

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

131162

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 81 03 27 (P. 233 902)

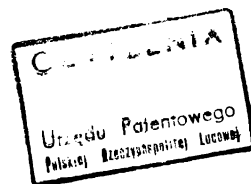
Pierwszeństwo: 80 03 28 Stany
Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 82 07 19

Opis patentowy opublikowano: 1987 03 25

Int. Cl.⁸

C07D 471/04



Twórca wynalazku: _____

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

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 4H-pirydo[1,2-a]-pirymidynonu-4

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych 4H-pirydo[1,2-a]-pirymidynonu-4.

W japońskim opisie zgłoszeniowym Kokai nr 76-146497 oraz w Ann. Rep. Sankyo Res. Lab., 29, 75-98 (1977) opisano szereg pochodnych 4H-pirydo[1,2-a]-pirymidynonu-4 zawierających w pozycji 3 podstawnik aminoalkilowy, w którym grupa aminowa stanowi część reszty morfolinowej, piperydynowej lub piperazynowej. Jak podano związki te znajdują zastosowanie jako czynniki działające na układ sercowo-naczyniowy oraz na centralny układ nerwowy.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku różnią się od tych znanych związków obecnością szczególnych podstawników w pierścieniu piperydynowym i odmiennym działaniem farmakologicznym.

Sposobem według wynalazku wytwarza się nowe pochodne 4H-pirydo[1,2-a]-pirymidynonu-4 oraz ich farmaceutycznie dopuszczalne kwasowe sole addycyjne o ogólnym wzorze 1, w którym R¹ i R² niezależnie, każdy oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową, lub atom chlorowca, R³ oznacza niższą grupę alkilową, Alk oznacza grupę alkinelową, R oznacza atom wodoru, R⁴ oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową, niższą grupę alkoksylową lub grupę hydroksylową, zaś R⁵ oznacza atom wodoru.

Określenie „chlorowiec” oznacza atom fluoru,

2

chloru, bromu lub jodu, określenie „niższa grupa alkilowa” oznacza nasycone grupy węglowodorowe o prostych lub rozgałęzionych łańcuchach węglowych o 1-6 atomach węgla, takie jak np. grupa metylowa, etylowa, 1-metyloetylowa, 1,1-dwumetyloetylowa, propylowa, butylowa, pentylowa, heksylowa i tym podobne, określenie „niższa grupa alkenowa” użyte przy definiowaniu podstawnika Alk obejmuje proste lub rozgałęzione nasycone łańcuchy alkenowe o 1-4 atomach węgla.

Związki o wzorze ogólnym 1 mają właściwości zasadowe i w związku z tym mogą być przeprowadzane w terapeutycznie czynne nietoksyczne formy kwasowych soli addycyjnych działaniem odpowiednich kwasów, przykładowo kwasów nieorganicznych, jak kwas chlorowcowodorowy takich jak kwas solny, bromowodorowy i tym podobne oraz kwas siarkowy, azotowy, fosforowy i tym podobne lub kwasów organicznych jak przykładowo kwas octowy, propionowy, hydroksyoctowy, 2-hydroksypropionowy, 2-ketopropionowy, (malonowy) bursztynowy, maleinowy, fumarowy, 2-hydroksybursztynowy, 1,2-dwuhydroksybursztynowy, cytrynowy, benzoesowy, 2-fenylakrylowy, migdałowy, metanosulfonowy, etanosulfonowy, benzenosulfonowy, 4-metylobenzenosulfonowy, cykloheksanosulfonowy, 2-hydroksybenzoesowy, 4-amino-2-hydroksybenzoesowy i tym podobne kwasy. Sole mogą być przeprowadzone w wolne

3

zasady działaniem alkaliów.

Sposób wytwarzania związków o wzorze 1, w którym wszystkie podstawniki mają wyżej podane znaczenie według wynalazku polega na tym, że odpowiedni aktywny ester o wzorze 2 poddaje się reakcji z odpowiednio podstawioną piperydyną o wzorze 3. We wzorze 2 R^1 , R^2 , R^3 i Alk mają wyżej podane znaczenie, a W oznacza aktywną grupę estrową taką jak atom chlorowca, zwłaszcza atom chloru, bromu lub jodu lub grupę sulfonyloksylową np. metylosulfonyloksylową, 4-metylofenylosulfonyloksylową lub tym podobne.

We wzorze 3 R , R^4 , R^5 mają wyżej podane znaczenie. Reakcję prowadzi się w sposób typowy dla procesu N-alkilowania, korzystnie w odpowiednim obojętnym rozpuszczalniku organicznym takim jak przykładowo niższy alkanol taki jak metanol, etanol, propanol, butanol lub tym podobny alkohol; węglowodór aromatyczny taki jak benzen, metylobenzen, dwumetylobenzen lub tym podobny; eter taki jak 1,4-dioksan, 1,1'-oksybispropan lub tym podobny, keton taki jak 4-metylopentanon-2; N,N-dwumetyloformamid; nitrobenzen lub tym podobne. Dodatek odpowiedniej zasady takiej jak węglan lub kwaśny węglan alkalicznego metalu lub ziem alkalicznych można stosować w celu wiązania kwasu wydzielającego się w trakcie reakcji. Jako promotora reakcji dodaje się małą ilość jodku odpowiedniego metalu, np. jodku sodowego lub potasowego. Przez podwyższenie temperatury osiąga się zwiększenie szybkości reakcji i korzystnie reakcję prowadzi się w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej pod chłodnicą zwrotną. Przebieg reakcji ilustruje schemat 1.

Niektóre związki wyjściowe stosowane w sposobie według wynalazku są związkami nowymi, inne zaś są związkami znanymi. Sposób ich wytwarzania jest podany poniżej.

Związki pośrednie o wzorze ogólnym 2 otrzymuje się drogą konwersji grupy hydroksylowej odpowiednich alkoholi o wzorze 4 do reaktywnej grupy łatwo odszczepialnej, przykładowo na drodze reakcji alkoholu o wzorze 4 z chlorkiem tionylu, chlorkiem siarczyny, pięciobromkiem fosforu, chlorkiem fosforu, chlorkiem metanosulfonylu, chlorkiem 4-metylobenzenosulfonylu lub z tym podobnym środkiem, zgodnie ze schematem 2.

Alkohole o wzorze ogólnym 4 stosowane jako związki wyjściowe w powyższej reakcji otrzymuje się drogą cyklizacji odpowiednio podstawionej 2-aminopirydyny o wzorze 5 z zastosowaniem reagenta o wzorze 6, w którym R^1 , R^2 i R^3 mają wyżej podane znaczenie, R^4 oznacza atom wodoru lub R^4 i L łącznie tworzą wiązanie pojedyncze, przy czym L oznacza odpowiednią łatwo odszczepialną grupę, taką jak przykładowo niższa grupa alkoksylowa, grupa hydroksylowa, grupa aminowa, grupa aminowa podstawiona jedną lub dwoma niższymi grupami alkilowymi lub tym podobne. Reakcję cyklizacji prowadzi się przy mieszanii połączonych reagentów, jeśli zachodzi po-

4

treba, ewentualnie w obecności odpowiedniego obojętnego rozpuszczalnika takiego jak przykładowo węglowodory aromatyczne, alicykliczne lub aromatyczne, przykładowo w obecności heksanu, cykloheksanu, benzenu lub tym podobnych; pirydyna; N,N-dwumetyloformamid i tym podobnych amidów. Podwyższenie temperatury sprzyja zwiększeniu szybkości reakcji i czasami korzystnie reakcję prowadzi się w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej pod chłodnicą zwrotną. Przebieg reakcji ilustruje schemat 3.

Piperydyny o wzorze 3 stosowane w sposobie według wynalazku jako związki wyjściowe opisane są w belgijskim opisie patentowym nr 858 101 i otrzymuje się je drogą kondensowania chlorocobenzolu z odpowiednio podstawioną pirydyną o wzorze 7 i odpowiednio podstawionym 1H-indolem o wzorze 8, a następnie redukcji powstałej dwuwodoropiperydyny o wzorze 9, przykładowo redukcji katalitycznej w obecności odpowiedniego katalizatora przykładowo palladu na węglu aktywowanym lub temu podobnego i następnie hydrolizy benzoylowej pochodnej o wzorze 10 w środowisku alkalicznym, zgodnie ze schematem 4.

Związki o wzorze 1 oraz ich farmaceutycznie dopuszczalne kwasowe sole addycyjne posiadają użyteczne właściwości farmakologiczne. Są bardzo aktywnymi antagonistami serotoniny i jako takie znajdują zastosowanie w leczeniu wielu schorzeń, w których uwalnianie serotoniny jest ważnym zjawiskiem. Skuteczność działania związków otrzymanych sposobem według wynalazku jako antagonistów serotoniny zostało jasno dowiedzione wynikami uzyskanymi po przeprowadzeniu specjalnych testów, w których zbadana została antagonistyczna wobec serotoniny aktywność związków o wzorze 1.

Próba 1. Antagonistyczne działanie na efekt serotoniny przeprowadzone na tętnicy ogonowej szczura. Do badania użyto tętnice ogonowe nie karmionych samców szczurów o wadze 210—235 g. Wypreparowano z każdej tętnicy dwa spiralne paski o długości 5—6 cm i szerokości 2 mm i umieszczono pionowo w 100 ml naczyniu zawierającym tlenki roztwór Krebsa-Henneleit'a. Maksymalne skurcze pasków tętnic uzyskiwano przez dodawanie do naczynia pojedynczych dawek serotoniny w ilości 40 mg/ml, przy czym dodawanie trwało 2 minuty i powtarzane było w odstępach 10 minutowych. Amplitudy skurczów mierzono przed i 5 minut po dodaniu leku. Po spłukaniu związek agonistyczny dodawano ponownie trzykrotnie w celu stwierdzenia czy skurcze występują ponownie i ulegną normalizacji.

W tablicy 1 podano wartości ED_{50} wyrażone w mg/ml dla szeregu związków o wzorze ogólnym 1, wyznaczone w wyniku przeprowadzonych doświadczeń. ED_{50} oznacza wartości minimalnych stężeń badanych związków powodujących reakcję amplitudy skurczów do 50% ich zwykłej wartości.

Próba 2. Efekty uzyskane w próbach ze zmianą chorobową żołądka.

a) Zmiany chorobowe wywołane związkiem 48/80. Związek 48/80 będący mieszaniną oligomerów

otrzymanych przez kondensację 4-metoksy-N-metylobenzenoetanaminy i formaldehydu jest silnie działającym uwalniaczem czynnych w naczyniu krwionośnych amin np. histaminy i serotoniny. Szczury po wstrzyknięciu im związku 48/80 wykazują zmiany w przepływie krwi w różnych układach naczyniowych, sinicę uszu i kończyn powstającą w ciągu 5 minut od chwili wstrzyknięcia związku i padają w szoku po upływie około 30 minut. Można uniknąć szoku i następnie śmierci szczurów jeśli podda się je działaniu klasycznego związku antagonistycznego H1. Jednakże efekty stymulujące wydzielanie soku żołądkowego nie ulegają zahamowaniu i szczury potraktowane związkiem 48/80 oraz chronione od szoku związkiem antagonistycznym H1 wykazują wszystkie symptomy intensywnego działania gruczołów żołądkowych. Po śmierci stwierdza się u większości zwierząt makroskopowe rozdęte żołądki z nieprawidłową zawartością oraz chropowate jasno-czerwone plamy na błonie śluzowej odpowiadające miejscom rozpadłych gruczołów. Szereg znanych antagonistów serotoniny jak np. metysergid, cyproheptadyn, cinanserin, mianserin, pipamperon, spiperon, pizotifen i metergolin całkowicie zapobiegają sinicy uszu i kończyn jak również schorzeniom strefy gruczołowej żołądka i nieprawidłowym jego rozdęciom.

b) Samce szczurów szczepu Wistar o wadze 220–250 g głodzone przez noc podając im tylko wodę w żądanej ilości. Badane związki podano szczurom drogą pokarmową w postaci roztworu lub zawiesiny w wodnym środowisku. Szczur kontrolny i szczur „czysty” otrzymały związek testowy. Po upływie godziny wszystkim szczurom podano podskórnym 5-[4-(dwufenylometylo)-1-piperazylo-1-metylo]-1-metylo-1H-benzimidazolo-2-metanol w ilości 2,5 mg/kg. W dwie godziny po podaniu drogą pokarmową związku testowego wstrzykuje się dożylnie wszystkim szczurom z wyjątkiem szczura „czystego” świeżo rozpuszczony w wodzie związek 48/80 w stężeniu 0,25 mg/ml.

W cztery godziny po wstrzyknięciu dożylnym związku 48/80 szczury poddaje się dekapitacji i usuwa się żołądki, które badane są następnie pod względem ich rozdęcia i zawartości (płyn, krew, pożywienie). Po przepłukaniu ocenia się zmiany chorobowe w skali od 0 do +++ odpowiednio od zupełnej nieobecności widocznych zmian do stopnia najwyższego odpowiadającego czerwonym, chropowatym plamom pokrywającym więcej niż połowę strefy gruczołowej żołądka.

W tabelicy 1 zestawiono dla szeregu związków o wzorze ogólnym 1 również dawki w mg/kg ciężaru ciała, po których u 50% badanych zwierząt nie pojawiają się rozdęcia żołądka jak również zmiany chorobowe w jego strefie gruczołowej (wartości ED₅₀).

Dane przedstawione w tabelicy 1 służą wykazaniu przydatności aktywności farmakologicznej wszystkich związków określonych wzorem ogólnym 1, wytwarzanych sposobem według wynalazku.

Związki o wzorze ogólnym 1 zapobiegają całkowicie zmianom chorobowym spowodowanym nad-

Tabelica 1

Aktywność związków o wzorze 1, w którym R, R⁴, R⁵ oznaczają atomy wodoru; R³ oznacza grupę metylową a Alk oznacza grupę —CH₂—CH₂—

R ¹	R ²	Tętnica ogonowa ED ₅₀ (mg/ml)	Zmiany chorobowe żołądka ED ₅₀ (mg/kg)
H	H	0,14	0,08
H	8—CH ₃	0,31	0,04
H	7—CH ₃	0,31	0,63
H	7—Cl	0,63	0,63
6—CH ₃	8—CH ₃	0,16	0,63
H	7—Br	0,31	1,25
H	6—CH ₃	0,08	0,16

miernym uwalnianiem serotoniny oraz blokują wywoływane serotoniną skurcze tkanki oskrzelowej i naczyń krwionośnych, tętnic oraz żył. Związki otrzymane sposobem według wynalazku mogą być stosowane w leczeniu wrzodów przewodu pokarmowego, skurczu włókien oskrzeli w dychawicy oskrzelowej, hemoroidów, żylaków i podobnych schorzeń wywołanych przekrwieniem biernym i zastojem.

W związku z właściwościami przeciwwzrostowymi i przeciwprzekrwinnymi związki wytwarzane sposobem według wynalazku mogą być przygotowywane w wielu formach farmaceutycznych w zależności od celów ich stosowania. Aby sporządzić formy farmaceutyczne, odpowiednie efektywne ilości poszczególnych związków w formie zasady lub addycyjnej soli kwasowej łączy się w odpowiedni sposób z dopuszczalnymi farmaceutycznie nośnikami. Nośniki te i sposób ich zastosowania uzależnione są od formy, w jakiej lek ma być stosowany. Kompozycje takie przygotowuje się w dawkach jednostkowych, korzystnych przy stosowaniu doustnym, doodbytniczym lub w iniekcjach pozajelitowych. Dla przykładu przy przygotowywaniu preparatów do stosowania doustnego mogą być użyte różne media farmaceutyczne, jak np. woda, glikole, oleje, alkohole i tym podobne w przypadku gdy mają to być doustne płynne formy takie jak zawiesiny, syropy, eliksiry i roztwory; lub nośniki jak skrobie, cukry, kaolin, substancje poślizgowe, wiążące, środki dezintegrujące i tym podobne w przypadku tabletek, pudrów, pigułek i kapsułek.

Z powodu ich łatwego użycia tabletki i kapsułki są najkorzystniejszymi formami jednostkowymi do stosowania doustnego, w których stosowane są stałe nośniki farmaceutyczne.

Do stosowania pozajelitowego nośnikiem jest zazwyczaj woda, przynajmniej w dużej ilości, oraz inne składniki przykładowo do poprawienia rozpuszczalności. Formy iniekcyjne przygotowuje się np. z użyciem jako nośnika roztworu soli, roztworu glukozy lub mieszaniny roztworów soli i glu-

kozy. Iniekcyjne zawiesiny również są przygotowywane z użyciem ciekłych nośników, czynników zawieszających itp.

Kwasowe sole addycyjne związków o wzorze 1 dzięki zwiększonej rozpuszczalności w wodzie w stosunku do rozpuszczalności odpowiedniej wolnej zasady są oczywiście bardziej korzystne w przygotowywaniu wodnych kompozycji.

Wyjątkowo korzystne jest tworzenie wyżej wymienionych form farmaceutycznych w postaci dawek jednostkowych, z uwagi na łatwość w stosowaniu oraz równomierność dawkowania. Określenie formy jednostkowej stosowane zgodnie z opisem i zastrzeżeniami oznacza fizycznie odrębne jednostki, z których każda zawiera określoną ilość substancji czynnej potrzebnej do uzyskania pożądanego efektu terapeutycznego w połączeniu z odpowiednim wymagany nośnikiem. Przykładem takich form jednostkowych są tabletki (włączając tabletki nacinane lub powlekane), kapsułki, pigułki, pudry w pakietach, proszki w opłatkach, roztwory iniekcyjne lub zawiesiny dozowane łyżeczkami lub łyżkami stołowymi itp. ich odmiany. Ilość czynnej substancji potrzebnej do stosowania waha się w zależności od konkretnych warunków, a więc od rodzaju oraz ostrości schorzenia. Na ogół zadawalające wyniki uzyskuje się przy stosowaniu dawek od 0,005 do około 1 mg czynnej substancji na 1 kg ciężaru ciała, a szczególnie od około 0,01 do około 0,5 mg na 1 kg ciężaru ciała przy podaniu jednorazowym lub wielokrotnym.

Z uwagi na przeciwwzrostową i przeciwpierokrwieniową czynność związków otrzymywanych sposobem według wynalazku tego rodzaju schorzenia ciepłokrwistych zwierząt leczą się drogą podawania im efektywnych terapeutycznie dawek związków o wzorze ogólnym 1, a także ich farmaceutycznie dopuszczalnych kwasowych soli addycyjnych w mieszaninie z odpowiednimi nośnikami.

W poniższych przykładach ilustrujących sposób realizacji sposobu według wynalazku, jeśli nie podano inaczej, części są częściami wagowymi, a wartości temperatury wyrażone są w stopniach Celsjusza.

Przykład I. Mieszaninę 3,8 części 3-(2-chloro-etylo)-2,8-dwumetylo-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynonu-4, 3 części 3-(4-pirydylo)-1H-indolu, 10 części węgla sodowego, 0,1 części jodku potasowego i 240 części 4-metylo-pentanonu-2 miesza się przez 20 godzin we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną, po czym mieszaninę reakcyjną sączy się na gorąco przez ziemię krzemkową. Po odparowaniu przesącza pozostałość oczyszcza się za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym, stosując jako fazę ruchomą mieszaninę trójchlorometanu i metanolu w stosunku objętościowym 90:10. Po zebraniu czystych frakcji rozpuszczalnik odparowuje się, a pozostałość krystalizuje się z mieszaniny propanolu-2, 2,2'-oksybispropanu i 4-metylopentanonu-2. Otrzymuje się 4,7 części 3-[2-(4-(1H-indolilo-3)-1-piperydyno-etylo]-2,8-dwumetylo-4H-pirydo-[1,2-a]pirymidynonu-4 o temperaturze topnienia 235,9°C.

Przykład II. Postępując sposobem podanym w przykładzie I i stosując odpowiednie ilości surowców wyjściowych otrzymuje się również 3-[2-(4-(1H-indolilo-3)-1-piperydyno-etylo]-2,7-dwumetylo-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynonu-4 o temperaturze topnienia 203,7°C, 7-chloro-3-[2-(4-(1H-indolilo-3)-1-piperydyno)etylo]-2-metylo-4H-pirydo-[1,2-a]pirymidynonu-4 o temperaturze topnienia 240,9°C, 3-[2-(4-(1H-indolilo-3)-1-piperydyno)etylo]-2,6,8-trójmetylo-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynonu-4 o temperaturze topnienia 223,4°C, 7-bromo-3-[2-(4-(1H-indolilo-3)-1-piperydyno)etylo]-2-metylo-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynonu-4 o temperaturze topnienia 224,8°C, 2-metylo-3-[2-(4-(7-metylo-1H-indolilo-3)-1-piperydyno)etylo]4H-pirydo[1,2-a]pirymidynonu-4 o temperaturze topnienia 261,5°C, cis-3-[2-(4-(1H-indolilo-3)-3-metylo-1-piperydyno)etylo]-2-metylo-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynonu-4 o temperaturze topnienia 211,7°C.

3-[2-(4-(5-metyloksy-1H-indolilo-3)-1-piperydyno)etylo]-2-metylo-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynonu-4 o temperaturze topnienia 198,8°C, półwodzian 3-[2-(4-(5-hydroksy-1H-indolilo-3)-1-piperydyno)etylo]-2-metylo-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynonu-4, 25 dwuchlorowodorek 7-bromo-3-[2-(4-(1H-indolilo-3)-1-piperydyno)etylo]-2-metylo-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynonu-4 o temperaturze topnienia 227,9—234,2°C (z rozkładem), dwuchlorowodorek 3-[2-(4-(1H-indolilo-3)-1-piperydyno)etylo]-2,8-dwumetylo-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynonu-4 o temperaturze topnienia 282,7°C i dwuchlorowodorek 3-[2-(4-(1H-indolilo-3)-1-piperydyno)etylo]-2,7-dwumetylo-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynonu-4 o temperaturze topnienia 250,1—259,4°C.

Przykład III. Mieszaninę 4,8 części 3-(2-chloroetylo)-2,6-dwumetylo-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynonu-4, 4 części 3-(4-piperydylo)-1H-indolu, 8,5 części węgla sodowego i 120 części 4-metylopentanonu-2 miesza się przez noc we wrzeniu pod chłodnicą zwrotną z użyciem separatora wody. Po ochłodzeniu mieszaniny reakcyjnej dodaje się wody i wydzielony produkt odsącza się, rozpuszcza w mieszaninie trójchlorometanu i metanolu w stosunkach objętościowych 90:10, otrzymany roztwór przesącza się przez żel krzemionkowy i z przesącza odparowuje się rozpuszczalnik. Pozostałość krystalizuje się z propanolu-2 i otrzymuje się 2,5 części (31%) 3-[2-(4-(1H-indolilo-3)-1-piperydyno)etylo]-2,6-dwumetylo-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynonu-4 o temperaturze topnienia 224,9°C.

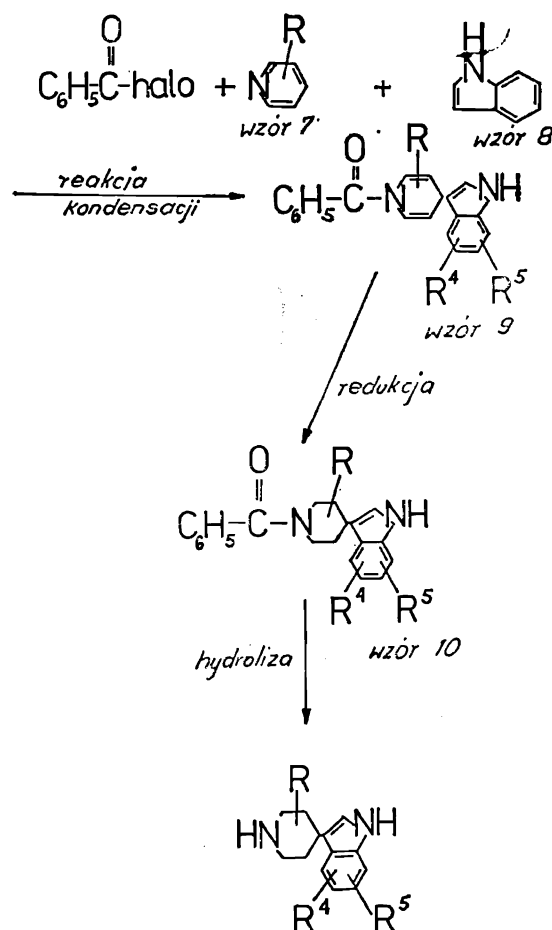
Przykład IV. Postępując sposobem podanym w przykładzie III i stosując równoważne ilości odpowiednich substancji wyjściowych otrzymuje się 3-[2-(4-(1H-indolilo-3)-1-piperydyno)etylo]-2-metylo-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynonu-4 o temperaturze topnienia 209,2°C.

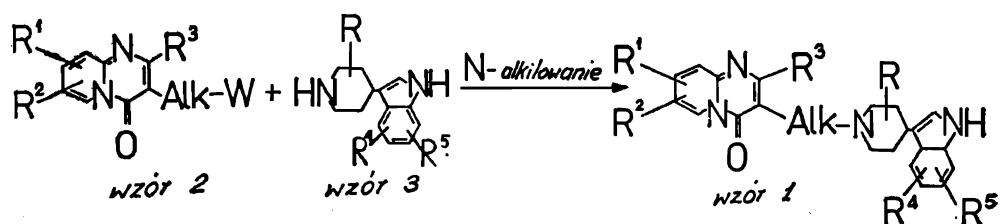
Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 4H-pirydo[1,2-a]pirymidynonu-4 o wzorze ogólnym 1, w którym R¹ i R² każdy niezależnie oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową lub atom chlorowca, R³ oznacza niższą grupę alkilową, Alk oznacza

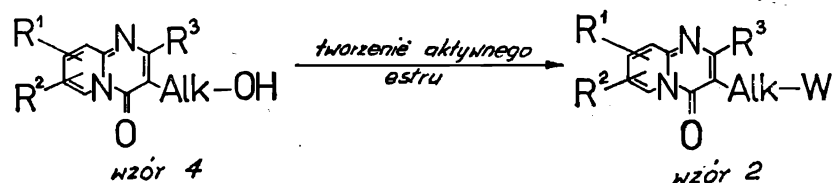
niższą grupę alkilenową, R oznacza atom wodoru, R⁴ oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową, niższą grupę alkoksyłową lub grupę hydroksylową, zaś R⁵ oznacza atom wodoru oraz ich dopuszczalnych farmaceutycznie kwasowych soli addycyjnych, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji związek o wzorze ogólnym 2, w którym R¹, R², R³ i Alk mają wyżej podane znaczenie a W oznacza aktywną grupę estrową, taką jak atom chlorow-

ca lub grupa sulfonyloksylowa, ze związkiem o wzorze 3, w którym R, R⁴ i R⁵ mają wyżej podane znaczenie, prowadzi się reakcję w obojętnym rozpuszczalniku organicznym z dodatkiem zasady, korzystnie w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej pod chłodnicą zwrotną i ewentualnie wytworzoną wolną zasadę przekształca się w farmaceutycznie dopuszczalne kwasowe sole addycyjne.

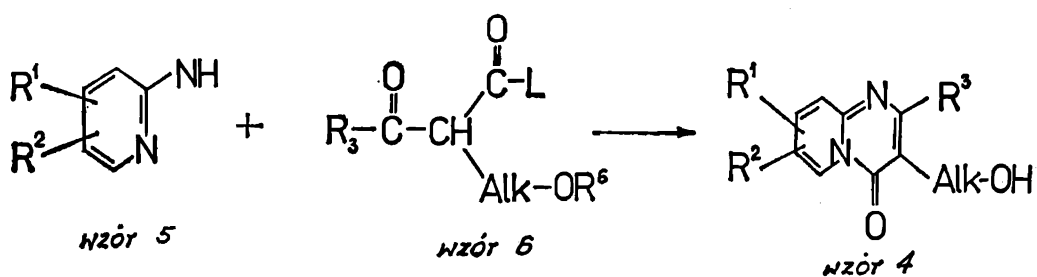




Schemat 1



Schemat 2



Schemat 3