



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 82 10 01 (P. 245223)

Pierwszeństwo: 81 10 01 dla zastrz. 1 i 2
82 07 30 dla zastrz. 3 i 4
Stany Zjednoczone Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 84 07 30

Opis patentowy opublikowano: 1987 03 10

Int. Cl⁴. C07D 211/58

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Janssen Pharmaceutica N.V., Beerse (Belgia)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych N-/4-piperydynylo/benzamidu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych N-/4-piperydynylo/benzamidu.

Liczne N-piperydynylobenzamidy, mające podstawnik w pozycji 1 pierścienia piperydynowego są znane np. z opisów patentowych St. Zj. Am. nr nr 3 647 805, 4 069 331 i 4 138 492. Jak podano, benzamidy te są użyteczne w leczeniu wrzodów żołądka, zaburzeń psychicznych i migreny oraz jako środki przeciwwymiotne.

Nowe związki wytwarzane sposobem według wynalazku różnią się od tych znanych związków tym, że są podstawione w pozycji 3 pierścienia piperydynowego. Różnią się one także właściwościami farmakologicznymi, a mianowicie, są one stymulatorami ruchliwości układu żołądkowo-jelitowego.

Sposobem według wynalazku wytwarza się nowe pochodne N-/4-piperydynylo/benzamidu o ogólnym wzorze 1, w którym R¹ oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową, alkilokarbonyłową lub aminoalkilową, niższą grupę mono- lub dwualkiloaminoalkilową albo grupę o wzorze Ar¹-niższy rodnik alkilowy, w którym Ar¹ oznacza rodnik fenyłowy, ewentualnie mający 1—3 jednakowych lub różnych podstawników, takich jak atomy chlorowców, niższe grupy alkilowe lub alkoksylowe, grupy aminosulfonylowe, niższe grupy alkilokarbonylowe, grupy nitrowe, hydroksylowe, trójfluorometyłowe, aminowe, aminokarbonyłowe lub grupy fenylokarbonyłowe, w których rodnik fenyłowy ma

2

ewentualnie 1—3 podstawników, takich jak atomy chlorowców albo też Ar¹ oznacza grupę tienylową, ewentualnie podstawioną atomem chlorowca lub niższym rodnikiem alkilowym, R² oznacza atom wodoru albo niższą grupę alkilową, R³, R⁴ i R⁵ są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru, niższe grupy alkilowe lub alkoksylowe, atomy chlorowców, grupy hydroksylowe, cyjanowe, nitrowe albo aminowe, niższe grupy mono- lub dwualkiloaminowe, grupy Ar¹-karbonyloaminowe, w których Ar¹ ma wyżej podane znaczenie, niższe grupy alkilokarbonyloaminowe, niższe grupy alkilokarbonyłowe, niższe grupy alkilokarbonyloksylowe, grupy aminosulfonylowe, niższe grupy alkilosulfonyłowe, niższe grupy alkilosulfonyłowe, niższe grupy alkilotio lub grupy merkaptu, a L oznacza niższą grupę alkoksylkarbonyłową, grupę 2,3-dihydro-1H-indenylową, grupę dwu-/Ar¹/cykloalkilową lub /Ar¹O/cykloalkilową, w których to grupach Ar¹ ma wyżej podane znaczenie, albo L oznacza grupę o wzorze —C_rH_{2r}—R, w którym r oznacza liczbę całkowitą 1—6 włącznie, a R oznacza atom wodoru, rodnik cykloalkilowy lub grupę o symbolu Ar², który to symbol oznacza grupę naftalenylową, tienylową, pirydynylową, pirazynylową, 1H-indolilową, 1H-benzimidazolilową, grupę 2,3-dihydro-2-keto-1H-benzimidazolilową, ewentualnie podstawioną 1 lub 2 atomami chlorowca, grupę 4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzimidazolilową, grupę benzodioxosilową, grupę 2,3-dihydro-1,4-benzodioxynylową,

grupę imidazolilową, ewentualnie podstawioną niższym rodnikiem alkilowym, grupę imidazo[1,2-a]pirydyńową, ewentualnie podstawioną niższym rodnikiem alkilowym, grupę 1,4-dihydro-2,4-dwuketochinazolilową, grupę izoksazolilową, ewentualnie podstawioną rodnikiem arylowym, grupę /1H-imidazolilo/fenylową, grupę furanylową, ewentualnie podstawioną niższą grupą alkoksylkarbonylową, albo 2,2-dwu/Ar¹/-1,3-dioksalanilową lub 1-/Ar¹/-1,3-dihydro-1-izobenzofuranylową, w których to grupach symbol Ar¹ ma wyżej podane znaczenie, albo też L oznacza grupę o wzorze $-C_nH_{2n}-X-C_mH_{2m}-Y-Q$, w którym n oznacza liczbę całkowitą 1-4 włącznie, m oznacza zero lub liczbę całkowitą 1-4 włącznie, X oznacza bezpośrednie wiązanie albo grupę $-CH/OH-$ lub $-NH-$, Q oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową, grupę cykloalkilową, grupę oznaczoną wyżej opisanym symbolem Ar¹, niższą grupę /Ar¹/alkilową, grupę dwu-/Ar¹/metylową lub grupę tróji-/Ar¹/metylową, w których to grupach Ar¹ ma wyżej podane znaczenie, a Y oznacza bezpośrednie wiązanie, grupę $-O-$, $-CO-$, $-S-$, $-SO_2-$, $-NHCO-$, $-CONH-$, $-CH=CH-$, grupę o wzorze $-C/OR^6/R^7$, w którym R⁶ oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową i R⁷ oznacza atom wodoru, grupę cykloalkilową, niższą grupę alkoksylową lub niższą grupę alkilową, albo Y oznacza grupę o wzorze $-CR^8/Q$, w którym Q ma wyżej podane znaczenie, a R⁸ oznacza atom wodoru, grupę o wyżej opisanym symbolu Ar¹, niższą grupę alkoksylkarbonylową, grupę cyjanową, grupę aminokarbonylową lub niższą grupę mono- albo dwualkiloaminokarbonylową, lub też Y oznacza grupę o wzorze $-NR^9-$, w którym R⁹ oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, grupę oznaczoną wyżej opisanym symbolem Ar¹, niższą grupę /Ar¹/alkilową, grupę /Ar¹/karbonylową lub grupę /Ar¹/sulfonylową, w których to grupach Ar¹ ma wyżej podane znaczenie.

W zakres wynalazku wchodzi również wytwarzanie farmakologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych związków o wzorze 1 z kwasami, stereoizomerów oraz farmakologicznie dopuszczalnych czwartorzędowych soli amoniowych tych związków.

W podanym wyżej omówieniu znaczenia symboli we wzorze 1 określenie „chlorowiec” oznacza fluor, chlor, brom i jod, określenie „niższa grupa alkilowa” oznacza nasyconą grupę prostą lub rozgałęzioną o 1-6 atomach węgla, taką jak np. grupa metylowa, etylowa, 1-metyloetylowa, 1,1-dwumetyloetylowa, propylowa, butylowa, pentyłowa, heksylowa, a określenie „grupa cykloalkilowa” oznacza cykliczne grupy węglowodorowe obejmujące grupę cyklopropylową, cyklobutylową, cyklopentylową i cykloheksylową.

Korzystne właściwości mają związki o wzorze 1, w którym R³, R⁴ i R⁵ są jednakowe lub różne i oznaczają atomy chlorowców, grupy aminowe, niższe grupy jedno- lub dwualkiloaminowe i niższe grupy alkoksylowe.

Szczególnie korzystne są takie związki o wzorze 1, w którym R³ oznacza grupę metoksylową, R⁴ oznacza grupę aminową lub metyloaminową, a R⁵ oznacza atom chloru, przy czym podstawniki R³,

R⁴ i R⁵ przyłączone są w pozycjach 2, 4 i 5 pierścienia fenylowego.

Najkorzystniejszym związkiem jest cis-4-amino-5-chloro-N-{1-[3-/4-fluorofenoksy/propylo]-3-metoksy-4-piperydynylo}-2-metoksybenzamid.

Zgodnie z wynalazkiem, związki o wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, wytwarza się w ten sposób, że związek o wzorze 2, w którym R¹, R², R³, R⁴ i R⁵ mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze L-W, w którym L ma wyżej podane znaczenie, a W oznacza zdolną do reakcji grupę ulegającą odszczepieniu, np. atom chlorowca lub grupę sulfonyloksylową, np. metylosulfonyloksylową lub 4-metylofenylo-sulfonyloksylową. Związki o wzorze L-W można też stosować w postaci karbonylo-utlenionej. Tę reakcję N-alkilowania lub N-acylowania prowadzi się w warunkach zwykle stosowanych w tego rodzaju procesach, w środowisku odpowiedniego rozpuszczalnika organicznego, np. węglowodoru aromatycznego, takiego jak benzen lub metylobenzen, niższego alkanolu, np. metanolu lub butanolu, dwumetyloformamidu lub ketonu, np. 4-metylopentanonu-2. Korzystnie jest prowadzić reakcję w temperaturze podwyższonej, np. w temperaturze wrzenia mieszaniny pod chłodnicą zwrotną, ewentualnie z dodatkiem środka redukującego, jak również z dodatkiem zasady, np. węgla lub zasady organicznej, np. trójetylaminy. Po zakończeniu reakcji usuwa się rozpuszczalnik i pozostałość oczyszcza znanymi sposobami, np. drogą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym albo przez przekrystalizowywanie.

Związki o wzorze 2 są związkami nowymi i wytwarza się je w ten sposób, że pochodną piperydiny o ogólnym wzorze 3, w którym R¹ i R² mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z kwasem karboksylowym o ogólnym wzorze 4, w którym R³, R⁴ i R⁵ mają wyżej podane znaczenie, albo z odpowiednią funkcyjną pochodną tego kwasu.

Związki o wzorze 1 mają co najmniej 2 asymetryczne atomy węgla, mianowicie w pozycjach 3 i 4 pierścienia piperydynowego, toteż mogą występować w postaci różnych stereoizometrów. Wynalazek obejmuje też wytwarzanie tych stereoizomerów, jak również farmakologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami i czwartorzędowych soli amoniowych związków o wzorze 1.

Diastereoizomeryczne racematy związków o wzorze 1, oznaczono tu jako postacie cis i trans, zgodnie z regułami podanymi w C. A., 76, Index Guide, Section IV, 1972, str. 85, można rozdzielać znanymi sposobami.

Korzystnymi sposobami nadającymi się do tego celu są np. selektywna krystalizacja i rozdzielanie chromatograficzne np. metodą chromatografii kolumnowej.

Ponieważ związki wyjściowe o wzorze 2 mają już ustaloną konfigurację stereochemiczną, możliwe jest również rozdzielanie postaci cis i trans na tym lub nawet wcześniejszym etapie, to jest przy wytwarzaniu związków o wzorze 2, przy czym odpowiadające im postacie związków o wzorze 1

otrzymuje się z nich wyżej opisanym sposobem według wynalazku. Rozdzielanie postaci cis i trans takich związków można prowadzić znanymi sposobami, takimi jak wyżej podane sposoby rozdzielania postaci cis i trans związków o wzorze 1. Jest rzeczą oczywistą, że diastereoizomeryczne racematy cis i trans można dalej rozdzielać na ich optyczne izomery cis/+/, cis/-/, trans/+/ i trans/-/ stosując metodologię znaną specjalistom w tej dziedzinie.

Związki o wzorze 1 są związkami zasadowymi, toteż można je przeprowadzać w sole addycyjne z kwasami, mające właściwości lecznicze. W tym celu traktuje się je odpowiednim kwasem nieorganicznym, takim jak kwas chlorowodorowy, np. kwas solny, bromowodorowy lub jodowodorowy, kwas siarkowy, azotowy lub tiocyjanowy, kwas fosforowy, albo kwasem organicznym, takim jak kwas octowy, propionowy, hydroksyoctowy, 2-hydroksypropionowy, 2-ketopropionowy, szczawowy, malanowy, bursztynowy, maleinowy, fumanowy, jabłkowy, winowy, cytrynowy, benzoesowy, cynamonowy, migdałowy, metanosulfonowy, etanosulfonowy, 2-hydroksyetasanosulfonowy, 4-metylobenzenosulfonowy, 2-hydroksybenzoesowy, 4-amino-2-hydroksybenzoesowy, 2-fenoksybenzoesowy lub 2-acetoksybenzoesowy.

Sole przeprowadza się w wolne zasady w zwykły sposób, np. działając alkaliami, takimi jak wodorotlenek sodowy lub potasowy.

Związki o wzorze 1 można przeprowadzać w czwartorzędowe sole anioniowe drogą reakcji z odpowiednim środkiem czwartorzędującym i ewentualnie wymianą anionu tak otrzymanego związku czwartorzędowego.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku, podawane systematycznie kręgowcom, stymulują ruchliwość układu żołądkowo-jelitowego. Działanie takie potwierdzają dane zebrane w tablicach 1 i 2. Ilustrują one wzmocnienie skurczów jelita krętego u świnek morskich, przeciwdziałanie odprężeniom żołądka powodowanym dopaminą oraz ruchliwość otwarcia dwunastnicy u psów, wskutek stosowania związków o wzorze 1.

Test A. Wzmocnienie skurczów spowodowanych stymulacją jelita krętego u świnek morskich.

Odcinki jelita krętego świnki morskiej nie pochodzące z jego końców, zawieszono pionowo pod obciążeniem 1 g w 100 ml kąpieli Tyrode'a (37,5°C) i przepuszczano gaz będący mieszaniną 95% O₂ i 5% CO₂. Skurcze mierzono izometrycznie. Pasek jelita krętego pobudzano na całej długości za pomocą 2 elektrod platynowych o średnicy 0,5 mm, przy czym anodę umieszczono w świetle jelita, a katodę zanurzono w roztworze fizjologicznym.

Tkanekę pobudzano pojedynczymi prostokątnymi impulsami o czasie trwania 1 ms i (pod) maksymalnym natężeniu przy częstotliwości 6 impulsów na minutę, przy czym wiadomo, że impulsy takie uwalniają acetylocholinę z śródściennych zakończeń nerwowych. Po okresie stabilizacji, trwającym 30 minut, do roztworu kąpieli dodano pojedynczą dawkę badanej substancji i po 15 minu-

tach śledzono jej działanie. Efekty działania wyrażono w procentach początkowej wartości kurczliwości.

W kolumnie 7 tablicy 1 podano najniższe skuteczne stężenie badanej substancji, przy którym wystąpiła znacząca stymulacja uwalniania acetylocholino.

Próbe taką opisano w Arch. Intern. Pharmacodyn. Ther, 204, 37—55 (1975) i Jrug Research 24, 1641—1645 (1974).

Test B. Przeciwdziałanie odprężeniu żołądka spowodowanemu dopaminą.

Doświadczenie przeprowadzono na żołądkach po-branych od przegłodzonych świnek morskich. Wraz z żołądkiem usunięto przełyk, pierwszy odcinek (10 cm) dwunastnicy, odcinek nerwu błędnego i oś trzewną z rozgałęzieniami żołądkowymi. Zawartość żołądkowo-jelitową usunięto przez wielokrotne przemywanie. W osi trzewnej umieszczono rurkę polietylenową. Po podwiązaniu przełyku, żołądek napełniono 20 ml solanki i zakwaszono w 200 ml roztworu Krebsa-Heaseleita, który napełniono (95% O₂, 5% CO₂) i utrzymywano w temperaturze 37°C. W dwunastnicy umieszczono rurkę szklaną i podłączono ją do ultradźwiękowego przekąźnika czasowego. Rurkę połączono dalej z butelką solanki, zapewniającą utrzymanie w żołądku stałego ciśnienia hydrostatycznego na poziomie 6 cm. W takim układzie zmiany treści żołądkowej mogły być rejestrowane w sposób ciągły. Opróżnianie i napełnianie żołądka odpowiadało skurczom i odprężeniom ścianki żołądka. Poprzez oś trzewną wstrzyknięto 50 µg dopaminy w objętości 0,1—0,2 ml. Do roztworu kąpieli dodawano 0,5 ml zawierającej substancje badane pod względem działania antagonistycznego.

W kolumnie 8 tablicy 1 podano najniższe skuteczne dawki, przy których obserwuje się działanie antagonistyczne. Próbe taką opisano w Life Science 23, 453—457 (1978).

W testach A i B stosowano związki o wzorze 1, w którym L, R¹, R², R³, R⁴ i R⁵ mają znaczenie podane w tablicy 1.

Test C. Ruchliwość otwarcia dwunastnicy u przytomnych psów.

Skonstruowano przetworniki siłowe z czujnikiem termometrycznym i kalibrowano je ex vivo, jak to opisano np. w „Gastrointestinal Motility in Health and Disease”, str. 647—654, wyd. przez L. L. Duthie MPT, Lancaster.

Psom rasy Labrador o masie ciała 25—33 kg wszczepiono w warunkach aseptycznych przetworniki siłowe. Przetworniki te wszyto w kierunku poprzecznym po stronie surowiczej błony jamy żołądka i dwunastnicy, odpowiednio w odległości 4 cm i 8 cm od połączenia żołądka i dwunastnicy. Poprzez kanał podskórny na lewym boku żebrowym i przebitą nożem otwór pomiędzy łopatkami wyprowadzono przewody odprowadzające. Przed każdym doświadczeniem do przewodu odprowadzającego przylutowano łącznik. Doświadczenia rozpoczęto w fazie uspokojenia stanu międzytrawienne, po okresie przegłodzenia wynoszącym 18

godzin. Woda była udostępniona bez ograniczeń. Podczas doświadczeń psy leżały swobodnie w małych klatkach. Impulsy ruchowe otwarcia dwunastnicy wzmacniano za pomocą wzmacniacza przekątnikowego J. S. I. i rejestrowano na taśmie papierowej w urządzeniu zapisującym Schwarzerera. Mierzono następujące parametry: amplituda (siła) skurczów w granicach, częstość skurczów i procent koordynacji określony jako względna liczba fal rozchodzących się w dwunastnicy w wyniku jej

otwarcia. Leki podawano albo doustnie albo wstrzykiwano w żyłę ramienną.

W tablicy 2 podano minimalne skuteczne dawki w mg/kg masy ciała, przy których rytmiczna 5 ruchliwość żołądka zwiększa się i staje się regularna.

W teście C stosowano związki o wzorze 1, w którym R¹ oznacza CH₃, R² oznacza H, R³, R⁴ i R⁵ 10 oznaczają podstawniki 2 — OCH₃, 4 — NH₂ i 5 — Cl, a L ma znaczenie podane w tablicy 2.

Tablica 1

L	R ¹	R ²	R ³ , R ⁴ , R ⁵	Izomeria	Postać, zasada, sól	Test A Najniższe skuteczne stężenie mg/litr	Test B Najniższe skuteczne stężenie mg/litr
1	2	3	4	5	6	7	8
C ₆ H ₅ -CH ₂	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	0,01	2,5
C ₆ H ₅ -CH ₂	H	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	0,04	2,5
C ₆ H ₅ -CH=CH-CH ₂	H	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	0,04	2,5
/4-F-C ₆ H ₄ /2CH/CH ₂ /3	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	HCl	0,01	0,01
4-C-C ₆ H ₄ -CO-/CH ₂ /3	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	HCl	0,0025	≤0,16
C ₆ H ₅ -CH=CH-CH ₂	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	0,0025	2,5
4-F-C ₆ H ₄ -CH	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	0,0025	2,5
/2,3-dihydro-2-keto-1 H-benzimidazol-1-yl/-/ CH ₂ /3	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	0,01	1,25
4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -/CH ₂ /3	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	0,04	2,5
Wzór 5	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	0,01	0,63
Wzór 6	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	0,01	—
CH ₂ =CH-CH ₂	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	0,0025	2,5
4-Cl-C ₆ H ₄ -CH	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	<0,01	1,25
/2,6-Cl ₂ -C ₆ H ₃ /NHCOCH ₂	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	0,04	—
/2,6-Cl ₂ -C ₆ H ₃ /NH-CO- /CH ₂ /2	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	0,01	0,63
/CH ₃ /2CH	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	0,16	2,5
4-F-C ₆ H ₄ -O-/CH ₂ /3	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	/COOH/2 H ₂ O	0,00016	0,31
Wzór 7	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	0,00063	—
3-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	0,04	≤2,5
4-i.C ₃ H ₇ -C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	0,04	≤0,63
4-F-C ₆ H ₄ CONHCH ₂ CH ₂	CH	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	0,04	2,5
4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -CH ₂	CH	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	0,04	—
4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	<0,04	—
Wzór 8	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	0,04	0,63
Wzór 9	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	0,16	2,5
Wzór 10	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	1/2 H ₂ O	<0,04	—
Wzór 11	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	0,16	—
Wzór 12	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	0,16	—
Wzór 13	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	0,16	—
4-F-C ₆ H ₄ -COCH ₂	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	<0,04	2,5
Wzór 14	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	0,0025	—
Wzór 15	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	0,16	—
Wzór 16	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	0,04	0,63

Tablica 1 (c.d.)

1	2	3	4	5	6	7	8
Wzór 17	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	0,16	—
4-/H ₂ N-SO ₂ -C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	HCl·H ₂ O	0,16	—
3-CF ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	0,16	1,25
3-Cl-C ₆ H ₄ -CH=CH-CH ₂	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	0,16	0,63
Wzór 18	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	0,04	2,5
4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	0,01	2,5
2,6-/CH ₃ / ₂ -C ₆ H ₃ -NHCO- /CH ₂ / ₂	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	≤0,04	—
C ₂ H ₅	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	0,01	—
C ₆ H ₅ -CH ₂	H	H	2-OCH ₃ , 4-NH/CH ₃ /, 5-Cl	trans	zasada	0,16	—
Wzór 19	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	<0,04	—
3-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	1/2 H ₂ O	<0,04	—
C ₆ H ₅ -CH ₂	H	H	2-OCH ₃ , 4-NH/CH ₃ /, 5-Cl	cis	zasada	≤0,16	—
/C ₆ H ₅ / ₂ -[CON/CH ₃ / ₂]- CH ₂ -CH/CH ₃ /	H	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	0,16	0,63
/4-F-C ₆ H ₄ / ₂ CH-/CH ₂ / ₃	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	trans	/COOH/ ₂	0,16	—
4-F-C ₆ H ₄ -O-/CH ₂ / ₃	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	0,00016	0,31
4-F-C ₆ H ₄ -O-/CH ₂ / ₂	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	0,01	0,63
4-F-C ₆ H ₄ -O-/CH ₂ / ₄	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	0,01	0,31
Wzór 20	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	0,0025	2,5
Wzór 21	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	0,04	1,25
/4-F, 2-CH ₃ CO-C ₆ H ₃ /- O-/CH ₂ / ₃	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	0,16	—
C ₆ H ₅ -O-CH/CH ₃ /-CH ₂	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	0,00063	1,25
4-F-C ₆ H ₄ -O-/CH ₂ / ₃	H	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	0,0025	0,63
/4-F-C ₆ H ₄ / ₂ C/COOC ₂ H ₅ /- /CH ₂ / ₃	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	0,16	—
/4-F-C ₆ H ₄ / ₂ C/CN/-/CH ₂ / ₃	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	0,04	—
4-F-C ₆ H ₄ -SO ₂ -/CH ₂ / ₃	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	0,00063	—
4-F-C ₆ H ₄ -S-/CH ₂ / ₃	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	0,01	0,31
2,6-/CH ₃ / ₂ -C ₆ H ₃ -NHCOCH	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	0,04	—
4-F-C ₆ H ₄ -O-/CH ₂ / ₃	C ₂ H ₅	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	1/2 H ₂ O	0,01	—
Wzór 14	C ₂ H ₅	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	0,01	—
4-F-C ₆ H ₄ -CH=CH-CH ₂ - CH ₂	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	0,01	—
/2-pirydynyl/ CH ₂	H	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	0,0025	—
/2,3-dihydro-1H- -inden-2-yl/	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	0,16	—
/1H-indol-3-yl/CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	0,01	≤0,63
4-F, 2-NO ₂ -C ₆ H ₃ -O/CH ₂ / ₃	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	0,01	0,31
4-F, 2-NH ₂ -C ₆ H ₃ -O/CH ₂ / ₃	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	0,16	—
4-F-C ₆ H ₄ -O/CH ₂ / ₂ CH/CH ₃ /	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	0,16	0,31
/4,5,6,7-tetrahydro-1H- -benzimidazol-2-yl/CH ₂	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	0,16	—
4-F-C ₆ H ₄ -O-CH ₂ CH ₂ CH ₂	COCH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	0,16	—
/5-CH ₃ -1H-imidazol- 4-yl/CH ₂	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	0,16	—
[4-F, 2-/4-F-C ₆ H ₄ CO/ C ₆ H ₃]-OCH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	0,16	—
4-F-C ₆ H ₄ -O-CH ₂ CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Br	cis	H ₂ O	0,01	—
/2-pirydynyl/CH ₂	COCH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NHAc, 5-Cl	cis	zasada	0,16	—
/2-pirydynyl/CH ₂	COCH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	0,16	0,63
/4-F-C ₆ H ₄ /OCH CH/OH/ /CH ₂	CH	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	0,01	—

Tablica 1 (c.d.)

1	2	3	4	5	6	7	8
$C_6H_5-NH-CH_2CH_2$	CH_3	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	0,00063	—
4-F, 2-NH ₂ CO-C ₆ H ₃ O/CH ₂ /3	CH_3	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	0,00016	—
/C ₆ H ₅ /2C[CONCH ₃] CH ₂ CH ₂	CH_3	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	0,16	—
C ₆ H ₅ CH ₂ N/CH ₃ /CH ₂ CH /OH/ CH ₂	CH_3	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	/COOH/2	0,16	—
/4-F-C ₆ H ₄ /CH /2-tienyl/ /CH ₂ /3	CH_3	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	0,01	0,16
2-COCH ₃ -C ₆ H ₄ -O-/CH ₂ /3	CH_3	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	0,01	—
2-COCH ₃ -C ₆ H ₄ -O-/CH ₂ /3	CH_3	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	0,16	—
2-OH, 4-F-C ₆ H ₃ CO/CH ₂ /3	CH_3	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	HCl	0,00063	—
/C ₂ H ₅ /2N-CH ₂ CH ₂	CH_3	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	2H ₂ O	0,16	0,63
4-F-C ₆ H ₄ -/CH ₂ /4	CH_3	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	0,01	—
CH ₃ CO/CH ₂ /3	CH_3	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	0,01	—
/4-F-C ₆ H ₄ -O-/CH ₂ /3	CH_3	H	H, H, H	trans	zasada	0,16	—
4-Cl, 2-CH ₃ -C ₆ H ₃ O-/CH ₂ /3	CH_3	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	0,16	—
3-CF ₃ -C ₆ H ₄ -O-/CH ₂ /3	CH_3	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	0,16	—
4-F-C ₆ H ₄ -O-/CH ₂ /3	CH_3	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis+	zasada	0,01	0,63
4-F-C ₆ H ₄ -O-/CH ₂ /3	CH_3	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis—	zasada	0,04	0,63
4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -O-/CH ₂ /3	CH_3	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	0,01	0,63
4-NH ₂ -C ₆ H ₄ -O-/CH ₂ /3	CH_3	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	0,00063	—
4-F-C ₆ H ₄ -O-/CH ₂ /5	CH_3	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	0,01	0,31
/C ₆ H ₅ /2N-/CH ₂ /3	CH_3	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	0,16	0,16
/4-F-C ₆ H ₄ /O/CH ₂ /6	CH_3	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	0,00063	0,16
C ₆ H ₅ -O-/CH ₂ /3	CH_3	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	HCl	0,01	0,63
/4-F-C ₆ H ₄ /2CH-O-CH ₂ CH ₂	CH	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	0,01	0,16
4-F-C ₆ H ₄ -O-/CH ₂ /3	CH_3	H	2-OCH ₃ , 4-NHAc, 5-Cl	cis	zasada	0,16	—
/C ₆ H ₅ /2N-CO-CH ₂ CH ₂	CH_3	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	0,16	—
Wzór 22	CH_3	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	0,16	≤0,63
Wzór 23	CH_3	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	0,01	0,63
CH ₃ -O-/CH ₂ /3	CH	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	0,01	—
4-F-C ₆ H ₄ -O-CH ₂ CH/ /CH ₃ /3-CH ₂	CH_3	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	0,016	0,16
/C ₆ H ₅ /2CH-CO-/CH ₂ /3	CH_3	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	0,16	—
[1-/4-F-C ₆ H ₄ /-1,3- dihydro-1-izobenzofura- nyl-/CH ₂ /3	CH_3	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	0,01	—
4-F-C ₆ H ₄ -C/OCH ₃ /2-CH /OH/CH ₂ CH ₂	CH_3	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	0,00063	—
4-F-C ₆ H ₄ -CO-CH/OH/ CH ₂ CH ₂	CH_3	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	0,00063	—
Wzór 24	CH_3	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	0,01	—
Wzór 25				cis	1/2 H ₂ O	0,0025	—

Tablica 2

L	Izomeria	Postać zasada/sól	Minimalna skuteczna dawka w mg/kg	
			doustnie	dożylnie
Wzór 14	cis	zasada	≤0,31	≤0,08
4-F-C ₆ H ₄ -O-/CH ₂ /3	cis	H ₂ O	≤0,31	≤0,08

Dzięki aktywności stymulującej ruchliwość układu żołądkowo-jelitowego, związki wytwarzane sposobem według wynalazku są użyteczne dla uregulowania lub polepszenia opróżniania żołądka lub jelit u pacjentów cierpiących na osłabienie perystaltyki żołądka — (albo cienkich i/albo grubych jelit).

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku można stosować w postaci różnych preparatów farmaceutycznych dostosowanych do podawania. W tym celu, farmakologicznie aktywną ilość związku lub związków o wzorze 1, w postaci zasady lub soli addycyjnej z kwasem, miesza się z farmakologicznie dopuszczalnym nośnikiem, którego postać zależy od przewidywanego stosowania preparatu. Stosowana ilość substancji czynnych powinna stymulować ruchliwość układu żołądkowo-jelitowego.

Korzystnie preparaty te mają postać dawek jednostkowych nadających się do podawania doustnego, doodbytniczego lub pozajelitowego. Do wytwarzania tych preparatów stosuje się znane nośniki, np. woda, glikole, oleje, alkohole itp. W przypadku preparatów ciekłych do podawania doustnego w postaci zawiesin, syropów, eliksirów i roztworów, zaś w przypadku preparatów takich jak proszki, pigułki, kapsułki i tabletki stosuje się nośniki stałe, takie jak skrobie, cukry, kaolin a także dodatki, takie jak substancje zwiększające poślizg, substancje wiążące lub substancje ułatwiające rozdrabnianie. Ze względu na łatwość podawania, najkorzystniejszą postacią preparatów doustnych są tabletki i kapsułki, do których wytwarzania stosuje się oczywiście nośniki stałe. W preparatach do podawania pozajelitowego nośnikiem jest zwykle, a co najmniej w głównej mierze wyjałowiona woda, ale można też stosować dodatek innych substancji, np. można wytwarzać preparaty, w których nośnikiem jest roztwór chloru sodowego, roztwór glikozy albo roztwór chloru sodowego i glikozy w wodzie. Zawiesiny do wstrzykiwania mogą zawierać ciekłe nośniki i substancje ułatwiające wytwarzanie zawiesiny. Sole addycyjne związków o wzorze 1 z kwasami rozpuszczają się w wodzie łatwiej niż te związki w postaci zasad, toteż nadają się lepiej do wytwarzania preparatów wodnych.

Szczególnie korzystnie jest wytwarzać omawiane wyżej preparaty w postaci dawek jednostkowych, zawierających określoną ilość substancji czynnej, ułatwiających podawanie i dawkowanie leku. Dawki takie mają postać tabletek, tabletek powlekanych, kapsulek, pigulek, opakowanego proszku, wafli, roztworów lub zawiesin do wstrzykiwania, dawek o objętości łyżeczki do herbaty czy łyżki stołowej itp.

Ilość substancji czynnej w dawce jednostkowej wynosi od około 0,25 mg do około 100 mg, korzystnie od około 1 do około 50 mg.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku w postaci preparatów zawierających farmakologicznie skuteczną ilość jednego lub więcej tych związków lub ich soli addycyjnych z kwasami al-

bo stereoisomerów tych związków i farmakologicznie dopuszczalne nośniki, można podawać kręgowcom cierpiącym na zaburzenia ruchliwości układu żołądkowo-jelitowego.

Dzięki właściwości stymulowania ruchliwości układu żołądkowo-jelitowego, związki wytwarzane sposobem według wynalazku są użyteczne w zastosowaniu diagnostycznym i leczniczym, w przypadku gdy pożądane są zmiany ruchliwości układu żołądkowo-jelitowego, np. polepszenie perystaltyki przelyku, żołądka, cienkich i grubych jelit i uregulowanie napięcia zwieraczy w tym układzie bez wpływu na systemiczny układ autonomiczny. Przykładowo, stosuje się je do polepszenia opróżniania żołądka i przyspieszenia przejścia poprzez jelita.

Wynalazek ilustrują następujące przykłady, w których, o ile nie zaznaczono inaczej, podane części są częściami wagowymi.

Przykład I. Mieszaninę 4,7 części 1-/3-chloropropoksy-/4-fluorobenzenu, 3,015 części cis-4-amino-5-chloro-2-metoksy-N-/3-metoksy-4-piperydynylo/benzamidu, 0,1 część jodku potasowego, 3 części trójetyloaminy i 45 części N,N-dwumetyloformamidu miesza się i ogrzewa w ciągu 18 godzin w temperaturze 60°C. Następnie mieszaninę reakcyjną wlewa się do wody, a wytrącony osad odsącza i rozpuszcza w dwuchlorometanie. Roztwór przemywa się wodą, a fazę organiczną oddziela, suszy, sączy i odparowuje. Pozostałość oczyszcza się drogą chromatografii w kolumnie wypełnionej żelem krzemionkowym, eluując mieszaniną trójchlorometanu i metanolu (90 : 10 objętościowo). Czyste frakcje zbiera się i odparowuje eluent a oleista pozostałość krystalizuje z propanolu-2. Produkt odsącza się i suszy, otrzymując 3,11 części (42,8% wydajności teoretycznej) monohydratu cis-4-amino-5-chloro-N-{1-[3-/4-fluorofenoksy/propyli]-3-metoksy-4-piperydynylo}-2-metoksybenzamidu o temperaturze topnienia 109,8°C (związek nr 1).

Postępując w taki sam sposób i stosując równoważne ilości odpowiednich substancji wyjściowych wytwarza się związki o wzorze 1 określone w tablicy 3.

Przykład II. Mieszaninę 4,1 części 1-/3-chloropropoksy-/4-fluorobenzenu 4,4 części cis-N-/3-hydroksy-4-piperydynylo/-benzamidu, 3,8 części węglanu sodowego, 0,1 części jodku potasowego i 160 części 4-metylopentanonu-2 miesza się i utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 20 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną chłodzi się do temperatury pokojowej i przemywa wodą, a fazę organiczną suszy, sączy i odparowuje. Pozostałość rekrystalizuje się z propanolu-2, otrzymując 4,2 części (57% wydajności teoretycznej) cis-N-{1-[3-/4-fluorofenoksy/propyli]-3-hydroksy-4-piperydynylo}benzamidu o temperaturze topnienia 130,5°C (związek nr 72).

Postępując w taki sam sposób i stosując równoważne ilości odpowiednich substancji wyjściowych wytwarza się związki o wzorze 1 określone w tablicy 4.

Postępując w sposób opisany w przykładzie I

Tablica 3

Nr	L	R ¹	R ²	R ³ , R ⁴ , R ⁵	Izo- meria cis/ trans	Postać zasada/sól	Tempe- ratura topnie- nia °C
1	2	3	4	5	6	7	8
2	CH ₃	CH ₃	C ₆ H ₅	H, H, H,	cis	zasada	119,3
3	4-F-C ₆ H ₄ -CO-/CH ₂ / ₃	H	H	H, H, H,	cis	zasada	138,5
4	1H-indol-3-ylo/- -/CH ₂ / ₂	H	H	H, H, H,	cis	zasada	186,0
5	1H-indol-3-ylo/- -/CH ₂ / ₂	CH ₃	H	H, H, H,	cis	zasada	140,7
6	2,3-dihydro-1,4-benzo- dioksyn-2-ylometyl	CH ₃	H	H, H, H,	cis	zasada	151,6
7	2,3-dihydro-1,4-benzo- dioksyn-2-ylometyl	CH ₃	H	H, H, H,	trans	zasada	167,6
8	1H-indol-3-ylo/- -/CH ₂ / ₂	CH ₃	H	H, H, H,	trans	zasada	177,2
9	2,3-dihydro-1,4-benzo- dioksyn-2-ylometyl	H	H	H, H, H,	trans	zasada	163,0
10	2,3-dihydro-1,4-benzo- dioksyn-2-ylometyl	H	H	H, H, H,	cis	zasada	135,2
11	1H-indol-3-ylo/CH ₂ - -CH ₂	H	H	H, H, H,	trans	zasada	203,2
12	C ₆ H ₄ -CH ₂	H	H	H, H, H,	trans	zasada	213,2
13	4-Cl-C ₆ H ₃ -CH ₂	H	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	208
14	4-F-C ₆ H ₄ /CH/CH ₂ / ₃	H	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	128,4
15	4-Cl-C ₆ H ₄ /CH/CH ₃ /	H	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	185,3
16	C ₆ H/-CH=CHCH ₂	H	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	172,1
17	2-naftalenylometyl/	H	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	192
18	4-F-C ₆ H ₄ /CH/CH ₂ / ₃	CH ₃	H	H, H, H,	cis	/COOH/2	192,4
19	CH ₂ =CH-CH ₂	H	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	141,7
20	4-F-C ₆ H ₄ /CH/CH ₂ / ₃	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	HCl	228,1
21	4-F-CH-CH	H	CH	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	216,5
22	C ₆ H ₅ -CH=CH-CH ₂	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	161,8
23	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -CH ₂ - -CH ₂	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	218,5
24	2,3-dihydro-1,4-benzo- dioksyn-2-ylometyl	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	207,7
25	4-Cl-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	171,8
26	4-F-C ₆ H ₄ -O-/CH ₂ / ₃	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	/COOH/2 · H ₂ O	196,3
27	3-F-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	176,7
28	4-[CH ₃ /2CH]-C ₆ H ₄ - CH ₂	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	144,4
29	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	163
30	4-pirydynylo/-CH ₂	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	245,6
31	[5-/CH ₃ COO/-2-fura- nylo]-CH ₂	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	88,8
32	4-F-C ₆ H ₄ -CO-CH ₂	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	172,1
33	1H-benzimidazol-2- ylometyl	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	239,9
34	4-/NH ₂ SO ₂ /-C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	HCl·H ₂ O	295,9
36	2-tienylo-CH ₂	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	170,4
37	2-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -O- -/CH ₂ / ₂	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	109,8
38	C ₆ H ₅ -O-CH/CH ₃ /-CH ₂	CH ₃	H	2-OCH ₂ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	121,7

Tablica 3 (ciąg dalszy)

1	2	3	4	5	6	7	8
39	4-F-C ₆ H ₄ -O-/CH ₂ / ₃	H	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	130,5
40	4-F-C ₆ H ₄ /2C/COOC ₂ H ₅ /-CH ₂ / ₃	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	109,6
41	4-F-C ₆ H ₄ /S-/CH ₂ / ₃	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	108,6
42	[2,6-/CH ₃ / ₂]-C ₆ H ₃ -NHCOCH ₂	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	266,0
43	4-F-C ₆ H ₄ -O-/CH ₂ / ₃	C ₂ H ₅	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	1/2 H ₂ O	77,3— —80,1
44	4-F-C ₆ H ₄ -CH=CH-/CH ₂ / ₂	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	141,4— —145,1
45	1H-indol-3-ylo/-CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	189,5
46	4-F-2-NO ₂ -C ₆ H ₃ /O-/CH ₂ / ₃	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	115—145
47	4-F-C ₆ H ₄ -O-/CH ₂ / ₃	CH ₃	CH ₃	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	HCl.H ₂ O	247,1— —250,2
48	-C ₆ H ₅ -CH ₂	H	H	H, H, H,	cis	zasada	143,2
49	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -CH ₂	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	209,0
50	C ₆ H ₅ -NH-/CH ₂ / ₂	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	115,7
51	/2-pirydynylo/CH ₂	CH ₃	CH ₃	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	2HCl.2H ₂ O	168,9
52	/2-pirydynylo/CH/CH ₃ /	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	2HCl.2H ₂ O	227,1
53	4-F-C ₆ H ₄ -CH/2-tieny-lo/-/CH ₂ / ₃	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	103,1
54	2-CH ₃ CO-C ₆ H ₄ -O-/CH ₂ / ₃	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	108,4— —111,7
55	2-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -O-/CH ₂ / ₃	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	103,9
56	/C ₂ H ₅ / ₂ N-/CH ₂ / ₂	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	2H ₂ O	98,1
57	CH ₃ C/O/-/CH ₂ / ₃	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	91,1
58	4-F-C ₆ H ₄ -O-/CH ₂ / ₃	CH ₃	H	H, H, H	trans	zasada	147,0
59	4-F-C ₆ H ₄ -O-/CH ₂ / ₃	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-CONH ₂	cis	H ₂ O	127,9— —193,9
60	4-F-C ₆ H ₄ -O-/CH ₂ / ₅	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	106,6
61	/C ₆ H ₅ / ₂ N-/CH ₂ / ₃	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	109,1
62	4-F-C ₆ H ₄ -O-/CH ₂ / ₆	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , + -Cl	cis	H ₂ O	86,4
63	/4-F-C ₆ H ₄ /4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -SO ₂ /N-/CH ₂ / ₃	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	109,0
64	4-F-C ₆ H ₄ /2CH-O-/CH ₂ / ₂	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	89,7
65	/C ₆ H ₅ / ₂ N-C/O/-/CH ₂ / ₂	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	126,2
66	/4-F-C ₆ H ₄ /4-F-C ₆ H ₄ -C/O/ /N-/CH ₂ / ₃	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	183,2
67	Wzór 26	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	—
68	4-F-C ₆ H ₄ -O-CH ₂ CH/CH ₃ /CH ₂	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	92,3
69	/C ₆ H ₅ / ₃ -C-/CH ₂ / ₃	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	148,9
70	[1-/4-F-C ₆ H ₄ /-1,3-dihydro-1-izobenzofuranylo] /CH ₂ / ₃	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	124,3
71	Wzór 27	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	95,9— —100,9

i stosując równoważne ilości substancji wyjściowych, otrzymuje się związki o wzorze 1 określone w tablicy 5.

Przykład III. W sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I, stosując równoważne ilo-

ści odpowiednich produktów wyjściowych, wytwarza się następujące związki: cis-4-amino-5-chloro-N-/1-{2-[4-fluorobenzoiło/amino]etylo}-3-metoksy-4-piperidynylo-2-metoksybenzamid o temperaturze topnienia 207,2°C,

Tablica 4

Nr	L	R ¹	R ²	R ³ , R ⁴ , R ⁵	Izo- meria cis/ trans	Postać zasada/sól	Tempe- ratura topnie- nia °C
73	/2,3-dihydro-2-keto- -1H-benzimidazol- -1-ylo/-/CH ₂ / ₃	H	H	H, H, H	cis	zasada	190
74	4-F-C ₆ H ₄ -O-/CH ₂ / ₃	CH ₃	H	H, H, H	cis	zasada	98,2
75	/2,3-dihydro-2-keto- -1H-benzimidazol-1- -ylo/-/CH ₂ / ₃	CH ₃	H	H, H, H	cis	zasada	210,3
76	/2,3-dihydro-2-keto- -1H-benzimidazol-1- -ylo/-/CH ₂ / ₃	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	112,5
77	2-naftalenylometyl	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	156,2
78	/2,3-dihydro-2-keto- -1H-benzimidazol-1- -ylo/-/CH ₂ / ₂	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	250,5
79	CH ₂ =CH-CH ₂	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	176,3
80	2,6-Cl ₂ -C ₆ H ₃ -NH- -CO-CH ₂	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	228,3
81	2,6-Cl ₂ -C ₆ H ₃ -NH-CO- -CH ₂ CH ₂	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	206,1
82	/5-Cl-2,3-dihydro-2- -keto-1H-benzimidazol- -1-ylo/-/CH ₂ / ₃	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	255,4
83	/2,3-dihydro-2-keto- -1H-benzimidazol-1- -ylo/-/CH ₂ / ₄	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	1/2 H O	122,5
84	3-Cl-C ₆ H ₄ -CH=CH- -CH ₂	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	92
85	2,6-/CH ₃ / ₂ -C ₆ H ₃ - -NHCO/CH ₂ / ₂	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	177,1
86	2,6-Cl ₂ -C ₆ H ₃ -CONH- -/CH ₂ / ₂	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	191,2
87	/2,3-dihydro-2-keto- -1H-benzimidazol-1- -ylo/-/CH ₂ / ₃	H	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	244,4
88	/4-F-2-CH ₃ CO/C ₆ H ₃ - -O-/CH ₂ / ₃	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	H ₂ O	131,4
89	4-F-C ₆ H ₄ -O-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	103,4
90	/2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃ /-O- -CH/CH ₃ /-CH ₂	CH ₃	H	2-OCH ₃ , 4-NH ₂ , 5-Cl	cis	zasada	134,2

Tablica 5

Nr	L	R ¹	R ²	R ³ , R ⁴ , R ⁵	Izome- ria cis/ trans	Postać zasada/sól	Tempe- ratura topnie- nia °C
1	2	3	4	5	6	7	8
91	C ₂ H ₅ OOC	H	H	H, H, H	cis	zasada	193
92	C ₂ H ₅ OOC	H	H	H, H, H	trans	zasada	158,8
93	C ₂ H ₅ OOC	CH ₃	H	H, H, H	cis	zasada	151,2
94	C ₆ H ₅ -CH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂	H	H, H, H	trans	zasada	147,4

1	2	3	4	5	6	7	8
95	C ₆ H ₅ -CH ₂	CH ₃	H	H, H, H	trans	zasada	181,4
96	C ₆ H ₅ -CH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂	H	H, H, H	cis	zasada	95,5
97	C ₆ H ₅ -CH ₂	CH ₃	H	H, H, H	cis	zasada	114,6
98	/-4-F-C ₆ H ₄ /2CH/CH ₂ /3	H	CH ₃	H, H, 4-F	trans	zasada	106,5
99	/-4-F-C ₆ H ₄ /2CH/CH ₂ /3	H	CH ₃	H, H, H	trans	zasada	109,4
100	/-4-F-C ₆ H ₄ /2CH/CH ₂ /3	H	H	H, H, 4-NO ₂	trans	zasada	177
101	/4-F-C ₆ H ₄ /2CH/CH/	H	H	H, H, H	trans	zasada	175,8
102	/4-F-C ₆ H ₄ /2CH/CH ₂ /3	H	H	3,4,5-/OCH ₃ /3	trans	zasada	83,1
103	/4-F-C ₆ H ₄ /2CH/CH ₂ /3	CH ₃	H	4-NO ₂	cis	zasada	118,3
104	/4-F-C ₆ H ₄ /2CH/CH ₂ /3	CH ₃	H	3,4,5-/OCH ₃ /3	cis	HCl	186,2
105	/4-F-C ₆ H ₄ /2CH/CH ₂ /3	CH ₃	H	H, H, H	cis	zasada	124,4
106	/4-F-C ₆ H ₄ /2CH/CH ₂ /3	H	H	3,4,5-/OCH ₃ /3	cis	HCl.H ₂ O	118,1

cis-N-{1-[4-/4-fluorofenylo/-2,4-dwuhydroksybutylo-3-hydroksy-4-piperydynylo]}benzamid o temperaturze topnienia 174,0°C, ester etylowy kwasu cis-4-/benzailoamino/-3-/fenylometoksy/-piperydynokarboksylowego-1 o temperaturze topnienia 141,2°C, monohydrat cis-4-amino-5-chloro-N-/1-etylo-3-metoksy-4-piperydynylo/-2-metoksybenzamid o temperaturze topnienia 152,3°C, monohydrat cis-4-amino-N-{1-[4,4-bis/4-fluorofenylo/-1-metylobutylo]-3-metoksy-4-piperydynylo}-5-chloro-2-metoksybenzamid o temperaturze topnienia 123,1°C, cis-4-amino-5-chloro-N-[1-/2,3-dihydro-1H-inden-2-ylo/-3-metoksy-4-piperydynylo]-2-metoksybenzamid o temperaturze topnienia 236,1°C, cis-4-amino-5-chloro-N-{1-[2-/cykloheksyloksy/etylo]-3-metoksy-4-piperydynylo}-2-metoksybenzamid o temperaturze topnienia 120,4°C, cis-4-amino-5-chloro-N-[1-/2-furanylometylo/-3-metoksy-4-piperydynylo]-2-metoksybenzamid o temperaturze topnienia 193,2°C, dwuchlorowodorek trans-4-amino-N-{1-[4,4-bis/4-fluorofenylo/butylo]-3-hydroksy-4-piperydynylo}benzamid o temperaturze topnienia 242,1°C, cis-4-amino-N-{1-[4,4-bis/4-fluorofenylo/butylo]-3-metoksy-4-piperydynylo}benzamid o temperaturze topnienia 112,9°C, trans-4-amino-N-{1-[4,4-bis/4-fluorofenylo/butylo]-3-hydroksy-4-piperydynylo}-2-chlorobenzamid o temperaturze topnienia 71,0°C, monohydrat szczawianu (1:2) cis-4-amino-N-{1-[4,4-bis/4-fluorofenylo/butylo]-3-metoksy-4-piperydynylo}-2-chlorobenzamid o temperaturze topnienia 102,8°C, cis-4-amino-5-chloro-N-{1-[3-/2-amino-4-fluorofenoksy/propylo]-3-metoksy-4-piperydynylo}-2-metoksybenzamid o temperaturze topnienia 181,8°C, cis-4-amino-N-{1-[3-/4-aminofenoksy/propylo]-3-metoksy-4-piperydynylo}-5-chloro-2-metoksybenzamid o temperaturze topnienia 171,3°C, cis-4-amino-N-{1-[4-/2-amino-4-fluorofenoksy/cykloheksylo]-3-metoksy-4-piperydynylo}-5-chloro-

-2-metoksybenzamid o temperaturze topnienia 231,2°C, ester cis-4-{[4-/acetyloamino/-5-chloro-2-metoksybenzoilo]-amino}-1-/2-piperydynylometylo/-piperydynolu-3 z kwasem octowym, topniejący w temperaturze 178,9°C, ester cis-4-[4-amino-5-chloro-2-metoksybenzoilo/amino]-1-/2-piperydynylometylo/-piperydynolu-3 z kwasem octowym, topniejący w temperaturze 179,9°C, ester cis-4-{[4-/acetyloamino/-5-chloro-2-metoksybenzoilo]-amino}-1-[3-/4-fluorofenoksy/propylo]-piperydynolu-3 z kwasem octowym, topniejący w temperaturze 173,2°C, ester cis-4-[4-amino-5-chloro-2-metoksybenzoilo/amino]-1-[3-/4-fluorofenoksy/propylo]-piperydynolu-3 z kwasem octowym, topniejący w temperaturze 60,2°C, cis-4-/acetyloamino/-5-chloro-N-{1-[3-/4-fluorofenoksy/propylo]-3-metoksy-4-piperydynylo}-2-metoksybenzamid o temperaturze topnienia 175,4°C, amid kwasu cis-4-amino-N¹-{1-[4-fluorofenylo/metylo]-3-metoksy-4-piperydynylo}-6-metoksybenzenodwukarboksylowego-1,3 o temperaturze topnienia 244,3°C, cis-2-hydroksy-N-[3-hydroksy-1-/fenylometylo/-4-piperydynylo]benzamid o temperaturze topnienia 126,8°C, amid kwasu cis-4-amino-6-metoksy-N¹-[3-metoksy-1-/fenylo-metylo/-4-piperydynylo]-benzenodwukarboksylowego-1,3, monohydrat cis-4-amino-5-chloro-N-{1-[4-/4-fluorofenylo/butylo]-3-metoksy-4-piperydynylo}-2-metoksybenzamid o temperaturze topnienia 131,2°C, cis-4-amino-5-chloro-N-{1-[4-/4-fluorofenylo/-3-hydroksy-4-ketobutylo]-3-metoksy-4-piperydynylo}-2-metoksybenzamid o temperaturze topnienia 145,2°C, cis-4-amino-5-chloro-N-/2-chloro-4-[1-[3-/4-fluorofenoksy/-propylo]-3-metoksy-4-piperydynylo]-aminokarbonylo]-5-metoksy-fenylo/-2-metoksybenzamid o temperaturze topnienia 180,5°C, sól (1:1) cis-4-amino-5-chloro-N-{1-[3-/fluorofenoksy/-propylo]-3-metoksy-4-piperydynylo}-2-metoksybenzamid z kwasem /Z/-buteno-2-karboksylo-

wym o temperaturze topnienia 202,1°C,
sól (1:1) cis-4-amino-5-chloro-N-{1-[3-/4-fluorofenoksy/-propylo]-3-metoksy-4-piperydynylo}-2-metoksybenzamid z kwasem [R-/R*,R*]/-2,3-dwuhydroksybursztynowym, o temperaturze topnienia 196,9°C; $[\alpha] = +6,7327^\circ$ ($c=1\%$ w metanolu),
sól (1:1) cis-4-amino-5-chloro-N-{1-[3-/4-fluorofenoksy/-propylo]-3-metoksy-4-piperydynylo}-2-metoksybenzamid z kwasem siarkowym, o temperaturze topnienia 240,1°C,
sól (1:1) cis-4-amino-5-chloro-N-{1-[3-/4-fluorofenoksy/-propylo]-3-metoksy-4-piperydynylo}-2-metoksybenzamid z kwasem 2-hydroksypropanotrójkarboksylowym-1,2,3 o temperaturze topnienia 167,3°C, monochlorowoderek cis-4-amino-5-chloro-N-{1-[3-/4-fluorofenoksy/-propylo]-3-metoksy-4-piperydynylo}-2-metoksybenzamid o temperaturze topnienia 250,0°C,
cis-4-amino-5-chloro-N-{1-[3-/4-fluorofenoksy/-propylo]-3-metoksy-4-piperydynylo}-2-metoksybenzamid o temperaturze topnienia 132,7°C,
N-tlenek cis-4-amino-5-chloro-N-{1-[3-/4-fluorofenoksy/-propylo]-3-metoksy-4-piperydynylo}-2-metoksybenzamid o temperaturze topnienia 130,2°C,
półwodzian jodku cis-4-[4-amino-5-chloro-2-metoksybenzoilo/-amino]-1-[3-/4-fluorofenoksy/-propylo]-3-metoksy-1-metylopiperydyniowego o temperaturze topnienia 220,6°C,
cis-4-/benzoiloamino/-3-metoksy-N,N-dwumetylo- α,α -dwufenylo-1-piperydynobutanamid o temperaturze topnienia 146,6°C,
trans-4-/benzoiloamino/-3-hydroksy-N,N-dwumetylo- α,α -dwufenylo-1-piperydynobutanamid o temperaturze topnienia 178,4°C,
sól (1:1) trans-4-/benzoiloamino/-3-metoksy-N,N-dwumetylo- α,α -dwufenylo-1-piperydynobutanamid z kwasem /E/-2-butenodwukarboksylowym o temperaturze topnienia 163,4°C,
sól (1:1) cis-4-benzoiloamino-3-hydroksy-N,N-dwumetylo- α,α -dwufenylo-1-piperydynobutanamid z kwasem szczawiowym, topniejąca w temperaturze 209,0°C,
trans-4-/benzoiloamino/-3-metoksy-N,N, γ -trójmetylo- α,α -dwufenylo-1-piperydynobutanamid o temperaturze topnienia 196,1°C,
trans-4-/benzoiloamino/-3-hydroksy-N,N, γ -trójmetylo- α,α -dwufenylo-1-piperydynobutanamid o temperaturze topnienia 176,7°C,
cis-4-/benzoiloamino/-3-hydroksy-N,N, γ -trójmetylo- α,α -dwufenylo-1-piperydynobutanamid o temperaturze topnienia 198,5°C,
cis-4-[4-amino-5-chloro-2-metoksybenzoilo/amino]-3-hydroksy-N,N, γ -trójmetylo- α,α -dwufenylo-1-piperydynobutanamid o temperaturze topnienia 223,4°C,
monohydrat cis-4-[4-amino-5-chloro-2-metoksybenzoilo/amino]-3-metoksy-N,N-dwumetylo- α,α -dwufenylo-1-piperydynobutanamid o temperaturze topnienia 128,8°C,
monohydrat monochlorowodorku trans-N-{1-[4,4-bis(4-fluorofenylo)butylo]-3-metoksy-4-piperydynylo}-3,4,5-trójmetoksy-benzamid o temperaturze topnienia 135,1°C i ester etylowy kwasu 4-amino-5-chloro-2-metoksybenzoiloamino/-3-metoksy-1-piperydynokarboksylowego o konsystencji olejistej.

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych N-
-4-piperydynylo/-benzamid o ogólnym wzorze 1,
w którym R¹ oznacza atom wodoru, niższą grupę
alkilową lub grupę o wzorze Ar¹-niższy rodnik al-
kilowy, w którym Ar¹ oznacza rodnik fenyłowy,
ewentualnie zawierający 1—3 jednalkowych lub róż-
nych podstawników, takich jak atomy chlorow-
ców, niższe grupy alkilowe lub alkoksylowe, gru-
py aminosulfonylowe, niższe grupy alkilokarbony-
lowe, grupy nitrowe, trójfluorometylowe lub ami-
nowe, R² oznacza atom wodoru albo niższą grupę
alkilową, R³, R⁴ i R⁵ są jednalkowe lub różne i
oznaczają atomy wodoru, niższe grupy alkilowe lub
alkoksylowe, atomy chlorowców, grupy hydroksy-
lowe, cyjanowe, nitrowe, niższe grupy mono- lub
dwualkiloaminowe, grupy aminokarbonylowe, niż-
sze grupy alkilokarbonyloksylowe lub grupy ami-
nowe i L oznacza niższą grupę alkoksylkarbony-
lową albo grupę o wzorze -C_rH_{2r}R_s, w którym
r oznacza liczbę całkowitą 1—6 włącznie, a R ozna-
cza grupę cykloalkilową lub grupę o symbolu
Ar², który oznacza grupę naftalenylową, tienylo-
wą, pirydynylową, pirazylinylową, 1H-indoliową
lub 1H-benzimidazolilową, grupę 2,3-dihydro-2-ke-
to-1H-benzimidazolilową, ewentualnie podstawioną
1 lub 2 atomami chlorowca, grupę benzodioksoli-
lową, grupę 2,3-dihydro-1,4-benzodioksynylową, gru-
pę imidazo[1,2-a]pirydynylową, ewentualnie pod-
stawioną niższym rodnikiem alkilowym, grupę 1,4-
-dihydro-2,4-dwuketochinazoliłową, grupę izoksazo-
liłową, ewentualnie podstawioną rodnikiem arylo-
wym, grupę /1H-imidazolilo/-fenylową lub grupę
furanylową, ewentualnie podstawioną niższą gru-
pą alkoksylkarbonylową, lub też L oznacza grupę
o wzorze -C_nH_{2n}-X-C_mH_{2m}-Y-Q, w którym n ozna-
cza liczbę całkowitą 1—4 włącznie, m oznacza ze-
ro lub liczbę całkowitą 1—4 włącznie, X oznacza
bezpośrednie wiązanie albo grupę -CH/OH/- lub
-NH-, Q oznacza atom wodoru lub grupę Ar¹ o
wyżej podanym znaczeniu, a Y oznacza bezpośred-
nie wiązanie, grupę -O-, -CO-, -S-, -SO₂-, -NHCO-,
-CONH-, -CH=CH-, grupę o wzorze -C/OR⁶/R⁷/,
w którym R⁶ oznacza atom wodoru lub niższą gru-
pę alkilową, a R⁷ oznacza atom wodoru, grupę cy-
kloalkilową lub niższą grupę alkilową, albo Y o-
znacza grupę o wzorze -CR⁸/Q/, w którym Q ma
wyżej podane znaczenie, a R⁸ oznacza atom wo-
doru, niższą grupę alkoksylkarbonylową, grupę cy-
janową lub niższą grupę mono- albo dwualkilo-
aminokarbonylową, jak również farmakologicznie
dopuszczalnych soli addycyjnych tych związków z
kwasami oraz ich stereoisomerów, **znamienny tym**,
że nowy związek o wzorze 2, w którym R¹, R², R³,
R⁴ i R⁵ mają wyżej podane znaczenie, poddaje się
reakcji ze związkiem o wzorze LW, w którym L
ma wyżej podane znaczenie, a W oznacza zdolną
do reakcji grupę ulegającą odsczepieniu, ewentu-
alnie stosując związek o wzorze LW w postaci
karbonylo-utlenionej, przy czym reakcję tę pro-
wadzi się w odpowiednim środowisku, ewentualnie
z dodatkiem środka redukującego, po czym otrzy-
many związek o wzorze 1 ewentualnie przepro-
wadza się przez reakcję z odpowiednim kwasem w

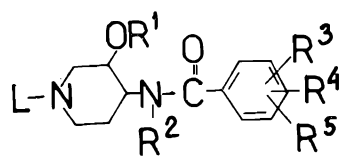
3. Sposób wytwarzania nowych pochodnych N-
-4-piperidyndylo/-benzamidu o ogólnym wzorze 1,
w którym R¹ oznacza atom wodoru, niższą grupę
alkilową, alkilokarbonylową lub aminoalkilową,
niższą grupę mono- lub dwualkiloaminoalkilową
albo grupę o wzorze Ar¹-niższy rodnik alkilowy,
w którym Ar¹ oznacza grupę fenylową, ewentual-
nie mającą 1—3 jednakowych lub różnych podsta-
wników, takich jak atomy chlorowców, grupy hy-
droksylowe, niższe grupy alkilowe, alkoksylo-
we lub alkilokarbonylowe, grupy aminosulfony-
lowe, nitro-
we, trójfliuorometylowe, aminowe lub aminokarbo-
nylowe, albo grupy fenylokarbonylowe, w których
rodnik fenylowy ma ewentualnie 1—3 podsta-
wników, takich jak atomy chlorowców, albo też
Ar¹ oznacza grupę tienylową, ewentualnie podsta-
wioną atomem chlorowca lub niższym rodnikiem
alkilowym, R² oznacza atom wodoru albo niższą
grupę alkilową, R³, R⁴ i R⁵ są jednakowe lub róż-
ne i oznaczają atomy wodoru, niższe grupy alki-
lowe lub alkoksylo-
we, atomy chlorowców, grupy
hydroksylowe, cyjanowe, nitrowe albo aminowe,
niższe grupy mono- lub dwualkiloaminowe, gru-
py Ar¹-karbonyloaminowe, w których Ar¹ ma wy-
żej podane znaczenie, niższe grupy alkilokarbony-
loaminowe, alkilokarbonylowe, alkilokarbonyloksy-
lowe, alkilosulfinylowe albo alkilosulfonylowe, gru-
py aminosulfonylowe, niższe grupy alkitio lub
grupy merkaptu, a L oznacza niższą grupę alko-
ksykarbonylową, grupę 2,3-dihydro-1H-indenylową,
grupę dwu-/Ar¹/cykloalkilową lub grupę /Ar¹O/cy-
kloalkilową, w których to grupach Ar¹ ma wyżej
podane znaczenie, albo L oznacza grupę o wzorze
-C₆H₄-R, w którym r oznacza liczbę całkowitą
1—6 włącznie, a R oznacza atom wodoru, rodnik
cykloalkilowy lub grupę o symbolu Ar², który ozna-
cza grupę naftalenylową, tienylową, pirydyndylo-
wą, piperazyndylo-
wą, 1H-indolilową, 1H-benzimidazolil-
ową, grupę 2,3-dihydro-2-keto-1H-benzimidazolil-
ową, ewentualnie podstawioną 1 lub 2 atomami
chlorowca, grupę 4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzimidazo-
lilową, grupę benzodioksolilową, grupę 2,3-dihydro-
-1,4-benzodioksynilową, grupę imidazolilową, ewen-
tualnie podstawioną niższym rodnikiem alkilowym,
grupę imidazo[1,2-a]pirydyndylo-
wą, ewentualnie podsta-
wioną niższym rodnikiem alkilowym, grupę 1,4-
dihydro-2,4-dwuketochinazolilową, grupę izoksazo-
lilową, ewentualnie podstawioną rodnikiem arylo-
wym, grupę /1H-imidazolilo/-fenylową, grupę fu-
ranylową, ewentualnie podstawioną niższą grupą
alkoksykarbonylową albo grupę 2,2-dwu-/Ar¹/-1,3-

dioksalanylową lub 1-/Ar¹-1,3-dihydro-1-izobenzofuranylową, w których symbol Ar¹ ma wyżej podane znaczenie, albo też L oznacza grupę o wzorze -C_nH_{2n}-X-C_mH_{2m}-Y-Q, w którym n oznacza liczbę całkowitą 1—4 włącznie, m oznacza zero lub liczbę całkowitą 1—4 włącznie, X oznacza bezpośrednie wiązanie albo grupę -CH/OH/- lub -NH-, Q oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową, grupę cykloalkilową, grupę oznaczoną symbolem Ar¹, niższą grupę /Ar¹/alkilową, grupę dwu-/Ar¹/metylową lub grupę trój-/Ar¹/metylową, w których to grupach Ar¹ ma wyżej podane znaczenie, a Y oznacza bezpośrednie wiązanie, grupę -O-, -CO-, -S-, -SO₂-, -NHCO-, -CONH-, -CH=CH-, grupę o wzorze -C/OR⁸/R⁷/, w którym R⁸ oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową i R⁷ oznacza atom wodoru, grupę cykloalkilową lub niższą grupę alkoksylową lub alkilową, albo Y oznacza grupę o wzorze -CR⁸/Q/, w którym R⁸ oznacza atom wodoru, grupę o wyżej opisanym symbolu Ar¹, niższą grupę alkoksykarbonylową, grupę cyjanową, grupę aminokarbonylową lub niższą grupę mono- albo dwualkiloaminokarbonylową, albo też Y oznacza grupę o wzorze -NR⁹-, w którym R⁹ oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, grupę oznaczoną symbolem Ar¹, niższą grupę /Ar¹/alkilową, grupę /Ar¹/karbonylową lub grupę /Ar¹/sulfonylową, w których to grupach symbol Ar¹ ma wyżej podane znaczenie, ale z wyłączeniem przypadków, gdy we wzorze 1 R¹ oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową lub niższą grupę /Ar¹/alkilową, w której Ar¹ oznacza grupę fenylową, ewentualnie podstawioną 1—3 jednakowymi lub różnymi podstawnikami, takimi jak atomy chlorowców, niższe grupy alkilowe lub alkoksylowe, grupy aminosulfonowe, niższe grupy alkilokarbonylowe, grupy nitrowe, trójfluorometylowe lub aminowe, a równocześnie R³, R⁴ i R⁵ są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru, niższe grupy alkilowe lub alkoksylowe, atomy chlorowców, grupy hydroksylowe, cyjanowe, nitrowe lub aminowe, niższe grupy mono- albo dwualkiloaminowe, grupy aminokarbonylowe, niższe grupy alkilokarbonyloksylowe, albo gdy równocześnie L oznacza niższą grupę alkoksylkarbonylową albo grupę o wzorze -C_rH_{2r}R, w którym r oznacza liczbę całkowitą 1—6 włącznie, a R oznacza grupę cykloalkilową lub grupę o symbolu Ar², który oznacza grupę naftalenylową, tienylową, pirydynylową, pirazyinylową, 1H-indolilową lub 1H-benzimidazolilową, grupę 2,3-dihydro-2-keto-1H-benzimidazolilową, ewentualnie podstawioną 1 lub 2 atomami chlorowca, grupę benzodioksolilową, grupę 2,3-dihydro-1,4-benzodioxynyliową, grupę imidazo[1,2-a]pirydynylową, ewentualnie podstawioną niższym rodnikiem alkilowym, grupę 1,4-dihydro-2,4-dwuketochinazolilową, grupę izoksazolilową, ewentualnie podstawioną rodnikiem arylowym, grupę 1H-imidazolilo/fenyloową lub grupę furanylową, ewentualnie podstawioną niższą grupą alkoksykarbonylową, lub też L oznacza grupę o wzorze -C_nH_{2n}-X-C_mH_{2m}-Y-Q, w którym n oznacza liczbę całkowitą 1—4 włącznie, m oznacza zero albo liczbę całkowitą 1—4 włącznie, X oznacza bezpośrednie wiązanie albo grupę -CH/OH/- lub -NH-, Q oznacza atom wodoru lub grupę Ar¹

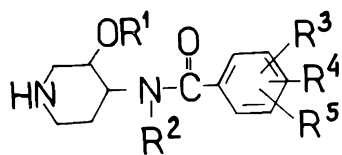
o wyżej podanym znaczeniu, a Y oznacza bezpośrednie wiązanie, grupę -O-, -CO-, -S-, -SO₂-, -NHCO-, -CONH-, -CH=CH-, grupę o wzorze -C/OR⁶/R⁷/, w którym R⁶ oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, a R⁷ oznacza atom wodoru, grupę cykloalkilową lub niższą grupę alkilową, albo Y oznacza grupę o wzorze -CR⁸/Q/, w którym Q ma wyżej podane znaczenie, a R⁸ oznacza atom wodoru, niższą grupę alkoksykarbonylową, grupę cyjanową lub niższą grupę mono- albo dwualkiloaminokarbonylową, jak również farmakologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych tych związków z kwasami oraz ich stereoizomerów, **znamienny tym**, że nowy związek o wzorze 2, w którym R¹, R², R³, R⁴ i R⁵ mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze LW, w którym L ma wyżej podane znaczenie, a W oznacza zdolną do reakcji grupę ulegającą odszczepieniu, ewentualnie stosując związek o wzorze LW w postaci karbonylo-utlenionej, przy czym reakcję tę prowadzi się w odpowiednim środowisku, ewentualnie z dodatkiem środka redukującego, po czym otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się przez reakcję z odpowiednim kwasem w farmakologicznie dopuszczalną sól addycyjną, albo z otrzymanej soli addycyjnej, działając alkalią, wytwarza się związek o wzorze 1 w postaci wolnej zasady i/ albo otrzymany związek rozdziela się na stereoizomery.

4. Sposób wytwarzania nowych pochodnych N-/4-piperidynylo/-benzamidu o ogólnym wzorze 1, w którym R¹ oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową, alkilokarbonylową lub aminoalkilową, niższą grupę mono- lub dwualkiloaminoalkilową albo grupę o wzorze Ar¹-niższy rodnik alkilowy, w którym Ar¹ oznacza grupę fenylową, ewentualnie mającą 1—3 jednakowych lub różnych podstawników, takich jak atomy chlorowców, grupy hydroksylowe, niższe grupy alkilowe, alkoksylowe lub alkilokarbonylowe, grupy aminosulfonylowe, nitrowe, trójfluorometylowe, aminowe lub amino-karbonylowe, albo grupy fenylokarbonylowe, w których rodnik fenyłowy ma ewentualnie 1—3 podstawników, takich jak atomy chlorowców, albo też Ar¹ oznacza grupę tienylową, ewentualnie podstawioną atomem chlorowca lub niższym rodnikiem alkilowym, R² oznacza atom wodoru albo niższą grupę alkilową, R³, R⁴ i R⁵ są jednakowe lub różne i oznaczają atomy wodoru, niższe grupy alkilowe lub alkoksylowe, atomy chlorowców, grupy hydroksylowe, cyjanowe, nitrowe albo aminowe, niższe grupy mono- lub dwualkiloaminowe, grupy Ar¹-karbonyloaminowe, w których Ar¹ ma wyżej podane znaczenie, niższe grupy alkilokarbonyloaminowe, alkilokarbonylowe, alkilokarbonyloksylowe, alkilosulfonylowe albo alkilosulfonylowe, grupy aminosulfonylowe, niższe grupy alkiolito lub grupy merkaptu, a L oznacza niższą grupę alkoksykarbonylową, grupę 2,3-dihydro-1H-indenylową, grupę dwu/Ar¹-cykloalkilową lub grupę /Ar¹O/cykloalkilową, w których to grupach Ar¹ ma wyżej podane znaczenie, albo L oznacza grupę o wzorze -C_rH_{2r}-R, w którym r oznacza liczbę całkowitą 1—6 włącznie, a R oznacza atom wodoru, rodnik cykloalkilowy lub grupę o symbolu Ar², który oznacza grupę naftalenylową, tienylową, pirydynylową, piperazyńską, 1H-indolilową, 1H-benzimidazolilową, grupę 2,3-dihydro-2-keto-1H-benzimidazolilową, ewentualnie podstawioną 1 lub 2 atomami chlorowca, grupę 4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzimidazolilową, grupę benzodioxolilową, grupę 2,3-dihydro-1,4-benzodioxynilową, grupę imidazolilową, ewentualnie podstawioną niższym rodnikiem alkilowym, grupę imidazo-[1,2-a]-pirydynylową, ewentualnie podstawioną niższym rodnikiem alkilowym, grupę 1,4-dihydro-2,4-dwuketochinazolilową, grupę izoksazolilową, ewentualnie podstawioną rodnikiem arylowym, grupę /1H-imidazolilo/fenyłową, grupę furanyłową, ewentualnie podstawioną niższą grupę alkoksykarbonylową albo grupę 2,2-dwu/Ar¹-1,3-dioksalanyłową lub 1-/Ar¹-1,3-dihydro-1-izobenzofuranyłową, w których symbol Ar¹ ma wyżej podane znaczenie, albo też L oznacza grupę o wzorze -C_nH_{2n}-X-C_mH_{2m}-Y-Q, w którym n oznacza liczbę całkowitą 1—4 włącznie, m oznacza zero lub liczbę całkowitą 1—4 włącznie, X oznacza bezpośrednie wiązanie albo grupę -CH/OH/- lub -NH-, Q oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową, grupę cykloalkilową, grupę oznaczoną symbolem Ar¹, niższą grupę /Ar¹-alkilową, grupę dwu/Ar¹-metyłową lub grupę trój/Ar¹-metyłową, w których to grupach Ar¹ ma wyżej podane znaczenie, a Y oznacza bezpośrednie wiązanie, grupę -O-, -CO-, -SO₂-, -NHCO-, -CONH-, -CH=CH-, grupę o wzorze -C/OR⁶/R⁷/, w którym R⁶ oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową i R⁷ oznacza atom wodoru, grupę cykloalkilową lub niższą grupę alkoksylową lub alkilową, albo Y oznacza grupę o wzorze -CR⁸/Q/, w którym R⁸ oznacza atom wodoru, grupę o wyżej opisanym symbolu Ar¹, niższą grupę alkoksykarbonylową, grupę cyjanową, grupę aminokarbonylową lub niższą grupę mono- albo dwualkiloaminokarbonylową, albo też Y oznacza grupę o wzorze -NR⁹-, w którym R⁹ oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, grupę oznaczoną symbolem Ar¹, niższą grupę /Ar¹-alkilową, grupę /Ar¹/karbonyłową lub grupę /Ar¹/sulfonyłową, w których to grupach symbol Ar¹ ma wyżej podane znaczenie, w postaci ich farmakologicznie dopuszczalnych czwartorzędowych soli amoniowych, **znamienny tym**, że nowy związek o wzorze 2, w którym R¹, R², R³, R⁴ i R⁵ mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze LW, w którym L ma wyżej podane znaczenie, a W oznacza zdolną do reakcji grupę ulegającą odszczepieniu, ewentualnie stosując związek o wzorze LW w postaci utlenionej, to jest zawierający grupę karbonyłową, przy czym reakcję tę prowadzi się w odpowiednim środowisku, niekiedy z dodatkiem środka redukującego, po czym otrzymany związek o wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, poddaje się działaniu środka powodującego wytwarzanie czwartorzędowej soli amoniowej związku o wzorze 1 i w otrzymanej soli ewentualnie wymienia się anion na anion farmakologicznie dopuszczalny.

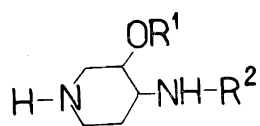
bę całkowitą 1—6 włącznie, a R oznacza atom wodoru, rodnik cykloalkilowy lub grupę o symbolu Ar², który oznacza grupę naftalenylową, tienylową, pirydynylową, piperazyńską, 1H-indolilową, 1H-benzimidazolilową, grupę 2,3-dihydro-2-keto-1H-benzimidazolilową, ewentualnie podstawioną 1 lub 2 atomami chlorowca, grupę 4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzimidazolilową, grupę benzodioxolilową, grupę 2,3-dihydro-1,4-benzodioxynilową, grupę imidazolilową, ewentualnie podstawioną niższym rodnikiem alkilowym, grupę imidazo-[1,2-a]-pirydynylową, ewentualnie podstawioną niższym rodnikiem alkilowym, grupę 1,4-dihydro-2,4-dwuketochinazolilową, grupę izoksazolilową, ewentualnie podstawioną rodnikiem arylowym, grupę /1H-imidazolilo/fenyłową, grupę furanyłową, ewentualnie podstawioną niższą grupę alkoksykarbonylową albo grupę 2,2-dwu/Ar¹-1,3-dioksalanyłową lub 1-/Ar¹-1,3-dihydro-1-izobenzofuranyłową, w których symbol Ar¹ ma wyżej podane znaczenie, albo też L oznacza grupę o wzorze -C_nH_{2n}-X-C_mH_{2m}-Y-Q, w którym n oznacza liczbę całkowitą 1—4 włącznie, m oznacza zero lub liczbę całkowitą 1—4 włącznie, X oznacza bezpośrednie wiązanie albo grupę -CH/OH/- lub -NH-, Q oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową, grupę cykloalkilową, grupę oznaczoną symbolem Ar¹, niższą grupę /Ar¹-alkilową, grupę dwu/Ar¹-metyłową lub grupę trój/Ar¹-metyłową, w których to grupach Ar¹ ma wyżej podane znaczenie, a Y oznacza bezpośrednie wiązanie, grupę -O-, -CO-, -SO₂-, -NHCO-, -CONH-, -CH=CH-, grupę o wzorze -C/OR⁶/R⁷/, w którym R⁶ oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową i R⁷ oznacza atom wodoru, grupę cykloalkilową lub niższą grupę alkoksylową lub alkilową, albo Y oznacza grupę o wzorze -CR⁸/Q/, w którym R⁸ oznacza atom wodoru, grupę o wyżej opisanym symbolu Ar¹, niższą grupę alkoksykarbonylową, grupę cyjanową, grupę aminokarbonylową lub niższą grupę mono- albo dwualkiloaminokarbonylową, albo też Y oznacza grupę o wzorze -NR⁹-, w którym R⁹ oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, grupę oznaczoną symbolem Ar¹, niższą grupę /Ar¹-alkilową, grupę /Ar¹/karbonyłową lub grupę /Ar¹/sulfonyłową, w których to grupach symbol Ar¹ ma wyżej podane znaczenie, w postaci ich farmakologicznie dopuszczalnych czwartorzędowych soli amoniowych, **znamienny tym**, że nowy związek o wzorze 2, w którym R¹, R², R³, R⁴ i R⁵ mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze LW, w którym L ma wyżej podane znaczenie, a W oznacza zdolną do reakcji grupę ulegającą odszczepieniu, ewentualnie stosując związek o wzorze LW w postaci utlenionej, to jest zawierający grupę karbonyłową, przy czym reakcję tę prowadzi się w odpowiednim środowisku, niekiedy z dodatkiem środka redukującego, po czym otrzymany związek o wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie, poddaje się działaniu środka powodującego wytwarzanie czwartorzędowej soli amoniowej związku o wzorze 1 i w otrzymanej soli ewentualnie wymienia się anion na anion farmakologicznie dopuszczalny.



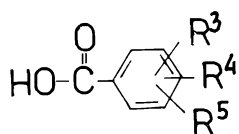
Wzór 1



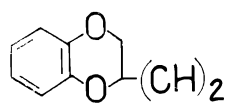
Wzór 2



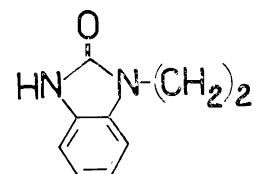
Wzór 3



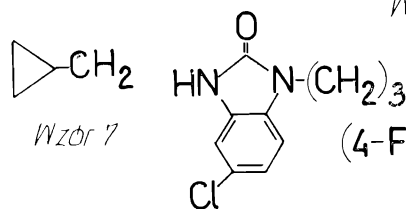
Wzór 4



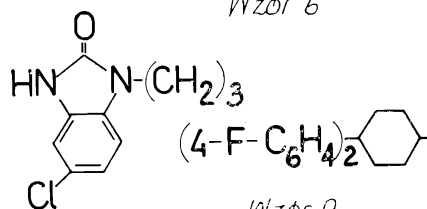
Wzór 5



Wzór 6

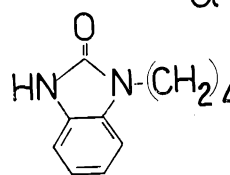


Wzór 7

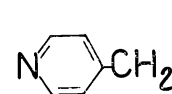


Wzór 8

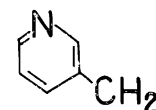
Wzór 9



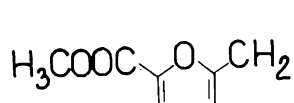
Wzór 10



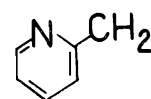
Wzór 11



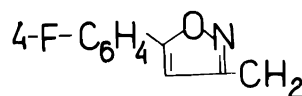
Wzór 12



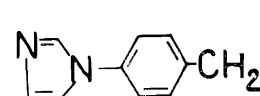
Wzór 13



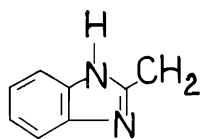
Wzór 14



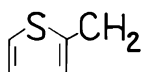
Wzór 15



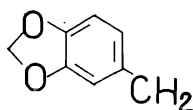
Wzór 16



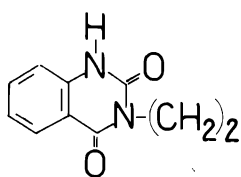
Wzór 17



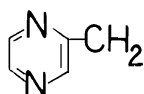
Wzór 18



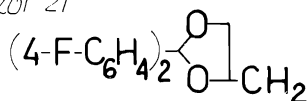
Wzór 19



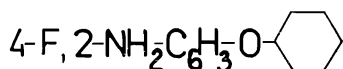
Wzór 20



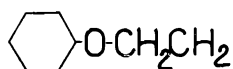
Wzór 21



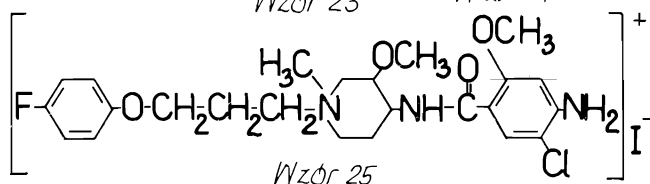
Wzór 22



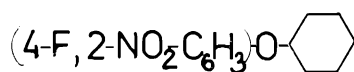
Wzór 23



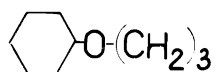
Wzór 24



Wzór 25



Wzór 26



Wzór 27