miešaní pokračuje cez noc pri teplote miestnosti. Potom sa reakčná zmes vleje do vody a vzniknutý produkt sa extrahuje trichlórmetánom. Extrakt sa premyje vodou, vysuší, prefiltruje a odparí. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na kolóne silikagélu za použitia zmesi trichlórmetánu a metanolu /90 : 10 obj./ ako elučného činidla. Zachytie sa čisté frakcie a elučné činidlo sa odparí, čím sa ako zvyšok získa 46,5 dielu /výťažok 53 %/ N,N-dietyl-2-{[4,4-dimetoxy-1-(fenylmetyl)-3-piperidinyl]oxy}etánamínu /medziprodukt 108/.

Zmes 13,5 dielu N,N-dietyl-2-{[4,4-dimetoxy-1-(fenylmetyl)-3-piperidinyl]oxy}etánamínu so 120 dielmi metanolu sa hydrogenuje za atmosferického tlaku pri teplote miestnosti na 2 dieloch katalyzátora tvoreného 10 % paládia na aktívnom uhlí. Po absorpcii vypočítaného množstva vodíka sa katalyzátor odfiltruje a filtrát sa odparí, čím sa ako zvyšok získa 105 dielov /výťažok 100 %/ N,N-dietyl-2-{[4,4-dimetoxy-3-piperidinyl]-oxy}etánamínu /medziprodukt 109/.

P r í k l a d 4 8

K roztoku 4,1 dielu etylesteru kyseliny 4-amino-5-kyano-2-hydroxybenzoovej v 40 dieloch 2-propanólu sa postupne pridá 2,52 dielu dimetylsulfátu a 4,1 dielu uhličitanu draselného. Zmes sa zohrieva za miešania 3 hodiny pod spätným chladičom. Potom sa reakčná zmes za horúca prefiltruje a filtračný koláč sa premyje 2-propanónom. Fitrát sa odparí a tuhý zvyšok sa nechá vykryštalizovať z 24 dielov 2-propanolu, čím sa získa 3,5 dielu /výťažok 79,5 %/ etylesteru kyseliny 4-amino-5-kyano-2-metoxybenzoovej s teplotou topenia $164,5^{\circ}\text{C}$ /medziprodukt 110/.

P r í k l a d 4 9

Suspenzia 10,63 dielu etylesteru kyseliny 4-amino-5-kyano-2-metoxybenzoovej v 12 dieloch 50% roztoku hydroxidu sodného a 500 dieloch vody sa za miešania zohreje na teplotu 50°C a v miešaní sa pokračuje 1 hodinu pri teplote 50 až 55°C . Potom sa reakčná zmes ochladí a prefiltruje. Filtrát sa okyslí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou na pH 1 až 2. Vylúčený produkt sa odfiltruje, dôkladne premyje vodou a vysuší cez noc pri teplote 80°C , čím sa získa 8,6 dielu /výťažok 93,2 %/ kyseliny 4-amino-5-kyano-2-metoxybenzoovej s teplotou topenia $236,7^{\circ}\text{C}$ /medziprodukt 111/.

Tým istým hydrolytickým postupom sa pripraví aj

kyselina 5-chlór-4-hydroxy-2-metoxybenzoová s teplotou topenia $239,4^{\circ}\text{C}$ /medziprodukt 112/.

P r í k l a d 5 0

Zmes 9 dielov cis-1-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)-3-metoxi-4-piperidínaminu a 150 dielov kyseliny octovej sa hydrogenuje za atmosferického tlaku pri teplote miestnosti na 2 dieloch katalyzátora tvoreného 5 % ródia na aktívnom uhlí. Po absorpcii vypočítaného množstva vodíka sa katalyzátor odfiltruje a filtrát sa odparí. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na kolóne silikagélu za použitia zmesi trichlórmetánu a metanolu /90 : 10 obj./, nasýtenej amoniakom, ako elučného činidla. Zachytí sa druhá frakcia a elučné činidlo sa odparí, čím sa ako zvyšok získa 5 dielov cis-3-metoxi-1-[(4,5,6-tetrahydro-1H-benzimidazol-2-yl) metyl]-4-piperidínaminu /medziprodukt 113/.

P r í k l a d 5 1

K roztoku 11,2 dielu (4-fluórphenyl) (4-piperidinylný) metanónu v 80 dieloch 4-metyl-2-pentanónu sa pridá za miešania 5 dielov N-(2-chlóretyl)-3-pyridínkarboxamidu a vzniknutá zmes sa za miešania zohrieva cez noc pod spätným chladičom. Potom sa reakčná zmes prefiltruje a filtrát sa odparí. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na kolóne silikagélu za použitia zmesi trichlórmetánu a metanolu /95 : 5 obj./ ako elučného činidla. Čisté frakcie sa zachytia a elučné činidlo sa odparí. Zvyšok sa nechá vykryštalizovať zo zmesi 4-metyl-2-pentanónu a 2,2'-oxybispropánu, čím sa získa 1,6 dielu /výťažok 16,5 %/ N-{2-[4-(4-fluórbenzoyl)-1-piperidinylný]etyl}-3-piperidínkarboxamidu s teplotou topenia 118,3 °C /medziprodukt 114/.

P r í k l a d 5 2

Zmes 7,5 dielu 1-(3-chlórpropoxy)-4-fluórbenzénu, 10,5 dielu N,N-dietyl-2-[(4,4-dimetoxy-3-piperidinyloxy]etánamínu, 7 dielov N,N-dietyletánamínu, 1 dielu jodidu draselného a 90 dielov N,N-dimetylformamidu sa mieša 17 hodín pri teplote 60 °C. Potom sa reakčná zmes vleje do vody a vzniknutý produkt sa extrahuje trichlórmetánom. Extrakt sa premyje vodou, vysuší, prefiltruje a odparí. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na kolóne silikagélu za použitia zmesi trichlórmetánu a metanolu /95 : 5 obj./, nasýtenej amoniakom, ako elučného činidla. Zachytia sa čisté frakcie a elučné činidlo sa odparí. Zvyšok sa premení na hydrochlorid v acetonitrile a 2-propanole. Reakčná zmes sa odparí a zvyšok sa extrahuje acetonitrilom. Vzniknutý roztok sa odparí do sucha, čím sa ako zvyšok získa 14 dielov /výťažok 75 %/ N,N-dietyl-2-[[1-[3-(4-fluórfenoxy)propyl]-4,4-dimetoxy-3-piperidinyloxy]etánamínu /medziprodukt 115/.

Obdobným postupom sa pripravia aj:

cis-1-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)-3-metoxy-N-(fenylmetyl)-4-piperidínamín ako zvyšok /medziprodukt 116/,

cis-1-[3-(4-fluórfenoxy)propyl]-3-metoxy-N-(fenylmetyl)-4-piperidínamín dihydrochlorid /medziprodukt 117/,

(+)-cis-1-[3-(4-fluórfenoxy)propyl]-3-metoxy-N-(1-fenyletyl)-4-piperidínamín ako zvyšok /medziprodukt 118/ a

(-)-cis-1-[3-(4-fluórfenoxy)propyl]-3-metoxy-N-(1-fenyletyl)-4-piperidínamín ako zvyšok /medziprodukt 119/.

P r í k l a d 5 3

Zmes 14,07 dielu dihydrochloridu N,N-dietyl-2-{1-[3-(4-fluórfenoxy)propyl]-4,4-dimetoxy-3-piperidinyloxy}etánamínu, 7,36 dielu 96% roztoku kyseliny sírovej a 500 dielov vody sa za miešania zohrieva 17 hodín pod spätným chladičom. Potom sa reakčná zmes nechá ochladnúť a premyje sa 2,2'-oxybispropánom. Vodná fáza sa oddelí a zalkalizuje uhličitanom sodným. Vzniknutý produkt sa extrahuje dichlórmetánom. Extrakt sa vysuší, prefiltruje a odparí. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na kolóne silikagélu za použitia zmesi trichlórmetánu a metanolu /95 : 5 obj./, nasýtenej amoniakom, ako elučného činidla. Zachytia sa čisté frakcie a elučné činidlo sa odparí, čím sa získa 8,0 dielu /výťažok 75 %/ 3-[2-(dietylamin)etoxy]-1-[3-(4-fluórfenoxy)-propyl]-4-piperidinónu ako zvyšok /medziprodukt 120/.

P r í k l a d 5 4

Zmes 5,1 dielu trans-N-{1-[3-(4-fluórfenoxy)propyl]-3-metoxy-4-piperidinyloxy}benzamidú a 84 dielov koncentrovaného roztoku kyseliny chlorovodíkovej sa za miešania zohrieva 22 hodín pod spätným chladičom v olejovom kúpeli pri teplote 140 °C. Potom sa reakčná zmes ochladí, prefiltruje a filtračný koláč sa premyje vodou. Filtrát sa odparí. Zvyšok sa extrahuje 35 dielmi vody a ku vzniknutému roztoku sa pridá roztok hydroxidu sodného. Vzniknutý produkt sa trikrát extrahuje ^{toluénom} metylbenzénom. Spojené extrakty sa premyjú malým množstvom vody, vysušia, prefiltrujú a odparia, čím sa ako zvyšok získa 2,9 dielov /výťažok 79 %/ trans-1-[3-(4-fluórfenoxy)propyl]-3-metoxy-4-piperidínamínu /medziprodukt 121/.

P r í k l a d 5 5

Zmes 18 dielov cis-1-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)-3-metoxi-N-(fenylmetyl)-4-piperidínaminu a 200 dielov metanolu sa za atmosferického tlaku pri teplote miestnosti hydrogenuje na 3 dieloch katalyzátora tvoreného 10 % paládia na aktívnom uhlí. Po absorpcii vypočítaného množstva vodíka sa katalyzátor odfiltruje a filtrát sa odparí. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na kolóne silikagélu za použitia zmesi trichlórmetánu a metanolu /93 : 7 obj./, nasýtenej amoniakom, ako elučného činidla. Zachytia sa čisté frakcie a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok pomaly stuhne a tuhý produkt sa suspenduje v 2,2'-oxybispropáne. Potom sa produkt odfiltruje a vysuší na vzduchu, čím sa získajú 6 dielov dihydrátu cis-1-(1H-benzimidazol-2-ylmetyl)-3-metoxi-4-piperidínaminu s teplotou topenia 92,0 °C /medziprodukt 122/.

Obdobným hydrogenačným postupom sa pripravia aj:

cis-1-[3-(4-fluórfenoxy)-propyl]-3-metoxi-4-piperidínamin ako zvyšok /medziprodukt 123/,

(+)-cis-1-[3-(4-fluórfenoxy)propyl]-3-metoxi-4-piperidínamin ako zvyšok /medziprodukt 124/ a

(-)-cis-1-[3-(4-fluórfenoxy)propyl]-3-metoxi-4-piperidínamin ako zvyšok /medziprodukt 125/.

P r í k l a d 5 6

Zmes 8,0 dielu 3-[2-(dietylamino)etoxyl]-1-[3-(4-fluórfenoxy)-propyl]-4-piperidínónu, 2,5 dielu benzénmetánaminu, 1 dielu

4% roztoku tiofénu v etanole a 120 dielov metanolu sa hydrogenuje za atmosferického tlaku pri teplote miestnosti na 2 dieloch katalyzátora tvoreného 10 % paládia na aktívnom uhlí. Po absorpcii vypočítaného množstva vodíka sa katalyzátor odfiltruje a filtrát sa odparí, Zvyšok sa prečistí chromatografiou na kolóne silikagélu za použitia zmesi trichlórmetánu a metanolu /95 : 5 obj./, nasýtenej amoniakom, ako elučného činidla. Zachytia sa čisté frakcie a elučné činidlo sa odparí, čím sa ako zvyšok získa 3,6 dielu /výťažok 45 %/ cis-3-[2-(dietylamin)etoxy]-1-[3-(4-fluórfenoxy)propyl]-4-piperidín-aminu /medziprodukt 126/.

B/ Príprava konečných zlúčenín

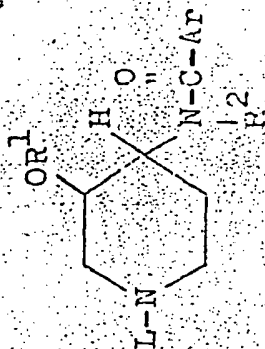
P r í k l a d 5 7

Zmes 4,7 dielu 1-(3-chlórpropoxy)-4-fluórbenzénu, 3,015 dielu cis-4-amino-5-chlór-2-metoxy-N-(3-metoxy-4-piperidinyl)-benzamidu, 0,1 dielu jodidu draselného, 3 dielov N,N-dietyl-etánamínu a 45 dielov N,N-dimetylformamidu sa za miešania zahrieva 18 hodín pri teplote 60 °C. Potom sa reakčná zmes vleje do vody. Vylúčený produkt sa odfiltruje a rozpustí v trichlórmetáne. Vzniknutý roztok sa premyje vodou, organická fáza sa oddelí, vysuší, prefiltruje a odparí. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na kolóne silikagélu za použitia zmesi trichlórmetánu s metanolom /90 : 10 obj./ ako elučného činidla. Zachytia sa čisté frakcie a elučné činidlo sa odparí. Olejovitý zvyšok sa nechá vykryštalizovať z 2-propanolu. Produkt sa vysuší, čím sa získa 3,11 dielu /výťažok 42,8 %/ monohydrátu cis-4-amino-5-chlór-N-[1-[3-(4-fluórfenoxy)-propyl]-3-metoxy-

4-piperidinyly-2-metoxybenzamidu s teplotou topenia 109,8 °C
/zlúčenina č. 1/.

Tým istým postupom sa za použitia ekvivalentných množstiev
príslušných východiskových zlúčenín pripraví aj:

T a b u l k a



zlúče- nina č.	L	R¹	R²	Ar	izoméria	zásada/ sol	teplota topenia °C
2	CH₃	CH₃	C₆H₅	C₆H₅	cis	zásada	119,3
3	4-F-C₆H₄-CO-(CH₂)₃	H	H	C₆H₅	cis	zásada	138,5
4	(1H-indol-3-yl)-(CH₂)₂	H	H	C₆H₅	cis	zásada	186,0
5	(1H-indol-3-yl)-(CH₂)₂	CH₃	H	C₆H₅	cis	zásada	149,7
6	2,3-dihydro-1,4-benzodioxín- 2-ylmethyl	CH₃	H	C₆H₅	cis	zásada	151,6
7	2,3-dihydro-1,4-benzodioxín- 2-ylmethyl	CH₃	H	C₆H₅	trans	zásada	167,6
8	(1H-indol-3-yl)-(CH₂)₂	CH₃	H	C₆H₅	trans	zásada	177,2
9	2,3-dihydro-1,4-benzodioxín- 2-ylmethyl	H	H	C₆H₅	trans	zásada	163,0
10	2,3-dihydro-1,4-benzodioxín- 2-ylmethyl	H	H	C₆H₅	cis	zásada	135,2

T a b u l k a / pokračovanie /

zlúče- nina č.	L	R ¹	R ²	Ar	izoméria	zásada/ soľ	teplota topenia °C
11	(1H-indol-3-yl)CH ₂ -CH ₂	H	H	C ₆ H ₅	trans	zásada	203,2
12	C ₆ H ₄ -CH ₂	H	H	C ₆ H ₅	trans	zásada	213,2
13	4-Cl-C ₆ H ₃ -CH ₂	H	H	4-NH ₂ ,5-Cl,2-OCH ₃ - C ₆ H ₂	cis	zásada	208
14	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ CH(CH ₂) ₃	H	H	4-NH ₂ ,5-Cl,2-OCH ₃ - C ₆ H ₂	cis	zásada	128,4
15	(4-Cl-C ₆ H ₄)CH(CH ₃)	H	H	4-NH ₂ ,5-Cl,2-OCH ₃ - C ₆ H ₂	bis	zásada	185,3
17	(2-naftalenylmetyl)	H	H	4-NH ₂ ,5-Cl,2-OCH ₃ - C ₆ H ₂	cis	zásada	192
18	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ CH(CH ₂) ₃	CH ₃	H	C ₆ H ₅	cis	(COOH) ₂	192,4
19	CH ₂ =CH-CH ₂	H	H	4-NH ₂ ,5-Cl,2-OCH ₃ - C ₆ H ₂	cis	zásada	141,7
20	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ CH(CH ₂) ₃	CH ₃	H	4-NH ₂ ,5-Cl,2-OCH ₃ - C ₆ H ₂	cis	HCl	228,1

-107 -

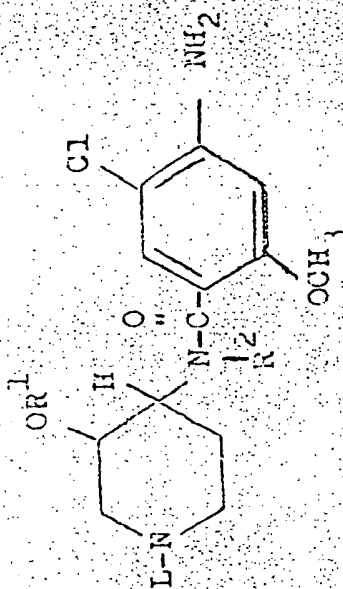
T a b u l k a / pokračovanie /

zlúče- nina č.	L	R ¹	R ²	Ar	izoméria sol	zásada/ sol	teplota topenia °C
-------------------	---	----------------	----------------	----	-----------------	----------------	-----------------------

21	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	4-NH ₂ , 5-Cl, 2-OCH ₃ -C ₆ H ₂	cis	zásada	216,5
----	--	-----------------	---	---	-----	--------	-------

- 108 -

Obdobným postupom sa pripraví aj:



zlúče- nina č.	L	R ¹	R ²	izoméria sol	zásada/ sol	teplota topenia °C
-------------------	---	----------------	----------------	-----------------	----------------	-----------------------

22	C ₆ H ₅ -CH=CH-CH ₂	CH ₃	H	cis	zásada	161,8
----	--	-----------------	---	-----	--------	-------

23	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -CH ₂ -CH ₂	CH ₃	H	cis	zásada	218,5
----	---	-----------------	---	-----	--------	-------

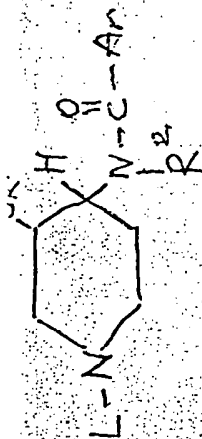
pokračovanie

zlúčenina č.	L	R ¹	R ²	izoméria	zásada/sol	teplota topenia °C
24	2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-2-ylmetyl	CH ₃	H	cis	zásada	207,7
25	4-Cl-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	cis	zásada	171,8
26	4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	cis	(COOH) ₂ ·H ₂ O	196,3
27	3-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	cis	zásada	176,7
28	4-((CH ₃) ₂ CH-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	cis	zásada	144,4
29	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	cis	zásada	163
30	(4-pyridinyl)-CH ₂	CH ₃	H	cis	zásada	245,6
31	/5-(CH ₃ COO)-2-furanyl/-CH ₂	CH ₃	H	cis	zásada	88,8
32	4'-F-C ₆ H ₄ -CO-CH ₂	CH ₃	H	cis	zásada	172,1
33	1H-benzimidazol-2-ylmetyl	CH ₃	H	cis	zásada	239,9
34	4-(NH ₂ SO ₂)-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	cis	HCl·H ₂ O	255,9
36	2-tienyl-CH ₂	CH ₃	H	cis	zásada	170,4

pokračovanie

zlúčenina č.	L	R ¹	R ²	izoméria	zásada/sol	teplota topenia °C
37	2-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₂	CH ₃	H	cis	H ₂ O	109,8
38	C ₆ H ₅ -O-CH(CH ₃)-CH ₂	CH ₃	H	cis	H ₂ O	121,7
39	4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	H	H	cis	zásada	130,5
40	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ C(COOC ₂ H ₅)-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	cis	H ₂ O	109,6
41	(4-F-C ₆ H ₄) ₃ -(CH ₂) ₃	CH ₃	H	cis	zásada	108,6
42	/2,6-(CH ₃) ₂ /-C ₆ H ₃ -NHCOCH ₂	CH ₃	H	cis	zásada	266,0
43	4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	C ₂ H ₅	H	cis	1/2 H ₂ O	77,3-80,1
44	4-F-C ₆ H ₄ -CH=CH-(CH ₂) ₂	CH ₃	H	cis	H ₂ O	141,4-145,1
45	(1H-indol-3-yl)-CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	cis	H ₂ O	189,5
46	(4-F,2-NO ₂ -C ₆ H ₃)-O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	cis	H ₂ O	115-145
47	4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	CH ₃	cis	HCl.H ₂ O	247,1 . 250,2

R



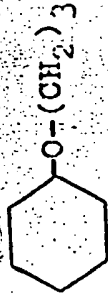
pokračovanie

zlúč. č.	L ¹	R ¹	R ²	Ar	izoméria	zásada/ sol	teplota topenia °C
48	C ₆ H ₅ -CH ₂	H	H	C ₆ H ₅	cis	zásada	143,2
49	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	4-NH ₂ , 5-Cl, 2-OCH ₃ -C ₆ H ₂	cis	zásada	209,0
50	C ₆ H ₅ -NH-(CH ₂) ₂	CH ₃	H	4-NH ₂ , 5-Cl, 2-OCH ₃ -C ₆ H ₂	cis	H ₂ O	115,7
51	(2-pyridinyl)CH ₂	CH ₃	CH ₃	4-NH ₂ , 5-Cl, 2-OCH ₃ -C ₆ H ₂	cis	2HCl.2H ₂ O	168,9
52	(2-pyridinyl)CH(OH) ₃	CH ₃	H	4-NH ₂ , 5-Cl, 2-OCH ₃ -C ₆ H ₂	cis	2HCl.2H ₂ O	227,1
53	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂ -(2-tienyl)-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	4-NH ₂ , 5-Cl, 2-OCH ₃ -C ₆ H ₂	cis	H ₂ O	103,1
54	2-CH ₃ CO-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	4-NH ₂ , 5-Cl, 2-OCH ₃ -C ₆ H ₂	cis	H ₂ O	108,4-111,7
55	2-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	4-NH ₂ , 5-Cl, 2-OCH ₃ -C ₆ H ₂	cis	H ₂ O	103,9
56	(C ₂ H ₅) ₂ N-(CH ₂) ₂	CH ₃	H	4-NH ₂ , 5-Cl, 2-OCH ₃ -C ₆ H ₂	cis	2H ₂ O	98,1
57	CH ₃ C(O)-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	4-NH ₂ , 5-Cl, 2-OCH ₃ -C ₆ H ₂	cis	H ₂ O	91,1

pokračovanie

zlúč. č.	L	R ¹	R ²	Ar	izoméria	zásada/ sol	teplota topenia °C
58	4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	C ₆ H ₅	trans	zásada	147,0
59	4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	4-NH ₂ , 5-CONH ₂ , 2-OCH ₃ -C ₆ H ₂	cis	H ₂ O	127,9-193,9
60	4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₅	CH ₃	H	4-NH ₂ , 5-Cl, 2-OCH ₃ -C ₆ H ₂	cis	H ₂ O	106,6
61	(C ₆ H ₅) ₂ -N-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	4-NH ₂ , 5-Cl, 2-OCH ₃ -C ₆ H ₂	cis	H ₂ O	109,1
62	4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₆	CH ₃	H	4-NH ₂ , 5-Cl, 2-OCH ₃ -C ₆ H ₂	cis	H ₂ O	86,4
63	(4-F-C ₆ H ₄)(4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -SO ₂)- N-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	4-NH ₂ , 5-Cl, 2-OCH ₃ -C ₆ H ₂	cis	H ₂ O	109,0
64	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ CH-O-(CH ₂) ₂	CH ₃	H	4-NH ₂ , 5-Cl, 2-OCH ₃ -C ₆ H ₂	cis	H ₂ O	89,7
65	(C ₆ H ₅) ₂ N-C(O)-(CH ₂) ₂	CH ₃	H	4-NH ₂ , 5-Cl, 2-OCH ₃ -C ₆ H ₂	cis	H ₂ O	126,2
66	(4-F-C ₆ H ₄)(4-F-C ₆ H ₄ -C(O))- N-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	4-NH ₂ , 5-Cl, 2-OCH ₃ -C ₆ H ₂	cis	zásada	183,2
67	(4-F, 2-NO ₂ -C ₆ H ₃)-O- 	CH ₃	H	4-NH ₂ , 5-Cl, 2-OCH ₃ -C ₆ H ₂	cis	zásada	-

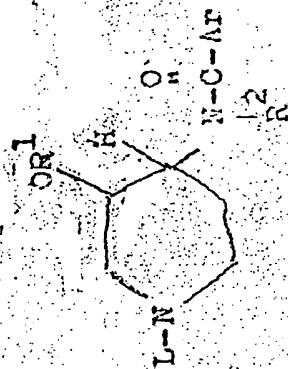
pokračovanie

zlúč. č.	L	R ¹	R ²	Ar	izoméria	zásada/ soľ	teplota topenia °C
8	4-F-C ₆ H ₄ -O-CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂	CH ₃	H	4-NH ₂ , 4-Cl, 2-OCH ₃ -C ₆ H ₂	cis	zásada	92,3
9	(C ₆ H ₅) ₃ -C-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	4-NH ₂ , 5-Cl, 2-OCH ₃ -C ₆ H ₂	cis	H ₂ O	148,9
10	1-(4-F-C ₆ H ₄)-1,3-dihydro- 1-izobenzofuranyl/(CH ₂) ₃	CH ₃	H	4-NH ₂ , 5-Cl, 2-OCH ₃ -C ₆ H ₂	cis	zásada	124,3
11		CH ₃	H	4-NH ₂ , 5-Cl, 2-OCH ₃ -C ₆ H ₂	cis	zásada	95,9-100,9

P r í k l a d 5 8

Zmes 4,1 dielu 1-(3-chlórpropoxy)-4-fluórbenzénu, 4,4 dielu cis-N-(3-hydroxy-4-piperidiny)benzamidu, 3,8 dielu uhličitanu sodného, 0,1 dielu jodidu draselného a 160 dielov 4-metyl-2-pentanónu sa za miešania zohrieva 20 hodín pod spätným chladičom. Potom sa reakčná zmes ochladí na teplotu miestnosti a premyje vodou. Organická fáza sa vysuší, prefiltruje a odparí. Zvyšok sa nechá vykryštalizovať z 2-propanolu, čím sa získa 4,2 dielu /výťažok 57 %/ cis-N-{1-[3-(4-fluórfenoxy)propyl]-3-hydroxy-4-piperidiny}benzamidu s teplotou topenia 130,5 °C /zlúčenina č. 72/.

Obdobným postupom sa za použitia ekvivalentných množstiev príslušných východiskových zlúčenín pripraví aj:



zlúč. č.	L	R ¹	R ²	Ar	izoméria	zásada/ sol	teplota topenia °C
73	(2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-yl)-(CH ₂) ₃	H	H	C ₆ H ₅	CIS	zásada	190
74	4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	C ₆ H ₅	cis	zásada	98,2
75	(2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-yl)-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	C ₆ H ₅	cis	zásada	210,3
76	(2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-yl)-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	112,5
77	2-naftalenylmethyl	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	156,2
78	(2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-yl)-(CH ₂) ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	250,5
79	CH ₂ =CH-CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	176,3

lúč. - č.	L	R ¹	R ²	Ar	izoméria soľ	teplota topenia °C
	2,6-Cl ₂ -C ₆ H ₃ -NH-CO-CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O,4-NH ₂ ,5-Cl-C ₆ H ₂	cis	228,3
	2,6-Cl ₂ -C ₆ H ₃ -NH-CO-CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O,4-NH ₂ ,5-Cl-C ₆ H ₂	cis	206,1
	(5-Cl-2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-yl)-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O,4-NH ₂ ,5-Cl-C ₆ H ₂	cis	255,4
	(2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-yl)-(CH ₂) ₄	CH ₃	H	2-CH ₃ O,4-NH ₂ ,5-Cl-C ₆ H ₂	cis	122,5
	3-Cl-C ₆ H ₄ -CH=CH-CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O,4-NH ₂ ,5-Cl-C ₆ H ₂	cis	92
	2,6-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₃ -NHCO(CH ₂) ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O,4-NH ₂ ,5-Cl-C ₆ H ₂	cis	177,1
	2,6-Cl ₂ -C ₆ H ₃ CONH-(CH ₂) ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O,4-NH ₂ ,5-Cl-C ₆ H ₂	cis	191,2
	(2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol-1-yl)-(CH ₂) ₃	H	H	2-CH ₃ O,4-NH ₂ ,5-Cl-C ₆ H ₂	cis	244,4

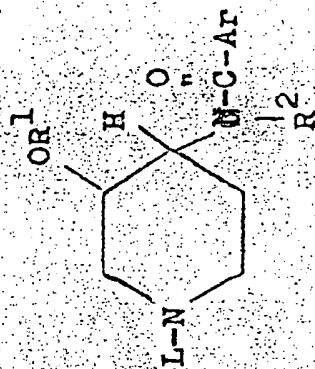
okračovanie

zlúč. č.	L	R ¹	R ²	Ar	izoméria	zásada/ sol	teplota topenia °C
8	(4-F,2-CH ₃ CO)C ₆ H ₃ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O,4-NH ₂ ,5-Cl- C ₆ H ₂	cis	H ₂ O	131,4
9	4-F-C ₆ H ₄ -O-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ ,5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	103,4
0	(2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃)-O-CH(CH ₃)-CH ₂ -	CH ₃	H	2-CH ₃ O,4-NH ₂ ,5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	134,2

P r í k l a d 5 9

Zmes 2,8 dielu hydrochloridu 3-(chlórmetyl)pyridínu, 4,7 dielu cis-4-amino-5-chlór-2-metoxy-N-(3-metoxy-4-piperidiny)benzamidu, 5,3 dielu uhličitanu sodného a 68 dielov N,N-diemtylformamidu sa mieša 5 hodín pri teplote približne 60 °C. Potom sa reakčná zmes ochladí na teplotu miestnosti a prefiltruje. Filtrát sa odparí. Tuhý zvyšok sa prečistí chromatografiou na kolóne silikagélu za použitia zmesi tri-chlórmetánu a metanolu /90 : 10 obj./ ako elučného činidla. Zachytia sa čisté frakcie a elučné činidlo sa odparí. Zvyšok sa nechá vykryštalizovať z etanolu. Vzniknutý produkt sa odfiltruje a vysuší, čím sa získa 3,84 dielu /výťažok 64,2 %/ cis-4-amino-5-chlór-2-metoxy-N-[3-metoxy-1-(3-pyridinylmetyl)-4-piperidiny]bezamidu s teplotou topenia 188,9 °C /zlúčenina č. 91/.

Obdobným postupom za použitia ekvivalentných množstiev príslušných východiskových zlúčenín sa pripraví aj:



zlúč. č.	L	R ¹	R ²	Ar	izoméria	zásada/ sol	teplota topenia, °C
2	4-F-C ₆ H ₄ -CO-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	C ₆ H ₅	cis	zásada	91,6
3	4-F-C ₆ H ₄ -CO-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	C ₆ H ₅	trans	zásada	178,2
4	4-F-C ₆ H ₄ -CO-(CH ₂) ₂	H	H	C ₆ H ₅	trans	zásada	149,6
5	4-F-C ₆ H ₄ -CO-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	181,2
6	2-pyridinylmetyl	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	172,6
7	5-(4-F-C ₆ H ₄)-3-izoxazolyl- metyl.	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	146,6
8	4-(1H-imidazol-1-yl)fenyl- metyl	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	261,8
9	3-CF ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	138,7
00	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	C ₆ H ₅	trans	zásada	97
01	(2-metylimidazo/1,2-a/pyridin- -7-yl) metyl	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	H ₂ O	196,5

počítanie

zlúč. č.	L	R ¹	R ²	Ar	izoméria	zásada/ soľ	teplota °C topenia
02	(imidazo/1,2-a/pyridin-7-yl) metyl	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	195,6
03	4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	152,2
04	4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₄	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	110,3
05	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ (CN)-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	H ₂ O	96,1
06	4-F-C ₆ H ₄ -SO ₂ -(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	179,5
07	2-pyridinylmetyl	C ₂ H ₅	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	173,8
08	2-pyridinylmetyl	H	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	143,3
09	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -C/CON(CH ₃) ₂ /(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	H ₂ O	130,6
10	(5-CH ₃ -1H-imidazol-4-yl)-CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	H ₂ O	181,6
11	4-F, 2-(4-F-C ₆ H ₄ -CO)-C ₆ H ₃ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	132,5

pokračovanie

zlúč. č.	L	R ¹	R ²	Ar	izoméria	zásada/ sol	teplota oc topenia °C
112	2-NH ₂ CO, 4-F-C ₆ H ₃ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H				
113	(4-Cl, 2-CH ₃ -C ₆ H ₃)-O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	101,6
114	3-CF ₃ -C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	83,2
115	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	186,8
116	C ₆ H ₅ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	HCl	258,7
117	/2,2-(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -1,3-dioxo-CH ₃ 7 lan-4-yl/ methyl	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	112,1
118	CH ₃ O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	95,3
119	(C ₆ H ₅) ₂ CH-C(O)-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	157,5
120	(4-F-C ₆ H ₄)(CH ₃ O) ₂ C-CH(OH)-(CH ₂) ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	215,3
121	4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	H ₂ O	148,6-166,8

P r í k l a d 6 0

Zmes 7,6 dielu N-(dihydro-3,3-difenyl-2(3H)-furanylidén)-N-metylmetánamóniumbromidu, 4,7 dielu cis-N-(3-metoxý-4-piperidínýl)benzamidu, 3,8 dielu uhličitanu sodného, 0,1 dielu jodidu draselného a 240 dielov 4-metyl-2-pentanónu sa za miešania zohrieva 18 hodín pod spätným chladičom za použitia odlučovača vody. Potom sa reakčná zmes ochladí na teplotu miestnosti a premyje vodou. Organická fáza sa oddelí, vysuší, prefiltruje a odparí. Olejovitý zvyšok sa prečistí chromatografiou na kolóne silikagélu za použitia zmesi trichlórmetánu a metanolu / 95 : 5 obj./ ako elučného činidla. Zachytia sa čisté frakcie a elučné činidlo sa odparí. Zvyšok sa nechá vykryštalizovať z 2,2'-oxybispropánu. Vzniknutý produkt sa odfiltruje a vysuší, čím sa získa 3,5 dielu /výťažok 35 %/ cis-4-(benzoylamino)-3-metoxý-N,N-dimetyl- α,α -difenyl-1-piperidínbutánu s teplotou topenia 146,6 °C /zlúčenina č. 122/.

Obdobným postupom sa pripraví aj:

trans-4-(benzoylamino)-3-hydroxy-N,N-dimetyl- α,α -difenyl-1-piperidínbutánamid s teplotou topenia 178,4 °C, /zlúčenina č. 123/,

trans-4-(benzoylamino)-3-metoxý-N,N-dimetyl- α,α -difenyl-1-piperidínbutánamid (E)-2-buténdioát /1 : 1 / s teplotou topenia 163,4 °C /zlúčenina č. 124/,

cis-4-(benzoylamino)-3-hydroxy-N,N-dimetyl- α,α -difenyl-1-piperidínbutánamid etándioát /1 : 1/ s teplotou topenia 209,9 °C /zlúčenina č. 125/,

trans-4-(benzoylamino)-3-metoxý-N,N, γ -trimetyl- α,α -difenyl-1-piperidínbutánamid s teplotou topenia 196,1 °C /zlúčenina č. 126/,

trans- 4-(benzoylamino)-3-hydroxy-N,N- γ -trimetyl- α,α -difenyl-1-piperidínbutánamid s teplotou topenia 176,7 °C /zlúčenina č. 127/,

cis-4-(benzoylamino)-3-hydroxy-N,N- γ -trimetyl- α,α -difenyl-1-piperidínbutánamid s teplotou topenia 198,5 °C /zlúčenina č. 128/,

cis- 4-[(4-amino-5-chlór-2-metoxybenzoyl)amino]-3-hydroxy-N,N- γ -trimetyl- α,α -difenyl-1-piperidínbutánamid s teplotou topenia 223,4 °C /zlúčenina č. 129/ a

cis-4-[(4-amino-5-chlór-2-metoxybenzoyl)amino]-3-metoxy-N,N-dimetyl- α,α -difenyl-1-piperidínbutánamidmonohydrát s teplotou topenia 128,8 °C /zlúčenina č. 130/.

P r í k l a d 6 1

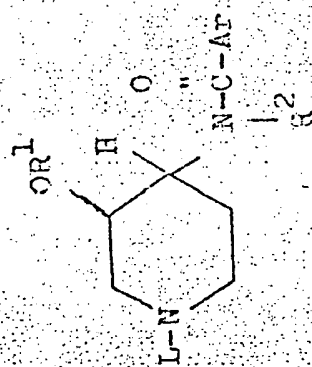
Zmes 11 dielov 1-(4-fluórbenzoyl)aziridínu, 6,28 dielu cis-4-amino-5-chlór-2-metoxy-N-(3-metoxy-4-piperidiny)benzamidu, 45 dielov benzénu a 20 dielov metanolu sa za miešania zohrieva 6 hodín pod spätným chladičom. Potom sa reakčná zmes odparí a zvyšok prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu za použitia zmesi trichlórmetánu a metanolu /90 : 10 obj./ ako elučného činidla. Zachytie sa čisté frakcie a elučné činidlo sa odparí. Zvyšok sa nechá vykrýštalizovať z acetonitrilu, čím sa získa 5,09 dielu cis-4-amino-5-chlór-N-{1-{2-[(4-fluórbenzoyl)amino]etyl}-3-metoxy-4-piperidiny}-2-metoxybenzamidu s teplotou topenie 208,7 °C /zlúčenina č. 131/.

P r í k l a d 6 2

Zmes 2,73 dielu α -(4-fluórfenyl)oxiránetanolu, 3,3 dielu cis-N-(3-hydroxy-4-piperidiny)benzamidu a 80 dielov etanolu sa za miešania zohrieva 4 hodiny pod spätným chladičom. Potom sa reakčná zmes odparí a zvyšok sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu za použitia zmesi trichlórmétánu a metanolu /90 : 10 obj./ ako elučného činidla.

Zachytia sa čisté frakcie a elučné činidlo sa odparí. Polotuhý zvyšok sa nechá vykryštalizovať z acetonitrilu, čím sa získa 4,5 dielu /výťažok 74,5 %/ cis-N-[1-[4-(4-fluórfenyl)-2,4-dihydroxybutyl-3-hydroxy-4-piperidiny]benzamidu s teplotou topenia 172,1 °C /zlúčenina č. 132/.

Obdobným postupom sa pripraví aj:



zlúč. č.	L	R¹	R²	Ar	izoméria	zásada/ sol	teplota topenia °C
133	4-F-C ₆ H ₄ -CH(OH)CH ₂ CH(OH)CH ₂	H	H	C ₆ H ₅	trans	zásada	174,1
134	4-F-C ₆ H ₄ -CH(OCCH ₃)CH ₂ CH(OH)CH ₂	H	H	C ₆ H ₅	trans	zásada	167
135	4-F-C ₆ H ₄ -C(OH)(C-C ₃ H ₅)CH ₂ CH(OH)-CH ₂	H	H	C ₆ H ₅	trans	zásada	166,7
136	4-F-C ₆ H ₄ -C(OH)(C-C ₃ H ₅)CH ₂ -CH(OH)CH ₂	H	H	C ₆ H ₅	trans	(COOH) ₂	141
137	4-F-C ₆ H ₄ (OCCH ₃) ₂ CH ₂ CH(OH)CH ₂	H	H	C ₆ H ₅	trans	CHCOOH CHCOOH	199,1
138	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ CH-CH ₂ CH(OH)CH ₂	H	H	2-CH ₃ C, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	111,2

pokračovanie

zlúč. č.	L	R ¹	R ²	Ar	izoméria	zásada/ sol	teplota topenia °C
139	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ O-CH ₂ -CH(OH)-CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-	cis	zásada	79,8
140	C ₆ H ₅ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂ -CH ₂ -CH(OH)-CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-	cis	2(COOH) ₂ H ₂ O	146,7
141	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ CH-CH ₂ -CH(OH)-CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-	cis	1/2 K ₂ O	107,6

P r í k l a d 6 3

Zmes 3,8 dielu 3-(2-chlóretyl)-2-(1H),4(3H)-chinazolin-
diónu, 4,7 dielu cis-4-amino-5-chlór-2-metoxy-N-(3-metoxy-4-
piperidinyl)benzamidu, 1,7 dielu hydrogenuhličitanu sodného,
0,1 dielu jodidu draselného a 160 dielov 4-metyl-2-pentanónu
sa za miešania zohrieva 24 hodín pod spätným chladičom. K
reakčnej zmesi sa pridá voda, vylúčený produkt sa odfiltruje
a nechá kryštalizovať z N,N-dimetylformamidu a malého množ-
stva vody, čím sa získa 3,3 dielu cis-4-amino-5-chlór-N-{1-
[2-(1,4-dihydro-2,4-dioxo-3(2H)-chinazolinyl)etyl]-3-metoxy-
4-piperidinyl}-2-metoxybenzamidu s teplotou topenia 270,8 °C
/zlúčenina č. 142/.

Obdobným postupom sa pripraví aj:

monohydrát cis-4-amino-5-chlór-N-{1-[4-(4-fluór-2-hydroxyfe-
nyl)-4-oxobutyl]-3-metoxy-4-piperidinyl}-2-metoxybenzamidu s
teplotou topenia 165,7 °C /zlúčenina č. 143/.

P r í k l a d 6 4

4,7 dielu cis-4-amino-5-chlór-2-metoxy-N-(3-metoxy-4-
piperidinyl)benzamidu sa rozpustí v 160 dieloch 2-propanónu.
Potom sa postupne pridá 3,2 dielu (2-pyrazinyl)metylesteru
kyseliny metánsulfónovej s 1,7 dielu hydrogenuhličitanu sod-
ného. Reakčná zmes sa za miešania zohrieva 18 hodín pod
spätným chladičom, pričom sa do nej zavádza plyný dusík.
Vylúčený produkt sa odfiltruje a filtrát sa odparí. Zvyšok
sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu za použitia

zmesi trichlórmetánu a metanolu /95 : 5 obj./ ako elučného činidla. Zachytia sa čisté frakcie a elučné činidlo sa odparí. Zvyšok sa nechá vykryštalizovať dvakrát z acetonitrilu, čím sa získa 1,16 dielu cis-4-amino-5-chlór-2-metoxy-N-[3-metoxy-1-(2-pyrazinylmetyl)-4-piperidinyl]benzamidu s teplotou topenia 203,5 °C /zlúčenina č. 144/.

P r í k l a d 6 5

K roztoku 40 dielov cis-N-[3-(fenylmetoxy)-4-piperidinyl]benzamidu v 153 dieloch tetrahydrofuránu sa za miešania pridá 1N roztok hydroxidu sodného. Potom sa pri teplote pod 5 °C prikvapá roztok 15,4 dielu etylesteru kyseliny chlóruhlíčitej v 58 dieloch tetrahydrofuránu. Po skončení pridávania sa reakčná zmes mieša ďalšie 3 hodiny, pričom sa chladí v ľadovom kúpeli na teplotu pod 5 °C. Pridá sa dichlórmetán a vzniknuté vrstvy sa oddelia od seba. Vodná fáza sa extrahuje dichlórmetánom. Spojené organické fázy sa premyjú vodou, vysušia, prefiltrujú a odparia. Zvyšok sa suspenduje v 2,2'-oxybispropáne. Vzniknutý produkt sa odfiltruje a nechá vykryštalizovať z acetonitrilu. Prvá frakcia sa odfiltruje, čím sa získa 30,2 dielu cis-etylesteru kyseliny 4-(benzoylamino)-3-(fenylmetoxy)-1-piperidínkarboxylovej s teplotou topenia 139,2 °C. Materský lúh sa zahustí a vylúčený produkt sa odfiltruje, čím sa získa druhá frakcia 5 dielov cis-etylesteru kyseliny 4-(benzoylamino)-3-(fenylmetoxy)-1-piperidínkarboxylovej.

Celkový výťažok je 35,2 dielu cis-etylesteru kyseliny 4-(benzoylamino)-3-(fenylmetoxy)-1-piperidínkarboxylovej /zlúčenina č. 145/, čo zodpovedá výťažku 70,8 %.

P r í k l a d 6 6

K 1 dielu roztoku 2 dielov tiofénu v 40 dieloch etanolu sa pridá 12 dielov 10% roztoku acetaldehydu v tetrahydrofuráne, 6,3 dielu cis-4-amino-5-chlór-2-metoxy-N-(3-metoxy-4-piperidiny)benzamidu a 120 dielov metanolu. Zmes sa potom hydrogenuje za atmosferického tlaku pri teplote miestnosti na 2 dieloch katalyzátora tvoreného 5 % platiny na aktívnom uhlí. Po absorpcii vypočítaného množstva vodíka sa katalyzátor odfiltruje a filtrát sa odparí. Zvyšok sa suspenduje v zmesi 2,2'-oxybispropánu a petroléteru. Produkt sa odfiltruje a nechá vykryštalizovať z acetonitrilu. Po odfiltrovaní sa produkt vysuší, čím sa získa prvá frakcia 2 dielov monohydrátu cis-4-amino-5-chlór-N-(1-etyl-3-metoxy-4-piperidiny)-2-metoxybenzamid s teplotou topenia 130,2 °C. Materský lúh sa zahustí, čím sa získa druhá frakcia 2,89 dielu monohydrátu cis-4-amino-5-chlór-N-(1-etyl-3-metoxy-4-piperidiny)-2-metoxybenzamid s teplotou topenia 150,5 °C /zlúčenina č. 146/, ktorá sa odfiltruje.

Obdobným postupom sa pripraví aj:

monohydrát cis-4-amino-N-{1-[4,4-bis(4-fluórfenyl)-1-metylbutyl]-3-metoxy-4-piperidiny}-5-chlór-2-metoxybenzamid s teplotou topenia 121,1 °C /zlúčenina č. 147/,

cis-4-amino-5-chlór-N-[1-(2,3-dihydro-1H-inden-2-yl)-3-metoxy-4-piperidiny]-2-metoxybenzamid s teplotou topenia 237,7 °C /zlúčenina č. 148/,

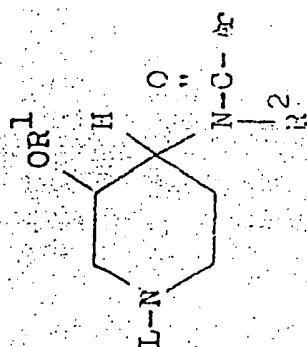
cis-4-amino-5-chlór-N-{1-[2-(cyklohexyloxy)etyl]-3-metoxy-4-piperidiny}-2-metoxybenzamid s teplotou topenia 118,5 °C /zlúčenina č. 149/ a

cis-4-amino-5-chlór-N-[1-(2-furánmetyl)-3-metoxy-4-piperidínyl]-2-metoxybenzamid s teplotou topenia 192,6 až 195,4 °C /zlúčenina č. 150/.

P r í k l a d 6 7

K roztoku 4,3 dielu trans-1-[4,4-bis(4-fluórfenyl)-butyl]-3-metoxy-4-piperidínaminu a 1,27 dielu N,N-dietyl-etánaminu v 60 dieloch trichlórmetánu sa za miešania pri teplote pod 5 °C prikvapká roztok 2,88 dielu 3,4,5-trimetoxybenzoylchloridu v 45 dieloch trichlórmetánu. Teplota reakčnej zmesi sa nechá pomaly vystúpiť na teplotu miestnosti, nato sa v miešaní pokračuje 18 hodín pri teplote miestnosti. Potom sa rozpúšťadlo odparí a zvyšok sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu za použitia zmesi trichlórmetánu a metanolu /90 : 10 obj./ ako elučného činidla. Zachytie sa čisté frakcie a elučné činidlo sa odparí. Zvyšok sa premení na hydrochlorid v zmesi 2-propanónu a 2-propanolu. Vylúčená soľ sa odfiltruje a vysuší, čím sa získa 5,27 dielu /výťažok 75,6 %/ monohydrátu monohydrochloridu trans-N-{1-[4,4-bis(4-fluórfenyl)butyl]-3-metoxy-4-piperidínyl}-3,4,5-trimetoxybenzamidu s teplotou topenia 135,1 °C /zlúčenina č. 151/.

Obdobným postupom sa za použitia ekvivalentných množstiev východiskových zlúčenín pripraví aj:



zlúč. č.	L	R¹	R²	Ar	izoméria	záhada/ sof	teplota topenia °C
152	C ₂ H ₅ COO	H	H	C ₆ H ₅	cis	záhada	193
153	C ₂ H ₅ COO	H	H	C ₆ H ₅	trans	záhada	158,8
154	C ₂ H ₅ COO	CH ₃	H	C ₆ H ₅	cis	záhada	151,2
155	C ₆ H ₅ -CH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂	H	C ₆ H ₅	trans	záhada	147,4
156	C ₆ H ₅ -CH ₂	CH ₃	H	C ₆ H ₅	trans	záhada	181,4
157	C ₆ H ₅ -CH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂	H	C ₆ H ₅	cis	záhada	95,5
158	C ₆ H ₅ -CH ₂	CH ₃	H	C ₆ H ₅	cis	záhada	114,6
159	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ CH(CH ₂) ₃	H	CH ₃	4-F-C ₆ H ₄	trans	záhada	106,5
160	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ CH(CH ₂) ₃	H	CH ₃	C ₆ H ₅	trans	záhada	109,4
161	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ CH(CH ₂) ₃	H	H	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	trans	záhada	177
162	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ CH(CH ₂) ₃	H	H	C ₆ H ₅	trans	záhada	175,8

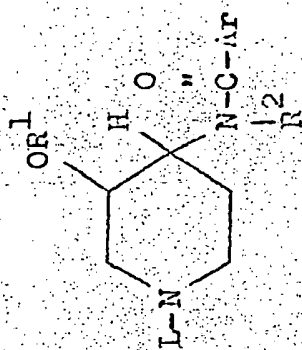
pokračovanie

lúč. č.	L	R ¹	R ²	Ar	izoméria	zásada/ sol	teplota topenia °C
63	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ CH(CH ₂) ₃	H	H	3,4,5-(CH ₃ O) ₃ -C ₆ H ₂	trans	zásada	83,1
64	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ CH(CH ₂) ₃	CH ₃	H	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	cis	zásada	118,3
65	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ CH(CH ₂) ₃	CH ₃	H	3,4,5-(CH ₃ O) ₃ -C ₆ H ₂	cis	HCl	186,2
66	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ CH(CH ₂) ₃	CH ₃	H	C ₆ H ₅	cis	zásada	124,4
67	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ CH(CH ₂) ₃	H	H	3,4,5-(CH ₃ O) ₃ -C ₆ H ₂	cis	HCl·H ₂ O	118,1

P r í k l a d 68

K roztoku 22,5 dielu kyseliny 4-amino-5-chlór-2-metoxybenzoovej v 405 dieloch trichlórmetánu sa za miešania postupne prikvapká 11,8 dielu N,N-dietyletánamínu a 13 dielov etylesteru kyseliny chlóruhličitej pri teplote pod 10 °C. Reakčná zmes sa mieša 45 minút pri teplote pod 10 °C, potom sa k nej pri tej istej teplote prikvapká roztok 19,15 dielu cis-etylesteru kyseliny 4-azino-3-metoxy-1-piperidínkarboxylovej v 360 dieloch trichlórmetánu. Po skončení prídavku sa reakčná zmes mieša 18 hodín pri teplote miestnosti. Potom sa reakčná zmes postupne premyje trikrát voľou, raz 5% roztokom hydroxidu sodného a opäť dvakrát voľou. Organická fáza sa vysuší, prefiltruje a odparí. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu za použitia zmesi trichlórmetánu a metanolu /90 : 10 obj./ ako elučného činidla. Zachytia sa čisté frakcie a elučné činidlo sa odparí, čím sa získa 29,3 dielu /výťažok 80 %/ cis-etylesteru kyseliny 4-(4-amino-5-chlór-2-metoxybenzoylamino)-3-metoxy-1-piperidínkarboxylovej ako zvyšok /zlúčenina č. 168/.

Obdobným postupom sa za použitia ekvivalentných množstiev príslušných východiskových zlúčenín pripraví aj:



zlúč. č.	L	R¹	R²	Ar	izoméria	zásada/ sol	teplota topenia °C
169	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ -C ₆ H ₃	cis	(COOH) ₂ ·H ₂ O	108,9
170	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₃	H	H	2-Cl, 4-NO ₂ -C ₆ H ₃	trans	HCl·H ₂ O	164,9
171	4-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-CN-C ₆ H ₂	cis	zásada	227,2
172	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-Cl, 4-NO ₂ -C ₆ H ₃	cis	zásada	131,1
173	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	trans	(COOH) ₂	170,8
174	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₃	H	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ -C ₆ H ₃	trans	zásada	74,5
175	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ -CH-(CH ₂) ₃	H	H	2-CH ₃ O, 5-Cl-C ₆ H ₃	trans	HCl	196,8
176	C ₆ H ₅ -CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH(CH ₃), 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	201,2
177	C ₆ H ₅ -CH ₂	H	H	2-CH ₃ O, 4-NH(CH ₃), 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	164,5
178	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	1/2H ₂ O	103,1

pokračovanie

zlúč. č.	L	R ¹	R ²	Ar	izoméria	zásada/ soľ	teplota topenia °C
180	C ₆ H ₅ -CH ₂	H	H	2-CH ₃ O, 4-NH(CH ₃), 6-Cl-C ₆ H ₂	trans	zásada	159,9
181	C ₆ H ₅ -CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH(CH ₃), 6-Cl-C ₆ H ₂	trans	zásada	125,4
182	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	H ₂ O	119,5
183	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ CH-(CH ₂) ₃	H	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	trans	HCl·H ₂ O	181,5
184	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ 	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	214,1
185	 -CH ₂	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	177,3
186	(CH ₃) ₂ CH	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	151,1
187	C ₆ H ₅ CH ₂	H	H	2-OCH ₃ , 5-NH ₂ SO ₂ -C ₆ H ₃	cis	zásada	198,2
188	C ₆ H ₅ CH ₂	H	H	4-CN-C ₆ H ₄	cis	zásada	154,8
189	C ₆ H ₅ CH ₂	H	H	4-Br-C ₆ H ₄	cis	zásada	171,7
190	C ₆ H ₅ CH ₂	H	H	2-OC ₂ H ₅ , 4-NH ₂ , 5-NO ₂ -C ₆ H ₂	cis	zásada	225,4
191	C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	trans	(COOH) ₂ ·H ₂ O	232,1

pokračovanie

zlúč. č.	L	R ¹	R ²	Ar	izoméria	zásada/ sol	teplota topenia °C
192	C ₆ H ₅ CH ₂	H	H	2-CH ₃ COC-C ₆ H ₄	cis	zásada	zbytek
193	C ₆ H ₅ CH ₂	H	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	trans	zásada	188,3
194	C ₆ H ₅ CH ₂	H	H	2-CH ₃ O, 4-MH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	210,1
195	C ₂ H ₅ -OOC	H	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	190,1
196	C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-CH ₃ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	184,2
197	C ₂ H ₅ -OC(O)	C ₂ H ₅	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	-
198	C ₂ H ₅ -OC(O)	CH ₃	CH ₃	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	-
199	4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-CN-C ₆ H ₂	cis	H ₂ O	137,7
200	(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzimidazol-2-yl)CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-MH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	zásada	221,1
201	4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Br-C ₆ H ₂	cis	H ₂ O	105,1
202	C ₆ H ₅ -CH ₂	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-CN-C ₆ H ₂	cis	zásada	208,3
203	4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-CH ₃ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	H ₂ O	123,2

počítanie

zlúč. č.	L	R ¹	R ²	Ar	izoméria	zásada/ soľ	teplota topenia °C
04	4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis(+)	zásada	129,6
05	4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis(-)	zásada	125,0
06	4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 5-C ₃ H ₇ CO-C ₆ H ₃	cis	zásada	91,4
07	4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	trans	H ₂ O	108,2
08	4-F-C ₆ H ₄ -O-(CH ₂) ₃	(C ₂ H ₅) ₂ N- (CH ₂) ₂	H	2-CH ₃ O, 4-NH ₂ , 5-Cl-C ₆ H ₂	cis	2HCl.H ₂ O	228,6
09	C ₂ H ₅ -O-CO	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-CH ₃ CO, 5-CH ₃ SO-C ₆ H ₂	cis	zásada	171,4-179,3
10	C ₂ H ₅ -O-CO	CH ₃	H	2-CH ₃ O, 4-CH ₃ CONH ₂ , 5-CH ₃ SO-C ₆ H ₂	cis	zásada	128,7-137,9

P r í k l a d 69

Zmes 16,6 dielu cis-etylésteru kyseliny 4-(4-amino-5-chlór-2-metoxybenzoylamino)-3-metoxy-1-piperidínkarboxylovej, 26,36 dielu hydroxidu draselného a 160 dielov 2-propanolu sa za miešania zohrieva 3 hodiny pod spätným chladičom. Potom sa reakčná zmes odparí za zníženého tlaku na vriacom vodnom kúpeli. Ku zvyšku sa pridá voda a zmes sa znova odparí. Zvyšok sa zohrieva k varu vo vode na vodnom kúpeli. Vylúčený produkt sa odfiltruje a extrahuje trichlórmetánom. Organická fáza sa oddelí, vysuší, prefiltruje a odparí. Zvyšok sa extrahuje metylbenzénom. Tuhý zvyšok sa odfiltruje a vysuší, čím sa získa 6,7 dielu /výťažok 46 %/ cis-4-amino-5-chlór-2-metoxy-N-(3-metoxy-4-piperidiny)benzamid s teplotou topenia 184,3 °C /zlúčenina č. 211/.

Obdobným postupom sa pripraví aj:

cis-N-(3-hydroxy-4-piperidiny)benzamid s teplotou topenia 169,7 °C /zlúčenina č. 212/,

etándioát cis-N-(3-metoxy-4-piperidiny)benzamid /1 : 1/ s teplotou topenia 219 °C /zlúčenina č. 213/,

cis-4-amino-5-chlór-N-(3-hydroxy-4-piperidiny)-2-metoxybenzamid s teplotou topenia 197,4 °C /zlúčenina č. 214/,

monohydrát cis-4-amino-5-chlór-N-(3-etoxy-4-piperidiny)-2-metoxybenzamid s teplotou ztopenia 114,5 °C /zlúčenina č. 215/,

cis-4-amino-5-chlór-2-metoxy-N-(3-metoxy-4-piperidiny)-N-metylbenzamid s teplotou topenia 167,4 °C /zlúčenina č. 216/,
a

cis-4-amino-2-metoxy-5-(metylsulfinyl)-N-(3-metoxy-4-piperidiny) benzamid ako zvyšok /zlúčenina č. 217/.

P r í k l a d 7 0

Roztok 22,9 dielu trans-N-[3-(fenylmetoxy)-1-(fenylmetyl)-4-piperidiny] benzamidu v 200 dieloch metanolu sa za atmosférického tlaku hydrogenuje pri teplote miestnosti na 3 dieloch katalyzátora tvoreného 10 % paládia na aktívnom uhlí. Po absorpcii vypočítaného množstva vodíka sa katalyzátor odfiltruje a filtrát sa odparí. Zvyšok sa suspenduje v 2,2'-oxybispropáne. Produkt sa odfiltruje a suspenduje v trichlórmetáne. Zmes sa potom pretrepe so zriedeným roztokom hydroxidu amónneho a vzniknuté vrstvy sa oddelia od sebe. Vodná fáza sa odparí a tuhý zvyšok sa suspenduje v 5 dieloch vody. Produkt sa odfiltruje a vysuší, čím sa získa 6 dielov trans-N-(3-hydroxy-4-piperidiny) benzamidu s teplotou topenia 210 °C /zlúčenina č. 218/.

Obdobným postupom sa pripraví aj:

trans-N-(3-metoxy-4-piperidiny) benzamid /zlúčenina č. 219/ a

hemihydrát cis-4-amino-6-metoxy-N¹-(3-metoxy-4-piperidiny)-1,3-benzéndikarboxamidu s teplotou topenia 194,5 °C /zlúčenina č. 220/.

P r í k l a d 7 1

Zmes 150 dielov cis-N-[3-(fenylmetoxy)-1-(fenylmetyl)-

4-piperidiny]benzamid a 400 dielov metanolu sa pri atmosferickom tlaku pri teplote miestnosti hydrogenuje na 9 dieloch katalyzátora tvoreného 10 % paládia na aktívnom uhlí. Po absorpcii vypočítaného množstva vodíka sa katalyzátor odfiltruje a filtrát sa odparí. Zvyšok sa nechá vykryštalizovať z acetonitrilu. Vzniknutý produkt sa odfiltruje a vysuší, čím sa získa prvá frakcia 42 dielov cis-N-[3-(fenylmetoxy)-4-piperidiny]benzamid. Materský lúh sa odparí, čím sa ako olejovitý zvyšok získa 70 dielov cis-N-[3-(fenylmetoxy)-4-piperidiny]benzamid /zlúčenina č. 221/.

P r í k l a d 7 2

Zmes 4,14 dielu trans-N-{1-[4,4-bis(4-fluórfenyl)butyl]-3-hydroxy-4-piperidiny]-4-nitrobenzamid a 120 dielov metanolu sa za atmosferického tlaku hydrogenuje pri teplote miestnosti na 2 dieloch katalyzátora tvoreného 10 % paládia na aktívnom uhlí. Po absorpcii vypočítaného množstva vodíka sa katalyzátor odfiltruje a filtrát sa odparí. Zvyšok sa premení na hydrochlorid v zmesi 2-propanolu a ~~metylbenzenu~~ ^{toluenu}. Hydrochlorid sa odfiltruje a nechá vykryštalizovať zo zmesi acetonitrilu a malého množstva N,N-dimetylformamidu, čím sa získa 2,59 dielu /výťažok 57,8 %/ dihydrochloridu trans-4-amino-N-{1-[4,4-bis(4-fluórfenyl)butyl]-3-hydroxy-4-piperidiny]benzamid s teplotou topenia 240,4 °C /zlúčenina č. 222/.

Obdobným postupom sa pripraví aj:

cis-4-amino-N-{1-[4,4-bis(4-fluórfenyl)butyl]-3-metoxy-4-piperidiny]benzamid s teplotou topenia 114,3 °C /zlúčenina č. 223/.

trans-4-amino-N-{1-[4,4-bis(4-fluórfenyl)butyl]-3-hydroxy-4-piperidinył}-2-chlórbenzamid s teplotou topenia 72,4 °C /zlúčenina č. 224/,

cis-4-amino-N-{1-[4,4-bis(4-fluórfenyl)butyl]-3-metoxý-4-piperidinył}-2-chlórbenzamid etándioát /1 : 2/ monohdrát s teplotou topenia 100,9 °C /zlúčenina č. 225/,

cis-4-amino-5-chlór-N-{1-[3-(2-amino-4-fluórfenoxy)propyl]-3-metoxý-4-piperidinył}-2-metoxýbenzamid s teplotou topenia 183,5 °C /zlúčenina č. 226/,

cis-4-amino-N-{1-[3-(4-aminofenoxy)propyl]-3-metoxý-4-piperidinył}-5-chlór-2-metoxýbenzamid s teplotou topenia 170,7 °C /zlúčenina č. 227/, a

cis-4-amino-N-{1-[4-(2-amino-4-fluórfenoxy)cyklohexyl]-3-metoxý-4-piperidinył}-5-chlór-2-metoxýbenzamid s teplotou topenia 229,7 °C /zlúčenina č. 228/.

P r í k l a d 73

Ku chlazenému roztoku /řadový kúpeľ./ 6,64 dielu cis-4-amino-5-chlór-N-[3-hydroxy-1-(2-pyridinylmetyl)-4-piperidinył]-2-metoxýbenzamidu v 68 dieloch tetrahydrofuránu sa za miešania pridá 1,95 dielu N,N-dietyletánamínu. Potom sa k reakčnej zmesi pri teplote približne 0 °C prikvapáva roztok 1,41 dielu acetylchloridu v 27 dieloch tetrahydrofuránu. Po ukončení pridávania sa zmes nechá pomaly dosiahnuť teplotu miestnosti, ~~nato sa~~ ^{sa ešte} ~~a~~ ^{sa ešte} v miešani pokračuje 18 hodín. pri

~~tejto teplote~~. Potom sa pridá uhličitán sodný a zmes sa odparí. Zvyšok sa extrahuje vodou a vzniknutý roztok sa extrahuje dichlórmetánom. Extrakt sa premyje vodou, vysuší, prefiltruje a odparí. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu za použitia zmesi trichlórmetánu a metanolu /95 : 5 obj./ ako elučného činidla. Zachytia sa čisté frakcie a elučné činidlo sa odparí. Zvyšok sa znova ~~pre~~ prečistí vysokoúčinnou kvapalinovou chromatografiou za použitia zmesi trichlórmetánu a metanolu /97 : 3 obj./ ako elučného činidla. Zachytí sa prvá frakcia a elučné činidlo sa odparí. Zvyšok sa suspenduje v petroléteri. Produkt sa odfiltruje a vysuší, čím sa získa 2,03 dielu cis-4-{[4-(acetyl-amino)-5-chlór-2-metocybenzoyl]amino}-1-(2-pyridinylmetyl)-3-piperidinolu a s kyselinou octovou s teplotou topenia 179,4 °C /zlúčenina č. 229/.

Ďalej sa zachytáva druhá frakcia, z ktorej sa elučné činidlo odparí a zvyšok sa suspenduje v petroléteri. Vzniknutý produkt sa odfiltruje a vysuší, čím sa získa 2,44 dielu esteru cis-4-[(4-amino-5-chlór-2-metoxybenzoyl)amino]-1-(2-pyridinylmetyl)-3-piperidinolu s kyselinou octovou s teplotou topenia 181,7 °C /zlúčenina č. 230/.

P r í k l a d 7 4

K roztoku 7,5 dielu cis-4-amino-5-chlór-N-{1-[3-(4-fluórfenoxy)propyl]-3-hydroxy-4-piperidinyl}-2-metoxybenz-amidu v 68 dieloch tetrahydrofuránu sa za miešania prikvapká 1,94 dielu N,N-dietylétánamínu. Po ochladení na teplotu 0 °C sa k uvedenému roztoku pri teplote 0 °C prikvapká roztok 1,4 dielu acetylchloridu v 9 dieloch tetrahydrofuránu.

Po ukončení pridávania sa v miešaní reakčnej zmesi pokračuje pričom sa chladí ľadovým kúpeľom. Potom sa zmes nechá pomaly dosiahnuť teplotu miestnosti a v miešaní sa pokračuje cez noc pri teplote miestnosti. Potom sa rozpúšťadlo odparí a zvyšok sa extrahuje nasýteným roztokom uhličitanu sodného. Vzniknutý roztok sa extrahuje ~~metylbenzenom~~ ^{elúciou}. Extrakt sa premyje vodou, vysuší, prefiltruje a odparí. Zvyšok sa dvakrát prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu za použitia najprv zmesi trichlórmetánu a metanolu /95 : 5 obj./ a potom zmesu trichlórmetánu, hexánu a metanolu /48 : 48 : 2 obj./ ako elučného činidla. Zachytí sa prvá frakcia, ktorej elučné činidlo sa odparí. Zvyšok sa suspenduje v petroléteri. Produkt sa odfiltruje a vysuší, čím sa získa 0,59 dielu esteru cis-4- { [4-(acetylamo)-5-chlór-2-metoxibenzoyl] amino } -1-[3-(4-fluórfenoxy)propyl]-3-piperidinolu s kyselínou octovou s teplotou topenia 172,2 °C /zlúčenina č. 231/.

P r í k l a d 7 5

K roztoku 7,5 dielu cis-4-amino-5-chlór-N-{1-[3-(4-fluórfenoxy)propyl]-3-hydroxy-4-piperidiny] }-2-metoxibenzamidu v 68 dieloch tetrahydrofuránu sa prikvapká za miešania 2,02 dielu N,N-dietyletánamínu. Po ochladení na teplotu 0 °C sa prikvapká pri teplote pod 0 °C roztok 1,4 dielu acetylchloridu v 9 dieloch tetrahydrofuránu. Po skončení pridávania sa v miešaní reakčnej zmesi pokračuje, pričom sa chladí v ľadovom kúpeľi. Potom sa reakčná zmes nechá pomaly dosiahnuť teplotu miestnosti a v miešaní sa pokračuje cez noc. ~~pri teplote miestnosti~~. Potom sa reakčná zmes odparí a zvyšok sa extrahuje vodným roztokom uhličitanu sodného. Vzniknutý produkt sa extrahuje ~~metylbenzenom~~ ^{elúciou}. Extrakt sa premyje vodou,

vysuší, prefiltruje a odparí. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu za použitia zmesi trichlórmetánu a metanolu /95 : 5 obj./ ako elučného činidla. Zachytia sa čisté frakcie a elučné činidlo sa odparí. Zvyšok sa ďalej prečistí vysokoúčinnou kvapalinovou chromatografiou za použitia zmesi trichlórmetánu, hexánu a metanolu /48 : 48 : 4 obj./ ako elučného činidla. Zachytí sa druhá frakcia /B-izomér/ a elučné činidlo sa odparí. Zvyšok sa suspenduje v petroléteri. Produkt sa odfiltruje a vysuší, čím sa získa 1,7 dielu estru cis-4-[(4-amino-5-chlór-2-metoxybenzoyl) amino]-1-[3-(4-fluórfenoxy)propyl]-3-piperidinolu s kyselinou octovou s teplotou topenia 58,8 °C /zlúčenina č. 232/.

P r í k l a d 7 6

10 dielov cis-4-amino-5-chlór-N-{1-[3-(4-fluórfenoxy)propyl]-3-metoxy-4-piperidiny]l}-2-metoxybenzamidú sa rozpustí v 225 dieloch horúceho trichlórmetánu. Po ochladení na teplotu miestnosti sa pridá 3,6 dielu N,N-dietyletánamínu. Potom sa prikvapká roztok 1,7 dielu acetylchloridu v 30 dieloch trichlórmetánu /exotermická reakcia/. Reakčná zmes sa potom za miešania zohrieva pod spätným chladičom 22 hodín. Po ochladení na teplotu miestnosti sa pridá 0,6 dielu acetylchloridu a v miešaní sa pokračuje cez noc pod spätným chladičom. Potom sa pridá ďalších 0,6 dielu acetylchloridu a znova sa zmes mieša cez noc pod spätným chladičom. Po opätovnom ochladení na teplotu miestnosti sa za sebou pridá 0,6 dielu acetylchloridu a malé množstvo N,N-dietyl-4-pyridínamínu.

V miešaní sa pokračuje 22 hodín pod spätným chladičom. Potom sa reakčná zmes ochladí na teplotu miestnosti a premyje vodou. Organická fáza sa vysuší, prefiltruje a odparí. Zvyšok sa nechá dvakrát prekryštalizovať z acetonitrilu, čím sa získa 2,78 dielu /výťažok 25,5 %/ cis-4-(acetylamino-5-chlór-N-{1-[3-(4-fluórfenoxy)propyl]-3-metoxy-4-piperidiny]}-2-metoxybenzamid) s teplotou topenia 175,6 °C /zlúčenina č. 233/.

P r í k l a d 7 7

K 65 dielom 96% roztoku kyseliny sírovej sa za chladenia v ľadovom kúpeli pomaly po častiach pridá 3,6 dielu cis-4-amino-5-kyano-N-{1-[4-fluórfenyl]-metyl]-3-metoxy-4-piperidiny]}-2-metoxybenzamid. Reakčná zmes sa potom nechá dosiahnuť teplotu miestnosti, nato sa v miešaní pokračuje 7 hodín pri teplote miestnosti. Potom sa reakčná zmes vleje na rozdrvený ľad a reakčná zmes sa zalkalizuje hydroxidom amónnym. Vzniknutý produkt sa extrahuje trichlórmetánom. Extrakt sa premyje vodou, vysuší, prefiltruje a odparí. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu za použitia zmesi trichlórmetánu a metanolu /90 : 10 obj./ ako elučného činidla. Zachytia sa najčistejšie frakcie a elučné činidlo sa odparí. Zvyšok sa znova prečistí vysokoúčinnou chromatografiou za použitia zmesi ^{elučného} metylbenzenu a etanolu /90 : 10 obj./ ako elučného činidla. Zachytí sa čistá frakcia a elučné činidlo sa odparí. Zvyšok sa zohrieva k varu v acetonitrile. Produkt sa odfiltruje a vysuší, čím sa získa 2,67 die -

lu cis-4-amino-N¹-{1-[(4-fluórfenyl)metyl]-3-metoxy-4-piperidinył}-6-metoxy-1,3-benzéndikarboxamidu s teplotou topenia 243,7 °C /zlúčenina č. 234/.

P r í k l a d 7 8

Zmes 5 dielov cis-2-[3-hydroxy-1-(fenylmetyl)-4-piperidinyłaminokarbonył]fenolu s kyselinou octovou a 30 dielov 1N roztoku hydroxidu sodného sa mieša a zohrieva 4 hodiny pri teplote 60 °C. Potom sa reakčná zmes ochladí na teplotu miestnosti a zneutralizuje 1N roztokom kyseliny chlorovodíkovej. Vzniknutý produkt sa extrahuje 1,1'-oxybisetánom. Extrakt sa vysuší, prefiltruje a odparí. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu za použitia zmesi trichlórmétanu a metanolu /85 : 15 obj./ ako elučného činidla. Zachytia sa čisté frakcie a elučné činidlo sa odparí. Zvyšok stuhne roztieraním v 2,2'-oxybispropáne. Produkt sa odfiltruje a vysuší, čím sa získa 1,21 dielu /27 %/ cis-2-hydroxy-N-[3-hydroxy-1-(fenylmetyl)-4-piperidinył]benzamidu s teplotou topnia 127,1 °C /zlúčenina č. 235/.

P r í k l a d 7 9

285 dielov kyseliny sírovej sa ochladí v ľadovom kúpeľi, nato sa za chladenia po častiach pridá 15,5 dielu cis-4-amino-5-kyano-2-metoxy-N-[3-metoxy-1-(fenylmetyl)-4-piperidinył]benzamidu. Po skončení pridávania sa reakčná zmes mieša cez noc pri teplote miestnosti. Potom sa reakčná zmes vleje do ľadovej vody a všetko sa zalkalizuje hydroxidom

amónnym. Vzniknutý produkt sa odfiltruje a mieša v zmesi tri-chlórmetánu a vody. Potom sa produkt odfiltruje a vysuší, čím sa získa 15,0 dielu cis-4-amino-6-metoxy-N¹-[3-metoxy-1-(fenylmetyl)-4-piperidiny]l]-1,3-benzén^{di}carboxamidu /zlúčenina č. 236/.

P r í k l a d 8 0

Zmes 3,12 dielu cis-4-amino-5-chlór-N-{4-[4-(4-fluórfenyl)-3-butenyl]-3-metoxy-4-piperidiny]l}-2-metoxybenzamid a 120 dielov metanolu sa za atmosferického tlaku pri teplote miestnosti hydrogenuje na 2 dieloch katalyzátora tvoreného 5 % platiny na aktívnom uhlí. Po absorpcii vypočítaného množstva vodíka sa katalyzátor odfiltruje a filtrát sa odparí. Zvyšok sa mieša v 1,1'-oxybisetáne. Produkt sa odfiltruje a vysuší, čím sa získa 2,54 dielu /výťažok 81 %/ monohydrátu cis-4-amino-5-chlór-N-{1-[4-(4-fluórfenyl)butyl]-3-metoxy-4-piperidiny]l}-2-metoxybenzamid s teplotou topenia 132,7 °C /zlúčenina č. 237/.

P r í k l a d 8 1

Zmes 2,88 dielu cis-4-amino-5-chlór-N-{1-[4-(4-fluórfenyl)-3-hydroxy-4,4-dimetoxybutyl]-3-metoxy-4-piperidiny]l}-2-metoxybenzamid, 30 dielov koncentrovanej kyseliny chlorovodíkovej a 25 dielov vody sa mieša 18 hodín pri teplote miestnosti. Potom sa pridá 100 dielov vody a všetlo sa zalkalizuje amoniakom. Vylúčený produkt sa odfiltruje a extrahuje trichlórmetánom. Organická fáza sa oddelí, vysuší, odfiltru-

je a odparí. Zvyšok sa prečistí chromatografiou na stĺpci silikagélu za použitia zmesi trichlórmetánu a metanolu /95 : 5 obj./, nasýtenej amoniakom, ako elučného činidla. Zachytia sa čisté frakcie a elučné činidlo sa odparí. Zvyšok sa extrahuje benzénom. Pridaním petroléteru sa vzniknutý produkt vylúči, nato sa odfiltruje a vysuší, čím sa získa 0,47 dielu /výťažok 16 %/ cis-4-amino-5-chlór-N-{1-[4-(4-fluórfenyl)-3-hydroxy-4-oxobutyl]-3-metoxy-4-piperidiny]-2-metoxybenzamid} s teplotou topenia 146,4 °C /zlúčenina č. 238/.

P r í k l a d 8 2

40 dielov monohydrátu cis-4-amino-5-chlór-N-{1-[3-(4-fluórfenoxy)propyl]-3-metoxy-4-piperidiny]-2-metoxybenzamid} sa zohrieva k varu v 160 dieloch metanolu. Produkt sa za horúca odfiltruje a nechá dvakrát vykryštalizovať zo zmesi 600 dielov tetrachlórmetánu a 400 dielov trichlórmetánu. Produkt sa odfiltruje, vysuší a prekryštalizuje zo 4-metyl-2-pentanónu. Vzniknutý produkt sa odfiltruje a vysuší za použitia odlučovača vody, čím sa získa 18,5 dielu cis-4-amino-5-chlór-N-{2-chlór-4-[[1-[3-(4-fluórfenoxy)propyl]-3-metoxy-4-piperidiny]-aminokarbonyl]-5-metoxyfenyl]-2-metoxybenzamid} s teplotou topenia 181,5 °C /zlúčenina č. 239/.

P r í k l a d 8 3

K roztoku 4 dielov cis-4-amino-5-chlór-N-{1-[3-(4-

fluórfenoxy)propyl]-3-metoxy-4-piperidiny]-2-metoxybenzamidu v 64 dieloch etanolu sa pridá roztok 1 dielu kyseliny (Z)-buténdiovej v 16 dieloch etanolu a produkt sa nechá vykryštalizovať. Potom sa odfiltruje a vysuší, čím sa získa 4,8 dielu /výťažok 92 %/ (Z)-2-buténdioátu /1 : 1/ cis-4-amino-5-chlór-N-{1-[3-(4-fluórfenoxy)propyl]-3-metoxy-4-piperidiny]-2-metoxybenzamidu s teplotou topenia 200,3 °C /zlúčenina č. 240/.

Obdobným postupom sa pripraví aj:

[R-(R⁺, R⁺)]-2,3-dihydroxybutándioát /1 : 1/ cis-(+)-4-amino-5-chlór-N-{1-[3-(4-fluórfenoxy)propyl]-3-metoxy-4-piperidiny]-2-metoxybenzamidu s teplotou topenia 197,1 °C / α / = +6,7327° /c = 1 % metanol/ /zlúčenina č. 241/,

sulfát /1 : 1/ cis-4-amino-5-chlór-N-{1-[3-(4-fluórfenoxy)propyl]-3-metoxy-4-piperidiny]-2-metoxynenzamidu s teplotou topenia 238,6 °C /zlúčenina č. 242/,

2-hydroxy-1,2,3-propántrikarboxylát /1 : 1/ cis-4-amino-5-chlór-N-{1-[3-(4-fluórfenoxy)propyl]-3-metoxy-4-piperidiny]-2-metoxybenzamidu s teplotou topenia 168,1 °C, /zlúčenina č. 243/, a

monohydrochlorid cis-4-amino-5-chlór-N-{1-[3-(4-fluórfenoxy)propyl]-3-metoxy-4-piperidiny]-2-metoxybenzamidu s teplotou topenia 249,7 °C /zlúčenina č. 244/.

P r í k l a d 84

30 dielov monohydrátu cis-4-amino-5-chlór-N-{1-[3-(4-

fluórfenoxy)propyl]-3-metoxy-4-piperidinyl}-2-metoxybenzami-
du sa pri teplote varu rozpustí v 280 dieloch metylbenzénu
a vzniknutý roztok sa za miešania zohrieva 2 hodiny pod
spätným chladičom za použitia odlučovača vody. Oddestiluje
sa 180 dielov metylbenzénu. Zvyšok sa nechá vychladnúť cez
noc, pričom sa mieša. Tuhý produkt sa odfiltruje a zohrieva
1,5 hodiny k varu v heptáne. Produkt sa odfiltruje a vysuší,
čím sa získa 23,1 dielu cis-4-amino-5-chlór-N-{1-[3-(4-
fluórfenoxy)propyl]-3-metoxy-4-piperidinyl}-2-metoxybenzami-
du s teplotou topenia 131,7 až 133 °C /zlúčenina č. 245/.

P r í k l a d 8 5

Zmes 11,6 dielu cis-4-amino-5-chlór-N-{1-[3-(4-fluórfeno-
noxy)propyl]-3-metoxy-4-piperidinyl}-2-metoxybenzami-
du, 3,4 dielu 30% peroxidu vodíka, 270 dielov benzénu a 160 dielov
metanolu sa mieša 5 hodín pri teplote 60 °C. Potom sa pridá
ďalších 3,4 dielu 30% peroxidu vodíka a zmes sa mieša cez
noc pri teplote 60 °C. Potom sa reakčná zmes odparí do sucha.
K zvyšku sa pridá voda a zmes sa mieša. Vylúčený produkt sa
odfiltruje a nechá vykryštalizovať z 2-propanolu. Vzniknutý
produkt sa odfiltruje a vysuší, čím sa získa 5,6 dielu N-
oxidu cis-4-amino-5-chlór-N-{1-[3-(4-fluórfenoxy)propyl]-3-
metoxy-4-piperidinyl}-2-metoxybenzami-
du s teplotou topenia 129,7 °C /zlúčenina č. 246/.

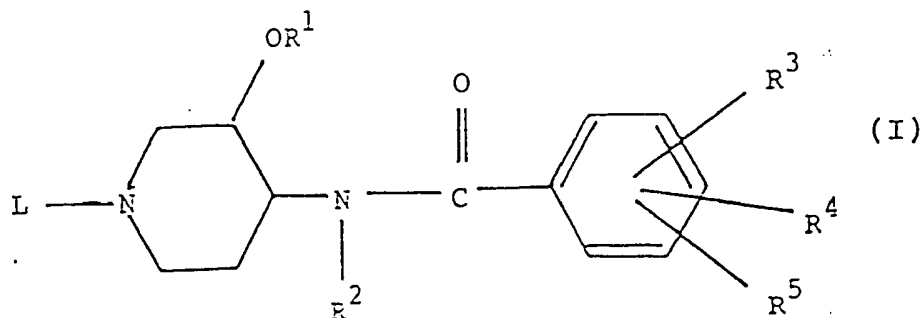
P r í k l a d 8 6

K 60 dielom acetonitrilu sa pridá 3,8 dielu cis-4-ami-

no-5-chlór-N- {1-[3-(4-fluórfenoxy)propyl]-3-metoxy-4-piperidiny] -2-metoxybenzamid. Zmes sa odparí a zvyšok sa extrahuje metylbenzénom, ktorý sa znova odparí. Zvyšok sa rozpustí v 60 dieloch acetonitrilu a pridá sa 1,16 dielu jódmetánu. Vmiešanie sa pokračuje 5 hodín pri teplote miestnosti za použitia rúrky s chloridom vápenatým. Vylúčený produkt sa odfiltruje a zohrieva k varu v acetonitrile. Vzniknutý produkt sa za horúca odfiltruje, vysuší a nechá vykryštalizovať z metanolu. Produkt sa odfiltruje a prekryštalizuje z vody, čím sa získa 0,84 dielu hemihydrátu cis-4-[(4-amino-5-chlór-2-metoxybenzoyl) amino]-1-[3-(4-fluórfenoxy)propyl]-3-metoxy-1-metyl-piperidíniumjodidu s teplotou topenia 221,5 °C /zlúčenina č. 247/.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

(1). Deriváty N-/4-piperidiny/benzamidu všeobecného vzorca I



kde

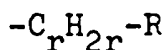
R^1 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v priamom alebo rozvetvenom reťazci alebo fenyalkylový zvyšok s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, ktorého fenylová časť je poprípade substituovaná 1 až 3 substituentami, zvolenými zo súboru zahŕňajúceho halogén, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v priamom alebo rozvetvenom reťazci, alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v priamom alebo rozvetvenom reťazci, sulfamoylskupinu, acylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, nitroskupinu, trifluórmetylovú skupinu a aminoskupinu, ďalej R^1 predstavuje acylovú skupinu s 2 až 5 atómami uhlíka alebo dialkylaminoalkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v každej z oboch prvých alkylskupín a 1 až 6 atómami uhlíka v druhej alkylovej skupine,

R^2 znamená atóm vodíka alebo alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka s priamym alebo rozvetveným reťazcom,

každý zo symbolov R^3 , R^4 a R^5 znamená nezávisle od druhých symbolov vodík, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v priamom alebo rozvetvenom reťazci, alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v priamom alebo rozvetvenom

reťazci, halogén, hydroxylovú skupinu, kyanoskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, mono- a dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, karbamoylovú skupinu, acyloxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, sulfamoylovú skupinu, acylaminoskupinu s 2 až 5 atómami uhlíka, acylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, alyklsulfinylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkylsulfonylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo alkyltioskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka a

- L znamená vodík, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, di/ar¹/cykloalkylovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, /ar¹O/cykloalkylovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, 2,3-dihydro-1H-indenylový zvyšok, 4,4-difenylcyklohex-1-yllovú skupinu, ktorej fenylová časť je poprípade substituovaná 1 až 3 substituentami zo skupiny, zahŕňajúcej halogén, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v priamom alebo rozvetvenom reťazci, alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v priamom alebo rozvetvenom reťazci, sulfamoylovú skupinu, acylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, nitroskupinu, trifluórmetylovú skupinu a aminoskupinu, ďalej zvyšok všeobecného vzorca
- a/



/a/

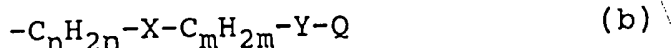
kde

r znamená celé číslo od 1 do 6 vrátane a

R znamená vodík, cykloalkylový zvyšok s 3 až 6 atómami uhlíka, zvyšok ar², imidazo[1,2-a]pyridinylový zvyšok substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, 1,4-dihydro-2,4-dioxochinazolinyllový zvyšok,

izoxazolylový zvyšok, poprípade substituovaný fenylovou skupinou, ktorá je poprípade substituovaná 1 až 3 substituentami zo skupiny, zahŕňajúcej halogén, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, sulfamoylovú skupinu, acylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, nitroskupinu, trifluórmetyllovú skupinu a aminoskupinu, ďalej furanylový zvyšok substituovaný alkoxykarbonylovou skupinou s 5 až 6 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, alebo

L znamená zvyšok vzorca b/



kde

n znamená celé číslo od 1 do 4 vrátane,

X znamená priamu väzbu, skupinu $-CH/OH/-$ alebo $-NH-$,

m znamená 0 alebo celé číslo od 1 do 4 vrátane,

Y znamená priamu väzbu, skupinu $-O-$, $-CO-$, $-S-$, $-SO_2-$, $-NHCO-$, $-CONH-$, $-CH=CH-$, $-C(OR^6)(R^7)-$, $-CR^8(Q)-$ alebo $-NR^9-$, kde

R^6 znamená atóm vodíka alebo alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v priamom alebo rozvetvenom reťazci,

R^7 znamená atóm vodíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v priamom alebo rozvetvenom reťazci alebo alkoxy skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka,

R^8 znamená vodík, zvyšok ar^1 , alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, kyanoskupinu, karbamoylskupinu alebo mono- alebo dialkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti,

R^9 znamená vodík, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, zvyšok ar^1 , $/ar^1/$ alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, $/ar^1/$ karbonylovú skupinu alebo $/ar^1/$ sulfonylovú skupinu a

Q znamená vodík, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 atómami uhlíka, zvyšok ar^1 , $/ar^1/$ alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, $di/ar^1/$ metylovú skupinu alebo $tri/ar^1/$ metylovú skupinu alebo fenylový zvyšok, poprípade substituovaný 1 až 3 substituentami zo skupiny, zahrňajúcej halogén, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, sulfamoylovú skupinu, acylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka nitroskupinu, trifluórmetylovú skupinu a aminoskupinu,

pričom

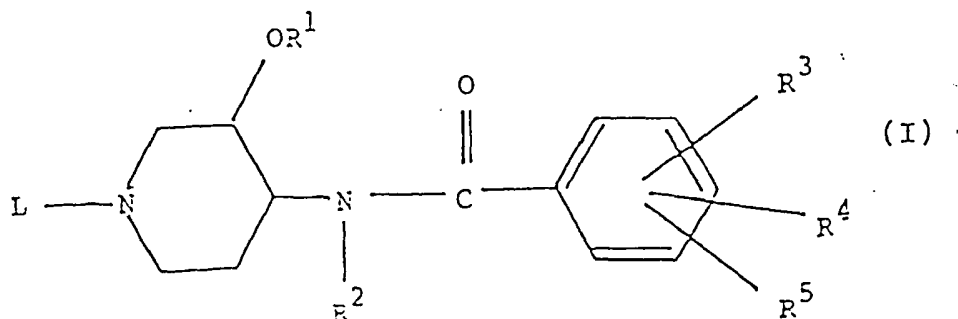
ar^1 znamená zvyšok, zvolený zo skupiny, zahrňajúcej fenylový zvyšok, poprípade substituovaný až 3 substituentami nezávisle zvolenými zo skupiny, pozostávajúcej z halogénu, hydroxylovej skupiny, alkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxyskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, sulfamoylovej skupiny, acylovej skupiny s 2 až 5 atómami uhlíka, nitroskupiny, trifluórmetylovej skupiny, aminoskupiny, karbamoylovej skupiny a fenyلكarbonylovej skupiny, ktorej fenylová časť je poprípade substituovaná až 3 atómami halogénu, a tienylový zvyšok je poprípade substituovaný halogénom alebo alkylovou sku-

pinou s 1 až 6 atómami uhlíka, a

ar^2 znamená zvyšok, zvolený zo skupiny, zahŕňajúcej naftylový zvyšok, tienylový zvyšok, pyridinylový zvyšok, pyrazinylový zvyšok, 1H-indolylový zvyšok, 1H-benzimidazolylový zvyšok, 2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazolylový zvyšok, poprípade substituovaný jedným alebo dvoma atómami halogénu, 4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzimidazolylový zvyšok, benzodioxolový zvyšok, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxinylový zvyšok, imidazolylový zvyšok, poprípade substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, imidazo[1,2-a]pyridinylový zvyšok, poprípade substituovaný arylovou skupinou, /1H-imidazolyl/-fenylový zvyšok, furanylový zvyšok, poprípade substituovaný alkoxykarbonylovou skupinou s 2 až 5 atómami uhlíka, 2,2-di/ ar^1 /-1,3-dioxolanylový zvyšok a 1-/ ar^1 /-1,3-dihydro-1-izobenzofuranylový zvyšok

a ich farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami a ich stereochemicky izoméne formy.

2. Deriváty N-/4-piperidínyl/benzamidu všeobecného vzorca I



kde

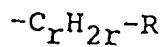
R^1 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v priamom alebo rozvetvenom reťazci alebo

fenylalkylový zvyšok s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, ktorého fenylová časť je poprípade substituovaná 1 až 3 substituentami, zvolenými zo súboru, zahrňajúceho halogén, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v priamom alebo rozvetvenom reťazci, alkoxylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v priamom alebo rozvetvenom reťazci, sulfamoylskupinu, acylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, nitroskupinu, trifluórmetylovú skupinu a aminoskupinu,

R^2 znamená atóm vodíka alebo alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka s priamym alebo rozvetveným reťazcom,

každý zo symbolov R^3 , R^4 a R^5 znamená nezávisle od druhých symbolov vodík, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v priamom alebo rozvetvenom reťazci, alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v priamom alebo rozvetvenom reťazci, halogén, hydroxylovú skupinu, kyanoskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, mono- a dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, karbamoylovú skupinu, acyloxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alebo sulfamoylovú skupinu, a

L znamená vodík, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, 4,4-difenylcyklohex-1-yllovú skupinu, ktorej fenylová časť je poprípade substituovaná 1 až 3 substituentami zo skupiny, zahrňajúcej halogén, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v priamom alebo rozvetvenom reťazci, alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v priamom alebo rozvetvenom reťazci, sulfamoylovú skupinu, acylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, nitroskupinu, trifluórmetylovú skupinu a aminoskupinu, ďalej zvyšok všeobecného vzorca a/



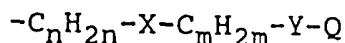
(a)

kde

r znamená celé číslo od 1 do 6 vrátane a

R znamená cykloalkylový zvyšok s 3 až 6 atómami uhlíka, naftylový zvyšok, tienylový zvyšok, pyridinylový zvyšok, pyrazinylový zvyšok, 1H-indolylový zvyšok, 1H-benzimidazolový zvyšok, 2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazolový zvyšok, poprípade substituovaný 1 alebo 2 atómami halogénu, benzodioxolylový zvyšok, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxinylový zvyšok, imidazo[1,2-a]pyridinylový zvyšok, poprípade substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, 1,4-dihydro-2,4-dioxochinazolinový zvyšok, izoxazolylový zvyšok, poprípade substituovaný fenylovou skupinou, ktorá je poprípade substituovaná 1 až 3 substituentami zo skupiny, zahŕňajúcej halogén, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, acylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, nitroskupinu, trifluórmetylovú skupinu a aminoskupinu, ďalej /1H-imidazolyl/fenylový zvyšok a furanylový zvyšok, poprípade substituovaný alkoxykarbo-nylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, sulfamoylovú skupinu, alebo

L znamená zvyšok vzorca b/



(b)

kde

n znamená celé číslo od 1 do 4 vrátane,

- X znamená priamu väzbu, skupinu $-\text{CH}/\text{OH}/-$ alebo $-\text{NH}-$,
- m znamená 0 alebo celé číslo od 1 do 4 vrátane,
- Y znamená priamu väzbu, skupinu $-\text{O}-$, $-\text{CO}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{NHCO}-$, $-\text{CONH}-$, $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{C}/\text{OR}^6//\text{R}^7/-$ alebo $-\text{CR}^8/\text{Q}/-$,
kde
- R^6 znamená atóm vodíka alebo alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v priamom alebo rozvetvenom reťazci,
- R^7 znamená atóm vodíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v priamom alebo rozvetvenom reťazci,
- R^8 znamená vodík, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, kyanoskupinu, karbamoylskupinu alebo mono- alebo dialkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti,
- Q znamená vodík alebo fenylový zvyšok, poprípade substituovaný 1 až 3 substituentami zo skupiny, zahrňajúcej halogén, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy- skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, sulfamoylovú skupinu, acylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, nitroskupinu, trifluórmetylovú skupinu a aminoskupinu,

a ich farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami a ich stereochemicky izomérne formy.

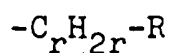
3. Deriváty N-/4-piperidinyI/benzamidu všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde

R^1 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo fenylmetylovú skupinu, acylovú skupinu s 2 až 5 atómami uhlíka alebo dialkylaminoalkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v každej z obidvoch prvých alkylskupín a 1 až 6 atómami uhlíka v druhej alkylovej skupine,

R^2 znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka,

každý zo symbolov R^3 , R^4 a R^5 znamená nezávisle od druhých symbolov vodík, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, halogén, hydroxylovú skupinu, kyanoskupinu, aminoskupinu, kárbamoylovú skupinu, acylaminoskupinu s 2 až 5 atómami uhlíka, acylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, nitroskupinu, alkyaminoskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, acyloxy skupinu s 2 až 5 atómami uhlíka, sulfamoylovú skupinu, alkylsulfinylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkylsulfonylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo alkyltioskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, a

L znamená vodík, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, di/ ar^1 /cykloalkylovú skupinu s 5 až 7 atómami v cykloalkylovej časti, / ar^1O /cykloalkylovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, 2,3-dihydro-1H-indenylový zvyšok, zvyšok všeobecného vzorca a/



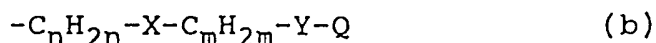
/a/

kde

r znamená celé číslo od 1 do 6 vrátane a

R znamená vodík, cykloalkylovú skupinu s 3 až 5 atómami uhlíka, zvyšok ar^2 , alebo

L znamená zvyšok vzorca b/



kde

n znamená celé číslo od 1 do 4 vrátane,

X znamená priamu väzbu, skupinu $-CH/OH/-$ alebo $-NH-$,

m znamená 0 alebo celé číslo od 1 do 4 vrátane,

Y znamená priamu väzbu, skupinu $-O-$, $-CO-$, $-S-$, $-SO_2-$, $-NHCO-$, $-CONH-$, $-CH=CH-$, $-C/OR^6//R^7/-$, $-CR^8/Q/-$ alebo $-NR^9-$, kde

R^6 znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v priamom alebo rozvetvenom reťazci,

R^7 znamená atóm vodíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo alkokyskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka,

R^8 znamená atóm vodíka, zvyšok ar^1 , alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, kyanoskupinu, karbamoylskupinu alebo mono- alebo di-alkylkarbamoylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti,

R^9 znamená vodík, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, zvyšok ar^1 , $/ar^1/$ alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, $/ar^1/$ karbonylovú skupinu alebo $/ar^1/$ sulfonylovú skupinu a

Q znamená vodík, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 atómami uhlíka, zvyšok ar^1 , $/ar^1/$ alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, $di/ar^1/$ metylovú skupinu alebo $tri-/ar^1/$ metylovú skupinu,

pričom

ar^1 znamená zvyšok, zvolený zo skupiny, zahrňajúcej fenylový zvyšok, poprípade substituovaný až 3 substituentami nezávisle zvolenými zo skupiny, pozostávajúcej z halogénu, hydroxylovej skupiny, alkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxyskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, sulfamoylovej skupiny, acylovej skupiny s 2 až 5 atómami uhlíka, nitroskupiny, trifluórmetylovej skupiny, aminoskupiny, karbamoylovej skupiny a fenyلكarbonylovej skupiny, ktorej fenylová časť je poprípade substituovaná až 3 atómami halogénu, a tienylový zvyšok je poprípade substituovaný halogénom alebo alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, a

ar^2 znamená zvyšok, zvolený zo skupiny, zahrňajúcej naftyllový zvyšok, tienylový zvyšok, pyridinylový zvyšok, pyrazinylový zvyšok, 1H-indolylový zvyšok, 1H-benzimidazolylový zvyšok, 2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazolylový zvyšok, poprípade substituovaný jedným alebo dvoma atómami halogénu, 4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzimidazolylový zvyšok, benzodioxylový zvyšok, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxinylový zvyšok, imidazolylový zvyšok, poprípade substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, imidazo[1,2-a]pyridinylový zvyšok, poprípade substituovaný arylovou skupinou, $/1H-imidazolyl/-$ fenylový zvyšok, furanylový zvyšok, poprípade substituovaný alkoxykarbonylovou skupinou s 2 až 5 atómami uhlíka, 2,2-di $/ar^1/-$ 1,3-dioxolanylový zvyšok a 1- $/ar^1/-$ 1,3-dihydro-1-izobenzofuranylový zvyšok

a ich farmaceuticky vhodné adičné soli s kyselinami a ich stereochemicky izoméne formy.

4. Spôsob výroby derivátov N-/4-piperidiny/benzamidu všeobecného vzorca I podľa nároku 1, kde

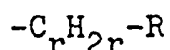
R^1 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v priamom alebo rozvetvenom reťazci alebo fenyalkylový zvyšok s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, ktorého fenylová časť je poprípade substituovaná 1 až 3 substituentami, zvolenými zo súboru, zahŕňajúceho halogén, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v priamom alebo rozvetvenom reťazci, alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v priamom alebo rozvetvenom reťazci, sulfamoylskupinu, acylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, nitroskupinu, trifluórmetylovú skupinu a aminoskupinu, ďalej R^1 predstavuje acylovú skupinu s 2 až 5 atómami uhlíka alebo dialkylaminoalkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v každej z oboch prvých alkylskupín a 1 až 6 atómami uhlíka v druhej alkylovej skupine,

R^2 znamená atóm vodíka alebo alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka s priamym alebo rozvetveným reťazcom,

každý zo symbolov R^3 , R^4 a R^5 znamená nezávisle od druhých symbolov vodík, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v priamom alebo rozvetvenom reťazci, alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v priamom alebo rozvetvenom reťazci, halogén, hydroxylovú skupinu, kyanoskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, mono- a dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, karbamoylovú skupinu, acyloxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, sulfamoylovú skupinu, acylaminoskupinu s 2 až 5 atómami uhlíka, acylo-

vú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, alyklsulfinylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkylsulfonylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo alkyltioskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka a

- L znamená vodík, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, di/ar¹/cykloalkylovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, /ar¹O/cykloalkylovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, 2,3-dihydro-1H-indenylový zvyšok, 4,4-difenylcyklohex-1-ylovú skupinu, ktorej fenylová časť je poprípade substituovaná 1 až 3 substituentami zo skupiny, zahrňajúcej halogén, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v priamom alebo rozvetvenom reťazci, alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v priamom alebo rozvetvenom reťazci, sulfamoylovú skupinu, acylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, nitroskupinu, trifluórmetylovú skupinu a aminoskupinu, ďalej zvyšok všeobecného vzorca
- a/



/a/

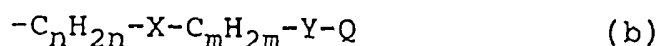
kde

r znamená celé číslo od 1 do 6 vrátane a

R znamená vodík, cykloalkylový zvyšok s 3 až 6 atómami uhlíka, zvyšok ar², imidazo[1,2-a]pyridinylový zvyšok substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, 1,4-dihydro-2,4-dioxochinazolinový zvyšok, izoxazolylový zvyšok, poprípade substituovaný fenylovou skupinou, ktorá je poprípade substituovaná 1 až 3 substituentami zo skupiny, zahrňajúcej halogén, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, sulfamoylovú skupinu, acylovú sku-

pinu s 1 až 6 atómami uhlíka, nitroskupinu, trifluómetylovú skupinu a aminoskupinu, ďalej furanylový zvyšok substituovaný alkoxykarbonylovou skupinou s 5 až 6 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, alebo

L znamená zvyšok vzorca b/



kde

n znamená celé číslo od 1 do 4 vrátane,

X znamená priamu väzbu, skupinu $-CH/OH/-$ alebo $-NH-$,

m znamená 0 alebo celé číslo od 1 do 4 vrátane,

Y znamená priamu väzbu, skupinu $-O-$, $-CO-$, $-S-$, $-SO_2-$, $-NHCO-$, $-CONH-$, $-CH=CH-$, $-C(OR^6)(R^7)-$, $-CR^8(Q)-$ alebo $-NR^9-$, kde

R^6 znamená atóm vodíka alebo alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v priamom alebo rozvetvenom reťazci,

R^7 znamená atóm vodíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v priamom alebo rozvetvenom reťazci alebo alkoxy-
skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka,

R^8 znamená vodík, zvyšok ar^1 , alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, kyanoskupinu, karbamoylskupinu alebo mono- alebo dialkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkoxylovej časti,

R⁹ znamená vodík, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, zvyšok ar¹, /ar¹/alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, /ar¹/karbonylovú skupinu alebo /ar¹/sulfonylovú skupinu a

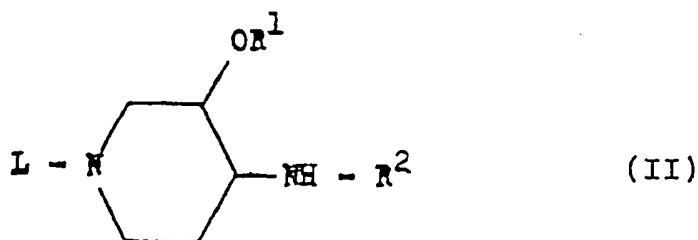
Q znamená vodík, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 atómami uhlíka, zvyšok ar¹, /ar¹/alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, di/ar¹/metylovú skupinu alebo tri-/ar¹/metylovú skupinu alebo fenylový zvyšok, poprípade substituovaný 1 až 3 substituentami zo skupiny, zahrňajúcej halogén, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, sulfamoylovú skupinu, acylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, nitroskupinu, trifluórmetylovú skupinu a aminoskupinu,

pričom

ar¹ znamená zvyšok, zvolený zo skupiny, zahrňajúcej fenylový zvyšok, poprípade substituovaný až 3 substituentami nezávisle zvolenými zo skupiny, pozostávajúcej z halogénu, hydroxylovej skupiny, alkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxyskupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, sulfamoylovej skupiny, acylovej skupiny s 2 až 5 atómami uhlíka, nitroskupiny, trifluórmetylovej skupiny, aminoskupiny, karbamoylovej skupiny a fenyلكarbonylovej skupiny, ktorej fenylová časť je poprípade substituovaná až 3 atómami halogénu, a tienylový zvyšok je poprípade substituovaný halogénom alebo alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, a

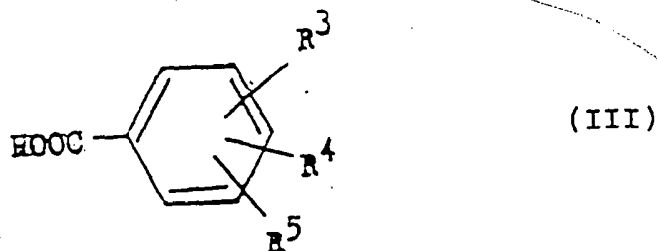
ar^2 znamená zvyšok, zvolený zo skupiny, zahŕňajúcej naftylový zvyšok, tienylový zvyšok, pyridinylový zvyšok, pyrazinylový zvyšok, 1H-indolylový zvyšok, 1H-benzimidazolylový zvyšok, 2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazolylový zvyšok, poprípade substituovaný jedným alebo dvoma atómami halogénu, 4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzimidazolylový zvyšok, benzodioxolylový zvyšok, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxinylový zvyšok, imidazolylový zvyšok, poprípade substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, imidazo[1,2-a]pyridinylový zvyšok, poprípade substituovaný arylovou skupinou, /1H-imidazolyl/-fenylový zvyšok, furanylový zvyšok, poprípade substituovaný alkoxykarbonylovou skupinou s 2 až 5 atómami uhlíka, 2,2-di/ ar^1 /-1,3-dioxolanylový zvyšok a 1-/ ar^1 /-1,3-dihydro-1-izobenzofuranylový zvyšok

a ich farmaceuticky vhodných adičných solí s kyselinami a ich stereochemicky izomérnych foriem, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa piperidín všeobecného vzorca II



kde L, R^1 a R^2 majú vyššie uvedený význam,

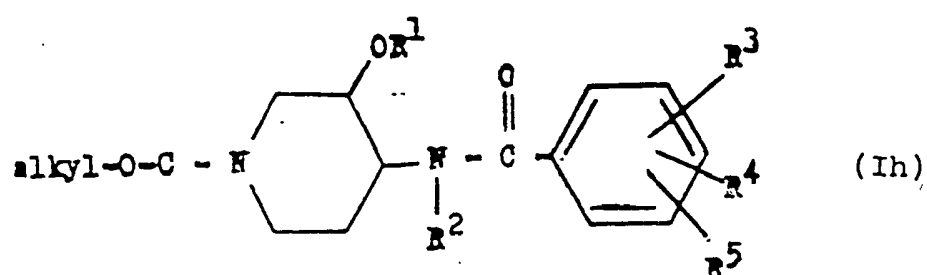
nechá reagovať s karboxylovou kyselinou všeobecného vzorca III



kde R^3 , R^4 a R^5 majú vyššie uvedený význam,

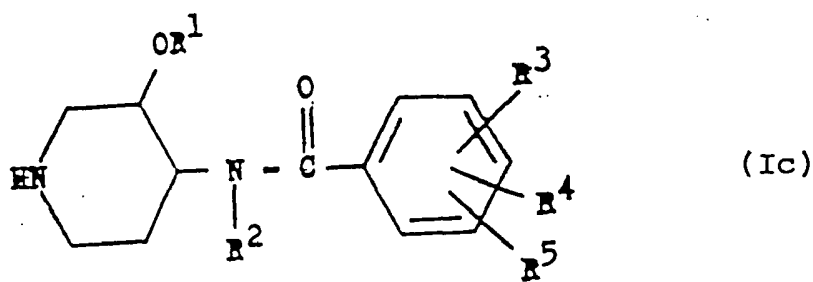
alebo s halogenidom alebo anhydridom tejto kyseliny,

a poprípade, keď L znamená alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, sa vzniknutá zlúčenina všeobecného vzorca Ih



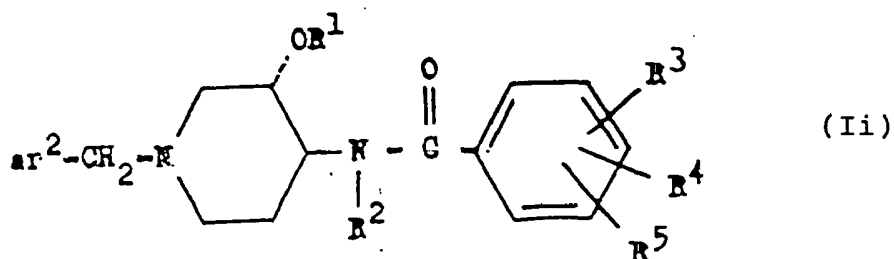
kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 majú vyššie uvedený význam,

premení hydrolýzou v alkalickom prostredí na zlúčeninu všeobecného vzorca Ic



kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 majú vyššie uvedený význam,

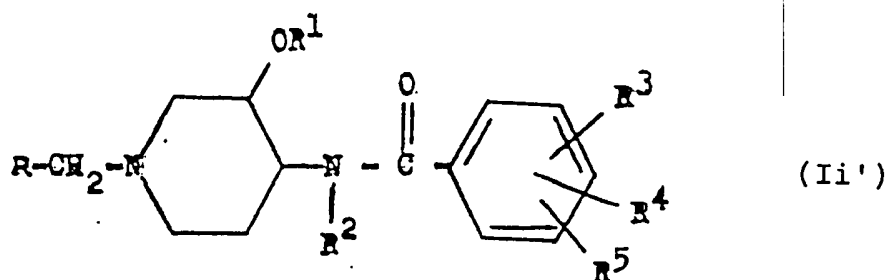
alebo keď L znamená zvyšok ar^2-CH_2- , sa zlúčenina všeobecného vzorca Ii



kde ar^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 majú vyššie uvedený význam,

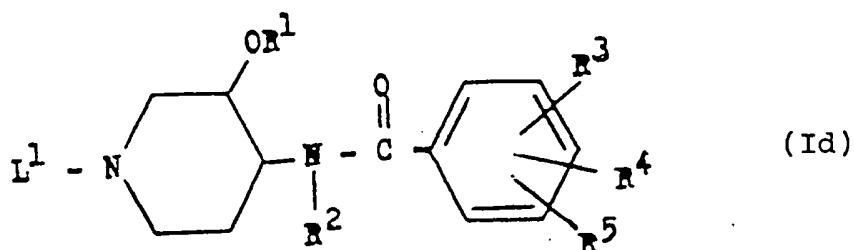
prení hydrogenolýzou na zlúčeninu všeobecného vzorca Ic,

alebo keď L znamená zvyšok $-CH_2-R$, kde R má vyššie uvedený význam s tým rozdielom, že nepredstavuje cykloalkylový zvyšok s 3 až 6 atómami uhlíka, sa zlúčenina všeobecného vzorca Ii'



kde R má význam uvedený v predchádzajúcom odstavci a R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 majú vyššie uvedený význam, prení hydrogenolýzou na zlúčeninu všeobecného vzorca Ic

a/alebo sa zlúčenina všeobecného vzorca Ic prení na zlúčeninu všeobecného vzorca Id



kde L^1 má ten istý význam ako L s výnimkou vodíka a R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 majú vyššie uvedený význam,

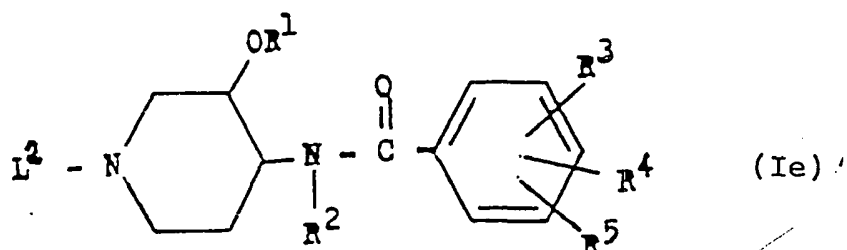
reakciou so zlúčeninou všeobecného vzorca VIII

L^1-W

/VIII/

kde L^1 má vyššie uvedený význam a W znamená reaktívnu odštiepateľnú skupinu, napríklad chlór, bróm, jód alebo sulfoxyskupinu, ako je metylsulfoxyskupina alebo 4-metylfenylsulfoxyskupina,

poprípade v prítomnosti redukčného činidla a/alebo sa zlúčenina všeobecného vzorca Ic premení na zlúčeninu všeobecného vzorca Ie



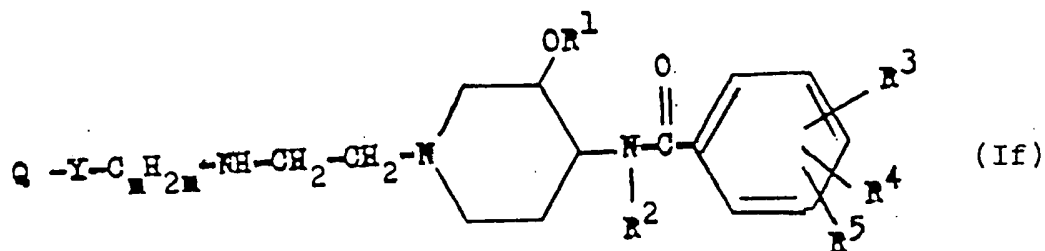
kde L^2 má ten istý význam ako L s výnimkou vodíka a alkoxykarbonylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka a R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 majú vyššie uvedený význam,

reakciou so zlúčeninou všeobecného vzorca IX

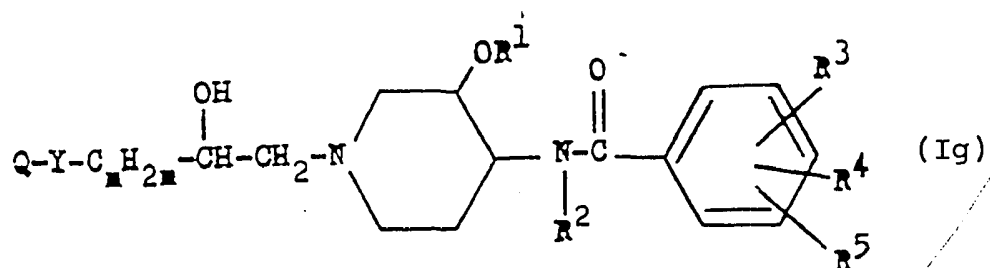


kde $L^{2'}$ má význam zodpovedajúci symbolu L^2 , poprípade za prítomnosti redukčného činidla,

alebo sa zlúčenina všeobecného vzorca Ic premení na zlúčeninu všeobecného vzorca If



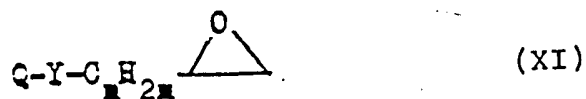
alebo na zlúčeninu všeobecného vzorca Ig



kde Q, Y, m, R¹, R², R³, R⁴ a R⁵ majú vyššie uvedený význam,
reakciou so zlúčeninou všeobecného vzorca XI

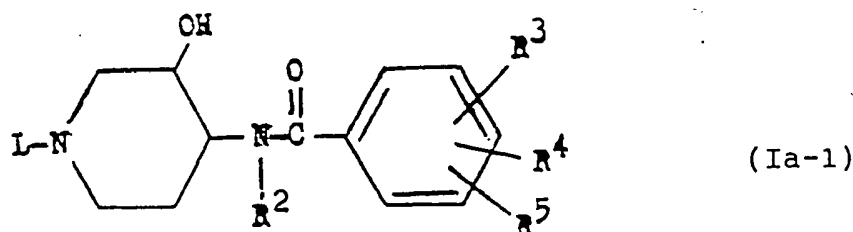


poprípade so zlúčeninou všeobecného vzorca XI



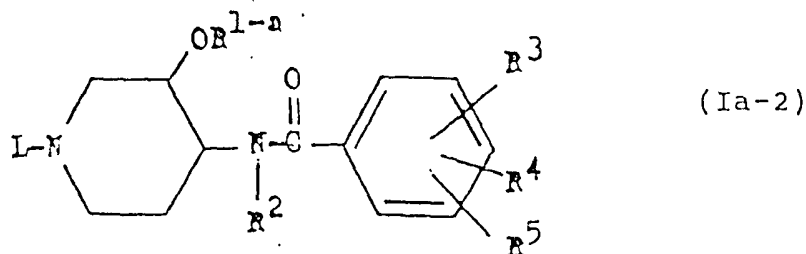
kde Q, Y a m majú vyššie uvedený význam,

a/alebo keď R¹ znamená vodík, sa zlúčenina všeobecného vzorca Ia-1



kde L, R², R³, R⁴ a R⁵ majú vyššie uvedený význam,

prení na zlúčeninu všeobecného vzorca Ia-2



kde R^{1-a} má ten istý význam ako R^1 s výnimkou vodíka a R^2 , R^3 , R^4 a R^5 majú vyššie uvedený význam,

reakciou s alkylačným činidlom všeobecného vzorca VI



kde R^{1-a} a W majú vyššie uvedený význam,

poprípade sa vzniknutá zlúčenina všeobecného vzorca I premení na terapeuticky účinnú netoxickú adičnú soľ s kyselinou reakciou s vhodnou kyselinou, alebo sa adičná soľ zlúčeniny všeobecného vzorca I s kyselinou premení na voľnú bázu reakciou so zásadou a/alebo sa pripraví stereochemicky izomérne formy zlúčeniny všeobecného vzorca I, napríklad za použitia selektívnej kryštalizácie alebo chromatografie, ktoré sa aplikujú na výslednú zlúčeninu alebo jej prekursor.

5. Spôsob podľa nároku 4 na výrobu derivátov N-/4-piperidiny/benzamidu všeobecného vzorca I podľa nároku 2, kde

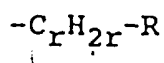
R^1 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v priamom alebo rozvetvenom reťazci alebo fenylalkylový zvyšok s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, ktorého fenylová časť je poprípade substituovaná 1 až 3 substituentami, zvolenými zo súboru, zahrňujúceho halogén, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v priamom alebo rozvetvenom reťazci, alkoxylovú

skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v priamom alebo rozvetvenom reťazci, sulfamoylskupinu, acylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, nitroskupinu, trifluórmetylovú skupinu a aminoskupinu,

R^2 znamená atóm vodíka alebo alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka s priamym alebo rozvetveným reťazcom,

každý zo symbolov R^3 , R^4 a R^5 znamená nezávisle od druhých symbolov vodík, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v priamom alebo rozvetvenom reťazci, alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v priamom alebo rozvetvenom reťazci, halogén, hydroxylovú skupinu, kyanoskupinu, nitroskupinu, aminoskupinu, mono- a dialkylaminoskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej z alkylových častí, karbamoylovú skupinu, acyloxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alebo sulfamoylovú skupinu, a

L znamená vodík, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, 4,4-difenylycyklohex-1-yllovú skupinu, ktorej fenylová časť je poprípade substituovaná 1 až 3 substituentami zo skupiny, zahŕňajúcej halogén, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v priamom alebo rozvetvenom reťazci, alkoxyskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v priamom alebo rozvetvenom reťazci, sulfamoylovú skupinu, acylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, nitroskupinu, trifluórmetylovú skupinu a aminoskupinu, ďalej zvyšok všeobecného vzorca a/



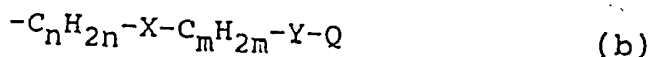
(a)

kde

r znamená celé číslo od 1 do 6 vrátane a

R znamená cykloalkylový zvyšok s 3 až 6 atómami uhlíka, naftylový zvyšok, tienylový zvyšok, pyridinylový zvyšok, pyrazinylový zvyšok, 1H-indolylový zvyšok, 1H-benzimidazololylový zvyšok, 2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazololylový zvyšok, poprípade substituovaný 1 alebo 2 atómami halogénu, benzodioxolylový zvyšok, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxinylový zvyšok, imidazo[1,2-a]pyridinylový zvyšok, poprípade substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, 1,4-dihydro-2,4-dioxochinazolinolylový zvyšok, izoxazololylový zvyšok, poprípade substituovaný fenylovou skupinou, ktorá je poprípade substituovaná 1 až 3 substituentami zo skupiny, zahŕňajúcej halogén, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, sulfamoylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, nitroskupinu, trifluórmetylovú skupinu a aminoskupinu, ďalej /1H-imidazolyl/fenylový zvyšok a furanylový zvyšok, poprípade substituovaný alkoxykarbo-nylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, alebo

L znamená zvyšok vzorca b/



kde

n znamená celé číslo od 1 do 4 vrátane,

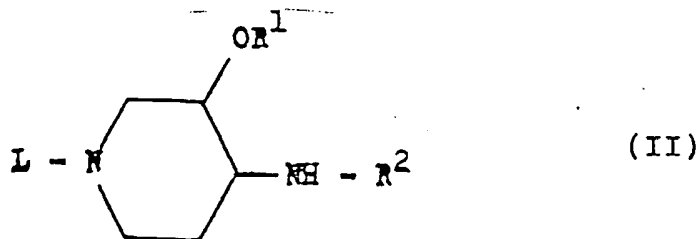
X znamená priamu väzbu, skupinu -CH/OH/- alebo -NH-,

m znamená 0 alebo celé číslo od 1 do 4 vrátane,

Y znamená priamu väzbu, skupinu -O-, -CO-, -S-, -SO₂-, -NHCO-, -CONH-, -CH=CH-, -C/OR⁶//R⁷/- alebo -CR⁸/Q/-, kde

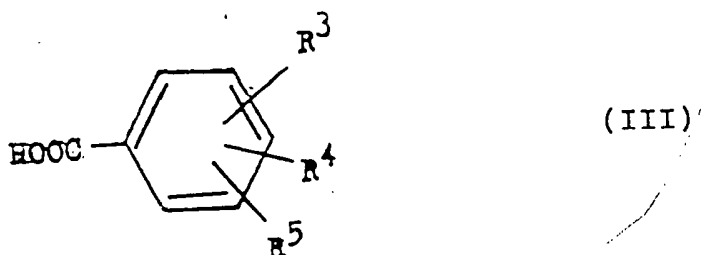
- R^6 znamená atóm vodíka alebo alkylskupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v priamom alebo rozvetvenom reťazci,
- R^7 znamená atóm vodíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v priamom alebo rozvetvenom reťazci,
- R^8 znamená vodík, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, kyanoskupinu, karbamoylskupinu alebo mono- alebo dialkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti,
- Q znamená vodík alebo fenylový zvyšok, poprípade substituovaný 1 až 3 substituentami zo skupiny, zahŕňajúcej halogén, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy- skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, sulfamoylovú skupinu, acylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, nitroskupinu, trifluórmetylovú skupinu a aminoskupinu,

a ich farmaceuticky vhodných adičných solí s kyselinami a ich stereochemicky izomérnych foriem, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa piperidín všeobecného vzorca II



kde L, R^1 a R^2 majú vyššie uvedený význam,

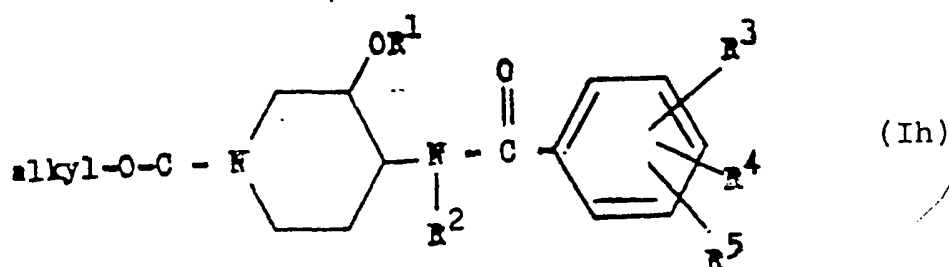
nechá reagovať s karboxylovou kyselinou všeobecného vzorca III



kde R^3 , R^4 a R^5 majú vyššie uvedený význam,

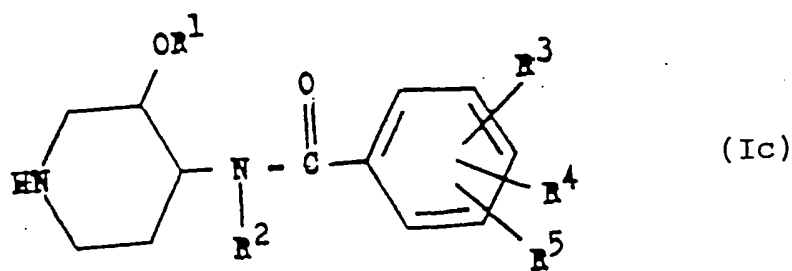
alebo s halogenidom alebo anhydridom tejto kyseliny,

a poprípade, keď L znamená alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka a alkoxylovej časti, sa vzniknutá zlúčenina všeobecného vzorca Ih



kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 majú vyššie uvedený význam,

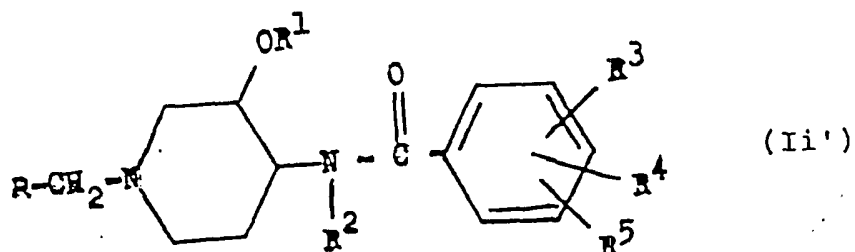
premení hydrolýzou v alkalickom prostredí na zlúčeninu všeobecného vzorca Ic



kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 majú vyššie uvedený význam,

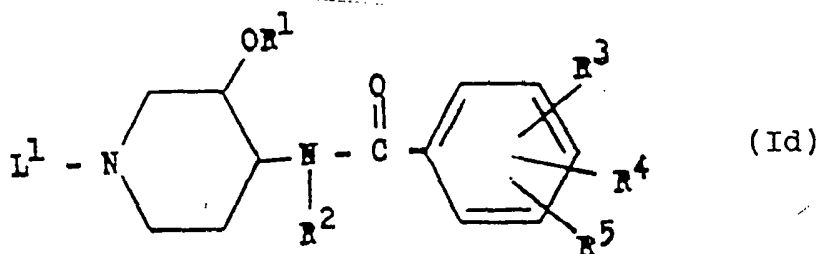
alebo keď L znamená zvyšok $-CH_2-R$, kde R má vyššie uvedený význam s tým rozdielom, že nepredstavuje cykloalkylový

zvyšok s 3 až 6 atómami uhlíka, sa zlúčenina všeobecného vzorca II'



kde R má význam uvedený v predchádzajúcom odstavci a R¹, R², R³, R⁴ a R⁵ majú vyššie uvedený význam, premení hydrogenolýzou na zlúčeninu všeobecného vzorca Ic

a/alebo sa zlúčenina všeobecného vzorca Ic premení na zlúčeninu všeobecného vzorca Id



kde L¹ má ten istý význam ako L s výnimkou vodíka a R¹, R², R³, R⁴ a R⁵ majú vyššie uvedený význam,

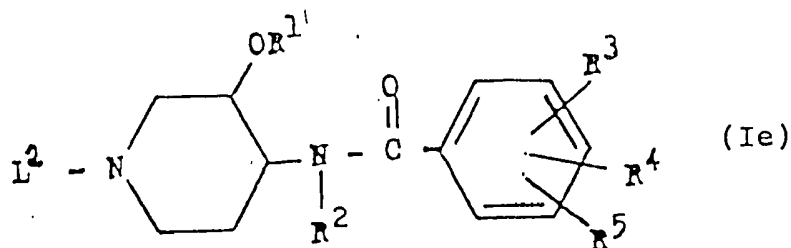
reakciou so zlúčeninou všeobecného vzorca VIII



/VIII/

kde L¹ má vyššie uvedený význam a W znamená reaktívnu odštiepiteľnú skupinu, napríklad chlór, bróm, jód alebo sulfoxyskupinu, ako je metylsulfoxyskupina alebo 4-metylfenylsulfoxyskupina,

poprípade v prítomnosti redukčného činidla a/alebo sa zlúčenina všeobecného vzorca Ic premení na zlúčeninu všeobecného vzorca Ie



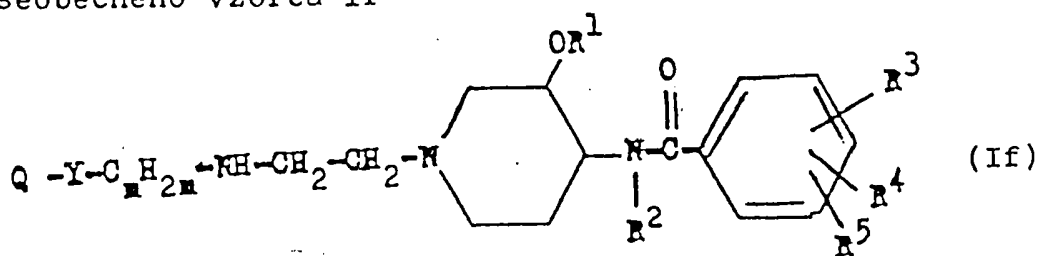
kde L^2 má ten istý význam ako L s výnimkou vodíka a alkoxykarbonylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka a R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 majú vyššie uvedený význam,

reakciou so zlúčeninou všeobecného vzorca IX

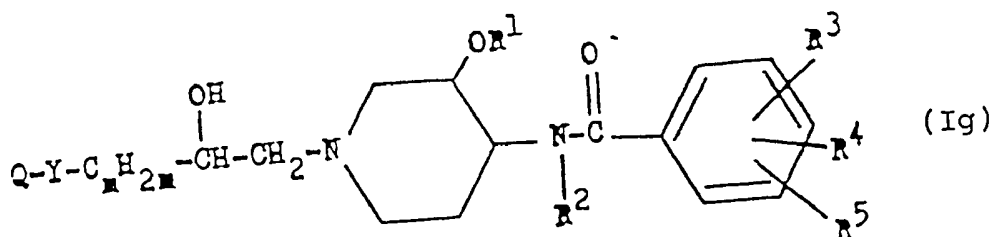


kde $L^{2'}$ má význam skupiny L^2 zbavenej v terminálnej polohe atóma vodíka, poprípade za prítomnosti redukčného činidla,

alebo sa zlúčenina všeobecného vzorca Ic premení na zlúčeninu všeobecného vzorca If



alebo na zlúčeninu všeobecného vzorca Ig



kde Q , Y , m , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 majú vyššie uvedený význam,

reakciou so zlúčeninou všeobecného vzorca X

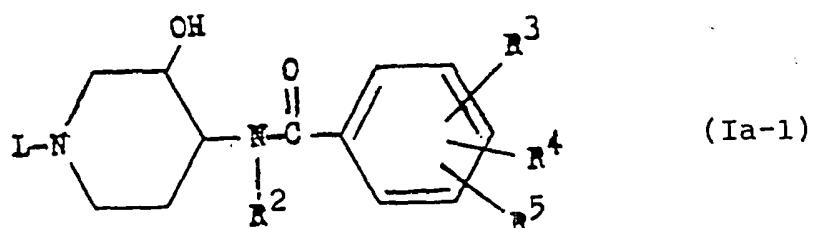


poprípade so zlúčeninou všeobecného vzorca XI



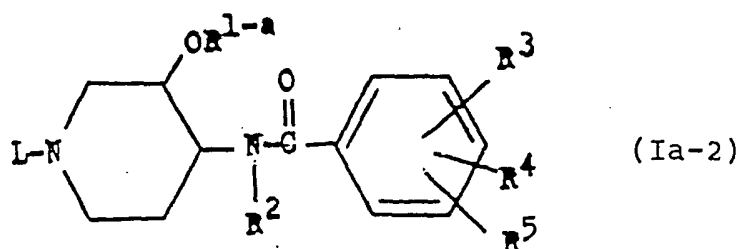
kde Q, Y a m majú vyššie uvedený význam

a/alebo keď R^1 znamená vodík, sa zlúčenina všeobecného vzorca Ia-1



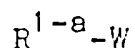
kde L, R^2 , R^3 , R^4 a R^5 majú vyššie uvedený význam,

premení na zlúčeninu všeobecného vzorca Ia-2



kde R^{1-a} má ten istý význam ako R^1 s výnimkou vodíka a R^2 , R^3 , R^4 a R^5 majú vyššie uvedený význam,

reakciou s alkylačným činidlom všeobecného vzorca VI



/VI/

kde R^1-a a W majú vyššie uvedený význam,

poprípade sa vzniknutá zlúčenina všeobecného vzorca I premení na terapeuticky účinnú netoxickú adičnú soľ s kyselinou reakciou s vhodnou kyselinou, alebo sa adičná soľ zlúčeniny všeobecného vzorca I s kyselinou premení na voľnú bázu reakciou so zásadou a/alebo sa pripraví stereochemicky izomérne formy zlúčeniny všeobecného vzorca I, napríklad za použitia selektívnej kryštalizácie alebo chromatografie, ktoré sa aplikujú na výslednú zlúčeninu alebo jej prekursor.

6. Spôsob podľa nároku 4 na výrobu derivátov N-/4-pi-peridiny/ benzamidu všeobecného vzorca I podľa nároku 3, kde

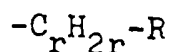
R^1 znamená atóm vodíka, alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo fenylmetylovú skupinu, acylovú skupinu s 2 až 5 atómami uhlíka alebo dialkylaminoalkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v každej z oboch prvéch alkylskupín a 1 až 6 atómami uhlíka v druhej alkylovej skupine,

R^2 znamená atóm vodíka alebo alkylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka,

každý zo symbolov R^3 , R^4 a R^5 znamená nezávisle od druhých symbolov vodík, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, halogén, hydroxylovú skupinu, kyanoskupinu, aminoskupinu, karbamoylovú skupinu, acylaminoskupinu s 2 až 5 atómami uhlíka, acylovú skupinu s 2 až 6 atómami uhlíka, nit-

roskupinu, alkyaminoskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, acyloxyskupinu s 2 až 5 atómami uhlíka, sulfamoylovú skupinu, alkylsulfinylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, alkylsulfonylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka alebo alkyltioskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka, a

- L znamená vodík, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, di/ar¹/cykloalkylovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, /ar¹O/cykloalkylovú skupinu s 5 až 7 atómami uhlíka v cykloalkylovej časti, 2,3-dihydro-1H-indenylový zvyšok, zvyšok všeobecného vzorca a/



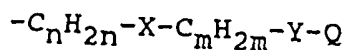
/a/

kde

- r znamená celé číslo od 1 do 6 vrátane a

- R znamená vodík, cykloalkylový zvyšok s 3 až 5 atómami uhlíka, zvyšok ar², alebo

- L znamená zvyšok vzorca b/



(b)

kde

- n znamená celé číslo od 1 do 4 vrátane,

- X znamená priamu väzbu, skupinu -CH/OH/- alebo -NH-,

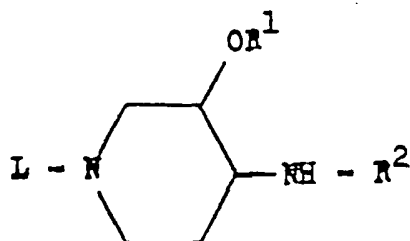
- m znamená 0 alebo celé číslo od 1 do 4 vrátane,

- Y znamená priamu väzbu, skupinu -O-, -CO-, -S-,
-SO₂-, -NHCO-, -CONH-, -CH=CH-, -C(OR⁶)(R⁷)-,
-CR⁸(Q)- alebo -NR⁹-, kde
- R⁶ znamená atóm vodíka alebo alkylskupinu s 1 až 4 atómami uhlíka v priamom alebo rozvetvenom reťazci,
- R⁷ znamená atóm vodíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 6 atómami uhlíka, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka alebo alkoxy- skupinu s 1 až 4 atómami uhlíka,
- R⁸ znamená vodík, zvyšok ar¹, alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 5 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, kyanoskupinu, karbamoylskupinu alebo mono- alebo dialkylaminokarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v každej alkylovej časti,
- R⁹ znamená vodík, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, zvyšok ar¹, /ar¹/alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, /ar¹/karbonylovú skupinu alebo /ar¹/sulfonylovú skupinu a
- Q znamená vodík, alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka, cykloalkylovú skupinu s 3 až 7 atómami uhlíka, zvyšok ar¹, /ar¹/alkylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkylovej časti, di/ar¹/metylovú skupinu alebo tri-/ar¹/metylovú skupinu|
- pričom
- ar¹ znamená zvyšok, zvolený zo skupiny, zahŕňajúcej fenylový zvyšok, poprípade substituovaný až 3 substituentami nezávisle zvolenými zo skupiny, pozostávajúcej z halogénu, hydroxylovej skupiny, alkylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka, alkoxy skupiny s 1 až 4 atómami uhlíka, sulfamoylovej skupiny, acylovej skupiny s 2 až 5 ató-

mami uhlíka, nitroskupiny, trifluórmetylovej skupiny, aminoskupiny, karbamoylovej skupiny a fenyلكarbohylovej skupiny, ktorej fenylová časť je poprípade substituovaná až 3 atómami halogénu, a tienylový zvyšok je poprípade substituovaný halogénom alebo alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, a

ar^2 znamená zvyšok, zvolený zo skupiny, zahrňajúcej naftylový zvyšok, tienylový zvyšok, pyridinylový zvyšok, pyrazinylový zvyšok, 1H-indolylový zvyšok, 1H-benzimidazolylový zvyšok, 2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazolylový zvyšok, poprípade substituovaný jedným alebo dvoma atómami halogénu, 4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzimidazolylový zvyšok, benzodioxolylový zvyšok, 2,3-dihydro-1,4-benzodioxinylový zvyšok, imidazolylový zvyšok, poprípade substituovaný alkylovou skupinou s 1 až 6 atómami uhlíka, imidazo [1,2-a] pyridinylový zvyšok, poprípade substituovaný arylovou skupinou, /1H-imidazolyl/-fenylový zvyšok, furanylový zvyšok, poprípade substituovaný alkoxykarbonylovou skupinou s 2 až 5 atómami uhlíka, 2,2-di/ ar^1 /-1,3-dioxolanylový zvyšok a 1-/ ar^1 /-1,3-dihydro-1-izobenzofuranylový zvyšok

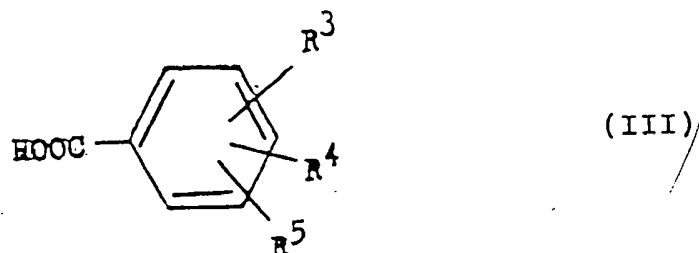
a ich farmaceuticky vhodných adičných solí s kyselinami a ich stereochemicky izomérnych foriem, v y z n a č u j ú c i s a t ý m , že sa piperidín všeobecného vzorca II



(II)

kde L, R^1 a R^2 majú vyššie uvedený význam,

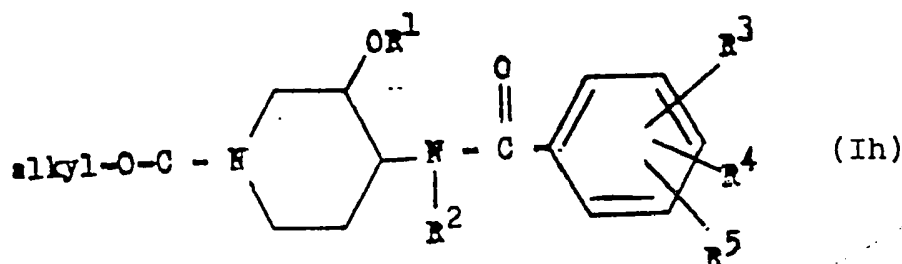
nechá reagovať s karboxylovou kyselinou všeobecného vzorca III



kde R^3 , R^4 a R^5 majú vyššie uvedený význam,

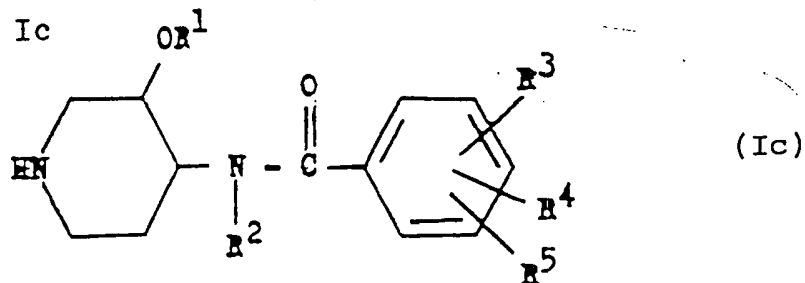
alebo halogenidom alebo anhydridom tejto kyseliny,

a poprípade, keď L znamená alkoxykarbonylovú skupinu s 1 až 6 atómami uhlíka v alkoxylovej časti, sa vzniknutá zlúčenina všeobecného vzorca Ih



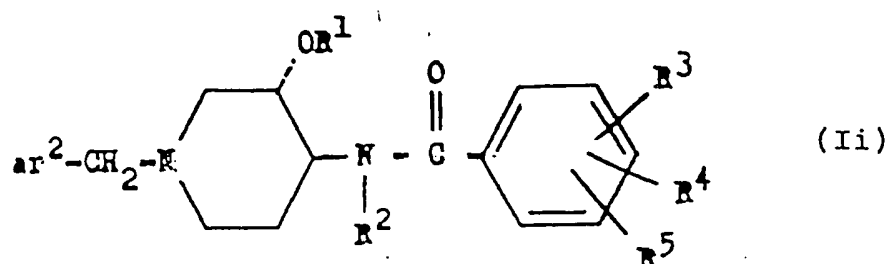
kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 majú vyššie uvedený význam,

premení hydrolýzou v alkalickom prostredí na zlúčeninu všeobecného vzorca Ic



kde R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 majú vyššie uvedený význam,

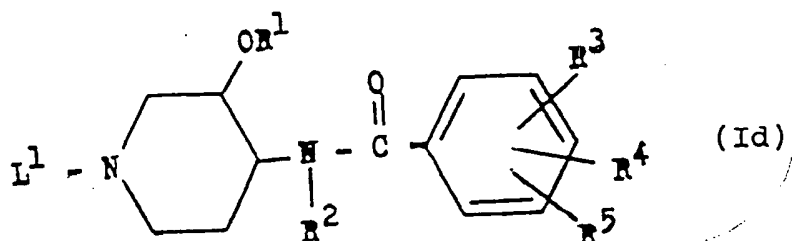
alebo keď L znamená zvyšok ar^2-CH_2- , sa zlúčenina všeobecného vzorca Ii



kde ar^2 , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 majú vyššie uvedený význam,

premení hydrogenolýzou na zlúčeninu všeobecného vzorca Ic,

a/alebo sa zlúčenina všeobecného vzorca Ic premení na zlúčeninu všeobecného vzorca Id



kde L^1 má ten istý význam ako L s výnimkou vodíka a R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 majú vyššie uvedený význam,

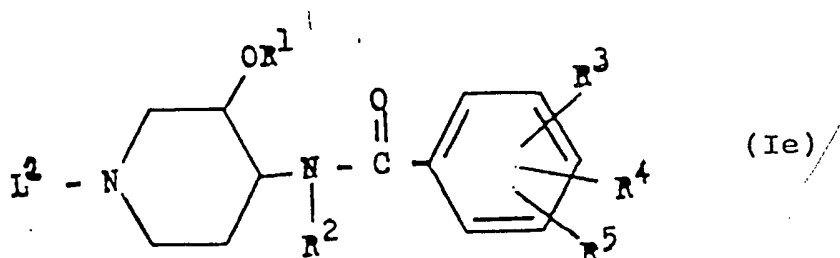
reakciou so zlúčeninou všeobecného vzorca VIII



/VIII/

kde L^1 má vyššie uvedený význam a W znamená reaktívnu odštiepiteľnú skupinu, napríklad chlór, bróm, jód alebo sulfoxyskupinu, ako je metylsulfoxyskupina alebo 4-metylfenylsulfoxyskupina,

poprípade v prítomnosti redukčného činidla a/alebo sa zlúčenina všeobecného vzorca Ic premení na zlúčeninu všeobecného vzorca Ie



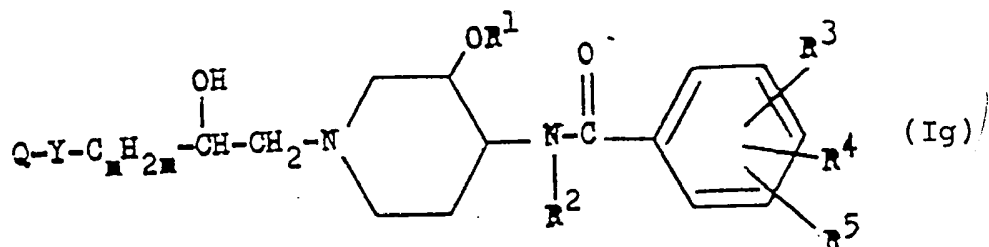
kde L^2 má ten istý význam ako L s výnimkou vodíka a alkoxykarbonylovej skupiny s 1 až 6 atómami uhlíka a R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 majú vyššie uvedený význam,

reakciou so zlúčeninou všeobecného vzorca IX

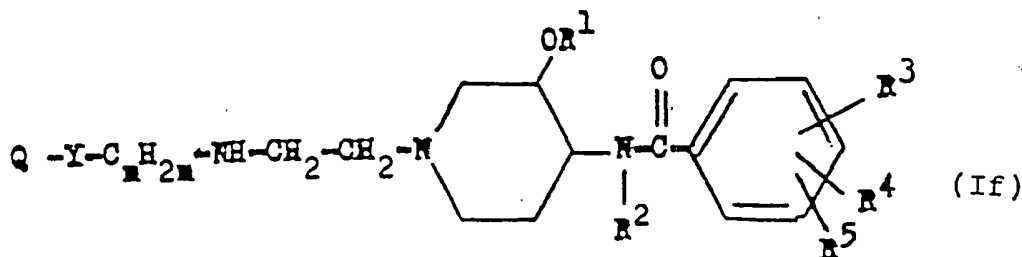


kde $L^{2'}$ má význam zodpovedajúci symbolu L^2 , poprípade za prítomnosti redukčného činidla,

alebo sa zlúčenina všeobecného vzorca Ic premení na zlúčeninu všeobecného vzorca If



alebo na zlúčeninu všeobecného vzorca If

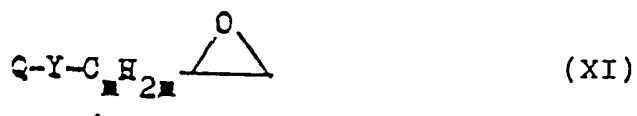


kde Q , Y , m , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 a R^5 majú vyššie uvedený význam,

reakciou so zlúčeninou všeobecného vzorca X

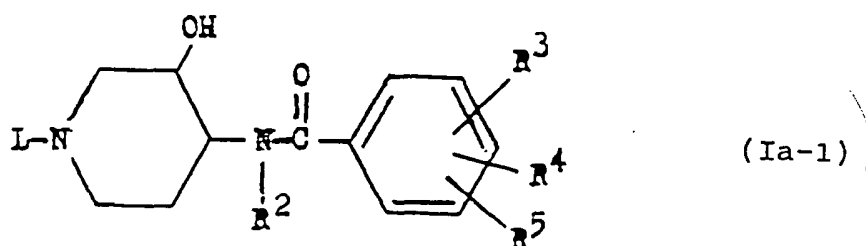


poprípade so zlúčeninou všeobecného vzorca XI.



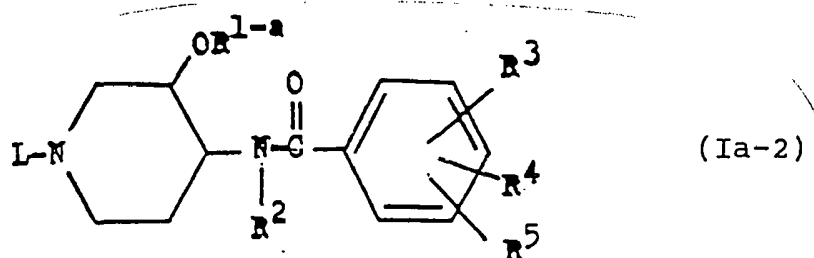
kde Q, Y a m majú vyššie uvedený význam,

a/alebo keď R^1 znamená vodík, sa zlúčenina všeobecného vzorca Ia-1



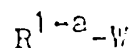
kde L, R^2 , R^3 , R^4 a R^5 majú vyššie uvedený význam,

premení na zlúčeninu všeobecného vzorca Ia-2



kde R^{1-a} má ten istý význam ako R^1 s výnimkou vodíka a R^2 , R^3 , R^4 a R^5 majú vyššie uvedený význam,

reakciou s alkylačným činidlom všeobecného vzorca VI



/VI/

kde R^{1-a} a W majú vyššie uvedený význam,

poprípade sa vzniknutá zlúčenina všeobecného vzorca I premení na terapeuticky účinnú netoxickú adičnú soľ s kyselinou reakciou s vhodnou kyselinou, alebo sa adičná soľ zlúčeniny všeobecného vzorca I s kyselinou premení na voľnú bázu reakciou so zásadou a/alebo sa pripraví stereochemicky izomérne formy zlúčeniny všeobecného vzorca I, napríklad za použitia selektívnej kryštalizácie alebo chromatografie, ktoré sa aplikujú na výslednú zlúčeninu alebo jej prekursor.