

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

209898
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

[22] Přihlášeno 19 07 78
[21] {PV 1311-80}
[32] [31] [33] Právo přednosti od 21 07 77
{P 27 32 943.7} a od 21 07 77
{P 27 32 921.1}
Německá spolková republika
[40] Zveřejněno 31 03 81
[45] Vydáno 15 06 84

(51) Int. Cl.³
C 07 D 495/14

[72]
Autor vynálezu

WEBER KARL-HEINZ dr., LANGBEIN ADOLF dr., GAU-ALGESHEIM,
SCHNEIDER CLAUS dr., INGELHEIM/R., LEHR ERICH dr.,
WALDALGESHEIM, BÖKE KARIN dr., INGELHEIM/R. a KUHN FRANZ
JOSEF dr., BINGEN (NSR)

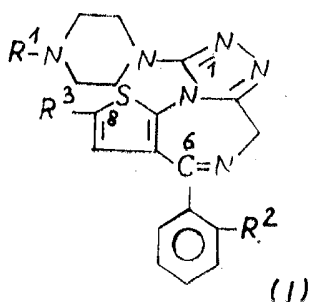
[73]
Majitel patentu

C. H. BOEHRINGER SOHN, INGELHEIM/R. (NSR)

(54) Způsob výroby nových substituovaných 1-piperaziny-4H-s-triazolo- [3,4c]thieno[2,3e]-1,4-diazepinů

1

Vynález popisuje nové substituované 1-pi-
peraziny-4H-s-triazolo[3,4c]thieno[2,3e]-
-1,4-diazepiny obecného vzorce I



ve kterém

R¹ znamená atom vodíku, přímou nebo
rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 3 ato-
my uhlíku, halogenalkylovou skupinu s 1 až
2 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu s
1 až 3 atomy uhlíku nebo dialkylaminoalky-
lovou skupinu obsahující v každé alkylové
části vždy 1 až 2 atomy uhlíku, popřípadě
methyl-, methoxy-, nitro- nebo halogensub-
stituovanou fenylovou skupinu, pyridylovou
nebo pyrimidinovou skupinu, nebo zbytek
vzorce R⁴-CO—,

2

R² představuje atom fluoru, chloru nebo
bromu,

R³ znamená atom chloru, atom bromu ne-
bo alkylovou skupinu s 1 nebo 2 atomy uh-
líku a

R⁴ představuje atom vodíku, alkylovou sku-
pinu s 1 až 17 atomy uhlíku, alkoxy-
skupinu s 1 nebo 2 atomy uhlíku, fenylovou skupinu,
halogenfenylovou skupinu nebo pyridylovou
skupinu,
způsob jejich výroby a jejich použití jako ú-
činných látek v léčivech.

Z přímých nebo rozvětvených alkylových
skupin s 1 až 17 atomy uhlíku, ve významu
symbolu R⁴, jsou výhodné příslušné skupiny
s 1 až 6 atomy uhlíku.

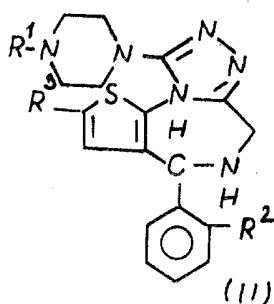
Výrazem „halógen“ se označují atomy
fluoru, chloru, bromu a jodu.

Dialkylaminoalkylovým zbytkem se míní
zbytek dimethylaminomethylový, dimethyl-
aminoethylový, diethylaminomethylový ne-
bo diethylaminoethylový.

Substituent na fenylovém kruhu může za-
užívat polohu o-, m- nebo p-.

Pyridylový zbytek může být napojen na
dusíkový atom piperazinového jádra polo-
hou 2, 3 nebo 4.

V souhlase s vynálezem je možno shora u-
vedené nové sloučeniny připravit tak, že se
hehydrogenují sloučeniny obecného vzorce
II



ve kterém

R^1 , R^2 a R^3 mají shora uvedený význam.

Dehydrogenace sloučenin obecného vzorce II se provádí za použití vhodných dehydrogenačních činidel, jako například halogenů nebo sloučenin obsahujících chrom nebo mangan ve vyšším oxidačním stupni, například chromanů, dvochromanů nebo manganů.

Jako vhodná rozpouštědla pro reakci s halogenem se uvádějí chlorované uhlovodíky, jako chloroform nebo methylenchlorid. Oxidace shora uvedenými sloučeninami chromu nebo manganu se provádí v rozpouštědlech, jako v acetonu, tetrahydrofuranu nebo dioxanu. V závislosti na použitém oxidačním činidle se reakční teplota pohybuje obecně mezi 0 °C a teplotou varu použitého rozpouštědla.

Představuje-li R^1 shora definovanou alkylovou skupinu, je možno odpovídající sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená atom vodíku, běžným způsobem alkyllovat. Jako alkylační činidla se s výhodou používají příslušné alkylhalogenidy, dialkylsulfáty nebo estery toluensulfonové kyseliny. Jako rozpouštědla se v daném případě používají například tetrahydrofuran, dimethylformamid nebo nižší alkoholy, alkylace je však možno provádět i v nepřítomnosti rozpouštědla.

V případě zavádění hydroxyalkylového zbytku se doporučuje reakce s odpovídajícím alkylenoxidem.

Ty výsledek produkty obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená atom vodíku, shora definovanou alkylovou, hydroxyalkylovou, halogenalkylovou nebo dialkylaminoalkylovou skupinu, tvoří stabilní soli rozpustné ve vodě. K přípravě solí se hodí všechny kyseliny tvořící fyziologicky snášitelné adiční soli s kyselinami, jako halogenovodíkové kyseliny, kyselina sírová, kyselina fosforečná, kyselina dusičná, kyseliny cyklohexylsulfamová, kyselina citronová, kyselina vinná, kyselina askorbová, kyselina maleinová, kyselina mravenčí, kyselina salicylová, kyselina methansulfonová nebo toluensulfonová.

Shora popsaným způsobem je možno vyrobit například následující finální produkty, popřípadě ve formě fyziologicky snášitelných adičních solí s kyselinami:

8-brom-6-(o-chlorfenyl)-1-[N-(p-chlorfenyl)piperazinyl]-4H-s-triazolo[3,4c]thieno[2,3e]-1,4-diazepin,

8-brom-6-(o-chlorfenyl)-1-(N-fenylpiperazinyl)-4H-s-triazolo[3,4c]thieno[2,3e]-1,4-diazepin,

8-brom-6-(o-chlorfenyl)-1-[N-(o-tolyl)piperazinyl]-4H-s-triazolo[3,4c]thieno[2,3e]-1,4-diazepin,

8-brom-6-(o-chlorfenyl)-1-[N-(o-chlorfenyl)piperazinyl]-4H-s-triazolo[3,4c]thieno[2,3e]-1,4-diazepin,

8-brom-6-(o-chlorfenyl)-1-[N-(2-methoxyfenyl)piperazinyl]-4H-s-triazolo[3,4c]thieno[2,3e]-1,4-diazepin,

8-brom-6-(o-chlorfenyl)-1-[N-(p-fluorfenyl)piperazinyl]-4H-s-triazolo[3,4c]thieno[2,3e]-1,4-diazepin,

8-brom-6-(o-chlorfenyl)-1-[N-(hydroxyethyl)piperazinyl]-4H-s-triazolo[3,4c]thieno[2,3e]-1,4-diazepin,

8-brom-6-(o-chlorfenyl)-1-[N-(o-nitrofenyl)piperazinyl]-4H-s-triazolo[3,4c]thieno[2,3e]-1,4-diazepin,

8-brom-6-(o-bromfenyl)-1-[N-(2-pyridyl)piperazinyl]-4H-s-triazolo[3,4c]thieno[2,3e]-1,4-diazepin,

8-brom-6-(o-bromfenyl)-1-[N-2-pyridyl]piperazinyl]-4H-s-triazolo[3,4c]thieno[2,3e]-1,4-diazepin,

8-brom-6-(o-chlorfenyl)-1-[N-(3-pyridyl)piperazinyl]-4H-s-triazolo[3,4c]thieno[2,3e]-1,4-diazepin,

8-brom-6-(o-chlorfenyl)-1-[N-(4-pyridyl)piperazinyl]-4H-s-triazolo[3,4c]thieno[2,3e]-1,4-diazepin,

8-brom-6-(o-fluorfenyl)piperazinyl-4H-s-triazolo[3,4c]thieno[2,3e]-1,4-diazepin,

8-brom-6-(o-chlorfenyl)-1-(N-methylpiperazinyl)-4H-s-triazolo[3,4c]thieno[2,3e]-1,4-diazepin,

8-brom-6-(o-chlorfenyl)-1-(N-ethylpiperazinyl)-4H-s-triazolo[3,4c]thieno[2,3e]-1,4-diazepin,

8-brom-6-(o-chlorfenyl)-1-(N-isopropylpiperazinyl)-4H-s-triazolo[3,4c]thieno[2,3e]-1,4-diazepin,

8-brom-6-(o-bromfenyl)-1-piperazinyl-4H-s-triazolo[3,4c]thieno[2,3e]-1,4-diazepin,

8-brom-6-(o-chlorfenyl)-1-
-[N-(β -hydroxyisopropyl)piperazinyl]-4H-s-
-triazolo[3,4c]thieno[2,3e]-1,4-diazepin,

8-brom-6-(o-chlorfenyl)-1-
-[N-(β -chlorfenyl)piperazinyl]-4H-s-
-triazolo[3,4c]thieno[2,3e]-1,4-diazepin,

8-brom-6-(o-chlorfenyl)-1-
-piperazinyl-4-s-triazolo[3,4]thieno[2,3e]-
-1,4-diazepin,

8-brom-6-(o-chlorfenyl)-1-
-[N-(β -dimethylaminoethyl)piperazinyl]-
-4H-s-triazolo[3,4c]thieno[2,3e]-1,4-
-diazepin,

8-brom-6-(o-chlorfenyl)-1-
-[N-(dimethylaminoethyl)piperazinyl]-4H-s-
-triazolo[3,4c]thieno[2,3e]-1,4-diazepin,

8-brom-6-(o-chlorfenyl)-1-
-N-formylpiperazino-4H-s-triazolo-
-[3,4c]thieno[2,3e]-1,4-diazepin,

1-(N-acetyl)piperazino)-8-
-ethyl-6-(o-chlorfenyl)-4H-s-triazolo-
-[3,4c]thieno[2,3e]-1,4-diazepin,

1-(N-acetyl)piperazino)-8-
-chlor-6-(o-chlorfenyl)-4H-s-triazolo-
-[3,4c]thieno[2,3e]-1,4-diazepin,

1-(N-acetyl)piperazino)-8-
-brom-6-(o-fluorfenyl)-4H-s-triazolo-
-[3,4c]thieno[2,3e]-1,4-diazepin,

1-(N-acetyl)piperazino)-8-
-brom-6-(o-bromfenyl)-4H-s-triazolo-
-[3,4c]thieno[2,3e]-1,4-diazepin,

8-brom-6-(o-chlorfenyl)-1-
-[N-(γ -hydroxypropyl)piperazinyl]-4H-s-
-triazolo[3,4c]thieno[2,3e]-1,4-diazepin,

8-brom-6-(o-chlorfenyl)-1-
-[N-stearyl)piperazino]-4H-s-triazolo-
-[3,4c]thieno[2,3e]-1,4-diazepin,

8-brom-1-(N-kaproylpiperazino)-6-
-(o-chlorfenyl)-4H-s-triazolo[3,4c]thieno-
[2,3e]-1,4-diazepin,

8-brom-6-(o-chlorfenyl)-1-
-[N-benzoylpiperazino]-4H-s-triazolo-
-[3,4c]thieno[2,3e]-1,4-diazepin,

8-brom-6-(o-chlorfenyl)-1-
-[N-(p-fluorbenzoyl)piperazino]-H-s-
-triazolo[3,4c]thieno[2,3e]-1,4-diazepin,

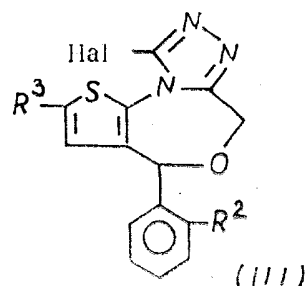
8-brom-6-(o-chlorfenyl)-1-
-[N-(o-chlorbenzoyl)piperazino]-4H-s-
-triazolo[3,4c]thieno[2,3e]-1,4-diazepin,

8-brom-6-(o-chlorfenyl)-1-
-[N-nikotinoylpiperazino]-4H-s-triazolo-
-[3,4c]thieno[2,3e]-1,4-diazepin,

8-brom-6-(o-chlorfenyl)-1-
-(N-pizolinoylpiperazino)-4H-s-triazolo-
-[3,4c]thieno[2,3e]-1,4-diazepin,

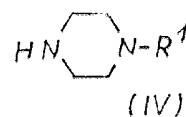
1-(N-ethoxykarbonylpiperazino)-8-brom-6-
-(o-chlorfenyl)-4H-s-triazolo[3,4c]thieno-
[2,3e]-1,4-diazepin.

Výchozí látky shora uvedeného obecného
vzorce se připravují tak, že se sloučeniny
obecného vzorce III



ve kterém

R² a R³ mají shora uvedený význam a
Hal představuje atom halogenu,
nechájí reagovat s derivátem piperazinu
obecného vzorce IV



ve kterém

R¹ má shora uvedený význam,
načež se potom atom kyslíku v kruhu vy-
mění za atom dusíku, jak je popsáno napří-
klad v německém patent. spisu č. 2 531 678.

Výsledné látky shora uvedeného obecného
vzorce I mají cenné terapeutické vlastnosti
a lze je používat jako anxiolytika, trankvili-
zační činidla, sedativa a neuroleptika.

Hlavní účinek může být u jednotlivých lá-
tek odlišný, takže některé z těchto sloučenin
se používají převážně jako neuroleptika, jiné
potom převážně jako uspávací prostředky
apod.

Tak například sloučeniny, v nichž R¹ zna-
mená alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlí-
ku, vykazují zejména anxiolytické účinky.
Tyto sloučeniny mohou tvořit ve vodě roz-
pustné soli.

Sloučeniny s výše definovanou hydroxyal-
kylovou skupinou ve významu symbolu R¹,
které jsou ve formě soli rovněž rozpustné ve
vodě, mají příznivý vliv na vztah spánku a
bdění u koček, přičemž prodlužují fázi SWS
(fáze pomalých vln — hluboký spánek),
zkracují aktivní a relaxovaný bdělý stav a
mírně prodlužují nebo nemění fáze REM
(rychlý pohyb očí).

Deriváty s výše definovaným acylovým nebo heteroarylovým zbytkem ve významu symbolu R^1 vykazují vedle vysloveně trankvilizační a anxiolytické složky účinku rovněž dobrý účinek při testu na kryších, při němž se zvířata aktivně vyhýbají nepříjemným podnětům, přičemž oba tyto typy účinku mají časově posunutá maxima. Nejprve se totiž projevuje neuroleptický účinek a teprve později anxiolytický. Rovněž z biochemických testů je možno usuzovat na neuroleptické vlastnosti acylpiperazinylových derivátů.

Nové sloučeniny jsou proto zvláště vhodné k odstraňování psychomotorických stavů vzrušení a úzkosti, jaké se vyskytují například při schizofrenii, a dále k léčbě bolestivých stavů a poruch spánku různého původu.

Sloučeniny podle vynálezu, v nichž R^1 znamená atom vodíku, shora definovanou alkylovou, hydroxyalkylovou, halogenalkylovou nebo dialkylaminoalkylovou skupinu, je kromě toho možno převádět na stabilní adiční soli s kyselinami rozpustné ve vodě, což umožňuje jejich parenterální podání a tudíž použití jako krátkodobých nebo ultrakrátkodobých narkotik.

Jako zvláště účinné se projevily ty výsledné produkty obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, fenylovou nebo pyridylovou skupinu nebo zbytek vzorce R^4-CO- , R^2 představuje atom chloru, R^3 znamená atom bromu a R^4 znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu.

Následujícími metodami byla testována antikonvulzivní účinnost, trankvilizační účinnost a toxicita sloučenin podle vynálezu.

1. Antagonizování účinku pentetrazolu

[M. I. Gluckmann, Curr. Ther. Res. 7, 721 (1965)].

Zjišťuje se střední účinná dávka (ED_{50}) testované sloučeniny, která ruší smrtící účinek dávky 125 mg/kg pentylentetrazolu u

testovaná látka	antagonizování účinku pentetrazolu (myš) mg/kg	Geller (krysa) mg/kg	Dobrin (krysa) mg/kg	LD_{50} (myš) mg/kg
8-brom-6-(o-chlorfenyl)-1-[N-(2-hydroxyethyl)piperazino]-4H-s-triazolo[3,4c]-thieno[2,3e]-1,4-diazepin	1,5	4,8	17	1280 *)
8-brom-6-(o-chlorfenyl)-1-[N-(2-pyridyl)piperazino]-4H-s-triazolo[3,4c]-thieno[2,3e]-1,4-diazepin	2,6	látka je účinná pouze po 24 hodinách		1623 *)
1-(N-acetylpiperazino)-8-brom-6-(o-chlorfenyl)-4H-s-triazolo[3,4c]-thieno[2,3e]-1,4-diazepin	0,5	5,1	< 30	1280 *

50 % pokusných zvířat. Pentylentetrazol se podává intraperitoneálně za 1 hodinu po aplikaci testované sloučeniny.

2. Konfliktní situace (Inhibition of Passive Avoidance Test)

[J. Geller, Arch. Int. Pharmacodyn. 149, 243 (1964)].

3. Dobrinův test (Discriminative Active Avoidance)

[P. B. Dobrin, Arch. Int. Pharmacodyn. 178, 351—356 (1969)].

Tento test dokládá možnou neuroleptickou účinnost testovaných sloučenin.

Krasy se nacvičí tak, aby po varovném signálu stiskly tlačítko. Pokud tlačítko nestisknou, dostanou do tlapek krátký bolestivý elektrický šok. Po aplikaci určité dávky neuroleptického činidla zvířata necítí potřebu stisknout tlačítko i když vědí, že bude následovat bolestivý podnět.

V následující tabulce je uvedena dávka testované sloučeniny v mg/kg, po jejíž aplikaci je četnost stisků tlačítka snížena o 50 procent.

4. Toxicita

[Litchfield and Wilcoxon, J. Pharmacol. Exp. Therap. 96 99 (1949)].

Zjišťuje se střední letální dávka (LD_{50}).

Jako pokusná zvířata se používají bílé myši (NMRI) o tělesné hmotnosti 20 až 25 g nebo bílé krysy (FW-49) o tělesné hmotnosti 140 až 200 g. Testovaná sloučenina se podává orálně v suspenzi v olivovém oleji za pomoci ícnové sondy.

Výsledky shora popsaných testů (hodnoty zjišťovány graficky) jsou uvedeny v následující tabulce:

Legenda:

* tato hodnota je přibližná, protože při dané dávce žádné zvíře neuhynulo

Jednotková dávka sloučenin podle vynálezu činí 0,05 až 50 mg, s výhodou 0,1 až 25 mg (při orálním podání), denní dávka se potom pohybuje od 5 do 150 mg.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

Příklad 1

8-brom-6-(o-chlorfenyl)-1-(N-methylpiperaziny)-4H-s-triazolo[3,4c]thieno[2,3e]-1,4-diazepin

3,5 g (0,075 mol) 1,8-dibrom-6-(o-chlorfenyl)-4H-s-triazolo[3,4c]thieno[2,3e]-4,1-oxazepinu se s 2 ml methylpiperazinu a 100 ml xylenu 4 hodiny vaří pod zpětným chladičem. Reakční směs se odsaje, filtrát se odpaří ve vakuu a zbytek se vyjme methylenchloridem. Roztok se promyje vodou, po vysušení se odpaří a odparek se pomocí isopropyletheru přivede ke krystalizaci.

Získá se 2,9 g (80 % teorie) 8-brom-6-(o-chlorfenyl)-1-(N-methylpiperaziny)-4H-s-triazolo[3,4c]thieno[2,3e]-4,1-oxazepinu o teplotě tání 150 až 153 °C.

2,4 g (0,005 mol) shora připraveného oxazepinu se 30 minut míchá při teplotě místnosti s 20 ml koncentrované kyseliny bromovodíkové. Směs se vylije do 200 ml vody s ledem a za chlazení ledem se zalkalizuje amoniakem. Produkt se vyjme methylen-

chloridem, roztok se vysuší a odpařením se zahustí na objem 30 ml.

K odparku se přidá 2,5 ml thionylchloridu, směs se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti, potom se odpaří k suchu a ke zbytku se přidá 30 ml methanolu předem nasyceného amoniakem. Směs se 15 minut zahřívá v autoklávu na 60 °C, potom se methanol odpaří, odparek se vyjme methylenchloridem a vzniklé soli se vymyjí vodou. Z methylenchloridové fáze se získá dihydrosloučenina, která se bez čištění 4 hodiny míchá při teplotě místnosti se 100 ml acetonu a 1 g práškového manganistanu draselného. Vzniklý kysličník manganitý se odsaje a z filtrátu se získá 1,2 g (50 % teorie) titulní sloučeniny o teplotě tání 206 až 208 °C.

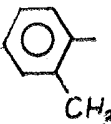
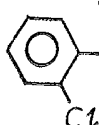
Příklad 2

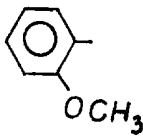
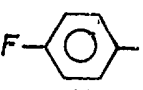
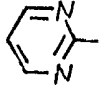
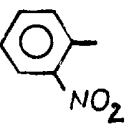
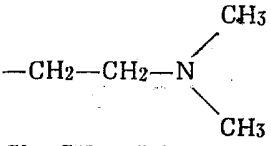
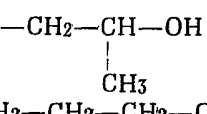
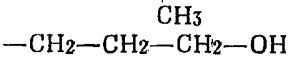
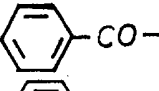
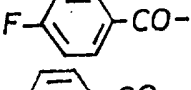
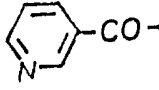
8-brom-6-(o-chlorfenyl)-1-(N-methylpiperaziny)-4H-s-triazolo[3,4c]thieno[2,3e]-1,4-diazepin

4,6 g (0,01 mol) 8-brom-6-(o-chlorfenyl)-1-piperaziny-4H-s-triazolo[3,4c]thieno[2,3e]-1,4-diazepinu se ve 200 ml tetrahydrofuranu 3 hodiny míchá při teplotě 40 až 50 °C s 1,2 ml (0,02 mol) methyljodidu. Sloupcovou chromatografií se z reakční směsi izoluje titulní sloučenina ve výtěžku 3 g (63 % teorie), tající při 206 až 208 °C.

Hydrochlorid připravený působením alkoholického chlorovodíku taje za rozkladu při 210 °C.

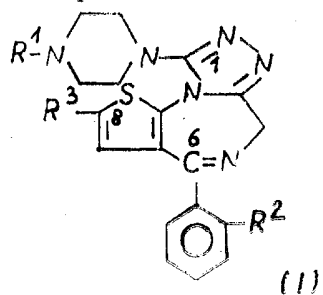
Shora popsány postupy se připraví rovněž následující sloučeniny obecného vzorce I:

příklad číslo	R ₂	R ₃	R ₁	teplota tání (°C)
3	Cl	Br	—CH ₂ —CH ₂ —OH	125 až 126
4	Cl	Br	H	246 až 248
5	Cl	Br		215 až 216
6	Cl	Br	—CO—CH ₃	247 až 249
7	Cl	Br	—CO—O—C ₂ H ₅	216 až 218
8	Cl	Br	—COH	205 až 215
9	Cl	Br		248 až 249
10	Cl	Br		241 až 242
11	Cl	Br		134 až 135

příklad číslo	R ₂	R ₃	R ₁	teplota tání (°C)
12	Cl	Br		218 až 222
13	Cl	Br		240 až 241
14	Cl	Br		262 až 263
15	Cl	Br		264
16	Br	Br		167 až 169
17	F	Br	H—	240 až 242
18	Cl	C ₂ H ₅	CH ₃ —	180 až 182
19	Cl	Br		224 až 228
20	Cl	Br	Cl—CH ₂ —CH ₂ —	216 až 217
21	Cl	Cl	H	160 až 162 [rozklad]
22	Cl	Br		222 až 224
23	Cl	Br		196 až 197
24	Cl	Br		294
25	Cl	Br		311 až 312
26	Cl	Br		247 až 248
27	Cl	C ₂ H ₅	CH ₃ —CO—	220 až 224
28	Cl	Cl	CH ₃ —CO—	222 až 225
29	Cl	Br	CH ₃ —(CH ₂) ₁₆ —CO—	126 až 128
30	Cl	Cl	CH ₃ —(CH ₂) ₄ —CO—	173 až 175
31	Cl	Cl	CH ₃ —(CH ₂) ₁₅ —CO—	126 až 128

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby nových substituovaných 1-piperazinyl-4H-s-triazolo[3,4c]thieno-[2,3e]-1,4-diazepinů obecného vzorce I



ve kterém

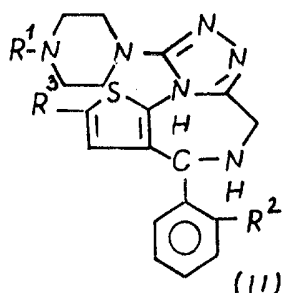
R¹ znamená atom vodíku, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, halogenalkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku nebo dialkylaminoalkylovou skupinu obsahující v každé alkylové části vždy 1 až 2 atomy uhlíku, popřípadě methyl-, methoxy-, nitro- nebo halogensubstituovanou fenylovou skupinu, pyridylovou nebo pyrimidinyllovou skupinu, nebo zbytek vzorce R⁴—CO—,

R² představuje atom fluoru, chloru nebo bromu,

R³ znamená atom chloru, atom bromu

nebo alkylovou skupinu s 1 nebo 2 atomy uhlíku a

R^4 představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 17 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 nebo 2 atomy uhlíku, fenylovou skupinu, halogenfenylovou skupinu nebo pyridylovou skupinu, a fyziologicky snášitelných adičních solí těchto sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^1 znamená atom vodíku, shora definovanou alkylovou, hydroxyalkylovou, halogenalkylovou nebo dialkylaminoalkylovou skupinu, s kyselinami, vyznačující se tím, že se dehydrogenují sloučeniny obecného vzorce II



ve kterém

R^1 , R^2 a R^3 mají shora uvedený význam, načež se výsledné produkty obecného vzorce I, v nichž R^1 znamená atom vodíku, shora definovanou alkylovou, hydroxyalkylovou, halogenalkylovou nebo dialkylaminoalkylovou skupinu, popřípadě převedou na fyziologicky snášitelné adiční soli s kyselinami.

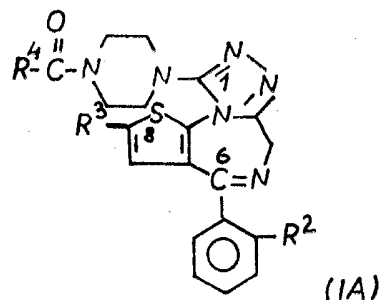
2. Způsob podle bodu 1, k výrobě sloučenin shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém

R^1 znamená atom vodíku, přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, halogenalkylovou skupinu s 1 až 2 atomy uhlíku, hydroxyalkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, dialkylaminoalkylovou skupinu obsahující v každé alkylové části vždy 1 až 2 atomy uhlíku, popřípadě methyl-,

methoxy-, nitro- nebo halogensubstituovanou fenylovou skupinu, pyridylovou nebo pyrimidinylovou skupinu, a

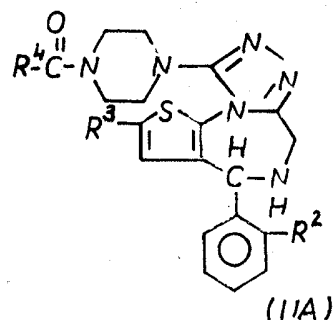
R^2 a R^3 mají shora uvedený význam, vyznačující se tím, že se dehydrogenují sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce II, ve kterém R^2 a R^3 mají význam jako v bodu 1 a R^1 má v tomto bodu uvedený význam.

3. Způsob podle bodu 1, k výrobě sloučenin obecného vzorce IA



ve kterém

R^2 , R^3 a R^4 mají význam jako v bodu 1, vyznačující se tím, že se dehydrogenují sloučeniny obecného vzorce IIA



ve kterém

R^2 , R^3 a R^4 mají význam jako v bodu 1.