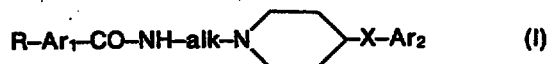


Beschreibung

Die Erfindung betrifft pharmazeutische Präparate, enthaltend N-(Piperidiny-alkyl)-carboxamide und deren Salze, Verfahren zu ihrer Herstellung, die Verwendung dieser Verbindungen, neue N-(Piperidiny-alkyl)-carboxamide sowie Verfahren zu ihrer Herstellung.

Die Erfindung betrifft insbesondere pharmazeutische Präparate, enthaltend N-(Piperidiny-alkyl)-carboxamide der allgemeinen Formel I



worin

R Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkenyloxy oder Halogen bedeutet, Ar₁ für jeweils unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach zusätzlich durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkadienyl, Halogenniederalkyl, Hydroxy, Niederalkanoyloxy, Halogen, Niederalkoxy, Niederalkenyloxy, Halogenniederalkoxy, Niederalkanoyl, Nitro, Cyano, Carbamoyl, N-Niederalkyl-carbamoyl, N,N-Diniederalkyl-carbamoyl, Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Amino, N-Niederalkyl-amino, N,N-Diniederalkyl-amino, Sulfamoyl, N-Niederalkylsulfamoyl, N,N-Diniederalkyl-sulfamoyl, Niederalkylthio, Halogenniederalkylthio, Niederalkansulfinyl, Halogenniederalkansulfinyl, Niederalkansulfonyl und/oder Halogenniederalkansulfonyl substituiertes Phenylen bzw. über ein C-Atom gebundenes, monocyclisches Azaarylen mit bis und mit 3 Stickstoffatomen steht, alk die beiden N-Atome durch 2 bis 3 C-Atome trennendes Alkylen mit 2 bis und mit 7 C-Atomen darstellt, X für Carbonyl, Diniederalkoxymethylen, Niederalkylendiooxymethylen, Hydroxymethylen, Niederalkanoyloxymethylen oder Methylen steht, und Ar₂ einen jeweils unsubstituierten oder ein- oder mehrfach durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkadienyl, Halogenniederalkyl, Hydroxy, Niederalkanoyloxy, Halogen, Niederalkoxy, Niederalkenyloxy, Halogenniederalkoxy, Niederalkanoyl, Nitro, Cyano, Carbamoyl, N-Niederalkyl-carbamoyl, N,N-Diniederalkyl-carbamoyl, Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Amino, N-Niederalkyl-amino, N,N-Diniederalkyl-amino, Sulfamoyl, N-Niederalkylsulfamoyl, N,N-Diniederalkyl-sulfamoyl, Niederalkylthio, Halogenniederalkylthio, Niederalkansulfinyl, Halogenniederalkansulfinyl, Niederalkansulfonyl und/oder Halogenniederalkansulfonyl substituierten Phenylrest bzw. jeweils monocyclischen Monooxa-, Monoaza- oder Monothiaarylrest darstellt, und ihre Salze,

Verbindungen der Formel I und ihre Salze zur Anwendung bei der prophylaktischen oder therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers,

neue Verbindungen der Formel I und ihre Salze worin R, Ar₁, alk, X und Ar₂ die angegebenen

Bedeutungen haben, mit der Massgabe, dass die Gruppierung R-Ar₁- von dem Rest der Formel Ia



verschieden ist, worin R₁ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Niederalkyl, Trifluormethyl, Halogen, Niederalkoxy, Nitro und Cyano und mindestens einer der Reste R₁ Halogen oder Niederalkoxy bedeutet, n für eine ganze Zahl von 1 bis 3 steht und Z Nitro, Amino oder Niederalkyl-amino darstellt, wenn alk und X die angegebenen Bedeutungen haben und Ar₂ unsubstituiertes Phenyl, Thienyl bzw. Pyridyl oder substituiertes Phenyl mit einem, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Niederalkyl, Niederalkoxy, Trifluormethyl und Amino bedeutet, wobei unter mit «Nieder» bezeichneten Resten solche zu verstehen sind, die bis und mit 7 C-Atome aufweisen, sowie Verfahren zu ihrer Herstellung.

Die Gruppe der ausgenommenen Verbindungen sind in EP-A-13 612 als Auszugsprodukte beschrieben.

Ein monocyclischer Arylenrest Ar₁ ist in erster Linie unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach zusätzlich zu dem Rest R und der CO-Gruppe substituiertes Phenylen, insbesondere 1,2-Phenylen, ferner 1,3- oder 1,4-Phenylen.

Ein über ein C-Atom gebundenes, monocyclisches Azaarylen mit bis und mit 3 Stickstoffatomen ist in erster Linie unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach zusätzlich substituiertes Pyridylen, insbesondere solches, worin die Carbamoylgruppe in Position 3 und der Rest R in Position 2 des Pyridylenrings gebunden ist, wie 2,3-Pyridylen, ferner 3,2-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Pyridylen. Im Phenylen- bzw. Pyridylenring ist bevorzugt die Carbamoylgruppe an ein dem Rest R benachbartes C-Atom gebunden.

Eine die beiden N-Atome durch 2 bis 3 C-Atome trennendes Alkylen mit 2 bis und mit 7 weist insbesondere 2 oder 3 C-Atome auf.

Ein monocyclischer Monooxa-, Monoaza- oder Monothiaarylrest Ar₂ bedeutet in erster Linie unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach substituiertes Furyl, Pyridyl bzw. Thienyl.

Als Substituenten von Aryl- bzw. Heteroarylresten Ar₂ kommen beispielsweise die für Ar₁ genannten, in erster Linie Halogen, ferner Niederalkoxy, in Frage.

Die vor- und nachstehend verwendeten Allgemeindefinitionen haben, sofern nicht abweichend definiert, in erster Linie die folgenden Bedeutungen.

Der Ausdruck «nieder» bedeutet, dass entsprechend bezeichnete organische Gruppen oder Verbindungen bis und mit 7, vor allem bis und mit 4 Kohlenstoffatome, enthalten.

Halogen ist insbesondere Halogen mit Atomnummer bis und mit 35, wie Fluor, Chlor oder Brom, und umfasst ferner Iod.



Niederalkoxy ist z.B. Methoxy, Ethoxy, n-Propyloxy, Isopropyloxy, n-Butyloxy, Isobutyloxy, sek.-Butyloxy, tert.-Butyloxy und umfasst ferner entsprechende Pentyloxy-, Hexyloxy- und Heptyloxyreste.

Niederalkenyloxy ist z.B. Allyloxy oder But-2- oder But-3-enyloxy.

Niederalkyl ist z.B. Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl und umfasst ferner entsprechende Pentyl-, Hexyl- und Heptylreste.

Niederalkenyl ist z.B. 2-Propenyl oder 1-, 2- oder 3-Butenyl und Niederalkadienyl z.B. Butadien-1,3-yl.

Halogenniederalkyl ist z.B. Trifluormethyl, 1,1,2-Trifluor-2-chlorethyl oder Chlormethyl.

Niederalkanoyloxy ist z.B. Acetyloxy, Propionyloxy, Butyryloxy, Isobutyryloxy oder Pivaloyloxy.

Halogenniederalkoxy ist z.B. Difluormethoxy oder 1,1,2-Trifluor-2-chlor-ethoxy.

Niederalkanoyl ist z.B. Formyl, Acetyl, Propionyl, Butyryl, Isobutyryl oder Pivaloyl.

Niederalkoxycarbonyl ist z.B. Methoxy-, Ethoxy-, Propyloxy- oder Pivalyloxy-carbonyl.

N-Niederalkyl-carbamoyl ist z.B. N-Methyl-, N-Ethyl-, N-(n-Propyl)- oder N-Isopropyl-carbamoyl, während N,N-Diniederalkyl-carbamoyl z.B. N,N-Dimethyl- oder N,N-Diethyl-carbamoyl bedeutet.

N-Niederalkyl-amino ist z.B. N-Methyl-, N-Ethyl-, N-(n-Propyl)- und N-Isopropyl-amino, während N,N-Diniederalkyl-amino z.B. N,N-Dimethyl- oder N,N-Diethyl-amino darstellt.

N-Niederalkyl-sulfamoyl ist z.B. N-Methyl- oder N-Ethylsulfamoyl und N,N-Diniederalkyl-sulfamoyl z.B. N,N-Dimethyl- oder N,N-Diethylsulfamoyl.

Niederalkylthio ist z.B. Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Isobutyl-, sek.-Butyl- oder tert.-Butylthio.

Halogenniederalkylthio ist z.B. Chlormethyl-, Trifluormethyl- oder 1,1,2-Trifluor-2-chlor-ethylthio.

Niederalkansulfinyl bzw. -sulfonyl ist z.B. Methan-, Ethan-, n-Propan- oder Isopropan-sulfinyl bzw. -sulfonyl.

Halogenniederalkansulfinyl bzw. -sulfonyl ist z.B. Chlormethan-, Trifluormethan- oder 1,1,2-Trifluor-2-chlor-ethan-sulfinyl bzw. -sulfonyl.

2- bis 3-gliedriges Alkylen mit 2 bis 7, vor allem 2 bis 3, C-Atomen ist z.B. Ethylen oder 1,3-Propylen, ferner 1,2-Propylen, sowie 2-Methyl-1,2-propylen.

Niederalkylendioxy ist z.B. Ethylendioxy oder 1,3-Propylendioxy. Thienyl ist z.B. 2-Thienyl, ferner 3-Thienyl und Furyl z.B. 2-Furyl, ferner 3-Furyl, während Pyridyl z.B. 2- oder 3-Pyridyl, ferner 4-Pyridyl bedeutet.

Salze von Verbindungen der Formel (I) sind vorzugsweise pharmazeutisch verwendbare Salze. Verbindungen der Formel (I) können infolge ihrer basischen Gruppe(n) z.B. Säureadditionssalze bilden. Diese werden beispielsweise mit starken anorganischen Säuren, wie Mineralsäuren, z.B. Schwefelsäure, Phosphorsäuren oder Halogenwasserstoffsäuren, oder mit starken orga-

nischen Säuren, wie Niederalkancarbonsäuren, z.B. Essigsäure, gegebenenfalls ungesättigten Dicarbonsäuren, z.B. Oxal-, Malon-, Malein- oder Fumarsäure, Hydroxycarbonsäuren, z.B. Weinsäure oder Citronensäure, oder Arylcarbonsäuren, z.B. Benzoesäure, gebildet. Ebenso sind für die Bildung von Säureadditionssalzen beispielsweise Sulfonsäuren, wie Niederalkansulfonsäuren, z.B. Methansulfonsäure, oder gegebenenfalls substituierte Benzolsulfonsäuren, z.B. p-Toluolsulfonsäure, geeignet. Umfasst sind ferner für pharmazeutische Verwendungen ungeeignete Salze, da diese beispielsweise für die Isolierung bzw. Reinigung von entsprechenden freien Verbindungen der Formel (I) sowie derer pharmazeutisch verwendbarer Salze verwendet werden können.

Die erfindungsgemässen Verbindungen können als Strukturisomere vorliegen. Weisen z.B. Verbindungen der Formel (I) chirale C-Atome auf, z.B. sofern X der Formel (I) für freies oder mit einer organischen Carbonsäure verestertes Hydroxymethylen steht, können sie z.B. als reine Enantiomere oder Enantiomergemische, wie Racemate, und, sofern noch mindestens ein weiteres chirales Zentrum vorhanden ist, als Diastereomere oder Diastereomergemische vorliegen.

Die Verbindungen der Formel (I) und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze können beispielsweise als Arzneimittel, z.B. als Antipsychotika, oder in einem Verfahren zur prophylaktischen oder therapeutischen Behandlung des menschlichen, ferner des tierischen, Körpers verwendet werden. So weisen die Verbindungen der Formel (I) insbesondere wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf. Sie besitzen vor allem eine ausgeprägte antipsychotische Wirkung. Beispielsweise antagonisieren die Verbindungen der Formel (I), wie Untersuchungen analog B. Costall et al., Brain Research 123, 89-111 (1977) zeigen, ab einer Dosis von etwa 1 mg/kg bei intraperitonealer Verabreichung die durch Amphetamin bedingte Stereotypie der Ratte.

Wie Untersuchungen an der Ratte in Anlehnung an die Testordnung von P.C. Waldmeier, Experimentia 36, 1092-4 (1980), im Dosisbereich von etwa 0,1 bis etwa 100 mg/kg bei intraperitonealer Applikation der Wirksubstanzen zeigen, besitzen die Verbindungen der Formel (I) eine ausgeprägte antidopaminerge Aktivität. Diese wird durch die Bildungsrate von Metaboliten des Neurotransmitters Dopamin (DA) ermittelt, da die Steigerung des DA-Umsatzes als Mass für die Dopamin-Rezeptorblockade gilt.

Die DA-Rezeptorblockade durch Verbindungen der Formel (I) kann auch direkt durch die in-vivo-Hemmung der [³H] Spiperone-Bindung in der Hippocampus-Region der Ratte festgestellt werden. In dem Radiorezeptor-Assay gemäss S. Bischoff et al., European J. Pharmacol., 68, 305-315 (1980), wurde eine starke Dopamin-Rezeptorblockade-Wirkung in einem Dosisbereich von 0,01 bis 100 mg/kg nach intraperitonealer Verabreichung an der Ratte nachgewiesen.



Entsprechend können Verbindungen der Formel (I) und ihre Salze, z.B. infolge ihrer starken antidopaminergen Aktivität, beispielsweise als Antipsychotika, insbesondere mit Wirkung auf das hippocampale dopaminerge System, verwendet werden. Besonders vorteilhaft ist die Tatsache, dass bei Verwendung von Verbindungen der Formel (I) geringe oder keine extrapyramidale Nebenwirkungen zu beobachten sind.

Bei der Verwendung von Verbindungen der Formel I kann neben der therapeutischen bzw. prophylaktischen Anwendung auch die gewerbsmäßige Herrichtung der Wirksubstanz eingeschlossen sein.

Die unter den Disclaimer fallenden Verbindungen werden in der EP-A-13 612 als Ausgangsstoffe beschrieben. Es werden keine Angaben hinsichtlich etwaiger pharmakologischer Eigenschaften gemacht.

Die Erfindung betrifft insbesondere pharmazeutische Präparate, enthaltend Verbindungen der Formel (I), worin R Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkenyloxy oder Halogen bedeutet, Ar₁ für jeweils unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach zusätzlich durch

Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederkadienyl, Halogenniederalkyl, Hydroxy, Niederalkanoyloxy, Halogen, Niederalkoxy, Niederalkenyloxy, Halogenniederalkoxy, Niederalkanoyl, Nitro, Cyano, Carbamoyl, N-Niederalkyl-carbamoyl, N,N-Diniederalkyl-carbamoyl, Amino, N-Niederalkylamino, N,N-Diniederalkyl-amino, Sulfamoyl, N-Niederalkyl-sulfamoyl, N,N-Diniederalkylsulfamoyl, Niederalkylthio, Halogenniederalkylthio, Niederkansulfinyl, Halogenniederkansulfinyl, Niederkansulfonyl und/oder Halogenniederkansulfonyl substituiertes Phenylen bzw. Pyridylen steht, alk die beiden N-Atome durch 2 bis 3 C-Atome trennendes Alkyl mit 2 bis und mit 7 C-Atomen darstellt, X für Carbonyl, Diniederalkoxy-methylen, Niederalkylendioxy-methylen, Hydroxymethylen, Niederalkanoyloxy-methylen oder Methylen steht und Ar₂ einen jeweils unsubstituierten oder ein- oder mehrfach durch

Niederalkyl, Niederalkenyl, Halogenniederalkyl, Hydroxy, Niederalkanoyloxy, Halogen, Niederalkoxy, Niederalkenyloxy, Halogenniederalkoxy, Niederalkanoyl, Nitro, Cyano, Carbamoyl, N-Niederalkyl-carbamoyl, N,N-Diniederalkyl-carbamoyl, Amino, N-Niederalkyl-amino, N,N-Diniederalkyl-amino, Sulfamoyl, N-Niederalkyl-sulfamoyl, N,N-Diniederalkylsulfamoyl, Niederalkylthio, Halogenniederalkylthio, Niederkansulfinyl, Halogenniederkansulfinyl, Niederkansulfonyl und/oder Halogenniederkansulfonyl substituierten Phenyl-, Thienyl-, Furyl- bzw. Pyridylrest darstellt, und ihre Salze, die Verbindungen der Formel (I) und ihrer Salze zur Verwendung, neue Verbindungen der Formel (I) und ihre Salze, worin R, Ar₁, alk, X und Ar₂ die angegebenen Bedeutungen haben, mit der Massgabe, dass die Gruppierung R-Ar₁- von dem Rest der Formel (Ia) verschieden ist, worin R₁ ausgewählt ist aus der

Gruppe bestehend aus Niederalkyl, Trifluormethyl-, Halogen, Niederalkoxy, Nitro und Cyano oder mindestens einer der Reste R₁ Halogen oder Niederalkoxy bedeutet, n für eine ganze Zahl von 1 bis 3 steht, und Z Nitro, Amino oder Niederalkyl-amino darstellt, wenn alk und X die angegebenen Bedeutungen haben und Ar₂ unsubstituiertes Phenyl, Thienyl bzw. Pyridyl oder substituiertes Phenyl mit einem, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Niederalkyl, Trifluormethyl-, Halogen, Niederalkoxy und Amino bedeutet, sowie Verfahren zu ihrer Herstellung.

Die Erfindung betrifft insbesondere pharmazeutische Präparate, enthaltend Verbindungen der Formel (I), worin R Niederalkoxy, z.B. mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methoxy, bedeutet, Ar₁ für unsubstituiertes oder jeweils ein- oder mehrfach zusätzlich durch Niederalkyl, z.B. mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methyl, Halogenniederalkyl, z.B. mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Trifluormethyl, Halogen, z.B. mit Atomnummer bis und mit 35, wie Fluor, Chlor oder Brom, Niederalkoxy, z.B. mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methoxy, Cyano, Carbamoyl, Amino, N-Niederalkylamino, z.B. mit bis und mit 4 C-Atomen, wie N-Methylamino, N,N-Diniederalkylamino, z.B. jeweils mit bis und mit 4 C-Atomen im Niederalkylteil, wie N,N-Dimethylamino, Sulfamoyl, N,N-Diniederalkyl-sulfamoyl, z.B. mit bis und mit 4 C-Atomen jeweils im Alkylteil, wie N,N-Dimethylsulfamoyl, Halogenniederalkylthio, z.B. mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Trifluormethylthio, Niederkansulfonyl, z.B. mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methansulfonyl, und/oder Halogenniederkansulfonyl, z.B. mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Trifluormethansulfonyl, substituiertes Phenylen, z.B. 1,2-Phenylen, bzw. Pyridylen, z.B. 3,2-Pyridylen, steht, alk die beiden N-Atome durch 2 bis 3 C-Atome trennendes Alkyl mit 2 bis und mit 3 C-Atomen, wie Ethylen oder 1,3-Propylen, darstellt, X für Carbonyl, Hydroxymethylen oder Methylen steht, und Ar₂ durch Halogen, z.B. mit Atomnummer bis und mit 35, wie Fluor, substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes Thienyl darstellt, und ihre Salze, die Verwendung dieser Verbindungen der Formel (I) und ihrer Salze, neue Verbindungen der Formel (I) und ihre Salze, worin R, Ar₁, alk, X und Ar₂ die angegebenen Bedeutungen haben, mit der Massgabe, dass die Gruppierung R-Ar₁- von dem Rest der Formel (Ia) verschieden ist, worin R₁ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Niederalkyl, Trifluormethyl, Halogen, Niederalkoxy und Cyano oder mindestens einer der Reste R₁ Halogen oder Niederalkoxy bedeutet, n für eine ganze Zahl von 1 bis und mit 3 steht, und Z Amino oder Niederalkylamino darstellt, wenn alk und X die angegebenen Bedeutungen haben und Ar₂ unsubstituiertes Thienyl oder ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen substituiertes Phenyl bedeutet, sowie Verfahren zu ihrer Herstellung.

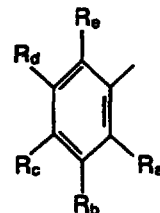
Die Erfindung betrifft insbesondere pharmazeutische Präparate, enthaltend Verbindungen der Formel (I), worin einerseits R Niederalkoxy, insbesondere mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methoxy,

oder Halogen, insbesondere mit Atomnummer bis und mit 35, wie Fluor, bedeutet und Ar₁ für unsubstituiertes oder zusätzlich ein- oder mehrfach durch Niederalkyl, insbesondere mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methyl, Halogenniederalkyl, insbesondere mit Atomnummer bis und mit 35 und mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Trifluormethyl, Hydroxy, Halogen, insbesondere mit Atomnummer bis und mit 35, wie Brom, Niederalkoxy, insbesondere mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methoxy, Cyano, Carbamoyl, Niederalkoxycarbonyl, insbesondere mit 2 bis und mit 5 C-Atomen, wie Methoxycarbonyl, Amino, Niederalkylamino, insbesondere mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methylamino, Diniederalkylamino, insbesondere jeweils mit bis und mit 4 C-Atomen im Niederalkylteil, wie Dimethylamino, Sulfamoyl, N,N-Diniederalkylsulfamoyl, insbesondere jeweils mit bis und mit 4 C-Atomen im Niederalkylteil, wie N,N-Dimethylsulfamoyl, Niederalkylthio, insbesondere mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methylthio, Niederalkansulfon, insbesondere mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methansulfon, und/oder Niederalkansulfon, insbesondere mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methylsulfon, substituiertes Phenylen steht, oder worin andererseits R Niederalkoxy, insbesondere mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methoxy, bedeutet, und Ar₁ für unsubstituiertes oder durch Niederalkoxy, insbesondere mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methoxy, substituiertes Pyridylen, insbesondere 3,2-Pyridylen, steht, und jeweils alk die beiden N-Atome durch 2 bis 3 C-Atome trennendes Alkylen mit 2 bis und mit 7 C-Atomen darstellt, X für Carbonyl, Hydroxymethylen oder Methylen steht und Ar₂ durch Halogen, insbesondere mit Atomnummer bis und mit 35, wie Fluor, substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes Thienyl darstellt, und ihre Salze, die Verwendung dieser Verbindungen der Formel I und ihrer Salze, neue Verbindungen der Formel (I) und ihre Salze, worin R, Ar₁, alk, X und Ar₂ die angegebenen Bedeutungen haben, mit der Massgabe, dass die Gruppierung R-Ar₁- von dem Rest der Formel (Ia) verschieden ist, worin R₁ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Niederalkyl, Trifluormethyl, Halogen, Niederalkoxy und Cyano und mindestens einer der Reste R₁, Halogen oder Niederalkoxy bedeutet, n für eine ganze Zahl von 1 bis und mit 3 steht, und Z Amino oder Niederalkylamino darstellt, wenn alk und X die angegebenen Bedeutungen haben und Ar₂ unsubstituiertes Thienyl oder ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen substituiertes Phenyl bedeutet, sowie Verfahren zu ihrer Herstellung.

Die Erfindung betrifft vor allem pharmazeutische Präparate, enthaltend Verbindungen der Formel (I), worin R jeweils Niederalkoxy, z.B. mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methoxy bedeutet, Ar₁ einerseits für einen unsubstituierten oder ein- oder mehrfach zusätzlich durch Halogenniederalkyl, z.B. mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Trifluormethyl, Halogen, z.B. mit Atomnummer bis und mit 35, wie Fluor, Chlor oder Brom, Niederalkoxy, z.B. mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methoxy, Cyano, Carbamoyl, N-Niederalkylamino, z.B. mit

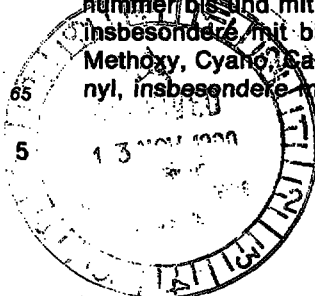
bis und mit 4 C-Atomen, wie Methylamino, Sulfamoyl, N,N-Diniederalkyl-sulfamoyl, z.B. mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Dimethylsulfamoyl, Halogenniederalkylthio, z.B. mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Trifluormethylthio, und/oder Halogenniederalkylsulfon, z.B. mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Trifluormethansulfon, substituierten Phenylrest, andererseits für einen ein- oder mehrfach zusätzlich durch Niederalkoxy, z.B. mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methoxy, und/oder Halogen, z.B. mit Atomnummer bis und mit 35, wie Chlor, substituierten Pyridylenrest, wie 3,2-Pyridylen, steht, alk Ethylen oder 1,3-Propylen darstellt, X für Carbonyl, Hydroxymethylen oder Methylen steht, und Ar₂ einen durch Halogen, z.B. bis und mit Atomnummer 35, wie Fluor, substituierten Phenylrest darstellt, und ihre Salze, die Verwendung dieser Verbindungen und ihrer Salze, neue Verbindungen der Formel (I) und ihrer Salze, worin R, Ar₁, alk, X und Ar₂ die angegebenen Bedeutungen haben, mit der Massgabe, dass die Gruppierung R-Ar₁- von dem Rest der Formel (Ia) verschieden ist, worin R₁ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Trifluormethyl, Halogen, Niederalkoxy und Cyano und mindestens einer der Reste R₁, Halogen oder Niederalkoxy bedeutet, n für eine ganze Zahl von 1 bis und mit 3 steht, und Z Niederalkylamino darstellt, wenn alk und X die angegebenen Bedeutungen haben und Ar₂ ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen substituiertes Phenyl bedeutet, sowie Verfahren zu ihrer Herstellung.

Die Erfindung betrifft vor allem pharmazeutische Präparate, enthaltend Verbindungen der Formel (I), worin die Gruppierung R-Ar₁ für das Strukturelement der Formel Ib



(Ib)

steht, in dem einer der Reste R_a und R_c den Rest R und dieser Niederalkoxy, insbesondere mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methoxy, oder Halogen, insbesondere mit Atomnummer bis und mit 35, wie Fluor, bedeutet und der andere Wasserstoff, Niederalkyl, insbesondere mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methyl, Halogen, insbesondere mit Atomnummer bis und mit 35, wie Brom, oder Niederalkylamino, insbesondere mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methylamino, darstellt, und die Reste R_b, R_d und R_e unabhängig voneinander für Wasserstoff, Niederalkyl, insbesondere mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methyl, Halogenniederalkyl, insbesondere mit Atomnummer bis und mit 35 und mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Trifluormethyl, Hydroxy, Halogen, insbesondere mit Atomnummer bis und mit 35, wie Chlor, Niederalkoxy, insbesondere mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methoxy, Cyano, Carbamoyl, Niederalkoxycarbonyl, insbesondere mit 2 bis und mit 5 C-Atomen,



wie Methoxycarbonyl, Amino, Sulfamoyl, N,N-Diniederalkylsulfamoyl, insbesondere mit bis und mit 4 C-Atomen jeweils im Alkylteil, wie Dimethylsulfamoyl, Niederalkylthio, insbesondere mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methylthio, Niederalkansulfanyl, insbesondere mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methansulfanyl, und/oder Niederalkansulfonyl, insbesondere mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methansulfonyl, bedeuten, und worin alk für die beiden N-Atome durch 2 bis 3 C-Atome trennendes Alkyl mit 2 bis und mit 4 C-Atomen steht, X für Carbonyl, Hydroxymethylen oder Methylen steht und Ar₂ durch Halogen, insbesondere mit Atomnummer bis und mit 35, wie Fluor, substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes Thienyl darstellt, und ihre Salze, die Verwendung dieser Verbindungen und ihrer Salze, neue Verbindungen der Formel (I) und ihre Salze, worin R, Ar₁, alk, X und Ar₂ die angegebenen Bedeutungen haben, mit der Massgabe, dass die Gruppierung R-Ar₁- von dem Rest der Formel (Ib) verschieden ist, worin R_a oder R_b Amino oder Niederalkylamino bedeutet und einer, zwei oder drei der verbleibenden Reste R_a, R_b, R_c, R_d und R_e ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Niederalkyl, Trifluormethyl, Halogen, Niederalkoxy und Cyano und die anderen Wasserstoff sind, wobei mindestens einer dieser Reste Halogen oder Niederalkoxy darstellt, wenn alk und X die angegebenen Bedeutungen haben und Ar₂ unsubstituiertes Thienyl oder ein-, zwei- oder dreifach durch Halogen substituiertes Phenyl bedeutet, sowie Verfahren zu ihrer Herstellung.

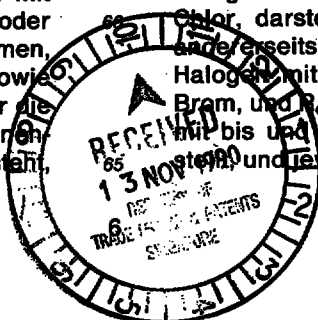
Die Erfindung betrifft vor allem pharmazeutische Präparate, enthaltend Verbindungen der Formel (I), worin die Gruppierung R-Ar₁- für das Strukturelement der Formel Ib steht, in dem einerseits der Rest R_a den Rest R und dieser Niederalkoxy mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methoxy, bedeutet und R_c Wasserstoff, Halogen mit Atomnummer bis und mit 35, wie Fluor, oder Niederalkylamino mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methylamino, darstellt, bzw. R_a Wasserstoff ist und R_c den Rest R und dieser Niederalkoxy mit bis und mit 4 C-Atomen bedeutet, oder in dem andererseits der Rest R_c den Rest R und dieser Halogen mit Atomnummer bis und mit 35, wie Fluor, bedeutet und R_a Wasserstoff oder Halogen mit Atomnummer bis und mit 35, wie Brom, darstellt und einer der Reste R_b und R_d für Wasserstoff, Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methyl, Halogenniederalkyl mit Atomnummer bis und mit 35 und mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Trifluormethyl, Halogen mit Atomnummer bis und mit 35, wie Brom, Niederalkoxy mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methoxy, Cyano, Carbamoyl, Niederalkoxycarbonyl mit 2 bis und mit 5 C-Atomen, wie Methoxycarbonyl, Niederalkylthio mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methylthio, Niederalkansulfanyl mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methansulfanyl, oder Niederalkansulfonyl mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methansulfonyl, steht, und der andere sowie R_e Wasserstoff sind, und worin jeweils alk für die beiden N-Atome durch 2 bis 3 C-Atome trennendes Alkyl mit 2 bis und mit 4 C-Atomen steht,

wie Ethylen, mit 2 bis und mit 4 C-Atomen steht, X für Carbonyl oder Hydroxymethylen steht und Ar₂ in p-Stellung durch Halogen mit Atomnummer bis und mit 35, wie Fluor, substituiertes Phenyl darstellt, und ihre Salze, die Verwendung dieser Verbindungen und ihrer Salze, neue Verbindungen der Formel (I) und ihre Salze, worin R, Ar₁, alk, X und Ar₂ die angegebenen Bedeutungen haben, sowie Verfahren zu ihrer Herstellung.

Die Erfindung betrifft vor allem pharmazeutische Präparate, enthaltend Verbindungen der Formel (I), worin Ar₁ einerseits ein- oder mehrfach zusätzlich durch Halogen mit Atomnummer bis und mit 35, wie Chlor, Cyano und/oder N-Niederalkylamino mit bis und mit 4 C-Atomen im Niederalkylteil, wie Methylamino, substituiertes Phenyl, wie 1,2-Phenyl, bedeutet oder andererseits Pyridylen, wie 3,2-Pyridylen, darstellt, und jeweils R Niederalkoxy bis und mit 4 C-Atomen, wie Methoxy, bedeutet, alk Ethylen ist, X Carbonyl darstellt, und Ar₂ für durch Halogen mit Atomnummer bis und mit 35, wie Fluor, substituiertes Phenyl steht, und ihre Salze, die Verwendung dieser Verbindungen der Formel (I) und ihrer Salze, neue Verbindungen der Formel I und ihre Salze, worin R, Ar₁, alk, X und Ar₂ die angegebenen Bedeutungen haben, mit der Massgabe, dass die Gruppierung R-Ar₁- von dem Rest der Formel (Ia) verschieden ist, worin R₁ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Halogen mit Atomnummer bis und mit 35 und Niederalkoxy mit bis und mit 4 C-Atomen, n für eine ganze Zahl und 1 bis und mit 3 steht, und Z Niederalkylamin mit bis und mit 4 C-Atomen darstellt, sowie Verfahren zu ihrer Herstellung.

Die Erfindung betrifft in erster Linie pharmazeutische Präparate, enthaltend Verbindungen der Formel (I), worin R Niederalkoxy mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methoxy, bedeutet, Ar₁ für zusätzlich durch Cyano, insbesondere in p-Stellung zu R, substituiertes 1,2-Phenyl steht, alk Ethylen darstellt, X für Carbonyl steht, und Ar₂ durch Halogen mit Atomnummer bis und mit 35, wie Fluor, insbesondere in p-Stellung, substituiertes Phenyl darstellt, und ihre Salze, die Verwendung dieser Verbindungen und ihrer Salze, neue Verbindungen der Formel (I) und ihre Salze, worin R, Ar₁, alk, X und Ar₂ die angegebenen Bedeutungen haben, sowie Verfahren zu ihrer Herstellung.

Die Erfindung betrifft in erster Linie pharmazeutische Präparate, enthaltend Verbindungen der Formel (I), worin die Gruppierung R-Ar₁- für das Strukturelement der Formel Ib steht, in dem einerseits R_a den Rest R und dieser Niederalkoxy mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methoxy, bedeutet, R_b und R_c Wasserstoff sind, R_c Niederalkylamino mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methylamino, darstellt und R_d Halogen mit Atomnummer bis und mit 35, wie Chlor, bedeutet oder R_c Wasserstoff oder Halogen mit Atomnummer bis und mit 35, wie Chlor, darstellt und R_d Cyano ist, oder in dem andererseits R_a, R_d und R_e Wasserstoff sind, R_b Halogen mit Atomnummer bis und mit 35, wie Brom, und R_c den Rest R und dieser Niederalkoxy mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methoxy, darstellt, und jeweils alk Ethylen bedeutet, X für Car-



bonyl oder ferner Hydroxymethylen steht, und Ar₂ 4-Fluorphenyl darstellt, und ihre Salze, die Verwendung dieser Verbindungen und ihrer Salze, neue Verbindungen der Formel (I) und ihre Salze, worin R, Ar₁, alk, X und Ar₂ die angegebenen Bedeutungen haben, sowie Verfahren zu ihrer Herstellung.

Die Erfindung betrifft in erster Linie pharmazeutische Präparate, enthaltend Verbindungen der Formel (I), worin die Gruppierung R-Ar₁- für das Strukturelement der Formel Ib steht, in dem einer der Reste R_a und R_b Wasserstoff oder Halogen mit Atomnummer bis und mit 35, wie Brom, darstellt, und der andere Wasserstoff bedeutet, R_c den Rest R und dieser Halogen mit Atomnummer bis und mit 35, wie Fluor, darstellt und R_d und R_e jeweils Wasserstoff sind, und alk Ethylen ist, X für Carbonyl steht und Ar₂ p-Fluorphenyl bedeutet, und ihre Salze, die Verwendung dieser Verbindungen und ihrer Salze, neue Verbindungen der Formel (I) und ihre Salze, worin R, Ar₁, alk, X und Ar₂ die angegebenen Bedeutungen haben, sowie Verfahren zu ihrer Herstellung.

Die Erfindung betrifft in allererster Linie pharmazeutische Präparate, enthaltend Verbindungen der Formel I, worin die Gruppierung R-Ar₁- für das Strukturelement der Formel Ib steht, in dem R_a, R_d und R_e Wasserstoff sind, R_b Wasserstoff oder Halogen mit Atomnummer bis und mit 35, wie Brom, bedeutet, und R_c den Rest R und dieser Halogen mit Atomnummer bis und mit 35, wie Fluor, darstellt, alk Ethylen bedeutet, X für Carbonyl steht und Ar₂ 4-Fluorphenyl darstellt, und ihre Salze, die Verwendung dieser Verbindungen und ihrer Salze, neue Verbindungen der Formel (I) und ihre Salze, worin R, Ar₁, alk, X und Ar₂ die angegebenen Bedeutungen haben, sowie Verfahren zu ihrer Herstellung.

Die Erfindung betrifft in allererster Linie pharmazeutische Präparate, enthaltend Verbindungen der Formel I, worin die Gruppierung R-Ar₁- für das Strukturelement der Formel Ib steht, in dem R_a den Rest R und dieser Niederalkoxy mit bis und mit 4 C-Atomen, wie Methoxy, bedeutet, R_b, R_c und R_e Wasserstoff darstellen und R_d Cyano ist, alk Ethylen bedeutet, X für Carbonyl steht und Ar₂ 4-Fluorphenyl darstellt, und ihre Salze, die Verwendung dieser Verbindungen und ihrer Salze, neue Verbindungen der Formel (I) und ihre Salze, worin R, Ar₁, alk, X und Ar₂ die angegebenen Bedeutungen haben, sowie Verfahren zu ihrer Herstellung.

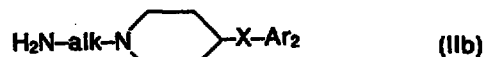
Die Erfindung betrifft insbesondere die in den Beispielen genannten Verbindungen, ihre Salze und Isomere.

Die Verbindungen der Formel (I) und ihre Salze werden nach an sich bekannten Methoden hergestellt, beispielsweise indem man

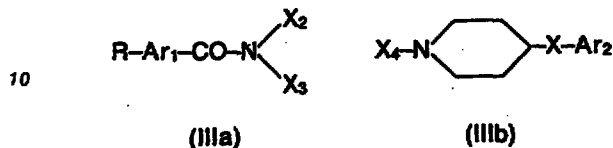
a) eine Verbindung der Formel IIa



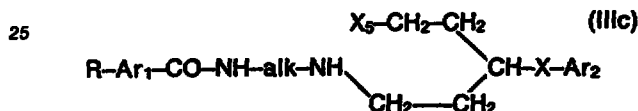
worin X₁ Carboxy oder reaktionsfähiges funktionell abgewandeltes Carboxy bedeutet, mit einer Verbindung der Formel IIb



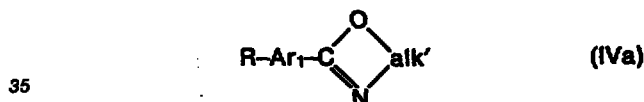
5 oder einem Salz davon kondensiert, oder
b) Verbindungen der Formeln IIIa und IIIb



15 worin X₂ für Wasserstoff steht, einer der Reste X₃ und X₄ Wasserstoff bedeutet und der andere Rest für eine Gruppe der Formel -alk-X₅ steht und X₅ reaktionsfähiges verestertes Hydroxy darstellt, oder Verbindungen der Formeln (IIIa) und (IIIb), worin X₂ und X₃ gemeinsam für alk' stehen, wobei
20 alk' 2- bis 3-gliedriges Alkyl mit 2 bis und mit 7 C-Atomen darstellt, und X₄ Wasserstoff ist, oder deren Salze intermolekular kondensiert, oder eine Verbindung der Formel IIIc



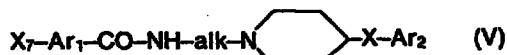
25 worin X₅ reaktionsfähiges verestertes Hydroxy bedeutet, intramolekular kondensiert, oder
30 d) eine Verbindung der Formel IVa



35 worin alk' eine das C-Atom und das N-Atom durch 2 bis 3 C-Atome trennende Alkylengruppe mit 2 bis und mit 7 C-Atomen darstellt, mit einer Verbindung der Formel IVb



umsetzt, oder
45 e) in einer Verbindung der Formel V



50 oder einem Salz davon, worin X₇ einen in R überführbaren Rest bedeutet, X₇ in R überführt, und gewünschtenfalls eine verfahrensgemäss oder auf andere Weise erhältliche Verbindung in eine andere erfindungsgemässe Verbindung überführt, und/oder ein verfahrensgemäss erhältliches Salz in die freie Verbindung oder in ein anderes Salz überführt, und/oder eine verfahrensgemäss erhältliche freie Verbindung mit salzbildenden Eigenschaften in ein Salz überführt und/oder ein verfahrensgemäss erhältliches Isomerengemisch in die einzelnen Isomeren auftrennt.



oxy, anhydridisiertes Carboxy oder amidiertes Carboxy.

Verestertes Carboxy ist beispielsweise gegebenenfalls substituiertes Niederalcoxycarbonyl, wie Ethoxycarbonyl, vorzugsweise jedoch reaktionsfähiges verestertes Carboxy, beispielsweise gegebenenfalls, z.B. durch Niederalkoxy oder gegebenenfalls substituiertes Carbamoyl, zusätzlich aktiviertes Vinyloxycarbonyl, wie 1-Niederalkoxy-, z.B. 1-Ethoxyvinyloxycarbonyl, oder 2-(N-Niederalkyl-carbamoyl)-, z.B. 2-(N-Ethylcarbamoyl)-vinyloxycarbonyl, sowie gegebenenfalls, z.B. durch Nitro, Halogen, Niederalkansulfonyl oder Phenylazo, substituiertes Phenoxy- bzw. Thiophenoxycarbonyl, wie 4-Nitro-, 2,4,5-Trichlor-, Pentachlor-, 4-Methansulfonyl-, 4-Phenylazo-phenoxy-carbonyl, Thiophenoxy- oder 4-Nitrothiophenoxycarbonyl, und ebenso aktiviertes, z.B. durch Cyano oder ferner gegebenenfalls verestertes Carboxy substituiertes Methoxycarbonyl, insbesondere Cyanomethoxycarbonyl. Reaktionsfähiges verestertes Carboxy kann ebenso 1,1- oder 1,3-disubstituiertes 2-Isoureidocarbonyl, wie 1,1-Diniederalkyl-, 1,1-Diaryl- oder 1,1-Diarylniederalkyl-2-isoureidocarbonyl, z.B. 1,1-Diethyl-, 1,1-Diphenyl- oder 1,1-Dibenzyl-2-isoureidocarbonyl, oder 1,3-Dicycloalkyl-, z.B. 1,3-Dicyclohexyl-2-isoureido-carbonyl, oder N-Alkylenaminoxycarbonyl, wie N-Piperidin-oxycarbonyl, sowie N-Imido-oxycarbonyl, z.B. N-Succinimido-ox- oder N-Phthalimido-oxycarbonyl, sein.

Unter anhydridisiertem Carboxy ist beispielsweise gegebenenfalls verzweigtes Niederalkoxy-carbonyloxycarbonyl, wie Ethoxy- oder Isobutyloxycarbonyloxycarbonyl, Halogencarbonyl, wie Chlorcarbonyl, Azidocarbonyl, Halogenphosphoryloxycarbonyl, wie Dichlorphosphoryloxycarbonyl, oder gegebenenfalls, z.B. durch Halogen oder Aryl, substituiertes Niederalkanoyloxycarbonyl, wie Pivaloyloxy-, Trifluoracetyloxy- oder Phenylacetoxycarbonyl, zu verstehen. Anhydridisiertes Carboxy kann ferner symmetrisch anhydridisiertes Carboxy der Formel $R-Ar_1-CO-O-CO-$ sein.

Reaktionsfähiges amidiertes Carboxy ist beispielsweise gegebenenfalls, z.B. durch Niederalkyl, substituiertes 1-Imidazolyl- oder 1-Pyrazolyl-carbonyl, wie 3,5-Dimethyl-pyrazolylcarbonyl.

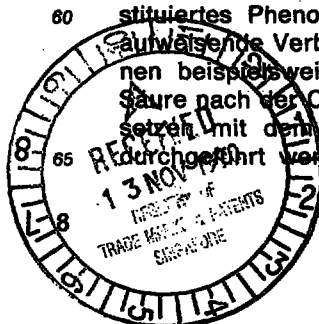
Die verfahrensgemäße Kondensation (N-Acylierung) wird in an sich bekannter Weise durchgeführt, erforderlichenfalls in Gegenwart eines, insbesondere basischen, Kondensationsmittels. Als Basen kommen beispielsweise Alkalimetall-hydroxide, -hydride, -amide, -alkanolate, -carbonate, -triphenylmethyle, -diniederalkylamide, -aminoalkylamide oder -niederalkylsilylamine, Naphthalinamine, Niederalkylamine, basische Heterocyclen, Ammoniumhydroxide, sowie carbocyclische Amine in Frage. Beispielhaft seien Natrium-hydroxid, -hydrid, -amid, Kalium-tert-butylat, -carbonat, Lithium-triphenylmethyld, -diisopropylamid, Kalium-3-(aminopropyl)-amid, -bis-(trimethylsilyl)-amid, Dimethylaminonaphthalin, Di- oder Triethylamin, oder Ethyl-diisopropylamin, N-Methyl-piperidin, Pyridin, Benzyltrimethylammoniumhydroxid, 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-

5-en (DBN) sowie 1,8-Diaza-bicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) genannt, ferner Phosphine, wie Triphenylphosphin, oder Halogensilane, wie Tetrachlor-silan. Falls X_1 Carboxy bedeutet, werden primär die entsprechenden Ammoniumsalze gebildet, die durch Erwärmen oder Behandeln mit geeigneten Dehydratisierungsmitteln, wie Carbodiimiden, z.B. N,N'-Diniederalkyl- oder N,N'-Dicycloalkyl-carbodiimid, wie N,N'-Diethyl-, N,N'-Diisopropyl- oder N,N'-Dicyclohexyl-carbodiimid, vorteilhaft unter Zusatz von N-Hydroxysuccinimid oder gegebenenfalls, z.B. durch Halogen, Niederalkoxy oder Niederalkyl, substituiertem 1-Hydroxy-benzotriazol oder N-Hydroxy-5-norbornen-2,3-dicarb-oxamid, sowie N,N-Carbonyldiimidazol, dehydratisiert werden können. Mit Carbodiimiden können intermediär z.B. auch die entsprechenden 1-Isoureidocarbonyl-Verbindungen gebildet werden. Als wasserbindende Kondensationsmittel können weiterhin N-Etoxycarbonyl-2-ethoxy-1,2-dihydrochinolin, Phosphorylcyanamide bzw. -azide, wie Diethylphosphorylcyanamid oder Diphenylphosphorylazid, Triphenylphosphin-disulfid oder 1-Niederalkyl-2-halogeno-piperidinium-halogenide, wie 1-Methyl-2-chlor-pyridinium-iodid, eingesetzt werden.

Die N-Acylierung wird in an sich bekannter Weise durchgeführt, beispielsweise in Ab- oder, üblicherweise, Anwesenheit eines geeigneten Lösungs- oder Verdünnungsmittels oder eines entsprechenden Gemisches, unter Kühlen, bei Raumtemperatur oder unter Erwärmen, z.B. in einem Temperaturbereich von -20°C bis 150°C , vorzugsweise von 0°C bis 100°C , und erforderlichenfalls in einem geschlossenen Gefäß, gegebenenfalls unter Druck und/oder in einer Inertgasatmosphäre.

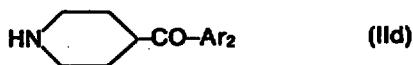
Die in dieser Verfahrensvariante verwendeten Ausgangsstoffe sind z.T. bekannt bzw. können nach an sich bekannten Verfahren hergestellt werden.

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel (IIa), worin X_1 gegebenenfalls substituiertes Niederalcoxycarbonyl bedeutet, kann man üblicherweise von der freien Säure ($X_1 = \text{Carboxy}$) oder einem Säureanhydrid (X_1 bedeutet z.B. Halogencarbonyl) ausgehen und setzt beispielsweise mit dem entsprechenden, erforderlichenfalls in reaktionsfähiger Form vorliegendem, Alkohol, z.B. einem Niederalkylhalogenid, um. Die Herstellung von Verbindungen der Formel (IIa), worin X_1 gegebenenfalls zusätzlich aktiviertes Vinyloxycarbonyl bedeutet, kann z.B. durch Umesterung eines Niederalkylesters mit Vinylacetat (Methode des aktivierten Vinylesters), durch Umsetzung der freien Säure von Verbindungen der Formel (IIa) mit Niederalkoxyacetylen (z.B. Ethoxyacetylen-Methode) oder, analog der Woodward-Methode, mit einem 1,2-Oxazoliumsalz erfolgen. Gegebenenfalls substituiertes Phenoxy- bzw. Thiophenoxycarbonyl aufweisende Verbindungen der Formel (IIa) können beispielsweise ausgehend von der freien Säure nach der Carbodiimid-Methode durch Umsetzung mit dem entsprechenden (Thio-)Phenol durchgeföhrt werden. Ebenfalls ausgehend von



der freien Säure der Formel (IIa) können Verbindungen der Formel (IIa), worin X_1 aktiviertes Methoxycarbonyl bzw. 1,1- oder 1,3-disubstituiertes 2-Isoureidocarbonyl darstellt, z.B. durch Umsetzung mit einem Halogen-, wie Chloracetonitril (Cyanmethylester-Methode) bzw. mit einem Carbodiimid oder Cyanamid (Carbodiimid- oder Cyamid-Methode) erhalten werden. Die Herstellung von N-Alkylenaminooxycarbonyl- bzw. N-Imido-oxycarbonyl-Verbindungen der Formel (IIa) kann beispielsweise bei Verwendung der freien Säure der Formel (IIa) aus entsprechenden N-Hydroxyverbindungen mit Hilfe von Carbodiimiden nach der Methode der aktivierten N-Hydroxyester erfolgen. Zur Herstellung von Verbindungen der Formel (IIa), worin X_1 gegebenenfalls verzweigtes Niederalcoxycarbonyloxycarbonyl, Halogenphosphoryloxycarbonyl bzw. gegebenenfalls substituiertes Niederalkanoyloxycarbonyl bedeutet, kann beispielsweise von freier Säure der Formel (IIa) ausgegangen werden, die z.B. mit einem entsprechenden Halogenid, wie gegebenenfalls substituiertes Niederalkylkohlsäurehalogenid (Methode der gemischten O-Kohlensäureanhydride), Phosphoroxhalogenid (z.B. Phosphoroxchlorid-Methode) oder gegebenenfalls substituiertes Niederalkanoylhalogenid (Methode der gemischten Carbonsäurehalogenide) behandelt werden kann. Azidocarbonylverbindungen der Formel (IIa) sind beispielsweise durch Behandeln entsprechender Hydrazide mit salpetriger Säure zugänglich (Azid-Methode). Zur Herstellung von Verbindungen der Formel (IIa), worin X_1 gegebenenfalls substituiertes 1-Imidazolyl-carbonyl bzw. 1-Pyrazolyl-carbonyl bedeutet, setzt man die freie Säure der Formel (IIa) z.B. mit Di-(1-imidazolyl)-carbonyl (Imidazolid-Methode) bzw. das betreffende Hydrazid z.B. mit einem entsprechenden 1,3-Diketon (Pyrazolid-Methode) um.

Das Ausgangsmaterial der Formel (IIb), worin X für die Carbonylgruppe steht, kann beispielsweise erhalten werden, indem man eine Verbindung der Formel Ar_2-H (IIc) mit der Piperidin-4-carbonsäure oder einem reaktionsfähigen Derivat davon analog einer Friedel-Crafts-Acylierung in Gegenwart einer Lewisäure acyliert. Die so erhältliche Verbindung der Formel II d



lässt sich z.B. durch Behandeln mit einer Verbindung der Formel $Hal-alk-NH_2$ (IIe), worin Hal für Halogen, wie Brom, steht, z.B. in Gegenwart einer Base, in die entsprechende Verbindung der Formel (IIb) überführen. Die Reduktion der Carbonylgruppe X zur Hydroxymethylengruppe X kann, ausgehend von Verbindungen der Formel (II d) bzw. (IIb), beispielsweise mit Hilfe eines geeigneten Metallhydrides, z.B. Lithiumaluminiumhydrid oder Natriumborhydrid, und die reduktive Überführung der Carbonyl- über die Hydroxymethylengruppe in die Methylengruppe X beispielsweise durch katalytische Hydrierung in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators erfolgen.

Ebenso kann man zu Verbindungen der Formel (IIb) gelangen, worin X für Methylene steht, indem man in einer Verbindung der Formel (II d) die Carbonylgruppe, z.B. durch katalytische Hydrierung, in die Methylengruppe überführt, die resultierende Verbindung mit einem Halogenitril, wie Chloracetonitril, in Gegenwart einer Base, wie Ethyl-diisopropylamin, kondensiert und anschliessend die Cyanogruppe, z.B. durch katalytische Hydrierung, in die Aminomethylengruppe überführt.

Zu Variante b):

Reaktionsfähiges verestertes Hydroxy X_6 bedeutet insbesondere mit einer starken anorganischen Säure oder organischen Säure verestertes Hydroxy, beispielsweise Halogen, wie Chlor, Brom oder Iod, Sulfonyloxy, wie Hydroxysulfonyloxy, Halogensulfonyloxy, z.B. Fluorsulfonyloxy, gegebenenfalls, z.B. durch Halogen, substituiertes Niederalkansulfonyloxy, z.B. Methan- oder Trifluormethan-sulfonyloxy, Cycloalkansulfonyloxy, z.B. Cyclohexansulfonyloxy, oder gegebenenfalls, z.B. durch Niederalkyl oder Halogen, substituiertes Benzolsulfonyloxy, z.B. p-Bromphenyl- oder p-Toluolsulfonyloxy, gegebenenfalls, z.B. durch Halogen, substituiertes Niederalkanoyloxy, wie Acetyl- oder Trifluoracetylloxy, gegebenenfalls, z.B. durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen und/oder Nitro, substituiertes Benzoyloxy.

Die verfahrensgemässe Kondensation (N-Alkylierung) wird in an sich bekannter Weise durchgeführt, erforderlichenfalls in Gegenwart einer Base. Als Basen kommen beispielsweise Alkalimetall-hydroxide, -hydride, -amide, -alkanolate, -carbonate, -triphenylmethyle, -diniederalkylamide, -aminoalkylamide oder -niederalkylsilyl-amide, Naphthalinamine, Niederalkylamine, basische Heterocyclen, Ammoniumhydroxide, sowie carbocyclische Amine in Frage. Beispielfhaft seien Natrium-hydroxid, -hydrid, -amid, Kalium-tert-butylat, -carbonat, Lithium-triphenylmethyle, -diisopropylamid, Kalium-3-(aminopropyl)-amid, -bis-(trimethylsilyl)-amid, Dimethylaminonaphthalin, Di- oder Triethylamin, oder Ethyl-diisopropylamin, N-Methyl-piperidin, Pyridin, Benzyl-trimethylammoniumhydroxid, 1,5-Diaza-bicyclo[4.3.0]-non-5-en (DBN) sowie 1,8-Diaza-bicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) genannt, ferner Phosphine, wie Triphenylphosphin, oder Halogensilane, wie Tetrachlor-silan.

Die N-Alkylierung wird beispielsweise in Ab- oder, üblicherweise, Anwesenheit eines geeigneten Lösungs- oder Verdünnungsmittels bzw. eines entsprechenden Gemisches, bei Raumtemperatur oder unter Erwärmen, z.B. in einem Temperaturbereich von 0°C bis 200°C, vorzugsweise zwischen Raumtemperatur und 150°C, und erforderlichenfalls in einem geschlossenen Gefäss, gegebenenfalls unter Druck und/oder unter Inertgas durchgeführt.

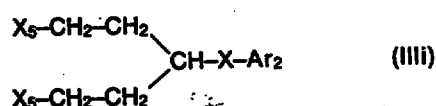
Die in dieser Verfahrensvariante verwendeten Ausgangsstoffe sind z.T. bekannt oder können nach an sich bekannten Verfahren hergestellt werden.

So sind beispielsweise Ausgangsstoffe der Formel (IIIa), worin X_2 Wasserstoff ist und X_3 für eine Gruppe der Formel $-\text{alk}-X_5$ steht, zugänglich, indem man beispielsweise von einer Carbonsäure der Formel $\text{R}-\text{Ar}_1-\text{COOH}$ (IIId) oder einem reaktionsfähigen Säurederivat, insbesondere einem Carbonsäurehalogenid, davon ausgeht und mit einem Amin der Formel $X_5-\text{alk}-\text{NH}_2$ (IIIe) behandelt. Ausgangsstoffe der Formel (IIIa), worin X_2 und X_3 gemeinsam für alk' stehen, wobei alk' 2- bis 3-gliedriges Alkyl mit 2 bis und mit 7 C-Atomen darstellt, insbesondere Ethylen, können beispielsweise hergestellt werden, indem man ein entsprechendes Aziridin bzw. Azetidin mit einer Verbindung der Formel (IIId) oder einem reaktionsfähigen Säurederivat davon, z.B. in Gegenwart einer Base, z.B. Triethylamin, N-acyliert. Ausgangsstoffe der Formel (IIIa), worin X_2 und X_3 Wasserstoff sind, sind beispielsweise aus entsprechenden Verbindungen der Formel (IIId) oder deren reaktionsfähigen Derivaten durch Umsetzung mit Ammoniak zugänglich.

Zur Herstellung von Ausgangsstoffen der Formel (IIIb) oder ihrer Salze, worin X_4 für eine Gruppe der Formel $-\text{alk}-X_5$ steht, geht man beispielsweise von Verbindungen der Formel (IIIb) aus, worin X_4 Wasserstoff ist, und führt unter üblichen N-alkylierenden Bedingungen, z.B. in Gegenwart einer Base, wie Triethylamin, durch Behandeln mit einem Ethylen- oder einem Propylenoxid bzw. einer Verbindung der Formel $X_5-\text{alk}-\text{OH}$ (IIIc) zunächst die Gruppe $-\text{alk}-\text{OH}$ ein, in der die Hydroxygruppe anschliessend reaktionsfähig verestert wird.

Zu Variante c):

Ausgangsmaterial der Formel (IIIc) ist zugänglich, indem man beispielsweise Verbindungen der Formeln IIlg und IIIi



in Gegenwart einer für die N-Alkylierung üblichen, z.B. einer der vorstehend genannten Basen, wie Pyridin, unter Abspaltung eines Äquivalents $\text{H}-X_5$ umgesetzt. Je nach Wahl der Reaktionsbedingungen, z.B. der Konzentrationsverhältnisse, kann die N-Alkylierung unter Abspaltung eines weiteren Äquivalents $\text{H}-X_5$ in situ direkt zu entsprechenden Zielverbindungen der Formel (I) führen.

Verbindungen der Formel (IIlg) ihrerseits bzw. deren Salze können beispielsweise erhalten werden, indem man eine Verbindung der Formel (IIId) oder ein reaktionsfähiges Säurederivat davon mit einem Überschuss von einer Verbindung der Formel $\text{H}_2\text{N}-\text{alk}-\text{NH}_2$ (IIIh) unter üblichen Bedingungen amidiert. Verbindungen der Formel (IIIi) können beispielsweise durch Umsetzung einer Verbindung der Formel $X_5-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{Ar}_2$

(IIIj), worin X_5 für z.B. Alkoxy steht, unter Basen-Katalyse, z.B. in Gegenwart von Natriumamid, mit Ethylenoxid und anschliessender Spaltung des Ethers, hergestellt werden. Die Etherspaltung kann beispielsweise mit Hilfe einer Lewisäure, wie Bortrifluorid, oder einer starken Halogenwasserstoffsäure, wie Brom- oder Iodwasserstoffsäure, erfolgen. Bei der Wahl einer Halogenwasserstoffsäure, die im Überschuss eingesetzt wird, können solche Verbindungen der Formel (IIIi) erhalten werden, worin X für die Carbonylgruppe steht und X_5 Halogen bedeutet. Gewünschtenfalls kann die Carbonylgruppe X in üblicher Weise reduktiv in die Hydroxymethylen- oder Methylengruppe übergeführt werden.

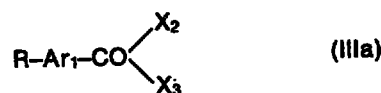
Zu Variante d):

Die verfahrensgemässe Umsetzung wird in an sich bekannter Weise durchgeführt, erforderlichenfalls in Gegenwart einer Base. Als Base kommen beispielsweise Alkalimetall-hydroxide, -hydride, -amide, -alkanolate, -carbonate, -triphenylmethylen-, -diniederalkylamide, -aminoalkylamide oder -niederalkylsilylamide, Naphthalinamine, Niederalkylamine, basische Heterocyclen, Ammoniumhydroxide sowie carbocyclische Amine in Frage. Beispielfhaft seien Natrium-hydroxid, -hydrid, -amid, Kalium-tert-butylat, -carbonat, Lithium-triphenylmethylen-, -diisopropylamid, Kalium-3-(aminopropyl)-amid, -bis-(trimethylsilyl)-amid, Dimethylaminonaphthalin, Di- oder Triethylamin, oder Ethyl-diisopropylamin, N-Methyl-piperidin, Pyridin, Benzyltrimethyl-ammoniumhydroxid, 1,5-Diaza-bicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN) sowie 1,8-Diaza-bicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) genannt, ferner Phosphine, wie Triphenylphosphin, oder Halosilane, wie Tetrachlorsilan.

Die Umsetzung wird in an sich bekannter Weise durchgeführt, beispielsweise in Ab- oder, üblicherweise, Anwesenheit eines geeigneten Lösungsmittels oder Verdünnungsmittels bzw. eines entsprechenden Gemisches, unter Kühlen, bei Raumtemperatur oder unter Erwärmen, z.B. in einem Temperaturbereich von -20°C bis 200°C , vorzugsweise zwischen Raumtemperatur und 150°C , und erforderlichenfalls in einem geschlossenen Gefäss, gegebenenfalls unter Druck und/oder unter Inertgas.

Die in dieser Verfahrensvariante verwendeten Ausgangsstoffe sind z.T. bekannt bzw. können nach an sich bekannten Verfahren hergestellt werden.

So sind beispielsweise Ausgangsstoffe der Formel (IVa) zugänglich, indem man beispielsweise von einer Carbonsäure der Formel $\text{R}-\text{Ar}_1-\text{COOH}$ (IIId) oder einem reaktionsfähigen Säurederivat, insbesondere einem Säurehalogenid, davon ausgeht, und zunächst mit einem Amin der Formel $X_5-\text{alk}'-\text{NH}_2$ (IVc), worin X_5 reaktionsfähiges verestertes Hydroxy darstellt, und anschliessend das hieraus resultierende Carbonsäureamid der Formel IIIa

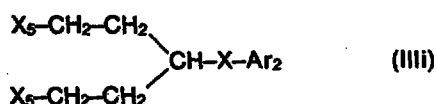
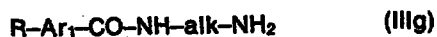


So sind beispielsweise Ausgangsstoffe der Formel (IIIa), worin X_2 Wasserstoff ist und X_3 für eine Gruppe der Formel $-\text{alk}-X_5$ steht, zugänglich, indem man beispielsweise von einer Carbonsäure der Formel $\text{R}-\text{Ar}_1-\text{COOH}$ (IIId) oder einem reaktionsfähigen Säurederivat, insbesondere einem Carbonsäurehalogenid, davon ausgeht und mit einem Amin der Formel $X_5-\text{alk}-\text{NH}_2$ (IIIf) behandelt. Ausgangsstoffe der Formel (IIIa), worin X_2 und X_3 gemeinsam für alk' stehen, wobei alk' 2- bis 3-gliedriges Alkylen mit 2 bis und mit 7 C-Atomen darstellt, insbesondere Ethylen, können beispielsweise hergestellt werden, indem man ein entsprechendes Aziridin bzw. Azetidin mit einer Verbindung der Formel (IIId) oder einem reaktionsfähigen Säurederivat davon, z.B. in Gegenwart einer Base, z.B. Triethylamin, N-acyliert. Ausgangsstoffe der Formel (IIIa), worin X_2 und X_3 Wasserstoff sind, sind beispielsweise aus entsprechenden Verbindungen der Formel (IIId) oder deren reaktionsfähigen Derivaten durch Umsetzung mit Ammoniak zugänglich.

Zur Herstellung von Ausgangsstoffen der Formel (IIIb) oder ihrer Salze, worin X_4 für eine Gruppe der Formel $-\text{alk}-X_5$ steht, geht man beispielsweise von Verbindungen der Formel (IIIb) aus, worin X_4 Wasserstoff ist, und führt unter üblichen N-alkylierenden Bedingungen, z.B. in Gegenwart einer Base, wie Triethylamin, durch Behandeln mit einem Ethylen- oder einem Propylenoxid bzw. einer Verbindung der Formel $X_5-\text{alk}-\text{OH}$ (IIIIf) zunächst die Gruppe $-\text{alk}-\text{OH}$ ein, in der die Hydroxygruppe anschliessend reaktionsfähig verestert wird.

Zu Variante c):

Ausgangsmaterial der Formel (IIIc) ist zugänglich, indem man beispielsweise Verbindungen der Formeln IIlg und IIIi



in Gegenwart einer für die N-Alkylierung üblichen, z.B. einer der vorstehend genannten Basen, wie Pyridin, unter Abspaltung eines Äquivalents $\text{H}-X_5$ umgesetzt. Je nach Wahl der Reaktionsbedingungen, z.B. der Konzentrationsverhältnisse, kann die N-Alkylierung unter Abspaltung eines weiteren Äquivalents $\text{H}-X_5$ in situ direkt zu entsprechenden Zielverbindungen der Formel (I) führen.

Verbindungen der Formel (IIlg) ihrerseits bzw. deren Salze können beispielsweise erhalten werden, indem man eine Verbindung der Formel (IIId) oder ein reaktionsfähiges Säurederivat davon mit einem Überschuss von einer Verbindung der Formel $\text{H}_2\text{N}-\text{alk}-\text{NH}_2$ (IIIh) unter üblichen Bedingungen amidiert. Verbindungen der Formel (IIIi) können beispielsweise durch Umsetzung einer Verbindung der Formel $X_5-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{Ar}_2$

(IIIj), worin X_5 für z.B. Alkoxy steht, unter Basen-Katalyse, z.B. in Gegenwart von Natriumamid, mit Ethylenoxid und anschliessender Spaltung des Ethers, hergestellt werden. Die Etherspaltung kann beispielsweise mit Hilfe einer Lewisäure, wie Bortrifluorid, oder einer starken Halogenwasserstoffsäure, wie Brom- oder Iodwasserstoffsäure, erfolgen. Bei der Wahl einer Halogenwasserstoffsäure, die im Überschuss eingesetzt wird, können solche Verbindungen der Formel (IIIi) erhalten werden, worin X für die Carbonylgruppe steht und X_5 Halogen bedeutet. Gewünschtenfalls kann die Carbonylgruppe X in üblicher Weise reduktiv in die Hydroxymethylen- oder Methylengruppe übergeführt werden.

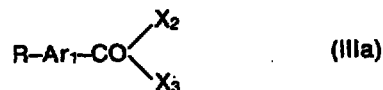
Zu Variante d):

Die verfahrensgemässe Umsetzung wird in an sich bekannter Weise durchgeführt, erforderlichenfalls in Gegenwart einer Base. Als Base kommen beispielsweise Alkalimetall-hydroxide, -hydride, -amide, -alkanolate, -carbonate, -triphenylmethylenide, -diniederalkylamide, -aminoalkylamide oder -niederalkylsilylamide, Naphthalinamine, Niederalkylamine, basische Heterocyclen, Ammoniumhydroxide sowie carbocyclische Amine in Frage. Beispielfhaft seien Natrium-hydroxid, -hydrid, -amid, Kalium-tert-butylat, -carbonat, Lithium-triphenylmethylenid, -diisopropylamid, Kalium-3-(aminopropyl)-amid, -bis-(trimethylsilyl)-amid, Dimethylaminonaphthalin, Di- oder Triethylamin, oder Ethyl-diisopropylamin, N-Methyl-piperidin, Pyridin, Benzyltrimethyl-ammoniumhydroxid, 1,5-Diaza-bicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN) sowie 1,8-Diaza-bicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) genannt, ferner Phosphine, wie Triphenylphosphin, oder Halogensilane, wie Tetrachlorsilan.

Die Umsetzung wird in an sich bekannter Weise durchgeführt, beispielsweise in Ab- oder, üblicherweise, Anwesenheit eines geeigneten Lösungsmittels bzw. eines entsprechenden Gemisches, unter Kühlung, bei Raumtemperatur oder unter Erwärmen, z.B. in einem Temperaturbereich von -20°C bis 200°C , vorzugsweise zwischen Raumtemperatur und 150°C , und erforderlichenfalls in einem geschlossenen Gefäss, gegebenenfalls unter Druck und/oder unter Inertgas.

Die in dieser Verfahrensvariante verwendeten Ausgangsstoffe sind z.T. bekannt bzw. können nach an sich bekannten Verfahren hergestellt werden.

So sind beispielsweise Ausgangsstoffe der Formel (IVa) zugänglich, indem man beispielsweise von einer Carbonsäure der Formel $\text{R}-\text{Ar}_1-\text{COOH}$ (IIId) oder einem reaktionsfähigen Säurederivat, insbesondere einem Säurehalogenid, davon ausgeht, und zunächst mit einem Amin der Formel $X_5-\text{alk}'-\text{NH}_2$ (IVc), worin X_5 reaktionsfähiges verestertes Hydroxy darstellt, und anschliessend das hieraus resultierende Carbonsäureamid der Formel IIIa



worin X_2 Wasserstoff und X_3 eine Gruppe der Formel $-\text{alk}'-X_5$ bedeuten, mit einer Base, z.B. Triethylamin oder Ethyl-diisopropylamin, behandelt.

Zu Variante e):

Ein in R überführbarer Rest X_7 steht beispielsweise für die Diazonium-Gruppierung der Formel $\text{N}_2^{\oplus}\text{A}^{\ominus}$, in der $\text{A}^{\ominus}$ das Anion einer starken Protosäure, z.B. ein Anion einer Mineralsäure oder komplexen Metallsäure, wie Chlorid, Perchlorat, Sulfat, Tetrafluorborat oder Hexachlorantimonat, darstellt.

Die Substitution der Diazoniumgruppe X_7 in Verbindungen der Formel (V) durch Hydroxy kann analog der «Phenolverkochung» in wässrigem Medium erfolgen, während die Behandlung des Diazoniumsalzes der Formel (V) mit einem aliphatischen Alkohol, insbesondere mit einem Niederalkanol, zu Verbindungen der Formel (I) führen kann, worin R mit einem aliphatischen Alkohol veretherter Hydroxy bedeutet.

Der Ersatz von X_7 in Verbindungen der Formel (V) durch Chlor, Brom oder Iod kann beispielsweise durch Umsetzung mit entsprechenden Halogeniden, wie Alkalimetallhalogeniden, erfolgen. Dabei liegt als Anion $\text{A}^{\ominus}$ das dem jeweiligen Halogenatom entsprechende Halogenid vor.

Die Reaktion kann beispielsweise analog der Sandmeyer-Reaktion durch Cu(I)-Ionen, gemäss der Gattermann-Reaktion durch Kupferpulver oder in Anlehnung an die Körner-Contardi-Reaktion durch Cu(II)-Ionen katalysiert werden. Zur Einführung von Fluor in entsprechende Verbindungen der Formel (V) kann man beispielsweise gemäss der Schiemann-Reaktion von Diazoniumsalzen der Formel (V) ausgehen und diese mit Borfluorwasserstoffsäure oder einem Salz, insbesondere Alkalimetallsalz davon, oder in einer Abwandlung dieser Reaktion, mit entsprechenden Pentafluorsilikaten bzw. Hexafluorophosphaten umsetzen. Dabei wird zunächst das gebildete, den jeweiligen Diazoniumfluor-Komplex aufweisende Salze, insbesondere in trockenem Zustand, thermisch zu einer Verbindung der Formel (I) zersetzt, worin R Fluor bedeutet.

Die Substitution der Gruppierung X_7 kann in an sich bekannter Weise durchgeführt werden, erforderlichenfalls in Gegenwart eines Lösungs- oder Verdünnungsmittels, bei erniedrigter oder erhöhter Temperatur, z.B. in einem Bereich von etwa 40° bis etwa 120°C , und/oder in einem geschlossenen Gefäss.

Zur Herstellung von Ausgangsmaterial der Formel (V), worin X_7 für die ionische Gruppierung $-\text{N}_2^{\oplus}\text{A}^{\ominus}$ steht, kann man beispielsweise von Verbindungen der Formeln Va und IIa



ausgehen, worin X_1 die vorstehend angegebene Bedeutung hat und X_6 für eine gegebenenfalls, z.B. vorteilhaft durch eine leicht abspaltbare Acylgruppe, geschützte Aminogruppe steht, und diese Verbindungen z.B. in der unter Variante a) be-

schriebenen Weise kondensiert und die gegebenenfalls vorhandene Aminoschutzgruppe wieder abspaltet. In so erhältlichen Verbindungen der Formel



kann die Aminogruppe in an sich bekannter Weise durch übliche Diazotierung, z.B. mit salpetriger Säure oder einem Nitrit in Gegenwart einer Säure, in die entsprechende ionische Gruppierung X_7 übergeführt werden.

Vorteilhaft führt man die Diazotierung der aromatischen Aminoverbindung (Vb) und die sich anschliessende Überführung von so erhältlichen Verbindungen der Formel (V) in Verbindungen der Formel (I) ohne Isolierung entsprechenden Ausgangsmaterials der Formel (V) in situ durch. Jedoch ist dessen Isolierung für die Verfahrensvariante analog der Schiemann-Reaktion angezeigt.

Ein in R überführbarer Rest X_7 kann weiterhin für einen von einer organischen Carbonsäure abgeleiteten Acyloxyrest stehen, wobei dieser beispielsweise gegebenenfalls, z.B. durch Halogen oder Aryl, substituiertes Niederalkanoyloxy oder Aroyl-, wie gegebenenfalls substituiertes Benzoyloxy, bedeuten kann.

Die Überführung von entsprechenden Verbindungen der Formel (V) in Verbindungen der Formel (I), worin R Hydroxy bedeutet, erfolgt beispielsweise durch Hydrolyse oder Umesterung, wobei jeweils in Gegenwart einer Säure oder Base gearbeitet wird. Dabei können mit einem aliphatischen Alkohol veresterte Hydroxygruppen, sofern sie Substituenten der aromatischen Systeme Ar_1 bzw. Ar_2 sind, gleichzeitig entsprechend hydrolysiert bzw. umgeestert werden.

Ausgehend von entsprechenden Verbindungen der Formel (V) kann man beispielsweise durch Umsetzung mit einem reaktionsfähigen Ester eines aliphatischen Alkohols, z.B. mit einem Niederalkylhalogenid oder -sulfonat, zu Verbindungen der Formel (I) gelangen, worin R mit einem aliphatischen Alkohol veretherter Hydroxy bedeutet. Dabei arbeitet man vorteilhaft in Gegenwart einer Base. Im Verlauf dieser Umsetzung können mit einer organischen Carbonsäure veresterte Hydroxygruppen als Substituenten der aromatischen Reste Ar_1 bzw. Ar_2 gleichzeitig in mit einem aliphatischen Alkohol veretherter Hydroxygruppen übergeführt werden.

Ein in R überführbarer Rest X_7 kann weiterhin, z.B. durch eine in der einschlägigen Literatur üblicherweise verwendete Hydroxyschutzgruppe, geschütztes Hydroxy bedeuten, wobei dieses beispielsweise 1-Arylniederalkoxycarbonyloxy, wie gegebenenfalls im Phenylring, z.B. durch Halogen, substituiertes Benzyloxycarbonyloxy, 1-Arylniederalkoxy, wie gegebenenfalls im Phenylteil, z.B. durch Halogen oder Niederalkoxy, substituiertes Benzyloxy, oder Silyloxy, wie gegebenenfalls substituiertes Triniederalkylsilyloxy, darstellt. Entsprechende bevorzugte Reste X_7 sind z.B. Benzyl-, 2- oder 4-Brombenzyloxycarbonyl-



oxy, Benzyloxy, 3-Brom-, 2,6-Dichlor- oder 4-Methoxybenzyloxy oder Trimethylsilyloxy.

Derartige Reste X_7 können in an sich bekannter Weise, z.B. durch Hydrolyse, Acidolyse oder Reduktion im Hydroxy R übergeführt werden.

Die hydrolytische Abspaltung der Hydroxyschutzgruppe kann gegebenenfalls in Gegenwart einer die Hydrolyse unterstützenden Base oder Säure erfolgen, wobei als Basen beispielsweise Alkalimetall- oder Erdalkalimetallhydroxide bzw. -carbonate und als Säuren beispielsweise anorganische oder organische Protonsäuren geeignet sind.

Bevorzugt werden durch Hydrolyse 1-Arylniederalkoxycarbonyloxy- oder Silyloxyreste in Hydroxy übergeführt.

Bei der Acidolyse werden in der Regel starke Säuren, wie Mineralsäuren, z.B. Halogenwasserstoffsäuren, Perchlorsäure, gegebenenfalls geeignet substituierte Niederalkancarbonsäuren oder Sulfonsäuren, wie gegebenenfalls substituierte Benzolsulfonsäuren, oder Gemische derselben verwendet.

Bevorzugte Säuren sind z.B. Fluorwasserstoffsäuren, Bromwasserstoffsäure/Eisessig oder Trifluoressigsäure.

Entsprechend in Hydroxy R überführbare Gruppen sind beispielsweise 1-Arylniederalkoxycarbonyloxy oder 1-Arylniederalkoxy.

Diese Reste können ebenfalls reduktiv, z.B. durch Hydrogenolyse mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators, bzw. 1-Arylniederalkoxycarbonyloxy zusätzlich reduktiv durch metallische Systeme aus Metallkomponente und einer Wasserstoff-liefernden Komponente, wie Natrium/Ammoniak, in Hydroxy übergeführt werden.

Diese Umsetzungen können in an sich bekannter Weise, erforderlichenfalls in Gegenwart eines Lösungs- oder Verdünnungsmittels, bei erniedrigter oder insbesondere bei erhöhter Temperatur, in einem Temperaturbereich von 50° bis 150°C, in einem geschlossenen Gefäß und/oder unter Inertgas, durchgeführt werden.

Das Ausgangsmaterial der Formel (V), worin X_7 für einen Acyloxyrest oder für geschütztes Hydroxy steht, kann erhalten werden, indem man beispielsweise eine Verbindung der Formel Vd



mit einer Verbindung der Formel (IIa) in Analogie zu der unter Variante a) angegebenen Weise kondensiert.

Eine verfahrensgemäss oder auf andere Weise erhältliche erfindungsgemässe Verbindung kann in an sich bekannter Weise in eine andere erfindungsgemässe Verbindung übergeführt werden.

So kann man beispielsweise in den erfindungsgemässen Verbindungen, die eine freie Hydroxy- und/oder eine Hydroxymethylengruppe aufweisen, die Hydroxylgruppe mit einer organischen Carbonsäure, wie Niederalkancarbonsäure, verestern. Diese Veresterung erfolgt in an sich bekannter Weise, z.B. durch Behandeln mit der ge-

wünschten Carbonsäure oder einem reaktionsfähigen Derivat, z.B. Säureanhydrid oder -halogenid, erforderlichenfalls in Gegenwart einer Säure, wie einer Protonsäure, z.B. Mineralsäure oder Sulfonsäure, oder einer Lewissäure, z.B. entsprechenden Halogeniden von geeigneten Elementen der 3. Hauptgruppe oder der entsprechenden Nebengruppen.

Die Veresterung kann ebenso in Gegenwart einer Base, wie eines Alkalimetallhydroxids, -carbonats oder eines Amins bzw. einer cyclischen Stickstoffbase, bzw. eines wasserbindenden Mittels, wie eines üblichen Carbodiimids, ablaufen. Umgekehrt kann in verestertes Hydroxy aufweisenden Gruppen, die Hydroxygruppe durch Solvolyse, z.B. mit Hilfe einer Basen-Katalyse, in Freiheit gesetzt werden.

Die entsprechenden Umsetzungen können, falls erforderlich, unter Kühlen oder Erwärmen, z.B. in einem Temperaturbereich von 0° bis 100°C, in An- oder Abwesenheit eines Lösungs- oder Verdünnungsmittels, unter Inertgas und/oder unter Druck und gegebenenfalls in einem geschlossenen Gefäß durchgeführt werden.

Eine Hydroxy aufweisende erfindungsgemässe Verbindung kann nach an sich bekannten Methoden verethert werden. Die Veretherung kann z.B. mit einem Alkohol, wie gegebenenfalls substituiertem Niederalkanol, oder einem reaktionsfähigen Ester desselben erfolgen. Als reaktionsfähige Ester der gewünschten Alkohole kommen beispielsweise solche mit starken anorganischen oder organischen Säuren in Frage, wie entsprechende Halogenide, Sulfate, Niederalkansulfonate oder gegebenenfalls substituierte Benzolsulfonate, z.B. Chloride, Bromide, Iodide, Methan-, Benzol- oder p-Toluol-sulfonate, in Betracht. Die Veretherung kann z.B. in Gegenwart einer Base, eines Alkalimetallhydrids, -hydroxids, -carbonats oder eines basischen Amins, erfolgen. Umgekehrt können entsprechende Ether, wie Niederalkoxyverbindungen, z.B. mittels starker Säuren, wie Mineralsäuren, z.B. den Halogenwasserstoffsäuren Brom- oder Iodwasserstoffsäure, die vorteilhaft in Form von Pyridiniumhalogeniden vorliegen können, oder mittels Lewissäuren, z.B. Halogeniden von Elementen der 3. Hauptgruppe oder der entsprechenden Nebengruppen, gespalten werden. Diese Umsetzungen können, falls erforderlich, unter Kühlen oder Erwärmen, z.B. in einem Temperaturbereich von -20° bis 100°C, in An- oder Abwesenheit eines Lösungs- oder Verdünnungsmittels, unter Inertgas und/oder unter Druck und gegebenenfalls in einem geschlossenen Gefäß, durchgeführt werden.

In einer erfindungsgemässen Verbindung, welche einen Hydroxyniederalkylrest aufweist, kann die Hydroxygruppe, z.B. durch Behandeln mit einem geeigneten Halogenierungsmittel, z.B. Thionylchlorid, in Halogen, z.B. Chlor, übergeführt werden.

Weist der Arylrest Ar_1 bzw. Ar_2 z.B. eine Cyano-Gruppe als Substituenten auf, kann diese z.B. hydrolytisch, vorzugsweise unter sauren oder basischen Bedingungen, z.B. in Gegenwart eines Al-

kalimetallhydroxids, und, wenn erwünscht, in Gegenwart von Wasserstoffperoxid in einem wässrig-alkoholischen Lösungsmittel, in die Carbamoylgruppe übergeführt werden. Die entsprechenden Umsetzungen können, falls erforderlich, unter Kühlen oder Erwärmen, z.B. in einem Temperaturbereich von 0° bis 150°C, gelegentlich auch bei höheren Temperaturen, in An- oder Abwesenheit eines Lösungs- oder Verdünnungsmittels, unter Inertgas und/oder unter Druck und gegebenenfalls in einem geschlossenen Gefäß durchgeführt werden.

Weisen in erfindungsgemässen Verbindungen die Reste Ar₁ bzw. Ar₂ als Substituenten Cyano auf, so kann dieser, beispielsweise durch Behandeln mit einem Alkohol, z.B. Niederalkanol, in Gegenwart einer Säure, z.B. Salzsäure, z.B. in Alkoxy-carbonyl übergeführt werden.

In Verbindungen der Formel (I), worin Ar₁ bzw. Ar₂ als Substituenten eine veresterte oder amidierte Carboxygruppe aufweisen, kann man eine solche Gruppe z.B. mittels Hydrolyse, z.B. in Gegenwart eines basischen Mittels, wie einer anorganischen Base, z.B. eines Alkalimetall- oder Erdalkalimetall-, z.B. Natrium-, Kalium- oder Calciumhydroxids, oder eines sauren Mittels, wie einer Mineralsäure, in eine freie Carboxygruppe überführen.

Ferner kann man in Verbindungen der Formel (I), worin Ar₁ bzw. Ar₂ als Substituenten eine Carboxygruppe aufweisen, z.B. durch Behandeln mit einem Alkohol, wie einem Niederalkanol, in Gegenwart eines geeigneten Veresterungsmittels, wie eines sauren Reagens, z.B. einer anorganischen oder organischen Säure, wie Chlorwasserstoff-, Trifluoressig- oder p-Toluolsulfonsäure, oder einer Lewissäure, z.B. Zinkchlorid, oder eines wasserbindenden Kondensationsmittels, z.B. eines Carbodiimids, wie N,N'-Dicyclohexyl-carbodiimid, oder durch Behandeln mit einem Diazoreagens, wie einem Diazoniederalkanol, z.B. Diazomethan, die Carboxygruppe in eine veresterte Carboxygruppe überführen. Diese kann man auch erhalten, wenn man Verbindungen der Formel I, worin in Ar₁ bzw. Ar₂ als Substituenten eine Carboxygruppe in freier Form oder in Salz-, wie Ammonium- oder Metall-, z.B. Alkalimetall-, wie Natrium- oder Kaliumsalzform vorliegt, mit einem reaktionsfähigen Ester eines Alkohols, wie Niederalkylhalogenid, z.B. Methyl- oder Ethylchlorid, -bromid oder -iodid, oder einem organischen Sulfonsäureester, wie einem organischen Sulfonsäureester, wie einem entsprechenden Niederalkylester, z.B. Methansulfonsäure- oder p-Toluolsulfonsäuremethylester oder -ethylester, behandelt.

Verbindungen der Formel (I), worin Ar₁ bzw. Ar₂ als Substituenten eine veresterte Carboxygruppe aufweisen, kann man durch Umesterung, z.B. durch Behandeln mit einem Alkohol, üblicherweise einem höheren als dem der veresterten Carboxygruppe im Ausgangsmaterial entsprechenden Alkohol, in Gegenwart eines geeigneten Umesterungsmittels, wie eines basischen Mittels, z.B. eines Alkalimetallniederalkanoats, -niederalkanolats oder -cyanids, wie Natriumacetat, -methano-

lat, -ethylat, -tert-butanolat oder -cyanid, oder eines geeigneten sauren Mittels, gegebenenfalls unter Entfernung des entstehenden Alkohols, z.B. durch Destillation; in andere Esterverbindungen der Formel (I) umwandeln. Man kann auch von entsprechenden, sogenannten aktivierten Estern der Formel (I) ausgehen, worin Ar₁ bzw. Ar₂ als Substituenten eine aktivierte veresterte Carboxygruppe aufweisen (siehe unten), und diese durch Behandeln mit einem Alkohol, wie einem Niederalkanol, in einen anderen Ester umwandeln.

Verbindungen der Formel (I), worin Ar₁ bzw. Ar₂ als Substituenten eine amidierte Carboxygruppe aufweisen, können vorteilhaft auch aus den entsprechenden Säure- und Esterverbindungen der Formel (I), worin Ar₁ bzw. Ar₂ als Substituenten eine gegebenenfalls veresterte Carboxygruppe aufweisen, erhalten werden. So kann man z.B. Verbindungen der Formel (I), die eine freie Carboxylgruppe aufweisen, mit Harnstoff bei erhöhten Temperaturen, z.B. bei 200–240°C, mit einem Formamid, z.B. Dimethylformamid, in Gegenwart eines geeigneten Kondensationsmittels, wie Phosphorpentoxid, bei erhöhten Temperaturen, oder mit einem Amin in Gegenwart eines geeigneten Kondensationsmittels, wie eines Carbodiimids, z.B. N,N'-Diethyl-carbodiimid, ferner eines Phosphins, wie Triphenylphosphin (z.B. zusammen mit Bis-2-pyridyl-disulfid), oder eines Silans, wie Trichlorsilan (z.B. zusammen mit Pyridin) umsetzen, und die entsprechenden Amidverbindungen der Formel (I), worin Ar₁ bzw. Ar₂ als Substituenten eine amidierte Carboxygruppe enthalten, erhalten. Sie können auch aus Verbindungen der Formel I, worin Ar₁ bzw. Ar₂ als Substituenten eine in Salzform vorliegende Carboxygruppe aufweisen, erhalten werden, z.B. indem man ein entsprechendes Ammoniumsalz, z.B. durch Behandeln mit einem Dehydratisierungsmittel, wie Phosphorpentoxid, dehydratisiert, oder ein entsprechendes Alkalimetall-, z.B. Natriumsalz, mit einem Amin, vorzugsweise in Gegenwart eines geeigneten Kondensationsmittels, wie Phenylphosphonsäuredichlorid, umsetzt.

Man kann in Verbindungen der Formel (I), worin Ar₁ bzw. Ar₂ als Substituenten eine Carboxylgruppe enthalten, diese auch zuerst in ein reaktionsfähiges Derivat, wie ein Anhydrid, inkl. ein gemischtes Anhydrid, wie ein Säurehalogenid, z.B. -chlorid (z.B. durch Behandeln mit einem Thionylhalogenid, z.B. -chlorid), oder ein Anhydrid mit einem Ameisensäureester, z.B. -niederalkylester (z.B. durch Behandeln eines Salzes, wie eines Ammonium- oder Alkalimetallsalzes, mit einem Halogen-, wie Chlorameisensäureester, wie niederalkylester), oder in einen aktivierten Ester, wie einen Cyanmethyl-, Nitrophenyl-, z.B. 4-Nitrophenyl-, oder Polyhalogenphenyl-, z.B. Pentachlorphenylester (z.B. durch Behandeln mit einer entsprechenden Hydroxyverbindung in Gegenwart eines geeigneten Kondensationsmittels, wie N,N'-Dicyclohexyl-carbodiimid) überführen, und ein solches reaktionsfähiges Derivat dann mit Ammoniak (gegebenenfalls in derivatisierter Form) oder einem Amin umsetzen und so zu Amidver-

bindungen der Formel (I) gelangen, worin Ar_1 bzw. Ar_2 als Substituenten eine amidierete Carboxygruppe aufweisen. Dabei kann man diese direkt oder über Zwischenverbindungen erhalten; so kann man z.B. einen aktivierten Ester, wie einen 4-Nitrophenylester, einer Verbindung der Formel I mit einer Carboxygruppe zuerst mit einem 1-unsubstituierten Imidazol umsetzen und die so entstandene 1-Imidazolylcarbonylverbindung mit dem Ammoniak oder dem Amin in Reaktion bringen. Man kann aber auch andere, nicht-aktivierte Ester, wie Niederalkylester von Verbindungen der Formel (I), worin Ar_1 bzw. Ar_2 als Substituenten z.B. Niederalkoxycarbonyl aufweisen, mit Ammoniak oder Aminen zur Reaktion bringen.

In erfindungsgemässen Verbindungen, in welchen der Rest Ar_1 bzw. Ar_2 eine freie Amino-, Carbamoyl- oder Sulfamoylgruppe enthält, kann die jeweilige Aminogruppe in der vorstehend unter Variante b) angegebenen Weise mono- oder disubstituiert werden. Ebenso können primäre oder sekundäre Aminogruppen analog der Leuckart-Wallach- (bzw. Eschweiler-Clarke)-Reaktion aus Carbonylverbindungen, z.B. unter Verwendung von Ameisensäure als Reduktionsmittel, reduktiv alkylt werden.

In erfindungsgemässen Verbindungen, worin X für die Carbonylgruppe steht, kann diese z.B. durch Reduktion, beispielsweise durch Behandeln mit einem geeigneten, gegebenenfalls komplexen Hydrid, wie einem Hydrid, gebildet aus einem Element der 1. und 3. Hauptgruppe des PSE, z.B. Natriumborhydrid oder Natriumcyanoborhydrid, in die Hydroxymethylengruppe X übergeführt werden. Die Hydroxymethylengruppe X ihrerseits kann z.B. durch Reduktion, beispielsweise mit Wasserstoff unter Verwendung eines Hydrierungskatalysators zur Methylengruppe reduziert werden.

In erfindungsgemässen Verbindungen, worin X für die Carbonylgruppe steht, kann diese beispielsweise in Gegenwart einer Säure, wie Mineralsäure, z.B. Schwefel- oder Chlorwasserstoffsäure, oder Sulfonsäure, z.B. p-Toluolsulfonsäure, mit einem Alkohol, wie Niederalkanol oder Niederalkandiol, z.B. Ethanol oder Glykol, acetalisiert werden. Acetalisiertes Carbonyl X kann z.B. umgekehrt durch Säuren, z.B. der vorstehend genannten Art, hydrolysiert werden.

Falls der Ring Ar_1 durch Niederalkylthio substituiert ist, kann man dieses auf übliche Weise zu entsprechendem Niederalkansulfinyl bzw. -sulfonyl oxidieren. Als geeignetes Oxidationsmittel für die Oxidation zur Sulfoxidstufe kommen beispielsweise anorganische Persäuren, wie Persäuren von Mineralsäuren, z.B. Periodsäure oder Perschwefelsäure, organische Persäuren, wie entsprechende Percarbon- oder Persulfonsäuren, z.B. Perameisen-, Peressig-, Trifluorperessig- bzw. Perbenzoesäure oder p-Toluolpersulfonsäure, oder Gemische aus Wasserstoffperoxid und Säuren, z.B. Gemisch aus Wasserstoffperoxid mit Essigsäure, in Betracht.

Häufig führt man die Oxidation in Gegenwart von geeigneten Katalysatoren durch, wobei als

Katalysatoren geeignete Säuren, wie gegebenenfalls substituierte Carbonsäuren, z.B. Essigsäure oder Trifluoressigsäure, oder Übergangsmetall-oxide, wie Oxide von Elementen der VII. Nebengruppe, z.B. Vanadium-, Molybdän- oder Wolframoxid, zu nennen sind. Die Oxidation wird unter milden Bedingungen, z.B. bei Temperaturen von etwa -50° bis etwa $+100^\circ\text{C}$, durchgeführt.

Die Oxidation zur Sulfonstufe kann man auch mit Distickstofftetroxid als Katalysator in Gegenwart von Sauerstoff bei tiefen Temperaturen entsprechend durchführen, ebenso wie die direkte Oxidation des Niederalkylthio zum Niederalkansulfonyl. Jedoch setzt man hierbei üblicherweise das Oxidationsmittel im Überschuss ein.

Weist ein aromatischer Ring (Ar_1 bzw. Ar_2) als Substituenten ein Wasserstoffatom auf, so kann dieses mit Hilfe eines Halogenierungsmittels in üblicher Weise durch ein Halogenatom ersetzt, z.B. mit Brom, Hypobromsäure, Acylhypobromite oder andere organische Bromverbindungen, z.B. N-Bromsuccinimid, N-Bromacetamid, N-Bromphthalimid, Pyridiniumperbromid, Dioxandibromid, 1,3-Dibrom-5,5-dimethylhydantoin, 2,4,4,6-Tetrabrom-2,5-cyclohexadien-1-on, bromiert bzw. mit elementarem Chlor, z.B. in einem halogenierten Kohlenwasserstoff, wie Chloroform, und unter Kühlen, z.B. bis auf etwa -10° bis etwa $+10^\circ\text{C}$, chloriert werden.

Ferner kann die Cyanogruppe in den Ring Ar_1 eingeführt werden, indem man beispielsweise ein Halogenatom, insbesondere Iod oder Brom, durch Umsetzung mit einer Cyanoverbindung, wie einem Alkalimetallcyanid, z.B. Kaliumcyanid, oder insbesondere mit Cu(I)-cyanid, vorzugsweise unter Erwärmen, z.B. bis auf etwa 60° bis etwa 250°C , in An- oder Abwesenheit eines Lösungs- oder Verdünnungsmittels, oder vorteilhaft unter Inertgas, durch die Cyanogruppe substituiert.

Enthält der Arylrest Ar_1 bzw. Ar_2 in den erfindungsgemässen Verbindungen eine Aminogruppe, so kann diese in üblicher Weise diazotiert werden, z.B. durch Behandeln mit einem Nitrit, z.B. Natriumnitrit, in Gegenwart einer geeigneten Protonsäure, z.B. Mineralsäure, wobei die Reaktionstemperatur vorteilhaft unter etwa 5°C gehalten wird. Die so erhältliche, in Salzform vorliegende Diazoniumgruppe kann man nach analogen Verfahren beispielsweise wie folgt substituieren: durch die Hydroxygruppe analog der Phenolverkochung in Gegenwart von Wasser; durch eine Alkoxygruppe durch Behandeln mit einem entsprechenden Alkohol, wobei Energie zugeführt werden muss; durch das Fluoratom analog der Schiemann-Reaktion bei der Thermolyse von entsprechenden Diazoniumtetrafluorboraten; durch die Halogenatome Chlor, Brom oder Iod sowie die Cyanogruppe analog der Sandmeyer-Reaktion bei der Umsetzung mit entsprechenden Cu(I)-Salzen, zunächst unter Kühlen, z.B. auf etwa unter 5°C , und anschliessend Erhitzen, z.B. auf etwa 60° bis etwa 150°C .

Weisen die erfindungsgemässen Verbindungen im Arylrest Ar_1 bzw. Ar_2 eine Nitrogruppe auf, so kann diese in an sich bekannter Weise, beispiels-

weise durch katalytische Hydrierung, zur Amino-
gruppe reduziert werden.

Ferner kann ein aromatischer Ring Ar_1 bzw. Ar_2
beispielsweise mit einer Niederalkanol bzw. ei-
nem Niederalkylhalogenid oder einem Phos-
phorsäureniederalkylester in Gegenwart von Le-
Säuren alkyliert werden (Friedel-Crafts-Alky-
lung). In einer Verbindung der Formel (I), worin
ein aromatischer Ring Brom enthält, kann bei-
spielsweise das Brom durch Umsetzung mit ei-
nem Niederalkylbromid in Gegenwart eines Alka-
limetalls durch Niederalkyl ersetzt werden.

Enthält ein aromatischer Ring als Substituenten
ein Wasserstoffatom, so kann dieses in an sich
bekannter Weise durch eine Acylgruppe ausge-
tauscht werden. So kann beispielsweise die Einfü-
gung der Acylgruppe analog der Friedel-Crafts-
Acylierung (cf. G. A. Olah, Friedel-Crafts and Re-
lated Reactions, Vol. I, Interscience, New York,
1963-1965) durchgeführt werden, z.B. durch Um-
setzung eines reaktiven funktionellen Acylderiva-
tes, wie eines Halogenids oder Anhydrids, einer
organischen Carbonsäure in Gegenwart einer Le-
Säure, wie Aluminium-, Antimon(III)- oder
Eisen(III)-, Zink(II)-chlorid oder Bortrifluorid.

Enthalten die Verbindungen der Formel (I) un-
gesättigte Reste, wie Niederalkenyl oder Nieder-
alkadienylgruppierungen, können diese in an sich
bekannter Weise in gesättigte Reste überführt
werden. So erfolgt beispielsweise die Hydrierung
von Mehrfachbindungen durch katalytische Hy-
drierung in Gegenwart von Hydrierungskatalysa-
toren, wobei hierfür z.B. Edelmetalle bzw. deren
Derivate, z.B. Oxide, geeignet sind, wie Nickel,
Raney-Nickel, Palladium, Platinoxid, die gegebe-
nenfalls auf Trägermaterialien, z.B. auf Kohle
oder Calciumcarbonat, aufgezogen sein können.
Die Hydrierung kann vorzugsweise bei Drucken
zwischen 1 und 100 at und bei einer Temperatur
zwischen -80° bis 200°C , vor allem zwischen
Raumtemperatur und 100°C , durchgeführt wer-
den. Die Reaktion erfolgt zweckmässig in einem
Lösungsmittel, wie Wasser, einem Niederalkanol,
z.B. Ethanol, Isopropanol oder n-Butanol, einem
Ether, z.B. Dioxan, oder einer Niederalkancarbo-
nure, z.B. Essigsäure.

Die Erfindung betrifft insbesondere die in den
Beispielen beschriebenen Verfahren.

Weisen die genannten Ausgangsstoffe basische
Zentren auf, können z.B. auch Säureadditionssal-
ze gebildet werden, während Ausgangsstoffe mit
aciden Gruppen z.B. Salze mit Basen bilden.

Je nach Wahl der Reaktionsbedingungen kön-
nen die Ausgangsstoffe in freier Form oder als
Salze eingesetzt werden bzw. können die erfin-
dungsgemässen Verbindungen mit salzbildenden
Eigenschaften in freier Form oder in Form von
Salzen erhalten werden.

So können erhaltene Säureadditionssalze in an
sich bekannter Weise, z.B. durch Behandeln mit
einer Base, wie einem Alkalimetallhydroxid, in die
freien Verbindungen oder z.B. durch Behandeln
mit geeigneten Säuren oder Derivaten davon in
andere Salze umgewandelt werden. Erhaltene
freie Verbindungen mit salzbildenden basischen

Eigenschaften können, z.B. durch Behandeln mit
Säuren oder entsprechenden Anionenaustaus-
chern, in ihre Salze umgewandelt werden.

Infolge der engen Beziehung zwischen den
salzbildenden Verbindungen in freier Form und in
Form von Salzen, sind im Vorausgegangenen und
nachfolgend unter den freien Verbindungen oder
ihren Salzen sinn- und zweckmässig gegebenen-
falls auch die entsprechenden Salze bzw. freien
Verbindungen zu verstehen. Umfasst sind ferner
für pharmazeutische Verwendungen ungeeignete
Salze, da diese beispielsweise für die Isolierung
bzw. Reinigung freier erfindungsgemässer Ver-
bindungen sowie deren pharmazeutisch verwend-
barer Salze verwendet werden können.

Die erfindungsgemässen Verbindungen, ein-
schliesslich Salze von entsprechenden salzbil-
denden Verbindungen, können auch in Form ihrer
Hydrate erhalten werden, oder ihre Kristalle kön-
nen z.B. das zur Kristallisation verwendete Lö-
sungsmittel einschliessen.

Die neuen Verbindungen können, je nach der
Wahl der Ausgangsstoffe und Arbeitsweisen, in
Form eines der möglichen Isomeren oder als Ge-
mische derselben, z.B. je nach der Anzahl der
asymmetrischen Kohlenstoffatome, als reine opti-
sche Isomere, wie Antipoden, oder als Isomeren-
gemische, wie Racemate, Diastereoisomerenge-
mische oder Racematgemische, vorliegen.

Erhaltene Diastereomerengemische und Race-
matgemische können auf Grund der physikalisch-
chemischen Unterschiede der Bestandteile in be-
kannter Weise in die reinen Isomeren, Diastereo-
meren oder Racemate aufgetrennt werden, bei-
spielsweise durch Chromatographie an chiralen
Adsorbentien und/oder fraktionierte Kristallisa-
tion. Erhaltene Racemate lassen sich ferner nach
bekannten Methoden in die optischen Antipoden
zerlegen, beispielsweise durch Umkristallisation
aus einem optisch aktiven Lösungsmittel, mit Hilfe
von Mikroorganismen, durch Spaltung mit spezifi-
schen, immobilisierten Enzymen, über die Bildung
von Einschlussverbindungen, z.B. unter Verwen-
dung chiraler Kronenether, wobei ein Enantiome-
res komplexiert wird, oder durch Überführung in
diastereomere Salze oder Ester, z.B. durch Um-
setzung eines basischen Endstoffracemats mit ei-
ner mit der racemischen Base Salze bildenden
optisch aktiven Säure oder einer optisch aktiven
Carbonsäure oder einem reaktiven Derivat davon,
und Trennung des auf diese Weise erhaltenen
Diastereomerengemisches, z.B. auf Grund ihrer
verschiedenen Löslichkeiten, in die Diastereome-
ren, aus denen das gewünschte Enantiomere
durch Einwirkung geeigneter Mittel freigesetzt
werden kann. Vorteilhaft isoliert man das wirksa-
mere Enantiomere.

Die Erfindung betrifft auch diejenigen Ausführ-
ungsformen des Verfahrens, nach denen man
von einer auf irgendeiner Stufe des Verfahrens als
Zwischenprodukt erhältlichen Verbindung aus-
geht und die fehlenden Schritte durchführt oder
einen Ausgangsstoff in Form eines Derivates bzw.
Salzes und/oder seiner Racemate bzw. Antipoden

verwendet oder insbesondere unter den Reaktionsbedingungen bildet.

Beim Verfahren der vorliegenden Erfindung werden vorzugsweise solche Ausgangsstoffe verwendet, welche zu den eingangs als besonders wertvoll geschilderten Verbindungen führen. Neue Ausgangsstoffe, die speziell für die Herstellung der erfindungsgemässen Verbindungen entwickelt wurden, ihre Verwendung, z.B. als Zwischenprodukte, ferner gegebenenfalls als Arzneimittelwirkstoffe, und Verfahren zu ihrer Herstellung, bilden ebenfalls einen Gegenstand der Erfindung, wobei die Variablen R, Ar₁, alk, X und Ar₂ die für die jeweils bevorzugten Verbindungsgruppen der Formel (I) bevorzugten Bedeutungen haben.

Die Dosierung des Wirkstoffes, der allein oder zusammen mit dem üblichen Träger- und Hilfsmaterial verabreicht wird, hängt von den zu behandelnden Spezies, deren Alter und individuellen Zustand sowie der Verabreichungsweise ab. Die Einzeldosen liegen z.B. für Mammalien mit einem Körpergewicht von ca. 70 kg, je nach Art der Erkrankung, individuellem Zustand und Alter, vorzugsweise zwischen 0,5 und 100 mg, z.B. zwischen 0,7 und 70 mg, z.B. bei oraler Verabreichung.

Die Erfindung betrifft im weiteren Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Präparate, die Verbindungen der Formel (I) oder pharmazeutisch verwendbare Salze von solchen Verbindungen mit salzbildenden Eigenschaften als Wirkstoffe enthalten.

Bei den erfindungsgemässen pharmazeutischen Präparaten handelt es sich um solche zur enteralen, wie peroralen oder rektalen, weiter zur parenteralen Verabreichung an Warmblüter. Entsprechende Dosiseinheitenformen, insbesondere zur peroralen Verabreichung, z.B. Dragées, Tabletten oder Kapseln, enthalten vorzugsweise von 1 mg bis 100 mg, insbesondere von 1 mg bis 25 mg, einer Verbindung der Formel (I) oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes einer zur Salzbildung befähigten entsprechenden Verbindung zusammen mit pharmazeutisch verwendbaren Trägerstoffen.

Geeignete Trägerstoffe sind insbesondere Füllstoffe, wie Zucker, z.B. Lactose, Saccharose, Mannit oder Sorbit, Cellulosepräparate und/oder Calciumphosphate, z.B. Tricalciumphosphat oder Calciumhydrogenphosphat, ferner Bindemittel, wie Stärkekleister unter Verwendung z.B. von Mais-, Weizen-, Reis- oder Kartoffelstärke, Gelatine, Tragant, Methylcellulose und/oder, wenn erwünscht, Sprengmittel, wie die obgenannten Stärken, ferner Carboxymethylstärke, quervernetztes Polyvinyl-pyrrolidon, Agar, Alginsäure oder ein Salz davon, wie Natriumalginat. Hilfsmittel sind in erster Linie Fließregulier- und Schmiermittel, z.B. Kieselsäure, Talk, Stearinsäure oder Salze davon, wie Magnesium- oder Calciumstearat, und/oder Polyethylenglykol. Dragée-Kerne können mit geeigneten, gegebenenfalls Magensaft-resistenten, Überzügen versehen werden, wobei man u.a. konzentrierte Zuckerlösungen, welche gegebenenfalls arabischen Gummi, Talk, Polyvi-

nylpyrrolidon, Polyethylenglykol und/oder Titan-dioxid enthalten, oder Lacklösungen in geeigneten organischen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen oder, zur Herstellung von Magensaft-resistenten Überzügen, Lösungen von geeigneten Cellulosepräparaten, wie Acetylcellulosephthalat oder Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, verwendet. Den Tabletten oder Dragée-Überzügen können Farbstoffe oder Pigmente, z.B. zur Identifizierung oder zur Kennzeichnung verschiedener Wirkstoffdosen, beigelegt werden.

Weitere oral anwendbare pharmazeutische Präparate sind Steckkapseln aus Gelatine, sowie weiche, geschlossene Kapseln aus Gelatine und einem Weichmacher, wie Glycerin oder Sorbit. Die Steckkapseln können den Wirkstoff in Form eines Granulats, z.B. im Gemisch mit Füllstoffen, wie Lactose, Bindemitteln, wie Stärken und/oder Gleitmitteln, wie Talk oder Magnesiumstearat, und gegebenenfalls von Stabilisatoren, enthalten. In weichen Kapseln ist der Wirkstoff vorzugsweise in geeigneten Flüssigkeiten, wie fetten Ölen, Paraffinöl oder flüssigen Polyethylenglykolen, gelöst oder suspendiert, wobei ebenfalls Stabilisatoren zugefügt sein können. Bevorzugt sind u.a. Kapseln, die sowohl leicht zerbissen als auch unzerkaut geschluckt werden können.

Als rektal anwendbare pharmazeutische Präparate kommen z.B. Suppositorien in Betracht, welche aus einer Kombination des Wirkstoffs mit einer Suppositoriengrundmasse bestehen. Als Suppositoriengrundmasse eignen sich z.B. natürliche oder synthetische Triglyceride, Paraffinkohlenwasserstoffe, Polyethylenglykole oder höhere Alkanole. Ferner können auch Gelatine-Rektalkapseln verwendet werden, die eine Kombination des Wirkstoffes mit einer Grundmasse enthalten; als Grundmassenstoffe kommen z.B. flüssige Triglyceride, Polyethylenglykole oder Paraffinkohlenwasserstoffe in Frage.

Zur parenteralen Verabreichung eignen sich in erster Linie wässrige Lösungen eines Wirkstoffes in wasserlöslicher Form, z.B. eines wasserlöslichen Salzes, ferner Suspensionen des Wirkstoffes, wie entsprechende ölige Injektionssuspensionen, wobei man geeignete lipophile Lösungsmittel oder Vehikel, wie fette Öle, z.B. Sesamöl, oder synthetische Fettsäureester, z.B. Ethyloleat, oder Triglyceride verwendet, oder wässrige Injektionssuspensionen, welche viskositätserhöhende Stoffe, z.B. Natriumcarboxymethylcellulose, Sorbit und/oder Dextran und gegebenenfalls Stabilisatoren enthalten.

Die pharmazeutischen Präparate der vorliegenden Erfindung können in an sich bekannter Weise, z.B. mittels konventioneller Misch-, Granulier-, Dragier-, Lösungs- oder Lyophilisierungsverfahren hergestellt werden. So kann man pharmazeutische Präparate zur oralen Anwendung erhalten, indem man den Wirkstoff mit festen Trägerstoffen kombiniert, ein erhaltenes Gemisch gegebenenfalls granuliert, und das Gemisch bzw. Granulat, wenn erwünscht oder notwendig, nach Zugabe von geeigneten Hilfsstoffen, zu Tabletten oder Dragée-Kernen verarbeitet.

Die nachfolgenden Beispiele illustrieren die oben beschriebene Erfindung. Temperaturen werden in Celsiusgraden angegeben.

Beispiel 1:

41,4 g (0,2 Mol) 4-(p-Fluorbenzoyl)-piperidin werden in 120 ml Dioxan gelöst und mit 28,3 g (0,1 Mol) N-(2-Bromethyl)-5-cyano-2-methoxy-benzamid versetzt und dann während 60 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend versetzt man das Reaktionsgemisch mit einer Lösung von Kaliumcarbonat und extrahiert dann mit Methylenchlorid. Die Methylenchloridlösung wird mit Wasser neutral gewaschen und im Wasserstrahlvakuum eingengt. Es verbleibt ein hellgelbes kristallines Produkt, das in 200 ml Ethanol aufgeschlämmt und während 2 Stunden gerührt wird. Dann wird das feste Produkt abgenutscht und mit 20 ml eiskaltem Ethanol nachgewaschen. Im Nutschgut erhält man

5-Cyano-N-[2-[4-(p-fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-benzamid

als weisses Pulver vom Smp. 167–169°.

Zur Überführung ins Hydrochlorid löst man die freie Base in Methylenchlorid und versetzt diese mit einer etherischen Chlorwasserstofflösung bis zur kongosäuren Reaktion. Anschliessend versetzt man bis zur beginnenden Kristallisation mit Ether. Man erhält so das

5-Cyano-N-[2-[4-(p-fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-benzamid-hydrochlorid vom Smp. 193–194°.

Das Ausgangsmaterial wird wie folgt hergestellt:

39,1 g (0,2 Mol) rohes 5-Cyano-2-methoxybenzoesäurechlorid, hergestellt nach FR-Pat. Nr. 1 525 M/72 CAM und 45 g (0,22 Mol) 2-Bromethylamin-hydrobromid in 300 ml Methylenchlorid werden unter Rühren bei Raumtemperatur tropfenweise mit 64,6 g (0,5 Mol) Ethyldiisopropylamin versetzt. Die erhaltene klare Lösung wird dann noch 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Hierauf wird die Methylenchloridlösung zweimal mit 2-n. Salzsäure und einmal mit Wasser ausgeschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Das erhaltene N-(2-Bromethyl)-5-cyano-2-methoxy-benzamid wird zur Reinigung einmal aus Methylenchlorid-Ether umkristallisiert. Smp. 119–120°.

Beispiel 2:

In analoger Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhält man:

4-Chlor-5-cyano-N-[2-[4-(p-fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-benzamid-methansulfonat,

Smp. 178–180°; ausgehend von 41,4 g (0,2 Mol) 4-(p-Fluorbenzoyl)-piperidin und 31,8 g (0,1 Mol) N-(2-Bromethyl)-4-chlor-5-cyano-2-methoxy-benzamid in 240 ml Dioxan.

Das Ausgangsmaterial wird wie folgt hergestellt:

Zu einer Lösung von 37,3 g (0,2 Mol) 4-Chlor-2-methoxybenzoesäure in 500 ml Eisessig und 500 ml Wasser werden unter Rühren bei Raum-

temperatur 10,7 ml (33,6 g; 0,21 Mol) Brom zuge tropft. Anschliessend lässt man noch eine Stunde rühren, versetzt dann mit 500 ml Wasser und nutschts die ausgefallene 5-Brom-4-chlor-2-methoxy-benzoesäure ab und wäscht das Nutschgut mit Wasser nach.

Eine Lösung von 26,5 g (0,1 Mol) 5-Brom-4-chlor-2-methoxy-benzoesäure in 150 ml Ethanol wird mit Chlorwasserstoffgas gesättigt und dann während 15 Stunden stehen gelassen. Anschliessend wird im Wasserstrahlvakuum eingedampft, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen und mit Natriumbicarbonat ausgeschüttelt. Die Methylenchloridlösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet und dann im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Als Rückstand verbleibt 5-Brom-4-chlor-2-methoxy-benzoesäure-ethylester vom Smp. 79–81°.

14,7 g (0,05 Mol) 5-Brom-4-chlor-2-methoxybenzoesäure-ethylester, 5,4 g (0,06 Mol) Kupfer-I-cyanid und 8 ml Dimethylformamid werden unter Rühren und Stickstoffatmosphäre während 3 Stunden auf 190° erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch mit 250 ml Methylenchlorid und 250 ml 2-n. Salzsäure gut verrührt. Man nutschts von den unlöslichen Anteilen ab und trennt die Schichten im Scheidetrichter. Die Methylenchloridlösung wird mit Wasser neutral gewaschen und dann eingedampft. Als Rückstand verbleibt 4-Chlor-5-cyano-2-methoxy-benzoesäure-ethylester, der nach Umkristallisation aus Methylenchlorid-Hexan bei 102–103° schmilzt.

Zur Verseifung werden 24 g (0,1 Mol) 4-Chlor-5-cyano-2-methoxy-benzoesäure-ethylester in 500 ml Methanol, 100 ml Wasser und 110 ml 1-n. Natronlauge während 15 Stunden gerührt. Hierauf wird das Methanol im Wasserstrahlvakuum abgezogen und aus der Restlösung durch Zugabe von verdünnter Salzsäure die 4-Chlor-5-cyano-2-methoxy-benzoesäure ausgefällt. Diese wird abgenutscht und anschliessend aus Dioxan umkristallisiert. Man erhält 4-Chlor-5-cyano-2-methoxybenzoesäure vom Smp. 191–192°.

In analoger Weise wie in Beispiel 2 beschrieben erhält man:

4-Chlor-5-cyano-2-methoxy-benzoesäurechlorid, ausgehend von 8,5 g (0,04 Mol) 4-Chlor-5-cyano-2-methoxy-benzoesäure und 12 ml (19 g; 0,16 Mol) Thionylchlorid in 120 ml Chloroform.

In analoger Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhält man:

N-(2-Bromethyl)-4-chlor-5-cyano-2-methoxy-benzamid

vom Smp. 127–129°; ausgehend von 23 g (0,1 Mol) 4-Chlor-5-cyano-2-methoxy-benzoesäurechlorid, 20,5 g (0,1 Mol) 2-Bromethylamin-hydrobromid und 27,1 g (0,21 Mol) Ethyl-diisopropylamin.

Beispiel 3:

In analoger Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhält man:

5-Brom-4-chlor-N-[2-[4-(p-fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-benzamid

vom Smp. 166–168°; ausgehend von 43,5 g (0,21 Mol) p-Fluorbenzoyl-piperidin und 37,1 g (0,1 Mol)

N-(2-Bromethyl)-5-brom-4-chlor-2-methoxy-benzamid in 200 ml Dioxan.

Das Ausgangsmaterial wird wie folgt hergestellt:

13,3 g (0,05 Mol) 5-Brom-4-chlor-2-methoxybenzoesäure in 10 ml Chloroform und 6,6 ml (0,7 g; 0,09 Mol) Thionylchlorid werden während 2 Stunden zum Sieden erhitzt. Dann dampft man im Rotationsverdampfer ein, wobei das 5-Brom-4-chlor-2-methoxybenzoesäurechlorid als weisses Pulver zurückbleibt.

In analoger Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhält man:

N-(2-Bromethyl)-5-brom-4-chlor-2-methoxybenzamid vom Smp. 99–100°; ausgehend von 5,7 g (0,02 Mol) 5-Brom-4-chlor-2-methoxybenzoesäurechlorid, 4,1 g (0,02 Mol) 2-Bromethylamin-hydrobromid und 5,2 g (0,04 Mol) Ethyl-diisopropylamin in 30 ml Methylenchlorid.

Beispiel 4:

In analoger Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhält man:

N-[2-[4-(p-Fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-4-fluor-2-methoxybenzamid-hydrochlorid, Smp. 211° unter Zersetzung; ausgehend von 41,4 g (0,2 Mol) 4-(p-Fluorbenzoyl)-piperidin und 27,6 g (0,1 Mol) N-(2-Bromethyl)-4-fluor-2-methoxybenzamid in 120 ml Dioxan.

Das Ausgangsmaterial wird analog Beispiel 1 wie folgt hergestellt:

N-(2-Bromethyl)-4-fluor-2-methoxybenzamid vom Smp. 92–94°; ausgehend von 18,9 g (0,1 Mol) 4-Fluor-2-methoxybenzoesäurechlorid (hergestellt nach US Pat. 3 177 252), 20,5 g (0,1 Mol) 2-Bromethylamin-hydrobromid und 27,1 g (0,21 Mol) Ethyl-diisopropylamin.

Beispiel 5:

In analoger Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhält man:

5-Brom-N-[2-[4-(p-fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-4-fluor-2-methoxybenzamid vom Smp. 152–153°; ausgehend von 45,5 g (0,22 Mol) 4-(p-Fluorbenzoyl)-piperidin und 35,5 g (0,1 Mol) N-(2-Bromethyl)-5-brom-4-fluor-2-methoxybenzamid in 200 ml Dioxan.

Das Ausgangsmaterial wird wie folgt hergestellt:

In analoger Weise wie in Beispiel 2 beschrieben erhält man:

5-Brom-4-fluor-2-methoxybenzoesäure vom Smp. 176–178°; ausgehend von 3,4 g (0,02 Mol) 4-Fluor-2-methoxybenzoesäure, 1,07 ml (3,35 g; 0,21 Mol) Brom in 90 ml Eisessig und 140 ml Wasser.

In analoger Weise wie in Beispiel 3 beschrieben erhält man:

5-Brom-4-fluor-2-methoxybenzoesäurechlorid als weisses Pulver; ausgehend von 5,0 g (0,02 Mol) 5-Brom-4-fluor-2-methoxybenzoesäure, 4,3 ml (7,1 g; 0,06 Mol) Thionylchlorid und 15 ml Chloroform.

In analoger Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhält man:

N-(2-Bromethyl)-5-brom-4-fluor-2-methoxybenzamid

vom Smp. 91–95°; ausgehend von 5,4 g (0,02 Mol) 5-Brom-4-fluor-2-methoxybenzoesäurechlorid, 4,1 g (0,02 Mol) 2-Bromethylamin-hydrobromid und 5,2 g (0,04 Mol) Ethyl-diisopropylamin in 30 ml Methylenchlorid.

Beispiel 6:

N-[2-[4-(p-Fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-5-trifluormethylbenzamid-hydrochlorid,

Smp. 212° unter Zersetzung; ausgehend von 41,4 g (0,2 Mol) 4-(p-Fluorbenzoyl)-piperidin und 32,6 g (0,1 Mol) N-(2-Bromethyl)-2-methoxy-5-trifluormethylbenzamid in 180 ml Dioxan.

Das Ausgangsmaterial wird analog Beispiel 1 wie folgt hergestellt:

N-(2-Bromethyl)-2-methoxy-5-trifluormethylbenzamid

vom Smp. 85–86°; ausgehend von 23,9 g (0,1 Mol) 2-Methoxy-5-trifluormethylbenzoesäurechlorid, (hergestellt nach FR.-Pat. 1 472 025), 20,5 g (0,1 Mol) 2-Bromethylamin-hydrobromid und 27,1 g (0,21 Mol) Ethyl-diisopropylamin.

Beispiel 7:

In analoger Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhält man:

2-Methoxy-5-sulfamoyl-N-[2-[4-(p-fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-benzamid

vom Smp. 183–185°; ausgehend von 45,5 g (0,22 Mol) 4-(p-Fluorbenzoyl)-piperidin und 33,7 g (0,1 Mol) N-(2-Bromethyl)-2-methoxy-5-sulfamoylbenzamid in 250 ml Dimethylformamid.

Das Ausgangsmaterial wird analog Beispiel 1 wie folgt hergestellt:

N-(2-Bromethyl)-2-methoxy-5-sulfamoylbenzamid vom Smp. 179° unter Zersetzung; ausgehend von 26,5 g (0,1 Mol) 2-Methoxy-5-sulfamoylbenzoesäurechlorid (hergestellt nach FR.-Pat. 1 472 025), 20,5 g 2-Bromethylamin-hydrobromid und 21,2 g (0,21 Mol) Triethylamin.

Beispiel 8:

24,1 g (0,1 Mol) 2-(5-Chlor-2-methoxy-4-methylaminophenyl)-2-oxazolin, 22,8 g (0,11 Mol) 4-(p-Fluorbenzoyl)-piperidin und 120 ml Dioxan werden in einer Stickstoffatmosphäre während 18 Stunden zum Sieden erhitzt. Die erhaltene dunkelbraune Lösung wird im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Man erhält dickflüssiges Öl, das in 300 ml Aceton gelöst wird und unter Rühren mit einer etherischen Chlorwasserstofflösung bis zur kongosäuren Reaktion versetzt wird, wobei das Produkt auszukristallisieren beginnt. Das ausgefallene 5-Chlor-N-[2-[4-(p-fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-4-methylamino-benzamid-hydrochlorid wird abgenutscht. Es schmilzt bei 230° unter Zersetzung.

Das Ausgangsmaterial wird wie folgt hergestellt:



Zu einer Lösung von 21,6 g (0,1 Mol) 5-Chlor-2-methoxy-4-methylamino-benzoesäure (hergestellt nach S. Iwanami et al., J. Med. Chem. 1981, (24), 1224) in 250 ml Methylenchlorid werden unter Rühren und Stickstoffatmosphäre 11,2 g (0,11 Mol) Triethylamin zugetropft. Die erhaltene Lösung wird bei -10° mit 10,9 g (0,1 Mol) Chlorameisensäureethylester versetzt. Man rührt weitere 30 Minuten bei dieser Temperatur mit 20,5 g (0,1 Mol) 2-Bromethylamin-hydrobromid und 10,1 g (0,1 Mol) Triethylamin. Dann wird das Kühlbad entfernt und das Reaktionsgemisch während 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung versetzt man mit 1 Liter Methylenchlorid und 1 Liter Wasser, stellt die wässrige Phase mit 2-n. Salzsäure auf pH 5 ein und trennt die Schichten im Scheidetrichter. Die wässrige Phase wird mit Natriumbicarbonat versetzt und dann mit Methylenchlorid extrahiert. Nach dem Eindampfen des Methylenchlorids erhält man 2-(5-Chlor-2-methoxy-4-methylamino-phenyl)-2-oxazolin vom Smp. $159-161^{\circ}$.

Beispiel 9:

In analoger Weise wie in Beispiel 8 beschrieben erhält man:

N-[2-[4-(p-Fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-5-dimethylsulfamoyl-benzamid-hydrochlorid

vom Smp. 172° unter Zersetzung, ausgehend von 28,4 g (0,1 Mol) 2-(5-Dimethylsulfamoyl-2-methoxy-phenyl)-2-oxazolin und 20,7 g (0,1 Mol) 4-(p-Fluorbenzoyl)-piperidin und 140 ml Dioxan.

Das Ausgangsmaterial wird analog Beispiel 8 wie folgt hergestellt:

2-(5-Dimethylsulfamoyl-2-methoxy-phenyl)-2-oxazolin

vom Smp. $135-138^{\circ}$; ausgehend von 24,3 g (0,1 Mol) 5-Dimethylsulfamoyl-2-methoxy-benzoesäure, 21,3 g (0,21 Mol) Triethylamin, 10,9 g (0,1 Mol) Chlorameisensäure-ethylester und 20,5 g (0,1 Mol) 2-Bromethylamin-hydrobromid.

Beispiel 10:

20,2 g (0,1 Mol) N-(5-Cyano-2-methoxy-benzoyl)-aziridin, 22,8 g (0,11 Mol) 4-(p-Fluorbenzoyl)-piperidin und 250 ml Toluol werden unter Rühren 5 Stunden auf 80° erwärmt. Nach dem Abkühlen wird das ausgefallene 5-Cyano-N-[2-[4-(p-fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-benzamid abgenutscht und mit wenig Toluol nachgewaschen, Smp. $167-169^{\circ}$.

Das Ausgangsmaterial wird wie folgt hergestellt:

Zu einem Gemisch von 100 ml 0,5n-Natronlauge und 2,3 g (0,53 Mol) Aziridin in 30 ml Toluol wird unter gutem Rühren bei einer Reaktionstemperatur von $3-5^{\circ}$ eine Lösung von 9,8 g (0,05 Mol) 5-Cyano-2-methoxy-benzoylchlorid in 50 ml Methylenchlorid zugetropft und das Reaktionsgemisch anschliessend noch eine Stunde bei 5° gerührt. Hierauf werden die Schichten im Scheidetrichter getrennt, die organische Phase mit 50 ml Wasser ausgeschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Als

Rückstand verbleibt N-(5-Cyano-2-methoxy-benzoyl)-aziridin vom Smp. $99-101^{\circ}$.

Beispiel 11:

In analoger Weise wie in Beispiel 8 beschrieben erhält man:

3-Brom-N-[2-[4-(p-fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-4-methoxy-benzamid-methansulfonat, Smp. 125° , ausgehend von 25,6 g (0,1 Mol) 2-(3-Brom-4-methoxy-phenyl)-2-oxazolin und 20,7 g (0,1 Mol) 4-(p-Fluorbenzoyl)-piperidin in 75 ml Toluol.

Das Ausgangsmaterial wird analog Beispiel 8 wie folgt hergestellt:

2-(3-Brom-4-methoxy-phenyl)-2-oxazolin vom Smp. 95° ; ausgehend von 15,2 g (0,1 Mol) 3-Brom-4-methoxy-benzoesäure, 21,3 g (0,21 Mol) Triethylamin, 10,9 g (0,1 Mol) Chlorameisensäure-ethylester und 20,5 g (0,1 Mol) 2-Bromethylamin-hydrobromid.

Beispiel 12:

In analoger Weise wie in Beispiel 8 beschrieben erhält man:

N-[2-[4-(p-Fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-benzamid-hydrochlorid

vom Smp. 205° unter Zersetzung; ausgehend von 17,7 g (0,1 Mol) 2-(2-Methoxy-phenyl)-2-oxazolin und 10,7 g (0,1 Mol) 4-(p-Fluorbenzoyl)-piperidin und 40 ml Dioxan.

Das Ausgangsmaterial wird analog Beispiel 8 wie folgt hergestellt:

2-(2-Methoxy-phenyl)-2-oxazolin vom Smp. $35-38^{\circ}$; ausgehend von 15,2 g (0,1 Mol) 2-Methoxy-benzoesäure, 21,3 g (0,21 Mol) Triethylamin, 10,9 g (0,1 Mol) Chlorameisensäure-ethylester und 20,5 g (0,1 Mol) 2-Bromethylamin-hydrobromid.

Beispiel 13:

Zu einer Suspension von 4,1 g (0,01 Mol) 5-Cyano-N-[2-[4-(p-fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-benzamid in 50 ml Ethanol werden unter Rühren 0,38 g (0,01 Mol) Natrium-borhydrid zugegeben und während 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene klare Lösung wird mit 1 ml Aceton versetzt und dann im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Der Rückstand wird mit Methylenchlorid und Wasser aufgenommen, die Schichten im Scheidetrichter getrennt und die organische Phase nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat eingedampft. Als Rückstand erhält man

5-Cyano-N-[2-[4-[(4-fluorphenyl)-hydroxymethylen]-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-benzamid

vom Smp. $135-137^{\circ}$.

Beispiel 14:

Zu einem Gemisch von 32,3 g (0,1 Mol) N-(2-Aminoethyl)-4-(p-fluorbenzoyl)-piperidinhydrochlorid und 24 g 3-Brom-4-fluorbenzoylchlorid in 250 ml Methylenchlorid lässt man unter Rühren und Stickstoffatmosphäre bei -10° bis 0° 45 g (0,35 Mol) Diisopropylethylamin zutropfen. An-

schliessend lässt man auf Raumtemperatur erwärmen und hält das Reaktionsgemisch während 4 Stunden bei dieser Temperatur. Dann versetzt man mit 200 ml 1N Natronlauge, trennt die Schichten und wäscht die organische Phase mit Wasser neutral, trocknet sie über Magnesiumsulfat und bringt sie im Wasserstrahlvakuum ein. Als Rückstand verbleiben 3-Brom-4-fluor-N-[2-[4-(p-fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-benzamid vom Smp. 135°.

Zur Überführung ins Hydrochlorid wird diese Base in Methylenchlorid gelöst und mit etherischer Chlorwasserstoffsäure versetzt. Das Hydrochlorid schmilzt bei 189–190°.

Das als Ausgangsmaterial verwendete N-(2-Aminoethyl)-4-(p-fluorbenzoyl)-piperidin-hydrochlorid wird wie folgt hergestellt:

Zu einer Suspension von 24,4 g (0,1 Mol) 4-(p-Fluorbenzoyl)-piperidin-hydrochlorid und 8,3 g (0,11 Mol) Chloracetonitril in 50 ml Methylenchlorid lässt man unter Rühren 29,5 g (0,23 Mol) Ethylisopropylamin zutropfen. Das Reaktionsgemisch wird während 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Hierauf versetzt man mit 150 ml Ether und schüttelt mit 2N Salzsäure aus. Dieser Säureauszug wird mit 2N Natronlauge alkalisch gestellt und die sich abscheidende Base mit einem 3:1 Ether-Methylenchlorid-Gemisch ausgeschüttelt. Dieses wird neutral gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Als Rückstand verbleibt das N-(Cyano-methyl)-4-(p-fluorbenzoyl)-piperidin vom Smp. 133–134°.

14,1 g (0,05 Mol) N-(Cyano-methyl)-4-(p-fluorbenzoyl)-piperidin werden in 1,5 l Eisessig und 30 ml konz. Salzsäure gelöst und zusammen mit 2 g Platinoxid in einer Wasserstoffatmosphäre hydriert. Nach 6 Stunden wird die theoretische Menge von 2,25 l Wasserstoff aufgenommen. Hierauf wird vom Katalysator abgenutscht und das Filtrat im Wasserstrahlvakuum auf ca. 30 ml eingeeengt. Der entstandene Kristallbrei wird mit 5 ml Isopropanol und 15 ml Ether versetzt und abgenutscht. Nach dem Abnutschen und Trocknen erhält man das N-(2-Aminoethyl)-4-(p-fluorbenzoyl)-piperidin-hydrochlorid, das nach einer Umkristallisation aus Methanol bei 265° unter Zersetzung schmilzt.

Das als Ausgangsmaterial verwendete 3-Brom-4-fluor-benzoylchlorid wird analog Beispiel 3 aus 21,9 g (0,1 Mol) 3-Brom-4-fluorbenzoesäure (hergestellt nach J. Indian Chem. Soc. 21, 115 (1944)) und 10 ml Thionylchlorid hergestellt.

Beispiel 15:

In analoger Weise wie in Beispiel 14 beschrieben erhält man:

2-Brom-4-fluor-N-[2-[4-(p-fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-benzamid vom Smp. 123–125°; ausgehend von 3,23 g (0,01 Mol) N-(2-Aminoethyl)-4-(p-fluorbenzoyl)-piperidin-hydrochlorid, 2,6 g (0,01 Mol) 2-Brom-4-fluorbenzoylchlorid und 4,5 g (0,035 Mol) Ethyl-diisopropylamin in 25 ml Methylenchlorid. N-[2-[4-(p-Fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2,6-dimethoxy-benzamid-hydrochlorid vom Smp. 232–234° unter Zersetzung; ausgehend

von 32,3 g (0,1 Mol) N-(2-Aminoethyl)-4-(p-fluorbenzoyl)-piperidin-hydrochlorid, 20 g 2,6-Dimethoxy-benzoylchlorid und 45 g (0,35 Mol) Ethyl-diisopropylamin in 200 ml Methylenchlorid.

Beispiel 16:

In analoger Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhält man:

4-Fluor-N-[2-[4-(p-fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-benzamid-hydrochlorid, Smp. 240–242°; ausgehend von 6,2 g (0,03 Mol) 4-(p-Fluorbenzoyl)-piperidin und 7,4 g (0,03 Mol) N-(2-Bromomethyl)-4-fluorbenzamid in 25 ml Dimethylformamid.

Beispiel 17:

In analoger Weise wie in Beispiel 10 beschrieben erhält man:

5-Brom-N-[2-[4-(p-fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-benzamid-hydrochlorid vom Smp. 213° unter Zersetzung; ausgehend von 5,2 g (0,02 Mol) N-(5-Brom-2-methoxybenzoyl)-aziridin und 4,4 g (0,021 Mol) 4-(p-Fluorbenzoyl)-piperidin in 16 ml Toluol.

Das Ausgangsmaterial wird analog Beispiel 10 wie folgt hergestellt:

N-(5-Brom-2-methoxy-benzoyl)-aziridin; ausgehend von 9 g (0,21 Mol) Aziridin, 27,1 g (0,21 Mol) Ethyl-diisopropylamin und 50 g (0,02 Mol) 5-Brom-2-methoxy-benzoylchlorid in 300 ml Methylenchlorid.

In analoger Weise wie in Beispiel 10 beschrieben erhält man:

3-Cyano-N-[2-[4-(p-fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-4-methoxy-benzamid-hydrochlorid vom Smp. 230° unter Zersetzung; ausgehend von 20,2 g (0,1 Mol) N-(3-Cyano-4-methoxybenzoyl)-aziridin und 22,8 g (0,11 Mol) 4-(p-Fluorbenzoyl)-piperidin in 120 ml Toluol.

N-(3-Cyano-4-methoxy-benzoyl)-aziridin vom Smp. 176–177°; ausgehend von 4,52 g (0,105 Mol) Aziridin, 12,9 g (0,1 Mol) Ethyldiisopropylamin und 19,6 g (0,1 Mol) 3-Cyano-4-methoxy-benzoylchlorid in 150 ml Methylenchlorid.

Beispiel 18:

In analoger Weise wie in Beispiel 14 beschrieben erhält man:

3,5-Dichlor-N-[2-[4-(p-fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-4-methyl-benzamid-methansulfonat vom Smp. 112–114°; ausgehend von 3,23 g (0,01 Mol) N-(2-Aminoethyl)-4-(p-fluorbenzoyl)-piperidin-hydrochlorid, 2,54 g (0,01 Mol) 3,5-Dichlor-2-methoxy-4-methyl-benzoylchlorid und 4,5 g (0,035 Mol) Ethyl-diisopropylamin in 25 ml Methylenchlorid.

N-[2-[4-(p-Fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-5-methylmercapto-benzamid hydrochlorid

vom Smp. 209° unter Zersetzung; ausgehend von 3,23 g (0,01 Mol) N-(2-Aminoethyl)-4-(p-fluorbenzoyl)-piperidin-hydrochlorid, 2,17 g (0,01 Mol) 2-Methoxy-5-methylmercapto-benzoylchlorid und 4,5 g (0,035 Mol) Ethyl-diisopropylamin in 30 ml Methylenchlorid.

N-[2-[4-(p-Fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-5-methansulfonyl-benzamid-hydrochlorid

vom Smp. 163–164°; ausgehend von 6,5 g (0,02 Mol) N-(2-Aminoethyl)-4-(p-fluorbenzoyl)-piperidin-hydrochlorid, 4,99 g (0,02 Mol) 2-Methoxy-5-methansulfonyl-benzoylchlorid und 9 g (0,07 Mol) Ethyldiisopropylamin in 50 ml Methylenchlorid.

Beispiel 19:

In analoger Weise wie in Beispiel 14 beschrieben erhält man:

5-Cyano-N-[2-[4-(p-fluorbenzyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-benzamid-hydrochlorid

vom Smp. 147–148°; ausgehend von 4,6 g (0,015 Mol) N-(2-Aminoethyl)-4-(p-fluorbenzyl)-piperidin-dihydrochlorid, 2,93 g (0,015 Mol) 5-Cyano-2-methoxy-benzoylchlorid und 6,4 g (0,05 Mol) Ethyldiisopropylamin in 35 ml Methylenchlorid.

Das als Ausgangsmaterial verwendete N-(2-Aminoethyl)-4-(p-fluorbenzyl)-piperidin-dihydrochlorid wird wie folgt hergestellt:

24,4 g (0,10 Mol) 4-(p-Fluorbenzoyl)-piperidin-hydrochlorid werden in 120 ml Trifluoressigsäure mit 5 g Palladium-Kohle (5%ig) bei 70° bis zur Aufnahme der theoretischen Wasserstoffmenge hydriert. Hierauf wird vom Katalysator abgenutscht und das Filtrat im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Der Rückstand wird in 150 ml Wasser gelöst, mit 50 ml konz. Natronlauge versetzt und dann mit 250 ml Ether extrahiert. Die so erhaltene etherische Lösung wird mit Chlorwasserstoffgas auf schwach kongosauer gestellt, wobei das 4-(p-Fluorbenzyl)-piperidin-hydrochlorid ausfällt, Smp. 166–166,5°.

Zu einer Suspension von 23 g (0,10 Mol) 4-(p-Fluorbenzyl)-piperidin-hydrochlorid und 8,3 g (0,11 Mol) Chloracetonitril in 75 ml Methylenchlorid lässt man unter Rühren 28,4 g (0,22 Mol) Ethyldiisopropylamin zutropfen. Das Reaktionsgemisch wird während 15 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Hierauf versetzt man mit 150 ml Ether und schüttelt mit 2N Salzsäure aus. Dieser Säureauszug wird mit 2N Natronlauge alkalisch gestellt und die sich abscheidende Base mit Methylenchlorid ausgeschüttelt. Dieses wird mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in wenig Isopropanol gelöst und mit etherischer Chlorwasserstofflösung auf schwach kongosauer gestellt, wobei das N-(Cyanomethyl)-4-(p-fluorbenzyl)-piperidin-hydrochlorid vom Smp. 158–160° ausfällt.

13,44 g (0,05 Mol) N-(Cyanomethyl)-4-(p-fluorbenzyl)-piperidin-hydrochlorid werden in 300 ml Eisessig und 7 ml konz. Salzsäure gelöst und zusammen mit 1 g Platinoxid in einer Wasserstoffatmosphäre hydriert. Nach 4 Stunden wird die theoretische Menge von 2,25 l Wasserstoff aufgenommen. Hierauf wird vom Katalysator abgenutscht und das Filtrat im Wasserstrahlvakuum auf ca. 30 ml eingeengt. Der entstandene Kristallbrei wird mit 5 ml Isopropanol und 10 ml Ether versetzt und abgenutscht. Man erhält so das N-(2-Aminoethyl)-4-(p-fluorbenzyl)-piperidin-hydrochlorid, das nach

Umkristallisation aus Ethanol-Ether bei 171–173° schmilzt.

Beispiel 20:

6,69 g (0,015 Mol)

5-Cyano-N-[2-[4-(p-fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-benzamid-hydrochlorid

werden in 50 ml Methanol und 50 ml Toluol suspendiert. Unter Rühren und Kühlen wird bei 0° Chlorwasserstoffgas eingeleitet bis eine klare Lösung entsteht. Dann lässt man langsam 100 ml Eiswasser zulaufen und erwärmt dann noch 1 Stunde auf 70°. Nach dem Abkühlen wird mit Pottasche vorsichtig auf schwach alkalisch gestellt und das so erhaltene Gemisch mit Methylenchlorid extrahiert. Diese Methylenchloridlösung wird mit Wasser neutral gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Das als Rückstand verbleibende N-[2-[4-(p-Fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-5-methoxycarbonyl-benzamid wird in Methylenchlorid-Ether 1:4 gelöst und mit etherischer Chlorwasserstofflösung ins Hydrochlorid überführt. Dieses wird abgenutscht und einmal aus Methylenchlorid-Aceton umkristallisiert, Smp. 221° unter Zersetzung.

Beispiel 21:

6,69 g (0,015 Mol)

5-Cyano-N-[2-[4-(p-fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-benzamid-hydrochlorid

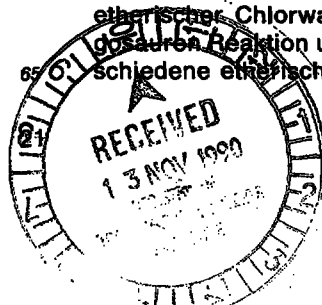
werden unter Stickstoffatmosphäre in 60 ml 85% Schwefelsäure gelöst und während 7 Tagen bei Raumtemperatur stehen gelassen. Dann tropft man diese Lösung unter Rühren zu einem Gemisch von 130 ml konz. Ammoniak und 200 g Eis, wobei sich ein weißer Niederschlag bildet. Dieser wird abgenutscht und aus Methylenchlorid-Methanol umkristallisiert. Man erhält so das 5-Carbamoyl-N-[2-[4-(p-fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-benzamid vom Smp. 236–238°.

Zur Überführung ins Hydrochlorid suspendiert man die freie Base in Methylenchlorid und versetzt diese unter Rühren mit einer etherischen Chlorwasserstofflösung bis zur kongosauen Reaktion, wobei eine klare Lösung resultiert. Anschliessend versetzt man bis zur beginnenden Kristallisation mit Ether. Man erhält so das 5-Carbamoyl-N-[2-[4-(p-fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-benzamid-hydrochlorid vom Smp. 240° unter Zersetzung.

Beispiel 22:

2,14 g (0,01 Mol) 2-Methoxy-5-methansulfinylbenzoesäure und 3,23 g (0,01 Mol) N-(2-Aminoethyl)-4-(p-fluorbenzoyl)-piperidin-dihydrochlorid

werden in 10 ml Dimethylformamid gelöst und mit 2,13 g (0,021 Mol) Triethylamin versetzt. Unter Rühren und Stickstoffatmosphäre versetzt man mit 3,26 g (0,0105 Mol) Triphenylphosphit und erhitzt das erhaltene Reaktionsgemisch 2,5 Stunden auf 85–90°. Nach dem Abkühlen versetzt man mit etherischer Chlorwasserstofflösung bis zur kongosauen Reaktion und dekantiert dann die abgetrennte etherische Lösung ab. Der Rückstand



wird mit Methylenchlorid und Kaliumcarbonatlösung versetzt, die Schichten getrennt und die Methylenchloridlösung über Pottasche getrocknet und eingeeengt. Das als Rückstand zurückbleibende

N-[2-[4-(p-Fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-5-methansulfinyl-benzamid

wird in Methylenchlorid-Methanol mit etherischer Chlorwasserstoffsäurelösung ins Hydrochlorid überführt. Dieses wird durch Zugabe von Ether ausgefällt. Man erhält so das

N-[2-[4-(p-Fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-5-methansulfinyl-benzamid-hydrochlorid,

das nach einmaliger Umkristallisation aus Methylenchlorid-Methanol bei 194° unter Zersetzung schmilzt.

Beispiel 23:

In analoger Weise wie in Beispiel 10 beschrieben erhält man:

5-cyano-2-methoxy-N-[2-[4-(2-thenoyl)-piperidinyl]-ethyl]-benzamid-hydrochlorid

vom Smp. 168° unter Zersetzung; ausgehend von 4,04 g (0,02 Mol) N-(5-Cyano-2-methoxybenzoyl)-aziridin und 3,9 g (0,02 Mol) 4-(2-Thenoyl)-piperidin in 22 ml Toluol.

p-Fluor-N-[2-[4-(2-thenoyl)-piperidinyl]-ethyl]-benzamid-hydrochlorid

vom Smp. 204–205°; ausgehend von 4,95 g (0,03 Mol) p-Fluorbenzoyl-aziridin und 5,85 g (0,03 Mol) 4-[2-Thenoyl]-piperidin in 25 ml Toluol.

N-[2-[4-(p-Chlorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-

5-cyano-2-methoxy-benzamid-methansulfonat vom Smp. 177–178°; ausgehend von 4,04 g (0,02 Mol) N-(5-Cyano-2-methoxy-benzoyl)-aziridin und 4,46 g (0,02 Mol) 4-(p-Chlorbenzoyl)-piperidin in 20 ml Toluol.

N-[2-[4-(p-Chlorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-p-fluor-benzamid-methansulfonat

vom Smp. 149–151°; ausgehend von 3,3 g (0,02 Mol) p-Fluorbenzoyl-aziridin und 4,46 g (0,02 Mol) 4-(p-Chlorbenzoyl)-piperidin in 20 ml Toluol.

Beispiel 24:

In analoger Weise wie in Beispiel 10 beschrieben erhält man:

p-Fluor-N-[3-[4-(p-fluorbenzoyl)-piperidinyl]-2-methylpropyl]-benzamid-hydrochlorid

vom Smp. 238–240°; ausgehend von 1,93 g (0,01 Mol) N-(p-Fluorbenzoyl)-2,2-dimethyl-aziridin und 2,07 g (0,01 Mol) 4-(p-Fluorbenzoyl)-piperidin in 10 ml Toluol.

Das als Ausgangsmaterial verwendete N-(p-Fluorbenzoyl)-2,2-dimethyl-aziridin wird analog Beispiel 10 wie folgt hergestellt:

N-(p-Fluorbenzoyl)-2,2-dimethyl-aziridin, dickflüssiges Öl; ausgehend von 2,13 g (0,03 Mol) 2,2-Dimethyl-aziridin und 4,76 g (0,03 Mol) p-Fluorbenzoylchlorid in 30,6 ml 1N Natronlauge.

Beispiel 25:

26,8 g (0,11 Mol) 4-(p-Fluorbenzoyl)-piperidin-hydrochlorid, 34,5 g (0,25 Mol) Pottasche und 25,3 g (0,1 Mol) N-(3-Chlorpropyl)-5-cyano-2-

methoxy-benzamid werden zusammen mit 0,5 g Kaliumiodid in 250 ml Ethanol unter Rühren während 15 Stunden zum Sieden erhitzt. Dann wird das Reaktionsgemisch im Wasserstrahlvakuum eingedampft und der Rückstand mit Ether, wenig Methylenchlorid und Wasser aufgenommen. Nach dem Abtrennen der wässrigen Phase werden die basischen Anteile aus der organischen Phase durch Ausschütteln mit 2N Methansulfonsäure abgetrennt. Die sauren Auszüge werden mit Natronlauge auf pH 9 gestellt und dann mit Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchloridlösung wird mit Wasser neutral gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Das so erhaltene Rohprodukt wird einer Flash-Chromatographie unterworfen, wobei die Chloroform-Methanol 49:1-Fractionen das gewünschte 5-Cyano-N-[3-[4-(p-fluorbenzoyl)-piperidinyl]-propyl]-2-methoxy-benzamid vom Smp. 133–135° eluieren.

Zur Überführung ins Hydrochlorid löst man die freie Base in Methylenchlorid und versetzt diese mit einer etherischen Chlorwasserstoffsäurelösung bis zur kongosäuren Reaktion. Anschliessend versetzt man bis zur beginnenden Kristallisation mit Ether. Man erhält so das 5-Cyano-N-[3-[4-(p-fluorbenzoyl)-piperidinyl]-propyl]-2-methoxy-benzamid vom Smp. 171° unter Zersetzung.

Beispiel 26:

20,8 g (0,1 Mol) 2-(2,6-Dimethoxy-pyridinyl)-2-oxazolin, 22,8 g (0,11 Mol) 4-(p-Fluorbenzoyl)-piperidin, 12,9 g (0,1 Mol) Diisopropyl-ethylamin und 120 ml Dioxan werden unter Rühren während 16 Stunden auf 80° erwärmt. Hierauf versetzt man mit Methylenchlorid und Wasser und stellt mit gesättigter Kaliumcarbonatlösung auf pH 9 ein. Die Schichten werden im Scheidetrichter getrennt und die organische Phase im Wasserstrahlvakuum eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird in 150 ml Methanol gelöst und unter Rühren mit Wasser versetzt, wobei das N-[2-[4-(p-Fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2,6-dimethoxy-nicotinsäureamid ausfällt. Smp. 116–119°.

Zur Überführung ins Methansulfonat löst man die freie Base in wenig Methylenchlorid und versetzt dann unter Rühren mit einer etherischen Methansulfonsäurelösung bis zur schwach kongosäuren Reaktion, wobei das N-[2-[4-(1-Fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2,6-nicotinsäureamid-methansulfonat ausfällt. Das Rohprodukt wird 1 mal aus Isopropanol umkristallisiert. Smp. 170–172°.

Das Ausgangsmaterial wird wie folgt hergestellt:

110,6 g (0,8 Mol) Kaliumcarbonat werden in 120 ml Wasser gelöst und auf 10° abgekühlt. Man versetzt mit einem Gemisch von 150 ml Ether und 100 ml Methylenchlorid, gibt dann 49,2 g (0,24 Mol) 2-Bromethylamin-hydrobromid hinzu und tropft dann eine Lösung von 40,3 g (0,2 Mol) 2,6-Dimethoxy-nicotinsäurechlorid in 100 ml Methylenchlorid bei einer Reaktionstemperatur von 15–20° rasch zu. Dann lässt man auf Raumtemperatur erwärmen und rührt noch 1 Stunde bei die-

ser Temperatur. Hierauf versetzt man mit 50 ml Wasser und trennt die Schichten im Scheidetrichter. Die organische Phase wird im Wasserstrahlvakuum eingedampft, wobei das 2-(2,6-Dimethoxy-pyrimidinyl)-2-oxazolin als leicht gelbliche Kristalle zurückbleibt.

Beispiel 27:

Tabletten enthaltend 25 mg Wirkstoff, z. B. 5-Cyano-N-[2-[4-(p-fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-benzamid, können folgendermassen hergestellt werden:

Bestandteile (für 1000 Tabletten)

Wirkstoff	25,0 g
Lactose	100,7 g
Weizenstärke	7,5 g
Polyethylenglykol 6000	5,0 g
Talkum	5,0 g
Magnesiumstearat	1,8 g
entmineralisiertes Wasser	q.s.

Herstellung:

Alle festen Ingredienzien werden zunächst durch ein Sieb mit 0,6 mm Maschenweite getrieben. Dann wird der Wirkstoff, die Lactose, das Talkum, das Magnesiumstearat und die Hälfte der Stärke vermischt. Die andere Hälfte der Stärke wird in 40 ml Wasser suspendiert und diese Suspension zu einer siedenden Lösung des Polyethylenglykols in 100 ml Wasser hinzugegeben. Der erhaltene Stärkekleister wird zu der Hauptmenge hinzugegeben und das Gemisch, wenn nötig, unter Hinzufügen von Wasser, granuliert. Das Granulat wird über Nacht bei 35° getrocknet, durch ein Sieb mit 1,2 mm Maschenweite getrieben und zu beidseitig konkaven Tabletten von etwa 6 mm Maschenweite verpresst.

Beispiel 28:

Tabletten, enthaltend 0,02 g des Methansulfonsäuresalzes von 5-Cyano-N-[2-[4-(p-fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-benzamid werden wie folgt hergestellt:

Zusammensetzung (für 10 000 Tabletten)

Wirkstoff	200,00 g
Lactose	290,80 g
Kartoffelstärke	274,70 g
Stearinsäure	10,00 g
Talk	200,00 g
Magnesiumstearat	2,50 g
Kolloidales Siliciumdioxid	32,00 g
Ethanol	q.s.

Ein Gemisch des Wirkstoffs, der Lactose und 194,70 g Kartoffelstärke wird mit einer ethanolischen Lösung der Stearinsäure befeuchtet und durch ein Sieb granuliert. Nach dem Trocknen mischt man die restliche Kartoffelstärke, den Talk, das Magnesiumstearat und das kolloidale Siliciumdioxid zu und presst die Mischung zu Tabletten von je 0,1 g Gewicht, die gewünschtenfalls mit Teilerkerben zur feineren Anpassung der Dosierung versehen sein können.

Beispiel 29:

Kapseln, enthaltend 0,025 g des Wirkstoffs, z. B. 5-Cyano-[2-[4-(p-fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-benzamid, können wie folgt hergestellt werden:

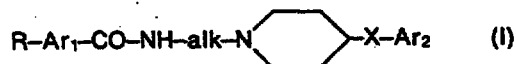
Zusammensetzung (für 1000 Kapseln)

Wirkstoff	25,00 g
Lactose	249,00 g
Gelatine	2,00 g
Maisstärke	10,00 g
Talk	15,00 g
Wasser	q.s.

Man mischt den Wirkstoff mit der Lactose, befeuchtet die Mischung gleichmässig mit einer wässrigen Lösung der Gelatine und granuliert sie durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 1,2–1,5 mm. Das Granulat mischt man mit der getrockneten Maisstärke und dem Talk und füllt Portionen von 300 mg in Hartgelatine-kapseln (Grösse 1) ab.

Patentansprüche für die Vertragsstaaten: BE, CH, DE, FR, GB, IT, LU, LI, NL, SE

1. N-(Piperidinyl-alkyl)-carboxamide der allgemeinen Formel I



worin

R Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkenyloxy oder Halogen bedeutet,

Ar₁ für jeweils unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach zusätzlich durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederkadienyl, Halogenniederalkyl, Hydroxy, Niederalkanoyloxy, Halogen, Niederalkoxy, Niederalkenyloxy, Halogenniederalkoxy, Niederalkanoyl, Nitro, Cyano, Carbamoyl, N-Niederalkyl-carbamoyl, N,N-Diniederalkyl-carbamoyl, Carboxy, Niederalkoxy-carbonyl, Amino, N-Niederalkyl-amino, N,N-Diniederalkylamino, Sulfamoyl, N-Niederalkylsulfamoyl, N,N-Diniederalkyl-sulfamoyl, Niederalkylthio, Halogenniederalkylthio, Niederalkansulfinyl, Halogenniederalkansulfinyl, Niederalkansulfonyl, und/oder Halogenniederalkansulfonyl substituiertes Phenylen bzw. über ein C-Atom gebundenes, monocyclisches Azaarylen mit bis und mit 3 Stickstoffatomen steht,

alk die beiden N-Atome durch 2 bis 3 C-Atome trennendes Alkylen mit 2 bis und mit 7 C-Atomen darstellt,

X für

Carbonyl, Diniederalkoxy-methylen, Niederalkylendioxy-methylen, Hydroxymethylen, Niederalkanoyloxy-methylen oder Methylen, steht,

und Ar₂ einen jeweils unsubstituierten oder ein- oder mehrfach durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederkadienyl, Halogenniederalkyl, Hydroxy, Niederalkanoyloxy, Halogen, Niederalkoxy, Niederalkenyloxy,

ser Temperatur. Hierauf versetzt man mit 50 ml Wasser und trennt die Schichten im Scheidetrichter. Die organische Phase wird im Wasserstrahlvakuum eingedampft, wobei das 2-(2,6-Dimethoxy-pyrimidinyl)-2-oxazolin als leicht gelbliche Kristalle zurückbleibt.

Beispiel 27:

Tabletten enthaltend 25 mg Wirkstoff, z.B. 5-Cyano-N-[2-[4-(p-fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-benzamid, können folgendermassen hergestellt werden:

Bestandteile (für 1000 Tabletten)

Wirkstoff	25,0 g
Lactose	100,7 g
Weizenstärke	7,5 g
Polyethylenglykol 6000	5,0 g
Talkum	5,0 g
Magnesiumstearat	1,8 g
entmineralisiertes Wasser	q.s.

Herstellung:

Sämtliche festen Ingredienzien werden zunächst durch ein Sieb mit 0,6 mm Maschenweite getrieben. Dann wird der Wirkstoff, die Lactose, das Talkum, das Magnesiumstearat und die Hälfte der Stärke vermischt. Die andere Hälfte der Stärke wird in 40 ml Wasser suspendiert und diese Suspension zu einer siedenden Lösung des Polyethylenglykols in 100 ml Wasser hinzugegeben. Der erhaltene Stärkekleister wird zu der Hauptmenge hinzugegeben und das Gemisch, wenn nötig, unter Hinzufügen von Wasser, granuliert. Das Granulat wird über Nacht bei 35° getrocknet, durch ein Sieb mit 1,2 mm Maschenweite getrieben und zu beidseitig konkaven Tabletten von etwa 6 mm Maschenweite verpresst.

Beispiel 28:

Tabletten, enthaltend 0,02 g des Methansulfonsäuresalzes von 5-Cyano-N-[2-[4-(p-fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-benzamid werden wie folgt hergestellt:

Zusammensetzung (für 10 000 Tabletten)

Wirkstoff	200,00 g
Lactose	290,80 g
Kartoffelstärke	274,70 g
Stearinsäure	10,00 g
Talk	200,00 g
Magnesiumstearat	2,50 g
Kolloidales Siliciumdioxid	32,00 g
Ethanol	q.s.

Ein Gemisch des Wirkstoffs, der Lactose und 194,70 g Kartoffelstärke wird mit einer ethanolischen Lösung der Stearinsäure befeuchtet und durch ein Sieb granuliert. Nach dem Trocknen mischt man die restliche Kartoffelstärke, den Talk, das Magnesiumstearat und das kolloidale Siliciumdioxid zu und presst die Mischung zu Tabletten von je 0,1 g Gewicht, die gewünschtenfalls mit Teilerkerben zur feineren Anpassung der Dosierung versehen sein können.

Beispiel 29:

Kapseln, enthaltend 0,025 g des Wirkstoffs, z.B. 5-Cyano-[2-[4-(p-fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-benzamid, können wie folgt hergestellt werden:

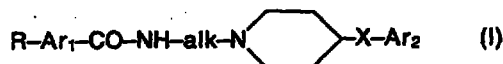
Zusammensetzung (für 1000 Kapseln)

Wirkstoff	25,00 g
Lactose	249,00 g
Gelatine	2,00 g
Maisstärke	10,00 g
Talk	15,00 g
Wasser	q.s.

Man mischt den Wirkstoff mit der Lactose, befeuchtet die Mischung gleichmässig mit einer wässrigen Lösung der Gelatine und granuliert sie durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 1,2–1,5 mm. Das Granulat mischt man mit der getrockneten Maisstärke und dem Talk und füllt Portionen von 300 mg in Hartgelatine-kapseln (Grösse 1) ab.

Patentansprüche für die Vertragsstaaten: BE, CH, DE, FR, GB, IT, LU, LI, NL, SE

1. N-(Piperidinyl-alkyl)-carboxamide der allgemeinen Formel I



worin

R Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkenyloxy oder Halogen bedeutet,

Ar₁ für jeweils unsubstituiertes oder ein- oder mehrfach zusätzlich durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkadienyl, Halogenniederalkyl, Hydroxy, Niederalkanoyloxy, Halogen, Niederalkoxy, Niederalkenyloxy, Halogenniederalkoxy, Niederalkanoyl, Nitro, Cyano, Carbamoyl, N-Niederalkyl-carbamoyl, N,N-Diniederalkyl-carbamoyl, Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Amino, N-Niederalkyl-amino, N,N-Diniederalkylamino, Sulfamoyl, N-Niederalkylsulfamoyl, N,N-Diniederalkyl-sulfamoyl, Niederalkylthio, Halogenniederalkylthio, Niederalkansulfinyl, Halogenniederalkansulfinyl, Niederalkansulfonyl, und/oder Halogenniederalkansulfonyl substituiertes Phenylen bzw. über ein C-Atom gebundenes, monocyclisches Azaarylen mit bis und mit 3 Stickstoffatomen steht,

alk die beiden N-Atome durch 2 bis 3 C-Atome trennendes Alkylen mit 2 bis und mit 7 C-Atomen darstellt,

X für Carbonyl, Diniederalkoxymethylen, Niederalkylendioxymethylen, Hydroxymethylen, Niederalkanoyloxymethylen oder Methylen, steht,

und Ar₂ einen jeweils unsubstituierten oder ein- oder mehrfach durch Niederalkyl, Niederalkenyl, Niederalkadienyl, Halogenniederalkyl, Hydroxy, Niederalkanoyloxy, Halogen, Niederalkoxy, Niederalkenyloxy,



der Reste R_b und R_d für Wasserstoff, Niederkalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen, Halogenniederkalkyl mit Atomnummer bis und mit 35 und mit bis und mit 4 C-Atomen, Halogen mit Atomnummer bis und mit 35, Niederkalkoxy mit bis und mit 4 C-Atomen, Cyano, Carbamoyl, Niederkalkoxycarbonyl mit 2 bis und mit 5 C-Atomen, Niederkalkylthio mit bis und mit 4 C-Atomen, Niederkalkansulfinyl mit bis und mit 4 C-Atomen oder Niederkalkansulfonyl mit bis und mit 4 C-Atomen steht, und der andere sowie R_e Wasserstoff sind, und worin jeweils alk wie in Anspruch 5 angegeben definiert ist, X für Carbonyl oder Hydroxymethylen steht und Ar_2 in p-Stellung durch Halogen mit Atomnummer bis und mit 35 substituiertes Phenyl darstellt, und ihre Salze.

7. Verbindungen gemäss Anspruch 1 der Formel I, worin Ar_1 einerseits ein- oder mehrfach zusätzlich durch Halogen mit Atomnummer bis und mit 35, Cyano und/oder N-Niederkalkylamino mit bis und mit 4 C-Atomen im Niederkalkylteil substituiertes Phenylen bedeutet oder andererseits Pyridylen darstellt, und jeweils R Niederkalkoxy bis und mit 4 C-Atomen bedeutet, alk Ethylen ist, X Carbonyl darstellt, und Ar_2 für durch Halogen mit Atomnummer bis und mit 35 substituiertes Phenyl steht, und ihre Salze.

8. Verbindungen gemäss Anspruch 1 der Formel I, worin die Gruppierung $R-Ar_1-$ für das Strukturelement der Formel Ib gemäss Anspruch 5 steht, in dem einerseits R_a den Rest R und dieser Niederkalkoxy mit bis und mit 4 C-Atomen bedeutet, R_b und R_e Wasserstoff sind, R_c Niederkalkylamino mit bis und mit 4 C-Atomen darstellt und R_d Halogen mit Atomnummer bis und mit 35 bedeutet oder R_c Wasserstoff oder Halogen mit Atomnummer bis und mit 35 darstellt und R_d Cyano ist, oder in dem andererseits R_a , R_d und R_e Wasserstoff sind, R_b Halogen mit Atomnummer bis und mit 35 und R_c den Rest R und dieser Niederkalkoxy mit bis und mit 4 C-Atomen darstellt, und jeweils alk Ethylen bedeutet, X für Carbonyl oder Hydroxymethylen steht, und Ar_2 4-Fluorphenyl darstellt, und ihre Salze.

9. Verbindungen gemäss Anspruch 1 der Formel I, worin die Gruppierung $R-Ar_1-$ für das Strukturelement der Formel Ib gemäss Anspruch 5 steht, in dem einer der Reste R_a und R_b Wasserstoff oder Halogen mit Atomnummer bis und mit 35 darstellt, und der andere Wasserstoff bedeutet, R_c den Rest R und dieser Halogen mit Atomnummer bis und mit 35 darstellt und R_d und R_e jeweils Wasserstoff sind, und alk Ethylen ist, X für Carbonyl steht und Ar_2 p-Fluorphenyl bedeutet, und ihre Salze.

10. Verbindungen gemäss Anspruch 1 der Formel I, worin die Gruppierung $R-Ar_1-$ für das Strukturelement der Formel Ib gemäss Anspruch 5 steht, in dem R_a , R_d und R_e Wasserstoff sind, R_b Wasserstoff oder Halogen mit Atomnummer bis und mit 35 bedeutet, und R_c den Rest R und dieser Halogen mit Atomnummer bis und mit 35 darstellt, alk Ethylen bedeutet, X für Carbonyl steht und Ar_2 4-Fluorphenyl darstellt, und ihre Salze.

11. Verbindungen gemäss Anspruch 1 der Formel I, worin die Gruppierung $R-Ar_1-$ für das Strukturelement der Formel Ib gemäss Anspruch 5 steht, in dem R_a den Rest R und dieser Niederkalkoxy mit bis und mit 4 C-Atomen bedeutet, R_b , R_c und R_e Wasserstoff darstellen und R_d Cyano ist, alk Ethylen bedeutet, X für Carbonyl steht und Ar_2 4-Fluorphenyl darstellt, und ihre Salze.

12. 5-Cyano-N-[2-[4-(p-fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-benzamid oder ein Salz davon.

13. 4-Chlor-5-cyano-N-[2-[4-(p-fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-benzamid oder ein Salz davon.

14. 5-Brom-4-chlor-N-[2-[4-(p-fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-benzamid oder ein Salz davon,

N-[2-[4-(p-Fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-4-fluor-2-methoxy-benzamid oder ein Salz davon,

5-Brom-N-[2-[4-(p-fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-4-fluor-2-methoxy-benzamid oder ein Salz davon,

N-[2-[4-(p-Fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-5-trifluormethylbenzamid

oder ein Salz davon,

2-Methoxy-5-sulfamoyl-N-[2-[4-(p-fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-benzamid oder ein Salz davon,

5-Chlor-N-[2-[4-(p-fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-4-methylaminosulfamoyl-benzamid

oder ein Salz davon,

N-[2-[4-(p-Fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-5-dimethylsulfamoylbenzamid

oder ein Salz davon,

3-Brom-N-[2-[4-(p-fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-4-methoxy-benzamid

oder ein Salz davon,

N-[2-[4-(p-Fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-benzamid

oder ein Salz davon,

5-Cyano-N-[2-[4-(4-fluorphenyl)-hydroxymethylen]-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxybenzamid

oder ein Salz davon.

15. 3-Brom-4-fluor-N-[2-[4-(p-fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-benzamid

oder ein Salz davon,

2-Brom-4-fluor-N-[2-[4-(p-fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-benzamid

oder ein Salz davon,

N-[2-[4-(p-Fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2,6-dimethoxy-benzamid

oder ein Salz davon,

4-Fluor-N-[2-[4-(p-fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-benzamid

oder ein Salz davon,

5-Brom-N-[2-[4-(p-fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-benzamid

oder ein Salz davon,

3-Cyano-N-[2-[4-(p-fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-4-methoxy-benzamid



* C L M S *

oder ein Salz davon.

16. 3,5-Dichlor-N-[2-[4-(p-fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-4-methylbenzamid

oder ein Salz davon,

N-[2-[4-(p-Fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-5-methylmercapto-benzamid

oder ein Salz davon,

N-[2-[4-(p-Fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-5-methansulfonylbenzamid

oder ein Salz davon,

5-Cyano-N-[2-[4-(p-fluorbenzyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-benzamid

oder ein Salz davon,

N-[2-[4-(p-Fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-5-methoxycarbonylbenzamid

oder ein Salz davon,

5-Carbamoyl-N-[2-[4-(p-fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-benzamid

oder ein Salz davon,

N-[2-[4-(p-Fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-5-methansulfinylbenzamid

oder ein Salz davon,

5-Cyano-2-methoxy-N-[2-[4-(2-thenoyl)-piperidinyl]-ethyl]-benzamid

oder ein Salz davon,

4-Fluor-N-[2-[4-(2-thenoyl)-piperidinyl]-ethyl]-benzamid

oder ein Salz davon,

N-[2-[4-(p-Chlorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-5-cyano-2-methoxy-benzamid

oder ein Salz davon,

N-[2-[4-(p-Chlorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-4-fluor-benzamid

oder ein Salz davon,

4-Fluor-N-[3-[4-(p-fluorbenzoyl)-piperidinyl]-2-methylpropyl]-benzamid

oder ein Salz davon,

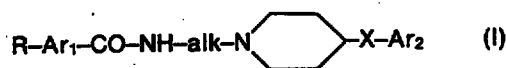
5-Cyano-N-[3-[4-(p-fluorbenzoyl)-piperidinyl]-propyl]-2-methoxy-benzamid

oder ein Salz davon,

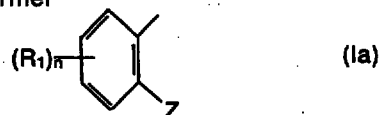
N-[2-[4-(p-Fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2,6-dimethoxynicotinsäureamid

oder ein Salz davon.

17. Verbindungen zur Anwendung bei der prophylaktischen oder therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers der allgemeinen Formel I



worin R, Ar₁, alk, X und Ar₂ die jeweils in einem der Ansprüche 1 bis 11 angegebenen Bedeutungen haben, unter Einschluss von Verbindungen der Formel I, worin die Gruppierung R-Ar₁ für den Rest der Formel



steht, in dem R₁ ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Niederalkyl, Trifluormethyl, Halogen, Niederalkoxy, Nitro und Cyano, mindestens einer der Reste R₁ Halogen oder Niederalkoxy bedeutet, n für eine ganze Zahl von 1 bis 3 steht und Z Nitro, Amino oder Niederalkylamino darstellt, alk und X die angegebenen Bedeutungen haben und Ar₂ unsubstituiertes Phenyl, Thienyl bzw. Pyridyl oder substituiertes Phenyl mit einem, zwei oder drei Substituenten ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Halogen, Niederalkyl, Niederalkoxy, Trifluormethyl und Amino bedeutet, wobei unter mit «Nieder» bezeichneten Resten solche zu verstehen sind, die bis und mit 7 C-Atome aufweisen, oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz davon.

18. Verbindung gemäss einem der Ansprüche 12 bis 16 oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz davon zur Anwendung bei der prophylaktischen oder therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers.

19. Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 17 bis 18 der Formel I zur Anwendung als Antipsychotika.

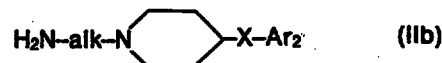
20. Pharmazeutische Präparate, enthaltend eine Verbindung der Formel I gemäss einem der Ansprüche 17 bis 18.

21. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäss einem der Ansprüche 17 bis 18 zur Herstellung von Antipsychotika.

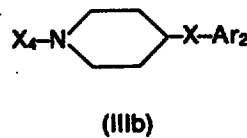
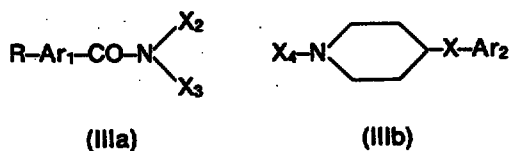
22. Verfahren zur Herstellung von N-(Piperidinyl-alkyl)-carboxamiden gemäss Anspruch 1 und ihrer Salze, dadurch gekennzeichnet, dass man a) eine Verbindung der Formel IIa



worin X₁ Carboxy oder reaktionsfähiges funktionell abgewandeltes Carboxy bedeutet, mit einer Verbindung der Formel IIb



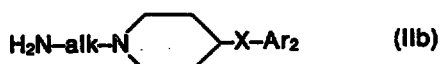
oder einem Salz davon kondensiert, oder b) Verbindungen der Formeln IIIa und IIIb



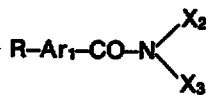
worin X₂ für Wasserstoff steht, einer der Reste X₃ und X₄ Wasserstoff bedeutet und der andere Rest für eine Gruppe der Formel -alk-X₅ steht und X₅ reaktionsfähiges verestertes Hydroxy darstellt, oder Verbindungen der Formeln (IIIa) und (IIIb), worin X₂ und X₃ gemeinsam für alk' stehen, wobei alk' 2- bis 3-gliedriges Alkyl mit 2 bis und mit 7 C-Atomen darstellt, und X₄ Wasserstoff ist, oder deren Salze intermolekular kondensiert,



worin X_1 Carboxy oder reaktionsfähiges funktionell abgewandeltes Carboxy bedeutet, mit einer Verbindung der Formel IIb



oder einem Salz davon kondensiert, oder
b) Verbindungen der Formeln IIIa und IIIb



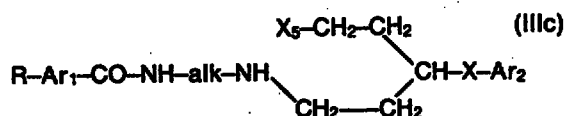
(IIIa)



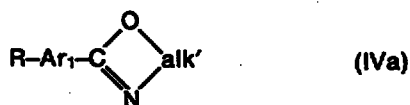
(IIIb)

worin X_2 für Wasserstoff steht, einer der Reste X_3 und X_4 Wasserstoff bedeutet und der andere Rest für eine Gruppe der Formel $-\text{alk}-\text{X}_5$ steht und X_5 reaktionsfähiges verestertes Hydroxy darstellt, oder Verbindungen der Formeln (IIIa) und (IIIb), worin X_2 und X_3 gemeinsam für alk' stehen, wobei alk' 2- bis 3-gliedriges Alkyl mit 2 bis und mit 7 C-Atomen darstellt, und X_4 Wasserstoff ist, oder deren Salze intermolekular kondensiert,

c) oder eine Verbindung der Formel IIIc



worin X_5 reaktionsfähiges verestertes Hydroxy bedeutet, intramolekular kondensiert, oder
d) eine Verbindung der Formel IVa

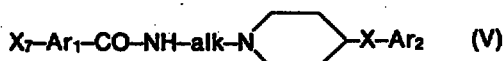


worin alk' eine das C-Atom und das N-Atom durch 2 bis 3 C-Atome trennende Alkylengruppe mit 2 bis und mit 7 C-Atomen darstellt, mit einer Verbindung der Formel IVb



umsetzt, oder

e) in einer Verbindung der Formel V



oder einem Salz davon, worin X_7 einen in R überführbaren Rest bedeutet, X_7 in R überführt,

und gewünschtenfalls eine verfahrensgemäss oder auf andere Weise erhältliche Verbindung in eine andere erfindungsgemässe Verbindung überführt, und/oder ein verfahrensgemäss erhältliches Salz in die freie Verbindung oder in ein anderes Salz überführt, und/oder eine verfahrensgemäss erhältliche freie Verbindung mit salzbildenden Eigenschaften in ein Salz überführt und/oder ein verfahrensgemäss erhältliches Isomergemisch in die einzelnen Isomeren auf trennt.

2. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel I, worin R Niederalkoxy,

Ar_1 für unsubstituiertes oder jeweils ein- oder mehrfach zusätzlich durch

Niederalkyl, Halogenniederalkyl, Halogen, Niederalkoxy, Cyano, Carbamoyl, Amino, N-Niederalkylamino, N,N-Diniederalkylamino, Sulfamoyl, N,N-Diniederalkyl-sulfamoyl, Halogenniederalkylthio, Niederalkansulfonyl und/oder Halogenniederalkansulfonyl substituiertes Phenylen bzw. Pyridylen steht,

alk die beiden N-Atome durch 2 bis 3 C-Atome trennendes Alkyl mit 2 oder 3 C-Atomen darstellt, X für Carbonyl, Hydroxymethylen oder Methylen steht, und Ar_2 durch Halogen substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes Thienyl darstellt, und ihre Salze herstellt.

3. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel I, worin einerseits R Niederalkoxy oder Halogen bedeutet und Ar_1 für unsubstituiertes oder zusätzlich ein- oder mehrfach durch Niederalkyl, Halogenniederalkyl, Hydroxy, Halogen, Niederalkoxy, Cyano, Carbamoyl, Niederalkoxycarbonyl, Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Sulfamoyl, N,N-Diniederalkyl-sulfamoyl, Niederalkylthio, Niederalkansulfinyl und/oder Niederalkansulfonyl substituiertes Phenylen steht,

oder worin andererseits R Niederalkoxy bedeutet, und Ar_1 für unsubstituiertes oder durch Niederalkoxy substituiertes Pyridylen steht, und jeweils alk die beiden N-Atome durch 2 bis 3 C-Atome trennendes Alkyl mit 2 bis und mit 7 C-Atomen darstellt, X für Carbonyl, Hydroxymethylen oder Methylen steht und Ar_2 durch Halogen substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes Thienyl darstellt, und ihre Salze herstellt.

4. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel I, worin

R jeweils Niederalkoxy bedeutet,

Ar_1 einerseits für einen unsubstituierten oder ein- oder mehrfach zusätzlich durch Halogenniederalkyl, Halogen, Niederalkoxy, Cyano, Carbamoyl, N-Niederalkylamino, Sulfamoyl, N,N-Diniederalkylsulfamoyl, Halogenniederalkylthio

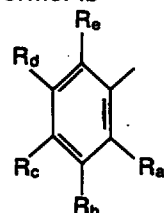
und/oder Halogenniederalkansulfonyl substituierten Phenylrest, andererseits für einen ein- oder mehrfach zusätzlich durch Niederalkoxy und/oder Halogen substituierten Pyridylenrest steht,

alk Ethylen oder 1,3-Propylen darstellt,

X für Carbonyl, Hydroxymethylen oder Methylen steht, und

Ar_2 einen durch Halogen, substituierten Phenylrest darstellt, und ihre Salze herstellt.

5. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel I, worin die Gruppierung $\text{R}-\text{Ar}_1$ für das Strukturelement der Formel Ib



(Ib)



steht, in dem einer der Reste R_a und R_c den Rest R und dieser Niederalkoxy oder Halogen bedeutet und der andere Wasserstoff, Niederalkyl, Halogen oder Niederalkylamino darstellt, und die Reste R_b , R_d und R_e unabhängig voneinander für Wasserstoff, Niederalkyl, Halogenniederalkyl, Hydroxy, Halogen, Niederalkoxy, Cyano, Carbamoyl, Niederalkoxy-carbonyl, Amino, Sulfamoyl, N,N-Diniederalkyl-sulfamoyl, Niederalkylthio, Niederalkansulfinyl und/oder Niederalkansulfonyl bedeuten, und worin alk für die beiden N-Atome durch 2 bis 3 C-Atome trennendes Alkyl mit 2 bis und mit 4 C-Atomen steht, X für Carbonyl, Hydroxymethylen oder Methylen steht und Ar_2 durch Halogen substituiertes Phenyl oder unsubstituiertes Thieryl darstellt, und ihre Salze herstellt.

Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel I, worin die Gruppierung $R-Ar_1$ für das Strukturelement der Formel Ib gemäss Anspruch 5 steht, in dem einerseits der Rest R_a den Rest R und dieser Niederalkoxy mit bis und mit 4 C-Atomen bedeutet und R_c Wasserstoff, Halogen mit Atomnummer bis und mit 35 oder Niederalkylamino mit bis und mit 4 C-Atomen darstellt, bzw. R_a Wasserstoff ist und R_c den Rest R und dieser Niederalkoxy mit bis und mit 4 C-Atomen bedeutet, oder in dem andererseits der Rest R_c den Rest R und dieser Halogen mit Atomnummer bis und mit 35 bedeutet und R_a Wasserstoff oder Halogen mit Atomnummer bis und mit 35 darstellt und einer der Reste R_b und R_d für Wasserstoff, Niederalkyl mit bis und mit 4 C-Atomen, Halogenniederalkyl mit Atomnummer bis und mit 35 und mit bis und mit 4 C-Atomen, Halogen mit Atomnummer bis und mit 35, Niederalkoxy mit bis und mit 4 C-Atomen, Cyano, Carbamoyl, Niederalkoxy-carbonyl mit 2 bis und mit 5 C-Atomen, Niederalkylthio mit bis und mit 4 C-Atomen, Niederalkansulfinyl mit bis und mit 4 C-Atomen oder Niederalkansulfonyl mit bis und mit 4 C-Atomen steht, und der andere sowie R_e Wasserstoff sind, und worin jeweils alk gemäss Anspruch 5 definiert ist, X für Carbonyl oder Hydroxymethylen steht und Ar_2 in p-Stellung durch Halogen mit Atomnummer bis und mit 35 substituiertes Phenyl darstellt, und ihre Salze herstellt.

7. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel I, worin Ar_1 einerseits ein- oder mehrfach zusätzlich durch Halogen mit Atomnummer bis und mit 35, Cyano und/oder N-Niederalkylamino mit bis und mit 4 C-Atomen im Niederalkylteil substituiertes Phenylen bedeutet oder andererseits Pyridylen darstellt, und jeweils R Niederalkoxy bis und mit 4 C-Atomen bedeutet, alk Ethylen ist, X Carbonyl darstellt, und Ar_2 für durch Halogen mit Atomnummer bis und mit 35 substituiertes Phenyl steht, und ihre Salze herstellt.

8. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel I, worin die Gruppierung $R-Ar_1$ für das Strukturelement der Formel Ib gemäss Anspruch 5

steht, in dem einerseits R_a den Rest R und dieser Niederalkoxy mit bis und mit 4 C-Atomen bedeutet, R_b und R_e Wasserstoff sind, R_c Niederalkylamino mit bis und mit 4 C-Atomen darstellt und R_d Halogen mit Atomnummer bis und mit 35 bedeutet oder R_c Wasserstoff oder Halogen mit Atomnummer bis und mit 35 darstellt und R_d Cyano ist, oder in dem andererseits R_a , R_d und R_e Wasserstoff sind, R_b Halogen mit Atomnummer bis und mit 35 und R_c den Rest R und dieser Niederalkoxy mit bis und mit 4 C-Atomen darstellt, und jeweils alk Ethylen bedeutet, X für Carbonyl oder Hydroxymethylen steht, und Ar_2 4-Fluorphenyl darstellt, und ihre Salze herstellt.

9. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel I, worin die Gruppierung $R-Ar_1$ für das Strukturelement der Formel Ib gemäss Anspruch 5 steht, in dem einer der Reste R_a und R_b Wasserstoff oder Halogen mit Atomnummer bis und mit 35 darstellt, und der andere Wasserstoff bedeutet, R_c den Rest R und dieser Halogen mit Atomnummer bis und mit 35 darstellt und R_d und R_e jeweils Wasserstoff sind, und alk Ethylen ist, X für Carbonyl steht und Ar_2 p-Fluorphenyl bedeutet, und ihre Salze herstellt.

10. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel I, worin die Gruppierung $R-Ar_1$ für das Strukturelement der Formel Ib gemäss Anspruch 5 steht, in dem R_a , R_d und R_e Wasserstoff sind, R_b Wasserstoff oder Halogen mit Atomnummer bis und mit 35 bedeutet, und R_c den Rest R und dieser Halogen mit Atomnummer bis und mit 35 darstellt, alk Ethylen bedeutet, X für Carbonyl steht und Ar_2 4-Fluorphenyl darstellt, und ihre Salze herstellt.

11. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel I, worin die Gruppierung $R-Ar_1$ für das Strukturelement der Formel Ib gemäss Anspruch 5 steht, in dem R_a den Rest R und dieser Niederalkoxy mit bis und mit 4 C-Atomen bedeutet, R_b , R_c und R_e Wasserstoff darstellen und R_d Cyano ist, alk Ethylen bedeutet, X für Carbonyl steht und Ar_2 4-Fluorphenyl darstellt, und ihre Salze herstellt.

12. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man
5-Cyano-N-[2-[4-(p-fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-benzamid
oder ein Salz davon herstellt.

13. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man
4-Chlor-5-cyano-N-[2-[4-(p-fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-benzamid
oder ein Salz davon herstellt.

14. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man
5-Brom-4-chlor-N-[2-[4-(p-fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-benzamid,
N-[2-[4-(p-Fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-4-fluor-2-methoxy-benzamid,
5-Brom-N-[2-[4-(p-fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-4-fluor-2-methoxy-benzamid,
N-[2-[4-(p-Fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-5-trifluormethyl-benzamid,



2-Methoxy-5-sulfamoyl-N-[2-[4-(p-fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-benzamid,
5-Chlor-N-[2-[4-(p-fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-4-methylaminosulfamoylbenzamid,

N-[2-[4-(p-Fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-5-dimethylsulfamoyl-benzamid,
3-Brom-N-[2-[4-(p-fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-4-methoxy-benzamid,
N-[2-[4-(p-Fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-benzamid,

5-Cyano-N-[2-[4-(4-fluorphenyl)-hydroxymethylen]-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxybenzamid,

oder ein Salz davon herstellt.

15. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man

3-Brom-4-fluor-N-[2-[4-(p-fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-benzamid,

Brom-4-fluor-N-[2-[4-(p-fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-benzamid,

N-[2-[4-(p-Fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2,6-dimethoxy-benzamid,

4-Fluor-N-[2-[4-(p-fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-benzamid,

5-Brom-N-[2-[4-(p-fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-benzamid,

3-Cyano-N-[2-[4-(p-fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-4-methoxy-benzamid

oder ein Salz davon herstellt.

16. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man

3,5-Dichlor-N-[2-[4-(p-fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-4-methyl-benzamid,

N-[2-[4-(p-Fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-5-methylmercapto-benzamid,

N-[2-[4-(p-Fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-5-methansulfonyl-benzamid,

5-Cyano-N-[2-[4-(p-fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-benzamid,

N-[2-[4-(p-Fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-5-methoxycarbonyl-benzamid,

Carbamoyl-N-[2-[4-(p-fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-benzamid,

N-[2-[4-(p-Fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-5-methansulfinyl-benzamid,

5-Cyano-2-methoxy-N-[2-[4-(2-thenoyl)-piperidinyl]-ethyl]-benzamid,

4-Fluor-N-[2-[4-(2-thenoyl)-piperidinyl]-ethyl]-benzamid,

N-[2-[4-(p-Chlorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-5-cyano-2-methoxy-benzamid,

N-[2-[4-(p-Chlorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-4-fluor-benzamid,

4-Fluor-N-[3-[4-(p-fluorbenzoyl)-piperidinyl]-2-methylpropyl]-benzamid,

5-Cyano-N-[3-[4-(p-fluorbenzoyl)-piperidinyl]-propyl]-2-methoxy-benzamid,

N-[2-[4-(p-Fluorbenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2,6-dimethoxynicotinsäureamid

oder ein Salz davon herstellt.

17. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Präparate, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1-16, gegebenenfalls unter Beimischung von

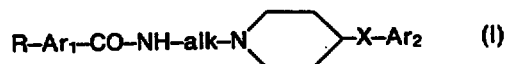
üblichen Hilfs- und Trägerstoffen, zu pharmazeutischen Präparaten verarbeitet.

5

Claims for the Contracting States: BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

10

1. N-(piperidinyl-alkyl)-carboxamides of the general formula I



15

in which R represents hydroxy, lower alkoxy, lower alkenyloxy or halogen,

20

Ar₁ represents a phenylene radical or a monocyclic azaarylene radical having up to and including 3 nitrogen atoms and bonded by a carbon atom, each of which radicals is unsubstituted or mono- or polysubstituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkadienyl, halo-lower alkyl, hydroxy, lower alkanoyloxy, halogen, lower alkoxy, lower alkenyloxy, halo-lower alkoxy, lower alkanoyl, nitro, cyano, carbamoyl, N-lower alkylcarbamoyl, N,N-di-lower alkylcarbamoyl, carboxy, lower alkoxycarbonyl, amino, N-lower alkylamino, N,N-di-lower alkylamino, sulphamoyl, N-lower alkylsulphamoyl, N,N-di-lower alkylsulphamoyl, lower alkylthio, halo-lower alkylthio, lower alkanesulphanyl, halo-lower alkanesulphanyl, lower alkanesulphonyl and/or by halo-lower alkanesulphonyl,

30

35

alk represents alkylene that has from 2 up to and including 7 carbon atoms and separates the two N atoms by 2 or 3 carbon atoms,

X represents carbonyl, di-lower alkoxyethylene, lower alkylenedioxyethylene, hydroxymethylene, lower alkanoyloxymethylene or methylene, and

40

Ar₂ represents a phenyl radical or a monocyclic monooxa-, monoaza- or monothia-aryl radical, each of which radicals is unsubstituted or mono- or poly-substituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkadienyl, halo-lower alkyl, hydroxy, lower alkanoyloxy, halogen, lower alkoxy, lower alkenyloxy, halo-lower alkoxy, lower alkanoyl, nitro, cyano, carbamoyl, N-lower alkylcarbamoyl, N,N-di-lower alkylcarbamoyl, carboxy, lower alkoxycarbonyl, amino, N-lower alkylamino, N,N-di-lower alkylamino, sulphamoyl, N-lower alkylsulphamoyl, N,N-di-lower alkylsulphamoyl, lower alkylthio, halo-lower alkylthio, lower alkanesulphanyl, halo-lower alkanesulphanyl, lower alkanesulphonyl and/or by halo-lower alkanesulphonyl, and salts thereof, with the proviso that the grouping R-Ar₁- is other than a radical of the formula Ia

55

60



65

in which R₁ is selected from the group consisting of lower alkyl, trifluoromethyl, halogen, lower alkoxy, nitro and cyano and at least one of the radi-



cals R_1 represents halogen or lower alkoxy, n represents an integer from 1 to 3, and Z represents nitro, amino or lower alkylamino, if alk and X have the meanings given and Ar_2 represents unsubstituted phenyl, thienyl or pyridyl or substituted phenyl having one, two or three substituents selected from the group consisting of halogen, lower alkyl, lower alkoxy, trifluoromethyl and amino,

radicals designated "lower" being understood as those having up to and including 7 carbon atoms.

2. Compounds according to claim 1 of the formula I in which R represents lower alkoxy,

Ar_1 represents phenylene or pyridylene each of which is unsubstituted or mono- or poly-substituted by lower alkyl, halo-lower alkyl, halogen, lower alkoxy, cyano, carbamoyl, amino, N -lower alkylamino, N,N -di-lower alkylamino, sulphamoyl, N,N -di-lower alkylsulphamoyl, halo-lower alkylthio, lower alkanesulphonyl and/or by halo-lower alkanesulphonyl,

alk represents alkylene that has 2 or 3 carbon atoms and separates the two N atoms by 2 or 3 carbon atoms, X represents carbonyl, hydroxymethylene or methylene and Ar_2 represents phenyl substituted by halogen, or unsubstituted thienyl, and salts thereof.

3. Compounds according to claim 1 of the formula I in which, on the one hand, R represents lower alkoxy or halogen and Ar_1 represents phenylene which is unsubstituted or mono- or poly-substituted by lower alkyl, halo-lower alkyl, hydroxy, halogen, lower alkoxy, cyano, carbamoyl, lower alkoxy carbonyl, amino, lower alkylamino, di-lower alkylamino, sulphamoyl, N,N -di-lower alkylsulphamoyl, lower alkylthio, lower alkanesulphonyl and/or by lower alkanesulphonyl, or in which, on the other hand, R represents lower alkoxy and Ar_1 represents pyridylene which is unsubstituted or substituted by lower alkoxy, and in each case alk represents alkylene that has from 2 up to and including 7 carbon atoms and separates the two N atoms by 2 or 3 carbon atoms, X represents carbonyl, hydroxymethylene or methylene and Ar_2 represents phenyl substituted by halogen, or unsubstituted thienyl, and salts thereof.

4. Compounds according to claim 1 of the formula I in which

R in each case represents lower alkoxy,

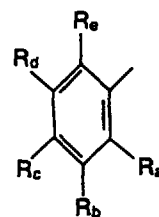
Ar_1 represents, on the one hand, a phenyl radical which is unsubstituted or mono- or poly-substituted by halo-lower alkyl, halogen, lower alkoxy, cyano, carbamoyl, N -lower alkylamino, sulphamoyl, N,N -di-lower alkylsulphamoyl, halo-lower alkylthio and/or by halo-lower alkanesulphonyl, or, on the other hand, a pyridylene radical which is mono- or poly-substituted by lower alkoxy and/or by halogen,

alk represents ethylene or 1,3-propylene,

X represents carbonyl, hydroxymethylene or methylene and

Ar_2 represents a phenyl radical substituted by halogen, and salts thereof.

5. Compounds according to claim 1 of the formula I in which the grouping $R-Ar_1$ represents the structural element of the formula Ib



(Ib)

in which one of the radicals R_a and R_c represents the radical R which represents lower alkoxy or halogen, and the other represents hydrogen, lower alkyl, halogen or lower alkylamino, and each of the radicals R_b , R_d and R_e , independently of the others, represents hydrogen, lower alkyl, halo-lower alkyl, hydroxy, halogen, lower alkoxy, cyano, carbamoyl, lower alkoxy carbonyl, amino, sulphamoyl, N,N -di-lower alkylsulphamoyl, lower alkylthio, lower alkanesulphonyl and/or lower alkanesulphonyl,

and in which alk represents alkylene that has from 2 up to and including 4 carbon atoms and separates the two N atoms by 2 or 3 carbon atoms, X represents carbonyl, hydroxymethylene or methylene and Ar_2 represents phenyl substituted by halogen, or unsubstituted thienyl, and salts thereof.

6. Compounds according to claim 1 of the formula I in which the grouping $R-Ar_1$ represents the structural element of the formula Ib according to claim 5 in which, on the one hand, the radical R_a represents the radical R which represents lower alkoxy having up to and including 4 carbon atoms and R_c represents hydrogen, halogen having an atomic number of up to and including 35 or lower alkylamino having up to and including 4 carbon atoms, or R_a represents hydrogen and R_c the radical R which represents lower alkoxy having up to and including 4 carbon atoms, or in which, on the other hand, the radical R_c represents the radical R which represents halogen having an atomic number of up to and including 35 and R_a represents hydrogen or halogen having an atomic number of up to and including 35 and one of the radicals R_b and R_d represents hydrogen, lower alkyl having up to and including 4 carbon atoms, halo-lower alkyl having an atomic number of up to and including 35 and having up to and including 4 carbon atoms, halogen having an atomic number of up to and including 35, lower alkoxy having up to and including 4 carbon atoms, cyano, carbamoyl, lower alkoxy carbonyl having from 2 up to and including 5 carbon atoms, lower alkylthio having up to and including 4 carbon atoms, lower alkanesulphonyl having up to and including 4 carbon atoms or lower alkanesulphonyl having up to and including 4 carbon atoms, and the other and R_e represent hydrogen, and in which in each case alk has the definition given in claim 5, X represents carbonyl or hydroxymethylene and Ar_2 represents phenyl substituted in the p -position by halogen having an



atomic number of up to and including 35, and salts thereof.

7. Compounds according to claim 1 of the formula I in which Ar₁ represents, on the one hand, phenylene which is mono- or poly-substituted by halogen having an atomic number of up to and including 35, cyano and/or by N-lower alkylamino having up to and including 4 carbon atoms in the lower alkyl moiety, or, on the other hand, pyridylene, and in each case R represents lower alkoxy having up to and including 4 carbon atoms, alk represents ethylene, X represents carbonyl and Ar₂ represents phenyl substituted by halogen having an atomic number of up to and including 35, and salts thereof.

8. Compounds according to claim 1 of the formula I in which the grouping R-Ar₁- represents the structural element of the formula Ib according to claim 5 in which, on the one hand, R_a represents the radical R which represents lower alkoxy having up to and including 4 carbon atoms, R_b and R_c represent hydrogen, R_d represents lower alkylamino having up to and including 4 carbon atoms and R_e represents halogen having an atomic number of up to and including 35, or R_c represents hydrogen or halogen having an atomic number of up to and including 35 and R_d represents cyano, or in which, on the other hand, R_a, R_d and R_e represent hydrogen, R_b represents halogen having an atomic number of up to and including 35 and R_c represents the radical R which represents lower alkoxy having up to and including 4 carbon atoms, and in each case alk represents ethylene, X represents carbonyl or hydroxymethylene and Ar₂ represents 4-fluorophenyl, and salts thereof.

9. Compounds according to claim 1 of the formula I in which the grouping R-Ar₁- represents the structural element of the formula Ib according to claim 5 in which one of the radicals R_a and R_b represents hydrogen or halogen having an atomic number of up to and including 35, and the other represents hydrogen, R_c represents the radical R which represents halogen having an atomic number of up to and including 35 and each of R_d and R_e represents hydrogen, and alk represents ethylene, X represents carbonyl and Ar₂ represents p-fluorophenyl, and salts thereof.

10. Compounds according to claim 1 of the formula I in which the grouping R-Ar₁- represents the structural element of the formula Ib according to claim 5 in which R_a, R_d and R_e represent hydrogen, R_b represents hydrogen or halogen having an atomic number of up to and including 35, and R_c represents the radical R which represents halogen having an atomic number of up to and including 35, alk represents ethylene, X represents carbonyl and Ar₂ represents 4-fluorophenyl, and salts thereof.

11. Compounds according to claim 1 of the formula I in which the grouping R-Ar₁- represents the structural element of the formula Ib according to claim 5 in which R_a represents the radical R which represents lower alkoxy having up to and including 4 carbon atoms, R_b, R_c and R_e represent hydrogen and R_d represents cyano, alk represents

ethylene, X represents carbonyl and Ar₂ represents 4-fluorophenyl, and salts thereof.

12. 5-cyano-N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-benzamide or a salt thereof.

13. 4-chloro-5-cyano-N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-benzamide or a salt thereof.

14. 5-bromo-4-chloro-N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-benzamide or a salt thereof, N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-4-fluoro-2-methoxy-benzamide or a salt thereof, 5-bromo-N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-4-fluoro-2-methoxy-benzamide

or a salt thereof, N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-5-trifluoromethyl-benzamide

or a salt thereof, 2-methoxy-5-sulphamoyl-N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-benzamide or a salt thereof,

5-chloro-N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-4-methylamino-sulphamoyl-benzamide

or a salt thereof, N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-5-dimethylsulphamoyl-benzamide

or a salt thereof, 3-bromo-N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-4-methoxy-benzamide or a salt thereof,

N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-benzamide

or a salt thereof, 5-cyano-N-[2-[4-[(4-fluorophenyl)-hydroxymethylene]-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-benzamide

or a salt thereof.

15. 3-bromo-4-fluoro-N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-benzamide or a salt thereof,

2-bromo-4-fluoro-N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-benzamide or a salt thereof,

N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2,6-dimethoxy-benzamide

or a salt thereof,

4-fluoro-N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-benzamide

or a salt thereof,

5-bromo-N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-benzamide

or a salt thereof,

3-cyano-N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-4-methoxy-benzamide

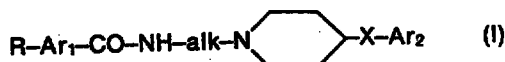
or a salt thereof.

16. 3,5-dichloro-N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-

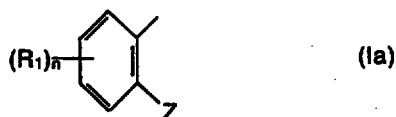


piperidiny]-ethyl]-2-methoxy-4-methylbenzamide
 or a salt thereof,
 N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-piperidiny]-ethyl]-2-methoxy-5-methylmercapto-benzamide
 or a salt thereof,
 N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-piperidiny]-ethyl]-2-methoxy-5-methanesulphonylbenzamide
 or a salt thereof,
 5-cyano-N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-piperidiny]-ethyl]-2-methoxy-benzamide
 or a salt thereof,
 N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-piperidiny]-ethyl]-2-methoxy-5-methoxycarbonylbenzamide
 or a salt thereof,
 5-carbamoyl-N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-piperidiny]-ethyl]-2-methoxy-benzamide
 or a salt thereof,
 N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-piperidiny]-ethyl]-2-methoxy-5-methanesulphonylbenzamide
 or a salt thereof,
 5-cyano-2-methoxy-N-[2-[4-(2-thenoyl)-piperidiny]-ethyl]-benzamide
 or a salt thereof,
 4-fluoro-N-[2-[4-(2-thenoyl)-piperidiny]-ethyl]-benzamide
 or a salt thereof,
 N-[2-[4-(p-chlorobenzoyl)-piperidiny]-ethyl]-5-cyano-2-methoxy-benzamide
 or a salt thereof,
 N-[2-[4-(p-chlorobenzoyl)-piperidiny]-ethyl]-4-fluoro-benzamide
 or a salt thereof,
 4-fluoro-N-[3-[4-(p-fluorobenzoyl)-piperidiny]-2-methylpropyl]-benzamide
 or a salt thereof,
 5-cyano-N-[3-[4-(p-fluorobenzoyl)-piperidiny]-propyl]-2-methoxy-benzamide
 or a salt thereof,
 N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-piperidiny]-ethyl]-2,6-dimethoxynicotinic acid amide
 or a salt thereof.

17. Compounds for use in the prophylactic or therapeutic treatment of the human or animal body of the general formula I



in which R, Ar₁, alk, X and Ar₂ each have the meanings given in any one of claims 1 to 11, with the inclusion of compounds of the formula I in which the grouping R-Ar₁ represents the radical of the formula



in which R₁ is selected from the group consisting of lower alkyl, trifluoromethyl, halogen, lower alk-

oxy, nitro and cyano and at least one of the radicals R₁ represents halogen or lower alkoxy, n represents an integer from 1 to 3, and Z represents nitro, amino or lower alkylamino, alk and X have the meanings given and Ar₂ represents unsubstituted phenyl, thienyl or pyridyl or substituted phenyl having one, two or three substituents selected from the group consisting of halogen, lower alkyl, lower alkoxy, trifluoromethyl and amino,

radicals designated "lower" being understood as those having up to and including 7 carbon atoms, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

18. A compound according to any one of claims 12 to 16 or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in the prophylactic or therapeutic treatment of the human or animal body.

19. Compounds according to any one of claims 17 and 18 of the formula I for use as antipsychotic agents.

20. Pharmaceutical preparations containing a compound of the formula I according to any one of claims 17 and 18.

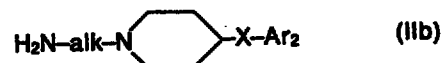
21. Use of compounds of the formula I according to any one of claims 17 and 18 for the manufacture of antipsychotic agents.

22. Process for the manufacture of N-(piperidiny-alkyl)-carboxamides according to claim 1 and salts thereof, characterised in that

a) a compound of the formula IIa

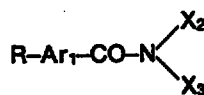


in which X₁ represents carboxy or reactive functionally modified carboxy, is condensed with a compound of the formula IIb



or with a salt thereof, or

b) compounds of the formulae IIIa and IIIb



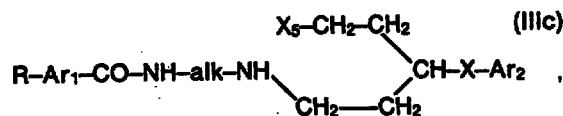
(IIIa)



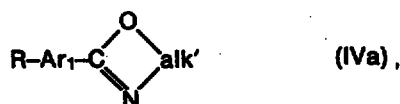
(IIIb)

in which X₂ represents hydrogen, one of the radicals X₃ and X₄ represents hydrogen and the other radical represents a group of the formula -alk-X₅ and X₅ represents reactive esterified hydroxy, or compounds of the formulae (IIIa) and (IIIb) in which X₂ and X₃ together represent alk' wherein alk' represents 2- or 3-membered alkylene having from 2 up to and including 7 carbon atoms, and X₄ represents hydrogen, or the salts thereof, are intramolecularly condensed, or

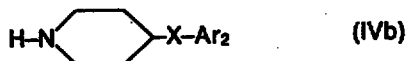
c) a compound of the formula IIIc



in which X_5 represents reactive esterified hydroxy, is intramolecularly condensed, or
d) a compound of the formula IVa

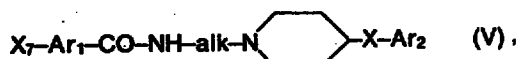


in which alk' represents an alkylene group that has from 2 up to and including 7 carbon atoms and separates the C atom and the N atom by 2 or 3 carbon atoms, is reacted with a compound of the formula IVb



or

e) in a compound of the formula V



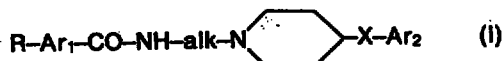
or in a salt thereof, in which X_7 represents a radical that can be converted into R, X_7 is converted into R,

and, if desired, a compound obtainable in accordance with the process or by another method is converted into a different compound according to the invention, and/or a salt obtainable in accordance with the process is converted into the free compound or into a different salt, and/or a free compound having salt-forming properties which is obtainable in accordance with the process is converted into a salt, and/or a mixture of isomers obtainable in accordance with the process is separated into the individual isomers.

23. Process for the manufacture of pharmaceutical preparations, characterised in that a compound according to any one of claims 17 to 19 is processed, optionally with the admixture of customary adjuncts and carriers, to form pharmaceutical preparations.

Claims for the contracting state: AT

1. Process for the manufacture of N-(piperidinyl-alkyl)-carboxamides of the general formula I



in which

R represents hydroxy, lower alkoxy, lower alkenyloxy or halogen,

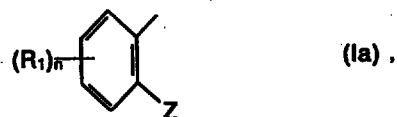
Ar_1 represents a phenylene radical or a monocyclic azaarylene radical having up to and including 3 nitrogen atoms and bonded by a carbon atom, each of which radicals is unsubstituted or mono- or poly-substituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkadienyl halo-lower alkyl, hydroxy, lower alkanoyloxy, halogen, lower alkoxy, lower alkenyloxy, halo-lower alkoxy, lower alkanoyl, nitro, cyano, carbamoyl, N-lower alkyl-

carbamoyl, N,N-di-lower alkylcarbamoyl, carboxy, lower alkoxy-carbonyl, amino, N-lower alkylamino, N,N-di-lower alkylamino, sulphamoyl, N-lower alkylsulphamoyl, N,N-di-lower alkylsulphamoyl, lower alkylthio, halo-lower alkylthio, lower alkanesulphanyl, halo-lower alkanesulphanyl, lower alkanesulphonyl and/or by halo-lower alkanesulphonyl,

alk represents alkylene that has from 2 up to and including 7 carbon atoms and separates the two N atoms by 2 or 3 carbon atoms,

X represents carbonyl, di-lower alkoxy-methylene, lower alkylenedioxymethylene, hydroxymethylene, lower alkanoyloxymethylene or methylene, and

Ar_2 represents a phenyl radical or a monocyclic monooxa-, monoaza- or monothia-aryl radical, each of which radicals is unsubstituted or mono- or poly-substituted by lower alkyl, lower alkenyl, lower alkadienyl, halo-lower alkyl, hydroxy, lower alkanoyloxy, halogen, lower alkoxy, lower alkenyloxy, halo-lower alkoxy, lower alkanoyl, nitro, cyano, carbamoyl, N-lower alkylcarbamoyl, N,N-di-lower alkylcarbamoyl, carboxy, lower alkoxy-carbonyl, amino, N-lower alkylamino, N,N-di-lower alkylamino, sulphamoyl, N-lower alkylsulphamoyl, N,N-di-lower alkylsulphamoyl, lower alkylthio, halo-lower alkylthio, lower alkanesulphanyl, halo-lower alkanesulphanyl, lower alkanesulphonyl and/or by halo-lower alkanesulphonyl, and salts thereof, with the proviso that the grouping $\text{R}-\text{Ar}_1$ is other than a radical of the formula Ia

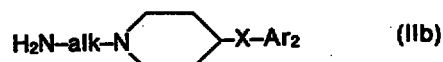


in which R_1 is selected from the group consisting of lower alkyl, trifluoromethyl, halogen, lower alkoxy, nitro and cyano and at least one of the radicals R_1 represents halogen or lower alkoxy, n represents an integer from 1 to 3, and Z represents nitro, amino or lower alkylamino, if alk and X have the meanings given and Ar_2 represents unsubstituted phenyl, thienyl or pyridyl or substituted phenyl having one, two or three substituents selected from the group consisting of halogen, lower alkyl, lower alkoxy, trifluoromethyl and amino, radicals designated "lower" being understood as those having up to and including 7 carbon atoms, characterised in that

a) a compound of the formula IIa



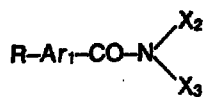
in which X_1 represents carboxy or reactive functionally modified carboxy, is condensed with a compound of the formula IIb



or with a salt thereof, or

b) compounds of the formulae IIIa and IIIb





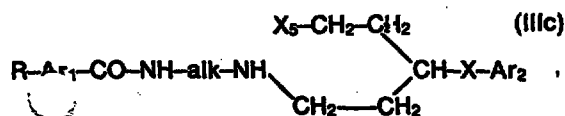
(IIIa)



(IIIb)

in which X_2 represents hydrogen, one of the radicals X_3 and X_4 represents hydrogen and the other radical represents a group of the formula $-alk-X_5$ and X_5 represents reactive esterified hydroxy, or compounds of the formulae (IIIa) and (IIIb) in which X_2 and X_3 together represent alk' wherein alk' represents 2- or 3-membered alkylene having from 2 up to and including 7 carbon atoms, and X_4 represents hydrogen, or the salts thereof, are intramolecularly condensed, or

c) a compound of the formula IIIc

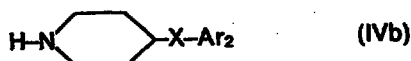


in which X_5 represents reactive esterified hydroxy, is intramolecularly condensed, or

d) a compound of the formula IVa



in which alk' represents an alkylene group that has from 2 up to and including 7 carbon atoms and separates the C atom and the N atom by 2 or 3 carbon atoms, is reacted with a compound of the formula IVb



or

e) in a compound of the formula V



or in a salt thereof, in which X_7 represents a radical that can be converted into R, X_7 is converted into R,

and, if desired, a compound obtainable in accordance with the process or by another method is converted into a different compound according to the invention, and/or a salt obtainable in accordance with the process is converted into the free compound or into a different salt, and/or a free compound having salt-forming properties which is obtainable in accordance with the process is converted into a salt, and/or a mixture of isomers obtainable in accordance with the process is separated into the individual isomers.

2. Process according to claim 1, characterised in that compounds of the formula I in which R represents lower alkoxy,

Ar_1 represents phenylene or pyridylene each of which is unsubstituted or mono- or poly-substituted by lower alkyl, halo-lower alkyl, halogen, lower alkoxy, cyano, carbamoyl, amino, N-lower alkylamino, N,N-di-lower alkylamino, sulphamoyl, N,N-di-lower alkylsulphamoyl, halo-lower alkylthio, lower alkanesulphonyl and/or by halo-lower alkanesulphonyl,

alk represents alkylene that has 2 or 3 carbon atoms and separates the two N atoms by 2 or 3 carbon atoms, X represents carbonyl, hydroxymethylene or methylene and

Ar_2 represents phenyl substituted by halogen, or unsubstituted thienyl, and salts thereof, are manufactured.

3. Process according to claim 1, characterised in that compounds of the formula I in which, on the one hand, R represents lower alkoxy or halogen and Ar_1 represents phenylene which is unsubstituted or mono- or poly-substituted by lower alkyl, halo-lower alkyl, hydroxy, halogen, lower alkoxy, cyano, carbamoyl, lower alkoxy-carbonyl, amino, lower alkylamino, di-lower alkylamino, sulphamoyl, N,N-di-lower alkylsulphamoyl, lower alkylthio, lower alkanesulphonyl and/or by lower alkanesulphonyl, or in which, on the other hand, R represents lower alkoxy and Ar_1 represents pyridylene which is unsubstituted or substituted by lower alkoxy, and in each case alk represents alkylene that has from 2 up to and including 7 carbon atoms and separates the two N-atoms by 2 or 3 carbon atoms, X represents carbonyl, hydroxymethylene or methylene and Ar_2 represents phenyl substituted by halogen, or unsubstituted thienyl, and salts thereof, are manufactured.

4. Process according to claim 1, characterised in that compounds of the formula I in which

R in each case represents lower alkoxy,

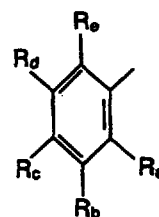
Ar_1 represents, on the one hand, a phenyl radical which is unsubstituted or mono- or poly-substituted by halo-lower alkyl, halogen, lower alkoxy, cyano, carbamoyl, N-lower alkylamino, sulphamoyl, N,N-di-lower alkylsulphamoyl, halo-lower alkylthio and/or by halo-lower alkanesulphonyl, or, on the other hand, a pyridylene radical which is mono- or poly-substituted by lower alkoxy and/or halogen,

alk represents ethylene or 1,3-propylene,

X represents carbonyl, hydroxymethylene or methylene, and

Ar_2 represents a phenyl radical substituted by halogen, and salts thereof, are manufactured.

5. Process according to claim 1, characterised in that compounds of the formula I in which the grouping $R-Ar_1$ represents the structural element of the formula Ib



(Ib)



in which one of the radicals R_a and R_c represents the radical R which represents lower alkoxy or halogen, and the other represents hydrogen, lower alkyl, halogen or lower alkylamino, and each of the radicals R_b , R_d and R_e , independently of the others, represents hydrogen, lower alkyl, halo-lower alkyl, hydroxy, halogen, lower alkoxy, cyano, carbamoyl, lower alkoxy-carbonyl, amino, sulphamoyl, N,N-di-lower alkylsulphamoyl, lower alkylthio, lower alkanesulphanyl and/or lower alkanesulphonyl,

and in which alk represents alkylene that has from 2 up to and including 4 carbon atoms and separates the two N atoms by 2 or 3 carbon atoms, X represents carbonyl, hydroxymethylene or methylene and Ar_2 represents phenyl substituted by halogen, or unsubstituted thienyl, and salts thereof, are manufactured.

6. Process according to claim 1, characterised in that compounds of the formula I in which the grouping $R-Ar_1$ represents the structural element of the formula Ib according to claim 5 in which, on the one hand, the radical R_a represents the radical R which represents lower alkoxy having up to and including 4 carbon atoms and R_c represents hydrogen, halogen having an atomic number of up to and including 35 or lower alkylamino having up to and including 4 carbon atoms, or R_a represents hydrogen and R_c represents the radical R which represents lower alkoxy having up to and including 4 carbon atoms, or in which, on the other hand, the radical R_c represents the radical R which represents halogen having an atomic number of up to and including 35 and R_a represents hydrogen or halogen having an atomic number of up to and including 35 and one of the radicals R_b and R_d represents hydrogen, lower alkyl having up to and including 4 carbon atoms, halo-lower alkyl having an atomic number of up to and including 35 and having up to and including 4 carbon atoms, halogen having an atomic number of up to and including 35, lower alkoxy having up to and including 4 carbon atoms, cyano, carbamoyl, lower alkoxy-carbonyl having from 2 up to and including 5 carbon atoms, lower alkylthio having up to and including 4 carbon atoms, lower alkanesulphanyl having up to and including 4 carbon atoms or lower alkanesulphonyl having up to and including 4 carbon atoms, and the other and R_e represent hydrogen, and in which in each case alk has the definition given in claim 5, X represents carbonyl or hydroxymethylene and Ar_2 represents phenyl substituted in the p-position by halogen having an atomic number of up to and including 35, and salts thereof, are manufactured.

7. Process according to claim 1, characterised in that compounds of the formula I in which Ar_1 represents, on the one hand, phenylene which is mono- or poly-substituted by halogen having an atomic number of up to and including, cyano and/or by N-lower alkylamino having up to and including 4 carbon atoms in the lower alkyl moiety, or, on the other hand, pyridylene, and in each case R represents lower alkoxy having up to and including 4 carbon atoms, alk represents ethylene, X

represents carbonyl and Ar_2 represents phenyl substituted by halogen having an atomic number of up to and including 35, and salts thereof, are manufactured.

8. Process according to claim 1, characterised in that compounds of the formula I in which the grouping $R-Ar_1$ represents the structural element of the formula Ib according to claim 5 in which, on the one hand, R_a represents the radical R which represents lower alkoxy having up to and including 4 carbon atoms, R_b and R_e represent hydrogen, R_c represents lower alkylamino having up to and including 4 carbon atoms and R_d represents halogen having an atomic number of up to and including 35, or R_c represents hydrogen or halogen having an atomic number of up to and including 35 and R_d represents cyano, or in which, on the other hand, R_a , R_d and R_e represent hydrogen, R_b represents halogen having an atomic number of up to and including 35 and R_c represents the radical R which represents lower alkoxy having up to and including 4 carbon atoms, and in each case alk represents ethylene, X represents carbonyl or hydroxymethylene and Ar_2 represents 4-fluorophenyl, and salts thereof, are manufactured.

9. Process according to claim 1, characterised in that compounds of the formula I in which the grouping $R-Ar_1$ represents the structural element of the formula Ib according to claim 5 in which one of the radicals R_a and R_b represents hydrogen or halogen having an atomic number of up to and including 35, and the other represents hydrogen, R_c represents the radical R which represents halogen having an atomic number of up to and including 35 and each of R_d and R_e represents hydrogen, and alk represents ethylene, X represents carbonyl and Ar_2 represents p-fluorophenyl, and salts thereof, are manufactured.

10. Process according to claim 1, characterised in that compounds of the formula I in which the grouping $R-Ar_1$ represents the structural element of the formula Ib according to claim 5 in which R_a , R_d and R_e represent hydrogen, R_b represents hydrogen or halogen having an atomic number of up to and including 35, and R_c represents the radical R which represents halogen having an atomic number of up to and including 35, alk represents ethylene, X represents carbonyl and Ar_2 represents 4-fluorophenyl, and salts thereof, are manufactured.

11. Process according to claim 1, characterised in that compounds of the formula I in which the grouping $R-Ar_1$ represents the structural element of the formula Ib according to claim 5 in which R_a represents the radical R which represents lower alkoxy having up to and including 4 carbon atoms, R_b , R_c and R_e represent hydrogen and R_d represents cyano, alk represents ethylene, X represents carbonyl and Ar_2 represents 4-fluorophenyl, and salts thereof, are manufactured.

12. Process according to claim 1, characterised in that 5-cyano-N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-benzamide



* C L M S *

or a salt thereof is manufactured.

13. Process according to claim 1, characterised in that

4-chloro-5-cyano-N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-benzamide or a salt thereof is manufactured.

14. Process according to claim 1, characterised in that

5-bromo-4-chloro-N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-benzamide, N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-4-fluoro-2-methoxy-benzamide, 5-bromo-N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-4-fluoro-2-methoxy-benzamide, N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-5-trifluoromethyl-benzamide, 2-methoxy-5-sulphamoyl-N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-benzamide, 5-chloro-N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-4-methylaminosulphamoyl-benzamide,

N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-5-dimethylsulphamoyl-benzamide, 3-bromo-N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-4-methoxy-benzamide, N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-benzamide, 5-cyano-N-[2-[4-[(4-fluorophenyl)-hydroxymethylene]-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-benzamide, or a salt thereof, is manufactured.

15. Process according to claim 1, characterised in that

3-bromo-4-fluoro-N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-benzamide, 2-bromo-4-fluoro-N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-benzamide, N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2,6-dimethoxy-benzamide, 4-fluoro-N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-benzamide, 5-bromo-N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-benzamide, 3-cyano-N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-4-methoxy-benzamide, or a salt thereof, is manufactured.

16. Process according to claim 1, characterised in that

3,5-dichloro-N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-4-methyl-benzamide, N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-5-methylmercapto-benzamide, N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-5-methanesulphonyl-benzamide, 5-cyano-N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-benzamide, N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-5-methoxycarbonyl-benzamide, 5-carbamoyl-N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-benzamide, N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2-methoxy-5-methanesulphonyl-benzamide, 5-cyano-2-methoxy-N-[2-[4-(2-thenoyl)-piperidinyl]-ethyl]-benzamide, 4-fluoro-N-[2-[4-(2-thenoyl)-piperidinyl]-ethyl]-benzamide,

N-[2-[4-(p-chlorobenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-5-cyano-2-methoxy-benzamide, N-[2-[4-(p-chlorobenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-4-fluoro-benzamide,

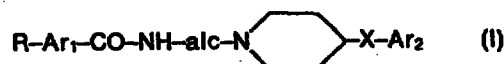
4-fluoro-N-[3-[4-(p-fluorobenzoyl)-piperidinyl]-2-methylpropyl]-benzamide, 5-cyano-N-[3-[4-(p-fluorobenzoyl)-piperidinyl]-propyl]-2-methoxy-benzamide, N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-piperidinyl]-ethyl]-2,6-dimethoxynicotinic acid amide, or a salt thereof, is manufactured.

17. Process for the manufacture of pharmaceutical preparations, characterised in that a compound according to any one of claims 1 to 16 is processed, optionally with the admixture of customary adjuncts and carriers, to form pharmaceutical preparations.

Revendications pour les Etats contractants: BE, CH, DE, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE.

1. N-(pipéridinyl-alcoyl)-carboxamides de formule générale (I)

25



où

R signifie un hydroxy, alcoxy inférieur, alcényloxy inférieur ou halogène,

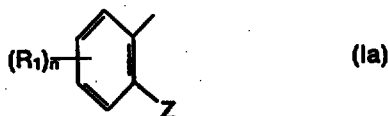
Ar₁ représente un phénylène non substitué ou mono- ou polysubstitué en outre par un alcoyle inférieur, alcényle inférieur, alcadiényle inférieur, halogénalcoyle inférieur, hydroxy, alcanoyloxy inférieur, halogénalcoyle inférieur, alcanoyle inférieur, nitro, cyano-carbamoyle, N-alcoyle inférieur-carbamoyle, N,N-dialcoyle inférieur-carbamoyle, carboxy, alcoxy inférieur carbonyle, amino, N-alcoyle inférieur-amino, N,N-dialcoyle inférieur-amino, sulfamoyle, N-alcoyle inférieur-sulfamoyle, N,N-dialcoyle inférieur-sulfamoyle, alcoyle inférieur-thio, halogénalcoyle inférieur-thio, alcane inférieur-sulfinyle, halogénalcane inférieur-sulfinyle, alcane inférieur-sulfonyle et/ou halogénalcane inférieur-sulfonyle ou un azaarylène monocyclique lié par l'intermédiaire d'un atome de carbone et ayant jusqu'à et y compris 3 atomes d'azote, alc représente les alcoylènes séparant les 2 atomes de N par 2 à 3 atomes de C et ayant de 2 jusqu'à et y compris 7 atomes de carbone,

X représente un carbonyle, dialcoxy inférieur-méthylène, alcoylène inférieur-dioxyméthylène, hydroxyméthylène, alcanoyloxy inférieur-méthylène ou méthylène, et

Ar₂ représente un radical phényle non substitué ou mono- ou polysubstitué par un alcoyle inférieur, alcényle inférieur, alcadiényle inférieur, halogénalcoyle inférieur, hydroxy, alcanoyloxy inférieur, halogène, alcoxy inférieur, alcényloxy inférieur, halogénalcoyle inférieur, alcanoyle inférieur, nitro, cyano, carbamoyle, N-alcoyle inférieur-carbamoyle, N,N-dialcoyle inférieur-carbamoyle, carboxy, alcoxy inférieur carbonyle, amino, N-alcoyle inférieur-amino, N,N-dialcoyle infé-



rieur-amino, sulfamoyle, N-alcoyle inférieur-sulfamoyle, N,N-dialcoyle inférieur sulfamoyle, alcoyle inférieur-thio, halogénalcoyle inférieur-thio, alcane inférieur-sulfinyle, halogénalcoyle inférieur-sulfinyle, alcane inférieur-sulfonyle et/ou halogénalcoyle inférieur-sulfonyle, ou un radical monooxa-, monoaza- ou monothiaaryle monocyclique, et leurs sels, avec cette précision que le groupement R-Ar₁- est différent du radical de formule (Ia)



où R₁ est choisi dans le groupe constitué par alcoyle inférieur, trifluorométhyle, halogène, alcoxy inférieur, nitro et cyano et au moins l'un des radicaux R₁ représente un halogène ou un alcoxy inférieur, n représente un nombre entier allant de 1 à 3 et Z représente un nitro, amino ou alcoyle inférieur-amino lorsque alc et X ont les significations indiquées, et Ar₂ représente un phényle, thiénylène ou pyridylène non substitué ou un phényle substitué par 1, 2 ou 3 substituants choisis dans le groupe constitué par halogène, alcoyle inférieur, alcoxy inférieur, trifluorométhyle et amino, où les radicaux décrits comme «inférieurs» doivent être compris comme ceux qui comportent jusqu'à 7 atomes de carbone compris.

2. Composés selon la revendication de formule (I) où R représente un alcoxy inférieur,

Ar₁ un phénylène ou pyridylène non substitué ou mono- ou polysubstitué en outre par un alcoyle inférieur, halogénalcoyle inférieur, halogène, alcoxy inférieur, cyano, carbamoyle, amino, N-alcoyle inférieur-amino, N,N-dialcoyle inférieur-amino, sulfamoyle, N,N-dialcoyle inférieur-sulfamoyle, halogénalcoyle inférieur-thio, alcane inférieur sulfonyle et/ou halogénalcoyle inférieur-sulfonyle, alc représente un alcoylène séparant les deux atomes de N par de 2 à 3 atomes de C et ayant 2 ou 3 atomes de carbone,

X représente un carbonyle, hydroxyméthylène ou méthylène, et Ar₂ représente un phényle substitué par un halogène, ou un thiénylène non substitué et leurs sels.

3. Composés selon la revendication 1, de formule (I) où d'une part R représente un alcoxy inférieur ou un halogène, et Ar₁ un phénylène non substitué ou en outre mono- ou polysubstitué par un alcoyle inférieur, halogène alcoyle inférieur, hydroxy, halogène, alcoxy inférieur, cyano, carbamoyle, alcoxy inférieur carbonyle, amino, alcoyle inférieur amino, dialcoyle inférieur-amino, sulfamoyle, N,N-dialcoyle inférieur-sulfamoyle, alcoyle inférieur-thio, alcane inférieur-sulfinyle et/ou alcane inférieur-sulfonyle, ou où d'autre part,

R représente un alcoxy inférieur, et

Ar représente un pyridylène, non substitué ou substitué par un alcoxy inférieur, et

alc représente à chaque fois un alcoylène séparant les 2 atomes de N par de 2 à 3 atomes de C et ayant de 2 à 7 atomes de carbone compris,

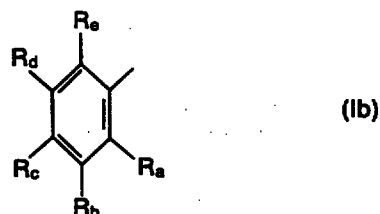
X représente un carbonyle, hydroxyméthylène ou méthylène et Ar₂ représente un phényle substitué par un halogène ou un thiénylène non substitué et leurs sels.

4. Composés selon la revendication 1 de formule (I), où R représente à chaque fois un alcoxy inférieur, Ar₁ d'une part un radical phényle non substitué ou mono- ou polysubstitué en outre par un halogénalcoyle inférieur, halogène, alcoxy inférieur, cyano, carbamoyle, N-alcoyle inférieur-amino, sulfamoyle, N,N-dialcoyle inférieur-sulfamoyle, halogénalcoyle inférieur-thio et/ou halogénalcoyle inférieur-sulfonyle, d'autre part, un radical pyridylène mono- ou polysubstitué en outre par un alcoxy inférieur et/ou un halogène,

alc représente un éthylène ou un 1,3-propylène,

X représente un carbonyle, hydroxyméthylène ou méthylène, et Ar₂ représente un radical phényle substitué par un halogène, et leurs sels.

5. Composés selon la revendication 1 de formule (I) où le groupement R-Ar₁ représente l'élément structural de formule (Ib)



où l'un des radicaux R_a et R_c représente le radical R et celui-ci désigne un alcoxy inférieur ou un halogène et l'autre représente un hydrogène, alcoyle inférieur, halogène ou alcoyle inférieur-amino, et les radicaux R_b, R_d et R_e représentent indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, alcoyle inférieur, halogénalcoyle inférieur, hydroxy-halogénalcoyle inférieur, cyano, carbamoyle, alcoxy inférieur-carbonyle, amino, sulfamoyle, N,N-dialcoyle inférieur-sulfamoyle, alcoyle inférieur-thio, alcane inférieur sulfinyle et/ou alcane inférieur sulfonyle et/ou où alc représente un alcoylène séparant les deux atomes de N par de 2 à 3 atomes de C et ayant jusqu'à 4 atomes de carbone compris,

X représente un carbonyle, hydroxyméthylène ou méthylène, et

Ar₂ représente un phényle substitué par un halogène ou un thiénylène non substitué et leurs sels.

6. Composés selon la revendication 1 de formule (I) où le groupement R-Ar₁ représente l'élément de structure de formule (Ib) selon la revendication 5, où d'une part le radical R_a représente le radical R et celui-ci un alcoxy inférieur ayant jusqu'à 4 atomes de carbone compris et R_c représente un hydrogène, un halogène de numéro atomique allant jusqu'à 35 compris, ou un alcoyle inférieur-amino ayant jusqu'à 4 atomes de carbone compris, ou bien où R_a est un hydrogène et R_c représente le radical R et celui-ci représente un alcoxy inférieur ayant jusqu'à 4 atomes de carbone compris, ou bien où dans lequel d'autre part le radical R_c représente le radical R et celui-ci représente un halogène de numéro atomique allant jusqu'à 35



compris et R_a représente un hydrogène ou un halogène de numéro atomique allant jusqu'à 35 compris, et l'un des radicaux R_b et R_d représente un hydrogène, alcoyle inférieur ayant jusqu'à 4 atomes de carbone compris, halogénalcoyle inférieur de numéro atomique allant jusqu'à 35 compris et ayant jusqu'à 4 atomes de carbone, un halogène de numéro atomique allant jusqu'à 35 compris, un alcoxy inférieur ayant jusqu'à 4 atomes de carbone compris, cyano, carbamoyle, alcoxy inférieur-carbonyle ayant de 2 à 5 atomes de carbone compris, alcoyle inférieur-thio ayant jusqu'à 4 atomes de carbone compris, alcane inférieur sulfinyne ayant jusqu'à 4 atomes de carbone compris, ou alcane inférieur sulfonyne ayant jusqu'à 4 atomes de carbone compris, et l'autre, ainsi que R_e représentent un hydrogène, et/ou à chaque fois alc est défini comme il est dit dans la revendication 5, X représente un carbonyle ou un hydroxyméthylène et Ar_2 représente un phényle substitué en position p par un halogène de numéro atomique allant jusqu'à 35 compris, et leurs sels.

7. Composés selon la revendication 1 de formule (I), où Ar_1 représente d'une part un phénylène mono- ou polysubstitué en outre par un halogène de numéro atomique allant jusqu'à 35 compris, un cyano et/ou N-alcoyle inférieur-amino ayant jusqu'à 4 atomes de carbone compris dans la partie alcoyle inférieur ou représente d'autre par un pyridylène, et à chaque fois R représente un alcoxy inférieur ayant jusqu'à 4 atomes de carbone compris, alc est un éthylène, X représente un carbonyle, et Ar_2 représente un phényle substitué par un halogène de numéro atomique allant jusqu'à 35 compris.

8. Composés selon la revendication 1, de formule (I), où le groupement $R-Ar_1-$ représente l'élément de structure de formule (Ib) selon la revendication 5, où R_a représente le radical et celui-ci représente un alcoxy inférieur ayant jusqu'à 4 atomes de carbone compris et R_b et R_e représentent un hydrogène, R_c représente un alcoyle inférieur-amino ayant jusqu'à 4 atomes de carbone compris, et R_d représente un halogène de numéro atomique allant jusqu'à 35 compris ou R_c représente un hydrogène ou un halogène de numéro atomique allant jusqu'à 35 compris et R_d est un cyano, ou bien où d'autre part, R_a , R_d et R_e représentent un hydrogène, R_b représente un halogène de numéro atomique allant jusqu'à 35 compris et R_c représente le radical R et celui-ci représente un alcoxy inférieur ayant jusqu'à 4 atomes de carbone compris, et à chaque fois alc représente un éthylène, X représente un carbonyle ou un hydroxyméthylène, et Ar_2 représente un 4-fluorophényle et leurs sels.

9. Composés selon la revendication 1, de formule (I) où le groupement $R-Ar_1-$ représente l'élément structural de formule (Ib) où l'un des radicaux R_a et R_b représente un hydrogène ou un halogène de numéro atomique allant jusqu'à 35 compris, et l'autre représente un hydrogène, R_c représente le radical R et celui-ci représente un

halogène de numéro atomique allant jusqu'à 35 compris et R_d et R_e représente à chaque fois un hydrogène, et alc est un éthylène, X représente un carbonyle et Ar_2 représente un p-fluorophényle, et leurs sels.

10. Composés selon la revendication 1, de formule (I) où le groupement $R-Ar_1-$ représente l'élément structural de formule (Ib) où R_a , R_d et R_e représentent un hydrogène, R_b représente un hydrogène ou un halogène de numéro atomique allant jusqu'à 35 compris et R_c représente le radical R et celui-ci un halogène de numéro atomique allant jusqu'à 35 compris, alc représente un éthylène, X représente un carbonyle et Ar_2 représente un 4-fluorophényle, et leurs sels.

11. Composés selon la revendication 1, de formule (I), où le groupement $R-Ar_1-$ représente l'élément structural de formule (Ib), où R_a représente le radical R et celui-ci représente un alcoxy inférieur ayant jusqu'à 4 atomes de carbone compris, R_b , R_c et R_e représentent un hydrogène et R_d est un cyano, alc représente un éthylène, X représente un carbonyle et Ar_2 représente un 4-fluorophényl, et leurs sels.

12. 5-cyano-N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-pipéridinyl]-éthyl]-2-méthoxybenzamide ou un de ses sels.

13. 4-chloro-5-cyano-N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-pipéridinyl]-éthyl]-2-méthoxybenzamide ou un de ses sels.

14. 5-bromo-4-chloro-N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-pipéridinyl]-éthyl]-2-méthoxybenzamide

ou un de ses sels.

N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-pipéridinyl]-éthyl]-4-fluoro-2-méthoxybenzamine ou un de ses sels,

5-bromo-N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-pipéridinyl]-éthyl]-4-fluoro-2-méthoxybenzamide

ou un de ses sels.

N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-pipéridinyl]-éthyl]-2-méthoxy-5-trifluoro-méthylbenzamide

ou un de ses sels,

2-méthoxy-5-sulfamoyl-N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-pipéridinyl]-éthyl]-benzamide ou un de ses sels,

5-chloro-N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-pipéridinyl]-éthyl]-2-méthoxy-4-méthylamino-sulfamoyl-benzamide

ou un de ses sels,

N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-pipéridinyl]-éthyl]-2-méthoxy-5-diméthylsulfamoyl-benzamide

ou un de ses sels,

3-bromo-N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-pipéridinyl]-éthyl]-4-méthoxybenzamide

ou un de ses sels,

N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-pipéridinyl]-éthyl]-2-méthoxybenzamide

ou un de ses sels,

5-cyano-N-[2-[4-(p-fluorophényl)-hydroxyméthylène]-pipéridinyl]-

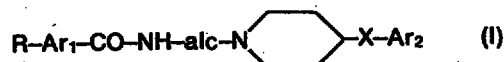


éthyl]-2-méthoxy-benzamide
ou un de ses sels.

15. 3-bromo-4-fluoro-N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-pipéridinyl]-éthyl]-benzamide
ou un de ses sels,
2-bromo-4-fluoro-N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-pipéridinyl]-éthyl]-benzamide
ou un de ses sels,
N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-pipéridinyl]-éthyl]-2,6-diméthoxy-benzamide
ou un de ses sels,
4-fluoro-N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-pipéridinyl]-éthyl]-benzamide
ou un de ses sels,
5-bromo-N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-pipéridinyl]-éthyl]-2-méthoxy-benzamide
ou un de ses sels,
3-cyano-N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-pipéridinyl]-éthyl]-4-méthoxy-benzamide
ou un de ses sels.
16. 3,5-dichloro-N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-pipéridinyl]-éthyl]-2-méthoxy-4-méthylbenzamide
ou un de ses sels,
N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-pipéridinyl]-éthyl]-2-méthoxy-5-méthyl-mercaptobenzamide
ou un de ses sels,
N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-pipéridinyl]-éthyl]-2-méthoxy-5-méthanésulfonylbenzamide
ou un de ses sels,
5-cyano-N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-pipéridinyl]-éthyl]-2-méthoxy-benzamide
ou un de ses sels,
N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-pipéridinyl]-éthyl]-2-méthoxy-5-méthoxycarbonylbenzamide
ou un de ses sels,
5-carbamoyl-N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-pipéridinyl]-éthyl]-2-méthoxy-benzamide
ou un de ses sels,
N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-pipéridinyl]-éthyl]-2-méthoxy-5-méthane, sulfinylbenzamide
ou un de ses sels,
5-cyano-2-méthoxy-N-[2-[4-(2-thénoyl)-pipéridinyl]-éthyl]-benzamide
ou un de ses sels,
4-fluoro-N-[2-[4-(2-thénoyl)-pipéridinyl]-éthyl]-benzamide
ou un de ses sels,
N-[2-[4-(p-chlorobenzoyl)-pipéridinyl]-éthyl]-5-cyano-2-méthoxy-benzamide
ou un de ses sels,
N-[2-[4-(p-chlorobenzoyl)-pipéridinyl]-éthyl]-4-fluoro-benzamide
ou un de ses sels,
4-fluoro-N-[3-[4-(p-fluorobenzoyl)-pipéridinyl]-2-méthylpropyl]-benzamide
ou un de ses sels,
5-cyano-N-[3-[4-(p-fluorobenzoyl)-pipéridinyl]-propyl]-2-méthoxy-benzamide
ou un de ses sels,
Amide de l'acide

N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-pipéridinyl]-éthyl]-2,6-diméthoxynicotinique
ou un de ses sels.

17. Composés aux fins d'application dans le traitement prophylactique ou thérapeutique du corps humain ou animal de formule générale (I)



où R, Ar₁, alc, X et Ar₂ ont à chaque fois l'une des significations données dans les revendications 2 à 11, y compris les composés de formule (I) où le groupement R-Ar₁- représente le radical de formule



où R₁ est choisi dans le groupe constitué par alcoyle inférieur, trifluorométhyle, halogène, alcoxy inférieur, nitro et cyano, au moins l'un des radicaux R₁ représente un halogène ou un alcoxy inférieur, n représente un nombre entier allant de 1 à 3 et Z représente un nitro, amino, ou alcoyle inférieur amino, alc et X ont les significations indiquées et Ar₂ représente un phényle, thiényl ou pyridyle non substitué ou un phényle substitué par 1, 2 ou 3 substituants choisis dans le groupe constitué par halogène, alcoyle inférieur, alcoxy inférieur, trifluorométhyle et amino où les radicaux décrits comme «inférieurs» doivent comprendre ceux qui comportent jusqu'à 7 atomes de carbone compris, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ces corps.

18. Composés selon l'une des revendications 12 à 16 où un sel pharmaceutiquement acceptable de ce corps aux fins d'applications dans le traitement prophylactique ou thérapeutique du corps humain ou animal.

19. Composés selon l'une des revendications 17 à 18 de formule (I) aux fins d'application comme antipsychotiques.

20. Préparations pharmaceutiques contenant un composé de formule (I) selon l'une des revendications 17 à 18.

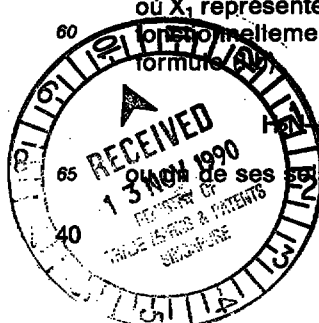
21. Application de composés de formule (I) selon l'une des revendications 17 à 18 aux fins de préparation d'antipsychotiques.

22. Procédé de préparation de N-(pipéridinyl-alcoyl)-carboxamides, selon la revendication 1 et de leurs sels, caractérisé en ce que

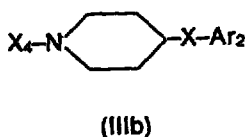
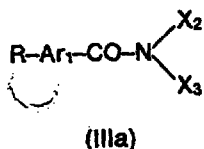
a) on condense un composé de formule (IIa)



où X₁ représente un carboxy ou un carboxy réactif pharmaceutiquement modifié, avec un composé de formule (IIb)

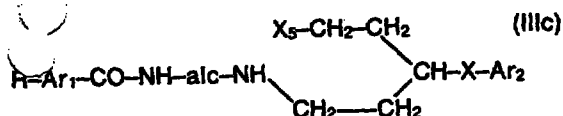


b) on condense de façon intermoléculaire des composés de formule (IIIa) et (IIIb)

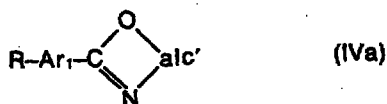


où X_2 représente un hydrogène, l'un des radicaux X_3 et X_4 représente un hydrogène et l'autre radical représente un groupe de formule $-\text{alc-X}_5$ et X_5 représente un hydroxy estérifié réactif, des composés de formules (IIIa) et (IIIb) où X_2 et X_3 représentent ensemble alc' ou alc' représente un alcoylène à 2 ou 3 chaînons comportant de 2 à 7 atomes de carbone compris, et X_4 est un hydrogène ou leurs sels, ou

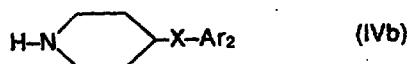
c) on condense de façon intramoléculaire un composé de formule (IIIc)



où X_5 représente un hydroxy estérifié réactif ou d) on fait réagir un composé de formule (IVa)

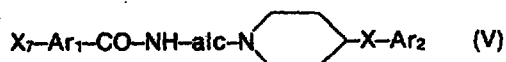


où alc' représente un groupe alcoylène séparant l'atome de carbone et l'atome d'azote par de 2 à 3 atomes de carbone et comportant de 2 à 7 atomes de carbone compris, avec un composé de formule (IVb)



ou

e) dans un composé de formule (V)

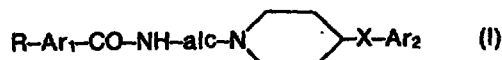


ou un de ses sels où X_7 représente un radical transformable en R, on transforme X_7 en R, et si on le désire, on transforme un composé que l'on peut obtenir selon le procédé ou d'une autre manière en un autre composé selon l'invention et/ou on transforme un sel que l'on peut obtenir selon le procédé en le composé libre ou en un autre sel, et/ou on transforme un composé libre que l'on peut obtenir selon le procédé et ayant des propriétés salificatrices en un sel et/ou on sépare un mélange d'isomères que l'on peut obtenir selon le procédé pour obtenir les isomères isolés.

23. Procédé de préparation de préparations pharmaceutiques caractérisé en ce qu'on transforme un composé selon l'une des revendications 17 à 19, éventuellement en ajoutant au mélange des additifs et supports habituels, en préparations pharmaceutiques.

Revendications pour l'Etat contractant: AT

1. Procédé préparation de N-(pipéridinyl-alcoyl-carboxamides de formule générale (I)



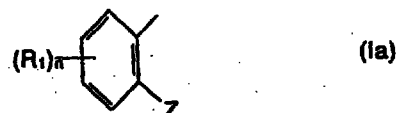
où

R signifie un hydroxy, alcoxy inférieur, alcényloxy inférieur ou halogène,

Ar_1 représente un phénylène non substitué ou mono- ou polysubstitué en outre par un alcoyle inférieur, alcényle inférieur, alcadiényle inférieur, halogénalcoyle inférieur, hydroxy, alcanoyloxy inférieur, halogène alcoxy inférieur, alcényloxy inférieur, halogénalcoxy inférieur, alcanoyloxy inférieur, nitro, cyano, carbamoylo, N-alcoyle inférieur-carbamoylo, N,N-dialcoyle inférieur-carbamoylo, carboxy, alcoxy inférieur-carbonylo, amino, N-alcoyle inférieur-amino, N,N-dialcoyle inférieur-amino, sulfamoylo, N-alcoyle inférieur-sulfamoylo, N,N-dialcoyle inférieur-sulfamoylo, alcoyle inférieur-thio, halogénalcoyle inférieur-thio, alcane inférieur-sulfinyle, alcane inférieur-sulfonyle et/ou halogénalcoyle inférieur-sulfonyle ou un azaarylène monocyclique lié par l'intermédiaire d'un atome de carbone et ayant jusqu'à et y compris 3 atomes d'azote, alc représente les alcoylènes séparant les 2 atomes de N par 2 à 3 atomes de C et ayant de 2 jusqu'à et y compris 7 atomes de carbone,

X représente un carbonylo, dialcoxy inférieur-méthylène, alcoylène inférieur-dioxyméthylène, hydroxyméthylène, alcanoyloxy inférieur-méthylène ou méthylène, et

Ar_2 représente un radical phényle non substitué ou mono- ou polysubstitué par un alcoyle inférieur, alcényle inférieur, alcadiényle inférieur, halogénalcoyle inférieur, hydroxy, alcanoyloxy inférieur, halogène, alcoxy inférieur, alcényloxy inférieur, halogénalcoxy inférieur, alcanoyloxy inférieur, nitro, cyano, carbamoylo, N-alcoyle inférieur-carbamoylo, N,N-dialcoyle inférieur-carbamoylo, carboxy, alcoxy inférieur-carbonylo, amino, N-alcoyle inférieur-amino, N,N-dialcoyle inférieur-amino, sulfamoylo, N-alcoyle inférieur-sulfamoylo, N,N-dialcoyle inférieur-sulfamoylo, alcoyle inférieur-thio, halogénalcoyle inférieur-thio, alcane inférieur-sulfinyle, halogénalcoyle inférieur-sulfinyle, alcane inférieur-sulfonyle et/ou halogénalcoyle inférieur-sulfonyle, ou un radical monooxa-, monoaza- ou monothiaaryle monocyclique, et leurs sels, avec cette précision que le groupement R-Ar_1 est différent du radical de formule (Ia)



où R_1 est choisi dans le groupe constitué par alcoyle inférieur, trifluorométhyle, halogène, alcoxy inférieur, nitro et cyano et au moins l'un des radicaux R_1 représente un halogène ou un alcoxy inférieur, n représente un nombre entier allant de

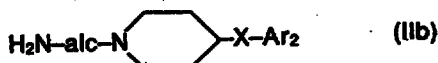


1 à 3 et Z représente un nitro, amino ou alcoyle inférieur-amino lorsque alc et X ont les significations indiquées, et Ar₂ représente un phényle, thiényl ou pyridyle non substitué ou un phényle substitué par 1, 2 ou 3 substituants choisis dans le groupe constitué par halogène, alcoyle inférieur, alcoxy inférieur, trifluorométhyle et amino, où les radicaux décrits comme «inférieurs» doivent être compris comme ceux qui comportent jusqu'à 7 atomes de carbone compris caractérisé en ce que

a) on condense un composé de formule (IIa)

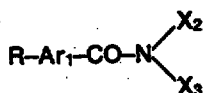


où X₁ représente un carboxy ou un carboxy réactif fonctionnellement modifié, avec un composé de formule (IIb)



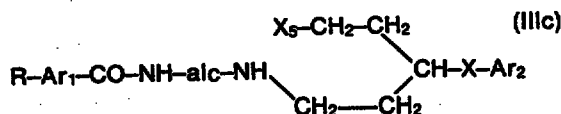
ou un de ses sels, ou

b) on condense de façon intermoléculaire des composés de formule (IIIa) et (IIIb)

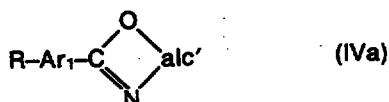


où X₂ représente un hydrogène, l'un des radicaux X₃ et X₄ représente un hydrogène et l'autre radical représente un groupe de formule -alc-X₅ et X₅ représente un hydroxy estérifié réactif, des composés de formules (IIIa) et (IIIb) où X₂ et X₃ représentent ensemble alc' ou alc' représente un alcoylène à 2 ou 3 chaînons comportant de 2 à 7 atomes de carbone compris, et X₄ est un hydrogène ou leurs sels, ou

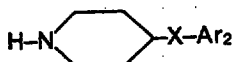
c) on condense de façon intramoléculaire un composé de formule (IIIc)



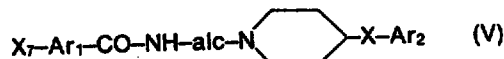
où X₅ représente un hydroxy estérifié réactif ou d) on fait réagir un composé de formule (IVa)



où alc' représente un groupe alcoylène séparant l'atome de carbone et l'atome d'azote par de 3 atomes de carbone et comportant de 2 à 7 atomes de carbone compris, avec un composé de formule (IVb)



e) dans un composé de formule (V)



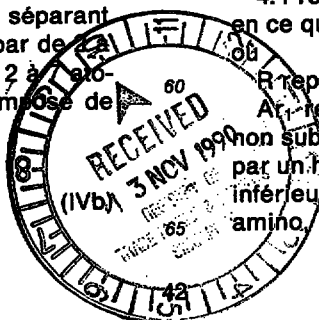
ou un de ses sels où X₇ représente un radical transformable en R, on transforme X₇ en R, et si on le désire, on transforme un composé que l'on peut obtenir selon le procédé ou d'une autre manière en un autre composé selon l'invention et/ou on transforme un sel que l'on peut obtenir selon le procédé en le composé libre ou en un autre sel, et/ou on transforme un composé libre que l'on peut obtenir selon le procédé et ayant des propriétés salificatrices en un sel et/ou on sépare un mélange d'isomères que l'on peut obtenir selon le procédé pour obtenir les isomères isolés.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on prépare des composés de formule (I) où R représente un alcoxy inférieur, Ar₁ représente un phénylène ou pyridylène non substitué ou mono- ou polysubstitué en outre par un alcoyle inférieur, halogénalcoyle inférieur, halogène, alcoxy inférieur, cyano, carbamoyl, amino, N-alcoyle inférieur-amino, N,N-dialcoyle inférieur-amino, sulfamoyl, N,N-dialcoyle inférieur-sulfamoyl, halogénalcoyle inférieur-thio, alcane inférieur-sulfonyl et/ou halogène-alcane inférieur sulfonyl, alc représente un alcoylène séparant les 2 atomes de N par de 2 à 3 atomes de C et ayant 2 ou 3 atomes de carbone, X représente un carbonyle, hydroxyméthylène ou méthylène ou méthylène et Ar₂ représente un phényle substitué par un halogène ou un thiényl non substitué et leurs sels.

3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on prépare des composés de formule (I) où d'une part R représente un alcoxy inférieur ou halogène et Ar₁ représente un phénylène non substitué ou en outre mono- ou polysubstitué par un alcoyle inférieur, halogénalcoyle inférieur, hydroxy, halogène, alcoxy inférieur, cyano, carbamoyl, alcoxy inférieur-carbonyl, amino, alcoyle inférieur-amino, dialcoyle inférieur-amino, sulfamoyl, N,N-dialcoyle inférieur-sulfamoyl, alcoyle inférieur-thio, alcane inférieur sulfonyl et/ou alcane inférieur-sulfonyl, ou bien où R représente un alcoxy inférieur et Ar₁ représente un pyridylène non substitué ou substitué par un alcoyle inférieur, et à chaque fois alc représente un alcoylène séparant les 2 atomes de N par de 2 à 3 atomes de C et ayant de 2 à 7 atomes de carbone compris, X représente un carbonyle, hydroxyméthylène ou méthylène et Ar₂ représente un phényle substitué par un halogène ou un thiényl non substitué, et leurs sels.

4. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on prépare des composés de formule (I)

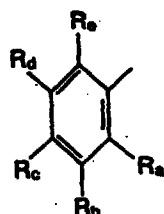
où R représente à chaque fois un alcoxy inférieur, Ar₁ représente d'une part un radical phényle non substitué ou mono- ou polysubstitué en outre par un halogénalcoyle inférieur, halogène, alcoyle inférieur, cyano carbamoyl, N-alcoyle inférieur-amino, sulfamoyl, N,N-dialcoyle inférieur sulfa-



moyle, halogénalcoyle inférieur-thio et/ou halogène alcane inférieur-sulfonyle, d'autre part un radical pyridylène mono- ou polysubstitué en outre par un alcoxy inférieur et/ou un halogène, alc représente un éthylène, ou un 1,3-propylène, X représente un carbonyle, hydroxyméthylène ou méthylène, et

Ar₂ représente un radical phényle substitué par un halogène, et leurs sels.

5. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on prépare des composés de formule (I) où le groupement R-Ar₁ représente l'élément structurel de formule (Ib)



(Ib)

où l'un des radicaux R_a et R_c représentent le radical R et celui-ci représente un alcoxy inférieur ou un halogène et l'autre représente un hydrogène, alcoyle inférieur, halogène ou alcoyle inférieur-amino, et les radicaux R_b, R_d et R_e représentent indépendamment l'un de l'autre un hydrogène, alcoyle inférieur, halogénalcoyle inférieur, hydroxy, halogène, alcoxy inférieur, cyano, carbamoyle, alcoxy inférieur carbonyle, amino, sulfamoyle, N,N-dialcoyle inférieur-sulfamoyle, alcoyle inférieur-thio, alcane inférieur sulfinyle, et/ou alcane inférieur sulfonyle, et où alc représente un alcoylène séparant les 2 atomes de N par de 2 à 3 atomes de C et ayant de 2 à 4 atomes de carbone compris, X représente un carbonyle, hydroxyméthylène ou méthylène, et Ar₂ représente un phényle substitué par un halogène ou un thiénylène non substitué, et leurs sels.

6. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on prépare des composés de formule (I) où le groupement R-Ar₁ représente l'élément structurel de formule (Ib) selon la revendication 5, où d'une part le radical R_a représente le radical R et celui-ci représente un alcoxy inférieur ayant jusqu'à 4 atomes de carbone compris, et R_c représente un hydrogène, halogène de numéro atomique allant jusqu'à 35 compris ou alcoyle inférieur-amino ayant jusqu'à 4 atomes de carbone compris, ou bien où R_a est un hydrogène et R_c représente le radical R et celui-ci représente un alcoxy ayant jusqu'à 4 atomes de carbone compris ou bien où d'autre part le radical R_c représente le radical R et celui-ci représente un halogène de numéro atomique allant jusqu'à 35 compris et R_a représente un hydrogène ou un halogène de numéro atomique allant jusqu'à 35 compris, et l'un des radicaux R_b et R_d représente un hydrogène, un alcoyle inférieur ayant jusqu'à 4 atomes de carbone compris, un halogénalcoyle inférieur de numéro atomique allant jusqu'à 35 compris et ayant jusqu'à 4 atomes de carbone, un halogène de numéro atomique allant jusqu'à 35 compris, un alcoxy inférieur ayant jusqu'à 4 atomes de car-

bone compris, un cyano, carbamoyle, alcoxy inférieur-carbonyle ayant de 2 à 5 atomes de carbone compris, un alcoyle inférieur-thio ayant jusqu'à 4 atomes de carbone compris, un alcane inférieur-sulfinyle ayant jusqu'à 4 atomes de carbone compris ou un alcane inférieur sulfonyle ayant jusqu'à 4 atomes de carbone compris, et l'autre ainsi que R représentent un hydrogène et où à chaque fois alc est défini selon la revendication 5, X représente un carbonyle ou un hydroxyméthylène et Ar₂ représente un phényle substitué en position p par un halogène de numéro atomique allant jusqu'à 35 compris et leurs sels.

7. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on prépare des composés de formule (I) où Ar₁ représente d'une part un phénylène mono- ou polysubstitué en outre par un halogène de numéro atomique allant jusqu'à 35 compris, un cyano et/ou un N-alcoyle inférieur amino ayant jusqu'à 4 atomes de carbone compris dans la fraction alcoyle inférieur, ou d'autre part représente un pyridylène, et à chaque fois R représente un alcoxy inférieur ayant jusqu'à 4 atomes de carbone, alc est un éthylène X représente un carbonyle et Ar₂ représente un phényle substitué par un halogène de numéro atomique allant jusqu'à 35 compris, et leurs sels.

8. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce qu'on prépare des composés de formule (I) où le groupement R-Ar₁ représente l'élément structurel de formule (Ib) selon la revendication 5, où d'une part R_a représente le radical R et celui-ci représente un alcoxy inférieur ayant jusqu'à 4 atomes de carbone compris, R_b et R_e représentent un hydrogène, R_c représente un alcoyle inférieur-amino ayant jusqu'à 4 atomes de carbone compris et R_d représente un halogène de numéro atomique allant jusqu'à 35 compris ou bien R_c représente un hydrogène ou un halogène ayant un numéro atomique allant jusqu'à 35 compris, et R_d est un cyano ou bien où R_a, R_d et R_e représentent un hydrogène, R_b représente un halogène de numéro atomique allant jusqu'à 35 compris et R_c représente le radical R et celui-ci représente un alcoxy inférieur ayant jusqu'à 4 atomes de carbone compris, et à chaque fois alc représente un éthylène, X représente un carbonyle ou un hydroxyméthylène, et Ar₂ représente un 4-fluorophényle et leurs sels.

9. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on prépare des composés de formule (I) où le groupement R-Ar₁ représente l'élément structurel de formule (Ib) où l'un des radicaux R_a et R_b représentent un hydrogène ou un halogène de numéro atomique allant jusqu'à 35 compris, et l'autre représente un hydrogène, R_c représente le radical R et celui-ci représente un halogène de numéro atomique allant jusqu'à 35 compris et R_d et R_e représentent à chaque fois un hydrogène, et alc est un éthylène, X représente un carbonyle et Ar₂ représente un p-fluorophényle et leurs sels.

10. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on prépare des composés de formule (I) où le groupement R-Ar₁ représente l'élément structurel de formule (Ib) où R_a, R_b et R_c



représentent un hydrogène ou un halogène de numéro atomique allant jusqu'à 35 compris et R_c représente le radical R et celui-ci représente un halogène de numéro atomique allant jusqu'à 35 compris, alc représente un éthylène, X représente un carbonyle et Ar_2 représente un 4-fluorophényle et leurs sels.

11. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on prépare des composés de formule (I) où le groupement $R-Ar_1-$ représente l'élément structural de formule (Ib) où R_a représente un radical R et celui-ci représente un alcoxy inférieur ayant jusqu'à 4 atomes de carbone compris, R_b , R_c et R_d représentent un hydrogène et R_d est un cyano, alc représente un éthylène, X représente un carbonyle et Ar_2 représente un 4-fluorophényle et leurs sels.

12. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on prépare le
5-cyano-N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-pipéridinyl]-éthyl]-2-méthoxy-benzamide
ou un de ses sels.

13. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on prépare le
4-chloro-5-cyano-N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-pipéridinyl]-éthyl]-2-méthoxy-benzamide
ou un de ses sels.

14. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on prépare le
5-bromo-4-chloro-N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-pipéridinyl]-éthyl]-2-méthoxy-benzamide
N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-pipéridinyl]-éthyl]-4-fluoro-2-méthoxy-benzamide
5-bromo-N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-pipéridinyl]-éthyl]-4-fluoro-2-méthoxy-benzamide,
N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-pipéridinyl]-éthyl]-2-méthoxy-5-trifluoro-méthyl-benzamide,
2-méthoxy-5-sulfamoyl-N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-pipéridinyl]-éthyl]-benzamide,
5-chloro-N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-pipéridinyl]-éthyl]-2-méthoxy-4-méthylaminosulfamoyl-benzamide,
N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-pipéridinyl]-éthyl]-2-méthoxy-5-diméthyl-sulfamoyl-benzamide,
3-bromo-N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-pipéridinyl]-éthyl]-4-méthoxy-benzamide,
N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-pipéridinyl]-éthyl]-2-méthoxy-benzamide,
5-cyano-N-[2-[4-(fluorophényl)-hydroxyméthylène]-pipéridinyl]-éthyl]-2-méthoxy-benzamide
ou un de leurs sels.

15. Procédé selon la revendication 1, caracté-

risé en ce qu'on prépare

3-bromo-4-fluoro-N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-pipéridinyl]-éthyl]-benzamide,

2-bromo-4-fluoro-N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-pipéridinyl]-éthyl]benzamide,

5 N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-pipéridinyl]-éthyl]-2,6-diméthoxy-benzamide,

4-fluoro-N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-pipéridinyl]-éthyl]-benzamide,

10 5-bromo-N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-pipéridinyl]-éthyl]-2-méthoxy-benzamide,

3-cyano-N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-pipéridinyl]-éthyl]-4-méthoxy-benzamide

ou un de leurs sels.

15 16. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on prépare

3,5-dichloro-N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-pipéridinyl]-éthyl]-2-méthoxy-4-méthyl-benzamide,

20 N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-pipéridinyl]-éthyl]-2-méthoxy-5-méthyl-mercapto-benzamide,

N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-pipéridinyl]-éthyl]-2-méthoxy-5-méthane-sulfonyl-benzamide,

25 5-cyano-N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-pipéridinyl]-éthyl]-2-méthoxy-benzamide,

N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-pipéridinyl]-éthyl]-2-méthoxy-5-méthoxycarbonyl-benzamide,

30 5-carbamoyl-N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-pipéridinyl]-éthyl]-2-méthoxy-benzamide,

N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-pipéridinyl]-éthyl]-2-méthoxy-5-méthane-sulfinyl-benzamide,

35 5-cyano-2-méthoxy-N-[2-[4-(2-thénoyl)-pipéridinyl]-éthyl]-benzamide,

4-fluoro-N-[2-[4-(2-thénoyl)-pipéridinyl]-éthyl]-benzamide,

40 N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-pipéridinyl]-éthyl]-5-cyano-2-méthoxy-benzamide,

N-[2-[4-(p-chlorobenzoyl)-pipéridinyl]-éthyl]-4-fluoro-benzamide,

45 4-fluoro-N-[3-[4-(p-fluorobenzoyl)-pipéridinyl]-2-méthylpropyl]-benzamide,

5-cyano-N-[3-[4-(p-fluorobenzoyl)-pipéridinyl]-propyl]-2-méthoxy-benzamide,

Amide de l'acide N-[2-[4-(p-fluorobenzoyl)-pipéridinyl]-éthyl]-2,6-diméthoxynicotinique
ou leurs sels.

17. Procédé de préparation de préparations pharmaceutiques caractérisé en ce qu'on transforme un composé selon l'une des revendications 1-16 éventuellement en ajoutant au mélange des additifs et supports habituels, pour obtenir des préparations pharmaceutiques.

55

60

65

44



* C L M S *