



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

57371

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12 p, 1/01

Zgłoszono: 14.I.1966 (P 112 465)

Pierwszeństwo: 15.I.1965 Szwajcaria

MKP C 07 d

29/38

Opublikowano: 30.VI.1969

UKD

Właściciel patentu: J. R. Geigy A. G., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 1, 2, 3, 6-tetrahydropirydyny

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych 1,2,3,6-tetrahydropirydyny o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza grupę alkilową lub alkenylową o najwyżej 4 atomach węgla lub grupę fenyloalkilową o najwyżej 10 atomach węgla, R_2 oznacza wodór, grupę alkilową o najwyżej 6 atomach węgla lub fenyłową, a R_3 oznacza wodór lub grupę alkilową o najwyżej 3 atomach węgla i ich soli z nieorganicznymi i organicznymi kwasami. Stwierdzono, że związki te posiadają wartościowe właściwości farmakologiczne, zwłaszcza działanie znieczulające od bardzo łagodnego do silnego zarówno przy doustnym jak i pozajelitowym stosowaniu oraz działanie przeciw kaszlowi. W przeciwieństwie do innych znanych środków analgetycznych związki te nie mają właściwości parasympatykolytycznych lecz działają parasympatykomimetycznie. Jednocześnie są one nieoczekiwanie mało toksyczne i nadają się wskutek tego do łagodzenia i uśmierzania bóli wszelkiego pochodzenia oraz podrażnień wywołanych kaszlem.

W związkach otrzymanych sposobem według wynalazku R_1 stanowi jako grupę alkilową grupę metylową, etylową, n-propylową, izopropylową, n-butyłową, izobutyłową, II-rzęd. butylową, lub jako grupę alkenylową, grupę alilową, krotylową lub metyloalilową lub jako grupę fenyloalkilową taką grupę jak benzylowa, p-metylobenzylowa, 2-fenyloetylowa, 3-fenylopropylowa lub 4-fenylobutyłowa, R_2 natomiast oznacza na przykład wo-

2

dór, grupę metylową, etylową, propylową, izopropylową, II-rzęd. butylową, III-rzęd. butylową, pentylową, izopentylową lub heksylową lub resztę fenyłową, a R_3 oznacza wodór lub grupę metylową, etylową, propylową lub izopropylową.

W celu utworzenia nowych związków o wzorze ogólnym 1 i ich soli z nieorganicznymi i organicznymi kwasami, kwas o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie lub zdolną do reakcji pochodną takiego kwasu wprowadza się w reakcję z aminą o wzorze ogólnym 3, w którym R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie lub ze zdolną do reakcji pochodną funkcyjną tej aminy i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w sól z nieorganicznym lub organicznym kwasem.

Sposobem według wynalazku wprowadza się w reakcję kwas o wzorze ogólnym 2 z aminą o wzorze ogólnym 3 w obecności karbodiimidu, jak na przykład dwucykloheksylokarbodiimidu w obojętnym rozpuszczalniku, takim jak na przykład tetrahydrofuran. Można również kwas o wzorze ogólnym 2 przeprowadzić przez reakcję z aminą o ogólnym wzorze 3 w sól amoniową, która ogrzewana z środkiem odszczepiającym wodę, na przykład z pięciotlenkiem fosforu w obojętnym organicznym rozpuszczalniku, takim jak na przykład benzen lub toluen przechodzi w amid o wzorze ogólnym 1.

Niższe estry alkilowe, jak na przykład ester

metylowy lub ester etylowy kwasu o wzorze ogólnym 2 dają przy ogrzewaniu z aminą o wzorze ogólnym 3 odpowiednio podstawiony amid o wzorze ogólnym 1. Dalszymi zdolnymi do reakcji pochodnymi kwasów o wzorze ogólnym 2 są halogenki, chlorowcowodorki lub bezwodniki, zwłaszcza bezwodniki mieszane z półestrami kwasu węglowego. Te funkcjonalne pochodne poddaje się reakcji z aminami o wzorze ogólnym 3 zwłaszcza w obecności środka wiążącego kwas, na przykład mocnej III-rzędowej zasady organicznej, takiej jak trójetiloamina, pirydyna lub s-kolidyna, która stosowana w nadmiarze może służyć również jako środowisko reakcyjne lub w obecności nadmiaru składnika reakcji o wzorze ogólnym 3 w obecności lub bez obojętnego organicznego rozpuszczalnika, na przykład benzenu, tetrahydrofuranu lub dwumetyloformamidu.

Reakcję halogenków kwasowych z aminami o wzorze ogólnym 3 w obecności środka wiążącego kwas można przeprowadzać z odpowiednimi trzeciorzędowymi zasadami organicznymi, zwłaszcza z trójetanolaminą w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, przez następne odsączenie utworzonego chlorowcowodorku i reakcję znajdującego się w roztworze ketenu ewentualnie dimeru ketenu z pożądaną aminą o wzorze ogólnym 3.

Zdolnymi do reakcji estrami kwasów o wzorze ogólnym 2 są na przykład ester p-nitrofenylowy i ester cyjanometylowy, które wprowadza się w reakcję z aminami o wzorze ogólnym 3 w obojętnym organicznym rozpuszczalniku, w razie potrzeby podczas ogrzewania. W podobnych warunkach poddaje się reakcji 1-imidazolidy wyżej podanych kwasów z aminami o wzorze ogólnym 3.

Jako zdolne do reakcji pochodne amin o wzorze ogólnym 3, które mogą reagować bezpośrednio z kwasami o wzorze ogólnym 2, wymienia się izocyjaniany i izotiocyaniany, które wywodzą się z amin o wzorze ogólnym 3, w którym R_3 oznacza atom wodoru. Związki te ogrzewa się kwasami o ogólnym wzorze 2 aż do uwolnienia stechiometrycznej ilości dwutlenku węgla lub tlenosiarczku węgla. Reakcje z izocyjanianami lub izotiocyanianami można prowadzić w obecności lub bez obojętnego organicznego rozpuszczalnika o odpowiednio wysokiej temperaturze wrzenia, ewentualnie odpowiednio szerokim zakresie temperatury wrzenia. Zamiast izocyjanianów można stosować ich prekursory.

W takim przypadku poddaje się reakcji zwłaszcza azydki kwasów karboksylowych o wzorze $R_2\text{—COOH}$ z kwasami o wzorze ogólnym 2 podczas ogrzewania w odpowiednim obojętnym organicznym rozpuszczalniku. Następnie można również na przykład pochodne N-chlorokarbonylowe amin o wzorze ogólnym 3, zwłaszcza te, które jako R_2 i R_3 mają reszty inne niż wódór poddać reakcji z solami, na przykład solami metali alkalicznych kwasów o wzorze ogólnym 2 w obecności lub bez obojętnego organicznego rozpuszczalnika.

Mieszanie reakcyjną ogrzewa się aż do uwolnienia stechiometrycznej ilości dwutlenku węgla z początkowo utworzonych bezwodników kwasu

węglowego i kwasu karbaminowego. Również z amin o wzorze ogólnym 3, w którym R_2 i R_3 oznaczają reszty inne od wodoru wywodzą się amidy estru monoalkilowego kwasu siarkowego i amidy dwuestru fenylenowego kwasu fosforowego, które poddaje się reakcji z kwasami o wzorze ogólnym 2 w obojętnym organicznym rozpuszczalniku, na przykład w pirydynie, dioksanie lub w dwumetyloformamidzie lub benzenie i otrzymuje pożądaną amidy o wzorze ogólnym 1.

Pewne kwasy o wzorze ogólnym 2 są znanymi związkami, inne można wytwarzać znanymi sposobami, zwłaszcza według Knoevenagel'a na drodze kondensacji odpowiednio podstawionych 4-piperydonów z estrami alkilowymi kwasu cyjanooctowego na przykład przez ogrzewanie 4-piperydonu do wrzenia w obecności octanu amonu i kwasu octowego w benzenie i hydrolizę powstającego estru alkilowego kwasu 4-piperylidenocyjanooctowego z jednoczesnym odkarboksylowaniem i odszczepieniem wody, korzystnie przez ogrzewanie do wrzenia ze stężonym kwasem solnym. Jeszcze inna możliwość wytwarzania kwasów o wzorze ogólnym 2, polega na kondensacji 1-podstawionego 4-piperydonu z estrem alkilowym kwasu α -bromooctowego za pomocą cynku według Reformatzky'ego do estru hydroksylowego o wzorze ogólnym 4, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, a grupą alkilową jest korzystnie grupa etylowa lub metylowa i na odszczepieniu wody, następnie na hydrolizie, o ile otrzymanego estru alkilowego kwasu o wzorze ogólnym 2, nie poddaje się bezpośrednio reakcji z aminą o wzorze ogólnym 3.

Odmiana sposobu według wynalazku polega na tym, że amid o wzorze ogólnym 5, w którym X oznacza wódór lub resztę acylową, a R_1 , R_2 i R_3 mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1, traktuje się środkiem odszczepiającym wodę ewentualnie w zależności od znaczenia X środkiem wiążącym kwas lub stosuje się do odszczepiania $X\text{—OH}$ odpowiednio wysoką temperaturę i ewentualnie otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 przeprowadza w sól z nieorganicznym lub organicznym kwasem. Jako reszta acylowa X w związku o wzorze ogólnym 5 korzystna jest przede wszystkim reszta acylowa niższych kwasów alkanowych, na przykład reszta acetylowa lub reszta propionylowa, którą można wprowadzić na przykład przez traktowanie związków o wzorze ogólnym 5, w którym X oznacza atom wodoru, bezwodnikiem kwasu octowego lub bezwodnikiem kwasu propionowego w temperaturze od pokojowej do umiarkowanej podwyższonej.

Odszczepienie wody ewentualnie kwasu przeprowadza się w wyniku związania grupy hydroksylowej ewentualnie grupy acyloksylowej z trzeciorzędowym atomem węgla za pomocą różnego rodzaju znanych środków, w stosunkowo łagodnych warunkach.

W celu odszczepienia wody lub kwasu, ogrzewa się na przykład związki o wzorze ogólnym 5 z organicznymi zasadami, takimi jak chinolina, lutydyna lub kolidyna lub traktuje zwłaszcza wolne związki hydroksylowe bezwodnikami nieorganicz-

nych kwasów lub halogenkami nieorganicznych kwasów, takimi jak pięciotlenek fosforu, tlenochlorek fosforu lub chlorek tionylu w odpowiednim organicznym rozpuszczalniku, na przykład w chloroformie, w jego temperaturze wrzenia, lub organicznymi kwasami, bezwodnikami kwasowymi lub halogenkami kwasowymi, takimi jak kwas mrówkowy, kwas szczawiowy, kwas p-toluenosulfonowy, bezwodnik octowy, bezwodnik kwasu ftalowego, chlorek acetylu i bromek acetylu w temperaturze od umiarkowanej podwyższonej do temperatury wrzenia reagentów lub rozpuszczalnika. Jako inny środek odszczepiający wodę można stosować na przykład produkt kondensacji kwasu fenylosulfonowego i formaldehydu.

Amidy o wzorze ogólnym 5 wytwarza się na przykład przez reakcję wyżej wspomnianych otrzymywanych na drodze kondensacji Reformatsky'ego hydroksyestrów o wzorze ogólnym 4 z aminami o wzorze ogólnym 3, analogicznie do pierwszego z wymienionych sposobów wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1. Zamiast estrów alkilowych można stosować odpowiednie wolne kwasy jak i inne ich funkcjonalne pochodne, zdolne do reakcji z aminami o wzorze ogólnym 3. Należy podkreślić, że albo przy przeprowadzaniu estrów alkilowych o ogólnym wzorze 4 w wolne kwasy ewentualnie w inne zdolne do reakcji funkcjonalne pochodne albo podczas reakcji ich z aminami o wzorze ogólnym 3 w zależności od warunków reakcyjnych i stosowanego środka kondensującego może występować odszczepienie wody.

Jeżeli to następuje już przy przeprowadzaniu estru alkilowego w wolny kwas ewentualnie w inną zdolną do reakcji funkcjonalną jego pochodną, wówczas reakcja z aminą o wzorze ogólnym 3 odpowiada pierwszemu z opisanych sposobów wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1. Jeżeli praktycznie całkowite odszczepienie wody następuje dopiero w czasie reakcji z aminą wówczas proces stanowi kombinację pierwszego i drugiego opisanego sposobu wytwarzania. Jeżeli zaś na którymkolwiek stopniu reakcji prowadzącej od estrów o wzorze ogólnym 4 do amidów następuje częściowe odszczepienie wody, wówczas można otrzymany surowy amid odpowiednio do drugiego z opisanych sposobów traktować środkiem odszczepiającym wodę ewentualnie stworzyć warunki do odszczepienia wody i w rezultacie przeprowadzić tą drogą w jednolity produkt reakcji o wzorze ogólnym 1.

Według innej odmiany sposobu według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1 i ich sole z nieorganicznymi i organicznymi kwasami wytwarza się następująco: związki pirydyniowe o wzorze ogólnym 6, w którym Y^- oznacza jon hydroksylowy, jednowartościowy anion lub równoważnik wielowartościowego anionu, a R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, przy czym R_1 jednakże przede wszystkim oznacza resztę metylową lub resztę związaną poprzez grupę metylenową, częściowo redukuje się za pomocą wodoru boru i metalu alkalicznego o temperaturze $10^\circ-50^\circ$ i otrzymany związek o ogólnym wzorze 1 ewen-

tualnie przeprowadza w sól z nieorganicznym lub organicznym kwasem.

Redukcję prowadzi się na przykład za pomocą wodoru boru i metalu alkalicznego, na przykład wodoru borowosodowego lub wodoru borowopotasowego, który stosuje się w ilości teoretycznej lub w nadmiarze, w wodnym lub wodnoorganicznym środowisku, na przykład w środowisku wodno-metanolowym, pod normalnym ciśnieniem w temperaturze $10^\circ-50^\circ$, przy czym w układzie aromatycznym zaatakowaniu ulegają aktywne pozycje orto przy zachowaniu się podwójnego wiązania przy atomie węgla 4.

Związki wyjściowe o wzorze ogólnym 6 wytwarza się na przykład przez reakcję zdolnej do reakcji funkcjonalnej pochodnej kwasu 4-pirydynooctowego, na przykład estru metylowego z aminą, o wzorze ogólnym 3 i następnie czwartorzędowanie zdolnym do reakcji estrem odpowiedniego związku hydroksylowego, na przykład jodkiem, bromkiem, chlorkiem, siarczanem lub estrem kwasu p-toluenosulfonowego. Produkty czwartorzędowania można bez oczyszczania dalej przerabiać lub ewentualnie oczyścić przez krystalizację.

Sole wytworzonych związków otrzymuje się działaniem na nie kwasami takimi jak kwas chlorowodorowy, bromowodorowy, siarkowy, fosforowy, metanosulfonowy, etanosulfonowy, β -hydroksyetanosulfonowy, octowy, jabłkowy, winowy, cytrynowy, benzoowy, salicylowy, fenylooctowy, migdałowy i embonowy.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej przeprowadzenie procesu sposobem według wynalazku, nie ograniczając jego zakresu. Temperatury podane są w stopniach Celsjusza.

Przykład I. 17 g kwasu 1-metylo-1,2,3,6-tetrahydro-4-pirydynooctowego (otrzymanego metodą S. M. Mc Elvain i R. E. Lyle, J. Am. Soc. 72, 384-389 (1950) umieszcza się w kolbie kulistej i zadaje 40 ml chlorku tionylu, przy czym wydziela się natychmiast kwas solny. Po zakończeniu reakcji mieszaninę ogrzewa się jeszcze 10 minut do temperatury 30° i następnie odparowuje w wyparce obrotowej w temperaturze $25-30^\circ$.

Pozostały surowy chlorek wyżej wymienionego kwasu oziębia się w 150 ml absolutnego chloroformu do temperatury -60° i zadaje 25 ml etyloaminy, przy czym temperatura podnosi się do 50° . Po 15 minutach mieszania bez doprowadzania ciepła mieszaninę reakcyjną odparowuje się w próżni, pozostałość zadaje lodem, alkalizuje roztworem wodorotlenku sodowego i ekstrahuje chloroformem. Roztwór chloroformowy suszy się i odparowuje. Pozostałość stanowi etyloamid kwasu 1-metylo-1,2,3,6-tetrahydro-4-pirydynooctowego, o temperaturze wrzenia 120° przy 0,005 mm Hg, który przekształca się z eteru. Temperatura topnienia produktu wynosi $72-75^\circ$. W celu wytworzenia cytrynianu rozpuszcza się zasadę w małej ilości acetonu, stopniowo zadaje wyliczoną ilość acetonowego roztworu kwasu cytrynowego i wytrącony cytrynian odsącza (temperatura topnienia $139-140^\circ$).

W analogiczny sposób wytwarza się: metylo-

amid kwasu 1-metylo-1,2,3,6-tetrahydro-4-pirydynooctowego, o temperaturze wrzenia 120° przy 0,01 mm Hg, o temperaturze topnienia 67—68°. Cytrynian topnieje w temperaturze 141—142°, propyloamid kwasu 1-metylo-1,2,3,6-tetrahydro-4-pirydynooctowego, o temperaturze wrzenia 120—125° przy 0,01 mm Hg, o temperaturze topnienia 55—58°; cytrynian topnieje w temperaturze 90—92°, dwumetyloamid kwasu 1-metylo-1,2,3,6-tetrahydro-4-pirydynooctowego, o temperaturze wrzenia 105—110° przy 0,02 mm Hg, cytrynian topnieje w temperaturze 117—118°, maleinian topnieje w temperaturze 117°, dwuetyloamid 1-metylo-1,2,3,6-tetrahydro-4-pirydynooctowego, o temperaturze wrzenia 105—110° przy 0,01 mm Hg, cytrynian topnieje w temperaturze 94—96°.

Przykład II. 1 g estru etylowego kwasu 1-metylo-1,2,3,6-tetrahydro-4-pirydynooctowego ogrzewa się z 3 g etyloaminy, w 16 ml absolutnego etanolu w rurze ciśnieniowej w ciągu 4 godzin, do temperatury 120°. Następnie roztwór reakcyjny odparowuje się, pozostałość zadaje wodą, dodaje niewielką ilość 2 n ługu sodowego i ekstrahuje chloroformem. Roztwór chloroformowy suszy się i odparowuje, a pozostałość destyluje. Etyloamid kwasu 1-metylo-1,2,3,6-tetrahydropirydynooctowego wrze w temperaturze 120° przy 0,005 mm Hg, cytrynian topnieje w temperaturze 139—140°.

Przykład III. a) 1 g estru etylowego kwasu 1-metylo-4-hydroksy-4-piperydynooctowego (wytworzonego metodą kondensacji Reformatsky'ego z 1-metylo-4-piperydonu i estru etylowego kwasu bromooctowego za pomocą cynku), z 0,16 g metyloaminy i 0,269 g metanolanu sodowego w 5 ml absolutnego benzenu ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 6 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną zadaje się benzenem i sączy, przesącz odparowuje i pozostałość destyluje. Otrzymany metyloamid kwasu 1-metylo-4-hydroksy-4-piperydynooctowego wrze w temperaturze 137° przy 0,015 mm Hg.

b) 2,75 g powyższego metyloamidu miesza się z 1,1 ml chlorku tionylu w 25 ml absolutnego chloroformu, przy czym temperatura podnosi się do 50°. Następnie mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15 minut, po czym rozkłada wodą lodową, alkalizuje ługiem sodowym i ekstrahuje chloroformem. Po wysuszeniu roztwór chloroformowy odparowuje się i pozostałość destyluje. Otrzymuje się metyloamid kwasu 1-metylo-1,2,3,6-tetrahydro-4-pirydynooctowego, o temperaturze wrzenia 120° przy 0,01 mm Hg (patrz przykład I).

Przykład IV. a) 1 g estru metylowego kwasu 4-pirydynooctowego ogrzewa się z 6 ml heksyloaminy do temperatury 150° w ciągu 4 godzin. Po oziębieniu dodaje się niewielką ilość wody i ługu sodowego i ekstrahuje chloroformem. Ekstrakt chloroformowy suszy się i odparowuje. Pozostałość stanowi heksyloamid kwasu 4-pirydynooctowego o temperaturze wrzenia 210° przy 0,02 mm Hg (łaźnia powietrzna).

b) 3 g powyższego heksyloamidu ogrzewa się do

wrzenia z 10 ml jodku metylu w 25 ml absolutnego metanolu w ciągu 3 godzin pod chłodnicą zwrotną. Otrzymany przy odparowywaniu surowy metylojodek heksyloamidu kwasu 4-pirydynooctowego natychmiast redukuje się.

c) 1,05 g metylojodku otrzymanego sposobem wyżej opisanym miesza się z 0,225 g wodoru borowosodowego w 3 ml wody i 0,3 ml 1 n ługu sodowego w ciągu 3½ godziny w temperaturze pokojowej. Następnie mieszaninę reakcyjną ekstrahuje się chloroformem, ekstrakt suszy i odparowuje, a pozostałość destyluje. Heksyloamid kwasu 1-metylo-1,2,3,6-tetrahydro-4-pirydynooctowego wrze w temperaturze 180—190° przy 0,01 mm Hg (łaźnia powietrzna).

W podobny sposób otrzymuje się następujące związki:

amid kwasu 1-metylo-1,2,3,6-tetrahydro-4-pirydynooctowego, cytrynian topnieje w temperaturze 152—153°,

n-butyloamid kwasu 1-metylo-1,2,3,6-tetrahydro-4-pirydynooctowego, maleinian topnieje w temperaturze 120°,

fenyloamid kwasu 1-metylo-1,2,3,6-tetrahydro-4-pirydynooctowego, cytrynian topnieje w temperaturze 90—92°,

etyloamid kwasu 1-(β-fenyletylo)-1,2,3,6-tetrahydro-4-pirydynooctowego, chlorowodorek topnieje w temperaturze 136°,

etyloamid kwasu 1-(γ-fenylpropylo)-1,2,3,6-tetrahydro-4-pirydynooctowego, chlorowodorek topnieje w temperaturze 110—113°,

dwymetyloamid kwasu 1-metylo-1,2,3,6-tetrahydro-4-pirydynooctowego, maleinian topnieje w temperaturze 117°,

etyloamid kwasu 1-benzyl-1,2,3,6-tetrahydro-4-pirydynooctowego, maleinian topnieje w temperaturze 110°,

etyloamid kwasu 1-allylo-1,2,3,6-tetrahydro-4-pirydynooctowego, cytrynian topnieje w temperaturze 78—80°,

etyloamid kwasu 1-n-propylo-1,2,3,6-tetrahydro-4-pirydynooctowego, chlorowodorek topnieje w temperaturze 112°,

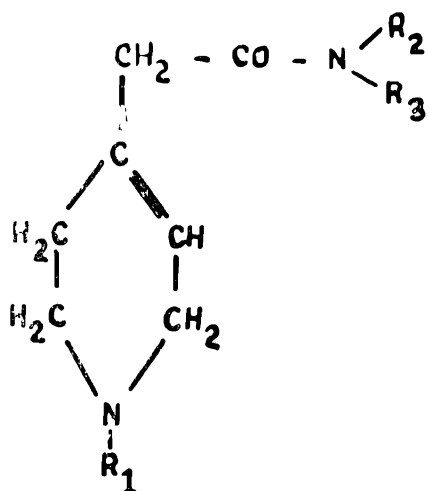
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 1,2,3,6-tetrahydropirydyny o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ oznacza grupę alkilową lub alkenilową o najwyżej 4 atomach węgla lub resztę fenyloalkilową o najwyżej 10 atomach węgla, R₂ oznacza wodór, resztę alkilową o najwyżej 6 atomach węgla lub resztę fenyloową, R₃ oznacza wodór albo grupę alkilową o najwyżej 3 atomach węgla, znamienny tym, że kwas o wzorze ogólnym 2, w którym R₁ ma wyżej podane znaczenie lub zdolną do reakcji pochodną funkcyjną tego kwasu wprowadza się w reakcję z aminą o wzorze ogólnym 3, w którym R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie lub ze zdolną do reakcji pochodną funkcyjną tej aminy i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza się w sól z nieorganicznym lub organicznym kwasem.
2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna**

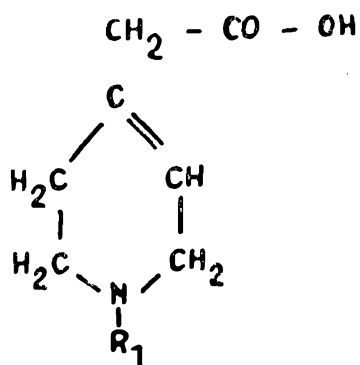
tym, że amid o wzorze ogólnym 5, w którym X oznacza wodór lub resztę acylową, a R_1 , R_2 i R_3 mają znaczenie podane w zastrz. 1, traktuje się środkiem odszczepiającym wodę lub w zależności od znaczenia X środkiem wiążącym kwas, albo w celu odszczepienia grupy X—OH poddaje działaniu wysokiej temperatury i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w sól z nieorganicznym lub organicznym kwasem.

3. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna** tym, że związek pirydyniowy o wzorze ogólnym

nym 6, w którym Y^- oznacza jon hydroksylowy, jednowartościowy anion lub równoważnik wielowartościowego anionu, a R_1 , R_2 i R_3 mają znaczenie podane w zastrz. 1, jednakże R_1 oznacza zwłaszcza grupę metylową lub resztę związaną poprzez grupę metylenową, poddaje się częściowej redukcji pod normalnym ciśnieniem, w temperaturze 10° — 50° za pomocą wodorku boru i metalu alkalicznego i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w sól z nieorganicznym lub organicznym kwasem.



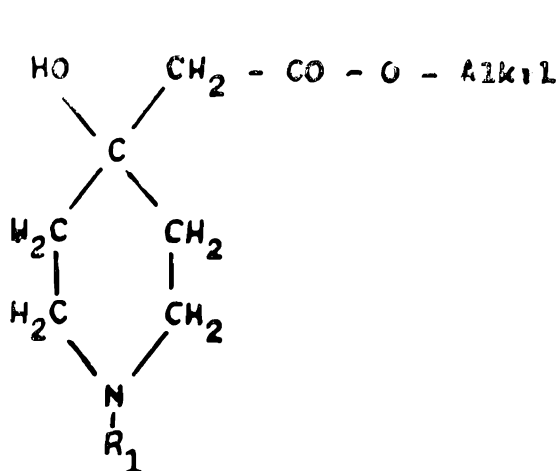
wzór 1



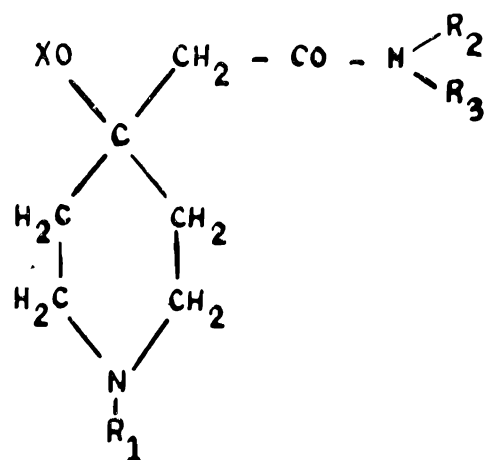
wzór 2



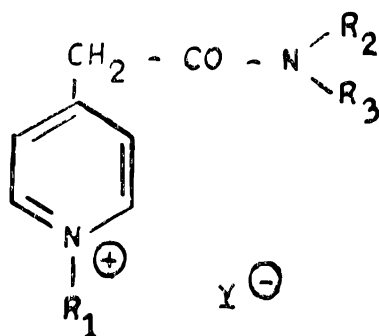
wzór 3



wzór 4



wzór 5



wzór 6