

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

69088

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 10.I.1969 (P 131 143)

Pierwszeństwo: 11.I.1968 Szwajcaria

Opublikowano: 31.XII.1973

Kl. 12p,1/01

MKP C07d 29/24

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Właściciel patentu: Ciba-Geigy A.G. Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych piperydyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych piperydyny o cennych właściwościach farmakologicznych.

Stwierdzono nadspodziewanie, że pochodne piperydyny o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza alifatyczny rodnik węglowodorowy o najwyżej 10 atomach węgla, grupę cynamylową, niższą ewentualnie podstawioną w pierścieniu benzenowym chlorowcem do liczby atomowej 35 lub niższymi grupami alkilowymi lub grupami alkoksyłowymi grupę fenyloalkilową o najwyżej 12 atomach węgla, w której grupa fenyłowa może z niższą grupą alkilową być związana zamiast bezpośrednio również przez tlen, przez grupę karbonylową, hydroksymetylenową, iminową, alkanoiloksymetylenową, alkiloiminową, alkenyloiminową lub alkaniloiminową, R_2 oznacza grupę alilową, grupę propynyłową albo grupę alkilową o 2—4 atomach węgla, a R_3 oznacza grupę alkilową o 2—4 atomach węgla, oraz ich sole addycyjne z kwasami nieorganicznymi i organicznymi posiadają cenne właściwości farmakologiczne, zwłaszcza o działaniu przeciwbólowym jak również przeciwkaszlowym, a także częściowo działają uspokajająco na centralny układ nerwowy z dobrym wskaźnikiem leczniczym.

Działanie przeciwbólowe związków o wzorze ogólnym 1 i ich soli, na przykład fumaranów 1-[1-(3-fenylopropylo) - 4-allilo-4-piperydylo]-1-butanonu, 1-[1-(3-hydroksy-3-fenylopropylo)-4-allilo-4-

2

-piperydylo]-1-butanonu, 1-[1-(3-fenoksypropylo)-4-allilo-4-piperydylo]-1-butanonu, 1-[1-(3-hydroksy-3-fenylopropylo)-4-propylo-4-piperydylo]-1-butanonu, 1-[1-(3-hydroksy-3-fenylopropylo)-4-(2-propynylo)-4-piperydylo]-1-butanonu, 1-[1-(3-fenylopropylo)-4-propylo-4-piperydylo]-1-butanonu, 1-[1-(2-benzoiloetylo)-4-(2-propynylo)-4-piperydylo]-1-butanonu, 1-[1-(3-propionoksy-3-fenylopropylo)-4-(2-propynylo)-4-piperydylo]-1-butanonu, 1-[1-(2-anilinoetylo)-4-(2-propynylo)-4-piperydylo]-1-butanonu, 1-[1-(2-anilinoetylo)-4-allilo-4-piperydylo]-1-butanonu 1-[1-(2-anilinoetylo)-4-propylo-4-piperydylo]-1-butanonu, 1-[1-(3-fenylopropylo)-4-allilo-4-piperydylo]-1-propanonu, 1-[1-(3-fenylopropylo)-4-allilo-4-piperydylo]-1-pentanonu, 1-[1-(2-fenyloetylo)-4-(2-propynylo)-4-piperydylo]-1-butanonu, 1-[1-(2-fenylopropylo)-4-allilo-4-piperydylo]-1-butanonu, 1-[1-(2-(N-fenylopropionoamido)-etylo)-4-(2-propynylo)-4-piperydylo]-butanonu, 1-[1-cynamylo-4-(2-propynylo)-4-piperydylo]-1-butanonu, 1-[1-cynamylo-4-allilo-4-piperydylo]-1-butanonu, 1-[1-cynamylo-4-propylo-4-piperydylo]-1-butanonu i 1-[1-[2-(N-aliloanilino)-etylo]-4-(2-propynylo)-4-piperydylo]-1-butanonu daje się wykazać przez ich pomiar u myszy, którym podano te związki dootrzewnowo lub doustnie w przypadku przedłużającego się czasu trwania reakcji wywołanego podrażnieniem ogona przez promieniowanie cieplne według próby podanej przez H. Friebela i Cl. Reichle'a, Arch. exp. Path. und Pharmacol. 226, 551 (1955).

Na podstawie wyników doświadczalnych stwierdzono, że związki o wzorze ogólnym 1, w którym R_3 jest grupą n-propylową oraz ich sole są silnie działającymi środkami przeciwbólowymi; związki o wzorze 1, w którym R_3 jest inną grupą, taką jak grupa etylowa i grupa n-butyłowa wykazują łagodne do średniego działanie przeciwbólowe.

Działanie przeciwkaszlowe wyżej wymienionych i dalszych związków o wzorze ogólnym 1, takich jak na przykład 1-[1-[2(N-fenylacetamido)-etylo]-4-allilo-4-piperydylo]-1-butanon, 1-(1-metylo-4-allilo-4-piperydylo)-1-butanon, 1-(1-n-oktylo-4-allilo-4-piperydylo)-1-butanon, 1-[1-(p-bromobenzilo)-4-allilo-4-piperydylo]-1-butanon stwierdza się na przykład przez podawanie dożylnie kotom według metody R. Domenjoza, Arch. exp. Path. und Pharmacol. 215, 19—24 (1952).

Dalszą metodą wykrywania działania przeciwkaszlowego jest oznaczanie kaszlu odruchowego wywołanego działaniem dwutlenku siarki u świń morskich, którym podaje się podskórnie albo doustnie substancje kontrolne o hamującym działaniu. W próbie wstępnej doborowe zwierzęta doświadczalne samce świń morskich umieszcza się w komorze z „plexiglas” i poddaje działaniu przepływającej mieszaniny SO_2CO_2 — powietrze o stałym stosunku przepływu 20 ml : 1,5 litra : 10,5 litra na minutę do chwili wystąpienia kaszlu lub maksymalnie w ciągu 120 sekund. Oceną wystąpienia kaszlu jest badanie. Świnki morskie reagujące kaszlem (około 2/3 wszystkich zwierząt) dzieli się na grupy po 6 zwierząt. Takie grupy zwierząt doświadczalnych po 24 godzinach po próbie wstępnej otrzymują w różnych odpowiednich dawkach substancje kontrolne podawane im podskórnie lub doustnie w celu ustalenia dawki skutecznej ED_{50} w mg/kg.

Wystawienie zwierząt na działanie gazu drażniącego podobnie jak w próbie wstępnej, następuje po 30 i po 90 minutach po podaniu im substancji kontrolnych. Oceną wystąpienia kaszlu jest ponownie badanie. Z procentowych liczb zwierząt nie reagujących więcej na SO_2 przy różnych dawkach ustala się dawki skuteczne = ED_{50} hamujące wystąpienie kaszlu u 50% zwierząt przez interpolację graficzną za pomocą siatki prawdopodobieństwa Schleichera i Schulla 298 $1/2$.

Nowe pochodne piperydyny o wzorze ogólnym 1 i ich farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami nadają się jako substancje biologicznie czynne do celów farmaceutycznych do złagodzenia i usuwania wszelkiego pochodzenia bóli, jak również kaszlu odruchowego. Preparaty takie podaje się doustnie, doodbytniczo lub pozajelitowo.

Związki o wzorze ogólnym 1, których R_2 jest rodnikiem 2-propynyłowym wykazują zwłaszcza dobry stosunek resorpcji, dlatego też są odpowiednimi do stosowania doustnego.

W związkach o wzorze ogólnym 1 i im przynależnych, dalej poniżej zwanych substancjami wyjściowymi R_1 oznacza na przykład grupy alkilowe, jak grupa metylowa, etylowa, n-propylowa, izopropylowa, n-butyłowa, izobutyłowa, II-rzęd. butylowa, n-pentylowa, izopentylowa, n-heksylowa, n-heptyłowa, n-oktyłowa, n-nonyłowa lub n-decylo-

wa; grupy alkenylowe, jak grupa alilowa, krotylowa, 1-metyloalilowa lub 2-metyloalilowa; grupę benzylową, p-fluorobenzylową, o-, m- albo p-chloro-, p-bromo-, 3,4-dwuchloro-, p-metylo-, p-izopropyl-, p-metoksy-, p-etoksy, p-izopropoksy-, 3,4-dwumetoksy-, 3,4,5-trójmetoksybenzylową, nie podstawioną w pierścieniu benzenowym grupę 2-fenyl-etylową, 3-fenylpropylową, 2-fenylpropylową, 4-fenylbutylową, 2-fenoksyetylową, 3-fenoksypropylową, 4-fenoksybutylową, fenacylową, 2-benzoilo-etylową, 3-benzoilopropylową, 2-hydrokso-2-fenyl-etylową, 2-metoksy-2-fenyl-etylową, 2-etoksy-2-fenyl-etylową, 3-hydrokso-3-fenylpropylową, 3-metoksy-3-fenylpropylową, 3-etoksy-3-fenylpropylową, 4-hydrokso-4-fenylbutylową, 4-metoksy-4-fenylbutylową, 4-etoksy-4-fenylbutylową, 2-acetoksy-2-fenyl-etylową, 2-propionoksy-2-fenyl-etylową, 3-acetoksy-3-fenylpropylową, 3-propionoksy-3-fenylpropylową albo 4-acetoksy-4-fenylbutylową albo podstawione grupy w pierścieniu benzenowym, analogicznie jak wyżej wymienione grupy benzylowe: grupę metylową, etylową, n-propylową, które w ich położeniu są podstawione grupą anilidynową, o-toluidynową, m-toluidynową, p-toluidynową, 3,4-ksylidynową, 2,6-ksylidynową, u-etyloanilidynową, m-fluoroanilidynową, p-fluoroanilidynową, o-chloroanilidynową, m-chloroanilidynową, p-chloroanilidynową, p-bromoanilidynową, o-anizydynową, m-anizydynową, p-anizydynową, o-fenetydynową, m-fenetydynową, p-fenetydynową, N-metyloanilidynową, N-etyloanilidynową, N-n-propyloanilidynową, N-alliloanilidynową, N-fenylacetamidową, (N-o-toliloacetamidową), (N-m-toliloacetamidową), (N-p-toliloacetamidową), (N-3,4-ksyliloacetamidową), (N-2,6-ksyliloacetamidową), (N-mezytyloacetamidową), (N-p-etylofenylacetamidową), (N-m-fluorofenylacetamidową), (N-o-chlorofenylacetamidową), (N-m-chlorofenylacetamidową), N-3,4-dwuchlorofenylacetamidową, (N-p-bromofenylacetamidową), (N-m-metoksyfenylacetamidową), (N-p-metoksyfenylacetamidową), (N-p-etoksyfenylacetamidową) albo grupę (N-p-propoksyfenylacetamidową).

Aby wytworzyć nowe pochodne piperydyny o wzorze ogólnym 1 i ich sole addycyjne z kwasami podaje się reakcji związków o wzorze ogólnym 2, w którym R_2 i R_3 mają znaczenie podane przy wzorze 1 ze zdolnym do reakcji estrem związku o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 ma znaczenie podane przy wzorze 1 i o ile jest to pożądane otrzymamy związek o wzorze ogólnym 1 przeprowadza się w sól addycyjną z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi. Reakcję prowadzi się w temperaturze pokojowej lub umiarkowanie podwyższonej temperaturze w odpowiednim rozpuszczalniku organicznym, jak na przykład etanol, aceton, keton etylowy lub dwumetyloformamid. W razie potrzeby reakcję przyspiesza się przez dodanie środka wiążącego kwasy, jak na przykład węglan potasowy i/ albo katalizatora, jak na przykład jodek potasowy. Jako zdolne do reakcji estry związków o wzorze ogólnym 3 nadają się zwłaszcza estry chlorowców kwasu, jak bromki, chlorki i jodki, dalej estry kwasu sulfonowego aromatyczne, na przykład ester kwasu p-toluenosulfonowego. Substancje wyjściowe

o wzorze ogólnym 2 są nowymi związkami, których wytwarzanie podano dalej poniżej.

Według odmiany sposobu, związki o wzorze ogólnym 1 z wyjątkiem związków zawierających grupę alkaniloalksyloową jako R_1 , oraz ich sole addycyjne z kwasami otrzymuje się jeżeli związek o wzorze ogólnym 4, w którym R_1' ma znaczenie podane dla R_1 przy wzorze 1 z wyjątkiem grup zawierających grupę karbonylową lub alkaniloalksyloową i w przypadku gdy X jest grupą $-COCl$, również z wyjątkiem grup, które zawierają grupę iminową, hydroksyloową, alkaniloalksymetylenową albo alkaniloiminoiminoową, X oznacza grupę $-CN$, $-COCl$ albo niższą grupę alkoksycarbonylową, a R_2 ma znaczenie podane przy wzorze 1, poddaje się reakcji ze związkiem magnezoorganicznym o wzorze ogólnym 5, w którym Hal oznacza chlor, brom albo jod, a R_3 ma znaczenie podane przy wzorze 1, lub, w przypadku gdy X oznacza $-COCl$ także z odpowiednim związkiem cynko- lub kadmoorganicznym, po czym z bezpośredniego produktu reakcji uwalnia się związek o wzorze ogólnym 1 i o ile jest to pożądane przeprowadza go w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym lub organicznym.

Reakcje prowadzi się w zwykłych warunkach reakcji Grignarda w temperaturze pokojowej albo w umiarkowanie podwyższonych temperaturach, jednak reakcje chlorków kwasowych ze związkami magnezoorganicznymi prowadzi się w znacznie niższych temperaturach około -70 do -30° . Jako środowisko reakcji stosuje się zwykle używane do wytwarzania związków magnezoorganicznych rozpuszczalniki organiczne zawierające tlen eterowy, jak eter etylowy, eter butylowy albo czterowodorofuran, sam lub w mieszaninie z obojętnymi rozpuszczalnikami organicznymi, jak benzen lub toluen. Ewentualnie temperaturę reakcji w fazie końcowej reakcji podwyższa się przez oddestylowanie eteru z mieszaniny reakcyjnej razem z wyżej wrzącym obojętnym rozpuszczalnikiem organicznym.

Rozkład bezpośredniego produktu reakcji następuje zwykłym sposobem, na przykład za pomocą wody i rozcieńczonego kwasu solnego. O ile jest to pożądane można przy tym rozszczepić znajdujące się w położeniu R_1' ugrupowanie ketalowe przez stopniowe podwyższenie temperatury i uwolnić odpowiednią grupę karbonylową. W przypadku gdy R_1' zawiera grupę iminową albo hydroksyloową, to znaczy zdolny do reakcji atom wodoru, zamiast co najmniej równomolowej ilości wprowadza się do związku o wzorze ogólnym 2 co najmniej podwójną ilość związku metaloorganicznego.

Wytwarzanie substancji wyjściowych o wzorze ogólnym 4 wyjaśniono dalej poniżej.

Według innej odmiany sposobu wytwarza się związki o wzorze ogólnym 1 i ich sole addycyjne z kwasami, jeżeli działa się kwasem na związek o wzorze ogólnym 6, w którym R_1'' oznacza grupę odpowiadającą definicji podanej dla R_1 z wyjątkiem grup zawierających grupę iminową lub hydroksyloową, R_2 ma znaczenie podane przy wzorze 1, R_3' oznacza grupę metylową, etylową lub propylową, Y oznacza niższą grupę alkilową, a Z oznacza grupę $-COOY$ lub grupy cyjanową, i z otrzymanej soli addycyjnej z kwasem związku o wzo-

rze ogólnym 1 o ile jest to pożądane uwalnia się związek o wzorze 1 i związek ten lub uprzednio otrzymaną sól przeprowadza się w inną sól addycyjną z kwasem nieorganicznym lub organicznym. Na przykład na związek o wzorze ogólnym 6 działa się stężonymi kwasami mineralnymi, takimi jak na przykład stężony kwas solny lub stężony kwas bromowodorowy lub kwas siarkowy w temperaturze $60-150^\circ C$, przy czym potrzebną temperaturę reakcji i czas jej trwania ustala się łatwo na podstawie wywiązywania się dwutlenku węgla.

Substancje wyjściowe o wzorze ogólnym 6 wytwarza się przez reakcję na przykład halogenku kwasowego o wzorze ogólnym 7, w którym Hal oznacza chlor lub brom, R_1'' oznacza grupę odpowiadającą definicji podanej dla R_1 z wyjątkiem grup zawierających grupę iminową lub grupę hydroksyloową, a R_2 ma znaczenie podane przy wzorze 1, ze związkiem metalu alkalicznego lub ze związkiem alkoksymagnezowym dwuestru kwasu malonowego albo estru kwasu cyjanooctowego o wzorze ogólnym 8, w którym Y , Z i R_3' mają znaczenie podane przy wzorze 6, przy czym jako rozpuszczalnik stosuje się na przykład eter, etanol, metanol lub benzen.

Substancje wyjściowe o wzorze ogólnym 2 i 4 stosowane w poprzednich odmianach sposobu, jak również halogenki kwasowe o wzorze ogólnym 7, z których otrzymuje się substancje wyjściowe o ogólnym wzorze 6 wytwarza się na przykład następująco:

Przez reakcję izonipekotamidu ze zdolnym do reakcji estrem dobranym odpowiednio do definicji dla R_1' związku o wzorze ogólnym 3, analogicznie do wyżej wymienionej odmiany sposobu wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1 i następne odszczepienie wody, na przykład przez ogrzewanie do wrzenia z chlorkiem tionylu w benzenie lub w chloroformie albo przez ogrzewanie z pięciotlenkiem fosforu, przy czym otrzymuje się izonipekotonitryle podstawione w położeniu 1 grupą R_1' .

Analogicznie otrzymuje się odpowiednio podstawione niższe estry alkilowe kwasu izonipekotynowego przez reakcję niższych estrów alkilowych kwasu izonipekotynowego ze zdolnymi do reakcji estrami dobranych odpowiednio do definicji dla R_1'' związków o wzorze ogólnym 3; dalszy sposób wytwarzania polega na przeprowadzaniu w związki czwartorzędowe niższych estrów alkilowych kwasu izonikotynowego ze zdolnymi do reakcji estrami dobranych odpowiednio do definicji dla R_1'' związków o wzorze ogólnym 2 i następnym katalitycznym uwodornianiu na przykład w obecności katalizatorów tlenu rodowoglinowego.

Podstawione w położeniu 1 nitryle względnie estry kwasu izonipekotynowego przeprowadza się w ich pochodne metalu alkalicznego i te ostatnie poddaje reakcji z halogenkami allilu lub z halogenkami 2-propynyli, na przykład z bromkami lub jodkami na nitryle względnie estry o wzorze ogólnym 4. Jako środowisko reakcji w tej kondensacji nadaje się na przykład mieszanina bezwodnego eteru etylowego lub czterowodorofuranu i 1,2-dwume-

toksytanu (eter dwumetylowy glikolu etylenowego).

Stosowane związki metalu alkalicznego podstawionych w położeniu 1 izonipekotonitryli względnie estrów alkilowych kwasu izonipekotynowego wytwarza się in situ z innych odpowiednich związków metalu alkalicznego. Jako taki związek nadaje się zwłaszcza trójfenyłometylolit, który wytwarza się korzystnie również in situ z innego związku organicznego litu, jak fenylolit, jeżeli dodaje się na przykład do wytworzonego znanym sposobem znajdującego się w eterze etylowym fenylolitu roztwór trójfenyłometanu w 1,2-dwumetoksytanie. Ponieważ trójfenyłometylolit daje roztwory intensywnie zabarwione, można łatwo śledzić jego powstawanie, jak również zużycie przez następne dodanie podstawionego w położeniu 1 izonipekotonitrylu względnie podstawionych w położeniu 1 estrów kwasu izonipekotynowego. Zamiast trójfenyłometylolu stosuje się na przykład także trójfenyłometylosód lub trójfenyłometylopotas.

Wyżej wspomniane operacje są najczęściej słabo egzotermiczne i dają się przeprowadzać w temperaturze pokojowej albo w słabo podwyższonej temperaturze, jednak zależnie od substancji wyjściowych i ich ilości w razie potrzeby mieszaninę reakcyjną także ochładza się.

Wchodzące również do wzoru ogólnego 4 podstawione w położeniu 1 chlorki 4-allilo- względnie 4-(2-propynylo)-izonipekotynoilu otrzymuje się z odpowiednich estrów znanym sposobem, na przykład przez hydrolizę i reakcję powstałych kwasów względnie ich chlorowodoroków z chlorkiem oksalilu. Analogicznie otrzymuje się dalsze halogenki kwasowe objęte ogólnym wzorem 7.

Substancje wyjściowe o wzorze ogólnym 2 otrzymuje się przez reakcję na przykład najpierw niższych estrów alkilowych kwasu izonipekotynowego lub izonipekotamidu z chloromrówczanem benzylu zamiast reakcji ze zdolnymi do reakcji estrami związków o wzorze ogólnym 3, po czym otrzymane estry kwasu 1-benzylloksykarbonyloizonipekotynowego względnie po następnym odszczepieniu wody z amidu otrzymany 1-karbobenzylloksyizonipekotonitryl przeprowadza analogicznie jak w wyżej podanym szeregu reakcji, w ich pochodne metalu alkalicznego i te ostatnie kondensuje z halogenkami allilu lub z halogenkami 4-(2-propynylo).

Otrzymane estry kwasu 4-allilu ewentualnie 4-(2-propynylo)-1-benzylloksykarbonyloizonipekotynowego ewentualnie -izonipekotonitryle poddaje się albo bezpośrednio reakcji ze związkami magnezooorganicznymi o wzorze ogólnym 5, analogicznie jak w wyżej wymienionej drugiej odmianie sposobu wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1 i odszczepia się w produkcie reakcji grupę 1-karbobenzylloksylową działaniem bromowodoru w kwasie octowym lodowatym, albo odszczepia się najpierw grupę karbobenzylloksylową w podobny sposób i stosuje się wtedy przy następnej reakcji Grignarda podwójnie molową ilość związku magnezooorganicznego o wzorze ogólnym 5.

Również otrzymuje się substancje wyjściowe o wzorze ogólnym 2, jeżeli według podanych odmian sposobu otrzymany związek o wzorze ogólnym 1,

w którym R_1 oznacza grupę metylową lub benzylową, poddaje się reakcji z chloromrówczanem benzylu i otrzymany związek 1-benzylloksykarbonylowy rozszczepia się na przykład znowu poprzednio podanym sposobem za pomocą bromowodoru w lodowatym kwasie octowym.

Dalej, według następnej odmiany sposobu związki o wzorze ogólnym 1, w którym R_2 oznacza grupę allilową, i ich sole addycyjne z kwasami nieorganicznymi i organicznymi wytwarza się, jeżeli związek o wzorze ogólnym 9, w którym R_1 i R_3 mają znaczenie podane przy wzorze 1, podda się działaniu wodoru do chwili pobrania równomolowej jego ilości w obecności odpowiedniego katalizatora częściowego uwodorniania wiązania potrójnego. Jako katalizator stosuje się, na przykład pallad na CaCO_3 , częściowo dezaktywowany octanem ołowiu, w etanolu jako rozpuszczalniku i dezaktywowany dalej in situ przez dodanie chinoliny [Lindlar — Katalysator, Helv. Chim. Acta 35, 450 (1952)]. O ile jest to pożądane otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym lub organicznym.

O ile jest to pożądane otrzymane sposobem według wynalazku pochodne piperydyny o wzorze ogólnym 1 przeprowadza się w ich sole addycyjne z kwasami nieorganicznymi i organicznymi. Na przykład do roztworu pochodnej piperydyny o wzorze ogólnym 1 w rozpuszczalniku organicznym, jak eter etylowy, metanol lub etanol dodaje się pożądany kwas jako składnik soli lub jego roztwór i oddziela wytrąconą sól bezpośrednio lub po dodaniu drugiej cieczy organicznej, jak na przykład eter etylowy do metanolu.

Do stosowania jako substancje biologicznie czynne w celach leczniczych można zamiast wolnych zasad wprowadzić farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami, to znaczy sole z takimi kwasami, których aniony w stosowanych dawkach nie wykazują żadnego działania, albo tylko własne pożądane działanie farmakologiczne. Dalej korzystnym jest, jeżeli stosowane jako substancje biologicznie czynne sole krystalizują dobrze i nie są higroskopijne albo tylko w małym stopniu. Do wytwarzania soli z pochodnymi piperydyny o wzorze ogólnym 1 stosuje się na przykład kwas solny, kwas bromowodorowy, kwas siarkowy, kwas fosforowy, kwas metanosulfonowy, kwas etanosulfonowy, kwas β -hydroksyetasanosulfonowy, kwas octowy, kwas jabłkowy, kwas winowy, kwas cytrynowy, kwas mlekowy, kwas bursztynowy, kwas fumarowy, kwas maleinowy, kwas benzoesowy, kwas salicylowy, kwas fenylooctowy, kwas migdałowy, kwas embonowy, kwas 1,5-naftalenodwusulfonowy lub kwas cykloheksyloaminosulfonowy.

Nowe pochodne piperydyny o wzorze ogólnym 1 i ich sole podaje się doustnie, doodbytniczo lub pozajelitowo. Dzielne dawki wolnych zasad lub farmakologicznie dopuszczalnych soli tychże wahają się od 0,1 do 10 mg/kg dla organizmów stałocieplnych. Odpowiednie postacie znormalizowanej dawki, jak drażetki, kapsułki, tabletki, czopki lub ampułki zawierają korzystnie 1—100 mg pochodnej piperydyny o wzorze ogólnym 1 lub jej farmakologicznie dopuszczalnej soli.

Postacie dawki jednostkowej do podawania doustnego zawierają jako substancję biologicznie czynną korzystnie 1—90% pochodnej piperydyny o wzorze ogólnym 1, albo jej farmakologicznie dopuszczalnej soli. Do wytwarzania tabletek albo rdzeni drażetek łączy się substancję biologicznie czynną, na przykład ze stałymi sproszkowanymi nośnikami, jak laktoza, sacharoza, sorbit, mannit; ze skrobiami, jak skrobia ziemniaczana, skrobia kukurydziana lub amylopektyna, dalej ze sproszkowanym blaszencem albo sproszkowaną pulpą cytrusową; z pochodnymi celulozy lub z żelatyną, ewentualnie z dodatkami takich środków, jak stearynian magnezowy lub stearynian wapniowy albo poliglikole etylenowe. Rdzenie drażetek powleka się na przykład stężonymi roztworami cukru, które na przykład zawierają jeszcze gumę arabską, talk i/lub dwutlenek tytanu lub też lakierem rozpuszczonym w łatwo lotnym rozpuszczalniku organicznym, albo w mieszaninie rozpuszczalników. Do tych powłok można dodawać barwniki, na przykład do znakowania różnych dawek substancji biologicznie czynnej.

Jako dalsze postacie dawki jednostkowej do podawania doustnego nadają się kapsułki do zamykania z żelatyny oraz miękkie zamknięte kapsułki z żelatyny i ze zmiękczacza, jak gliceryna. Kapsułki do zamykania zawierają substancję biologicznie czynną korzystnie jako granulaty w mieszaninie ze środkami takimi, jak talk albo stearynian magnezowy i ewentualnie ze stabilizatorami, jak piroslarczyn sodowy albo kwas askorbinowy. W miękkich kapsułkach substancja biologicznie czynna korzystnie jest rozpuszczona lub zawieszona w odpowiednich cieczach, jak ciekłe poliglikole etylenowe, przy czym również dodaje się stabilizatory.

Również wchodzi pod uwagę do leczenia kaszlu, na przykład także tabletki do ssania oraz nie dawkowane jednostkowo postacie preparatów do stosowania doustnego, jak na przykład przygotowywane ze zwykłymi substancjami pomocniczymi syropy od kaszlu i krople od kaszlu.

Jako postacie dawki jednostkowej do stosowania doodbytniczego wchodzi w rachubę na przykład czopki, które składają się z połączenia pochodnej piperydyny o wzorze ogólnym 1 lub jej odpowiedniej soli z obojętną podstawą tłuszczową, albo także żelatynowe kapsułki, które zawierają kombinację substancji biologicznie czynnej z poliglikolami etylenowymi.

Ampułki do podawania pozajelitowego, zwłaszcza domięśniowego, dalej także dożylnego zawierają korzystnie rozpuszczalną w wodzie sól pochodnej piperydyny o wzorze ogólnym 1 jako substancję biologicznie czynną w stężeniu korzystnie 0,5—5%, ewentualnie razem ze środkami stabilizującymi i substancjami buforowymi w wodnym roztworze.

Przytoczone przepisy dotyczą postaci preparatów farmaceutycznych.

a) Miesza się 5 g substancji biologicznie czynnej, na przykład fumaranu 1-[1-(3-fenilo-3-hydroksypropylo)-4-(2-propynylo)-4-piperydylo]-1-butanonu, 30 g laktozy oraz 5 g silnie zdyspergowanego kwasu krzemowego, mieszaninę zwilża roztworem

składającym się z 5 g żelatyny i 7,5 g gliceryny w destylowanej wodzie i granuluje na sicie. Granulat suszy się, przesiewa i miesza starannie z 3,5 g skrobi ziemniaczanej, 3,5 g talku oraz 0,5 g stearynianu magnezowego. Mieszaninę prasuje się na 1000 tabletek po 60 mg wagi każda i o zawartości 5 mg substancji biologicznie czynnej.

b) 5 g substancji biologicznie czynnej, na przykład fumaranu 1-[1-(3-fenilo-propylo)-4-(2-propynylo)-4-piperydylo]-1-butanonu, 15 g laktozy i 20 g skrobi miesza się i mieszaninę zwilża roztworem składającym się z 5 g żelatyny oraz 7,5 g gliceryny w destylowanej wodzie i granuluje na sicie. Granulat suszy się, przesiewa i miesza starannie z 3,5 g talku oraz 0,5 g stearynianu magnezowego. Mieszaninę prasuje się na 1000 rdzeni drażetek. Następnie powleka się je stężonym syropem składającym się z 26,66 g krystalicznej sacharozy, 17,5 g talku, 1 g szelaku, 3,75 g gumy arabskiej, 1 g silnie zdyspergowanego kwasu krzemowego i 0,090 g barwnika i suszy. Otrzymane drażetki ważą po 110 mg każda i zawierają po 5 mg substancji biologicznie czynnej każda.

c) Ażeby otrzymać 1000 kapsułek o zawartości 10 mg substancji biologicznie czynnej każda miesza się 10 g chlorowodoru 1-[1-(2-feniloetylo)-4-(2-propynylo)-4-piperydylo]-1-propanonu z 263 g laktozy, zwilża mieszaninę równomiernie wodnym roztworem z 2 g żelatyny i granuluje na odpowiednim sicie (na przykład sito III według Ph. Helv. V). Granulat miesza się z 10 g wysuszonej skrobi kukurydzianej oraz 15 g talku i napełnia 1000 twardych kapsułek żelatynowych wielkości 1.

d) Masę do czopków przygotowuje się z 2,0 g fumaranu 1-[1-(3-fenilo-propylo)-4-allilo-4-piperydylo]-1-pentanonu oraz 168,0 g stałego tłuszczu i odlewa 100 czopków o zawartości 20 mg substancji biologicznie czynnej każdy.

e) 500 mg fumaranu 1-[1-(3-fenilo-3-hydroksypropylo)-4-allilo-4-piperydylo]-1-butanonu oraz 2,2 g gliceryny rozpuszcza się w destylowanej wodzie do 100 ml i roztworem tym napełnia 100 ampułek po 1 ml o zawartości 5 mg substancji biologicznie czynnej.

Przytoczone przykłady objaśniają sposób według wynalazku, nie ograniczając jednak jego zakresu. Temperatury wyrażone są w stopniach Celsjusza.

Przykład I. W kolbie z czterema szybkami o pojemności 250 ml wytwarza się zwykłym sposobem z 2,21 g magnezu i 10,82 g bromku propyłu w 35 ml bezwodnego eteru roztwór związku Grignarda. Następnie wkrapla się 4,14 g estru etylowego kwasu 4-alliloizonipekotynowego w 25 ml bezwodnego eteru, dodaje 45 ml bezwodnego toluenu, eter oddestylowuje i mieszaninę reakcyjną ogrzewa do wrzenia w ciągu 15 godzin pod chłodnicą zwrotną. Z kolei mieszaninę rozkłada się wodą i 2 n kwasem solnym. Fazę organiczną po dodaniu estru oddziela się, wytrząsa ze stężonym amoniakiem i solanką, suszy i odparowuje.

Pozostałość 1,3 g surowego 1-(4-allilo-4-piperydylo)-1-butanonu ogrzewa się do wrzenia natychmiast z 1,3 g bromku 2-feniloetylu, 2 g węglanu sodowego i małą ilością jodku sodowego w 18 ml acetonu w ciągu 12 godzin pod chłodnicą zwrotną.

Następnie mieszaninę reakcyjną odsącza się na nuczycy, osad na nuczycy przemywa acetonem, przesącz odparowuje a pozostałość rozтворя w chlorku metylenu. Roztwór ten filtruje się, odparowuje a pozostałość destyluje. Otrzymany 1-[1-(2-feniloetylo)-4-allilo-4-piperydylo]-1-butanon wrze w temperaturze 130—140°/0,02 tor. Rozpuszczony w eterze i po dodaniu 95% teoretycznej ilości kwasu fumarowego wytwarza się fumaran. Analogicznym sposobem wytwarza się: chlorowodorek 1-[1-(2-benzoiloetylo)-4-allilo-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 133—135°, chlorowodorek 1-[1-(4-metylobenzilo)-4-allilo-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 13—175°, chlorowodorek 1-[1-(3-fenoksypropylo)-4-allilo-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 180—182°, chlorowodorek 1-[1-(2-fenilopropylo)-4-allilo-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 201—203°, chlorowodorek 1-(1,4-dwuallilo-4-piperydylo)-1-butanonu o temperaturze topnienia 140—142°, chlorowodorek 1-[1-(2-metylobenzilo)-4-allilo-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 173—175°, fumaran 1-[1-[2-(N-feniloacetoamido)-etylo]-4-allilo-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 143—145°, chlorowodorek 1-[1-(3-hydroksy-3-fenilopropylo)-4-allilo-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 131—133°, fumaran 1-[1-(4-metoksy-2-feniloetylo)-4-allilo-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 132—133°, fumaran 1-[1-[2-(N-alliloanilino)-etylo]-4-allilo-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 135—137°, fumaran 1-[1-(4-fluorobenzoiloetylo)-4-allilo-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 150—152°, chlorowodorek 1-[1-(2-feniloetylo)-4-(2-propynylo)-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze wrzenia 210—212°, fumaran 1-[1-(2-anilinoetylo)-4-(2-propynylo)-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 151—152°, fumaran 1-[1-[2-(N-fenilopropionoamido)-etylo]-4-(2-propynylo)-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 123—125°, fumaran 1-[1-(2-benzoiloetylo)-4-(2-propynylo)-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 157—158°, fumaran 1-[1-cynamylo-4-(2-propynylo)-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 177°, fumaran 1-[1-(3-hydroksy-3-fenilopropylo)-4-(2-propynylo)-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 150—151°, fumaran 1-[1-(2-fenoksyetylo)-4-(2-propynylo)-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 163—164°, fumaran 1-[1-(3-propionoksy-3-fenilopropylo)-4-(2-propynylo)-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 162°, fumaran 1-[1-(3-p-fluorobenzoilopropylo)-4-(2-propynylo)-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 146—148°, fumaran 1-[1-[2-(N-alliloanilino)-etylo]-4-(2-propynylo)-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 156—158°, fumaran 1-[1-(3-p-metoksyfenilopropylo)-4-(2-propynylo)-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 156°, fumaran 1-[1-(2-feniloetylo)-4-propylo-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 176°, fumaran 1-[1-(3-fenilopropylo)-4-propylo-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 172—173°, fumaran 1-[1-(2-anilinoetylo)-4-propylo-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 146—148°, fumaran 1-(1-cyna-

mylo-4-propylo-4-piperydylo)-1-butanonu o temperaturze topnienia 178—179°, fumaran 1-[1-(2-fenoksyetylo)-4-propylo-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 159—160°, fumaran 1-[1-(3-hydroksy-3-fenilopropylo)-4-propylo-4-piperydylo]-1-butanonu.

Stosowany w powyższym przykładzie ester etylowy kwasu 4-alliloizonipekotynowego wytwarza się następująco:

W kolbie z czterema szybkami o pojemności 750 ml dodaje się w atmosferze azotu do 22,8 g bromobenzenu w 180 ml eteru mieszając 2,03 g pokrajanego na małe kawałki drutu litowego, przy czym eter zaczyna wrzeć. Po ustaniu reakcji mieszaninę ogrzewa się jeszcze do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2½ godzin. Do otrzymanego roztworu fenylolitu dodaje się na raz 35,4 g trójfenylometanu w 150 ml bezwodnego 1,2-dwumetoksyetanu, przy czym roztwór wskutek utworzenia się trójfenylometanolitu zabarwia się na ciemnoczerwono i wrze lekko. Po 20 minutach mieszania w temperaturze pokojowej dodaje się 42,3 g estru etylowego kwasu 1-benzyloksykarbonyloizonipekotynowego (wytworzonego przez reakcję estru etylowego kwasu izonipekotynowego w obecności 1n roztworu wodorowęglanu sodowego) w 50 ml bezwodnego eteru w temperaturze 28°. Pod wpływem lekko podwyższonej temperatury ciemnoczerwone zabarwienie roztworu znika. Roztwór ten miesza się w ciągu 10 minut w temperaturze pokojowej a następnie dodaje 18,0 g bromku allilu w 40 ml bezwodnego eteru na raz. Mieszaninę miesza się w ciągu 2½ godzin w temperaturze pokojowej, przy czym zabarwia się na żółtawo i bromek litowy wytrąca się. Następnie mieszaninę reakcyjną rozkłada się wodą i odparowuje prawie do sucha w wyparce obrotowej. Pozostałość rozтворя się w 50 ml eteru i otrzymany roztwór eterowy ekstrahuje trzykrotnie 2n kwasem solnym. Z kolei roztwór eterowy suszy się i odparowuje, a pozostałość pozostawia w spokoju na noc, przy czym trójfenylometan krystalizuje. Całą mieszaninę zawiesza się w zimnym metanolu, trójfenylometan odsącza na nuczycy i przesącz odparowuje. Pozostałość destyluje się pod wysoką próżnią, przy czym ester etylowy kwasu 1-benzyloksykarbonylo-4-alliloizonipekotynowego przechodzi w temperaturze 170—192°/0,07 tor.

8,0 g estru etylowego kwasu 1-benzyloksykarbonylo-4-alliloizonipekotynowego miesza się z 40 ml nasyconego roztworu bromowodoru w lodowatym kwasie octowym i 9 ml bezwodnego eteru w kolbie kulistej o pojemności 100 ml za pomocą mieszadła magnetycznego w ciągu 2 godzin. Silne początkowo wywiązywanie się dwutlenku węgla ustaje stopniowo. Następnie roztwór odparowuje się w wyparce obrotowej a pozostałość rozтворя w 6n kwasie solnym. Roztwór ten przemywa się eterem po czym dobrze ochładzając alkalizuje stężonym roztworem amoniaku i ekstrahuje chloroformem. Chloroformowy roztwór suszy się, odparowuje, a pozostały ester etylowy kwasu 4-alliloizonipekotynowego możliwie szybko poddaje dalszej reakcji.

Przykład II. 1,3 g surowego 1-(4-allilo-4-piperydylo)-1-butanonu (patrz przykład I) ogrzewa się do wrzenia z 1,4 g bromku 3-fenilopropylo, 2 g

węglanu sodowego 50 mg jodku sodowego w 20 ml acetonu w ciągu 6 godzin pod chłodnicą zwrotną. Z kolei mieszaninę reakcyjną odsącza się na nuczyci i osad na nuczyci przemywa gorącym acetonem. Przesącz odparowuje się pod próżnią, pozostałość 5 rozpuszcza w chlorku metylenu, roztwór suszy, odparowuje i pozostałość destyluje w rurze kulowej. 1-[1-(3-fenylopropylo)-4-allilo-4-piperydylo]-1-butanon wrze w łaźni powietrznej w temperaturze 160—180°/0,01 tor. Jego bromowoderek wytworzony 10 zwykłym sposobem ma temperaturę topnienia 169—170° (porównaj także przykład III).

Przykład III. W kolbie z czterema szyjkami o pojemności 300 ml umieszcza się 3,23 g wiórek magnezowych w 20 ml bezwodnego eteru. Potem 15 dodaje się 2 ml nierozcieńczonego bromku propylu i reakcja rozpoczyna się przez dodanie jodu. W toku reakcji wkrapla się 14,35 g bromku propylu w 25 ml bezwodnego eteru tak, aby eter wrzał. Pod koniec reakcji całość miesza się dalej w ciągu 20 10 minut, po czym wkrapla 16,2 g 1-(3-fenylopropylo)-4-alliloizonipekotonitrylu w 45 ml bezwodnego eteru. Reakcja przy tym jest słabo egzotermiczna. Z kolei mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Ochładzając lodem mieszaninę tę rozkłada się wodą i 2n kwasem solnym i fazę eterową oddziela się. Roztwór eterowy suszy się i odparowuje a pozostałość destyluje. Otrzymany 1-[1-(3-fenylopropylo)-4-allilo-4-piperydylo]-1-butanon wrze w temperaturze 137—145°/0,03 tor. Jego bromowoderek 25 otrzymany zwykłym sposobem przy użyciu eterowego roztworu bromowodoru posiada temperaturę topnienia 169—170°.

Nitryl stosowany jako substancja wyjściowa wytwarza się następująco:

W kolbie z czterema szyjkami o pojemności 200 ml dodaje się w atmosferze azotu do 4,5 g bromobenzenu w 60 ml bezwodnego eteru mieszając 0,40 g drutu litowego w małych pokrajanych kawałkach, przy czym eter zaczyna wrzeć. Po ustaniu reakcji mieszaninę ogrzewa się jeszcze do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2½ godzin. Do otrzymanego roztworu fenylolitu dodaje się 6,35 g 45 trójfenylometanu w 25 ml bezwodnego 1,2-dwumetoksyetanu na raz, przy czym roztwór wskutek utworzenia się trójfenylometylolitu zabarwia się ciemnoczerwono i wrze lekko. Po 20 minutach mieszania w temperaturze pokojowej dodaje się 5,8 g 1-(3-fenylopropylo)-izonipekotonitrylu (wytworzonego przez reakcję izonipekotamidu z bromkiem 3-fenylopropylu w obecności węglanu sodowego i jodku sodowego we wrzącym acetonie i ogrzewanie do wrzenia 1-(3-fenylopropylo)-izonipekotamidu z chlorkiem tionylu w chloroformie) w 5 ml bezwodnego eteru w temperaturze 28°. Pod wpływem 50 lekkiego podwyższenia temperatury ciemnoczerwony roztwór odbarwia się. Roztwór ten miesza się w ciągu 10 minut w temperaturze pokojowej i następnie dodaje 3,4 g bromku allilu w 20 ml bezwodnego eteru na raz. Mieszaninę miesza się w ciągu 2½ godzin w temperaturze pokojowej, przy czym zabarwia się ona na żółtawo i bromek litowy wytrąca się. Następnie mieszaninę reakcyjną rozkłada się 20 ml wody i odparowuje w wypar-

ce obrotowej. Do pozostałości dodaje się eter i otrzymany roztwór ekstrahuje czterokrotnie rozcieńczonym kwasem solnym. Kwaśne wyciągi alkaliczkuje się i wyczerpująco ekstrahuje chloroformem, wyciągi chloroformowe suszy i odparowuje. Pozostałość 5 rozpuszcza się w eterze, eterowy roztwór suszy i odparowuje a pozostałość destyluje. 1-(3-fenylopropylo)-4-alliloizonipekotonitryl wrze w temperaturze 140—150°/0,01 tor (łaźnia powietrzna). Jego chlorowoderek otrzymany przy użyciu chlorowodoru w eterze topnieje po przekrystalizowaniu z acetonu/metanolu w temperaturze 219—220°.

W analogiczny sposób wytwarza się: chlorowoderek 1-[1-(4-metylobenzylo)-4-allilo-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 173—175°, chlorowoderek 1-[1-(3-fenoksy-propylo)-4-allilo-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 180—182°, chlorowoderek 1-[1-(2-fenylopropylo)-4-allilo-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 201—203°, chlorowoderek 1-(1,4-dwuallilo-4-piperydylo)-1-butanonu o temperaturze topnienia 140—142°, chlorowoderek 1-[1-(2-metylobenzylo)-4-allilo-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 173—175°, chlorowoderek 1-[1-(3-hydroksy-3-fenylopropylo)-4-allilo-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 131—135°, fumaran 1-[1-(4-metoksy-2-feniloetylo)-4-allilo-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 132—133°, fumaran 1-[1-(2-(N-alliloanilino)-etylo)-4-allilo-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 135—137°, chlorowoderek 1-[1-(2-feniloetylo)-4-(2-propynylo)-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 210—212°, fumaran 1-[1-(2-anilinoetylo)-4-(2-propynylo)-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 151—152°, fumaran 1-[cynamylo-4-(2-propynylo)-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 177°, fumaran 1-[1-(3-hydroksy-3-fenylopropylo)-4-(2-propynylo)-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 150—151°, fumaran 1-[1-(2-fenoksyetylo)-4-(2-propynylo)-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 163—164°, fumaran 1-[1-(2-(N-alliloanilino)-etylo)-4-(2-propynylo)-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 156—158°, fumaran 1-[1-(3-p-metoksyfenylopropylo)-4-(2-propynylo)-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 156°, fumaran 1-[1-(2-feniloetylo)-4-propylo-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 176°, fumaran 1-[1-(3-fenylopropylo)-4-propylo-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 172—173°, fumaran 1-[1-(2-anilinoetylo)-4-propylo-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 146—148°, fumaran 1-[1-cynamylo-4-propylo-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 178—179°, fumaran 1-[1-(2-fenoksyetylo)-4-propylo-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 159—160°, fumaran 1-[1-(3-hydroksy-3-fenylopropylo)-4-propylo-4-piperydylo]-1-butanonu.

Przykład IV. W kolbie z czterema szyjkami o pojemności 100 ml wytwarza się zwykłym sposobem z 1,46 g magnezu i 6,55 g bromku etylu w 30 ml bezwodnego eteru roztwór związku Grignarda. Potem dodaje się 6 g estru etylowego kwasu 1-(3-fenylopropylo)-4-alliloizonipekotynowego w 18 55 ml bezwodnego eteru. Reakcja jest słabo egzoterm-

miczna. Z kolei dodaje się 50 ml bezwodnego toluenu i eter oddestylowuje się. Całość ogrzewa się do wrzenia w ciągu 12 godzin pod chłodnicą zwrotną po czym ochładzając lodem rozkłada za pomocą wody i 2 n kwasu solnego. Fazę organiczną oddziela się ewentualnie po dodaniu eteru, wytrząsa ze stężonym amoniakiem i solanką, suszy, odparowuje i destyluje. 1-[1-(3-fenylopropylo)-4-allilo-4-piperydylo]-1-propanon wrze w łaźni powietrznej przy temperaturze 160—180°/0,02 tor. Wytworzony zwykłym sposobem jego fumaran ma temperaturę topnienia 150—152°.

Potrzebny jako substancja wyjściowa ester otrzymuje się następująco:

20 g izonikotynianu etylu ogrzewa się do wrzenia z 75,5 g bromku 3-fenylopropylo w 100 ml etanolu w ciągu 5 godzin pod chłodnicą zwrotną. Potem etanol odparowuje się pod próżnią, pozostałość rozpuszcza w wodzie i wodny roztwór ekstrahuje trzykrotnie eterem. W czasie odparowywania wodnego roztworu pod próżnią i w końcu pod wysoką próżnią pozostaje ester etylowy bromku 4-karboksy-1-(3-fenylopropylo)-pirydyniowego.

24,1 g powyższej czwartorzędowej soli uwodornia się w obecności katalizatora tlenku sodowoglinowego (5% Rh) w 200 ml etanolu w temperaturze pokojowej pod ciśnieniem 3—4 atm. Następnie katalizator odsącza się i przesącz odparowuje. Pozostałość zalewa się chloroformem i alkalizuje stężonym ługiem sodowym. Chloroform oddziela się a fazę wodną ekstrahuje wyczerpująco chloroformem. Połączony roztwór chloroformowy przemycza się nasycionym roztworem chlorku sodowego, suszy i odparowuje a pozostałość destyluje pod wysoką próżnią. Ester etylowy kwasu 1-(3-fenylopropylo)-izonipekotynowego wrze w temperaturze 130—132°/0,08 tor.

W kolbie z czterema szyjkami o pojemności 350 ml w atmosferze azotu dodaje się do 11,0 g bromobenzenu w 100 ml bezwodnego eteru mieszając 0,98 g w małych pokrajanych kawałkach przemitych eterem naftowym drutu litowego, przy czym eter zaczyna wrzeć. Po ustaniu reakcji mieszaninę ogrzewa się do wrzenia jeszcze w ciągu 2½ godzin pod chłodnicą zwrotną. Do otrzymanego roztworu fenylolitu dodaje się 17,1 g trójfenylometanu w 80 ml bezwodnego 1,2-dwumetoksyetanu na raz, przy czym roztwór wskutek utworzenia się trójfenylometylolitu barwi się ciemnoczerwono i wrze lekko. Po 20 minutach mieszania w temperaturze pokojowej dodaje się 18,3 g estru etylowego kwasu 1-(3-fenylopropylo)-izonipekotynowego w 20 ml bezwodnego eteru w temperaturze 28°. Pod wpływem lekkiego podwyższenia temperatury ciemnoczerwony roztwór odbarwia się. Roztwór ten miesza się w ciągu 10 minut w temperaturze pokojowej i następnie dodaje 8,45 g bromku allilu w 20 ml bezwodnego eteru na raz. Mieszaninę miesza się 2½ godzin w temperaturze pokojowej, przy czym zabarwia się ona żółtawo i bromek litowy wytrąca się. Następnie mieszaninę reakcyjną rozkłada się 10 ml wody i odparowuje w wyparce obrotowej. Do pozostałości dodaje się eter i otrzymany roztwór eterowy ekstrahuje czterokrotnie rozcieńczonym kwasem solnym. Kwaśne wyciągi alkalizuje się i

ekstrahuje wyczerpująco chloroformem, wyciągi chloroformowe suszy i odparowuje. Pozostałość roztwarza się w eterze, roztwór eterowy suszy i odparowuje a pozostałość destyluje. Ester etylowy kwasu 1-(3-fenylopropylo)-4-allilo-izonipekotynowego wrze w temperaturze 178°/0,01 tor. Fumaran topnieje w temperaturze 138° (z izopropanolu).

Przykład V. 23,7 g estru etylowego kwasu 1-(3-fenylopropylo)-4-alliloizonipekotynowego (wytworzonego według przykładu IV) ogrzewa się do wrzenia ze 100 ml 20% ługu potasowego i 160 ml bezwodnego etanolu w ciągu 15 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie roztwór zobojętnia się stężonym kwasem solnym i odparowuje w wyparce obrotowej. Suchą pozostałość surowego chlorowodoru kwasu 1-(3-fenylopropylo)-4-alliloizonipekotynowego rozpuszcza się w 200 ml chlorku metylenu i wkrapla mieszaninę 120 ml chlorku oksalilu w 80 ml chlorku metylenu. Z kolei mieszaninę reakcyjną odparowuje się pod próżnią w temperaturze 30° do sucha i chlorek kwasowy rozpuszcza w 150 ml bezwodnego benzenu. Roztwór ten wkrapla się w temperaturze 30° do roztworu związku kadmowego Grignarda wytworzonego zwykłym sposobem z 7,32 g magnezu, 37 g bromku propylo i 33 g chlorku kadmowego w 240 ml bezwodnego eteru i 150 ml bezwodnego benzenu. Mieszanina reakcyjna ogrzewa się przy tym. Po skończonym wkraplaniu całość ogrzewa się jeszcze w ciągu 30 minut pod chłodnicą zwrotną. Potem ochładzając lodem mieszaninę rozkłada się z wodą i 2 n kwasem solnym. Fazę organiczną oddziela się, wytrząsa ze stężonym wodnym roztworem amoniaku i nasycionym roztworem chlorku sodowego, suszy i odparowuje. Pozostałość destyluje się pod wysoką próżnią przy czym 1-[1-(3-fenylopropylo)-4-allilo-4-piperydylo]-1-butanon przechodzi w temperaturze 137—145°/0,03 tor. Jego bromowodorek otrzymany przy użyciu eterowego roztworu bromowodoru topnieje w temperaturze 169—170°.

Analogicznie wytwarza się chlorowodorek 1-[1-(2-benzoiłoetylo)-4-allilo-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 133—135°, chlorowodorek 1-[1-(4-metylobenzilo)-4-allilo-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 173—175°, chlorowodorek 1-[1-(3-fenoksypropylo)-4-allilo-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 180—182°, chlorowodorek 1-[1-(2-fenylopropylo)-4-allilo-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 201—203°, chlorowodorek 1-(1,4-dwuallilo-4-piperydylo)-1-butanonu o temperaturze topnienia 140—142°, chlorowodorek 1-[1-(2-metylobenzilo)-4-allilo-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 173—175°, fumaran 1-[1-(4-metoksy-2-fenyloetylo)-4-allilo-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 132—133°, fumaran 1-[1-(4-fluorobenzoiłoetylo)-4-allilo-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 150—152°, chlorowodorek 1-[1-(2-fenyloetylo)-4-(2-propynylo)-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 210—212°, fumaran 1-[1-(2-benzoiłoetylo)-4-(2-propynylo)-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 157—158°, fumaran 1-[1-cynamylo-4-(2-propynylo)-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 177°, fumaran 1-[1-(2-fenoksyetylo)-4-(2-propy-

nylo)-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 163—164°, fumaran 1-[1-(3-propionoksy-3-fenylpropylo)-4-(2-propynylo)-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 162°, fumaran 1-[1-(3-p-fluorobenzoylopropylo)-4-(2-propynylo)-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 146—148°, fumaran 1-[1-(3-p-metoksyfenylpropylo)-4-(2-propynylo)-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 156°, fumaran 1-[1-(2-fenylloetylo)-4-propylo-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 176°, fumaran 1-[1-(3-fenylpropylo)-4-propylo-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 172—173°, fumaran 1-[1-cynamylo-4-propylo-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 178—179°, fumaran 1-[1-(2-fenoksyetylo)-4-propylo-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 159—160°.

Przykład VI. W kolbie z czterema szyjkami o pojemności 250 ml wytwarza się z 3,48 g magnezu i 17,6 g bromku propyłu w 50 ml eteru zwykłym sposobem związek Grignarda. Następnie dodaje się 13,6 g estru etylowego kwasu 1-(3-fenylpropylo)-4-(2-propynylo)-izonipekotynowego w 50 ml eteru. Reakcja jest tylko słabo egzotermiczna. Z kolei dodaje się 125 ml toluenu i eter oddestylowuje. Potem ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15 godzin po czym rozkłada wodą i 2 n kwasem solnym ochładzając przy tym lodem. Fazę organiczną oddziela się, wytrząsa ze stężonym wodnym roztworem amoniaku i nasyconym roztworem chlorku sodowego, suszy i odparowuje, a pozostałość destyluje pod wysoką próżnią. 1-[1-(3-fenylpropylo)-4-(2-propynylo)-4-piperydylo]-1-butanon wrze w temperaturze 180—187°/0,02 tor. Jego fumaran wytworzony przy użyciu roztworu eterowego kwasu fumarowego topnieje w temperaturze 170—171°.

Stosowany jako substancja wyjściowa ester etylowy kwasu 1-(3-fenylpropylo)-4-(2-propynylo)-izonipekotynowego o temperaturze wrzenia 170—172°/0,05 tor, fumaran o temperaturze topnienia 153° (z izopropanolu), wytwarza się zupełnie analogicznie jak w przykładzie IV przy użyciu tej samej ilości bromku propargilu (3-bromopropyn) zamiast bromku alilu.

Analogicznie jak w powyższym przykładzie otrzymuje się przy użyciu odpowiednich ilości bromku etylu ewentualnie bromku n-butylo 1-[1-(3-fenylpropylo)-4-(2-propynylo)-4-piperydylo]-1-propanon i jego fumaran ewentualnie 1-[1-(3-fenylpropylo)-4-(2-propynylo)-4-piperydylo]-1-pentanon i jego fumaran.

Również analogicznie wytwarza się 1-[1-(2-fenylloetylo)-4-(2-propynylo)-4-piperydylo]-1-butanon i jego fumaran z odpowiadających substancji wyjściowych.

Przykład VII. Analogicznie jak w przykładzie IV, jednak przy użyciu 7,5 g jodku metylu, 8,2 g bromku n-butylo ewentualnie 9,1 g bromku n-pentylo ewentualnie 9,1 g bromku n-pentylo ewentualnie 7,3 g bromku alilu otrzymuje się: 1-[1-(3-fenylpropylo)-4-allilo-4-piperydylo]-1-etanon, którego fumaran topnieje w temperaturze 174—177°; 1-[1-(3-fenylpropylo)-4-allilo-4-piperydylo]-1-pentanon, jego fumaran topnieje w temperaturze 164—

—165°; 1-[1-(3-fenylpropylo)-4-allilo-4-piperydylo]-1-heksanon, którego fumaran topnieje w temperaturze 156—158° i 1-[1-(3-fenylpropylo)-4-allilo-4-piperydylo]-buten-3-on-1 oraz jego fumaran.

Przykład VIII. Analogicznie jak w przykładzie IV jednak przy użyciu 7,4 g bromku n-propylo zamiast bromku etylu otrzymuje się z poniżej podanych, analogicznie jak w przykładzie IV wytworzonych, podstawionych w położeniu 1 estrów etylowych kwasu 4-alliloizonipekotynowego odpowiadające ketony oraz ich fumarany ewentualnie chlorowodorki: z estru etylowego kwasu 1-metylo-4-alliloizonipekotynowego o temperaturze wrzenia 108—110°/17 tor otrzymuje się 1-(1-metylo-4-allilo-4-piperydylo)-1-butanon, którego fumaran topnieje w temperaturze 127—129°; z estru etylowego kwasu 1-n-propylo-4-alliloizonipekotynowego o temperaturze wrzenia 74—80°/0,01 tor, otrzymuje się 1-(1-n-propylo-4-allilo-4-piperydylo)-1-butanon, którego fumaran topnieje w temperaturze 140—141°; z estru etylowego kwasu 1-n-oktylo-4-alliloizonipekotynowego o temperaturze wrzenia 130—140°/0,01 tor, którego fumaran posiada temperaturę topnienia 147—148°, otrzymuje się 1-(1-n-oktylo-4-allilo-4-piperydylo)-1-butanon, którego chlorowodorek topnieje w temperaturze 184—185°; z estru etylowego kwasu 1-benzylo-4-alliloizonipekotynowego o temperaturze wrzenia 135—143°/0,4 tor, którego chlorowodorek topnieje w temperaturze 148°, otrzymuje się 1-(1-benzylo-4-allilo-4-piperydylo)-1-butanon, którego chlorowodorek topnieje w temperaturze 154—155°; z estru etylowego kwasu 1-(p-bromobenzylo)-4-alliloizonipekotynowego otrzymuje się 1-[1-(p-bromobenzylo)-4-allilo-4-piperydylo]-1-butanon, którego chlorowodorek topnieje w temperaturze 176—177°; z estru etylowego kwasu 1-(4-fenylbutylo)-4-alliloizonipekotynowego o temperaturze wrzenia 136—147°/0,01 tor, którego fumaran topnieje w temperaturze 101—102°, otrzymuje się 1-[1-(4-fenylbutylo)-4-allilo-4-piperydylo]-1-butanon, którego chlorowodorek topnieje w temperaturze 149—151°; z estru etylowego kwasu 1-cynamylo-4-alliloizonipekotynowego o temperaturze wrzenia 143—152°/0,01 tor, którego fumaran topnieje w temperaturze 133—134°, otrzymuje się 1-[1-(1-cynamylo)-4-allilo-4-piperydylo]-1-butanon, którego chlorowodorek topnieje w temperaturze 161—162°; z estru etylowego kwasu 1-(2-anilino-etylo)-4-alliloizonipekotynowego o temperaturze wrzenia 150—180°/0,01 tor (łaźnia powietrzna) przy użyciu 12,3 g bromku n-propylo oraz 24,3 g magnezu, otrzymuje się 1-[1-(2-anilinoetylo)-4-allilo-4-piperydylo]-1-butanon, którego chlorowodorek topnieje w temperaturze 173—174°; z estru etylowego kwasu 1-(2-fenoksyetylo)-4-alliloizonipekotynowego o temperaturze wrzenia 186—193°/1,0 tor, którego fumaran topnieje w temperaturze 107—108°, otrzymuje się 1-[1-(2-fenoksyetylo)-4-allilo-4-piperydylo]-1-butanon, którego chlorowodorek topnieje w temperaturze 161—163°.

Przykład IX. W kolbie z czterema szyjkami miesza się 28,2 g etylomalonianu dwuetylu z 3,45 g silnie zdyspergowanego sodu w ciągu 15 godzin w 900 ml bezwodnego eteru. Do gęstej zawiesiny sodoetylomalonianu dwuetylu dodaje się 17,1 chlorowo-

dorku chlorku 1-(2-fenylloetylo)-4-alliloizonipeketyloilu i ogrzewa jeszcze w ciągu godziny początkowo w temperaturze pokojowej, a następnie pod chłodnicą zwrotną. Z kolei mieszaninę reakcyjną rozkłada się lodem i 5 n kwasem solnym, fazę eterową oddziela się, raz jeszcze ekstrahuje eterem i fazę wodną alkalizuje stężonym amoniakiem. Następnie ekstrahuje eterem, przy czym po odparowaniu pozostaje 1-(fenylloetylo)-4-allilo-4-piperydylo]-dwukarboetoksybutanon. Do 9,1 g surowego tego produktu dodaje się 20 ml stężonego kwasu solnego i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin. Z kolei odparowuje się pod próżnią, pozostałość rozтворя w małej ilości wody, alkalizuje stężonym amoniakiem i ekstrahuje eterem. Roztwór eterowy suszy się, odparowuje i destyluje w łaźni powietrznej w temperaturze 130—140°/0,02 tor. Ewentualnie chromatografuje się na żelu krzemionkowym w chloroformie-metanolu 97:3. Następnie przeprowadza się zasadę znanym sposobem w fumaran. Chlorowodorek 1-[1-(2-fenylloetylo)-4-allilo-4-piperydylo]-1-butanonu topnieje w temperaturze 210—212°.

W podobny sposób wytwarza się: chlorowodorek 1-[1-(2-benzoiloetylo)-4-allilo-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 133—135°; chlorowodorek 1-[1-(4-metylobenzylo)-4-allilo-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 173—175°; chlorowodorek 1-[1-(3-fenoksypropylo)-4-allilo-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 180—182°; chlorowodorek 1-[1-(2-fenyllopropylo)-4-allilo-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 201—203°; chlorowodorek 1-(1,4-dwuallilo-4-piperydylo)-1-butanonu o temperaturze topnienia 140—142°; chlorowodorek 1-[1-(2-metylobenzylo)-4-allilo-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 201—203°; fumaran 1-[1-(4-metoksy-2-fenylloetylo)-4-allilo-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 132—133°; fumaran 1-[1-(2-(N-alliloanilino)-etylo)-4-allilo-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 135—137°; fumaran 1-[1-(4-fluorobenzoiloetylo)-4-allilo-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 150—152°; chlorowodorek 1-[1-(2-fenylloetylo)-4-(2-propynylo)-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 210—212°; fumaran 1-[1-(2-benzoiloetylo)-4-(2-propynylo)-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 157—158°; fumaran 1-[1-cynamylo-4-(2-propynylo)-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 177°; fumaran 1-[1-(2-fenoksyetylo)-4-(2-propynylo)-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 163—164°; fumaran 1-[1-(3-p-fluorobenzenzoilopropylo)-4-(2-propynylo)-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 146—148°; fumaran 1-[1-(2-(N-alliloanilino)-etylo)-4-(2-propynylo)-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 156—158°; fumaran 1-[1-(3-p-metoksyfenyllopropylo)-4-(2-propynylo)-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 156°; fumaran 1-[1-(2-fenylloetylo)-4-propylo-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 176°; fumaran 1-[1-(3-fenyllopropylo)-4-propylo-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 172—173°; fumaran 1-(1-cynamylo-4-propylo-4-piperydylo)-1-butanonu o temperaturze topnienia 178—179°; fumaran 1-[1-(2-fe-

noksyetylo)-4-propylo-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 159—160°.

Przykład X. 3,20 g 1-[1-(3-fenyllopropylo)-4-(2-propynylo)-4-piperydylo]-1-butanonu uwodornia się w obecności 0,5 g katalizatora Lindlara (pallad na węglanie wapniowym zdeaktywowany częściowo octanem ołowiu) i 0,2 g chinoliny w 50 ml etanolu w temperaturze pokojowej i pod normalnym ciśnieniem. Po pobraniu około 107% teoretycznie potrzebnej ilości wodoru, uwodornianie przerywa się, katalizator odsąca i przemywa dokładnie etanolem. Przesącz odparowuje się w wyparce obrotowej i pozostałość destyluje pod wysoką próżnią. Otrzymany 1-[1-(3-fenyllopropylo)-4-allilo-4-piperydylo]-1-butanon wrze na łaźni powietrznej w temperaturze 160—180°/0,01 tor. Jego bromowoderek ma temperaturę topnienia 169—170°.

W analogiczny sposób wytwarza się następujące związki: chlorowodorek 1-[1-(2-benzoiloetylo)-4-allilo-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 133—135°, chlorowodorek 1-[1-(4-metylobenzylo)-4-allilo-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 173—175°, chlorowodorek 1-[1-(3-fenoksypropylo)-4-allilo-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 180—182°, chlorowodorek 1-[1-(2-fenyllopropylo)-4-allilo-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 201—203°, chlorowodorek 1-(1,4-dwuallilo-4-piperydylo)-1-butanonu o temperaturze topnienia 140—142°, chlorowodorek 1-[1-(2-metylobenzylo)-4-allilo-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 173—175°, fumaran 1-[1-(2-(N-fenylloacetamido)-etylo)-4-allilo-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 142—145°, chlorowodorek 1-[1-(3-hydroksy-3-fenyllopropylo)-4-allilo-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 131—133°, fumaran 1-[1-(4-metoksy-2-fenylloetylo)-4-allilo-4-piperydylo]-1-butanonu; o temperaturze topnienia 132—133°, fumaran 1-[1-(2-(N-alliloanilino)-etylo)-4-allilo-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 135—137° i fumaran 1-[1-(4-fluorobenzoiloetylo)-4-allilo-4-piperydylo]-1-butanonu o temperaturze topnienia 150—152°.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych piperydiny o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza alifatyczny rodnik węglowodorowy o najwyżej 10 atomach węgla, grupę cynamylową, niższą ewentualnie podstawioną w pierścieniu benzenowym chlorowcem do liczby atomowej 35 lub niższymi grupami alkilowymi lub grupami alkoksyłowymi, grupę fenylloalkilową o najwyżej 12 atomach węgla, w której grupa fenylowa może być związana z niższą grupą alkilową, zamiast bezpośrednio, również przez tlen, przez grupę karbonylową; hydroksymetylenową, iminową, alkanoloalksylo-metylenową, alkiloiminową, alkenyloiminową lub alkanoloiminową, R_2 oznacza grupę allilową, grupę propynylo- lub grupę alkilową o 2—4 atomach węgla, a R_3 oznacza grupę alkilową o 2—4 atomach węgla, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji ze zdolnym do reakcji

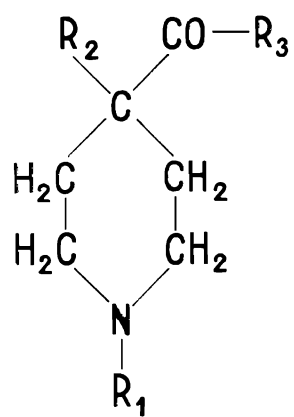
estrem związku o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 ma znaczenie podane przy wzorze 1 i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym lub organicznym.

2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że związek o wzorze ogólnym 4, w którym R_1' ma znaczenie podane dla R_1 z wyjątkiem grup zawierających grupę karbonylową lub alkanoiloksymetylenową i w przypadku, gdy X jest grupą $-COCl$, również z wyjątkiem grup zawierających grupę iminową lub grupę hydroksylową, X oznacza grupę $-CN$, $-COCl$ lub niższą grupę alkoksycarbonylową, a R_2 ma znaczenie podane w zastrz. 1, poddaje się reakcji ze związkiem magnezoorganicznym o wzorze ogólnym 5, w którym Hal oznacza chlor, brom lub jod a R_3 ma znaczenie podane w zastrz. 1, lub w przypadku gdy X oznacza $-COCl$ także z odpowiednim związkiem cynko- lub kadmoorganicznym, po czym z bezpośredniego produktu reakcji uwalnia się związek o wzorze ogólnym 1 i ewentualnie przeprowadza go w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym lub organicznym.

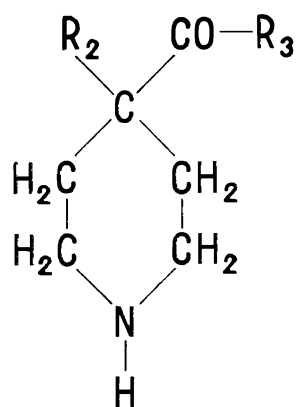
3. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna**

tym, że na związek o wzorze ogólnym 6, w którym R''_1 oznacza grupę odpowiadającą definicji podanej dla R_1 z wyjątkiem grup zawierających grupę iminową, hydroksylową, alkanoiloksymetylenową lub alkanoiloiminową, R_2 ma znaczenie podane przy wzorze 1, R_3' oznacza grupę metylową, etylową lub propylową, Y oznacza niższą grupę alkilową, a Z oznacza grupę $-COO-Y$ albo grupę cyjanową, działa się kwasem, i z otrzymanej soli addycyjnej związku o wzorze ogólnym 1 ewentualnie uwalnia się ten związek i przeprowadza go w sól lub uprzednio otrzymaną sól przeprowadza w inną sól addycyjną z kwasem nieorganicznym lub organicznym.

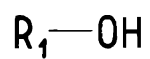
4. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że związek o wzorze ogólnym 9, w którym R_1 i R_3 mają znaczenie podane w zastrz. 1, w obecności odpowiedniego katalizatora częściowego uwodorniania wiązania potrójnego, poddaje się działaniu wodoru, aż do wchłonięcia jego równomolowej ilości i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym lub organicznym.



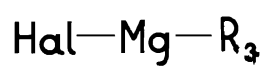
Wzór 1



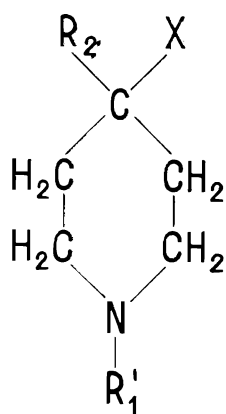
Wzór 2



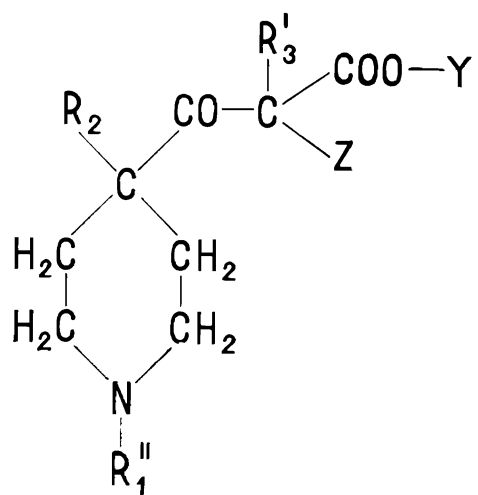
Wzór 3



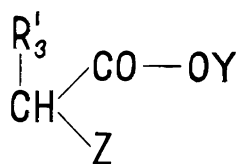
Wzór 5



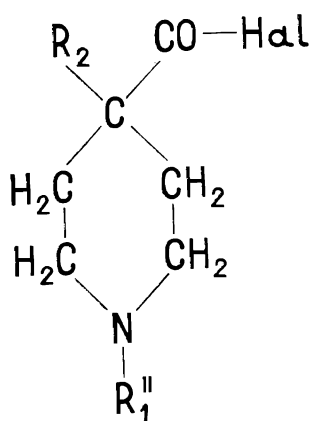
Wzór 4



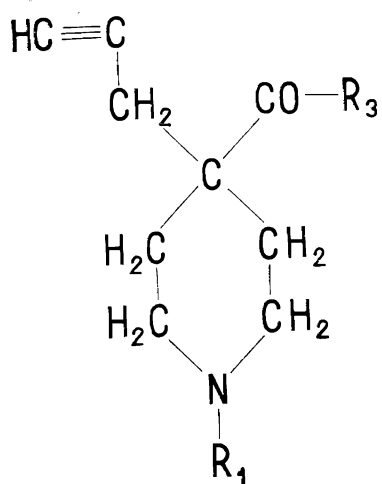
Wzór 6



Wzór 8



Wzór 7



Wzór 9