

Cofc 109/00



POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ OPIS PATENTOWY

Nr 44240

Kl. 12 q, 13

Chas. Pfizer & Co. Inc.

Brooklyn, Stany Zjednoczone Ameryki

Sposób wytwarzania nowych pochodnych hydrazyny

Patent trwa od dnia 9 maja 1959 r.

Pierwszeństwo: 17 lipca 1958 r. dla zastrz. 1, 2—7, 11—15;

31 grudnia 1958 r. dla zastrz. 9 (Stany Zjednoczone Ameryki).

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych związków, które są cennymi środkami terapeutycznymi. W szczególności przedmiotem wynalazku są związki o właściwościach chemoterapeutycznych, znajdujące zastosowanie w leczeniu chorób umysłowych i jako pobudzające psychiczne.

Nowe związki odpowiadają wzorowi ogólnemu (I), w którym Z oznacza rodnik alkilenny, zawierający 1—5 atomów węgla, R_1 oznacza wodór lub niższy alkil, R_2 oznacza alkil lub alkenyl, najkorzystniej zawierający do 5 atomów węgla, albo cykloalkil, zawierający 3—6 atomów węgla, albo pirydył, pirydoalkil, furyloalkil lub tienyloalkil, w których grupa alkilowa jest niższym alkilem oraz ich pochodne podstawione w pierścieniu, przy czym wspomniany podstawnik w pierścieniu stanowi niższą grupę alkilową, aryłową lub aralkilową, grupę o wzorze ogólnym (II), w którym

X oznacza wodór, niższy alkil lub chlorowiec, Y oznacza wodór, niższy alkil, niższą grupę alkoksylową, chlorowiec, trójfluorometyl, grupę cyjanową lub alkanoilową, zawierającą 2—4 atomów węgla, n oznacza liczbę całkowitą od 0 do 4, a A oznacza wodór lub grupę acylową o wzorze RC , w którym R oznacza grupę o wzorze (VI), grupę $E-(CH_2)_m$ — lub grupę o wzorze (II), przy czym D oznacza alkil lub alkenyl zawierający do 20 atomów węgla, a i b oznaczają podstawniki takie jak wodór, grupę aminową, niższą alkiloaminową, wodorotlenową, niższą alkoksylową, merkapto-, niższą alkilomerkapto—grupę, chlorowiec albo grupy alkaniloaminową, alkaniloalkoxyłową lub alkaniloalkoxyłową, w których grupa alkanoilowa zawiera 2—4 atomów węgla, E oznacza cykloalkil zawierający 3—6 atomów węgla, pirydył, furył, tienyl, tiazolil, oksazolil, izooksazolil lub ich pochodne podstawione w pierście-

niu, przy czym wspomniany podstawnik w pierścieniu stanowi niższą grupę alkilową, m — oznacza liczbę całkowitą od 0—4, a X , Y i n mają znaczenie podane wyżej.

Rodniki alkilenowe określone przez Z pochodzą od grup alifatycznych i zawierają dwie niezajęte wartościowości, które umożliwiają im następnie połączenie podane dla Z we wzorze strukturalnym. Rodniki te mogą być proste lub rozgałęzione i zawierają 1—5 atomów węgla w łańcuchu głównym, to znaczy w łańcuchu węglowym pomiędzy dwoma nie zajętymi wartościami. Zawartość atomów węgla różnych podstawników węglowodorowych opisanych wyżej, decyduje o wyborze ich, gdyż związki zawierające te podstawniki można łatwo otrzymać i wytwarzanie ich jest ekonomiczne. Można jednak oczywiście stosować podstawniki o większej liczbie atomów węgla.

Różne opisane rodniki węglowodorowe mogą być podstawiane dalej przez różne wspomniane uprzednio podstawniki. Dalej rodniki arylowe i heterocykliczne mogą być zastąpione przez odpowiednie związki typu „benz”, to znaczy takie, które zawierają zespolony pierścień benzenowy jak naftalen, benzofuran, benzotiofen i tym podobne. Szczególnie wartościowe są związki o wzorze (III), zwłaszcza te, w których R_2 oznacza grupę aralkilową. Ponadto te związki, w których RCO pochodzi z aminokwasu, posiadają pożądane właściwości terapeutyczne.

Nowe związki wytwarza się według wynalazku przez reakcję aminy, o wzorze $R_1(R_2)NH$, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie podane wyżej, z pochodną kwasu o wzorze:



taką jak odpowiedni niższy alkilowy ester o wzorze



w którym R_4 oznacza alkil, najkorzystniej zawierający 1—3 atomów węgla, a A i Z mają znaczenie podane wyżej. Innymi pochodnymi kwasowymi, które można stosować są odpowiednie haloidki kwasów, amidy, nitryle, mieszane bezwodniki z niższym kwasem alkanowym np. kwasem octowym jak również odpowiednie karbodwuimidy. Jest rzeczą jasną, że te związki, w których A oznacza grupę acylową (RCO) można też otrzymać przez acylowanie związków w których A oznacza wodór, za pomocą haloidku acylu, estru niskoalkilowego, bezwodnika lub wolnego kwasu. Reakcję można prowadzić w temperaturach około 200°C. W przypadku, gdy stosuje się

haloidek acylu, korzystnie jest zastosować czynnik pochłaniający chlorowcowodór. Jeśli to jest pożądane reakcję można prowadzić w obojętnym rozpuszczalniku organicznym. Aczkolwiek reakcję można wywołać przez zwykłe zmieszanie wybranej aminy z estrem alkilowym lub inną pochodną, jak opisano wyżej i pozostawienie mieszaniny w spokoju w temperaturze pokojowej (około 20°C) w ciągu jednego do trzech dni, to jednak na ogół korzystnie jest ogrzać mieszaninę reakcyjną do temperatury 60°C—200°C, gdyż wtedy przebieg reakcji jest krótszy. Na przykład, jeżeli reakcję prowadzi się w temperaturze około 130°C stwierdzono, że otrzymuje się bardzo dobrą wydajność produktu, gdy czas reakcji wynosi 2—4 godzin.

Na ogół składniki reakcji stosuje się w ilościach równocząsteczkowych, chociaż niewielki nadmiar molowy (do 10%) aminy może być z korzyścią zastosowany. Stosowanie większego nadmiaru nie przynosi oczekiwanych korzyści i nie jest pożądane. Po zakończeniu reakcji oziębioną masę reakcyjną przekształtuje się w odpowiednim rozpuszczalniku takim, jak octan etylu, niższe alkanole, np. metanol, etanol, propanol.

Wspomniane wyżej pochodne kwasu, które stosuje się do wytwarzania omawianych związków można otrzymywać znanymi sposobami. Na przykład estry można otrzymywać sposobem obejmującym dwa stadia. Pierwsze stadium polega na wytworzeniu hydrazonu z odpowiedniego związku karbonylowego, a drugie — na redukcji hydrazonu do pożądanego estru.

Pierwszą z tych reakcji prowadzi się przez ogrzewanie pod chłodnicą zwrotną związku karbonylowego z odpowiednią hydrazyną, w niższym alkanolu, takim jak metanol, etanol lub propanol albo w węglowodorze aromatycznym takim jak benzen, tuluen itd. Bardzo dobre wydajności uzyskuje się ogrzewając w ciągu około 1—4 godzin. Wiele z produktów oddziela się prawie natychmiast po rozpoczęciu reakcji. Po zakończeniu reakcji hydrazon otrzymuje się przez oziębienie mieszaniny reakcyjnej i odsączenie. Produkt, można następnie w znany sposób przekrystalizować. Drugie stadium, a mianowicie uwodornienie hydrazonu, można prowadzić przez reakcję z wodorem nad katalizatorem z tlenku platyny. Uwodornienie prowadzi się zwykle pod ciśnieniami nieco wyższymi niż ciśnienie atmosferyczne, na przykład pod ciśnieniem wodoru 1.36 — 2.27 kg/6,45 cm².

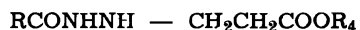
Stosowanie wyższych ciśnień nie przynosi widocznych korzyści i z tego powodu nie jest pożądane. Produkt kondensacji rozpuszcza się w niższym alkanolu i poddaje reakcji z wodorem nad opisanym wyżej katalizatorem, stosowanym w ilości 1%—5% wagowych w stosunku do ciężaru produktu wyjściowego. Mieszaninę wytrząsa się w zwykłej wstrząsarce do czasu pochłonięcia teoretycznej ilości wodoru. Produkt reakcji otrzymuje się następnie za pomocą zwykle stosowanych zabiegów, polegających na odsączeniu katalizatora i stężeniu przesącza.

Można również ester kwasu hydrazynoalkanowego lub hydrazynoalkanoamid acylować, w celu otrzymania związków, w których A oznacza grupę acylową, przez działanie odpowiednim chlorkiem kwasowym (RCOCl) w obecności pirydyny. Można także wybrany związek hydrazynowy poddawać reakcji z odpowiednim amidem o wzorze (IV) w celu wytworzenia hydrazonu o wzorze (V) i następnie otrzymany hydrazon uwodornić w celu otrzymywania pożądanego produktu. Ponadto odpowiedni związek hydrazyny można wprowadzić w reakcję z amidem o wzorze: chlorowiec — Z — CONR₁R₂, przy czym reakcję prowadzi się w ten sposób, że zazwyczaj traktuje się odpowiedni amid — odpowiednim związkiem hydrazyny ANH₂, w którym A ma znaczenie podane wyżej, w temperaturze znajdującej się w pobliżu temperatury wrzenia, a najkorzystniej w temperaturze około 60°C. Do reakcji potrzebny jest czynnik pochłaniający chlorowcowodór taki, jak trójetyloamina, pirydyna, węgiel albo dwuwęgiel metalu alkalicznego lub tym podobne, o ile nie stosuje się nadmiaru hydrazyny, który służy wówczas jako ów czynnik.

Pewną klasę estrów alkilowych z grupy odpowiadającej wzorowi RCONH₂COOR₄, jak też odpowiednie amidy o wzorze (III) można otrzymać przez kondensację hydrazyny RCONH₂ z α,β-nienasyconymi estrami lub amidami o wzorze R₃CH = CHOOG, w którym G dobre jest z grupy składającej się z OR₄ i grupy o wzorze (VII), przy czym R₄, R₁, R₂ mają znaczenie podane wyżej, a R₃ oznacza wodór lub niższy alkil o 1—3 atomach węgla. Tę klasę związków przedstawia wzór RCONH₂CH(R₃)CH₂COG. Oddziaływujące wzajemnie grupy takie jak aminowe, wodorotlenowe i merkaptowe — nie powinny być obecne w stosowanym do reakcji acylohydrazynie RCONH₂. Wiadomo, że grupy takie

reagują z α,β-nienasyconymi kwasami i obniżałyby znacznie wydajność pożądanego produktu. Takie związki, w których R zawiera wolne grupy merkaptowe-aminowe lub wodorotlenowe najkorzystniej jest otrzymywać zabezpieczając te wolne grupy, na przykład przez acylowanie. Reakcję można najkorzystniej prowadzić stosując acylohydrazyny RCONH₂ w których R oznacza grupę E—(CH₂)_m— (E i m mają znaczenie podane wyżej); grupę o wzorze (II), w którym X, Y i n mają znaczenie podane wyżej; i grupę o wzorze (VIII), w którym D ma znaczenie podane uprzednio, a c i d oznaczają podstawniki takie jak wodór, niższa reszta alkiloaminowa, chlorowiec, niższa reszta alkoksylowa, niższa alkilomerkapto grupa, oraz reszty: alkanoilaminowa, alkanoilomerkapto- i alkanoilooksylowa, zawierające 2—4 atomów węgla.

Na przykład ester niskoalkilowy kwasu akrylowego kondensuje się z RCONH₂, w którym R ma znaczenie podane wyżej w celu otrzymania



Reakcję prowadzi się przez ogrzewanie mieszaniny obydwu reagentów, w ilościach co najmniej równocząsteczkowych w obojętnym rozpuszczalniku organicznym i w obecności niższego kwasu alkanowego, który stosuje się zwykle w ilościach katalitycznych. Należy użyć co najmniej 1% kwasu alkanowego w stosunku do objętości całej mieszaniny reakcyjnej. Na ogół stwierdzono, że optymalną ilością kwasu alkanowego jest 1%—5% w stosunku do objętości całej mieszaniny reakcyjnej. Większe ilości katalizatora można stosować, lecz uzyskuje się wówczas mniejsze wydajności produktu. Chociaż najkorzystniej jest stosować kwas octowy jako katalizator, można również użyć inne niższe kwasy alkanowe takie, jak kwas mrówkowy, propionowy, masłowy i tym podobne. Pod obojętnym rozpuszczalnikiem organicznym jak podano wyżej, rozumie się organiczny rozpuszczalnik, który rozpuszcza reagenty, lecz nie reaguje z nimi w podanych warunkach reakcji. Rozpuszczalniki takie można łatwo dobrać za pomocą prób laboratoryjnych. Aczkolwiek można stosować wiele różnych rozpuszczalników, uzyskuje się bardzo dobre wyniki przy użyciu trzeciorzędowych alkoholi, aczkolwiek trzeciorzędowe alkohole są jak wiadomo alkoholami, w których atom węgla związany z grupą wodorotlenową nie posiada wodoru i wszystkie wartościowości tego atomu węgla zużyte są na wiązanie wę-

giel — węgiel. Przykładami takich alkoholi są trzyciorzędowy alkohol butylowy, 1,1-dwumetylopropanol, 1,1-dwumetylobutanol, 1-metylo-1-etylobutanol, 1,1-dwumetylopentanol i tym podobne. Mieszaninę ogrzewa się zwykle do temperatury wrzenia rozpuszczalnika, chociaż można też stosować niższe temperatury, np. temperaturę 50°C. Reakcja przebiega do końca w czasie co najmniej 6 godzin, choć na ogół w podanych wyżej temperaturach stosuje się okresy czasu od 6—18 godzin. Stwierdzono, że w niektórych przypadkach użycie nadmiaru estru kwasu α, β -nienasyconego wydatnie zwiększa wydajność produktu. Stwierdzono, że nadmiar do 40% molowych powoduje wzrost wydajności produktu. Po zakończeniu reakcji produkt wyosobnia się według znanych metod takich jak stężenie, krystalizacja i sączenie. Produkt oczyszcza się zwykłymi sposobami przez przekrystalizowanie w rozpuszczalnikach takich jak niższe alkanole, na przykład metanol, etanol, propanol itd., octan etylu, aceton i tym podobne.

Otrzymane sposobem według wynalazku związki można przeprowadzić w odpowiednie sole addycyjne z kwasami, przy czym zarówno sole nowych związków jak i same związki o wzorze ogólnym (I) znajdują zastosowanie w lecznictwie, jako składnik preparatów farmaceutycznych.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku są znacznie bardziej aktywne przy leczeniu depresji psychicznych niż środki stosowane dotychczas. Następnie nowe związki wykazują wyższy indeks terapeutyczny niż dotychczasowe. Indeks terapeutyczny wyraża się stosunkiem aktywności terapeutycznej do toksyczności. Stosowanie szeregu dotychczasowych środków do leczenia depresji psychicznej połączone było ze znacznymi toksycznymi reakcjami u pacjenta. Stosunek aktywności do toksyczności środka terapeutycznego ma duże znaczenie przy wyborze środka, wskutek tego zastosowanie szeregu środków, choć bardzo aktywnych terapeutycznie, jest poważnie ograniczone z powodu ich dużej toksyczności. Związki otrzymywane według wynalazku, dzięki ich wysokiemu indeksowi terapeutycznemu są bardziej pożądane przy leczeniu depresji psychicznej niż związki dotychczas znane. Związki w których R oznacza rdzeń pirydynowy wykazują dodatkowo aktywność przeciwgruźliczą, której nie posiadają związki, w których R oznacza rdzeń benzenowy, tiofenowy lub furanowy.

Lekarz musi oznaczyćienne dawki związku o działaniu terapeutycznym otrzymanego sposobem według wynalazku. Dawka zależy od stopnia depresji psychicznej. W przypadku łagodnej depresji stosuje się dawki 10—50 mg dziennie. Przy poważnych depresjach należy stosować znacznie większe dawkiienne, na przykład aż do 150 mg i więcej. Tabletki lub kapsułki zawierające 10, 25, 50 i 150 mg związku wytworzonego sposobem według wynalazku, stanowią dogodnie postacie dawek do podawania codziennego. Takie tabletki lub kapsułki można przygotowywać z mieszanin omawianych związków ze znanymi dodatkami farmaceutycznymi, jak skrobia, cukier, tapioka, niektóre postacie glinki i tym podobne. Można też przygotowywać ciekłe preparaty z mieszanin omawianych związków o działaniu terapeutycznym i farmaceutycznie dopuszczalnych środków ciekłych, takich jak woda, wodne glikole, roztwory cukru i tym podobne, które mogą zawierać zwykłe środki smakowe barwiące.

Ponieważ liczne związki otrzymywane według wynalazku są zasadowe, można wykorzystać także rozpuszczalność ich soli z kwasami przy wyosobnianiu i (lub) oczyszczaniu tych związków oraz przy sporządzaniu ich wodnych roztworów nadających się do podawania doustnego lub pozajelitowego. Oczywiście tylko sole z kwasami farmaceutycznie dopuszczalnymi mogą wchodzić w grę przy stosowaniu terapeutycznym. Zwłaszcza korzystne są sole utworzone z farmaceutycznie dopuszczalnymi kwasami wykazującymi wartość $pH = 3$ lub niższą. Kwasy takie są dobrze znane, na przykład solny, bromowodorowy, siarkowy, azotowy, fosforowy, benzenosulfonowy, toluenosulfonowy, metylosulfonowy, etylosulfonowy i tym podobne. Sole te można otrzymywać według metod dobrze znanych w farmacji, na przykład przez poddawanie reakcji związku z równoważną ilością wybranego kwasu w roztworze wodnym i następnę stężenie roztworu. Można też stosować inne znane sposoby.

W dalszym ciągu podano szereg przykładów w celu wyjaśnienia wynalazku, bez ograniczania go, przy czym w zakres wynalazku wchodzi liczne odmiany.

Przykład I. N-benzyl-beta-(izonikotynyl)ohydrazyno)-propionamid.

Mieszaninę 7,5 g (0,034 mola) 1-izonikotynyl-2-(karbometoksyetylo)-hydrazyny i 5 ml benzylaminy ogrzewa się, mieszając, w tempera-

turze 130°C w ciągu 3 godzin. Oziębioną masę przekształca się w octanie etylu, przy czym otrzymuje się białe igły, o temperaturze topnienia 151,1° — 152,1°C. Analiza elementarna daje następujące wyniki:

Wyliczono dla $C_{16}H_{18}N_4O$: C = 64,43;
 H = 6,07; N = 18,77
 Znaleziono C = 64,43;
 H = 6,27; N = 19,17

Przykład II. N-benzyl-beta-(benzoilohydrazyno)-propionamid.

Związek ten otrzymuje się sposobem według przykładu I, stosując 1-benzoil-2-(karboetoksyetylo)-hydrazynę zamiast odpowiedniego związku izonikotynyloвого. Produkt topnieje w temperaturze 164° — 165°C. Analiza elementarna zgodna jest z wartościami wyliczonymi.

Przykład III. N-(p-chlorobenzyl)-beta-(izonikotynylohydrazyno)-propionamid.

Postępuje się tak, jak w przykładzie I, stosując p-chlorobenzylaminę zamiast benzylaminy. Produkt posiada temperaturę topnienia 162° — 163°C.

Przykład IV. N-(4-pikolilo)-beta-(benzoilohydrazyno)-propionamid.

Związek ten otrzymuje się sposobem według przykładu I, stosując 4-pikoliloaminę i 1-benzoil-2-(karbometyksyetylo)-hydrazynę. Produkt posiada temperaturę topnienia 125° — 127°C.

Dalsze N-podstawione beta-(acylohydrazyno)-propionamidy otrzymywane przy zastosowaniu odpowiednich 1-acylo-2-(karboalkoksyetylo)-hydrazyn i odpowiednich amin są następujące:

	Temperatura topnienia °C
N-benzyl-beta-(2-furoilohydrazyno)-propionamid	183 — 184
N-furfurylo-beta-(izonikotynylohydrazyno)-propionamid	129 — 131
N-fenyl-oetylo-beta-(izonikotynylohydrazyno)-propionamid	145 — 147
N-(3,4-dwumetoksyfenyloetylo)-beta-(izonikotynylohydrazyno)-propionamid	110 — 114
N-(3-metylobenzyl)-beta-(izonikotynylohydrazyno)-propionamid	114 — 116
N-(4-metylobenzyl)-beta-(izonikotynylohydrazyno)-propionamid	133 — 135
N-(2-chlorobenzyl)-beta-(izonikotynylohydrazyno)-propionamid	148 — 149
N-(2-metylobenzyl)-beta-(izonikotynylohydrazyno)-propionamid	148 — 149
N-(3,4-dwuchlorobenzyl)-beta-(izonikotynylohydrazyno)-propionamid	139 — 140

N-(2,4-dwuchlorobenzyl)-beta-(izonikotynylohydrazyno)-propionamid	137 — 139
N-benzyl-beta-(nikotynylohydrazyno)-propionamid	125 — 126
N-benzyl-beta-(cykloheksylokarbohydrazyno)-propionamid	150 — 152
N-metylo-beta-(izonikotynylohydrazyno)-propionamid	119
N-etylo-beta-(izonikotynylohydrazyno)-propionamid	131 — 132
N-n-propylo-beta-(izonikotynylohydrazyno)-propionamid	118 — 120
N-i-propylo-beta-(izonikotynylohydrazyno)-propionamid	163 — 165
N-n-butylo-beta-(izonikotynylohydrazyno)-propionamid	120 — 122
N-i-butylo-beta-(izonikotynylohydrazyno)-propionamid	146 — 147
N-cykloheksylo-beta-(izonikotynylohydrazyno)-propionamid	166 — 167
N-allilo-beta-(izonikotynylohydrazyno)-propionamid	117 — 119
N-fetenilo-beta-(izonikotynylohydrazyno)-propionamid	145 — 147
N-benzyl-beta-(3-chlorobenzyl)-propionamid	151 — 153
N-benzyl-beta-(4-fluorobenzyl)-propionamid	214 — 216

Przykład V. N-benzyl- α -hydrazynoacetamid.

Związek ten otrzymuje się sposobem według przykładu I, stosując benzylaminę i α -hydrazynoocetan metylu.

Podobnie, stosując odpowiednie aminy, otrzymuje się dalsze N-podstawione hydrazynoalkanoamidy:

N-metylo-N-benzyl- α -hydrazynoacetamid
N-pirydylo- α -hydrazynoacetamid
N-n-propylo- α -hydrazynoacetamid
N-(p-chlorobenzyl)- α -hydrazynoacetamid
N-(2-furfurylo)- α -hydrazynoacetamid
N-allilo- α -hydrazynoacetamid
N-benzyl- β -hydrazynopropionamid
N-allilo- β -hydrazynopropionamid
N-n-propylo- ϵ -hydrazynoheksanoamid
N-cyklobutylo- α -hydrazynoacetamid
N-pentenilo- α -hydrazynopropionamid
N-cykloheksylo-N-metylo- β -hydrazynobutyroamid
N-fetenilo- α -hydrazynobutyroamid
N-4-chlorobenzyl- β -hydrazynopropionamid
N-4-fluorobenzyl- α -hydrazynopropionamid
N-4-metylobenzyl- α -hydrazynopropionamid
N-3,4-dwuchlorobenzyl- α -hydrazynopropionamid

N-2,3-dwubromobenzyl- α -hydrazynopropionamid

N-4-jodobenzyl- β -hydrazynopropionamid

N-3-metylobenzyl- β -hydrazynopropionamid

N-4-propylofenyl- β -hydrazynopropionamid

N-fenyl- β -hydrazynopropionamid

N-furfurylo- β -hydrazynopropionamid

N-tienylometylo- β -hydrazynopropionamid

N-2-metylofurfurylo- β -hydrazynopropionamid

N-2-pirydylo- β -hydrazynopropionamid

N-3-pirydylo- β -hydrazynopropionamid

N-2-pirydylopropylo- β -hydrazynopropionamid

N-4-pirydylo- β -hydrazynopropionamid

N-2-furylopropylo- β -hydrazynopropionamid

N-(3,4-dwumetyloksybenzyl)- β -hydrazynopropionamid

N-(4-trójfluorometylobenzyl)- β -hydrazynopropionamid

N-(3-acetylofenyl)- β -hydrazynopropionamid

N-(4-butyrylofenyl)obutylo- β -hydrazynopropionamid

N-(α -bromofenyl)- γ -hydrazynobutyloamid

N-(3,4-dwupropoksybenzyl)- β -hydrazynopropionamid

N-(4-metoksyfenyl)- β -hydrazynopropionamid

N-(6-etylo-2-pirydylo)- β -hydrazynopropionamid

N-(4-etylobenzyl)- β -hydrazynopropionamid.

Przykład VI. Liczne N-podstawione acylohydrazynoalkanoaminy wytwarza się, stosując sposób według przykładu I, z odpowiednich 1-acylo-2-(karboalkoksyalkilo)-hydrazyn oraz amin. W tabelicy I wliczono takie związki, wraz z odpowiednimi podstawionymi hydrazynami, z których to hydrazyn oraz R_1R_2HN otrzymuje się je.

Przykład VII. Wytwarzanie 1-acylo-2-(karboalkoksyalkilo)-hydrazyn (sposób 1).

a) Wytwarzanie hydrazonów:

Równocząsteczkowe ilości acylohydrazyny i związku karbonylowego ogrzewa się w etanolu pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1—4 godzin. W niektórych przypadkach surowy produkt wykryształizowuje z roztworu, podczas gdy w innych potrzebne jest stężenie roztworu. Otrzymany hydrazon oczyszcza się następnie przez przekryształizowanie w rozpuszczalniku takim jak metanol, etanol, octan etylu, izopropanol, mieszanina heksanu i octanu etylu, mieszanina pentanu i metanolu i tym podobne. Stosując ten sposób otrzymuje się szereg acylohydrazonów wyszczególnionych na tabelicy II wraz ze związkami karbonylowymi, które podano reakcji z $RCONHNH_2$.

b) Redukcja hydrazonu

Uwodornienie przeprowadza się w aparacie

Parr'a, pod ciśnieniem trzech atmosfer. Sposób polega na wstrząsaniu 10 g acylohydrazonu z 0,5 g tlenku platyny w 150 ml etanolu. Absorbacja wodoru zwykle ustaje po zaabsorbowaniu jednego równoważnika wodoru. Produkt zredukowany wyosobnia się przez odsączenie katalizatora, zagęszczenie roztworu pod zmniejszonym ciśnieniem i przekryształizowanie produktu w acetonie, octanie etylu, mieszaninie pentanu i acetonu, mieszaninie pentanu i octanu etylu i tym podobnych.

Wyżej opisane hydrazony uwodornia się odpowiednio do następujących związków:

1-acylo-2-(karboalkoksyalkilo)-hydrazyna

1-benzoilo-2-(β -karbometoksyetylo)-hydrazyna

1-pikolinoilo-2-(β -karbometoksypropylo)-hydrazyna

1-nikotynylo-2-(ϵ -karboetoksyentylo)-hydrazyna

1-benzoilo-2-(β -karboetoksybutylo)-hydrazyna

1-izonikotynylo-2-(γ -karbopropoksypropylo)-hydrazyna

1-benzoilo-2-(α -metylo- β -karbometyloksypropylo)-hydrazyna

1-izonikotynylo-2-(α -metylo- β -karboetoksybutylo)-hydrazyna

1-benzoilo-2-(α -propylo- β -karboetoksyetylo)-hydrazyna

1-izonikotynylo-2-(β -karbometoksyetylo)-hydrazyna

1-(2-furoilo)-2-(β -karbometyloksyetylo)-hydrazyna

1-izonikotynylo-2-(β -karboetoksyetylo)-hydrazyna

1-(3-furoilo)-2-(α -metylo- β -karboetoksypropylo)-hydrazyna

1-benzoilo-2-(β -karbopropoksypropylo)-hydrazyna

1-pikolinoilo-2-(β -karbometoksybutylo)-hydrazyna

1-(2-fenoilo)-2-(β -karbometoksyetylo)-hydrazyna

1-(3-fenoilo)-2-(β -karbometoksyetylo)-hydrazyna

Stosując podany sposób można otrzymać inne 1-acylo-2-(karboalkoksyalkilo)-hydrazyny, stosowane w poprzednich przykładach.

Stosując opisany wyżej sposób, lecz zastępując ester przez odpowiedni amid, o wzorze (IX), w którym Z_1 , R_1 i R_2 mają znaczenie podane wyżej otrzymuje się podobne produkty o wzorze (I).

Przykład VIII. Wytwarzania związków o wzorze (X), w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie.

Związki te otrzymuje się przez ogrzewanie odpowiedniej acylohydrazyny z estrem lub

amidem α , β -nienasyconego kwasu albo z kwasem octowym lodowatym w rozpuszczalniku alkanolowym lub pirydynie.

Na przykład 28,0 g (0,4 mola) akrylanu metylu wkrapla się w ciągu godziny do roztworu zawierającego 54,8 g (0,4 mola) hydrazynu kwasu izonikotynowego i 10 ml kwasu octowego lodowatego w 400 ml trzeciorzędowego alkoholu butylowego. Otrzymany roztwór ogrzewa się następnie w ciągu 18 godzin na łaźni parowej. Po steżeniu mieszaniny reakcyjnej do 100 ml otrzymuje się 13,0 g nieprzereagowanego hydrazynu kwasu izonikotynowego. Przesącz zagęszcza się do gęstego syropu, który rozciera się z bezwodnym eterem i przekryształowuje w alkoholu izopropylowym. Temperatura topnienia produktu wynosi 87° — $88,5^{\circ}\text{C}$. Analiza elementarna produktu, stanowiącego 1-izonikotynylo-2-(β -karbometoksymetylo)-hydrazynę dała następujące wyniki:

Obliczono dla $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3$: C = 53,81, N = 5,87
Znaleziono C = 54,08, N = 5,65

Stosując podany sposób otrzymano następujące hydrazyny wyszczególnione w tablicy III wychodząc z odpowiednich pochodnych kwasów α , β -nienasyconych oraz odpowiednich acylohydrazyn, z wydajnościami 10—20%.

Hydrazyny o tym samym wzorze ogólnym, wspomniane w poprzednich przykładach, można otrzymać w ten sam sposób z odpowiednich pochodnych kwasów α , β -nienasyconych oraz acylohydrazyn.

Reakcje prowadzi się stosując jako rozpuszczalniki alkohole trzeciorzędowe takie, jak trzeciorzędowy butanol, 1,1-dwumetylopropanol, 1,1-dwumetylobutanol i 1-metylo-1-etylobutanol.

Materiały wyjściowe do opisanych wyżej reakcji, to znaczy związki karbonylowe i estry α , β -nienasycone, są łatwo dostępne w większości przypadków albo łatwe do otrzymania według znanych metod. Stosowane hydrazyny kwasów są związkami dobrze znanymi i są łatwo dostępne lub dają się łatwo otrzymać według ustalonych sposobów z kwasów takich jak kwas benzoesowy, kwas 2-furanowy, kwas 3-furanowy, kwas 2-tenyloowy, kwas 3-tenyloowy, kwasy pirydyno-2-, pirydyno-3- i pirydyno-4-karboksylowe.

Przykład IX. Powtarza się proces według przykładu VIII, stosując 40%-owy molo wo nadmiar akrylanu metylu. Wydajność produktu wynosi 40%.

Przykład X. Chlorowodorek N-benzyllo-(β -izonikotynylohydrazyno)-propionamidu wy-

tworza się przez rozpuszczenie związku w wodnym roztworze zawierającym równoważną ilość chlorowodoru i odparowanie otrzymanego roztworu.

Inne sole addycyjne z kwasami związków pirydynowych, opisanych w wyżej podanych przykładach, otrzymuje się w ten sam sposób, stosując kwas siarkowy, kwas fosforowy, kwas bromowodorowy, kwas azotowy, kwas benzenosulfonowy i kwas toluenosulfonowy.

Przykład XI. Chlorek kwasu izonikotynowego i N-benzyllo- β -hydrazynopropionamidu w roztworze w osuszonym eterze, ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu dwóch godzin, w obecności drobno sproszkowanego węglanu potasowego. Następnie eter oddestylowuje się, dodaje wody i produkt N-benzyllo- β -(izonikotynylohydrazyno)-propionamid, wyosabnia za pomocą zwykłych sposobów.

Stosując podany wyżej sposób, przy użyciu chlorku kwasu β -(izonikotynylohydrazyno)-propionowego i benzylloaminy na miejsce chlorku kwasu izonikotynowego i N-benzyllo- β -hydrazynopropionamidu, otrzymuje się ten sam produkt.

Również ten sam produkt otrzymuje się według odmiennego sposobu, polegającego na ogrzewaniu przez szereg godzin w eterze bezwodnika, utworzonego z kwasu octowego i kwasu N-benzyllo- β -(izonikotynylo)-propionowego z benzylloaminą, następnym dodaniem wody i wyosobnianiu produktu przy zastosowaniu zwykłych metod. Inny odmienny sposób otrzymywania tego samego produktu obejmuje ogrzewanie N-benzyllo- β -(izonikotynylohydrazyno)-propiononitrylu z benzylloaminą w ciągu szeregu godzin. Otrzymany produkt hydrolizuje się następnie za pomocą HCl w celu wytworzenia pożądanego związku.

Inny znów odmienny sposób wytwarzania tego samego produktu polega na ogrzewaniu przez szereg godzin N-benzyllo- β -(izonikotynylohydrazyno)-propanamidu z benzylloaminą. Otrzymany produkt traktuje się rozcieńczonym HCl, a następnie przemywa wodnym roztworem dwuwęglanu. Tak otrzymany produkt przekryształowuje się w odpowiednich rozpuszczalnikach.

Wreszcie jeszcze inny sposób otrzymywania N-benzyllo- β -(izonikotynylohydrazyno)-propionamidu polega na ogrzewaniu kwasu N-benzyllo- β -(izonikotynylohydrazyno)-propionowego z benzylloaminą w kolbie z okrągłym dnem, zaopatrzonej w chłodnicę do uchodzącej pary wodnej. Reakcja przebiega do końca po kilku

godzinach. Produkt otrzymuje się przez wlanie zawartości kolby do zimnej wody, zawierającej dwuwęglan sodowy i odsączenie. Produkt przemywa się następnie i przekrystalizowuje w odpowiednim rozpuszczalniku.

Przykład XII. Przygotowuje się podstawę do tabletek przez zmieszanie następujących składników w podanych proporcjach wagowych:

sacharoza U. S. P.	80,3
skrobia z tapioki	13,2
stearynian magnezowy	6,5

Z tą podstawą miesza się N-benzyl-β-(izonikotynylohydrozynylo)-propionamid w ilościach takich, aby wytworzyć tabletki zawierające 10, 25, 50 i 100 mg czynnego składnika.

Inne związki otrzymywane sposobem według wynalazku o działaniu terapeutycznym wyszczególnione w wyżej podanych przykładach miesza się podobnie z wymienioną podstawą do tabletek.

Przykład XIII. Przygotowuje się wodne zawiesiny, zawierające 25 mg na łyżeczkę (5 ml) każdego z wyżej opisanych związków terapeutycznych otrzymanych sposobem według wynalazku w nośniku złożonym ze zwykłego syropu U. S. P. zawierającego następujące substancje na 100 ml nośnika:

F. D. & C. Żółcień nr 5	5 mg
karboksymetyloceluloza typu niskowiskozowego	1 mg
syntetyczny olejek cytrynowy	0,1 ml

Takie zawiesiny są nieco mętne, lecz nadają się **dobrze** do doustnego podawania czynnego środka.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku poza zastosowaniem do leczenia chorób umysłowych, nadają się jako skuteczne inhibitory monoaminoksydazy, zwłaszcza w centralnym układzie nerwowym, a również można je stosować do łagodzenia bólów anginowych. Liczne z tych związków posiadają właściwości przeciwskurczowe. Poza tym związki te nadają się do polepszenia samopoczucia przy reumatyzmie, artretyzmie itd.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych hydrazyny o wzorze ogólnym (I), w którym Z oznacza rodnik alkilenowy, zawierający 1—5 atomów węgla, R_1 oznacza wodór lub niższy alkil, R_2 oznacza alkil lub alkenyl, najkorzystniej zawierający do 5 atomów węgla, albo cykloalkil, zawierający 3—6 atomów węgla, albo pirydyl,

pirydoalkil, furyloalkil lub tienyloalkil, w których grupa alkilowa jest niższym alkilem oraz ich pochodne odstawione w pierścieniu, przy czym wspomniany podstawnik w pierścieniu stanowi niższą grupę alkilową; arylową lub aralkilową, o wzorze ogólnym (II), w którym X oznacza wodór, niższy alkil lub chlorowiec, Y oznacza wodór, niższy alkil, niższą grupę alkoksylową, chlorowiec, trójfluorometyl, grupę cyjanową lub alkanoilową, zawierającą 2—4 atomów węgla, n oznacza liczbę całkowitą od 0 do 4, a A oznacza wodór lub grupę acylową o wzorze RC, w którym R oznacza: grupę o wzorze (VI), $E-(CH_2)_m-$ lub grupę, o wzorze (II) przy czym D oznacza alkil lub alkenyl zawierający do 20 atomów węgla, a i b oznaczają podstawniki takie jak wodór, grupę aminową, niższą alkiloaminową, wodorotlenową, niższą alkoksylową, merkapto-, niższą alkilomerkapto-grupę, chlorowiec albo grupy alkanoilaminową-, alkanoiloksylową lub alkanoilomerkapto-, w których grupa alkanoilowa zawiera 2—4 atomów węgla, E oznacza cykloalkil zawierający 3—6 atomów węgla, pirydyl, furyl, tienyl, tiazolil, oksazolil, izooksazolil, lub ich pochodne odstawione w pierścieniu, przy czym wspomniany podstawnik w pierścieniu stanowi niższą grupę alkilową, m — oznacza liczbę całkowitą od 0 do 4, a X, Y i n mają znaczenie podane wyżej, znamienne tym, że aminę o wzorze NHR_1R_2 poddaje się reakcji z kwasem o wzorze $A-NHNH_2COOH$ lub pochodną tego kwasu, a mianowicie estrem, amidem, nitylem, chlorkiem kwasowym lub bezwodnikiem, odpowiednio albo uwodorniając hydrazon o wzorze $ANHN=ZCONR_1R_2$, albo poddając reakcji hydrazynę o wzorze $ANHNH_2$ z amidem o wzorze chlorowiec— $ZCONR_1R_2$, albo w przypadku gdy A we wzorze (I) oznacza RCO, acylując odpowiedni związek, w którym A oznacza H, albo w przypadku gdy A we wzorze (I) oznacza RCO, poddając reakcji hydrazyny o wzorze $RCONHNH_2$ z α, β -nienasyconym amidem o wzorze $R_3CH=CHCONR_1R_2$.

2. Sposób według zastrz. 1, znamienne tym, że aminę poddaje się reakcji z estrem w temperaturze niższej od 200°C, najkorzystniej w temperaturach 60°C—200°C.

3. Sposób według zastrz. 2, znamienne tym, że stosuje się co najmniej równocześnie-

kowe ilości reagentów.

4. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że wytwarza się ester o wzorze $RCONHNHCH(R_3)CH_2COOR_4$ przez reakcję hydrazynu o wzorze $RCONHNH_2$ z α, β -nienasyconym estrem o wzorze $R_3CH = CHCOOR_4$ w obecności rozpuszczalnika.
5. Sposób według zastrz. 1—4, znamieny tym, że wytwarza się N-benzyl- β -(izonikotynylohydrazyno)—propionamid przez reakcję 1-izonikotynylo-2-(karbometoksyetylo)-hydrazynu z benzyloaminą.
6. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że uwodornianie prowadzi się przez reakcję z wodorem w obecności katalizatora platynowego, pod ciśnieniem wyższym od atmosferycznego.
7. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że wytwarza się hydrazon przez kondensację hydrazynu o wzorze $ANHNH_2$, w którym A ma znaczenie opisane wyżej, z odpowiednim związkiem karbonylowym.
8. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że reakcję hydrazynu z chlorowcowanym amidem prowadzi się w obecności aminy trzeciorzędowej.
9. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że jako czynnik acylujący stosuje się chlorek kwasowy lub ester.
10. Sposób według zastrz. 1, 4, znamieny tym, że reakcję hydrazynu ze związkiem nienasyconym prowadzi się w obecności pirydyny.
11. Sposób według zastrz. 1, 4, znamieny tym, że reakcję hydrazynu ze związkiem nienasyconym prowadzi się w zakresie temperatur od $50^\circ C$ do temperatury wrzenia.
12. Sposób według zastrz. 1, 4, znamieny tym, że do reakcji hydrazynu ze związkiem nienasyconym stosuje się ponad 40%owy (molowo) nadmiar tego ostatniego.
13. Sposób według zastrz. 1, 4, znamieny tym, że reakcję hydrazynu ze związkiem nienasyconym prowadzi się w obojętnym rozpuszczalniku organicznym w obecności niższego kwasu alkanowego.
14. Sposób według zastrz. 13, znamieny tym, że jako obojętny rozpuszczalnik organiczny stosuje się alkohol trzeciorzędowy z grupy obejmującej trzeciorzędowy alkohol butylowy, 1,1-dwumetylopropanol, 1,1-dwumetylobutanol, 1-metylo-1-etylobutanol i 1,1-dwumetylopentanol.
15. Sposób według zastrz. 13, znamieny tym, że jako niższy kwas alkanowy stosuje się kwas octowy.

Chas. Pfizer & Co. Inc.

Zastępca: mgr Józef Kamiński

rzecznik patentowy

TABLICA I

Wzór /III/

ROZWIĄZCZOK₄

R	R ₁	Z	R ₂	
C ₆ H ₅	H	- /CH ₂ /	pBrC ₆ H ₄ CH ₂	C ₆ H ₅ CONHNHCH ₂ CH ₂ COOCH ₃
2-/C ₅ H ₄ N/	CH ₃	-CH/CH ₃ /CH ₂	pIC ₆ H ₄ CH ₂	2-/C ₅ H ₄ N/CONHNHCH/CH ₂ /CH ₂ COOCH ₃
3-/C ₅ H ₄ N/	H	- /CH ₂ /	pFC ₆ H ₄ CH ₂	3-/C ₅ H ₄ N/CONHNH/CH ₂ /COOC ₂ H ₅
C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	-CH/C ₂ H ₅ /CH ₂	6-CH ₃ /C ₅ H ₃ N/CH ₂	C ₆ H ₅ CONHNHCH/C ₂ H ₅ /CH ₂ COOC ₂ H ₅
4-/C ₅ H ₄ N/	H	/CH ₂ /	pC ₂ H ₅ OC ₆ H ₄ CH ₂	4-/C ₅ H ₄ N/CONHNH/CH ₂ /COOC ₃ H ₇
C ₆ H ₅	CH ₃	-CH/CH ₃ /CH/CH ₃ /-	pCH ₃ OC ₆ H ₄ CH ₂	C ₆ H ₅ CONHNHCH/CH ₃ /CH/CH ₃ /COOCH ₃
4-/C ₅ H ₄ N/	CH ₃	-CH/CH ₃ /CH/C ₂ H ₅ /-	pC ₃ H ₇ OC ₆ H ₄ CH ₂	4-/C ₅ H ₄ N/CONHNHCH/CH ₃ /CH/C ₂ H ₅ /COOC ₂ H ₅
C ₆ H ₅	C ₃ H ₇	-CH/C ₃ H ₇ /CH ₂	C ₆ H ₅ C ₂ H ₄	C ₆ H ₅ CONHNHCH/C ₃ H ₇ /CH ₂ COOC ₂ H ₅
4-/C ₅ H ₄ N/	H	- /CH ₂ /	C ₆ H ₅ C ₃ H ₇	4-/C ₅ H ₄ N/CONHNH/CH ₂ /COOCH ₃
2-/C ₄ H ₃ O/	H	- /CH ₂ /	2-/C ₅ H ₄ N/CH ₂	2-/C ₄ H ₃ O/CONHNH/CH ₂ /COOCH ₃
4-/C ₅ H ₄ N/	H	- /CH ₂ /	2-/C ₅ H ₄ N/C ₂ H ₄	4-/C ₅ H ₄ N/CONHNHCH ₂ CH ₂ COOC ₂ H ₅
3-/C ₄ H ₃ O/	CH ₃	-CH ₂ CH/CH ₃ /-	/C ₄ H ₃ O/CH ₂	3-/C ₄ H ₃ O/CONHNHCH ₂ CH/CH ₃ /COOCH ₃
C ₆ H ₅	H	-CH ₂ CH/CH ₃ /-	/C ₄ H ₃ O/C ₂ H ₄	C ₆ H ₅ CONHNHCH ₂ CH/CH ₃ /COOC ₃ H ₇
2-/C ₅ H ₄ N/	H	-CH ₂ CH/C ₂ H ₅ /-	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₄ CH ₂	2-/C ₅ H ₄ N/CONHNHCH ₂ CH/C ₂ H ₅ /COOCH ₃
2-/C ₄ H ₃ S/	H	- /CH ₂ /	C ₆ H ₅ CH ₂	2-/C ₄ H ₃ S/CONHNHCH ₂ CH ₂ COOCH ₃
3-/C ₄ H ₃ S/	H	= /CH ₂ /	pClC ₆ H ₄ CH ₂	3-/C ₄ H ₃ S/CONHNHCH ₂ CH ₂ COOCH ₃
C ₆ H ₅	H	- /CH ₂ /	pC ₃ H ₇ C ₆ H ₄ CH	C ₆ H ₅ CONHNHCH ₂ CH ₂ COOCH ₃
4-ClC ₆ H ₄	H	- /CH ₂ /	C ₆ H ₅ CH ₂	4-ClC ₆ H ₄ CONHNH/CH ₂ /COOCH ₃
3,5-Cl ₂ C ₆ H ₃	H	- /CH ₂ /	n-C ₄ H ₉	3,5-Cl ₂ C ₆ H ₃ CONHNH/CH ₂ /COOCH ₃
4-CH ₃ OC ₆ H ₄	H	- /CH ₂ /	allyl	4-CH ₃ OC ₆ H ₄ CONHNH/CH ₂ /COOCH ₃
C ₆ H ₅ CH ₂	H	-CH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ CONHNHCH ₂ COOCH ₃
C ₆ H ₅ C ₂ H ₄	H	-CH ₂	n-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅ /CH ₂ CONHNHCH ₂ COOC ₂ H ₅
4-CH ₃ C ₆ H ₄	H	- /CH ₂ /	C ₆ H ₅ /CH ₂ /3	4-CH ₃ C ₆ H ₄ CONHNH/CH ₂ /COOCH ₃
2-CH ₃ C ₆ H ₄	H	CH ₂	cyklobutyl	2-CH ₃ C ₆ H ₄ CONHNHCH ₂ COOCH ₃
4-C ₃ H ₇ C ₆ H ₄	H	-CH/CH ₃ /CH ₂	cykloheksyl	4-C ₃ H ₇ C ₆ H ₄ CONHNHCH/CH ₃ /CH ₂ COOCH ₃
2,4-/CH ₃ /2C ₆ H ₃	H	-CH/CH ₃ /-	pentenyl	2,4-/CH ₃ /2C ₆ H ₃ CONHNHCH/CH ₃ /COOC ₂ H ₅
2-CH ₃ -5-/C ₄ H ₂ O/	H	-CH/C ₂ H ₅ /-	C ₆ H ₅ /CH ₂ /2	2-CH ₃ -5-/C ₄ H ₂ O/CONHNHCH/C ₂ H ₅ /COOCH ₃
2-CH ₃ -3-/C ₄ H ₂ O/	H	/CH ₂ /	4-ClC ₆ H ₄ CH ₂	2-CH ₃ -3-/C ₄ H ₂ O/CONHNH/CH ₂ /COOC ₂ H ₅
2-C ₃ H ₇ -5-/C ₄ H ₂ S/	H	-CH/CH ₃ /-	4-FC ₆ H ₄ CH ₂	2-C ₃ H ₇ -/C ₄ H ₂ S/CONHNHCH/CH ₃ /COOCH ₃
2-/C ₄ H ₃ S/CH ₂	H	-CH/CH ₃ /-	4-CH ₃ C ₆ H ₄ CH ₂	2-/C ₄ H ₃ S/CH ₂ CONHNHCH/CH ₃ /COOCH ₃
2-CH ₃ -5-/C ₄ H ₃ O/CH ₂	H	-CH/CH ₃ /-	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ CH ₂	2-CH ₃ -5-/C ₄ H ₃ O/CH ₂ CONHNHCH/CH ₃ /COOCH ₃
2-/C ₄ H ₃ S//CH ₂ /3	H	-CH/CH ₃ /-	2,4-Br ₂ C ₆ H ₃ CH ₂	2-/C ₄ H ₃ S//CH ₂ /3CONHNHCH/CH ₃ /COOCH ₃
/C ₃ H ₂ NS/	H	/CH ₂ /	4-IC ₆ H ₄ CH ₂	/C ₃ H ₂ NS/CONHNH/CH ₂ /COOC ₂ H ₅

$/C_3H_2OS/$	H	$/CH_2/2$	$4-C_3H_7C_6H_2CH_2$	$/C_3H_2OS/CO_2NHNH/CH_2/2COOCH_3$
$/120-C_3H_2OS/$	H	$/CH_2/2$	$C_6H_5CH_2$	$/120-C_3H_2OS/CO_2NHNH/CH_2/2COOCH_3$
$/120-C_3H_2OS/CH_2$	H	$/CH_2/2$	$C_6H_5CH_2$	$/120-C_3H_2OS/CH_2CO_2NHNH/CH_2/2COOCH_3$
CH_3	H	$/CH_2/2$	$2-C_4H_3S/CH_2$	$CH_3CO_2NHNH/CH_2/2COOCH_3$
$C_{17}H_{35}$	CH_3	CH_2	$2-C_4H_3S/CH_2/3$	$C_{17}H_{35}CO_2NHNH/CH_2/2COOCH_3$
$C_{17}H_{33}$	H	$/CH_2/2$	$4-C_5H_4N$	$C_{17}H_{33}CO_2NHNH/CH_2/2COOCH_3$
$C_{20}H_{41}$	H	$/CH_2/2$	$3-C_5H_4N$	$C_{20}H_{41}CO_2NHNH/CH_2/2COOCH_3$
C_2H_3	H	$/CH_2/2$	$6-CH_3-2-C_5H_4N$	$C_2H_3CO_2NHNH/CH_2/2COOCH_3$
C_3H_7	H	$/CH_2/2$	$/C_4H_3O//CH_2/3$	$C_3H_7CO_2NHNH/CH_2/2COOCH_3$
$C_{11}H_{23}$	H	$/CH_2/2$	$3,4-CH_3O/2C_6H_3CH_2$	$C_{11}H_{23}CO_2NHNH/CH_2/2COOCH_3$
C_8H_{15}	H	$-/CH_2/2$	$4-C_3H_7CO_2C_6H_4/CH_2/4$	$C_8H_{15}CO_2NHNH/CH_2/2COOCH_3$
$C_{20}H_{39}$	H	$-/CH_2/5$	$4-BrC_6H_4$	$C_{20}H_{39}CO_2NHNH/CH_2/3COOCH_3$
$C_{15}H_{31}$	CH_3	$-/CH_2/2$	$3,4-C_3H_7O/2C_6H_3CH_2$	$C_{15}H_{31}CO_2NHNH/CH_2/2COOCH_3$
C_6H_{11}	C_3H_7	$-/CH_2/2$	$6-C_2H_5-2-C_5H_3N$	$C_6H_{11}CO_2NHNH/CH_2/2COOCH_3$
$CH_3CH/Cl/$	H	$-/CH_2/2$	$4-C_2H_5C_6H_4CH_2$	$CH_3CH/Cl/CO_2NHNH/CH_2/2COOC_2H_5$
$CH_2/NH_2/$	H	$-/CH_2/2$	$n-C_3H_7$	$CH_2/NH_2/CO_2NHNH/CH_2/2COOCH_3$
$CH_3CH/NH_2/$	H	$-/CH_2/2$	$C_6H_5CH_2$	$CH_3CH/NH_2/CO_2NHNH/CH_2/2COOCH_3$
$NH_2/CH_2/4CH/NH_2/$	H	$-/CH_2/2$	$C_6H_5CH_2$	$NH_2/CH_2/4CH/NH_2/CO_2NHNH/CH_2/2COOCH_3$
$HOCH_2CH/NH_2/$	B	$-/CH_2/2$	$n-C_3H_7$	$HOCH_2CH/NH_2/CO_2NHNH/CH_2/2COOCH_3$
$CH_3CH/OH/CH/NH_2/$	H	$-/CH_2/2$	$C_6H_5CH_2$	$CH_3CH/OH/CH/NH_2/CO_2NHNH/CH_2/2COOCH_3$
$/CH_3/2CHCH/NH_2/$	H	$-/CH_2/2$	$C_6H_5/CH_2/2$	$/CH_3/2CHCH/NH_2/CO_2NHNH/CH_2/2COOC_2H_5$
$CH_3/CH_2/3CH/NH_2/$	B	$-/CH_2/5$	$C_6H_5CH_2$	$CH_3/CH_2/3CH/NH_2/CO_2NHNH/CH_2/3COOCH_3$
$C_6H_5CH_2CH/NH_2/$	H	$-/CH_2/2$	$n-C_3H_7$	$C_6H_5CH_2CH/NH_2/CO_2NHNH/CH_2/2COOCH_3$
$4-ORC_6H_4CH_2CH/NH_2/$	H	$-/CH_2/2$	$C_6H_5CH_2$	$4-ORC_6H_4CH_2CH/NH_2/CO_2NHNH/CH_2/2COOCH_3$
$HSCH_2CH/NH_2/$	H	$-/CH_2/2$	$n-C_3H_7$	$HSCH_2CH/NH_2/CO_2NHNH/CH_2/2COOC_2H_5$
$H_3CS/CH_2/2CH/NH_2/$	B	$-/CH_2/2$	$C_6H_5CH_2$	$H_3CS/CH_2/2CH/NH_2/CO_2NHNH/CH_2/2COOCH_3$
$C_3H_7S/CH_2/2CH/NH_2/$	H	$-/CH_2/2$	$C_6H_5CH_2$	$C_3H_7S/CH_2/2CH/NH_2/CO_2NHNH/CH_2/2COOCH_3$
$CH_3CH/OH/$	H	$-/CH_2/2$	$4-ClC_6H_4CH_2$	$CH_3CH/OH/CO_2NHNH/CH_2/2COOCH_3$
$Cl/CH_2/4$	CH_3	$-/CH_2/2$	cyklopropyl	$Cl/CH_2/4CO_2NHNH/CH_2/2COOCH_3$
$CH_3/CH_2/3CH/Br/$	C_2H_5	$-/CH_2/2$	$C_6H_5/CH_2/4$	$CH_3/CH_2/3CH/Br/CO_2NHNH/CH_2/2COOCH_3$
$CH_3CH/F/$	B	$-CH_2$	$C_6H_5CH_2$	$CH_3CH/F/CO_2NHNHCH_2COOC_2H_5$
$CH_3CH_2CH/OCH_3/$	H	$-CH_2$	$n-C_3H_7$	$CH_3CH_2CH/OCH_3/CO_2NHNHCH_2COOC_2H_5$
$HO/CH_2/4$	H	$-CH/CH_3-$	$C_6H_5CH_2$	$HO/CH_2/4CO_2NHNHCO_2NHNHCH/CH_3/COOC_2H_5$
$C_{10}H_{21}$	H	CH_2	cyklopropyl- CH_2	$C_{10}H_{21}CO_2NHNHCH_2COOCH_3$
$C_{10}H_{19}$	CH_3	$/CH_2/2$	$2-C_4H_3O//CH_2/4$	$C_{10}H_{19}CO_2NHNH/CH_2/2COOCH_3$
$CH_3CO_2NHCH_2-$	H	$/CH_2/4$	$4-CF_3C_6H_4-$	$CH_3CO_2NHCH_2CO_2NHNH/CH_2/4COOC_2H_5$
$CH_3/C_3H_7CO_2NH/CH_2-$	H	$/CH_2/2$	$4-ClC_6H_4-$	$CH_3/C_3H_7CO_2NH/CHCO_2NHNH/CH_2/2COOCH_3$

CH ₃ /CH ₂ COO/CH ₂ -	H	/CH ₂ / ₄	4-CF ₃ C ₆ H ₄ CH ₂ -	CH ₃ /CH ₂ COO/CHCONHNH/CH ₂ / ₄ COOCH ₃
C ₃ H ₇ COO/CH ₂ / ₄	H	/CH ₂ / ₂	2-C ₃ H ₇ -5-/C ₄ H ₂ O/CH ₂ -	C ₃ H ₇ COO/CH ₂ / ₄ CONHNH/CH ₂ / ₂ COOCH ₃
CH ₃ COSCH ₂ CH ₂ -	H	/CH ₂ / ₄	2-CH ₃ -6-/C ₅ H ₃ N/-	CH ₃ COSCH ₂ CH ₂ CONHNH/CH ₂ / ₄ COOCH ₃
HSCH ₂ CH ₂ -	H	/CH ₂ / ₂	2-CH ₃ -5-/C ₄ H ₂ O/CH ₂	HSCH ₂ CH ₂ CONHNH/CH ₂ / ₂ COOCH ₃
C ₂ H ₅ COS/CH ₂ / ₃	H	CH ₂	4-CNC ₆ H ₄ CH ₂ -	C ₂ H ₅ COS/CH ₂ / ₃ CONHNHCH ₂ COOC ₂ H ₅
cykloheksyl-CH ₂ -	H	/CH ₂ / ₂	4-CH ₃ COC ₆ H ₄ -	cykloheksyl-CH ₂ CONHNH/CH ₂ / ₂ COOCH ₃
C ₆ H ₅ /CH ₂ / ₄ -	H	CH ₂	4-C ₃ H ₇ COC ₆ H ₄ CH ₂	C ₆ H ₅ /CH ₂ / ₄ CONHNHCH ₂ COOC ₂ H ₅
4-CNC ₆ H ₄ -	H	/CH ₂ / ₂	4-C ₂ H ₅ COC ₆ H ₄ -	4-CNC ₆ H ₄ CONHNH/CH ₂ / ₂ COOC ₃ H ₇
CF ₃ C ₆ H ₄	H	/CH ₂ / ₂	3,4-Br ₂ C ₆ H ₃ -	4-CF ₃ C ₆ H ₄ CONHNH/CH ₂ / ₂ COOC ₃ H ₇
CF ₃ C ₆ H ₄ /CH ₂ / ₄ -	C ₂ H ₅	CH ₂	C ₆ H ₅	CF ₃ C ₆ H ₄ /CH ₂ / ₄ CONHNHCH ₂ COOCH ₃
3,5-Cl ₂ C ₆ H ₃	H	/CH ₂ / ₂	piryl	3,5-Cl ₂ C ₆ H ₃ CONHNH/CH ₂ / ₂ COOCH ₃
4-IC ₆ H ₄ -	H	/CH ₂ / ₂	piryl-CH ₂ -	4-IC ₆ H ₄ CONHNH/CH ₂ / ₂ COOCH ₃
4-CH ₃ COC ₆ H ₄ CH ₂ -	H	/CH ₂ / ₂	piraryl	4-CH ₃ COC ₆ H ₄ CH ₂ CONHNH/CH ₂ / ₂ COOCH ₃
4-C ₃ H ₇ COC ₆ H ₄	H	/CH ₂ / ₂	piraryl	4-C ₃ H ₇ COC ₆ H ₄ CONHNH/CH ₂ / ₂ COOCH ₃
3,5-/CH ₂ / ₂ C ₆ H ₃ -	H	/CH ₂ / ₂	3,5-/CH ₂ / ₂ C ₆ H ₃ -	3,5-/CH ₂ / ₂ C ₆ H ₃ CONHNH/CH ₂ / ₂ COOC ₂ H ₅
3-Br-4-CH ₃ C ₆ H ₃	H	/CH ₂ / ₂	4-C ₂ H ₅ C ₆ H ₄ -	3-Br-4-CH ₃ C ₆ H ₃ CONHNH/CH ₂ / ₂ COOCH ₃
4-FC ₆ H ₄ /CH ₂ / ₄ -	H	/CH ₂ / ₂	CH ₃ -	4-FC ₆ H ₄ /CH ₂ / ₄ CONHNH/CH ₂ / ₂ COOCH ₃
4-C ₃ H ₇ C ₆ H ₄ -	H	/CH ₂ / ₂	C ₅ H ₁₃ -	4-C ₃ H ₇ C ₆ H ₄ CONHNH/CH ₂ / ₂ COOC ₃ H ₇
cyklopropyl	H	/CH ₂ / ₂	4-FC ₆ H ₄ CH ₂ -	cyklopropyl-CONHNH/CH ₂ / ₂ COOC ₃ H ₇
cyklobutyl-CH ₂ / ₂	H	/CH ₂ / ₂	CH ₃	cyklobutyl-CH ₂ CONHNH/CH ₂ / ₂ COOCH ₃
cykloheksyl	H	/CH ₂ / ₂	C ₆ H ₅ CH ₂	cykloheksyl-CH ₂ CONHNH/CH ₂ / ₂ COOCH ₃
cyklopropyl-CH ₂ / ₂	H	/CH ₂ / ₂	C ₆ H ₅ CH ₂	cyklopropyl-CH ₂ CONHNH/CH ₂ / ₂ COOCH ₃
2-/C ₄ H ₂ S/CH ₂ / ₄ -	H	/CH ₂ / ₂	C ₆ H ₅ CH ₂	2-/C ₄ H ₂ S/CH ₂ / ₄ CONHNH/CH ₂ / ₂ COOCH ₃
2-C ₃ H ₇ -5-/C ₄ H ₂ O/-	H	/CH ₂ / ₂	4-CH ₃ C ₆ H ₄ -	2-C ₃ H ₇ -5-/C ₄ H ₂ O/CONHNH/CH ₂ / ₂ COOCH ₃
2-/C ₄ H ₃ O/-/CH ₂ / ₄	H	/CH ₂ / ₂	3-CH ₃ C ₆ H ₄ -	2-/C ₄ H ₃ O/CH ₂ / ₄ CONHNH/CH ₂ / ₂ COOCH ₃
2-CH ₃ /C ₄ H ₂ S/CH ₂ -	H	/CH ₂ / ₂	2-CH ₃ C ₆ H ₄ -	2-CH ₃ -5-/C ₄ H ₂ S/CH ₂ CONHNH/CH ₂ / ₂ COOCH ₃
CH ₃ NHCH ₂ -	H	/CH ₂ / ₂	C ₆ H ₄ CH ₂ -	CH ₃ NHCH ₂ CONHNH/CH ₂ / ₂ COOCH ₃
CH ₃ /CH ₂ NH/CH-	H	/CH ₂ / ₂	CH ₃ -	CH ₃ /CH ₂ NH/CHCONHNH/CH ₂ / ₂ COOCH ₃
CH ₃ CH ₂ /C ₃ H ₇ NH/CH-	H	/CH ₂ / ₂	2-/C ₅ H ₄ N/-	CH ₃ CH ₂ /C ₃ H ₇ NH/CHCONHNH/CH ₂ / ₂ COOCH ₃
/CH ₂ / ₂ NCH ₂ -	H	/CH ₂ / ₂	3-/C ₅ H ₄ N/-	/CH ₂ / ₂ NCH ₂ CONHNH/CH ₂ / ₂ COOCH ₃
4-/C ₅ H ₄ N/	H	/CH ₂ / ₂	H	4-/C ₅ H ₄ N/CONHNH/CH ₂ / ₂ COOCH ₃
4-/C ₅ H ₄ N/	C ₆ H ₅ CH ₂	/CH ₂ / ₂	C ₆ H ₅ CH ₂ -	4-/C ₅ H ₄ N/CONHNH/CH ₂ / ₂ COOCH ₃
/CH ₃ CO//CH ₃ /NCH ₂	H	/CH ₂ / ₂	C ₆ H ₅ CH ₂	/CH ₃ CO//CH ₃ /NCH ₂ CONHNH/CH ₂ / ₂ COOCH ₃
4-/C ₅ H ₄ N/	H	/CH ₂ / ₂	pyrazolyl-CH ₂	4-/C ₅ H ₄ N/CONHNH/CH ₂ / ₂ COOCH ₃
3-/C ₅ H ₄ N/	H	/CH ₂ / ₂	HOCH ₂ CH ₂ -	3-/C ₅ H ₄ N/CONHNH/CH ₂ / ₂ COOCH ₃
C ₆ H ₅	H	/CH ₂ / ₂	CH ₃ OCH ₂ CH ₂ -	C ₆ H ₅ CONHNH/CH ₂ / ₂ COOCH ₃
3-/C ₅ H ₄ N/	H	/CH ₂ / ₂	H	3-/C ₅ H ₄ N/CONHNH/CH ₂ / ₂ COOC ₂ H ₅

Br/CH ₂ / ₃	H	-CH/CH ₂ /-	C ₅ H ₄ F	Br/CH ₂ / ₃ COHHCOCOHHCCH/CH ₂ /COOCH ₃
CH ₃ CHBrCHBr	H	-CH ₂	/C ₄ H ₃ O/CH ₂	CH ₃ CH/Br/CH/Br/COHHCCH ₂ COOC ₂ H ₅
ICH ₂ CH ₂	H	-/CH ₂ /	C ₄ H ₃	ICH ₂ CH ₂ COHHCCH ₂ COOC ₂ H ₅
CH ₃ /CH ₂ / ₁₂ CH/L/	H	-/CH ₂ /	C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₃ /CH ₂ / ₁₂ CH/L/COHHCCH ₂ /COOCH ₃
C ₃ H ₇ O/CH ₂ / ₄	H	-/CH ₂ /	4-CH ₃ COC ₆ H ₄ CH ₂	C ₃ H ₇ O/CO ₂ / ₄ COHHCCH ₂ /COOCH ₃
HS/CH ₂ / ₄	H	-CH ₂	all ₁	HS/CH ₂ / ₄ COHHCCH ₂ COOC ₂ H ₅
CH ₃ S/CH ₂ / ₄	H	-CH ₂	n-C ₃ H ₇	CH ₃ S/CH ₂ / ₄ COHHCCH ₂ COOC ₂ H ₅

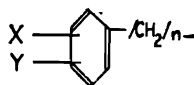
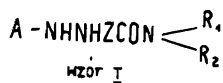
W powyższej tabelicy C₅H₄F oznacza pirydyl; C₄H₃O, C₄H₃S, C₃H₂NS, C₃H₂NO, i isoC₃H₂NO oznaczają odpowiednio furyl, tienyl, tiazolil, oksazolil i isookazolil.

TABLICA II

R	<u>acylohydrason</u>			<u>związek karbonylowy</u>
	R ₁	L	R ₂	
C ₆ H ₅	H	CH ₂	CH ₃	O=CH-CH ₂ COOCH ₃
2-/C ₅ H ₄ M/	CH ₃	CH ₂	CH ₃	CH ₃ COOCH ₂ COOCH ₃
3-/C ₅ H ₄ M/	H	/CH ₂ / ₄	O ₂ H ₅	O=CH/CH ₂ / ₄ COOC ₂ H ₅
C ₆ H ₅	O ₂ H ₅	CH ₂	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅ COOCH ₂ COOC ₂ H ₅
4-/C ₅ H ₄ M/	H	/CH ₂ / ₂	C ₃ H ₇	O=CH/CH ₂ / ₂ COOC ₃ H ₇
C ₆ H ₅	CH ₃	CH/CH ₂ /	CH ₃	CH ₃ COCH/CH ₂ /COOCH ₃
4-/O ₅ H ₄ M/	CH ₃	CH/O ₂ H ₄ /	O ₂ H ₅	CH ₃ COCH/C ₂ H ₅ /COOC ₂ H ₅
C ₆ H ₅	O ₃ H ₇	CH ₂	O ₂ H ₅	O ₃ H ₇ COOCH ₂ COOC ₂ H ₅
4-/O ₅ H ₄ M/	H	CH ₂	CH ₃	O=CHCH ₂ COOCH ₃
2-/C ₄ H ₃ O/	H	CH ₂	CH ₃	O=CHCH ₂ COOCH ₃
4-/C ₅ H ₄ M/	H	CH ₂	O ₂ H ₅	O=CHCH ₂ COOC ₂ H ₅
3-/C ₄ H ₃ O/	CH ₃	CH/CH ₂ /	CH ₃	CH ₃ COCH/CH ₂ COOCH ₃
C ₆ H ₅	H	CH/CH ₂ /	C ₃ H ₇	O=CHCH/CH ₂ /COOC ₃ H ₇
2-/C ₅ H ₄ M/	H	CH/C ₂ H ₅ /	CH ₃	O=CHCH/C ₂ H ₅ /COOCH ₃
2-/O ₄ H ₃ O/	H	CH ₂	CH ₃	O=CH-CH ₂ COOCH ₃
3/C ₄ H ₃ O/	H	CH ₂	CH ₃	O=CH-CH ₂ COOCH ₃

TABLICA III

<u>Produkt hydrazynowy o wzorze /XI/</u>	<u>α, β-nienasycony ester</u>
1-benzoilo-2- β -karbometoksyetylo/-hydrazyna	akrylan metylu
1-pikolinoilo-2- β - karbometoksypropylo/-hydrazyna	ester metylowy α, β nienasyconego kwasu o <u>C₄</u>
1-benzoilo-2- β -karbometoksybutylo/-hydrazyna	ester etylowy α, β -nienasyconego kwasu o <u>C₅</u>
1-benzoilo-2- β -karbometoksy-pentylo/-hydrazyna	ester etylowy α, β -nienasyconego kwasu o <u>C₆</u>
1-izonikotynylo-2- β - karbometoksyetylo/-hydrazyna	akrylan etylu
1-izonikotynylo-2- β metyl- γ, β -karbopropoksy- etylo/ - hydrazyna	ester propylowy α, β - nienasyconego kwasu o <u>C₄</u>
1- β -furoilo/-2- β -karbometoksybutylo/-hydrazyna	akrylan metylu
1-2-tenoilo/-2- β - karbometoksyetylo/-hydrazyna	akrylan metylu
1-3-tenoilo/-2- β -karbometoksyetylo/-hydrazyna	akrylan metylu
<u>Produkt hydrazynowy RCONHNECHCH₂CONR₁R₂</u>	<u>α, β - nienasycony amid</u>
N-benzyl- β - /benzoilohydrazyno/-propionamid	N-benzylakrylamid
N-fenyl- β - /pikolinylhydrazyno/-butyramid	N-fenylakrylamid
N-cykloheksyl- β - /benzoilohydrazyno/-pentanoamid	N-cykloheksylo-pentanoamid
N-metylo-N-benzyl- β - /benzoilohydrazyno/-propionamid	N-metylo-N-benzylakrylamid
N-allyl- β - /izonikotynylohydrazyno/-heksanoamid	N-allyloheksanoamid
N-n-propyl- β - /2-furoilohydrazyno/-propionamid	N-n-propylakrylamid
N-benzyl- β - /izooksazolilokarbonylhydrazyno/-propionamid	N-benzylakrylamid



wzór II

