

2

POLSKA  
RZECZPOSPOLITA  
LUDOWA



URZĄD  
PATENTOWY  
PRL

# OPIS PATENTOWY

# 67 949

Patent dodatkowy  
do patentu \_\_\_\_\_

Zgłoszono: 23.XI.1967 (P. 123 710)

Pierwszeństwo: 26.XI.1966 Niemiecka  
Republika  
Federalna

Opublikowano: 10.VII.1973

Kl. 12p,4/01

MKP C07d 93/08

UKD

**Współtwórcy wynalazku:** Heinz Kuch, Karl Schmitt, Günther Seidl,  
Irmgard Hoffmann

**Właściciel patentu:** Farbwerke Hoechst Aktiengesellschaft vormals Mei-  
ster Lucius u. Brüning, Frankfurt n/Menem (Nie-  
miecka Republika Federalna)

## Sposób wytwarzania nowych pochodnych 3,1-benzotiazyny

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarza-  
nia nowych pochodnych 3,1-benzotiazyny o wzo-  
rze ogólnym 1, w którym R oznacza atom wodo-  
ru, niskocząsteczkową grupę alkilową, grupę ben-  
zylową lub dwuetyloaminoetylową, R<sub>1</sub> oznacza  
atom wodoru lub chloru, a R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub>, które mogą  
mieć takie same lub różne znaczenie, oznaczają  
niskocząsteczkowy rodnik alkilowy lub rodnik fe-  
nylowy, przy czym pierścień fenyłowy może być  
podstawiony atomami chloru, oraz ich soli z fizjo-  
logicznie znoszonymi kwasami. Związki te wyka-  
zują cenne właściwości farmakologiczne, zwłaszcza  
aktywność zarówno ośrodkowo-depresyjną jak też  
pobudzającą, uspokajającą, przedłużającą stan znie-  
czulenia, a oprócz tego działanie przeciwbólowe  
i rozkurczowe przy nadzwyczaj małej toksycz-  
ności.

Sposobem według wynalazku powyższe związki  
otrzymuje się ze związku o wzorze 2, w którym  
R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> mają wyżej podane znaczenie, X ozna-  
cza atom chloru lub bromu, grupę hydroksylową,  
merkaptu, alkoksylową, alkilotio lub alkanoiloksy,  
poddanych reakcji z tiomocznikiem o wzorze ogólnym  
3, w którym R ma wyżej podane znaczenie,  
przy czym oba rodniki R mogą mieć takie same  
lub różne znaczenie, lub z izotiocyanianami o wzo-  
rze ogólnym S=C=N-R, w którym R ma wyżej  
podane znaczenie, lub z odpowiednimi związkami  
dającymi izotiocyaniany, ewentualnie z dodatkami  
kwasów lub środków odszczepiających wodę. Ja-

2

ko substancje wyjściowe o wzorze ogólnym 2 mo-  
gą być stosowane korzystnie alfa, alfa-dwupod-  
stawione alkohole 2-aminobenzylowe, przy czym  
należy wymienić: alkohole alfa-alfa-dwumetylo-2-  
5 -aminobenzylowy, alkohole alfa, alfa-dwumetylo-2-  
-aminochlorobenzylowe, alkohole alfa, alfa-dwu-  
metylo-2-aminobromobenzylowe, alkohole alfa, al-  
fa-dwumetylo-2-aminonitrobenzylowe, alkohol alfa,  
alfa-dwuetylo-2-aminobenzylowy, alkohole alfa, al-  
10 fa-dwumetylo-2-aminofluorobenzylowe, alkohole  
alfa, alfa-dwuetylo-2-aminochlorobenzylowe, alko-  
hole alfa, alfa-dwuetylo-2-aminometoksybenzylowe,  
alkohol alfa, alfa-dwupropylo-2-amino-benzylowy,  
alkohole alfa, alfa-dwupropylo-2-aminochloroben-  
15 zylowe, alkohole alfa, alfa-dwupropylo-2-amino-  
trójfluorometylobenzylowe, alkohol alfa, alfa-dwu-  
butylo-2-aminobenzylowy, alkohole alfa, alfa-dwu-  
butylo-2-aminochlorobenzylowe, alkohole alfa, alfa-  
20 -dwufenylo-2-aminochlorobenzylowe, alkohol alfa,  
alfa-metylo-alfa-etylo-2-aminobenzylowy, alkohole  
alfa-metylo-alfa-etylo-2-aminochlorobenzylowe, al-  
kohol alfa-metylo-alfa-propylo-2-aminobenzylowy,  
alkohole alfa-metylo-alfa-propylo-2-aminobromo-  
benzylowe, alkohole alfa-metylo-alfa-cykloheksylo-  
25 -2-aminochlorobenzylowe, alkohole alfa-metylo-  
-alfa-benzyl-2-aminochlorobenzylowe, alkohol al-  
fa-metylo-alfa-fenylo-2-aminobenzylowy, alko-  
hole alfa-metylo-alfa-fenylo-2-aminochlorobenzylowe,  
zławsza alkohol alfa-metylo-alfa-fenylo-2-amino-  
30 -5-chlorobenzylowy, alkohole alfa-metylo-alfa-fe-

nylo-2-aminonitrobenzylowe, alkohole alfa-metylo-  
-alfa-metoksyfenylo-2-aminochlorobenzylowe, alko-  
hol alfa-etylo-alfa-butylo-2-aminobenzylowy, alko-  
hol alfa-etylo-alfa-fenylo-2-aminobenzylowy, alko-  
hole alfa-etylo-alfa-fenylo-2-aminochlorobenzylowe,  
zwłaszcza alkohol alfa-etylo-alfa-fenylo-2-amino-  
-5-chlorobenzylowy, alkohole alfa-etylo-chlorofeny-  
lo-2-amino-chlorobenzylowe, alkohole alfa, alfa-  
-izopropyl-alfa-fenylo-2-aminochlorobenzylowe, al-  
kohole alfa-izobutyl-alfa-fenylo-2-aminochloroben-  
zylowe.

W wymienionych alkoholach podstawnik  $R_1$  w  
pierścieniu benzenowym może występować w po-  
łożeniu 3, 4, 5 lub 6. Ponadto mogą być stosowane  
odpowiednie niższe 0-alkiloetery wymienionych  
alkoholi benzylowych, np. eter metylowy lub ety-  
lowy alkoholu alfa-metylo-alfa-fenylo-2-amino-5-  
-chlorobenzylowego, odpowiednie merkaptany lub  
tioetery z niższym alkilem, odpowiednie halogenki  
jak dwufenylo-2-aminofenylo-chlorometan, bromo-  
-dwufenylo-2-aminofenylo-metan, lub odpowiednie  
estry z niższymi alifatycznymi kwasami karboksy-  
lowymi, np. octany lub propioniany. Jako substan-  
cje wyjściowe również można stosować sole wyżej  
podanych związków zasadowych z silnymi kwasami,  
takimi jak kwasy chlorowcowodorowe, kwas  
siarkowy, jak również kwas benzeno- i toluenosul-  
fonowy. Wymienione alkohole benzylowe można  
wytworzyć np. przez reakcję odpowiednio podsta-  
wionych estrów kwasu antranilowego lub odpo-  
wiednich 2-aminofenyloketonów z odczynnikami  
Grignarda.

Jako substancje wyjściowe o wzorze ogólnym 3  
może być stosowany mocznik lub jego N-jedno-  
lub N,N'-dwu podstawione pochodne jak N-mety-  
lo-, N-etylo-, N-propylo-, N-izopropylo-, N-buty-  
lo-, N-izobutylo-, N-heksylo-, N-cykloheksylo-,  
N-allilo-, N-cykloheksenylo-, N-fenylo-, N-benzy-  
lo-, N-dwuetyloaminoetylo-, N-dwumetyloaminopro-  
pylo-, N,N'-dwumetylo-, N,N'-dwuetylo-mocznik,  
a jako surowce o wzorze  $S=C=N-R$  mogą być  
stosowane izocyjaniany, jak izocyjanian metylu,  
etylu, propylu, izopropylu, butylu, izobutylu, heksy-  
lu, cykloheksylu, allilu, cyklopentenylu, fenylu,  
benzylu, dwumetyloaminoetylu, piperydinoetylu,  
morfolinetylu, N-metylopiperazynoloetylu, dwuety-  
loaminopropylu, pirrolidynopropylu, tiamorfolino-  
propylu, N-benzylpiperazynopropylu. Ponadto  
mogą być stosowane zamiast izocyjanianów związ-  
ki dające izocyjaniany, jak odpowiednie tiouretany  
lub estry kwasu dwutiokarbaminowego.

Reakcja związków o wzorze ogólnym 2, jak rów-  
nież ich soli addycyjnych z kwasami, z tiomoczniki-  
kami o wzorze ogólnym 3 zachodzi w przedziale  
temperatur 20—250°, korzystnie 80—180°. Reakcję  
prowadzi się w obecności kwasów nieorganicznych  
lub organicznych, np. kwasów chlorowcowodoro-  
wych, jak kwas solny, kwas bromowodorowy i jo-  
dowodorowy, kwasu siarkowego, fosforowego, niż-  
szych alifatycznych kwasów karboksylowych jak  
kwas mrówkowy lub octowy, kwasów chlorowco-  
karboksylowych, jak kwas chlorooctowy, trójfluo-  
rooctowy, jak również kwasów benzeno- i tolu-  
enosulfonowego lub ich mieszanin. Proces można  
prowadzić ewentualnie w obecności środków od-

szczepiających wodę, np. halogenków i bezwodni-  
ków kwasów nieorganicznych, jak trójchlorek fos-  
foru, trójbromek fosforu, pięciochlorek fosforu,  
chlorek tionylu lub pięciotlenek fosforu, chlorek  
cynku lub fluorek boru. Powstające w wyniku  
reakcji związków o wzorze ogólnym 2 z tiomoczniki-  
kami o wzorze 3 sole izotiomocznika o wzorze 2,  
w którym rodnik X oznacza resztę  $-S-C(NH_2)=$  nie  
są na ogół wyodrębniane, ponieważ w warunkach  
reakcji przechodzą one łatwo w produkty sposo-  
bu według wynalazku.

Reakcja związków o wzorze ogólnym 2 ze zwią-  
zami o wzorze ogólnym  $S=C=N-R$  zachodzi w  
temperaturze 0—200°, korzystnie 20—130°.

Wytworzone pośrednio pochodne tiomocznika,  
które ewentualnie mogą być wyodrębnione jako  
półprodukty, przeprowadza się następnie w pro-  
dukty według wynalazku najlepiej przez trakto-  
wanie mieszaniny reakcyjnej lub wyodrębnionych  
związków przejściowych kwasami nieorganicznymi  
lub organicznymi lub środkami odszczepiającymi  
wodę, przy czym w celu zwiększenia szybkości  
reakcji można z korzyścią podwyższyć temperatu-  
rę środowiska reakcji.

Jako ewentualne rozpuszczalniki lub rozcień-  
czalniki mogą być stosowane woda, niższe alkohole  
jak metanol, etanol, izopropanol, etery, np. eter  
etylowy, czterohydrofuran, dioksan, glikol, eter  
jednometylowy lub etylowy glikolu etylenowego,  
glikol dwu- i trójetylenowy, jak również aroma-  
tyczne węglowodory jak benzen, toluen, ksylen,  
lub chlorowęglowodory, jak chlorobenzen, chloro-  
form, trójchloroetylen lub czterochloroetan, przy  
czym wybór odpowiedniego rozpuszczalnika lub  
rozcieńczalnika uzależniony jest od stabilności  
i reaktywności składników reakcji. W przypadku  
reakcji halogenków benzhydrylu o wzorze ogólnym  
2 lub ich soli addycyjnych z kwasami, ze  
związkami o wzorach 3 lub  $S=C=N-R$  nie jest  
konieczna na ogół obecność kwasów lub środków  
odszczepiających wodę do cyklizacji pośrednio  
utworzonych pochodnych tiomocznika. Reakcje te  
dają się przeprowadzić w stopie lub przez ogrza-  
nie w odpowiednim rozpuszczalniku. Czas reakcji  
zmienia się w szerokich granicach w zależności  
od reaktywności składników lub temperatury re-  
akcji. Otrzymane przeważnie w postaci soli, pro-  
dukty sposobu o wzorze ogólnym 1 wyodrębnia się  
bezpośrednio, ewentualnie po zateżeniu roztworu,  
i ewentualnie przeprowadza się w wolne zasady  
przez następne traktowanie alkaliem. Mieszaninę  
reakcyjną można również zalkalizować przed wy-  
odrębnieniem a następnie wyodrębnić w postaci  
wolnej zasady w znany sposób.

Sposobem według wynalazku związki o ogólnym  
wzorze 1 można wytwarzać także ze związków  
o wzorze ogólnym 4, w którym X, R,  $R_1$ ,  $R_2$   
i  $R_3$  mają wyżej podane znaczenie, lub z moczników  
zawierających odpowiednie pochodne funkcyj-  
ne poddając je reakcji z siarkowodorem, lub z nie-  
organicznym siarczkiem lub ze środkiem odszcze-  
piającym wodę, ewentualnie z dodatkiem kwa-  
sów. Substraty o wzorze ogólnym 4 otrzymuje się  
przez reakcję związków o wzorze ogólnym 2, w  
którym X oznacza atom chlorowca, grupę hydro-

ksylową, alkoksyłową, alkanoiloksyłową lub grupę alkilotio, z izocyjanianami o wzorze ogólnym  $R-N=C=O$ , w którym R ma wyżej podane znaczenie. Zamiast związków o wzorze ogólnym 4 mogą być stosowane także funkcyjne pochodne tych moczników, np. związki zawierające grupę karbodwuimidową, guanidynową lub amidynową kwasu chloromrówkowego. Reakcję związków o wzorze ogólnym 4 z siarkowodorem lub siarczkami nieorganicznymi, np. siarczkiem metalu alkalicznego lub pięciosiarczkiem fosforu lub z ich mieszaninami, przeprowadza się w temperaturze 50–200°, korzystnie 80–160°, ewentualnie z dodatkiem kwasu i w obecności rozpuszczalnika organicznego np. węglowodoru aromatycznego jak benzen, toluen lub ksylen, lub alifatycznego lub aromatycznego schlorowanego węglowodoru jak czterochlorek węgla, czterochloroetan lub chlorobenzen, lub pirydyny. W zależności od temperatury wrzenia stosowanego rozpuszczalnika jak również temperatury reakcji, zwłaszcza gdy stosuje się siarkowodór, reakcję przeprowadza się pod ciśnieniem. Moczniki o wzorze ogólnym 4, w którym X oznacza grupę merkaptu, mogą być przeprowadzone w produkty według wynalazku także działaniem środkami odszczepiającymi wodę jak halogenki nieorganiczne lub bezwodniki kwasowe.

Sposobem według wynalazku związki o wzorze 1 otrzymuje się też ze związków o wzorze ogólnym 5, w którym  $R_1$ ,  $R_2$  i  $R_3$  mają wyżej podane znaczenie,  $R_4$  oznacza atom chloru lub bromu, lub grupę aminową, merkaptu lub S-alkilową przez poddanie ich reakcji z aminami o wzorze ogólnym  $R'-NH_2$ , w którym  $R'$  ma te same znaczenie co R z wyjątkiem wodoru, lub z solami tych amin. Związki o wzorze ogólnym 5 można np. wytworzyć, jeśli związki o wzorze 2, w którym  $R_1$ ,  $R_2$  i  $R_3$  mają wyżej podane znaczenie i X oznacza atom chloru lub bromu, grupę hydroksylową, merkaptu, alkoksyłową, alkilotio lub alkanoiloksy, poddaje się reakcji z tiomocznikiem. Przy tym otrzymuje się związki o wzorze 5, w którym  $R_4$  oznacza grupę aminową.

Ze związków o wzorze ogólnym 2, w którym X oznacza atom chlorowca, grupę hydroksylową, merkaptu lub alkanoiloksyłową, w obecności zasad, np. wodorotlenków metali alkalicznych, z siarkowodorem lub ksantogenianami metali alkalicznych (np. analogicznie jak podano w J. pharmaz. Soc. Japan 57, 54) (1937) powstają związki o wzorze ogólnym 5, w którym  $R_4$  oznacza grupę merkaptu. Otrzymane merkaptozwiązki można ewentualnie alkilować, przy czym  $R_4$  uzyskuje znaczenie grupy S-alkilowej. Związki o wzorze ogólnym 5, w którym  $R_4$  oznacza atom chloru lub bromu, otrzymuje się np. ze związków o wzorze ogólnym 5, w którym  $R_4$  oznacza grupę aminową, za pomocą reakcji Sandmayera (np. analogicznie jak podano w Helv. Chim. Acta 32 63–68 (1949)). Reakcja zachodzi w temperaturze 20–250°, korzystnie 80–200°, w czasie od 15 minut do 24 godzin, przy czym dobór warunków reakcji jest uzależniony od reaktywności użytego substratu o wzorze 5. Celowe jest stosowanie przy tym rozpuszczalnika lub rozcieńczalnika, jakkolwiek nie jest on niezbędny.

Jako rozpuszczalnik można stosować węglowodory aromatyczne, jak benzen, toluen, lub ksyleny, chlorowęgłowodory alifatyczne i aromatyczne, jak chloroform, czterochloroetan, chlorobenzen, eter, jak czterohydrofuran, dioksan, eter metylowy i etylowy glikolu etylowego. Poza tym rolę rozpuszczalnika może spełniać wprowadzona do reakcji amina użyta w nadmiarze. W miarę potrzeby, w zależności od temperatury wrzenia użytej aminy i rozpuszczalnika oraz wymaganej temperatury reakcji, należy ewentualnie przeprowadzać reakcję w zamkniętym naczyniu. Związki o wzorze ogólnym 1 można według wynalazku wytwarzać ze związków o wzorze ogólnym 5, w którym  $R_1$ ,  $R_2$  i  $R_3$  mają wyżej podane znaczenie a  $R_4$  oznacza grupę aminową, przez poddanie ich reakcji z reaktywną pochodną alkoholu o wzorze ogólnym  $R'-OH$ , w którym  $R'$  ma wyżej podane znaczenie. Jako pochodne alkoholi można stosować zwłaszcza halogenki, jak chlorki, bromki, jodki, a także odpowiednie siarczany, węglany, alki- lub arylosulfoniany, np. jodek metylu, siarczan dwumetylowy, jodek etylu, bromek benzylu, bromek alilu, chlorek dwumetyloaminoetylu, chlorek piperydynopropylu, węglan bis- (dwuetyloaminoetylu), etylotoluenosulfonian. Alkilowanie przeprowadza się znanym sposobem w obecności zasadowych środków kondensacyjnych, jak węglany lub wodorotlenki metali alkalicznych, alkoholany metali alkalicznych, amidki i wodorki metali alkalicznych lub metali ziem alkalicznych.

Związki o wzorze ogólnym 1 otrzymuje się również ze związków o wzorze ogólnym 6, w którym  $R_1$ ,  $R_2$  i  $R_3$  mają wyżej podane znaczenie a  $R'$  oznacza grupę alkilową, alkenylową, aryłową, aryloalkilową, chlorowcoalkilową lub niskocząsteczkową grupę dwualkiloaminoalkilową, w której grupa dwualkiloaminowa może także tworzyć zamknięty pierścień ewentualnie poprzez atom tlenu lub siarki, lub grupę iminową podstawioną rodnikiem metylowym lub benzylovym, przez ich zmydlenie lub reakcję kompleksowymi wodorkami metali i w przypadku gdy  $R'$  oznacza rodnik chlorowcoalkilowy, związek o wzorze 6, przed lub po redukcji grupy aryłowej, poddaje się reakcji z dwualkiloaminami, które w zależności od znaczenia R mogą także tworzyć zamknięty pierścień. Substraty o wzorze 6 otrzymuje się np. przez acylowanie halogenkami lub bezwodnikami kwasów karboksylowych, znanym sposobem, związków o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom wodoru, lub przez reakcję z odpowiednimi wolnymi kwasami karboksylowymi przy stosowaniu środków odszczepiających wodę np. karbodwuimidów, jak cykloheksylokarbodwuimid lub ester etylowy kwasu chloromrówkowego, w mieszaninie z trzeciorzędowymi aminami, jak trójetylamina lub pirydyna.

Można również poddać reakcji związki o wzorze ogólnym 2 z acyloizotiocyanianami o wzorze ogólnym  $R'-CO-N=C=S$ , w którym  $R'$  ma wyżej podane znaczenie, a otrzymane przy tym acyloiomoczniki przeprowadzić w związki o wzorze 6, poddając reakcji związki o wzorze 4, w którym X, R,  $R_1$ ,  $R_2$  i  $R_3$  mają wyżej podane zna-

czenie, lub moczniki zawierające odpowiednie pochodne funkcyjne, z siarkowodorem lub z nieorganicznym siarczkiem albo ze środkiem odszczepiającym wodę, ewentualnie z dodatkiem kwasów.

Redukcję związków o wzorze ogólnym 6 przeprowadza się znanym sposobem za pomocą kompleksowych wodoroków metali, zwłaszcza wodoroku litowo-glinowego, w obojętnych rozpuszczalnikach, korzystnie w eterach jak dioksan, eter etylowy, 10 czterohydrofuran, ewentualnie w mieszaninie z aromatycznymi węglowodarami, w zakresie temperatur od 0° do temperatury wrzenia stosowanego rozpuszczalnika.

Przy stosowaniu związków chlorowcoacylowych poddaje się je najpierw reakcji z odpowiednimi aminami jak dwumetyloamina, dwuetyloamina, dwupropyloamina lub z odpowiednimi aminami heterocyklicznymi, jak piperidyna, pirrolidyna, morfolina, N-metylopiperazyna lub N-benzylpiperazyna, lub najpierw przeprowadza się redukcję w opisany sposób, a następnie otrzymane związki chlorowcoalkilowe poddaje się reakcji znanym sposobem z wymienionymi aminami. Korzystne jest przy tym stosowanie nadmiaru aminy w celu 15 związania uwalniającego się chlorowodoru. Według wynalazku związki o wzorze 1 otrzymuje się także ze związków o wzorze ogólnym 7, w którym R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> mają wyżej podane znaczenie, poddając je reakcji z siarkowodorem lub nieorganicznymi siarczками i tak otrzymane związki zasadowe ewentualnie przeprowadzając w sole addycyjne przy pomocy kwasów nieorganicznych lub organicznych.

Jako substraty o wzorze 7 mogą być stosowane przykładowo następujące związki: 2-etyloamino-4,4-dwumetylo-4H-3,1-benzoksazyna, 2-etyloamino-4,4-dwumetylo-6-chloro-4H-3,1-benzoksazyna, 2-metyloamino-4,4-dwumetylo-4H-3,1-benzoksazyna, 2-amino-4-metylo-4-fenilo-4H-3,1-benzoksazyna, 2-etyloamino-4-metylo-4-fenilo-4H-3,1-benzoksazyna, 2-amino-4-metylo-4-fenilo-6-chloro-4H-3,1-benzoksazyna, 2-metyloamino-4-metylo-4-fenilo-6-chloro-4H-3,1-benzoksazyna, 2-etyloamino-4-metylo-4-fenilo-6-chloro-4H-3,1-benzoksazyna, 2-benzylamino-4-metylo-4-fenilo-6-chloro-4H-3,1-benzoksazyna, 2-etyloamino-4-metylo-4-fenilo-5-chloro-4H-3,1-benzoksazyna, 2-etyloamino-4-etylo-4-fenilo-6-chloro-4H-3,1-benzoksazyna, 2-etyloamino-4-etylo-4-chlorofenilo-6-chloro-4H-3,1-benzoksazyna.

Sposób wytwarzania związków o wzorze 7 jest podany w opisie patentowym nr 67948.

Reakcję tych związków z siarkowodorem lub organicznymi siarczками, jak siarczki metali alkalicznych lub siarczki fosforu, korzystnie pięciosiarczek fosforu, lub z ich mieszaninami, przeprowadza się w temperaturze 50—200°, korzystnie 80—160°, ewentualnie w obecności rozpuszczalnika organicznego jak pirydyna, benzen, toluen, ksylen, czterochlorek węgla, czterochloetan, chlo- 20 robenzen.

W zależności od temperatury wrzenia stosowanego rozpuszczalnika i temperatury reakcji (zwłaszcza gdy stosuje się siarkowódór), reakcję przeprowadza się ewentualnie pod ciśnieniem. Produkty

według wynalazku, jako związki zasadowe, można przeprowadzać w odpowiednie sole przy pomocy kwasów nieorganicznych lub organicznych. Jako kwasy nieorganiczne mogą być stosowane kwasy 5 chlorowcowodorowe, np. kwas chlorowodorowy, lub bromowodorowy, jak również kwas siarkowy, fosforowy, amidosulfonowy. Z kwasów organicznych należy wymienić kwas octowy, propionowy, mlekowy, glikolowy, glukonowy, fumarowy, maleinowy, szczawiowy, bursztynowy, winowy, benzo- 10 zesowy, salicylowy, cytrynowy, acetowy, hydroksyetanosulfonowy, etylenoczteroaminooctowy, embonowy, naftalenodwusulfonowy lub toluenosulfonowy.

Produkty według wynalazku posiadają, przy nieznacznej toksyczności wartościowe właściwości farmakologiczne, zwłaszcza wykazują aktywność zarówno ośrodkowo-depresyjną jak też pobudzającą, 15 uspokajającą, przedłużającą stan znieczulenia, a także przeciwbólową i rozkurczową.

Produkty sposobu według wynalazku, jak np. 2-etyloamino-4-metylo-4-fenilo-6-chloro-4H-3,1-benzotiazyna, przewyższają wyraźnie pod 25 względem działania ośrodkowo-depresyjnego znane związki o podobnej budowie, np. 2-etyloamino-4H-3,1-benzotiazynę.

Są one wyraźnie mniej toksyczne od wymienionej substancji porównawczej i posiadają ponadto wyraźne opóźnione działanie ośrodkowo-depresyjne jak też właściwości przedłużania stanu znieczulenia. Ośrodkowo-depresyjne działanie zbadano 30 przez rejestrację samoczynnej i wywołanej sztucznie zdolności do ruchów czynnych u myszy i testem Samnolensa (O. Nieschulz, et. al., Arzneimittelforschung 6, 651 (1956), działanie narkotyczne zbadano przez podawanie doustne myszom badanego preparatu i następnie wstrzykiwanie po 35 upływie 30 minut 140 mg heksobarbitalu na 1 kg myszy, porównując ze zwierzętami nie poddanymi działaniu badanego preparatu.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku mogą być stosowane w postaci wolnego związku o wzorze 1 lub w postaci odpowiednich soli, ewentualnie w mieszaninie ze znanymi w farmacji 40 nośnikami. Preparaty farmaceutyczne mogą być wykonane w postaci tabletek, drażetek, kapsułek lub czopków, mogą być podawane także w postaci płynnej, jak roztwory, zawiesiny lub emulsje.

Jako znane w farmacji nośniki mogą być stosowane nośniki, które nie reagują z produktami sposobu według wynalazku, jak np. woda, żelatyna, laktoza, skrobia, stearynian magnezu, talk, oleje roślinne, glikole polialkilenowe i inne. Preparaty 45 mogą być wyjałowione, mogą zawierać stabilizatory, ewentualnie inne terapeutycznie czynne substancje.

Produkty sposobu według wynalazku służą do leczenia chorób psychicznych np. depresji, psychoneuroz, stanów chwiejności i stanów lękowych 50 pochodzenia neurotycznego i psychotycznego.

Przykład I. 30 g alkoholu 2-amino-alfa-alfa-dwumetylo-benzylowego ogrzano w ciągu 5 minut do temperatury 105° z 26 g tiocyjanianu etylu.

Rozcierając ochłodzoną mieszaninę reakcyjną 65

z eterem naftowym otrzymano alkohol 2-/omega-etylotioureido/-alfa, alfa-dwumetylobenzylowy w postaci prawie bezbarwnych kryształów, które odsączono i przekrystalizowano z benzenem z dodatkiem węgla. Wydajność 41 g (86% wydajności teoretycznej), temperatura topnienia 116—120°.

36 g tak otrzymanego związku w 180 ml 48%-owego kwasu bromowodorowego przez 5 minut utrzymywano w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, przy mieszaniu. Następnie ochłodzono szybko mieszaninę reakcyjną, rozcieńczono wodą i zobojętniono rozcieńczonym ługiem sodowym. Surową 2-etyloamino-4,4-dwumetylo-4H-3,1-benzotiazynę otrzymaną początkowo w postaci oleju, który po pewnym czasie uległ zestaleniu, odsączono i wysuszono. Po przekrystalizowaniu z cykloheksanu z dodatkiem węgla kostnego otrzymano 25 g (76% wydajności teoretycznej) bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 100—101°.

Przykład II. 54 g alkoholu 2-amino-alfa, alfa-dwuetylobenzylowego, o temperaturze topnienia 58—60°, otrzymanego przez reakcję estru etylowego kwasu antranilowego z bromkiem etylomagnezowym, zadano, analogicznie jak w przykładzie I, 35 g tiocyjanianu etylu. Produkt reakcji krystalizowano z mieszaniny benzen/cykloheksan. Otrzymano 68 g (85% wydajności teoretycznej) alkoholu 2-/omega-etylotioureido/-alfa, alfa-dwuetylobenzylowego w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 104—105°. 27 g tak otrzymanego związku ogrzewano z kwasem bromowodorowym i postępowano dalej jak w przykładzie I. Otrzymano 19,5 g (78% wydajności teoretycznej) 2-etyloamino-4,4-dwuetylo-4H-3,1-benzotiazyny w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 70—72° (krystalizowano z eteru naftowego).

Przykład III. Analogicznie jak w przykładzie I otrzymano przez reakcję 56 g alkoholu 5-chloro-2-amino-alfa-alfa-dwumetylobenzylowego o temperaturze topnienia 78—80°, otrzymanego w wyniku reakcji Grignarda estru metylowego kwasu 5-chloro-2-aminobenzoesowego z jodkiem metylomagnezowym z 40 g tiocyjanianu etylu 62 g (76% wydajności teoretycznej) alkoholu 5-chloro-2-/omega-etylotioureido/-alfa, alfa-dwumetylobenzylowego o temperaturze topnienia 114—115° (krystalizowano z układu benzen/cykloheksan). 27 g tak otrzymanego związku w 100 ml 48%-owego kwasu bromowodorowego utrzymywano w stanie wrzenia w ciągu 5 minut, pod chłodnicą zwrotną przy mieszaniu. Mieszaninę reakcyjną szybko schłodzono, rozcieńczono wodą i zalkalizowano ługiem sodowym. Produkt redukcji poddano ekstrakcji chlorkiem metylenu, otrzymując 2-etyloamino-4,4-dwumetylo-6-chloro-4H-3,1-benzotiazynę w postaci oleju, który krystalizuje z układu benzen/eter naftowy w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 127—129°. Wydajność 17,5 g (69% wydajności teoretycznej).

Przykład IV. Roztwór 50 g alkoholu 5-chloro-2-amino-alfa-metylo-alfa-fenylbenzylowego o temperaturze topnienia 95—96°, otrzymanego przez reakcję 5-chloro-2-aminobenzofenonu z jodkiem metylomagnezowym, zadano 30 g tiocyjanianu me-

tylu i utrzymywano w ciągu 48 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie oddestylowano rozpuszczalnik pod próżnią i krystalizowano oleistą pozostałość z układu toluen/eter naftowy.

Otrzymano 53 g (83% wydajności teoretycznej) czystego alkoholu 5-chloro-2-/omega-metylotioureido/-alfa-metylo-alfa-fenylbenzylowego o temperaturze topnienia 153—155°. 32 g tak otrzymanej pochodnej tiomocznika ogrzewano z kwasem bromowodorowym i postępowano dalej jak w przykładzie III. Otrzymano 21,5 g (72% wydajności teoretycznej) 2-metyloamino-4-metylo-4-fenyl-6-chloro-4H-3,1-benzotiazyny w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 142—144° (krystalizowano z cykloheksanu).

Przykład V. Roztwór 50 g alkoholu 5-chloro-2-amino-alfa-metylo-alfa-fenylbenzylowego w 150 ml eteru zadano 35 g tiocyjanianu etylu i utrzymywano w ciągu 48 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie oddestylowano część rozpuszczalnika pod próżnią i wydzielono krystaliczny osad przez odsączenie. Otrzymano 53 g (79% wydajności teoretycznej) czystego alkoholu 5-chloro-2-/omega-etylotioureido-alfa-metylo-alfa-fenylbenzylowego o temperaturze topnienia 101—103°.

Po przekrystalizowaniu z układu benzen/eter naftowy otrzymuje się niekiedy odmianę o temperaturze topnienia 112—114°. 33,5 g tak otrzymanej pochodnej tiomocznika ogrzewano z kwasem bromowodorowym i postępowano dalej jak w przykładzie III. Po przekrystalizowaniu z układu benzen/eter naftowy otrzymano 27 g (85% wydajności teoretycznej) 2-etyloamino-4-metylo-4-fenyl-4H-3,1-benzotiazyny w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 113—115°.

Przykład VI. 52 g alkoholu 5-chloro-2-amino-alfa-etylo-alfa-fenylbenzylowego, otrzymanego w wyniku reakcji Grignarda 5-chloro-2-aminobenzofenonu z bromkiem etylomagnezowym, poddano reakcji sposobem opisanym w przykładzie I z 35 g tiocyjanianu etylu. Po przekrystalizowaniu produktu reakcji z układu benzen/eter naftowy otrzymano 56 g (80% wydajności teoretycznej) alkoholu 2-chloro-2-/omega-etylotioureido/-alfa-etylo-alfa-fenylbenzylowego w postaci prawie bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 141—143°. 35 g tak otrzymanego związku ogrzewano z kwasem bromowodorowym i postępowano dalej jak w przykładzie III.

Surową 2-etyloamino-4-etylo-4-fenyl-6-chloro-4H-3,1-benzotiazynę, otrzymaną w postaci żółtej masy krystalicznej, oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej z zastosowaniem obojętnego tlenku glinu o III stopniu aktywności oraz benzenu jako środka eluującego.

Otrzymano 24,5 g (74% wydajności teoretycznej) bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 123—124° (krystalizowano z układu benzen/eter naftowy).

Przykład VII. 15,5 g alkoholu 5-chloro-2-amino-alfa, alfa-dwufenylbenzylowego o temperaturze topnienia 127—129°, otrzymanego przez reakcję 5-chloro-2-aminobenzofenonu z bromkiem fenylomagnezowym, i 4 g tiomocznika w 50 ml 48%-owego kwasu bromowodorowego utrzymywa-

no w stanie wrzenia w ciągu godziny przy mieszanii pod chłodnicą zwrotną. Po schłodzeniu mieszaninę reakcyjną zalkalizowano rozcieńczonym ługiem sodowym i kilkakrotnie ekstrahowano benzenem. Roztwór benzenowy przemyty wodą i wysuszony nad siarczanem sodu odparowano, a otrzymaną krystaliczną pozostałość przekrystalizowano z układu benzen/eter naftowy. Otrzymano 6,5 g (38% wydajności teoretycznej) 2-amino-4,4-dwufenylo-6-chloro-4H-3,1-benzotiazyny w postaci bezbarwnych kryształków o temperaturze topnienia 250–252°. Z ługu macierzystego odzyskano nieprzereagowaną substancję wyjściową.

Przykład VIII. 55,2 g alkoholu 5-chloro-2-amino-alfa-propylo-alfa-fenylobenzylowego o temperaturze topnienia 92–93°, otrzymanego przez reakcję 5-chloro-2-aminobenzenofenonu z bromkiem propylomagnezowym ogrzewano w 300 ml ksyleny w temperaturze 65° z 21,3 g tiocyjanianu etylu w ciągu 3 godzin przy mieszaniu. Po schłodzeniu wytrącony osad odsączono przy przemianiu układem ksylen/eter naftowy i przekrystalizowano z izopropanolu. Otrzymano 58,1 g (80% wydajności teoretycznej) alkoholu 5-chloro-2-omega-etylotioureido/-alfa-propylo-alfa-fenylobenzylowego w postaci bezbarwnych kryształków o temperaturze topnienia 150–151°.

36,3 g otrzymanej pochodnej tiomocznika wprowadzono do 150 ml 48%-owego kwasu bromowodorowego o temperaturze 110° przy mieszaniu. Mieszaninę reakcyjną utrzymywano w ciągu 10 minut w temperaturze 110°, schłodzono szybko i postępowano dalej jak w przykładzie III.

Po przekrystalizowaniu surowego produktu z eteru naftowego otrzymano 26,7 g (77% wydajności teoretycznej) 2-etyloamino-4-propylo-4-fenylo-6-chloro-4H-3,1-benzotiazyny w postaci bezbarwnych kryształków o temperaturze topnienia 75–77°.

Przykład IX. 49,5 g alkoholu 5-chloro-2-amino-alfa-metylo-alfa-fenylobenzylowego i 24,3 g tiocyjanianu izopropylu ogrzewano w 50 ml eteru naftowego w ciągu 2 godzin do temperatury 65° przy mieszaniu.

Mieszaninę reakcyjną pozostawiono na noc w temperaturze pokojowej, po czym krystaliczny osad odsączono i zawartą w nim jeszcze substancję wyjściową ekstrahowano taką samą ilością wagową toluenu.

Otrzymano 52,3 g (75% wydajności teoretycznej) czystego alkoholu 5-chloro-2-omega-izopropylotioureido/-alfa-metylo-alfa-fenylobenzylowego o temperaturze topnienia 161–162°. 17,4 g tak otrzymanego związku ogrzewano z kwasem bromowodorowym w sposób opisany w przykładzie VIII.

Otrzymano 15,3 g (93% wydajności teoretycznej) 2-izopropyl-4-metylo-4-fenylo-6-chloro-4H-3,1-benzotiazyny w postaci jasnego oleju. Po przeprowadzeniu w szczawian otrzymano bezbarwne kryształy o temperaturze topnienia 188–190°, (z rozkładem).

Przykład X. Ogrzano 25 g alkoholu 5-chloro-2-amino-alfa-metylo-alfa-fenylobenzylowego i 7,6 g tiomocznika w 25 ml izopropanolu z 20 ml stężonego kwasu solnego na łaźni parowej w ciągu 30 minut przy mieszaniu, następnie szybko

schłodzono i rozcieńczono wodą. Mieszaninę reakcyjną zobojętniono roztworem sody, ekstrahowano toluenem, fazę organiczną przemyto wodą, wysuszono i odparowano pod próżnią. Otrzymaną pozostałość krystalizowano z układu toluen/eter naftowy. Otrzymano 16 g (55% wydajności teoretycznej) 2-amino-4-metylo-4-fenylo-6-chloro-4H-3,1-benzotiazyny w postaci bezbarwnych kryształków o temperaturze topnienia 170–171°.

Przykład XI. 14,5 g 2-amino-4-metylo-4-fenylo-6-chloro-4H-3,1-benzotiazyny, wytworzonej jak w przykładzie X, w 50 ml toluenu zadano 6 g bezwodnika kwasu octowego i pozostawiono na przeciąg 1 doby w temperaturze pokojowej. Następnie odsączono krystaliczny osad 2-acetyloamino-4-metylo-4-fenylo-6-chloro-4H-3,1-benzotiazyny, a przesącz po wytrząsaniu z roztworem kwaśnego węgla sodu odparowano do sucha pod próżnią. Odsączony osad i pozostałość po odparowaniu przesączu połączono i krystalizowano z układu toluen/eter naftowy. Otrzymano 12,5 g (76% wydajności teoretycznej) bezbarwnych kryształków o temperaturze topnienia 184–185°.

10 g tak otrzymanego związku acetylowego poddano redukcji za pomocą 24 g wodoru litowo-glinowego w 150 ml absolutnego eteru, następnie przez godzinę utrzymywano w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, przy mieszaniu, zadano ostrożnie wodą i odsączono wytrącony wodorotlenek glinu. Przesącz przemyto wodą, wysuszono nad siarczanem sodu i odparowano. Po przekrystalizowaniu pozostałości z eteru naftowego otrzymano 8 g (84% wydajności teoretycznej) 2-etyloamino-4-metylo-4-fenylo-6-chloro-4H-3,1-benzotiazyny w postaci bezbarwnych kryształków o temperaturze topnienia 113–115°.

Przykład XII. Do roztworu o temperaturze 20° zawierającego 25 g alkoholu 5-chloro-2-amino-alfa-metylo-alfa-fenylobenzylowego w 80 ml toluenu wkroplono powoli, przy mieszaniu, 18 g tiocyjanianu benzoilu w 20 ml toluenu. Po godzinie mieszania odsączono wytrącony osad, przemity eterem naftowym i przekrystalizowano z układu etanol/woda z dodatkiem węgla kostnego. Otrzymano 32 g (78% wydajności teoretycznej) alkoholu 2-chloro-2-omega-benzotioureido/-alfa-metylo-alfa-fenylobenzylowego w postaci bezbarwnych kryształków o temperaturze topnienia 163–164°. 20 g tak otrzymanej pochodnej tiomocznika ogrzewano z kwasem bromowodorowym i postępowano dalej jak w przykładzie III. Po przekrystalizowaniu z układu etanol/woda otrzymano 17,5 g (89% wydajności teoretycznej) 2-benzotioamino-4-metylo-4-fenylo-6-chloro-4H-3,1-benzotiazyny w postaci bezbarwnych kryształków o temperaturze topnienia 180–182°.

15 g otrzymanego związku zredukowano za pomocą 3 g wodoru litowo-glinowego w 400 ml absolutnego eteru, utrzymywano mieszaninę w ciągu godziny w stanie wrzenia przy mieszaniu pod chłodnicą zwrotną, następnie poddano dalszej obróbce opisanej w przykładzie XI, przy czym otrzymano 2-benzotioamino-4-metylo-4-fenylo-6-chloro-4H-3,1-benzotiazynę w postaci jasnego oleju, który po kilku dniach zestalił się w postać

krystaliczną. Po przekrystalizowaniu z eteru naftowego otrzymano 10,5 g (72% wydajności teoretycznej) bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 112—113°.

Przykład XIII. 37 g alkoholu 5-chloro-2-amino-alfa-metylo-alfa-fenylbenzylowego, 24 g izocyjanianu 2-dwuetyloaminoetylu i 100 ml cykloheksanu ogrzewano w temperaturze 65° w ciągu 6 godzin, przy mieszaniu.

Po dodaniu 150 ml eteru naftowego o temperaturze wrzenia 60—95° mieszano jeszcze w ciągu 30 minut, odsączono krystaliczny osad, który przemyto mieszaniną cykloheksan/eter naftowy w stosunku 1:1.

Otrzymano 51,5 g (84% wydajności teoretycznej) czystego alkoholu 5-chloro-2-/omega-dwuetyloaminoetylioureido/-alfa-metylo-alfa-fenylbenzylowego o temperaturze topnienia 127—128°. 20 g tak otrzymanej pochodnej tiomocznika w 80 ml 20%-owego kwasu solnego ogrzano energicznie w ciągu 5 minut na łaźni parowej, po czym mieszaninę reakcyjną szybko schłodzono, rozcieńczono i zobojętniono ługiem sodowym. Przez ekstrakcję benzem otrzymano 2-/omega-dwuetyloaminoetylo/-amino-4-metylo-4-fenyl-6-chloro-4H-3,1-benzotiazyny w postaci lekko żółtego oleju, który suchym chlorowodorem w izopropanolu przeprowadzono w krystaliczny chlorowodorek. Otrzymano 14,5 g bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 197—198°.

Przykład XIV. 14,5 g 2-amino-4-metylo-4-fenyl-6-chloro-4H-3,1-benzotiazyny, otrzymanej jak w przykładzie X i 25 ml benzyloaminy utrzymywano w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2½ godziny. Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną rozcieńczono eterem naftowym, po czym wytrąciła się 2-benzyloamino-4-metylo-4-fenyl-6-chloro-4H-3,1-benzotiazyna, początkowo w postaci oleju, który poddano chromatografowaniu na obojętnym tlenku glinu o aktywności III z zastosowaniem układu bezen/eter naftowy w stosunku 1:1 jako środka eluującego, a następnie krystalizowano z eteru naftowego. Otrzymano 14 g (73% wydajności teoretycznej) bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 112—113°C, które nie dają obniżenia temperatury topnienia ze związkiem otrzymanym według przykładu XII.

Przykład XV. 28,2 g alkoholu 2-amino-5-chloro-alfa-/omega-2-chlorofenyl-/alfa-metylobenzylowego o temperaturze topnienia 115—117°C, otrzymanego przez poddanie reakcji 2-amino-2',5'-dwuchlorobenzofenonu z jodkiem metylomagnezowym, ogrzewano mieszając w 40 ml toluenu z 14 g olejku etylgoreczycznego w ciągu 3 godzin w temperaturze 60—65°C. Po oziębieniu wydzielony osad odsączono przemywając eterem naftowym i przekrystalizowano z benzenu. Otrzymano 30 g, tj. 81% wydajności teoretycznej, alkoholu 2-/omega-etylioureido/-5-chloro-alfa-/omega-2-chlorofenyl-/alfa-metylobenzylowego w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 136—138°C. 27,7 g tak wytworzonej pochodnej tiomocznika wprowadzono, mieszając, w temperaturze 110°C, do 100 ml 48% kwasu bromowodorowego. Mieszaninę reakcyjną utrzymywano w tej temperaturze w ciągu 10 mi-

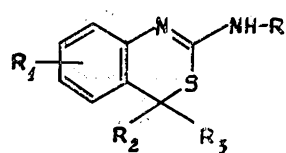
nut, następnie szybko oziębiono, rozcieńczono wodą i zalkalizowano ługiem sodowym.

Ekstrahowano toluenem, otrzymując 2-etyloamino-6-chloro-4-/omega-2-chlorofenyl-/4-metylo-4H-3,1-benzotiazynę w postaci bezbarwnego oleju, który ponownie rozpuszczono i wytrącono z eteru naftowego. Wydajność wynosiła 18,5 g, tj. 70% wydajności teoretycznej.

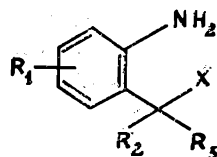
## Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 3,1-benzotiazyny o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom wodoru, niskocząsteczkową grupę alkilową, grupę benzyłową lub dwuetyloaminoetyłową, R<sub>1</sub> oznacza atom wodoru lub chloru, a R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub>, które mogą mieć takie same lub różne znaczenie, oznaczają niskocząsteczkowy rodnik alkilowy albo rodnik fenylowy, przy czym pierścień fenylowy może być podstawiony atomami chloru, **znamienny tym**, że związki o wzorze ogólnym 2, w którym R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> mają wyżej podane znaczenie, X oznacza atom chloru lub bromu, grupę hydroksylową, merkaptę, alkoksylową, alkilotio, lub alkanooalkoxy, poddaje się reakcji z tiomocznikami o wzorze ogólnym 3, w którym R ma wyżej podane znaczenie, przy czym obie grupy R mogą mieć takie same lub różne znaczenie, lub z izotiocyjanianami o wzorze ogólnym S=C=N-R, w którym R ma wyżej podane znaczenie, lub ze związkami tworzącymi izotiocyjaniany, ewentualnie z dodatkiem kwasów i/lub środków odszczepiających wodę, lub związków o wzorze ogólnym 4, w którym X, R, R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> mają wyżej podane znaczenie, lub odpowiednie funkcyjne pochodne tych moczników, poddaje się reakcji z siarkowodorem lub nieorganicznymi siarczkami, lub środkami odszczepiającymi wodę, korzystnie halogenkami lub bezwodnikami kwasowymi, ewentualnie z dodatkiem kwasów, lub związki o wzorze ogólnym 5, w którym R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> mają wyżej podane znaczenie, R<sub>4</sub> oznacza atom chloru lub bromu, grupę aminową, merkaptę, lub S-alkilową, poddaje się reakcji z aminami o wzorze ogólnym R'-NH<sub>2</sub> lub ich solami, w którym R' ma takie znaczenie jak R z tym, że nie oznacza wodoru, lub związek o wzorze ogólnym 5, w którym R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> mają wyżej podane znaczenie, a R<sub>4</sub> oznacza grupę aminową, poddaje się reakcji z reaktywną pochodną alkoholu o wzorze ogólnym R'OH, w którym R' ma wyżej podane znaczenie, lub związki o wzorze ogólnym 6, w którym R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> mają wyżej podane znaczenie, a R' oznacza grupę alkilową, alkenylową, aryłową, aryloalkilową, chlorowcoalkilową lub niskocząsteczkową grupę dwualkiloaminoalkilową, w której grupa dwualkiloaminowa może także tworzyć zamknięty pierścień, ewentualnie poprzez atom tlenu lub siarki, lub grupę iminową podstawioną rodnikiem metylowym lub benzyłowym, poddaje się zmydleniu lub redukcji za pomocą kompleksowych wodoroków metali, a w przypadku gdy R' oznacza rodnik chlorowcoalkilowy, związek o wzorze 6 przed lub po redukcji grupy acylowej poddaje się reakcji z dwualkiloami-

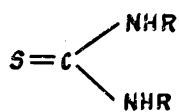
nami, które w zależności od znaczenia R mogą także tworzyć zamknięty pierścień, lub związki o wzorze ogólnym 7, w którym R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> i R<sub>3</sub> mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji



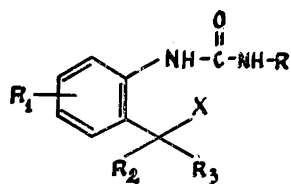
Wzór 1



Wzór 2

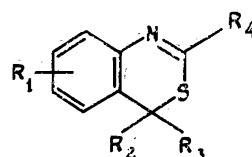


Wzór 3

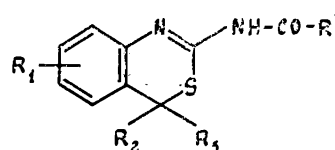


Wzór 4

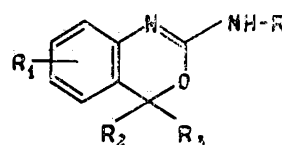
z siarkowodorem lub nieorganicznymi siarczkami i tak otrzymane związki zasadowe ewentualnie przeprowadza się w sole addycyjne z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi.



Wzór 5



Wzór 6



Wzór 7