

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

68968

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12p,3

Zgłoszono: 27.IX.1967 (P 122 775)

Pierwszeństwo: 29.IX.1966 dla zastrz. 3, 8-11, 14, 16
07.IV.1967 dla zastrz. 2, 15
03.VII.1967 dla zastrz. 1, 4-6
18.VIII.1967 dla zastrz. 12, 13
Stany Zjednoczone
Ameryki

MKP C07d 87/50

Opublikowano: 29.IX.1973

CZYTELNIA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

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

Sposób wytwarzania heterocyklicznych kwasów karboksylowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania heterocyklicznych kwasów karboksylowych ewentualnie w postaci ich estrów, amidów, hydrazydów lub nitryli, o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza rodnik cykloalkilowy lub cykloalkenylowy, A oznacza wiązanie bezpośrednie lub niski rodnik alkilenowy, X oznacza atom tlenu lub atom siarki, R₂ oznacza atom wodoru lub niski rodnik alkilowy, R₃ oznacza atom wodoru, niski rodnik alkilowy ewentualnie podstawiony rodnikiem arylowym, a symbol R₀ oznacza atom wodoru, niski rodnik alkilowy, wolną zeterowaną lub zestryfikowaną grupę wodorotlenową lub merkaptanową, grupę trójfluorometylową, nitrową lub aminową lub grupę o wzorze -X-A-R, w którym X, A i R mają wyżej podane znaczenie, jak i tautomerów tych związków, w których R₃ oznacza atom wodoru, ewentualnie w postaci ich estrów jak i ich soli.

Określenie „niski rodnik” oznacza w niniejszym opisie rodnik organiczny zawierający nie więcej jak 7, a korzystnie 4 atomy węgla.

Jako rodnik cykloalifatyczny oznaczony symbolem R odpowiedni jest rodnik cykloalifatyczny o 3-8, korzystnie 3-6 atomach węgla w pierścieniu, taki jak na przykład rodnik cyklopropylowy, cyklobutylowy, cyklopentylowy, cykloheksylowy, cykloheptylowy lub cyklooktylowy.

Jako rodniki niskoalkilenowe oznaczone symbolem A odpowiednie są zwłaszcza rodniki o nie wię-

2

cej niż 4 atomach węgla, takie jak przede wszystkim rodnik metylenowy, jak również 1,1- lub 1,2-etylenowy, 1,1-, 1,2-, 2,2-, lub 1,3-propylenowy, 2-metylo-1,3-butylenowy lub 1,4-butylenowy.

Symbol R₀ może oznaczać atom wodoru albo niski rodnik alkilowy taki jak na przykład rodnik metylowy, etylowy, n-propylowy, izopropylowy, lub n-, izo-, II-rzęd- albo III-rzęd- rodnik butylowy, wolną grupę hydroksylową lub merkaptanową, albo zetyfikowane grupy jak wodorotlenowa lub merkaptanowa, takie jak niskoalkoksylowa, chlorowconiskoalkoksylowa, aryloksylowa lub arylo-niskoalkoksylowa albo niskoalkilomerkaptanowa, chlorowconiskoalkilomerkaptanowa, arylomerkaptanowa lub arylo-niskoalkilomerkaptanowa, na przykład metoksylowa, etoksylowa, n-propoksylowa, izopropoksylowa, n-butyloksylowa lub izobuto-ksylowa, 2-chloroetoksylowa lub 3,3,3-trójfluoropropyl-oksylowa, fenyloksylowa, benzyl-oksylowa lub 1- albo 2-fenyletoksylowa; grupy metylomerkap-
tanowe lub etylomerkaptanowe; 3-bromopropylomerkaptanowa; benzylomerkaptanowa lub fenylo-etylomerkaptanowa; albo grupy fenylomerkaptano-
we, albo zeterofikowane grupy hydroksylowe lub merkaptanowe o wzorze -X-A-R, w którym X, A i R są takie same lub różne i mają wyżej podane
znaczenie, zestryfikowane grupy hydroksylowe ta-
kie jak na przykład atomy fluoru, chloru lub bro-
mu, zestryfikowane grupy merkaptanowe, grupy
trójfluorometylowe, nitrowe lub aminowe zwłasz-

cza dwuniskoalkiloaminowe jak dwumetyloamino-
we lub dwuetyloamino-.

W wyżej wymienionych podstawnikach zawiera-
jących resztę fenylową, reszta ta może zawierać
podstawnik oznaczony symbolem Ra taki jak atom
wodoru, grupa niskoalkilowa, niskoalkoksylo-
wa, trójfluorometylowa, nitrowa lub dwuniskoalkilo-
aminowa albo atom chlorowca.

Symbol R_2 może oznaczać atom wodoru albo rod-
nik niskoalkilowy taki jak na przykład wyżej wy-
mienione.

Symbol R_3 może oznaczać atom wodoru lub rod-
nik niskoalkilowy na przykład jeden z rodników
wyżej wymienionych ewentualnie podstawiony rod-
nikiem arylowym takim jak rodnik fenyłowy za-
wierający grupę oznaczoną symbolem Ra.

Jakp estry związku o ogólnym wzorze 1, odp-
owiednie są zwłaszcza estry niskoalkilowe lub ary-
loniskoalkilowe, jak na przykład fenylniskoalkilo-
we zawierające podstawnik Ra o wyżej podanym
znaczeniu, takie jak ester benzyłowy lub 1- albo
2-fenyloalkilowy ewentualnie podstawiony w pierś-
cieniu fenyłowym.

Jak wyżej wspomniano, sposób według wynalaz-
ku dotyczy postaci tautomerycznych związku
o wzorze 1, w którym R_3 oznacza atom wodoru,
jak i estrów zwłaszcza tych tautomerów związku
o wzorze 1, w których reszta estrowa stanowi resz-
tę acylową kwasu niskoalkanokarboksylowego ta-
kiego jak kwas octowy, propionowy lub piwalino-
wy.

Związki według wynalazku charakteryzują się
cennymi własnościami, jak na przykład przyspie-
szają wzrost, co stwierdzono na kurach, którym
w ciągu określonego lub całego okresu życia po-
dawano związek otrzymany sposobem według wy-
nalazku w ilości 0,0001—0,1% jako dodatek do pa-
szy. Zdolność tych związków do przyspieszania
wzrostu można stwierdzić zwłaszcza na zwierzętach
chorych, na przykład u ptactwa zakażonego bakte-
riami lub pierwotniakami, a zwłaszcza pasożytami
wywołującymi kokcydiozę jak *Eimeria tenella*,
Eimeria acervulina, *Eimeria adenoides*, *Eimeria*
agidis, *Eimeria brunetti*, *Eimeria hagani*, *Eimeria*
maxima, *Eimeria necatrix*.

Działanie kokcydiostatyczne można na przykład
stwierdzić przy podawaniu kurom wyżej określonej
paszy w ciągu 1—2 dni przed lub po inokulacji
przetrawnikowymi cocystami organizmów *Eime-*
ria. Związki według wynalazku mogą więc być
stosowane do przyspieszenia wzrostu, zwłaszcza
drobiu jak też i zwierząt chorych w wyniku zaka-
żenia bakteriami, pierwotniakami, a zwłaszcza pa-
sożytami wywołującymi kokcydiozę, jak też jako
produkty przejściowe odpowiednie do wytwarzania
innych wartościowych produktów.

Szczególnie cenne właściwości wykazują związki
odpowiadające związkom o wzorze 1, w którym R
oznacza 3—8-członowy rodnik cykloalkilowy,
A oznacza bezpośrednie wiązanie lub rodnik nisko-
alkilowy, X oznacza atom tlenu, R_b oznacza atom
wodoru, rodnik niskoalkilowy, niskoalkoksyłowy,
chlorowconiskoalkoksyłowy o co najmniej 2 ato-
mach węgla i nie więcej niż 3 atomach chlorowca,
grupę Ra-fenylniskoalkilową, Ra-fenyloksylo-
wą, w których Ra ma wyżej podane znaczenie, grupę

o wzorze R-A-X-, w którym R, A i X mają wyżej
podane znaczenie, atom chlorowca, grupę trójfluo-
rometylową, nitrową lub dwuniskoalkiloaminową,
 R_2 oznacza atom wodoru lub grupę niskoalkilową,
 R_3 oznacza atom wodoru, grupę niskoalkilową,
w której Ra ma wyżej podane znaczenie, a zwłasz-
cza niskoalkilowych estrów tych związków, jak
również soli tych związków jak sól amonowa, me-
talu alkalicznego lub metalu ziem alkalicznych lub
sole addycyjne z kwasami.

Szczególnie cenne właściwości wykazują związki
o wzorze 2, lub 2a, w którym każdy z symboli R'
i R'' oznacza takie same lub różne grupy cykloal-
kilenowe o 3—6 atomach węgla w pierścieniu,
ewentualnie podstawione niskoalkilowymi rodnika-
mi, zaś symbole n oraz m oznaczają całkowite war-
tości liczbowe 1—4, lub w którym R' i R'' mają
wyżej podane znaczenie, a każdy z symboli m i n
oznacza wartości liczbowe 0 albo w których jeden
z symboli R' lub R'' oznacza atom wodoru, a drugi
oznacza jedną z wyżej wymienionych grup cyklo-
alkilowych ewentualnie podstawioną rodnikami
niskoalkilowymi zaś każdy z symboli m i n ozna-
cza całkowitą wartość liczbową 1—4, albo w któ-
rym jeden z symboli R' lub R'' oznacza grupę fe-
nylową z podstawnikiem Ra, w którym Ra ma
wyżej podane znaczenie, a drugi z tych symboli
oznacza grupę cykloalkilową o 3—6 atomach węgla
w pierścieniu ewentualnie podstawioną rodnikami
niskoalkilowymi, przy czym symbole m i n ozna-
czają całkowitą wartość liczbową 1—4, lub w któ-
rym jeden z symboli R' lub R'' oznacza atom chlo-
rowca, zwłaszcza atom chloru, jak też fluoru lub
bromu, a drugi oznacza grupę cykloalkilową o 3—6
atomach węgla w pierścieniu, ewentualnie podsta-
wioną niskimi rodnikami alkilowymi, przy czym
w grupie o wzorze $-(C_nH_{2n})$ lub (C_nH_{2n}) zawierają-
cej atom chlorowca umiejscowiony przy atomie
węgla oddzielonym co najmniej dwoma atomami
węgla od atomu tlenu, jeden z symboli m lub n
oznacza wartość liczbową 2—4, natomiast drugi
z tych symboli oznacza wartość liczbową 1—4, jak
też sole tych związków, a zwłaszcza sole amonowe,
metali alkalicznych i metali ziem alkalicznych jak
i sole addycyjne z kwasami, a zwłaszcza nietok-
syczne sole tych związków. Zwłaszcza korzystny
jest ester etylowy kwasu 6,7-bis-cyklopropylometo-
ksy-4-hydroksy-3-chinolino-karboksylowego, który
podawany w dawkach około 0,001—0,01% w pełno-
wartościowej paszy, zdrowym kurcom lub zarażo-
nym na przykład organizmami *Eimeria*, wykazuje
wyraźny przyrost wagi i wzrost wskaźnika prze-
twarzania paszy.

Związki o wzorze ogólnym 1, wytwarza się spo-
sobem polegającym na tym, że poddaje się wew-
nątrzcząsteczkowej kondensacji z zamknięciem
pierścienia reaktywną funkcją pochodną kwasu
malonowego o wzorze 3, w którym R, A, X, R_2 i R_3
mają wyżej podane znaczenie ewentualnie w pos-
taci tautomeru związku o wzorze 1, w którym R,
A, X, R_b i R_2 mają wyżej podane znaczenie, a R_3
oznacza atom wodoru, albo poddaje się hydrolizie
związek o wzorze 4, w którym R, A, X i R_2 mają
wyżej podane znaczenie, Y oznacza funkcjonalnie
zmienioną grupę ketonową, albo tautomer związku
o wzorze 1, odpowiadający związkowi o wzorze 4a,

w którym R, A, X i R₆ mają wyżej podane znaczenie, a Y₁ oznacza funkcjonalną pochodną grupy wodorotlenowej, albo ester, amid, hydrazyd lub nityl odpowiednich kwasów tych związków utrzymuje albo poddaje się odwodornieniu częściowo nasycony kwas benzo-cykloalifatyloksy- lub benzo-cykloalifatylomerkapto- 4- hydroksy- 3- chinolino-karboksylowy lub jego tautomer zawierający podstawniki w pozycji 1, albo ester, amid, hydrazyd lub nityl tych kwasów, a zwłaszcza związek o wzorze 5, w którym Ph oznacza pierścień benzenowy zawierający podstawniki R₆, R, A i X o wyżej podanym znaczeniu, a R₁, R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie lub ketonową pochodną tego związku, albo pochodną tautomeru w którym R₃ oznacza atom wodoru i w otrzymanym związku o wzorze 1, ewentualnie przekształca się podstawniki w ramach definicji podanych dla symboli R₆, R, A, X, R₂ i R₃.

Jako reaktywną funkcjonalną pochodną kwasu malonowego o wzorze 3 stosuje się zwłaszcza ester taki jak niskoalkilowy lub arylniskoalkilowy na przykład metylowy, etylowy lub benzylowy jak i ewentualnie podstawiony amid lub hydrazyd albo nityl.

Reakcję zamknięcia pierścienia prowadzi się korzystnie w temperaturze podwyższonej.

Jako reaktywnie zestryfikowana grupa oznaczona symbolem Y₁ odpowiednia jest grupa wodorotlenowa zestryfikowana kwasem chlorowcowodorowym na przykład chlorowodorowym lub bromowodorowym, natomiast funkcjonalna pochodna grupy ketonowej stanowi ewentualnie podstawiony oksym, hydrazon lub semikarbazon jak i imina lub ketal, zwłaszcza z niskim alkilenodiolem.

Wymienione reakcje prowadzi się według znanych metod, na przykład według metody Gould-Jacobsa, w obecności rozpuszczalników lub rozcieńczalników, zwłaszcza obojętnych wobec reagentów lub katalizatorów i/lub środków kondensujących, ewentualnie przy chłodzeniu lub ogrzewaniu pod zwiększonym ciśnieniem i/lub w atmosferze obojętnego gazu.

Zazwyczaj pierwszy wariant sposobu według wynalazku prowadzi się bez stosowania środków kondensujących. Jako środki hydrolizujące stosowane do przekształcania funkcjonalnie zmienionych grup wodorotlenowych lub ketonowych w wolne grupy wodorotlenowe lub ketonowe, odpowiednie są środki kwasowe, takie jak wodne roztwory kwasów mineralnych lub karboksylowych, jak np. kwas solny lub octowy albo środki zasadowe, jak wodorotlenki metali alkalicznych. Wymienione środki można stosować w obecności rozpuszczalników, takich jak niższe alkanole.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku można przekształcać w ramach definicji podanych wyżej dla poszczególnych podstawników. I tak np. wytworzone estry, jak niskoalkiloaminowe lub arylniskoalkilowe można poddać hydrolizie za pomocą wodorotlenków metali alkalicznych lub niskoalkilowych alkoholatów metali alkalicznych albo przeestryfikować w obecności kwaśnych lub zasadowych katalizatorów, albo za pomocą traktowania amoniakiem lub aminami albo hydrazydami, zwłaszcza aminami alkilowanymi niskimi rodnika-

mi jak i niskoalkilowanymi hydrazydami można przeprowadzić w amidy lub hydrazydy. Związki według wynalazku wytworzone w postaci wolnych kwasów można przeprowadzić w chlorki lub bezwodniki kwasowe, np. przez traktowanie halogenkiem tionyłu lub ketonami a następnie zamidować lub zestryfikować.

W przypadku wytworzenia związku o wzorze 1, bez podstawnika umiejscowionego w pozycji 1, podstawnik można wprowadzić w tę pozycję, np. przez traktowanie reaktywnym estrem odpowiedniego alkoholu, np. chlorowodorowego lub siarkowego albo za pomocą organicznego kwasu sulfonowego, korzystnie w środowisku alkalicznym.

Sposobem według wynalazku nowe związki w zależności od warunków i użytych reagentów otrzymuje się w postaci wolnej lub w postaci soli i jest oczywiste, że sposób według wynalazku obejmuje również i wytwarzanie soli tych związków. Związki otrzymane w postaci soli można przeprowadzać w znany sposób w wolne kwasy lub w wolne zasady, np. przez traktowanie kwasami, środkami alkalicznymi lub wymieniaczami jonów.

Związki wytworzone sposobem według wynalazku w postaci wolnych zasad można przeprowadzać w sole addycyjne z kwasami, przez poddanie ich reakcji z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi zwłaszcza odpowiednimi do wytwarzania nietoksycznych soli, jak np. kwasami nieorganicznymi, takimi jak kwasy chlorowodorowy, bromowodorowy, siarkowy, fosforowy, azotowy lub nadchlorowy, lub alifatyczne albo aromatyczne kwasy karboksylowe lub sulfonowe, takie jak kwas mrówkowy, octowy, propionowy, bursztynowy, glikolowy, mlekowy, jabłkowy, winowy, cytrynowy, maleinowy, hydroksymaleinowy, pirogronowy, fenylloctowy, benzoowy, 4-aminobenzoowy, antranilowy, 4-hydroksybenzoowy, salicylowy, 4-aminosalicylowy, embonowy, nikotynowy, metanosulfonowy, etanosulfonowy, hydroksyetanosulfonowy, etylenosulfonowy, chlorowobenzenosulfonowy, toluenosulfonowy, naftalenosulfonowy, N-cykloheksylosulfaminowy lub sulfanilowy, jak również kwas askorbinowy.

Wolne kwasy można przeprowadzić w sole amonowe i sole metali, korzystnie w sole z amoniakiem, aminami alifatycznymi, jak niskoalkilowane aminy, lub metalami alkalicznymi lub ziem alkalicznych, jak sód, wapń lub magnez. Wyżej wymienione sole, jak i inne, jak np. pikryniany, można również stosować do identyfikacji wytworzonych związków, jak też do oczyszczania wolnych związków, które np. w mieszaninie poreakcyjnej przeprowadza się w sole i po wyodrębnieniu soli przekształca w związki wolne.

Ze względu na ścisłą zależność między nowymi związkami w postaci wolnej, jak i ich solami, użyte w niniejszym opisie określenie „wolny związek” lub „sól związku” obejmuje odpowiednio również i sole tych związków, jak i wolne związki.

Sposób według wynalazku obejmuje również i te warianty, w których jako produkt wyjściowy stosuje się związek przejściowy ewentualnie w postaci soli, wytworzony w dowolnym etapie sposobu według wynalazku, przy czym jako produkty wyjściowe korzystnie stosuje się takie związki, które

umożliwiają uzyskanie związków końcowych określonych powyżej jako szczególnie korzystne.

Związki stosowane jako produkty wyjściowe są na ogół związkami znanymi, a te które są związkami nowymi można wytworzyć według znanych odpowiednich metod, przy czym związki wyjściowe stosowane w pierwszym wariancie sposobu według wynalazku można wytworzyć, np. przez kondensację cykloalifatyloksy- lub cykloalifatylmerkaptto-aniliny z estrem kwasu niższooalkoksy- niższooalkilidenomalonowego lub z równoważną pochodną kwasu, lub przez reakcję amidyny kwasu N-/cykloalifatyloksy- lub cykloalifatylmerkaptto-fenyl-/N'-arylo-niskoalkanokarboksylowego z estrem lub amidem kwasu malonowego.

Natomiast związki wyjściowe stosowane w drugim wariancie sposobu według wynalazku można wytworzyć według wyżej podanego sposobu ale z tą różnicą że związek wyjściowy, tj. pochodną kwasu malonowego poddaje się kondensacji w obecności środka chlorowującego lub etalizującego, jak tlenohalogenek fosforu, np. tlenochlorek fosforu, lub niskoalkilenowego glikolu, jak glikol etylenowy, w obecności kwasu, takiego jak kwas toluenosulfonowy.

Związki według wynalazku mogą być stosowane np. w postaci preparatów weterynaryjnych jako środki paszowe lub środki dodatkowe do pasz i do wody pitnej. Preparaty weterynaryjne zawierają związki według wynalazku razem lub w mieszaninie z nieorganicznymi lub organicznymi, stałymi lub ciekłymi nośnikami, zwłaszcza przydatnymi do dojelitowego stosowania. Jako nośniki stosuje się substancje nie reagujące ze związkami według wynalazku, takimi jak np. woda, żelatyna, guma, cukier, cukier mlekowy, glukoza, cukroza, skrobie, jak skrobie z kukurydzy, pszenicy lub ryżu, jak również kwasy stearynowe lub ich sole, jak stearynian magnezu lub wapnia, talk, alkohole, jak sterylowny lub benzyłowy, glikol polipropylenowy lub polietylenowy, kwas alginowy lub inne odpowiednie nośniki. Preparaty mogą być wytworzone w stałej postaci, np. jako tabletki, pigułki lub mikropigulki lub w postaci płynnej, np. zawiesiny lub emulsji.

Preparaty mogą być sterylizowane i/lub mogą zawierać środki pomocnicze, jak środki konserwujące, stabilizujące, zwilżające lub emulgujące, rozcieńczalniki, sole do regulowania ciśnienia osmotycznego lub bufor. Preparaty te zawierające około 0,1—75%, zwłaszcza 1—50% substancji czynnej i ewentualnie inne dodatkowe fizjologicznie czynne substancje wytwarza się znanymi sposobami.

Środki paszowe do żywienia drobiu, zwłaszcza drobiu zaatakowanego przez infekcję pasożytniczą, jak kokcydioza i środki dodatkowe do pasz i wody pitnej zawierają związki według wynalazku razem ze znanymi rozpuszczalnikami, rozrzedzalnikami i/lub środkami odżywczymi, jak cukroza, glikoza, melasy, odpady pofermentacyjne, mąka kukurydziana, mąka i płatki owsiane, otręby pszeniczne, kasza pszeniczna, odpady rybne, makuchy, mąka sojowa, mączka rybna, sieczka trawy alfaalfa, koniczyny i trawy, dodatki mineralne, jak mączka kostna, węglan wapnia, jodowana sól, witaminy jak witamina A, B, C lub D i inne odpowiednie

substancje, jak środek konserwujący, na przykład kwas benzoowy. Pasze lub woda pitna zawierają substancje czynne w ilościach około 0,0001—0,1%, korzystnie 0,001—0,02%. Środki dodatkowe mogą się składać z czystej substancji, jeśli są stosowane, np. do przygotowania wody pitnej, zawierają jednak zwykle około 1—75%, korzystnie około 1—30% substancji czynnej.

Ogólna ilość substancji czynnej podanej w postaci preparatów weterynaryjnych lub w wodzie pitnej odpowiada prawie wyżej podanej ilości substancji czynnej w postaci środka paszowego.

Preparaty weterynaryjne, środki paszowe i środki dodatkowe mogą zawierać inne substancje czynne fizjologiczne, jak np. sulfonamidy, np. N₁-(2-chinoksalinylo)-sulfanilamid lub N₁-(6-chloro-2-pirazy-nylo)-sulfanilamid jak też N-(2,6-dwumetoksy-4-pirymidynylo)-sulfanilamid, N₁-(5-etylo-1,3,4-tiadiazolilo)-2-sulfanilamid, N₁-(5-metylo-3-izoksazolilo)-sulfanilamid, N₁-(6-metoksy-3-pirydazylo)-sulfanilamid i jego N₁-acylową pochodną, N₁-(4-metylo-2-pirymidynylo)-sulfanilamid, N₁-(2,6-dwumetylo-4-pirymidynylo)-sulfanilamid, N₁-(5-metylo-1,3,4-tiadiazolilo)-sulfanilamid, N₁-(6-chloro-3-pirydazy-nylo)-sulfanilamid i jego sól sodowa, N₁-(2-fenyl-3-pirazolilo)-sulfanilamid lub N₁-(2-fenyl-5-metylo-3-pirazolilo)-sulfanilamid.

Sulfonamidy podanego typu stosuje się w ilościach odpowiadających 1/5—1/2 dawki czynnej antybakteryjnie. Ponadto preparaty weterynaryjne, środki paszowe i środki dodatkowe, według wynalazku, mogą zawierać antybiotyki jak penicylina, streptomycyna, auromecyna, terramycyna, lub tetracyklina, środki przeciw pasożytnicze, jak ester metylowy kwasu 4-acetyloamino-2-etoksy-benzo-owego, 2-amino-5-nitrotiazol, 1-(5-nitro-2-tiazolilo)-2-keto-czterohydroimidazol, kwas 6,7-dwualkoksy-4-hydroksy-3-chinolinokarboksylowy lub jego estru i/lub czwartorzędowe sole 5-metyloamoni-um-4-aminopirymidyny jak chlorowoderek chlorku 2-cyklopropylo- lub 2-cyklopropylometylo-4-amino-5-(2,4-dwumetylopirydynio)-metylopirydyny oraz chlorowoderek chlorku 2-metylo- lub 2n-propylo-4-amino-5-(2-metylo- lub 2,4-pirydinylo)-metylopi-rymidyny i/lub środki uspokajające jak rezerpina, ester metylowy kwasu 18-epi-0-metyloreserpinowe- go lub meprobumat.

Sposób według wynalazku wyjaśniają niżej po- dane przykłady, w których temperaturę podano w stopniach Celsjusza.

Przykład I. Mieszaninę 19 g estru dwuetylo-owego kwasu (3,4-bis-cyklopropylo-metoksyfenyl- amino)-metyleno-malonowego z 95 ml eteru fenyl-owego ogrzewano w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną, następnie ochłodzono, rozcieńczono n-hek- sanem i przesączono. Osad przemyto n-heksanem, przekrystalizowano z dwumetyformamidu i otrzy- mano ester dwuetylowy kwasu 6,7-bis-cyklopropylo- metoksy- 4-hydroksy- 3-chinolinokarboksylowe- go o wzorze 6. Związek ten topnieje w temperatu- rze 288—288,5° (z rozkładem). Przy ogrzewaniu mie- szaniny wyżej podanego związku w etanolowym amoniaku w temperaturze 80—100° otrzymano amid kwasu 6,7-bis-cyklopropylometoksy-4-hydroksy-3- -chinolinokarboksylowego.

Mieszaninę estru etylowego kwasu 6,7-bis-cyklopropylometoksy- 4-hydroksy- 3-chinolinokarboksylowego i jodku metylu w dwumetyloformamidzie ogrzano w obecności bezwodnego węgla potasu otrzymując ester etylowy kwasu 6,7-bis-cyklopropylometoksy- 1-metylo- 4-keto- 1,4-dwuhydro-3-chinolinokarboksylowego.

Wyżej wymienione produkty wyjściowe można otrzymać według następującego sposobu.

Mieszaninę 20,5 g 4-nitropirokatechiny z 40 ml 75% etanolu utrzymywaną w atmosferze azotu, zadano przy mieszaniu i chłodzeniu roztworem 12 g wodorotlenku sodu w 20 ml wody i po 15 minutach wylano do około dziesięciokrotnej ilości acetonu. Otrzymany osad szybko odsączono, przemyto wodą i suszono w ciągu krótkiego czasu pod zmniejszonym ciśnieniem, po czym rozpuszczono w 900 ml sulfotlenku dwumetylowego i roztwór utrzymywany w temperaturze 50–55° w atmosferze azotu, zadano 46,5 g bromku cyklopropylometylu (o czystości 84,5%).

Mieszaninę reakcyjną utrzymywano w ciągu 6 godzin, w temperaturze 60°, po czym ochłodzono i wylano do lodowatej wody, a wytrącony osad odsączono, przemyto wodą i przekrystalizowano z izopropanolu. Otrzymany 4,5-bis-cyklopropylometoksynitrobenzen topnieje w temperaturze 79–81°.

Mieszaninę 16,5 g 3,4-bis-cyklopropylometoksynitrobenzen i 210 ml bezwodnego etanolu uwodorniano w obecności 2 g 10% katalizatora stanowiącego pallad osadzony na węglu i po zakończeniu wchłaniania wodoru, mieszaninę przesączono, przesącz zadano 16 g estru dwuetylowego kwasu etoksymetylenomalonowego i mieszaninę gotowano w ciągu 6 godzin pod chłodnicą zwrotną w atmosferze azotu, następnie przesączono i odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem.

Po przekrystalizowaniu pozostałości z eteru naftowego otrzymano ester dwuetylowy kwasu (3,4-bis-cyklopropylometoksyfenyloamino)-metylenomalonowego o temperaturze topnienia 62–64°.

Przykład II. Mieszaninę 10 g estru dwuetylowego kwasu (3,4-bis-cyklobutylometoksyfenyloamino)-metylenomalonowego i 100 ml eteru fenylowego ogrzewano w ciągu 18 minut pod chłodnicą zwrotną. Następnie mieszaninę reakcyjną ochłodzono, rozcieńczono eterem naftowym i otrzymany osad odsączono, wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem i przekrystalizowano z dwumetyloformamidu. Otrzymano ester etylowy kwasu 6,7-bis-cyklobutylometoksy- 4-hydroksy- 3-chinolinokarboksylowego o wzorze 7. Związek ten topnieje w temperaturze 299–300°. Użyty w tym przykładzie związek wyjściowy można otrzymać następująco:

Do mieszania 11,5 g metylenu sodu i 200 ml dwumetyloformamidu w atmosferze azotu, mieszając dodano w ciągu 30 minut 15,5 g 4-nitropirokatechiny w 180 ml dwumetyloformamidu i reakcję prowadzono jeszcze w ciągu 1 godziny. Następnie do mieszaniny wkroplono w ciągu 1 godziny 31,4 g bromku cyklobutylometylowego i mieszając ogrzewano w ciągu 4 godzin, w temperaturze 75–80°, po czym ochłodzono, wylano na lód, a stałą substancję odsączono i przekrystalizowano z izopropanolu.

Otrzymano 3,4-bis-cyklobutylometoksynitrobenzen o temperaturze topnienia 60–61°. Mieszaninę 9 g 5,4-bis-cyklobutylometoksynitrobenzen z 60 ml bezwodnego etanolu uwodorniano w obecności 0,37 g tlenku platyny. Po zużyciu teoretycznej ilości wodoru mieszaninę poreakcyjną przesączono, przesącz zadano 6,7 g estru dwuetylowego kwasu etoksymetylenomalonowego i gotowano w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną w atmosferze azotu. Po przesączeniu odparowano przesącz pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymano ester dwuetylowy kwasu (3,4-bis-cyklobutylometoksyfenyloamino)-metylenomalonowego, który użyto w następnej reakcji bez dalszego oczyszczania.

Przykład III. Mieszaninę 50 g estru dwuetylowego kwasu (3,4-bis-cyklopropylometoksyfenyloamino)-metylenomalonowego i 600 ml eteru fenylowego ogrzano w ciągu 15 minut w temperaturze 250–260°, po czym ochłodzono do temperatury pokojowej, rozcieńczono eterem naftowym i otrzymany osad odsączono, wysuszono w temperaturze 80° pod zmniejszonym ciśnieniem i przekrystalizowano z dwumetyloformamidu. Otrzymany ester etylowy kwasu 6,7-dwucyklopropylometoksy-4-hydroksy-3-chinolinokarboksylowego topnieje w temperaturze 290–293° (rozkład) i jest identyczny ze związkiem otrzymanym sposobem podanym w przykładzie I. Przy stosowaniu odpowiedniego estru kwasu cyjanooctowego zamiast estru kwasu malonowego otrzymano tym samym sposobem 3-cyjanoo- 6,7-bis-cyklopropylometoksy- 4-hydroksychinolinę.

Surowiec wyjściowy można otrzymać następująco według następującego sposobu.

Roztwór 22 g pirokatechiny w 230 ml dwumetyloformamidu, dodano w ciągu 20 minut przy mieszaniu i chłodzeniu lodem, w atmosferze azotu, do mieszaniny 17,2 g 56%-owej zawiesiny wodoru sodu w oleju mineralnym i 500 ml dwumetyloformamidu i mieszano dalej w ciągu następnych 90 minut, po czym w ciągu 5 minut dodano przy chłodzeniu 60,4 g bromku cyklopropylometylu i mieszaninę w ciągu 42 godzin, w temperaturze pokojowej, następnie rozcieńczono 100 ml wody i wylano do dwukrotnej objętości wody. Mieszaninę ekstrahowano chlorkiem metylenu, wyciąg organiczny przemyto 5%-owym wodnym roztworem wodorotlenku sodu, wysuszono, przesączono i odparowano. Pozostałość przedestylowano.

Fracja wrząca przy temperaturze 168–172° (15 mm Hg stanowi 1,2-bis-cyklopropylometoksybenzen). 151 g 1,2-bis-cyklopropylometoksybenzenu roz tarto na miazki proszek i dodano przy mieszaniu, porcjami, do roztworu 400 ml stężonego kwasu azotowego w 400 ml wody, przy czym utrzymywano mieszaninę nitrującą przy temperaturze 20° przez chłodzenie na łaźni lodowej. Po 3-godzinym mieszaniu w temperaturze 10–15°, mieszaninę reakcyjną rozcieńczono 3000 ml wody i przesączono, osad przemyto wodą, wysuszono i przekrystalizowano z cykloheksanu. Tak otrzymany 3,4-bis-cyklopropylometoksynitrobenzen topnieje w temperaturze 80,5–81,5°.

Mieszaninę 26,4 g 3,4-bis-cyklopropylometoksynitrobenzen z 200 ml bezwodnika etanolu uwodorniano.

niono w obecności 1,2 g tlenku platyny przy początkowym ciśnieniu 3,5 atmosfery. Po zakończeniu poboru wodoru mieszaninę zadano 22 g estru dwuetylowego kwasu etoksymetylenomalonowego i ogrzewano w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną, po czym ochłodzono, katalizator odsączono, przesącz odparówano pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość wysuszono i przekrystalizowano z eteru naftowego. Tak otrzymany ester dwuetylowy kwasu (3,4-bis-cyklopropylometoksy-feniloamino)-metylenomalonowego topnieje w temperaturze 66–67°.

Przy stosowaniu równoważnych ilości estru etylowego kwasu etoksymetyleno-cyjanooctowego otrzymano tym samym sposobem ester etylowy kwasu (3,4-bis-cyklopropylometoksyfeniloamino)-metyleno-cyjanooctowego.

Przykład IV. Mieszaninę 22 g estru dwuetylowego kwasu (4-cyklopropyloetoksy)-2-trójfluorometylofeniloamino)-metylenomalonowego i 220 ml eteru fenyłowego ogrzewano w ciągu 20 minut przy mieszanii, w temperaturze 250–260° i po ochłodzeniu do temperatury pokojowej rozcieńczono eterem naftowym i otrzymany osad odsączono, a następnie przekrystalizowano z izopropanolu. Otrzymano ester etylowy kwasu 6-cyklopropylometoksy-4-hydroksy-8-trójfluorometylo-3-chinolinokarboksylowego o wzorze 8. Związek ten topnieje w temperaturze 195–196°.

Użyty w tym przykładzie produkt wyjściowy można otrzymać następująco. 20,7 g 4-hydroksy-2-trójfluorometylonitrobenzenu i 100 ml dwumetyloformamidu zadano przy chłodzeniu 4,3 g 56%-owej zawiesiny wodoru sodu w oleju mineralnym i 100 ml dwumetyloformamidu i następnie dodano 15,3 g bromku cyklopropylometylu. Mieszaninę reakcyjną mieszano w ciągu 15 minut w atmosferze azotu, a następnie wylano do nadmiaru acetonu. Otrzymany osad odsączono i wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem. Tak otrzymany 4-cyklopropylometoksy-2-trójfluorometylonitrobenzen topnieje w temperaturze 46–48°.

Mieszaninę 15,7 g 4-cyklopropylometoksy-2-trójfluorometylonitrobenzenu w 100 ml etanolu uwodorniono w obecności 0,8 g tlenku platyny i przy ciśnieniu początkowym 3,25 atmosfery. Po zużyciu teoretycznej ilości wodoru mieszaninę zadano 13 g estru dwuetylowego kwasu etoksymetylenomalonowego i gotowano w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną, następnie przesączono i przesącz odparówano pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymano ester dwuetylowy kwasu (4-cyklopropylometoksy-2-trójfluorometylofeniloamino)-metylenomalonowego o temperaturze topnienia 55–58°.

Przykład V. Mieszaninę 37,6 g estru dwuetylowego kwasu (4-cyklopropylometoksy-2-metylofeniloamino)-metylenomalonowego i 300 ml eteru dwufenyloвого gotowano pod chłodnicą zwrotną w ciągu 20 minut. Po ochłodzeniu rozcieńczono eterem, otrzymany osad odsączono, wysuszono i przekrystalizowano. Otrzymany ester dwuetylowy kwasu 6-cyklopropylometoksy-4-hydroksy-8-metylo-3-chinolinokarboksylowego o wzorze 9. Związek ten topnieje w temperaturze 293,5°.

Przy zastosowaniu w powyższym sposobie jako surowca wyjściowego estru dwuetylowego kwasu (4-cyklopropylometylomerkapto-2-metylofeniloamino)-metylenomalonowego otrzymano ester etylowy kwasu 6-cyklopropylometylomerkapto-4-hydroksy-8-metylo-3-chinolinokarboksylowego. Surowiec wyjściowy można wytworzyć następująco.

Roztwór 38,3 g 4-hydroksy-2-metylo-nitrobenzenu w 200 ml dwumetyloformamidu zadano mieszaniną złożoną z 150 ml dwumetyloformamidu i 10,8 g 56%-owej zawiesiny wodoru sodu w oleju mineralnym, po czym mieszano w ciągu 4 godzin w atmosferze azotu, a następnie zadano 36 g bromku cyklopropylometylu. Po 4-godzinym ogrzewaniu w temperaturze 75–80°, mieszaninę ochłodzono, rozcieńczono wodą i ekstrahowano chlorkiem metylenu, wyciąg organiczny przemyto 2%-owym wodnym roztworem wodorotlenku sodu i wodą, wysuszono, przesączono i odparówano. Tak otrzymany 4-cyklopropylometoksy-2-metylo-nitrobenzen topnieje w temperaturze 39–40°. Następnie 23,7 g 4-cyklopropylometoksy-2-metylonitrobenzenu w 100 ml bezwodnego etanolu uwodorniono pod ciśnieniem 2,75 atm. w obecności 1,2 g tlenku platyny, po czym mieszaninę zadano 20,4 g estru dwuetylowego kwasu etoksymetylenomalonowego i utrzymywano w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin. Po przesączeniu, przesącz odparówano do sucha i otrzymano ester dwuetylowy kwasu (4-cyklopropylometoksy-2-metylofeniloamino)-metylenomalonowego o temperaturze topnienia 94°.

Surowiec wyjściowy do estru dwuetylowego kwasu (4-cyklopropylomerkapto-2-metylofeniloamino)-metylenomalonowego otrzymano przez traktowanie 4-cyklopropylomerkapto-2-metylonitrobenzenu siarkowodorem w amoniakalnym roztworze w temperaturze 50–60° i reakcję półproduktu z estrem dwuetylowym kwasu etoksymalonowego.

Przykład VI. Mieszaninę 12 g estru dwuetylowego kwasu (2-cyklopropylometoksy-feniloamino)-metylenomalonowego i 100 ml eteru dwufenyloowego utrzymywano w stanie wrzenia w ciągu 45 minut pod chłodnicą zwrotną, po czym pozostawiono na okres 2 dni w temperaturze pokojowej i wiano do 2000 ml n-heksanu. Wytworzony osad odsączono i przekrystalizowano z metanolu i otrzymano ester etylowy kwasu 3-cyklopropylometoksy-4-hydroksy-3-chinolino-karboksylowego o wzorze 10, o temperaturze topnienia 175–177°.

Surowiec wyjściowy można wytworzyć według następującego sposobu. Roztwór 13 g nitrofenolu w 50 ml etanolu zadano przy chłodzeniu na łaźni lodowej 4,9 g wodorotlenku sodu w 20 ml wody i mieszaninę rozcieńczono 500 ml sulfotlenku dwumetylowego, po czym dodano 18,9 g bromku cyklopropylometylowego i mieszając ogrzewano w temperaturze 74° w ciągu 12 godzin. Po ochłodzeniu wylano do 3000 ml wody lodowej i ekstrahowano eterem, warstwę organiczną wysuszono, przesączono i odparówano, a pozostałość przedestylowano. Otrzymano 2-cyklopropylometoksynitrobenzen w postaci frakcji wrzącej w temperaturze 120–125° przy 0,2 mm Hg.

Mieszaninę 2-cyklopropylometoksynitrobenzenu i 150 ml bezwodnego etanolu uwodorniano pod ciśnieniem 2,25 atm, w ciągu 2 godzin w obecności palladu osadzonego na węglu, po czym mieszaninę przesączono, a przesącz zadano 12 g estru dwuetylowego kwasu etoksymetylenomalonowego i utrzymywano w stanie wrzenia w ciągu 6 godzin pod chłodnicą zwrotną, a następnie w ciągu 16 godzin w temperaturze pokojowej. Po przesączeniu przesącz odparowano uzyskując ester dwuetylowy kwasu (2-cyklopropylometoksyfenyloamino)-metylenomalonowego, który stosowano bez dalszego oczyszczania użyto do dalszych reakcji.

Przykład VII. Mieszaninę 3 g estru etylowego kwasu 6,7-bis-cyklopropylometoksy-4-hydroksy-3-chinolinokarboksylowego, 3,5 ml wodzianu hydrazyny (99%) i 50 ml etanolu ogrzewano w zamkniętej rurze w ciągu 12 godzin w temperaturze 150°, po czym ochłodzono, mieszaninę poreakcyjną przesączono, osad przemyto zimnym etanolem i przekrystalizowano z mieszaniny etanolu z izopropanolem. Tak otrzymany hydrazyd kwasu 6,7-bis-cyklopropylometoksy-4-hydroksy-3-chinolinokarboksylowego o wzorze 11. Związek ten topnieje w temperaturze ponad 290°.

Przykład VIII. Mieszaninę 4 g estru dwuetylowego kwasu (3,4-bis-cyklopropylometoksy-fenyloamino)-metylenomalonowego i 2 g tlenochloru fosforu ogrzewano w ciągu 4 godzin na łaźni parowej, po czym ochłodzono, zadano lodem i chloroformem, a następnie zalkalizowano 2 N roztworem wodnym wodorotlenku sodu. Otrzymany stały produkt przesączono, przemyto benzenem i wodnym etanolem i przekrystalizowano z dwumetyloformamidu. Tak otrzymany ester etylowy kwasu 6,7-bis-cyklopropylometoksy-4-hydroksy-3-chinolinokarboksylowego topnieje w temperaturze 287—288° (z rozkładem) i jest identyczny z produktem otrzymanym sposobem podanym w przykładzie I.

Otrzymany w powyższym sposobie jako półprodukt ester etylowy kwasu 6,7-bis-cyklopropylometoksy-4-chloro-3-chinolinokarboksylowy można również przekształcić w żądany produkt, jeśli tlenochlorek odparuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość podda hydrolizie rozcieńczonym kwasem octowym.

Przykład IX. Mieszaninę 13 g estru dwuetylowego kwasu (4-cyklopropylometoksy-3-izobutyloketofenyloamino)-metylenomalonowego i 200 ml eteru fenyloвого ogrzewano w ciągu 45 minut w temperaturze 250°, po czym ochłodzono, rozcieńczono n-heksanem, wydzielony osad odsączono i przekrystalizowano z 350 ml dwumetyloformamidu. Otrzymany ester etylowy kwasu 6-cyklopropylometoksy-4-hydroksy-7-izobutyloksy-3-chinolinokarboksylowego o wzorze 12 topnieje w temperaturze 285° (rozkład). Surowiec wyjściowy może być otrzymany następująco. Użyty w tym przykładzie produkt wyjściowy można otrzymać następująco. 500 g surowej mieszaniny składającej się z 65% eteru monocyklopropylometylowego pirokatechiny i 35% eteru bis-cyklopropylometylowego

pirokatechiny rozpuszczono w 200 ml toluenu i potraktowano 196 g 50%-owego wodnego roztworu wodorotlenku sodu. Powstały osad odsączono i przemyto mieszaninę składającą się z etanolu i toluenu. Otrzymano sól sodową eteru monocyklopropylometylowego pirokatechiny o temperaturze topnienia 165°.

Do zawiesiny 431 g soli sodowej eteru monocyklopropylometylowego pirokatechiny w 1000 ml toluenu mieszając dodano porcjami w temperaturze 20° 352 g chlorku benzoilu, po czym mieszano dalej w ciągu 5 godzin, a następnie przesączono, przesącz odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość przedestylowano uzyskując frakcję wrzącą w temperaturze 143° przy 0,25 mm Hg stanowiącą ester 2-cyklopropylometoksyfenyloвого kwasu benzooesowego. Roztwór 100 g estru 2-cyklopropylometoksyfenyloвого kwasu benzooesowego w 450 ml lodowatego kwasu octowego zadano dymiącym kwasem azotowym i ogrzewano w ciągu 15 minut na łaźni parowej, a następnie odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem.

Pozostałość przekrystalizowano z 500 ml izopropanolu otrzymując ester 2-cyklopropylometoksy-5-nitrofenyloвого kwasu benzooesowego o temperaturze topnienia 99—101°. Mieszaninę składającą się z 69,8 g estru 2-cyklopropylometoksy-5-nitrofenyloвого kwasu benzooesowego, 500 ml 95%-owego etanolu i 25 g 50%-owego wodnego roztworu wodorotlenku sodu utrzymywano w stanie wrzenia w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną, po czym odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszczono w 300 ml wody, mieszaninę zakwaszono 43 ml stężonego kwasu solnego i ekstrahowano 300 ml chlorku metylenu. Wyciąg organiczny przemyto wodą i wodnym roztworem kwasnego węglanu sodu, wysuszono, przesączono i odparowano.

Pozostałość przekrystalizowano z 200 ml izopropanolu uzyskując 4-cyklopropylometoksy-3-hydroksy-nitrobenzen o temperaturze topnienia 105—108°. Zawiesinę 35 g 4-cyklopropylometoksy-3-hydroksy-nitrobenzenu w 500 ml benzenu zadano 6,4 g wodorotlenku sodu w postaci granulek, a następnie utrzymywano w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2,5 godziny, przy czym usuwano wodę tworzącą się w czasie reakcji za pomocą nasadki do destylacji azeotropowej. Mieszaninę poreakcyjną przesączono i otrzymany osad wprowadzono do 200 ml dwumetylofosformamidu, po czym dodano 1 g jodku sodu i 30 g bromku izobutyli i mieszaninę ogrzewano w ciągu 48 godzin w temperaturze 60°, dodano 500 ml wody i otrzymany osad odsączono i przekrystalizowano z 250 ml izopropanolu, uzyskując 4-cyklopropylometoksy-3-izobutyloksy-nitrobenzen o temperaturze topnienia 55—59°.

Mieszaninę z 21,3 g 4-cyklopropylometoksy-3-izobutyloksy-nitrobenzenu i 120 ml etanolu uwodorniano w obecności 0,44 g wilgotnego 5%-owego palladu osadzonego na węglu, aż do ustania wchłaniania wodoru po czym mieszaninę przesączono, przesącz zadano 19,5 g estru dwuetylowego kwasu etoksymetylenomalonowego i utrzymywano w stanie wrzenia w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną, po czym odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem.

niem. Otrzymany ester dwuetylowy kwasu (4-cyklopropylometoksy-3-izobutyloksyfenyloamino)-metylenomalonowego bez oczyszczania użyto do następnej reakcji.

Przykład X. Mieszaninę 29 g estru dwuetylowego kwasu (3-cyklopropylometoksy-4-izobutyloksy-fenyloamino)-metylenomalonowego z 200 ml eteru dwufenyloвого ogrzewano w ciągu 10 minut w temperaturze 252°, po czym ochłodzono, przesączono i uzyskany osad przekrystalizowano z 400 ml dwumetyloformamidu. Otrzymano ester etylowy kwasu 7-cyklopropylo-metoksy-4-hydroksy-6-izobutyloksy-3-chinolinokarboksylowego, o wzorze 13 o temperaturze topnienia 283°.

Produkt wyjściowy można wytworzyć następująco:

Roztwór 55 g pirokatechiny w 250 ml bezwodnego etanolu zadano stężonym roztworem 20 g wodorotlenku sodu w etanolu i mieszano w ciągu 1 godziny, po czym dodano 1 g jodku sodu, a następnie 75 g bromku izobutyli i utrzymywano w stanie wrzenia na łaźni parowej w ciągu 8 godzin, pod chłodnicą zwrotną. Po rozcieńczeniu 500 ml wody mieszaninę ekstrahowano 200 ml chlorku metylenu wyciąg organiczny wysuszono, przesączono i odparowano, a pozostałość przedestylowano. Frakcja odebrana w temperaturze 85° przy 1,5 mm Hg stanowi eter monoizobutylowy pirokatechiny.

Roztwór 80 g eteru monoizobutylowego pirokatechiny w 300 ml benzenu zadano 20 g wodorotlenku sodu i mieszając utrzymywano w stanie wrzenia w ciągu 30 minut pod chłodnicą zwrotną. Otrzymany osad odsączono, wysuszono i ponownie zawieszono w 300 ml benzenu i do zawiesiny mieszając wkroplono w temperaturze 25° w ciągu 4 godzin 70 g chlorku benzoilu. Mieszaninę poreakcyjną przemyto 200 ml 2%-owego wodnego roztworu wodorotlenku sodu i 200 ml wody, roztwór organiczny wysuszono i odparowano, a pozostałość przedestylowano. Frakcja odebrana w temperaturze 165° przy 0,5 mm Hg stanowi ester 2-izobutyloksy-fenyloxy kwasu benzooesowego do roztworu 65 g estru 2-izobutyloksyfenyloxy kwasu benzooesowego w 650 ml lodowatego kwasu octowego dodano 65 ml dymiącego kwasu azotowego i mieszaninę ogrzewano na łaźni parowej w ciągu 20 minut, a następnie rozcieńczono 650 ml wody. Otrzymany osad odsączono i przekrystalizowano z 400 ml izopropanolu, uzyskując ester 2-izobutyloksy-5-nitro-fenyloxy kwasu benzooesowego o temperaturze topnienia 76—78°.

Mieszaninę składającą się z 55 g eteru 2-izobutyloksy-5-nitrofenyloxy kwasu benzooesowego, 200 ml 95%-owego uwodnionego etanolu i 15 g 50%-owego wodnego roztworu wodorotlenku sodu utrzymywano w stanie wrzenia w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną, po czym odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszczono w 300 ml wody, roztwór zakwaszono 40 ml stężonego kwasu solnego i ekstrahowano 300 ml chlorku metylenu.

Wyciąg organiczny mieszano w ciągu 16 godzin z 500 ml 10%-owego wodnego roztworu kwaśnego węglanu sodu, po czym część organiczną oddzieli-

no, przemyto 100 ml wody, wysuszono, przesączono i odparowano. Otrzymany 3-hydroksy-4-izobutyloksynitrobenzen topnieje w temperaturze 60°. Zawiesinę 29 g 3-hydroksy-4-izobutyloksynitrobenzenu w 200 ml toluenu zadano 5,5 g wodorotlenku sodu, a otrzymaną mieszaninę gotowano w ciągu godziny pod chłodnicą zwrotną, po czym odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszczono w 100 ml dwumetyloformamidu i zadano 0,5 g jodku sodu, a następnie 20 g chlorku cyklopropylometylu. Mieszaninę mieszano na łaźni parowej w ciągu 24 godzin, po czym rozcieńczono 200 ml wody. Otrzymany osad odsączono, przekrystalizowano z 200 ml izopropanolu otrzymując 3- cyklopropylometoksy- 4- izobutyloksynitrobenzen o temperaturze topnienia 71—73°.

Mieszaninę 22 g 3-cyklopropylometoksy-4-izobutyloksynitrobenzenu ze 100 ml etanolu uwodorniono w obecności 0,46 g wilgotnego 5%-owego palladu osadzonego na węglu, jako katalizatora. Po zakończeniu wchłaniania wodoru mieszaninę przesączono, przesącz zadano 18,1 g estru dwuetylowego kwasu etoksymetylenomalonowego i utrzymywano w stanie wrzenia w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną, a następnie odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Tak otrzymany ester dwuetylowy kwasu (3-cyklopropylometoksy-4-izobutyloksyfenyloamino)-metylenomalonowego stosowano bez dalszego oczyszczania.

Przykład XI. Mieszaninę 8 g estru dwuetylowego kwasu 3,4-bis-cyklopropyloksy-fenylo-amino-metylenomalonowego i 75 ml eteru fenylowego ogrzewano w ciągu 5 minut pod chłodnicą zwrotną. Otrzymany osad odsączono i przekrystalizowano z dwumetyloformamidu, uzyskując ester etylowy kwasu 6,7-bis-cyklopentylo-bis-4-hydroksy-3-chinolinokarboksylowego, o wzorze 14 o temperaturze topnienia 247° (rozkład).

Produkt wyjściowy można otrzymać następująco.

Do roztworu 11,2 g wodorotlenku potasu w 50 ml bezwodnego etanolu mieszając w atmosferze azotu, w temperaturze 70°, w ciągu 60 minut dodano 11 g pirokatechiny, po czym w ciągu 10 minut dodano 44,6 g chlorku cyklopentyli i utrzymywano w stanie wrzenia w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną, a następnie mieszaninę ochłodzono i przesączono. Przesącz odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem a pozostałość rozpuszczono w wodzie i ekstrahowano eterem. Wyciąg organiczny przemyto 5%-owym roztworem wodnym wodorotlenku potasu, a następnie wodą i wysuszono, przesączono i odparowano, a pozostałość przedestylowano. Frakcja odebrana w temperaturze 199—202° przy 16 mm Hg stanowi eter bis-cyklopentyloxy pirokatechiny. Mieszaninę 30 ml stężonego kwasu azotowego i 30 ml wody w temperaturze 0° zadano porcjami, 12,5 g eteru bis-cyklopentyloxy pirokatechiny mieszając ogrzewano w ciągu 4 godzin w temperaturze 0°, po czym wylano do 120 ml wody i ekstrahowano chlorkiem metylenu. Wyciąg organiczny przemyto wodą, wysuszono, przesączono i odparowano. Pozostałość roz tarto z eterem i przekrystalizowano z uwodnionego etanolu. Otrzymano 3,4-bis-cyklopentyloksy-nitrobenzen o temperaturze topnienia 45—46°.

Mieszaninę 7 g 3,4-bis-cyklopentylotksy-nitrobenzeny z 50 ml etanolu uwodorniano teoretyczną ilością wodoru w obecności 0,2 g tlenku platyny, po czym mieszaninę poreakcyjną przesączono, przesącz zadano 5 g estru dwuetylowego kwasu etoksymetylenomalonowego i utrzymywano w stanie wrzenia w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę poreakcyjną odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość zawierającą eter dwuetylowy kwasu (3,4-bis-cyklopentylotksy-feniloamino)-metylenomalonowego stosowano bez dalszego oczyszczania.

Przykład XII. Mieszaninę 5 g estru etylowego kwasu bis-cyklopropylometoksy-4-hydroksy-3-chinolinokarboksylowego i 29 ml 10%-owego roztworu wodorotlenku sodowego utrzymywano w stanie wrzenia w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną, po czym ochłodzono, zakwaszono 6 N kwasem solnym, a utworzony osad odsączono i przemyto wodą. Otrzymano kwas 6,7-bis-cyklopropylometoksy-4-hydroksy-3-chinolinokarboksylowy o wzorze 15 o temperaturze topnienia 260—263°. Mieszaninę składającą się z 1 g kwasu 6,7-bis-cyklopropylometoksy-4-hydroksy-3-chinolinokarboksylowego, 0,507 ml 6 N wolnego ługu sodowego, 20 ml wody ogrzewano w ciągu 30 minut w temperaturze 100°, a następnie ochłodzono, skoagulowano toluenem, odsączono sól sodową kwasu 6,7-bis-cyklopropylometoksy-4-hydroksy-3-chinolinokarboksylowego, przemyto toluenem i wysuszono pod zmniejszonym ciśnieniem. Sól rozkłada się w temperaturze około 280°.

Przykład XIII. Mieszaninę składającą się z 50 g estru dwuetylowego kwasu (4-cyklopropylometoksy-fenilo-amino)-metylenomalonowego i 400 g eteru fenylowego ogrzewano w ciągu 40 minut w temperaturze 255—260°, po czym ochłodzono, rozcieńczono heptanem, osad odsączono i przemyto gorącym heptanem. Otrzymano ester etylowy kwasu 6-cyklopropylometoksy-4-hydroksy-3-chinolinokarboksylowego o wzorze 16, o temperaturze topnienia 265—268°.

Produkt wyjściowy można otrzymać według sposobu opisanego w przykładzie VI, przez zastosowanie odpowiedniego półproduktu.

Przykład XIV. Postępuje się według sposobu zilustrowanego wyżej podanymi przykładami ale z tą różnicą, że stosuje się odpowiednie produkty wyjściowe i uzyskuje następujące związki: ester etylowy kwasu 7-cyklopropylometoksy-4-hydroksy-3-chinolinokarboksylowego o temperaturze topnienia powyżej 290°C po krystalizacji z dwumetyloformamidu, związek ten można uzyskać przez cyklizację estru dwuetylowego kwasu (3-cyklopropylometoksyfeniloamino)-metylenomalonowego otrzymywanego z 3-nitrofenolu poprzez 3-cyklopropylometoksynitrobenzen, o temperaturze topnienia 124° przy 0,3 mm Hg, jak i 3-cyklopropylometoksyaniłinę, przy czym ten ostatni związek poddaje się odpowiednio reakcji z estrem dwuetylowym kwasu etoksymetylenomalonowego.

Ester etylowy kwasu 7-chloro-6-cyklopropylometoksy-4-hydroksy-3-chinolinokarboksylowego o tem-

peraturze topnienia wyższej od 260° po krystalizacji z dwumetyloformamidu można otrzymać przez cyklizację estru dwuetylowego kwasu (3-chloro-4-cyklopropylometoksyfeniloamino)-metylenomalonowego, uzyskiwanego z 2-chloro-4-nitrofenolu przekształcanego kolejno w 3-chloro-4-cyklopropylometoksy-nitrobenzen, o temperaturze topnienia 43—47° a następnie w 3-chloro-4-cyklopropylometoksyaniłinę, którą następnie poddaje się reakcji z estrem dwuetylowym kwasu etoksymetylenomalonowego.

Ester etylowy kwasu 7-benzylotksy-6-cyklopropylometoksy-4-hydroksy-3-chinolinokarboksylowego o temperaturze topnienia 294—295° (rozkład), po krystalizacji z dwumetyloformamidu uzyskuje się przez cyklizację estru dwuetylowego kwasu (3-benzylotksy-4-cyklopropylometoksyfeniloamino)-metylenomalonowego, stanowiącego oleisty produkt, wytwarzanego z pirokatechiny przekształcanej kolejno w eter monocyklopropylometoksy-pirokatechiny, o temperaturze wrzenia 90—94° przy 0,4 mm Hg w ester fenylowy kwasu 2-cyklopropylometoksy-5-nitrobenzoesowego o temperaturze topnienia 96—99°, po krystalizacji z izopropanolu, 4-cyklopropylometoksy-3-hydroksynitrobenzen, o temperaturze topnienia 104—105° po sproszkowaniu w benzenie, 3-benzylotksy-4-cyklopropylometoksynitrobenzen, o temperaturze topnienia 91—92°C po krystalizacji z mieszaniny izopropanolu i heksanu, jak i 3-benzylotksy-4-cyklopropylometoksyaniłinę, którą poddaje się reakcji z estrem dwumetylowym kwasu etoksymetylenomalonowego.

Ester etylowy kwasu 7-cyklopropylometoksy-4-hydroksy-6-n-propylo-3-chinolinokarboksylowego o temperaturze topnienia 292—293° (z rozkładem) po krystalizacji z dwumetyloformamidu uzyskuje się przez cyklizację estru dwuetylowego kwasu (3-cyklopropylometoksy-4-n-propylofeniloamino)-metylenomalonowego wytwarzany np. w kolejnych reakcjach z 3-acetyloaminofenolu poprzez eter allilo 3-acetyloaminofenylowy, o temperaturze topnienia 85—88° po krystalizacji z mieszaniny benzenu i eteru naftowego, 3-acetyloamino-6-allilofenol, o temperaturze topnienia 165—166°, po krystalizacji z wody otrzymany razem z 3-acetyloamino-2-allilofenolem, o temperaturze topnienia 147—152° po krystalizacji z wody, 3-acetyloamino-6-n-propylofenol o temperaturze topnienia 178—179° po krystalizacji z izopropanolu, 3-cyklopropylometoksy-4-n-propyloacetanilid o temperaturze topnienia 70—74° i 3-cyklopropylometoksy-4-n-propyloaniłinę, o temperaturze wrzenia 100—120° przy 0,075 mm Hg, który poddaje się reakcji z estrem dwuetylowym kwasu etoksymetylenomalonowego.

Ester etylowy kwasu 7-cyklopropylometoksy-4-hydroksy-8-n-propylo-3-chinolinokarboksylowego o temperaturze topnienia 192—193° po krystalizacji z dwumetyloformamidu uzyskuje się przez cyklizację estru dwuetylowego kwasu (3-cyklopropylometoksy-2-n-propylofeniloamino)-metylenomalonowego, wytwarzanego np. w kolejnych reakcjach z 3-acetyloamino-2-allilofenolu poprzez 3-acetyloamino-2-n-propylofenol o temperaturze topnienia 148—155°, 3-cyklopropylometoksy-2-n-propyloacetanilid o temperaturze topnienia 118—120° i 3-cyklopropylometoksy-2-n-propyloaniłinę

o temperaturze wrzenia 90—98° przy 0,05 mm Hg, przy czym ten ostatni związek poddaje się reakcji z estrem dwuetylowym kwasu etoksymetylenomalonowego.

Ester etylowy kwasu 6-cyklopropylometoksy-7-dwuetyloamino-4-hydroksy-3-chinolinokarboksyłowego o temperaturze topnienia 194—195° po krystalizacji z mieszaniny etanolu i estru etylowego kwasu octowego uzyskuje się przez cyklizację estru dwuetylowego kwasu (4-cyklopropylometoksy-3-dwuetyloaminofenyloamino)-metylenomalonowego wytwarzanego, np. z 2-amino-4-nitrofenolu poprzez 2-dwuetyloamino-4-nitrofenol o temperaturze topnienia 91—94° po krystalizacji z wodnego etanolu, 2-cyklopropylometoksy-N,N-dwuetylo-5-nitroanilinę o temperaturze wrzenia 116—124° przy 0,05 mm Hg i 4-cyklopropylometoksy-3-dwuetyloaminoanilinę, którą poddaje się następnie reakcji z estrem dwuetylowym kwasu etoksymetylenomalonowego.

Ester metylowy kwasu 6-n-butylo-7-cyklopropylometoksy-4-hydroksy-3-chinolinokarboksyłowego o temperaturze topnienia 285—287° po krystalizacji z dwumetyloformamidu uzyskuje się przez cyklizację estru dwumetylowego kwasu (3-cyklopropylometoksy-4-n-butylofenyloamino)-metylenomalonowego wytwarzanego, np. z 3-acetyloaminofenolu w kolejnych reakcjach poprzez 3-butyryloksyacetanilid o temperaturze topnienia 88—89,5° po krystalizacji z mieszaniny benzenu i heksanu, 5-acetyloamino-2-butyrylofenol o temperaturze topnienia 115—117°, po przemyciu wodą, 5-acetyloamino-2-n-butylofenol o temperaturze topnienia 143—145°, 4-n-butylo-3-cyklopropylometoksyacetanilid o temperaturze topnienia 77—79° po krystalizacji z eteru naftowego i 4-n-butylo-3-cyklopropylometoksyanilinę, którą poddaje się reakcji z estrem dwumetylowym kwasu etoksymetylenomalonowego.

Ester etylowy kwasu 6-n-butylo-7-cyklopropylometoksy-4-hydroksy-3-chinolinokarboksyłowego o temperaturze topnienia 291—292° (z rozkładem) uzyskuje się przez cyklizację estru dwuetylowego kwasu (3-cyklopropylometoksy-4-n-butylofenyloamino)-metylenomalonowego, wytwarzanego np. z 4-n-butylo-3-cyklopropylometoksyaniliny w reakcji z estrem dwuetylowym kwasu etoksymetylenomalonowego.

Ester metylowy kwasu 6,7-bis-cyklopropylometoksy-4-hydroksy-3-chinolinokarboksyłowego o temperaturze topnienia 269—272° po krystalizacji z dwumetyloformamidu uzyskuje się przez cyklizację estru dwumetylowego kwasu (3,4-bis-cyklopropylometoksyfenyloamino)-metylenomalonowego o temperaturze topnienia 68—69° po krystalizacji z eteru naftowego wytwarzanego w reakcji 3,4-bis-cyklopropylometoksyaniliny z estrem dwumetylowym kwasu etoksymetylenomalonowego.

Ester etylowy kwasu 7-n-butylo-6-cyklopropylometoksy-4-hydroksychinolinokarboksyłowego o temperaturze topnienia 259—261° (z rozkładem) po przemyciu eterem naftowym, uzyskuje się przez cyklizację estru dwuetylowego kwasu (3-n-butylo-4-cyklopropylometoksyfenyloamino)-metylenomalonowego wytwarzanego np. 4-acetyloaminofenolu, poprzez 4-butyryloksyacetanilid o temperaturze topnienia 145—146° po przemyciu wodą, 3-bu-

tyrylo-4-hydroksyacetanilid o temperaturze topnienia 100—102° po krystalizacji z benzenu, 3-n-butylo-4-hydroksyacetanilid o temperaturze topnienia 83—85° po sproszkowaniu z n-heksanem, 3-n-butylo-4-cyklopropylometoksyacetanilid o temperaturze topnienia 65—67° po sproszkowaniu w eterze naftowym i 3-n-butylo-4-cyklopropylometoksyanilinę, którą poddaje się reakcji z estrem dwuetylowym kwasu etoksymetylenomalonowego.

Ester metylowy kwasu 7-n-butylo-6-cyklopropylometoksy-4-hydroksychinolinokarboksyłowego o temperaturze topnienia 257—259° (z rozkładem) uzyskiwanym przez cyklizację estru dwumetylowego kwasu (3-n-butylo-4-cyklopropylometoksyfenyloamino)-metylenomalonowego wytwarzanego w reakcji 3-n-butylo-4-cyklopropylometoksyaniliny z estrem dwumetylowym kwasu etoksymetylenomalonowego.

Ester etylowy kwasu 6-cyklopropylometoksy-4,7-dwuhydroksychinolinokarboksyłowego o temperaturze topnienia 276° po krystalizacji z dwumetyloformamidu uzyskiwanego, np. z 4-cyklopropylometoksy-3-hydroksynitrobenzenu w reakcji z estrem dwuetylowym kwasu etoksymetylenomalonowego.

Przykład XV. Mieszaninę 22 g etylowego kwasu 6,7-bis-cyklopropylometoksy-4-hydroksy-3-chinolinokarboksyłowego, 5,2 g 56% zawiesiny wodoru sodu w oleju mineralnym i 250 ml dwumetyloformamidu, w atmosferze azotu, mieszając, ogrzewa się w ciągu 1 godziny w temperaturze 85°, po czym chłodzi do temperatury 75° i do ochłodzonej mieszaniny, mieszając, dodaje w ciągu 45 minut 15,6 g jodku etylu i miesza dalej w ciągu 2,5 godziny w temperaturze 75°, dodaje jeszcze 7,8 g jodku etylu, miesza dalej w ciągu 2 godzin w temperaturze 75° po czym odstawia na okres 16 godzin w temperaturze pokojowej. Mieszaninę po reakcji przesącza się, przesącz odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rozciera z wodą a następnie przekrystalizowuje z mieszaniny estru etylowego kwasu octowego i heksanu i otrzymuje ester etylowy kwasu 1-etylo-6,7-bis-cyklopropylometoksy-4-keto-1,4-dwuwodoro-3-chinolinokarboksyłowego o wzorze 17, o temperaturze topnienia 108—111°.

W analogiczny sposób można otrzymać amorfny ester etylowy kwasu 1-benzyl-6,7-bis-cyklopropylometoksy-4-keto-1,4-dwuwodoro-3-chinolinokarboksyłowego.

Mieszaninę 5,8 g estru etylowego kwasu 1-etylo-6,7-bis-cyklopropylometoksy-4-keto-1,4-dwuwodoro-3-chinolinokarboksyłowego w 100 ml 5% roztworu wodnego wodorotlenku sodu, utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną, po czym oziębia przesącza, zakwasza przesącz kwasem solnym i otrzymany osad odsącza i przekrystalizowuje z dwumetyloformamidu, otrzymując kwas 1-etylo-6,7-bis-cyklopropylometoksy-4-keto-1,4-dwuwodoro-3-chinolinokarboksyłowy.

Przykład XVI. Mieszaninę 15 g estru etylowego kwasu 6-cyklopropylometoksy-7-izobutyloksy-4-hydroksy-3-chinolinokarboksyłowego z 150 ml n-dekanolu utrzymuje się w stanie wrzenia w cią-

gu 30 minut, pod chłodnicą zwrotną przy oddestylowywaniu etanolu tworzącego się w czasie reakcji. Następnie mieszaninę reakcyjną oziębia się i miesza w temperaturze pokojowej w ciągu 16 godzin, po czym wytworzony osad odsącza i rozpuszcza w 300 ml wrzącego izopropanolu. Otrzymany roz-
 twór przesącza się, przesącz oziębia do tempera-
 tury -10° i wytworzony osad odsącza uzyskując
 kwas 6-cyklopropylometoksy-7-izobutyloksy-4-hy-
 droksy-3-chinolinokarboksylowy o wzorze 18,
 o temperaturze topnienia 152° .

W analogiczny sposób można wytworzyć ester n-decylowy kwasu 6,7-bis-cyklopropylometoksy-4-hydroksy-3-chinolinokarboksylowego o temperaturze topnienia $150-151^{\circ}$ po krystalizacji z izopropanolu.

Przykład XVII. Mieszaninę 1 g estru etylowego kwasu 6,7-bis-cyklopropylometoksy-4-hydroksy-3-chinolinokarboksylowego, 10 g eteru fenylu i 20 g izopropanolu, ogrzewa się w autoklawie, w temperaturze 150° , w ciągu 2 godzin, po czym ostudza, rozcieńcza 1:1 mieszaniną toluenu z heptanem (1:1) i otrzymany osad odsącza, a następnie krystalizuje z izopropanolu. Otrzymuje się ester izopropylowy kwasu 6,7-bis-cyklopropylometoksy-4-hydroksy-3-chinolinokarboksylowego o wzorze 19, o temperaturze topnienia 269° .

W analogiczny sposób uzyskuje się ester n-butylo-
 wy kwasu 6,7-bis-cyklopropylometoksy-4-hydroksy-3-chinolinokarboksylowego o temperaturze top-
 nienia 204° , jak i ester izopentylowy kwasu 6,7-bis-
 -cyklopropylometoksy- 4- hydroksy- 3- chinolino-
 karboksylowego o temperaturze topnienia 155° .

Przykład XVIII. Mieszaninę 8 g kwasu 6,7-bis-cyklopropylometoksy-4-hydroksy-3-chinolinokarboksylowego i 20 ml chlorku tionylu utrzymuje się w stanie wrzenia w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną, po czym odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymaną pozostałość rozpuszcza się w 100 ml bezwodnego etanolu i pozostawia na okres 24 godzin w temperaturze pokojowej, po czym zagęszcza pod zmniejszonym ciśnieniem i odzyskuje ester etylowy kwasu 6,7-bis-cyklopropylometoksy-4-hydroksy-3-chinolinokarboksylowego o temperaturze topnienia 288° (z rozkładem).

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania heterocyklicznych kwasów karboksylowych ewentualnie w postaci ich estrów, amidów, hydrazydów lub nitryli, o wzorze 1, w którym R oznacza rodnik cykloalkilowy lub cykloalkenylowy, A oznacza wiązanie bezpośrednie lub niski rodnik alkilenowy, X oznacza atom tlenu lub atom siarki, R_2 oznacza atom wodoru lub niski rodnik alkilenowy, R_3 oznacza atom wodoru, niski rodnik alkilowy, ewentualnie podstawiony rodnikiem arylowym, a symbol R_b oznacza atom wodoru, niski rodnik alkilowy, wolną zeterowaną lub zestryfikowaną grupę wodorotlenową lub merkaptanową, grupę trójfluorometylową, nitrową lub aminową lub grupa o wzorze $-X-A-R$, w którym X, A i R mają wyżej podane znaczenie,

jak i tautomerów tych związków, w których R_3 oznacza atom wodoru, ewentualnie w postaci ich estrów jak i ich soli, **znamienny tym**, że wewnątrz cząsteczkowej kondensacji przebiegającej z zamknięciem pierścienia poddaje się reaktywną, funkcyjną pochodną kwasu malonowego o wzorze 3, w którym R, A, X, R_b , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, ewentualnie w postaci tautomeru związku o wzorze 1, w którym R, A, X, R_b i R_2 mają wyżej podane znaczenie, a R_3 oznacza atom wodoru, albo poddaje się hydrolizie związek o wzorze 4, w którym R, A, X i R_b mają wyżej podane znaczenie, Y oznacza funkcjonalnie zmienioną grupę ketonową, albo reakcji poddaje się tautomer związku o wzorze 1, odpowiadający związkowi o wzorze 4a, w którym R, A, X i R_b mają wyżej podane znaczenie, a Y, oznacza funkcjonalną pochodną grupy wodorotlenowej albo ester, amid, hydrazyd lub nitryl odpowiednich kwasów tych związków i otrzy-
 many związek o wzorze 1, w którym R, A, X, R_b ,
 R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie przekształca
 się w ramach definicji podanych dla poszczegól-
 nych podstawników i/lub związki otrzymane w po-
 staci wolnej przeprowadza się w ich sole albo prze-
 prowadzi otrzymane sole w związki wolne lub
 w inne sole.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania tautomeru związku o wzorze 1, określonego wzorem 4a, w którym R, A, X i R_b mają znaczenie jak w zastrz. 1, a Y_1 oznacza grupę wodorotlenową jak i odpowiednich estrów i amidów tych związków, poddaje się wewnątrz cząsteczkowej kondensacji przebiegającej z zamknięciem pierścienia reaktywną funkcjonalną pochodną związku o wzorze 3, w którym R_3 oznacza atom wodoru, a R, A, X i R_b mają wyżej podane znaczenie lub poddaje się hydrolizie związek o wzorze 4a, w którym Y_1 oznacza funkcjonalną przekształconą grupę wodorotlenową lub jego ester albo amid i otrzymany związek o wzorze 4a, w którym Y_1 , oznacza grupę wodorotlenową, a R_b , R, A i X mają wyżej podane znaczenie ewentualnie przeprowadza w jego sól i/lub otrzymaną sól przeprowadza w wolny związek.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że wewnątrz cząsteczkowej kondensacji poddaje się związek o wzorze 3, w którym R_3 oznacza atom wodoru, a R, A, X i R_b mają znaczenie jak w zastrz. 2, lub hydrolizuje się związek o wzorze 4a, w którym R, A, X i R_b mają znaczenie jak w zastrz. 1, a Y_1 oznacza funkcjonalnie zmienioną grupę wodorotlenową, lub jego ester albo amid i otrzymany związek o wzorze 4a, w którym Y_1 oznacza grupę wodorotlenową, a R, X, A i R_b mają znaczenie jak w zastrz. 1, ewentualnie przeprowadza się w wolny związek i/lub wolny związek przeprowadza w sól lub w inną pochodną.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że wewnątrzcząsteczkowej kondensacji poddaje się reaktywną funkcjonalną pochodną estru takiego jak ewentualnie podstawiony amid lub hydrazyd albo nitryl.

5. Sposób według zastrz. 1-4, **znamienny tym**, że wewnątrzcząsteczkową kondensację przebiegającą z zamknięciem pierścienia prowadzi się w podwyższonej temperaturze.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako reaktywnie zestryfikowaną grupę hydroksylową wprowadza się grupę hydroksylową zestryfikowaną zwłaszcza kwasem chlorowcowodorowym.

7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako funkcjonalnie zmienioną grupę ketonową stosuje się ewentualnie podstawiony oksym, hydrazon, semikarbazon lub ketal.

8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako funkcjonalnie zmienioną grupę ketonową stosuje się grupę iminową.

9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że hydrolizę prowadzi się w obecności środków kwasowych.

10. Sposób według zastrz. 9, **znamienny tym**, że jako hydrolizujący środek kwasowy stosuje się roztwór wodny kwasu mineralnego lub karboksylowego.

11. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się produkty wyjściowe wytworzone w warunkach reakcji ewentualnie w postaci ich pochodnych.

12. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że stosuje się związek o wzorze 3, lub 4a, w których to wzorach R oznacza rodnik cykloalkilowy o 3—8 członowym pierścieniu, A oznacza wiązanie bezpośrednie lub niski rodnik alkilenowy, X oznacza atom tlenu, Y₁ ma znaczenie jak w 1 zastrz., R₀ oznacza atom wodoru, rodnik niskoalkilowy, rodnik niskoalkoksylowy, rodnik chlorowconiskoalkoksylowy o co najmniej 2 atomach węgla i nie więcej jak 3 atomach chlorowca, rodnik R_a — fenylniskoalkoksylowy lub R_a — fenyloksylowych, w których to rodnikach R_a oznacza atom wodoru, rodnik niskoalkilowy, niskoalkoksylowy, trójfluorometylowy, grupę nitrową lub dwuniskoalkiloaminową albo atom wodoru, lub symbol R_b oznacza grupę o wzorze R—A—X, w którym R, A i X mają wyżej podane znaczenie, atom chlorowca, grupę trójfluorometylową, grupę nitrową lub dwuniskoalkiloaminową, R₂ oznacza atom wodoru lub rodnik niskoalkilowy, R₃ oznacza atom wodoru lub rodnik niskoalkilowy, ewentualnie w postaci soli tych związków.

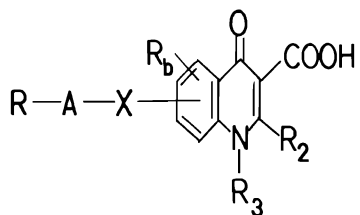
13. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że wytwarza się związki o wzorze 2a, w którym symbole R' i R'' oznaczają rodniki cykloalkilowe o 3—6 atomach węgla, a każdy z symboli m oraz n oznacza całkowitą wartość liczbową 1—4, lub jeden z

symboli R' lub R'' oznacza grupę oznaczoną symbolem Ra-fenyl, w której Ra oznacza atom wodoru, rodnik niskoalkilowy, niskoalkoksylowy, trójfluorometylowy, grupę nitrową, dwumetyloaminową lub atom chlorowca, a drugi z symboli R' lub R'' oznacza rodnik cykloalkilowy o 3—6 atomach węgla w pierścieniu lub jeden z symboli R' lub R'' oznacza atom chlorowca, a drugi oznacza rodnik cykloalkilowy o 3—6 atomach węgla w pierścieniu, z tym, że jeden z symboli n lub m w grupie o wzorze — (nH_{2n}) — lub (C_nH_{2m}) — podstawiony atomem chlorowca, oznacza wartość liczbową 2—4, z tym, że atom chlorowca jest oddzielony od atomu tlenu co najmniej 2 atomami węgla, a drugi z symboli m lub n oznacza całkowitą wartość liczbową 1—4, jak i niskoalkilowych estrów lub soli tych związków.

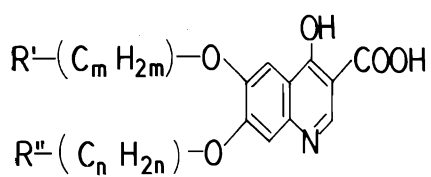
14. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że wytwarza się związki o wzorze 1 odpowiadające związkowi o wzorze 2a, w którym każdy z symboli R' lub R'' oznacza taki sam rodnik cykloalkilowy o 3—6 atomach węgla w pierścieniu, każdy z symboli n oraz m oznacza jednakową wartość liczbową 1—4 lub w którym każdy z symboli R' i R'' ma wyżej podane znaczenie, a każdy z symboli m oraz n oznacza wartość liczbową 0, lub w którym jeden z symboli R' lub R'' oznacza atom wodoru, a drugi z tych symboli oznacza rodnik cykloalkilowy o 3—6 atomach węgla, a każdy z symboli n oraz m oznacza jednakową wartość liczbową 1—4, jak i niskoalkilowych estrów lub soli tych związków.

15. Sposób według zastrz. 1 i 12—14, **znamienny tym**, że wytwarza się związki o wzorze 2, w którym każdy z symboli R' lub R'' oznacza jednakowy rodnik cykloalkilowy o 3—6 atomach węgla w pierścieniu, a każdy z symboli n oraz m oznacza jednakową wartość liczbową 1—4, lub w którym każdy z symboli R' lub R'' ma wyżej podane znaczenie, a każdy z symboli m oraz n oznacza wartość liczbową 0, ewentualnie w postaci niskoalkilowych estrów tych związków.

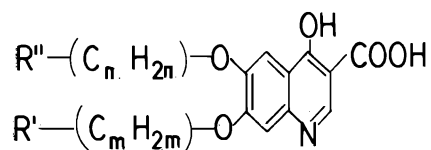
16. Sposób według zastrz. 1, 2 i 12—15, **znamienny tym**, że wytwarza się związki o wzorze 2a, w którym każdy z symboli R' lub R'' oznacza jednakowy rodnik cykloalkilowy o 3—6 atomach węgla w pierścieniu, a każdy z symboli n lub m oznacza jednakową wartość liczbową 1—4, ewentualnie w postaci niskoalkilowych estrów lub soli tych związków.



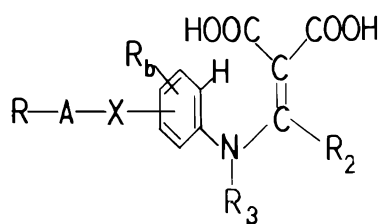
Wzór 1



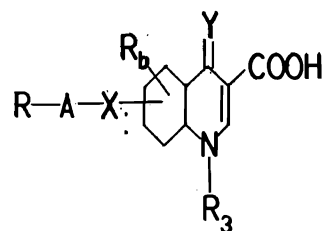
Wzór 2



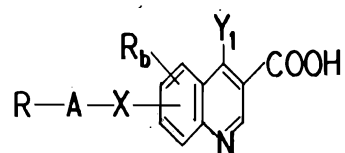
Wzór 2a



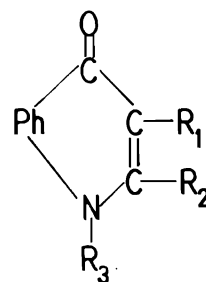
Wzór 3



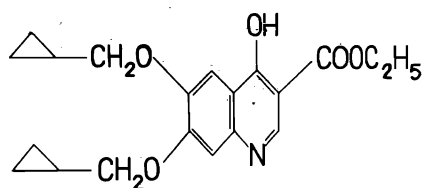
Wzór 4



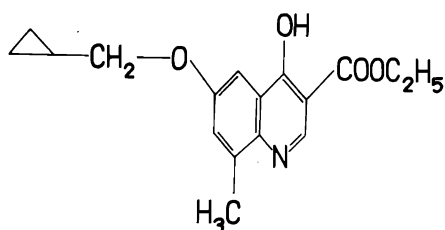
Wzór 4a



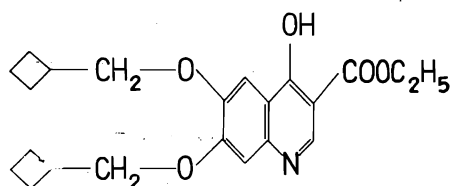
Wzór 5



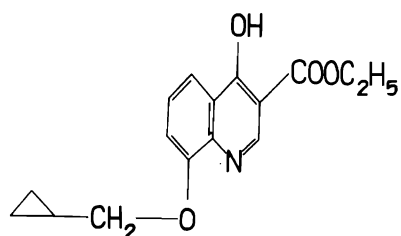
Wzór 6



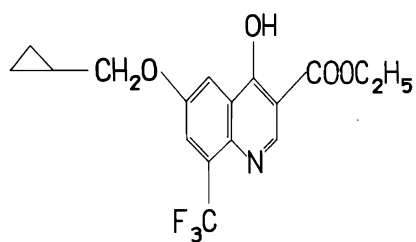
Wzór 9



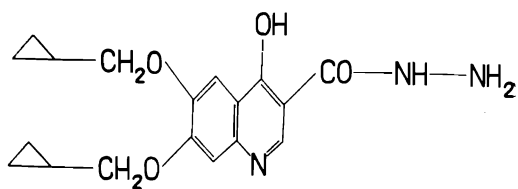
Wzór 7



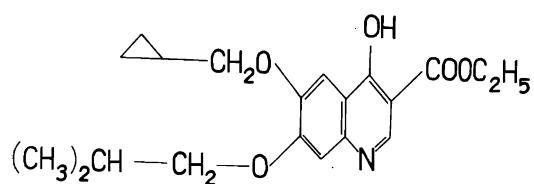
Wzór 10



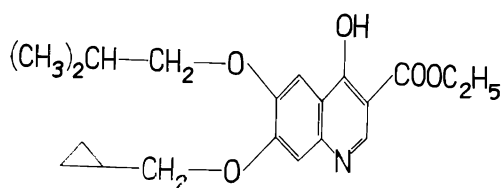
Wzór 8



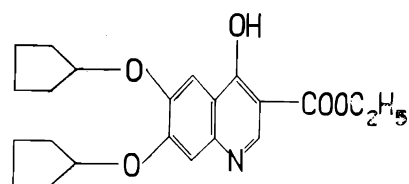
Wzór 11



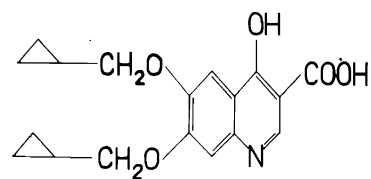
Wzór 12



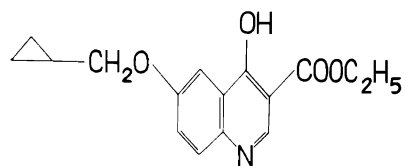
Wzór 13



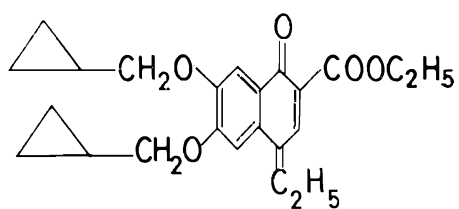
Wzór 14



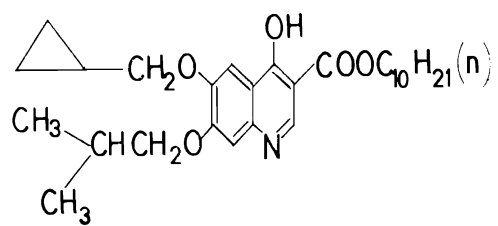
Wzór 15



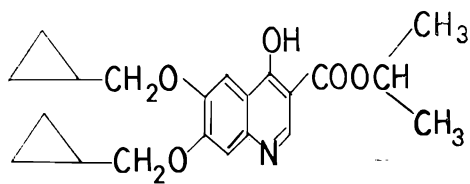
Wzór 16



Wzór 17



Wzór 18



Wzór 19