



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 28.11.72 (P. 174 824)

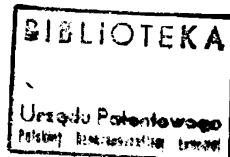
Pierwszeństwo 30.11.71 dla zastrz. 1-6
07.07.72 dla zastrz. 7
Stany Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 30.09.73

Opis patentowy opublikowano: 18.05.77

MKP C07d 29/38

Int. Cl.²
C07D 211/00



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Ciba — Geigy AG., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych podstawionych w położeniu-3 niższych alkenylenoamin

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych podstawionych w położeniu-3 niższych alkenylenoamin, o wzorze ogólnym 1, w którym Az oznacza monocykliczny rodnik aromatyczny, ewentualnie podstawiony niższą grupą alkilową, grupą hydroksylową, niższą grupą alkoksylową, niższą grupą alkanoiloksylową, chlorowcem, grupą trójfluorometylową, grupą aminową lub niższą grupą dwualkiloaminową, lub monocykliczny rodnik heterocykliczny o charakterze aromatycznym, ewentualnie podstawiony niższą grupą alkilową, grupą alkilenową o wzorze C_nH_{2n} łączący atom węgla z atomem azotu poprzez 2—4 atomy węgla, n oznacza liczbę 2—7, a R oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, oraz ich soli i acylowych pochodnych.

Aromatyczną grupą Ar jest zwłaszcza niepodstawiona grupa fenyłowa, lub grupa fenyłowa podstawiona jednym lub więcej niż jednym, korzystnie jednym lub dwoma, takimi samymi lub różnymi podstawnikami. Podstawnikami tymi są niższe grupy alkilowe, np. metylowa, etylowa, n- lub izopropylowa lub -butylowa, grupy hydroksylowe, niższa grupa alkoksylowa, jak metoksylowa, etoksylowa, n- lub izopropoksy- lub -butoksylowa, niższa grupa alkanoiloksylowa, np. acetoksylowa, propionyloksylowa lub piwaloiloksylowa lub chlorowiec, np. fluor lub brom: grupa trójfluorometylowa, grupa aminowa lub niższa grupa dwualkiloaminowa, jak dwumetylo- lub dwuetyloaminowa.

2

Określenie „niższa” oznacza wyżej lub dalej wymienione grupy lub związki o najwyżej 7, korzystnie 4 atomach węgla.

Heterocykliczną grupę o charakterze aromatycznym jest zwłaszcza niepodstawiona grupa tienylo- lub pirydylo- lub ta grupa podstawiona jedną lub kilkoma, korzystnie jedną lub dwoma niższymi grupami alkilowymi, np. wyżej wymienionymi.

Szczególnie korzystnymi grupami aromatycznymi lub heterocyklicznymi grupami o charakterze aromatycznym Ar są grupy: fenyłowa, niższa grupa (alkilo)_m-fenylo- (hydroksy)_m-fenylo- (alkoksy)_m-fenylo- (alkanoiloksy)_m-fenylo- (chlorowco)_m-fenylo- (trójfluorometylo)_m-fenylo- (amino)_m-fenylo- (dwualkiloamino)_m-fenylo- (alkilo- lub trójfluorometylo)_m-fenylo- (amino)_m-fenylo- (alkilo- lub trójfluorometylo)-chlorowcofenylo- tienylo- (alkilo- lub trójfluorometylo)-chlo-
rówcofenylo- pirydylo- lub niższa grupa alkilotienylo- lub pirydylo- lub niższa grupa alkilopirydylo- w których m oznacza 1 lub 2.

Niższa grupa alkilenowa C_nH_{2n} oznacza zwłaszcza grupę etylenową, 1,2- lub 1,3-propylenową, 2-metylo-1,3-propylenową, 1,2- 1,3-, 1,4- lub 2,3-butylene-
ną, a również np. 2-metylo(1,3- lub 1,4)-butylene-
ną, 1,2-, 1,3-, 1,4-, 2,3- lub 2,4-pentylenową, 1,2-, 1,3-, 1,4-, 2,3- lub 2,4-pentylenową lub -heksylenową. Korzystnymi grupami C_nH_{2n} są grupy o

wzorce ogólnym $(CH_2)_n$, w którym n oznacza liczbę -2-4.

Podstawnik R oznacza przede wszystkim atomy wodoru lub również niższe grupy alkilowe, takie jak wyżej wymienione.

Pochodne acylowe, jak pochodne o niższej grupie alkanoilowej, alkoksylkarbonylowej, karbamoilowej lub tiokarbamoilowej, zwłaszcza pochodne N - Ar -karbamoilowe lub N - Ar -tiokarbamoilowe lub pochodne acylowe pierwszo- lub drugorzędowych amin, w których acyl oznacza resztę acylową kwasu Ar -alkanowego lub monocyklicznego aromatycznego kwasu karboksylowego lub monocyklicznego heterocyklicznego kwasu karboksylowego o charakterze aromatycznym stanowią pochodne acetylowa, propionylowa, piwaloilowa: metoksy- lub etoksykarbonylowa; niższa pochodna Ar -alkanoilowa lub Ar -karbonylowa karbamoilowa, N -fenylokarbamoilowa lub N -fenylotiokarbamoilowa, fenyloacetylowa, benzoilowa lub nikotynoilowa. Sole addycyjne z kwasami stanowią zwłaszcza farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami związków aminowych i pirydynowych.

Nowe związki wykazują cenne właściwości farmakologiczne. Poza działaniem znieczulającym i przeciwbólowym, posiadają przede wszystkim działanie przeciwpalnicze. Działania te można stwierdzić na zwierzętach doświadczalnych, zwłaszcza na ssakach, np. myszach, szczurach lub świnkach morskich. Związki te można stosować doustnie, zwłaszcza doustnie lub pozajelitowo, np. podskórnie lub dożylnie, np. w postaci wodnych roztworów lub zawiesin. Stosowane dawki wynoszą od około 1 do 300 mg/kg/dzień, zwłaszcza od około 3 do 100 mg/kg/dzień, szczególnie od około 10—50 mg/kg/dzień.

Testy przeprowadza się metodami klasycznymi, przy czym dla wymienionych wyżej działań stosuje się odpowiednie sposoby badania, np. test kwas octowy — rozciąganie, przeprowadzany na myszach, test drożdże piwne — antypireza, test obrzęku łap u szczura, wywołanego karageniną lub pronazą, test adjuvans — arthritis (zapalenie stawów), test zoarniniaka spowodowanego u szczurów tamponem waty, test UV — rumień u świnek morskich.

Reprezentacyjnym związkiem o wzorze ogólnym 1 jest 3-benzoilo-1,4,5,6-czterowodoropirydyna, aktywna w dawkach doustnych nawet w ilościach 1—10 mg/kg/dzień w obniżaniu komórkowej (chronicznej) fazy stanu zapalnego, co wykazuje test adjuvans-arthritis lub test ziarniniaka. Przy stosowaniu dawek aż do 300 mg/kg/dzień przy czterokrotnym dziennym stosowaniu niedomagania żółdkowe u szczurów są nieznaczne.

W związku z tym związki otrzymywane sposobem według wynalazku mogą być stosowane jako środki przeciwpalnicze, np. w leczeniu zapalenia stawów i w stanach dermopatologicznych.

Szczególnie aktywnymi w wyżej wymienionych testach są związki o wzorze ogólnym 1, w którym Ar oznacza niepodstawioną grupę fenylową, tienylową, pirydylową, lub grupę fenylową podstawioną najwyżej dwoma podstawnikami takimi, jak niższa grupa alkilowa, hydroksylowa, niższa grupa alkoksylowa, niższa grupa alkanoiloksylowa, chlo-

rowiec, grupa trójfluorometylowa, aminowa lub niższa grupa alkiloaminowa lub grupę tienylową albo pirydylową podstawioną najwyżej dwoma grupami alkilowymi, w grupie alkilenowej C_nH_{2n} atom węgla oddzielony jest od atomu azotu 2—4 atomami węgla, n oznacza liczbę 2—7, a symbol R oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, i nadto pochodne o niższych grupach alkanoilowych, niższych grupach alkoksylkarbonylowych o niższych grupach Ar -alkanoilowych, Ar -karbonylowych, karbamoilowych, N - Ar -karbamoilowych lub N - Ar -tiokarbamoilowych, pierwszo- lub drugorzędowych amin lub farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami związków aminowych lub pirydynowych.

Szczególnie wyróżniającymi się związkami są związki o wzorze ogólnym 1, w którym Ar oznacza grupę fenylową, niższą grupę (alkilo) $_m$ -fenylową, (hydroksy) $_m$ -fenylową, niższą grupę (alkoksy) $_m$ -fenylową, niższą grupę (alkanoiloksy) $_m$ -fenylową, (chlorowco) $_m$ fenylową, (trójfluorometylo) $_m$ -fenylową (amino) $_m$ -fenylową, niższą grupę (dwualkiloamino) $_m$ -fenylową, niższą grupę alkilolub trójfluorometylo-chlorowcometylową, tienylową, niższą grupę alkilotienylową, pirydylową lub niższą grupę alkilopirydylową, m oznacza liczbę 1 lub 2, w grupie alkilenowej C_nH_{2n} atom węgla oddzielony jest od atomu azotu 2—4 atomami węgla, n oznacza liczbę 2—7, a symbol R oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, pochodne o niższej grupie 1-alkanoilowej, niższej grupie 1-alkoksylkarbonylowej, 1-fenylotiokarbamoilowej, oraz farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne związków aminowych lub pirydynowych.

Szczególnie wartościowymi związkami są związki o ogólnym wzorze 2, w którym R^o oznacza atom wodoru, grupę metylową, etylową, hydroksylową, metoksylową, acetoksylową, fluor, chlor, brom, grupę trójfluorometylową, aminową lub dwumetyloaminową, R' oznacza atom wodoru, grupę acetylową, propionylową, piwaloilową, metoksykarbonylową lub etoksykarbonylową, N -fenylokarbamoilową lub N -fenylotiokarbamoilową, m oznacza 1 lub 2, a n oznacza liczbę 2—4, lub terapeutycznie dopuszczalne sole addycyjne związków aminowych, lecz również i związki o wzorze ogólnym 2, w którym R^o oznacza atom wodoru, grupę metylową, hydroksylową, metoksylową, acetoksylową, fluor, chlor, grupę trójfluorometylową, aminową lub dwumetyloaminową, R' oznacza atom wodoru, grupę acetylową, propionylową, piwaloilową metoksy- lub etoksykarbonylową, m oznacza liczbę 1 a n oznacza liczbę 2—4 lub farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami związków aminowych.

Należy szczególnie podkreślić związki o wzorze ogólnym 2, w którym R^o oznacza atom wodoru, fluoru, lub chloru, zwłaszcza w położeniu meta lub para, R' oznacza atom wodoru, m oznacza liczbę 1, a n oznacza liczbę 3, i ich farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne.

Sposób wytwarzania nowych związków polega według wynalazku na tym, że kondensuje się związki o ogólnych wzorach 3 i 4, w których to wzorach symbol X oznacza atom wodoru lub atom metalu, a Y oznacza wolną lub funkcjonalnie przekształ-

coną grupę karboksylową i otrzymany związek ewentualnie przeprowadza się w jego sól lub w pochodną acylową i/lub otrzymaną sól ewentualnie przekształca się w wolny związek.

Kondensację w sposobie według wynalazku prowadzi się za pomocą wolnych kwasów lub reaktywnych funkcyjnych pochodnych, np. estrów lub halogenków, jak niższe estry alkilowe, lub chlorki kwasowe, w warunkach kwaśnych, zgodnie z reakcją Friedel-Craftsa, mianowicie w obecności mocnych kwasów Lewisa, jak kwasu polifosforowego, chlorku glinu lub chlorku cynku. Sposób ten można również prowadzić w warunkach zasadowych, gdy stosuje się wyżej wymienione związki metali, zwłaszcza metali alkalicznych, np. związki litu lub sodu i estry kwasów lub halogenki.

Otrzymane związki można znanymi sposobami przeprowadzić w inne związki o ogólnym wzorze 1. I tak otrzymane związki hydroksylowe, pierwszo- lub drugorzędowe aminy można poddawać reakcji z reaktywnymi, funkcyjnymi pochodnymi odpowiednich alkoholi lub kwasów, np. z halogenkami, siarczanami lub sulfonianami niższego alkilu lub z reaktywnymi pochodnymi kwasów, np. z ich halogenkami lub bezwodnikami, np. z bromkiem, jodkiem lub p-toluenosulfonianem metylu, etylu, n- lub izopropylu, chlorkiem lub bromkiem acetylu, propionylu, etoksykarbonylu, karbamoilu, feniloacetylu lub benzoilu, z bezwodnikiem kwasu octowego lub propionowego.

Wyżej podane reakcje prowadzi się w znany sposób, w obecności lub nieobecności rozcieńczalników, zwłaszcza obojętnych, wobec reagentów i rozpuszczających te reagenty, katalizatorów, środków kondensujących lub innych wyżej wspomnianych środków i/lub w obojętnej atmosferze, przy oziębianiu, w temperaturze pokojowej lub podwyższonej, pod normalnym lub podwyższonym ciśnieniem. Środki kondensujące stosuje się zwłaszcza w reakcjach z reaktywnymi estrami lub pochodnymi kwasów, dla wyeliminowania tworzących się kwasów. Środkami kondensującymi są związki zasadowe, np. węglany lub alkoholany metali alkalicznych lub metali ziem alkalicznych, organiczne zasady azotowe, zwłaszcza alifatyczne lub aromatyczne trzeciorzędowe aminy, jak trójalkilamina, o niższych alkilach lub pirydyna, np. trójetiloamina, pirydyna lub kolidyna.

W zależności od warunków w jakich prowadzi się proces, produkt końcowy otrzymuje się w postaci wolnej lub w postaci jego soli addycyjnej z kwasem. Otrzymaną sól można przeprowadzić w znany sposób, np. za pomocą alkaliów lub jonitów w wolny związek. Z drugiej strony otrzymane wolne zasady można przeprowadzić za pomocą organicznych lub nieorganicznych kwasów w sole.

Do wytwarzania soli addycyjnych stosuje się zwłaszcza kwasy tworzące terapeutycznie dopuszczalne sole. Takimi kwasami nieorganicznymi są następujące kwasy np. chlorowcowodorowe, jak kwas chloro- lub bromowodorowy, kwas siarkowy, fosforowy, azotowy lub nadchlorowy. Jako kwasy organiczne stosuje się np. kwasy karboksylowe lub sulfonowe, takie jak kwas mrówkowy, octowy, propionowy, bursztynowy, glikolowy, mlekowy, jabł-

kowy, winowy, cytrynowy, askorbinowy, maleinowy, hydroksymaleinowy lub gronowy, fenylacetowy, benzoesowy, p-aminobenzoesowy, antranilowy, p-hydroksybenzoesowy, salicylowy lub p-aminosalicylowy, embonowy, nikotynowy, metanosulfonowy, etanosulfonowy, hydroksyetanosulfonowy, etylenosulfonowy, chlorowcobenzenosulfonowy, toluenosulfonowy, naftalenosulfonowy lub sulfanilowy lub cykloheksylosulfaminowy, metionina, tryptofan, lizyna lub arginina.

Te lub inne sole nowych związków, np. pikrynia, mogą służyć do oczyszczania otrzymanych wolnych związków, które przeprowadza się w dół, oddziela od zanieczyszczeń i z powrotem uwalnia z soli związek.

Wskutek ścisłej zależności nowych związków w postaci wolnej i w postaci soli addycyjnych dalej pod związkami wolnymi należy rozumieć również ich sole addycyjne z kwasami.

Wynalazek obejmuje również takie postacie wykonania sposobu, w których jako substrat stosuje się związek otrzymany w dowolnym etapie sposobu jako produkt pośredni i przeprowadza się brakujące etapy sposobu, w których substancje wyjściowe wytwarza się w warunkach reakcji lub w których składniki reakcji wprowadza się w postaci soli.

W sposobie według wynalazku stosuje się zwłaszcza takie substancje wyjściowe, które prowadzą do wytworzenia szczególnie wartościowych związków.

Związki wyjściowe są znane lub w przypadku, gdy są nowe, to można wytwarzać je znanymi sposobami, zilustrowanymi w przykładach. I tak np. kwasowe halogenki stosowane w sposobie według wynalazku można otrzymać z kwasów znanymi metodami. Wyjściowe estry wytwarza się z odpowiednich związków aromatycznych, np. sposobem opisanym przez Wenkerta i innych w J. Org. Chem. 33, 747 (1968).

Związki wyjściowe i produkty końcowe mieszaniny izomerów można rozdzielać w znany sposób, np. przez frakcjonowaną destylację, krystalizację i/lub chromatografię na poszczególne izomery. Produkty racemiczne rozdziela się na optyczne antypody, np. przez rozdzielanie ich diastereoizomerycznych pochodnych, np. przez frakcjonowaną krystalizację d- lub l-winianów, maleinianów, migdalanów lub kamforosulfonianów lub pochodnych 1-acylowych.

Odpowiednie do celów farmakologicznych związki stosuje się w postaci preparatów, zawierających substancję czynną w mieszaninie z nieorganicznymi lub organicznymi, stałymi lub ciekłymi, farmaceutycznie dopuszczalnymi nośnikami, odpowiednimi do stosowania dojelitowo, pozajelitowo lub zewnętrznie. Szczególnie stosuje się tabletki lub kapsułki żelatynowe, zawierające substancję czynną z rozcieńczalnikami, np. z laktozą, ekstrozą, sacharozą, mannitolem, sorbitolem, celulozą i/lub glicyną i środkami nadającymi poślizg, np. krzemionką, talkiem, kwasem stearynowym lub jego solami, jak stearynian magnezu lub wapnia i/lub z glikolem polietylenowym. Tabletki zawierają ponadto środki wiążące, np. krzemian magnezu, skrobię, np. kukurydzianą, pszenną, ryżową lub skrobię

z korzenia strzałki żelatynę, tragakanę, metylocelulozę, sól sodową, karboksymetylocelulozę i/lub poliwinylpirolidon i ewentualnie środki kruszące, np. skrobię, agar kwas alginowy lub jego sole, np. alginian sodowy, enzymy środków wiążących i/lub mieszaniny musujące lub środki adsorpcyjne, barwniki, substancje smakowe i słodzące.

Preparaty iniekcyjne stanowią zwłaszcza izotoniczne roztwory lub zawiesiny. Czopki lub maści, stanowią zawiesiny tłuszczowe i emulsje. Preparaty farmakologiczne mogą być sterylizowane i/lub zawierają środki pomocnicze, np. środki konserwujące, stabilizujące, zwilżające i/lub emulgatory, środki ułatwiające rozpuszczalność, sole do regulowania ciśnienia osmotycznego i/lub środki. Farmaceutyczne preparaty mogą zawierać inne wartościowe farmakologicznie substancje. Preparaty wytwarza się w znany sposób, za pomocą konwencjonalnych mieszalników, granulatorów i drażetek. Preparaty zawierają od około 0,1% do około 75%, zwłaszcza od około 1% do około 50% substancji czynnej.

Podane niżej przykłady objaśniają bliżej sposób według wynalazku. Temperaturę w przykładach podano w stopniach Celsjusza.

Przykład I. Roztwór 14,1 g 1,4,5,6-czterowodoronikotynianu metylowego (wytworzonego według J. Org. Chem. 31, 2487 (1966)) w 100 ml eteru etylowego w atmosferze azotu mieszając w temperaturze -78°C powoli zadaje się mieszaninę 100 ml 2,2 n fenylolitu w układzie benzen-eter etylowy (7:3) i 50 ml eteru etylowego. Mieszaninę reakcyjną następnie słabo zakwasza się 10% kwasem solnym i miesza w ciągu 1 godziny w temperaturze 25°C . Mieszaninę rozcieńcza się wodą, warstwę organiczną oddziela się, suszy, odparowuje, a pozostałość przekrystalizowuje się z octanu etylowego. Otrzymuje się 3-benzoilo-1,4,5,6-czterowodoropirydynę o temperaturze topnienia $140-143^{\circ}\text{C}$.

Przykład II. Niżej podane związki wytwarza się sposobami opisanymi poprzednio, wychodząc z równoważnikowych ilości odpowiednich produktów wyjściowych: 3-/2,3-dwumetylobenzoilo/-1,4,5,6-czterowodoropirydynę, o temperaturze topnienia $176,5-178,5^{\circ}\text{C}$, po przekrystalizowaniu z acetonu: 3-/3,4-dwumetylobenzoilo/-1,4,5,6-czterowodoropirydynę, o temperaturze topnienia (z acetonu); 3-/3-etylobenzoilo/-1,4,5,6-czterowodoropirydynę, o temperaturze topnienia $108-110^{\circ}\text{C}$ (z acetonu); 3-/2-hydroksybenzoilo/-1,4,5,6-czterowodoropirydynę, o temperaturze topnienia $150-152^{\circ}$ (z eteru dwuetylowego); 3-/2-metoksybenzoilo/-1,4,5,6-czterowodoropirydynę, o temperaturze topnienia $175-178^{\circ}$ (z acetonu); 3-/3,4-dwumetoksybenzoilo/-1,4,5,6-czterowodoropirydynę, o temperaturze topnienia $156-158^{\circ}$ (z acetonu); 3-/3-fluorbenzoilo/-1,4,5,6-czterowodoropirydynę, o temperaturze topnienia $129-131^{\circ}$ (z acetonu); 3-/4-fluorbenzoilo/-1,4,5,6-czterowodoropirydynę, o temperaturze topnienia $156-158^{\circ}$ (z acetonu); 3-/3-chlorobenzoilo/-1,4,5,6-czterowodoropirydynę, o temperaturze topnienia $129,5-131,5^{\circ}$ (z acetonu); 3-/2,6-dwuchlorobenzoilo/-1,4,5,6-czterowodoropirydynę, o temperaturze topnienia $232-234^{\circ}$ (z acetonu); 3-/4-trójfluorometylobenzoilo/-1,4,5,6-czterowodoropirydynę, o temperaturze top-

nienia $184-186^{\circ}$ (z acetonu); 3-/3,5-dwu-trójfluorometylobenzoilo/-1,4,5,6-czterowodoropirydynę, o temperaturze topnienia $150-152^{\circ}$ (z eteru etylowego); 3-/4-dwumetyloaminobenzoilo/-1,4,5,6-czterowodoropirydynę, o temperaturze topnienia $201-203^{\circ}$ (z acetonu); 3-/3-chloro-4-metylobenzoilo/-1,4,5,6-czterowodorolirynę, o temperaturze topnienia $157-159^{\circ}$ (z acetonu); 3-/2-chloro-5-trójfluorometylobenzoilo/-1,4,5,6-czterowodoropirydynę o temperaturze topnienia $172-174^{\circ}$ (z acetonu); 1-fenylkarbamoiło-3-benzoilo-1,4,5,6-czterowodoropirydynę o temperaturze topnienia $164-166^{\circ}$ (z octanu etylu); 1-fenyltiokarbamoilo-3-benzoilo-1,4,5,6-czterowodoropirydynę o temperaturze topnienia $163,5-165,5^{\circ}$ (z acetonu); 3-benzoilo-1,4,5,6-czterowodoropirydynę o temperaturze topnienia $140-142,5^{\circ}$ (z acetonu); 3-/4-chlorobenzoilo/-1,4,5,6-czterowodoropirydynę o temperaturze topnienia $172-174^{\circ}$ (z acetonu); 3-/4-metylobenzoilo/-1,4,5,6-czterowodoropirydynę o temperaturze topnienia $138-141^{\circ}$ (z acetonu); 3-/2-metylobenzoilo/-1,4,5,6-czterowodoropirydynę o temperaturze topnienia $155-157^{\circ}$; 3-/3-metylobenzoilo/-1,4,5,6-czterowodoropirydynę o temperaturze topnienia $141-143^{\circ}$; 3-/2,5-dwumetylobenzoilo/-1,4,5,6-czterowodoropirydynę o temperaturze topnienia $192-194^{\circ}$; 3-/3-trójfluorometylobenzoilo/-1,4,5,6-czterowodoropirydynę o temperaturze topnienia $130-132^{\circ}$; 3-/4-metoksybenzoilo/-1,4,5,6-czterowodoropirydynę o temperaturze topnienia $135-137^{\circ}$; 3-/2-chlorobenzoilo/1,4,5,6-czterowodoropirydynę o temperaturze topnienia $186-188^{\circ}$; 3-/4-bromobenzoilo/-1,4,5,6-czterowodoropirydynę o temperaturze topnienia $181-185^{\circ}$ (z octanu etylowego a także z acetonu); 3-nikotynoilo-1,4,5,6-czterowodoropirydynę o temperaturze topnienia $141-143^{\circ}$ (z acetonu); 2-metylo-3-benzoilo-1,4,5,6-czterowodoropirydynę o temperaturze topnienia $135-138^{\circ}$ (z acetonu); 2-metylo-3-benzoilo-4,5-dwuwodoropiról i 2-metylo-3-benzoilo-4,5,6,7-czterowodoroozepinę, które wykazują w widmie masowym prawidłowy jon cząsteczkowy oraz 3-benzoilo-5-metylo-1,4,5,6-czterowodoropirydynę o temperaturze topnienia $128-129^{\circ}$ (z octanu etylowego).

Przykład III. Mieszaninę 9,4 g 3-benzoilo-1,4,5,6-czterowodoropirydyny, 6,2 g bezwodnika kwasu octowego i 20 ml pirydyny miesza się 3 dni w temperaturze pokojowej. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszcza się w benzenie, ponownie odparowuje i pozostałość rozciera z 25 ml eteru. Mieszaninę sący się i przekrystalizowuje z eteru etylowego. Otrzymuje się 1-acetylo-3-benzoilo-1,4,5,6-czterowodoropirydynę, topniejącą w temperaturze $88-89,5^{\circ}$.

Przykład IV. Mieszaninę 9,4 g 3-benzoilo-1,4,5,6-czterowodoropirydyny 50 ml benzenu i 6,07 g trójetyloaminy zadaje się kroplami roztworem 5,4 g estru etylowego kwasu chloromrówkowego w 50 ml benzenu podczas mieszania w temperaturze $10-15^{\circ}$. Mieszaninę reakcyjną miesza się przez noc w temperaturze pokojowej, zadaje 1 g trójetyloaminy i 1 g estru etylowego kwasu chloromrówkowego i przez noc ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę oziębia się, zadaje 50 ml wody i ekstrahuje 100 ml octanu etylu. Ekstrakt przemycza się

50 ml normalnego kwasu chlorowodorowego, suszy sączy i oparowuje. Pozostałość destyluje się i zbiera frakcję wrzącą w temperaturze 151—150°/0,1 mm Hg. Otrzymuje się 1-etoksy-karbonylo-3-benzoilo-1,4,5,6-czterowodoropirydynę.

Przykład V. 1 g 3-benzoilo-1,4,5,6-czterowodoropirydyny rozpuszcza się w minimalnej ilości mieszaniny eteru etylowego i octanu etylu i roztwór zakwasza nasyconym eterowym roztworem chlorowodoru. Otrzymany osad odsącza się i suszy. Otrzymuje się chlorowoderek 3-benzoilo-1,4,5,6-czterowodoropirydyny, topniejący w temperaturze 165—167° (rozkład).

Przykład VI. Roztwór 20 mg 3-nikotynoilo-1,4,5,6-czterowodoropirydyny w 0,5 ml bezwodnego etanolu zadaje się 2 ml nasyconego eterowego roztworu chlorowodoru. Po roztarciu o wewnętrzne ścianki naczynia utworzony osad odsącza się i suszy. Otrzymuje się dwuchlorowoderek 3-nikotynoilo-1,4,5,6-czterowodoropirydyny, topniejący w temperaturze 205—207° (z rozkładem).

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych podstawionych w położeniu-3 niższych alkenylenoamin o ogólnym wzorze 1, w którym Ar oznacza monocykliczny rodnik aromatyczny ewentualnie podstawiony niższą grupą alkilową, grupą hydroksylową, niższą grupą alkoksylową, niższą grupą alkanoiloksylową, chlorowcem, grupą trójfluorometylową, grupą aminową lub niższą grupą dwualkiloaminową, lub monocykliczny rodnik heterocykliczny o charakterze aromatycznym ewentualnie podstawiony niższą

grupą alkilową, grupa alkilenowa C_nH_{2n} łączy atom węgla z atomem azotu poprzez 2—4 atomy węgla, n oznacza liczbę 2—7, a R oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, oraz ich soli i acylo-
 5 wch pochodnych, **znamienny tym**, że kondensuje się związki o ogólnych wzorach 3 i 4, w których X oznacza atom wodoru lub atom metalu, a Y oznacza wolną lub funkcyjnie przekształconą grupę karboksylową i otrzymany związek ewentualnie
 10 przeprowadza się w jego sól lub w pochodną acylo-
 wą, i/lub otrzymaną sól ewentualnie przekształca się w wolny związek.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako reaktywną, funkcyjną pochodną kwasową stosuje się ester lub halogenek.

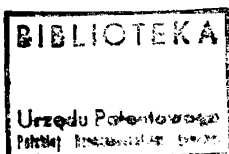
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się substrat o wzorze 3, w którym X ozna-
 15 cza atom metalu alkalicznego.

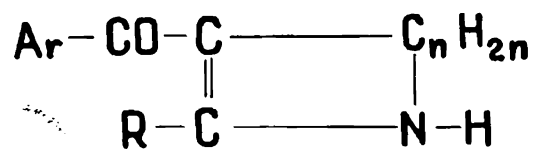
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że
 20 otrzymany związek hydroksylowy, lub otrzymaną pierwszo- lub drugorzędową aminę poddaje się reakcji z reaktywną funkcyjną pochodną odpowied-
 niego alkoholu lub kwasu.

5. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że
 25 jako reaktywne funkcyjne pochodne alkoholu stosuje się niższe halogenki, siarczany lub sulfoniany alkilu.

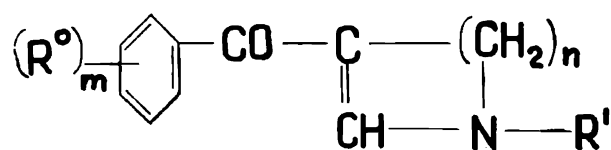
6. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że
 30 jako reaktywne, funkcyjne pochodne kwasu stosuje się halogenki lub bezwodniki kwasowe.

7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że
 35 otrzymany związek zawierający pierwszorzędowe lub drugorzędowe grupy aminowe acyluje się do pochodnej N-Ar-karbamoilowej lub N-Ar-tiokarbamoilowej.

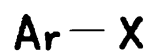




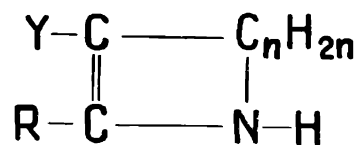
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4

