



URZĄD
PATENTOWY
PRL

Patent dodatkowy
do patentu nr ———

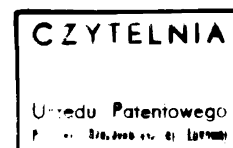
Zgłoszono: 85 05 06 (P. 259262)

Pierwszeństwo: 84 05 12 Republika Federalna
Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 87 06 15

Opis patentowy opublikowano: 89 10 31

Int. Cl.⁴ C07D 487/04
A61K 31/415



Twórca wynalazku ———

Uprawniony z patentu: Boehringer Mannheim GmbH,
Mannheim (Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania nowych pirolobenzimidazoli

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pirolobenzimidazoli o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, grupę alkilową lub cykloalkilową, R_2 oznacza atom wodoru, grupę alkilową, albo R_2 razem z R_1 oznaczają grupę cykloalkilenową, X oznacza kreskę wartościowości, grupę alkilenową o 1–4 atomach węgla albo grupę winylenową, Py oznacza grupę 2-, 3- lub 4-pirydyłową, która ewentualnie przy heteroatomie pierścienia zawiera atom tlenu i/albo jest podstawiona jedną albo kilkoma grupami alkilowymi, alkoksylowymi, hydroksylowymi, cyjanowymi, jak również atomami chlorowca, ich tautomerów oraz ich fizjologicznie dopuszczalnych soli z nieorganicznymi i/lub organicznymi kwasami.

Ze względu na to, że związki o wzorze ogólnym 1 w przypadku gdy R_1 jest różne od R_2 , posiadają asymetryczny atom węgla, przedmiotem wynalazku jest także sposób wytwarzania optycznie czynnych odmian i racemicznych mieszanin tych związków.

Nowe związki o wzorze ogólnym 1, wytworzone sposobem według wynalazku wykazują cenne właściwości farmakologiczne, zwłaszcza wzmagają siłę skurczu serca i/albo obniżają ciśnienie tętnicze i/albo wpływają na agregację trombocytów i poprawiają mikrocyrkulację. W dalszej przedstawionych wzorach, zwłaszcza we wzorze ogólnym 1, podstawniki R_1 i R_2 są jednakowe albo różne i oznaczają atom wodoru, liniową albo rozgałęzioną grupę alkilową o 1–6 względnie 2–6 atomach węgla, przy czym każda z wymienionych części alkilowych jest ewentualnie liniowa lub rozgałęziona i zawiera 1–6 względnie 2–6 atomów węgla. Jednak dla R_1 i R_2 w rachubę wchodzi zwłaszcza atom wodoru, grupa metylowa i etylowa.

Jeżeli tylko R_2 oznacza atom wodoru, wówczas R_1 oznacza liniową grupę alkilową o 1–6 atomach węgla, ewentualnie rozgałęzioną grupę alkilową albo grupę cykloalkilową. W znaczeniu tym wyróżniają się grupa metylowa, etylowa, izopropylowa, izobutyłowa, pentyłowa, cyklopentylowa, cykloheksylowa.

R_1 i R_2 razem z atomem węgla, do którego są przyłączone, tworzą ewentualnie także pierścień cykloalkilenowy o 3–8 atomach węgla, przy czym chodzi tu zwłaszcza o grupę spirocyklopropylenową, spirocyklobutylenową, spirocyklopentylenową i grupę spirocykloheksylenową. Podstaw-

niki alkilowe lub alkoksylowe pierścienia pirydynowego zawierają 1–6, zwłaszcza 1–4 atomów węgla. Wyróżnia się grupa metylowa i etylowa, względnie metoksylowa i etoksylowa. Jako atom chlorowca rozumie się atom fluoru, chloru i bromu, zwłaszcza atom chloru.

Jeżeli Py oznacza grupę 2-, 3- albo 4-pirydylową, która ewentualnie przy heteroatomie pierścienia zawiera atom tlenu i/albo jest podstawiona jedną lub kilkoma grupami alkilowymi, alkoksylowymi, hydroksylowymi, cyjanowymi, jak również atomami chlorowca, zaś X oznacza kreskę wartościowości, wówczas w znaczeniu tym wyróżnia się grupa 2-/N-oksypirydylowa/, 3-pirydylowa, 3-/6-metylopirydylowa/, 3-/6-hydroksy-pirydylowa/, 3-/2-metoksy-6-metylopirydylowa/, 4-pirydylowa, 4-/N-oksypirydylowa/, 4-/2-metylopirydylowa/, 4-/2-hydroksypirydylowa/, 4/2-chloropirydylowa/ oraz grupa 4-/3-hydroksypirydylowa/.

Jeżeli X oznacza grupę alkilenową o 1–4 atomach węgla albo grupę winylenową, a Py oznacza grupę 2-, 3- albo 4-pirydylową, wówczas w tym znaczeniu szczególnie wyróżnia się grupa 3-pirydylometylowa, 3-pirydyloetylowa, 3-pirydylowinyłowa, 4-pirydylometylowa, 4-pirydyloetyłowa i grupa 4-pirydylowinyłowa.

Wyróżniają się działaniem farmakologicznym pirolobenzimidazole o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, grupę metylową, etylową, 2-propylową, 2-metylopropylową albo cyklopentylową, R_2 oznacza atom wodoru, grupę metylową, etylową, R_1 i R_2 razem z atomem węgla, do którego są przyłączone, oznaczają pierścień cyklopentanu, X oznacza kreskę wartościowości, grupę metylenową, etylenową albo winylenową, zaś Py oznacza grupę N-tlenku pirydylu albo grupę pirydylową, która jest ewentualnie podstawiona pojedynczo lub kilkakrotnie grupą hydroksylową, metoksylową, metylową albo atomem chlorowca.

Szczególnie wyróżniają się związki o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza kreskę wartościowości, R_1 oznacza atom wodoru lub grupę metylową, R_2 oznacza grupę metylową, etylową, zaś Py oznacza grupę N-tlenku pirydylu albo grupę pirydylową, która jest ewentualnie podstawiona grupą hydroksylową lub grupą metylową.

Według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1 wytwarza się następująco: związki o wzorze ogólnym 2 poddaje się acylowaniu reaktywną pochodną kwasu karboksylowego o wzorze ogólnym 3, przeważnie chlorkiem kwasowym i cyklizuje kwasami Lewisa ($AlCl_3$) (Synteza Stolle'), przy czym Hal oznacza atom chloru, bromu lub jodu, a R_1 , R_2 Py i X mają wyżej podane znaczenie. Według tej metody można wytwarzać przykładowo 7-monopodstawione związki o wzorze ogólnym 1.

Reaktywnymi pochodnymi kwasów karboksylowych o wzorze ogólnym 3 są szczególnie chlorki kwasowe, bezwodniki albo estry mesylowe i tosylowe.

Wymienione wyżej cyklizacje do pożądaných związków o wzorze ogólnym 1 prowadzi się korzystnie w rozpuszczalniku albo mieszaninie rozpuszczalników, jak w etanolu, izopropanolu, lodowatym kwasie octowym, benzenie, toluenie, chlorobenzenie, glikolu, eterze dimetylowym glikolu etylenowego, sulfolanie /1,1-ditlenek tetrahydrotiofenu/ albo dimetyloformamidzie w temperaturze 0–220°C, przeważnie jednak w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej, ewentualnie w obecności środka kondensującego, jak tlenochloru fosforu, chlorku tionylu, kwasu p-toluenosulfonowego, kwasu solnego, kwasu siarkowego, kwasu fosforowego, kwasu polifosforowego albo ewentualnie także w obecności zasady, jak wodorotlenku sodu, metanolu sodu albo tert-butanolanu potasu. Jednak cyklizację można prowadzić także bez rozpuszczalnika i/albo środka kondensującego.

Dodatkowe przekształcenie związków o wzorze ogólnym 1 w inne związki o wzorze ogólnym 1 dotyczy np. utleniania grupy pirydylowej na odpowiedni N-tlenek, co prowadzi się przeważnie nadtlenkiem wodoru w kwasie octowym, jak również wodorowanie nienasyconego podstawnika. Dotyczy to zwłaszcza wodorowania związku winylowego $/X=CH=CH-/$ do odpowiedniego związku etylowego. W celu przeprowadzenia związków o wzorze ogólnym 1 względnie ich tautomerycznych odmian w farmakologicznie dopuszczalne sole poddaje się te związki reakcji przeważnie w rozpuszczalniku organicznym z równoważną ilością nieorganicznego lub organicznego kwasu, np. kwasu solnego, bromowodorowego, fosforowego, siarkowego, octowego, cytrynowego, winowego, maleinowego, fumarowego, benzoowego albo kwasu cykloheksylosulfaminowego.

Badania farmakologiczne potwierdzają działanie nowych związków.

Badania te prowadzono następującymi metodami.

Samce szczurów Sprague — Dawley o ciężarze od około 350 do około 450 g usypiano zastrzykiem śródtrzewnym barbituranu. Do badań przygotowywano zwierzęta w następujący sposób:

— przez prawą arterię szyjną (arteria carotis dextra) wprowadzono ciśnieniowy cewnik pomiarowy (Millar Mikrotip o średnicy 0,5 mm) do lewej komory serca. Za pomocą tego aparatu pomiarowego rejestrowano ciśnienie wewnątrz lewej komory serca w sposób ciągły.

— Do żyły szyjnej przymocowano cewnik polipropylenowy, w celu wstrzykiwania dożylnie badanej substancji.

— Przez tętnicę udową wprowadzono ceownik polipropylenowy do aorty brzusznej w celu bezpośredniego pomiaru tętniczego ciśnienia krwi.

— EKG wykonano za pomocą wkłuwanej elektrody.

Podczas przygotowywania zwierząt i w ciągu następującego trwania badania szczury były trwale przymocowane do stołu operacyjnego elektrycznie ogrzewanego i termostatycznie utrzymywanego.

Stosowanie badanej substancji przeprowadzano zawsze za pomocą dożylnych zastrzyków, przy czym objętość zastrzyku wynosiła 1 ml/kg ciężaru ciała. W odstępach każdorazowo wynoszących 10 minut wstrzykiwano dożylnie wzrastające od 0,01–30 mg dawki.

W ten sposób otrzymano krzywe działania dawek w odniesieniu do rejestrowanych parametrów badanych substancji.

Z danych pomiarowych obliczono przez obliczenie regresji dawek ekwipotencjalnych dodanie inotropowe działanie (dp/dt), ponadto jako kryterium mocy działania ustalono każdorazowo osiągnięte maksimum działania (odnośnie dp/dt) i odpowiadająca mu dawka. Następująca tablica zawiera podporządkowanie ekwipotencjalnych dawek ($DE_{1,5}$ = każdorazowa dawka w mg/kg, która prowadzi do zwiększenia siły skurczu serca o 1,5 mHg/sek. i maksymalna siła działania $/W_{max}$ = maksymalny wzrost siły skurczu dp/dt — w odniesieniu do każdorazowej wartości wyjściowej).

Wyniki:

Substancja przykład/	$DE_{1,5}$ mHg/sek. mg/kg dożylnie	W_{max} mHg/sek.
II	0,03	4,9

Dla wytworzenia środków leczniczych związku o wzorze ogólnym I miesza się w znany sposób z odpowiednimi farmaceutycznymi nośnikami, substancjami zapachowymi, smakowymi i barwnikami, po czym formuje przykładowo na tabletki albo drażetki, albo po dodaniu odpowiednich substancji pomocniczych rozprasza lub rozpuszcza w wodzie lub oleju, jak np. oleju oliwkowym.

Wytworzone sposobem według wynalazku nowe substancje o wzorze ogólnym I oraz ich sole można stosować w postaci ciekłej lub stałej jelitowo albo pozajelitowo. Jako środowisko do wstrzykiwania stosuje się przeważnie wodę, która zawiera dodatki używane do roztworów do wstrzykiwania, jak stabilizatory, środki ułatwiające rozpuszczanie albo bufory. Tego rodzaju dodatkami są np. bufor winianowy i cytrynianowy, etanol, substancje kompleksotwórcze, jak kwas etylenodiaminotetraoctowy i jego nietoksyczne sole oraz wysokocząsteczkowe polimery, jak ciekły politlenek etylenu, w celu regulowania lepkości. Stałymi nośnikami są przykładowo skrobia, laktoza, mannit, metyloceluloza, talk, wysokodispersyjne kwasy krzemowe, wysokocząsteczkowe kwasy tłuszczowe, jak kwas stearynowy, żelatyna, agar, fosforan wapnia, stearynian magnezu, zwierzęce i roślinne tłuszcze oraz stałe polimery wysokocząsteczkowe, jak glikole polietylenowe. Preparaty odpowiednie do podawania doustnego mogą ewentualnie zawierać substancje smakowe i słodzące.

Wytworzone sposobem według wynalazku związku o wzorze ogólnym I podaje się zwykle w ilości 10–500 mg dziennie przy ciężarze ciała 75 kg. Korzystne jest podawanie 2–3 razy dziennie 1–2 tabletek o zawartości substancji czynnej 5–200 mg. Tabletki mogą być również opóźnione, przez co

podaje się tylko 1 raz dziennie 1–2 tabletki o zawartości substancji czynnej 10–500 mg. Substancję czynną można stosować również przez wstrzykiwanie 1–8 razy dziennie względnie przez kropłówkę, przy czym zwykle wystarcza 5–200 mg/dzień.

Niżej podane przykłady wyjaśniają bliżej wynalazek.

Przykład I. 7,7-dimetylo-2-/4-pirydylo/-6,7-dihydro-3H,5H-pirololo[2,3-f]benzimidazol-6-on.

Roztwór 21 g, 0,2 mola 5-amino-2-/4-pirydylo/-benzimidazolu w 200 ml dichlorometanu zadaje się 30,3 g, 0,3 mola trietyloaminy i miesza się przez około 15 minut w temperaturze pokojowej. Przy chłodzeniu lodem wkrapla się następnie 25,3 g, 0,11 mola bromku kwasu 2-bromo-2-metylopropionowego i miesza w temperaturze pokojowej przez około 2 godziny. Zatęża się w próżni do sucha i dobrze miesza 2 razy z wodą, odciaga, przemywa eterem i dobrze suszy. Otrzymany surowy produkt miesza się starannie z 40 g, 0,3 mola AlCl_3 i ogrzewa do 160°C przy mieszaniu w atmosferze azotu. Po około 5 godzinach ochładza się i poddaje ostrożnie obróbce wodą i następnie małą ilością HCl i odciaga. Pozostałość rozpuszcza się w mieszaninie etanolu i dichlorometanu (około 1,5 litra), suszy i zatęża. Pozostałość przerabia się z małą ilością octanu etylu i odciaga. Następnie oczyszcza się za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (Kieselgel 60 Merck) i eluuje układem dichlorometan/metanol 95:5–80:20 pożądaný produkt, który następnie przekrystalizowuje się z małej ilości metanolu. Wydajność: 4,3 g (15% wydajności teoretycznej), temperaturze topnienia: $285\text{--}288^\circ\text{C}$.

Związki wyjściowe wytwarza się następująco:

a) 5-amino-2-/4-pirydylo/-benzimidazol. Roztwór 23,2 g, 0,097 mola 5-nitro-2-/4-pirydylo/-benzimidazolu w 250 ml metanolu wodoruje się energicznie mieszając wobec 1,5 g 10% Pd/C . Następnie katalizator odciaga się, przesącz zatęża do utworzenia się piany. Wydajność 17,4 g (85% wydajności teoretycznej). Przekrystalizowanie z etanolu/wody daje krystaliczny produkt o temperaturze topnienia $139\text{--}143^\circ\text{C}$

b) 5-nitro-2-/4-pirydylo/-benzimidazol. Do roztworu 45 g, 0,3 mola 1,2-diamino-4-nitrobenzenu w 500 ml dichlorometanu dodaje się 90 ml, 0,81 mola trietyloaminy i przy energicznym mieszaniu i chłodzeniu lodem wprowadza 60 g, 0,34 mola chlorowodoru kwasu 4-pirydynokarboksylowego. Miesza się dalej przez około 3 godziny w temperaturze pokojowej. Utworzoną zawiesinę zadaje się wodą z lodem i osad odciaga. Otrzymany produkt rozpuszcza się w 800 ml etanolu i ogrzewa ze stężonym HCl (50 ml) przez 2 dni, pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę zatęża się w próżni, sól HCl przenosi się do wody i alkalizuje wodnym roztworem amoniaku. Wytrącone kryształy odciaga się, przemywa wodą, następnie eterem i na powietrzu zatęża do sucha. Wydajność: 71,3 g (98%), temperatura topnienia: 280°C . (rozkład).

W analogiczny sposób otrzymuje się następujące związki:

a) 7,7-dimetylo-2-/2-pirydylo/-6,7-dihydro-3H, 5H-pirololo [2,3-f]benzimidazol-6-on $\times 0,3 \text{ H}_2\text{O}$ z 5-amino-2-/2-pirydylo/-benzimidazolu i bromku kwasu 2-bromo-2-metylopropionowego, z wydajnością 17%, temperatura topnienia: $186\text{--}188^\circ\text{C}$ (woda).

b) 7,7-dimetylo-2-/3-pirydylo/-6,7-dihydro-3H, 5H-pirololo [2,3-f]benzimidazol-6-on $\times 3 \text{ H}_2\text{O}$ z 5-amino-2-/3-pirydylo/-benzimidazolu i bromku kwasu 2-bromo-2-metylopropionowego, z wydajnością 12%, temperatura topnienia: $331\text{--}335^\circ\text{C}$ (dioksan/woda 2:1)

c) 7,7-dimetylo-2-/4-pirydylo/-6,7-dihydro-3H, 5H-pirololo /2,3-f/benzimidazol-6-on $\times 4 \text{ H}_2\text{O}$ z 5-amino-2-/4-pirydylo/-benzimidazolu i bromku kwasu 2-bromo-2-metylopropionowego z wydajnością 16%, temperatura topnienia: 215°C (etanol/woda 1:3)

d) 7,7-dimetylo-2-/4-/2-metylopirydylo/-6,7-dihydro-3H, 5H-pirololo/2,3-f/benzimidazol-6-on $\times 0,6 \text{ H}_2\text{O}$ z 5-amino-2-/4-/2-metylopirydylo/-benzimidazolu i bromku kwasu 2-bromo-2-metylopropionowego z wydajnością 12%, temperatura topnienia: $311\text{--}313^\circ\text{C}$ (aceton)

e) 7,7-dimetylo-2-/4-/2-chloropirydylo/-6,7-dihydro-3H,5H-pirololo /2,3-f/benzimidazol-6-on z 5-amino-2-/4-/2-chloropirydylo/-benzimidazolu i bromku kwasu 2-bromo-2-metylopropionowego z wydajnością 18%, temperatura topnienia: $341\text{--}344^\circ\text{C}$ (octan etylu),

f) 7,7-dimetylo-2-/4-pirydyloetylo/-6,7-dihydro-3H, 5H-pirololo /2,3-f/benzimidazol-6-on $\times 0,6 \text{ H}_2\text{O}$ z 5-amino-2-/4-pirydyloetylo/-benzimidazolu i bromku kwasu 2-bromo-2-metylopropionowego, z wydajnością 15%, temperatura topnienia: $150\text{--}154^\circ\text{C}$ (woda),

g) 7-metylo-2-/4-pirydylo/-6,7-dihydro-3H,5H-pirollo/2,3-f/ benzimidazol-6-on z 5-amino-2-/4-pirydylo/benzimidazolu i bromku kwasu 2-bromopropionowego z wydajnością 23%, temperatura topnienia: 315–318°C (etanol/woda),

h) 7-etylo-2-/4-pirydylo/-6,7-dihydro-3H, 5H-pirollo/2,3-f/ benzimidazol-6-on z 5-amino-2-/4-pirydylo/-benzimidazolu i bromku kwasu 2-bromomasłowego z wydajnością 13%, temperatura topnienia: 270–272°C (octan etylu/metanol).

Przykład II. 7,7-dimetylo-2-/4-metylo-2-/4-N-oksypirydylo/-6,7-dihydro-3H, 5H-pirollo-/2,3-f/benzimidazol-6-on $\times 3 \text{ H}_2\text{O}$.

Roztwór 3,9 g (0,014 mola) 7,7-dimetylo-2-/4-pirydylo/-6,7-dihydro-3H,5H-pirollo/2,3-f/benzimidazol-6-onu w 50 ml lodowatego kwasu octowego z 20 ml 30% nadtlenu wodoru miesza się przez 2 dni w temperaturze 50°C, a następnie rozcieńcza wodą. Wytrąconą substancję odsącza się pod zmniejszonym ciśnieniem i przekrystalizowuje z układu dioksan/woda 1 : 1. Wydajność 1,4 g, czyli 34% wydajności teoretycznej. Temperatura topnienia: 260–262°C.

W analogiczny sposób otrzymuje się:

a) z 7,7-dimetylo-2-/3-pirydylo/-6,7-dihydro-3H, 5H-pirollo/2,3-f/ benzimidazol-6-onu z wydajnością 12% 7,7-dimetylo-2-/3-N-oksypirydylo/-6,7-dihydro-3H, 5H-pirollo/2,3-f/benzimidazol-6-on $\times 1,25 \text{ H}_2\text{O}$, o temperaturze topnienia: 355–358°C (woda)

b) 7,7-dimetylo-2-/4-/2-chloropirydylo/-6,7-dihydro-3H, 5H-pirollo/2,3-f/ benzimidazol-6-on, o temperaturze topnienia: 341–344°C (octan etylu),

c) 7,7-dimetylo-2-/3-pirydylowinylo/-6,7-dihydro-3H, 5H-pirollo /2,3-f/benzimidazol-6-on $\times 0,75 \text{ H}_2\text{O}$, o temperaturze topnienia: 203–207°C (woda + 5% CH_3OH).

d) 7,7-dimetylo-2-/4-pirydylo-metylo/-6,7-dihydro-3H, 5H-pirollo/2,3-f/ benzimidazol-6-on $\times 1 \text{ H}_2\text{O}$, o temperaturze topnienia: 333–337°C (woda/metanol 10 : 1),

e) 7,7-dimetylo-2-/3-/2-metoksy-6-metylopirydylo/-6,7-dihydro-3H, 5H-pirollo/2,3-f/benzimidazol-6-on, o temperaturze topnienia: 296–298°C,

f) 7-etylo-2-/4-pirydylo/-6,7-dihydro-3H, 5H-pirollo/2,3-f/benzimidazol-6-on, o temperaturze topnienia: 270–272°C (octan etylu/metanol),

g) 7-/2-propylo/-2-/4-pirydylo/-6,7-dihydro-3H, 5H-pirollo/2,3-f/ benzimidazol-6-on, o temperaturze topnienia: 215–220°C (etanol/woda),

h) 7-cyklopentylo-2-/4-pirydylo/-6,7-dihydro-3H, 5H-pirollo/2,3-f/ benzimidazol-6-on, o temperaturze topnienia: 200–204°C (dioksan/metanol),

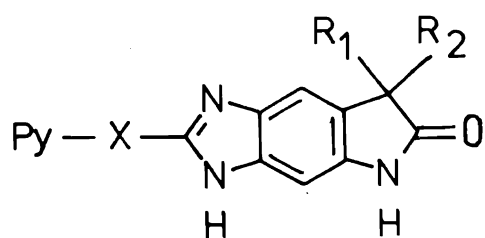
i) 7,7-dietylo-2-/4-pirydylo/-6,7-dihydro-3H,5H-pirollo/2,3-f/ benzimidazol-6-on $\times \text{CH}_3\text{OH}$, o temperaturze topnienia: 216–219°C,

j) 7-/2-metylopropylo/-2-/4-pirydylo/-6,7-dihydro-3H,5H-pirollo /2,3-f/benzimidazol-6-on $\times 1,5 \text{ H}_2\text{O}$, o temperaturze topnienia: 200–202°C.

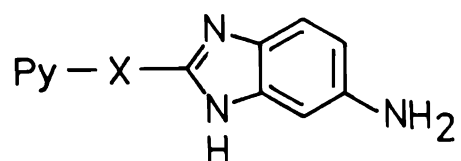
Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych pirolobenzimidazoli o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, grupę alkilową lub cykloalkilową, R_2 oznacza atom wodoru, grupę alkilową lub razem z R_1 oznacza grupę cykloalkilenową, X oznacza kreskę wartościowości, grupę alkilenową o 1–4 atomach węgla lub grupę winylenową, Py oznacza grupę 2-, 3- lub 4-pirydylową, która ewentualnie przy heteroatomie pierścienia zawiera atom tlenu i/lub jest podstawioną jedną lub kilkoma grupami alkilowymi, alkoksylowymi, hydroksylowymi, cyjanowymi, jak również chłorcem, ich tautomerów i ich fizjologicznie dopuszczalnych soli z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2 acyluje się reaktywną pochodną kwasu karboksylowego o wzorze ogólnym 3, przy czym R_1 , R_2 , Py i X mają wyżej podane znaczenia, i poddaje się cyklizacji, zaś otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przekształca się w inny związek o wzorze ogólnym 1, zaś utworzony związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami w fizjologicznie dopuszczalne sole.

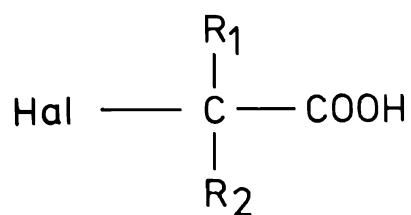
147239



WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3