



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

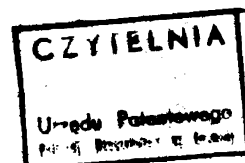
Zgłoszono: 25.02.77 (P: 209464)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 23.10.78

Opis patentowy opublikowano: 15.12.1980

Int. Cl.² C07D 207/20
C07D 207/08
C07D 227/04
C07D 247/00
//C07D 401/06
C07D 403/06



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Ciba-Geigy AG., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych cyklicznych związków iminowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych cyklicznych związków iminowych oraz ich soli addycyjnych z kwasami, wykazujących cenne właściwości farmakologiczne.

Nowe związki iminowe, wytwarzane sposobem według wynalazku są objęte wzorem ogólnym 1, w którym R_1 oznacza alifatyczną lub cykloalifatyczną grupę węglowodorową, ewentualnie podstawiony rodnik fenyłowy, lub ewentualnie podstawioną w pierścieniu niższą grupę jedno- lub dwufenyloalkilową, R_2 oznacza ewentualnie podstawiony rodnik fenyłowy, ewentualnie podstawioną monocykliczną grupę heteroaryłową, lub niższy rodnik alkilowy, R_3 oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, grupę karbonyłową związaną z podstawnikiem R_2 w pierścieniu pięcioczłonowy lub oznacza grupę R_4-CO- , gdzie R_4 stanowi niższy rodnik alkilowy lub ewentualnie podstawiony rodnik fenyłowy, A oznacza ewentualnie rozgałęziony niższy rodnik alkilenowy o 2 do $(5-m_1-n_2)$ członach łańcucha, Z oznacza grupę epoksydową, epitio, iminową lub niższą grupę alkiloiminową, m_1 i m_2 oznaczają liczbę zero lub 1 a razem zawsze tworzą liczbę 1, n_1 oznacza liczbę 1 lub, w przypadku gdy Z oznacza grupę iminową lub niższą grupę alkiloiminową, a n_2 oznacza liczbę 1, może również oznaczać liczbę zero, n_2 oznacza liczbę zero lub 1, a dwa dodatkowe wiązania występują albo wzdłuż linii kreskowa-

2

nych, albo wzdłuż linii kropkowanych, przy czym w tym pierwszym przypadku m_1 oznacza liczbę zero, a w drugim przypadku m_2 oznacza liczbę zero.

Zarówno w poprzedniej, jak i w następnej części opisu, jako niższe grupy należy rozumieć grupy o co najwyżej 7, a zwłaszcza o co najwyżej 4 atomach węgla.

Sposobem według wynalazku wytwarza się również sole addycyjne z kwasami, zwłaszcza farmaceutycznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami.

W związkach o wzorze ogólnym 1, R_1 jako alifatyczna lub cykloalifatyczna grupa węglowodorowa zawiera korzystnie najwyżej 12 atomów węgla i korzystnie nie więcej niż jedno wiązanie wielokrotne, przy czym to ostatnie korzystnie nie przebiega od atomu węgla połączonego z atomem azotu.

Jako alifatyczne grupy węglowodorowe R_1 bierze się pod uwagę na przykład grupy alkilowe, alkenylowe i alkinyłowe, takie jak metylowa, etylowa, propylowa, izopropylowa, butylowa, izobutylowa, sek. butylowa, tert. butylowa, pentylowa, izopentylowa, 1-metylobutylowa, 1-etylopropylowa, neopentylowa, tert. pentylowa, heksylowa, izohexylowa, heptylowa, izoheptylowa, 1-metyloheksylowa, oktylowa, 1-metyloheptylowa, nonylowa, decylowa, undecylowa, dodecylowa, allilowa,

2-butenylova, 2-pentenylowa, 4-pentenylowa, 3-metylo-2-butenylowa, 2-heksenylowa, 1,1-dwumetylo-2-butenylowa, 2,3-dwumetylo-3-butenylowa, 2-heptenylowa, 1-metylo-3-heksenylowa, 2-oktenylowa, 7-oktenylowa, 1-metylo-3-heptenylowa, 1,5-dwumetylo-2-heksenylowa, 2-nonenylowa, 8-nonenylowa, 2-decenylova, 9-decenylova, 10-undecenylowa, 11-dodecenylova, 2-propinylova, 1-metylo-2-propinylova, 2-butylova, 3-butylova, 2-pentylova, 5-heksenylova, 1,1-dwumetylo-2-butylova lub 6-heptylova. Alifatyczne grupy węglowodorowe zawierają korzystnie do 8 atomów węgla.

Jako cykloalifatyczne grupy węglowodorowe należy na ogół rozumieć grupy, w których wszystkie atomy węgla lub ich część należą do jednego lub kilku pierścieni cykloalifatycznych i które nie zawierają żadnych pierścieni aromatycznych. W grupach dwu- i wielocyklicznych sąsiadujące pierścienie cykloalifatyczne mogą nie posiadać żadnych, albo mogą posiadać jeden, dwa lub więcej wspólnych atomów węgla, to znaczy grupy te mogą pochodzić od związków z dwoma lub więcej niezależnymi pierścieniami cykloalkilowymi, połączonymi bezpośrednio lub za pomocą grup alkilenowych, względnie mogą stanowić, albo mogą zawierać reszty cykloalifatycznych spirozwiązków, cykloalifatycznych związków skondensowanych lub cykloalifatycznych związków mostkowych, przy czym w grupach wielocyklicznych mogą również występować różne rodzaje połączeń pierścieni. Cykloalifatyczne grupy węglowodorowe stanowią na przykład grupy cykloalkilowe, cykloalkiloalkilowe, niższe bicykloalkiloalkilowe, cykloalkilocykloalkilowe, spirocykloalkilowe, bicykloalkilowe i niższe bicykloalkiloalkilowe, ewentualnie podstawione niższą grupą alkilową, jak również grupy policykloalkilowe i odpowiednie grupy pojedynczo nienasycone, takie jak na przykład grupa cyklopropylowa, cyklobutylova, cyklopropylometylowa, 1-metylocyklopropylowa, cyklopentylowa, cyklopentylowa, cykloheksylowa, cykloheksylometylowa, 1-metylo-, 2-metylo, 3-metylo lub 4-metylocykloheksylowa, 2,5-dwumetylocyklopentylowa, cyklooktylova, 2,4-dwumetylo-, 2,6-dwumetylo-, 3,5-dwumetylo- lub 4,4-dwumetylocykloheksylowa, 4-etylocykloheksylowa, 4-izopropylcykloheksylowa, 4-tert.-butylcykloheksylowa, cis- i trans-2-cykloheksylcyklopentylowa, cis- i trans-2-cykloheksylcykloheksylowa, spiro [4,4] non-1-ylova, spiro [4,5] dec-1-ylova, -6-ylova i -8-ylova, spiro [5,5] undec-1-ylova i -3-ylova, sześciowodorotindan-1-ylova i -2-ylova, dekahydronaftalin-1-ylova, 1-norbornanylova, 2-norbornanylova, bicyklo [2,2,2] okt-2-ylova, 2-norbornanylova, 2-bornanylova, 1-adamantylova, cykłododecylowa, 2-cykloheksenylova, 3-cykloheksenylova, 3-cyklopentylowa, 1-metylo-2-cykloheksenylova, 2-metylo-2-cykloheksenylova, 2-norbornen-1-ylova, 2-norbornen-7-ylova oraz 5-norbornen-2-ylova. Cykloalifatyczne grupy węglowodorowe R_1 zawierają korzystnie do 12 atomów węgla.

Grupa fenylova R_1 może być podstawiona na przykład chlorowcem o wartości liczby atomowej

do 35, zwłaszcza chlorem, niższą grupą alkilową ewentualnie chlonowcowaną, taką jak grupa etylowa, propylowa, izopropylowa, butylowa, tert. butylowa, a zwłaszcza metylowa lub trójfluorometylowa, albo niższą grupą alkoksylova lub niższą grupą alkilotio, taką na przykład jak grupa etoksy, propoksy, izopropoksy, butoksy, izobutoksy, etylotio, izopropylotio, butylotio, a zwłaszcza grupa metoksy względnie metylotio, przy czym może występować kilka, jednak korzystnie najwyżej trzy podstawniki, takie same lub różne. Ponadto jako podstawnik może występować również na przykład grupa nitrowa, grupa dwu-niżso-alkiloaminowa, taka jak grupa dwumetyloaminowa, lub grupa niżso-alkanoamidowa, taka jak grupa formamidowa, propionamidowa, butyramidowa, a zwłaszcza acetylamidowa. Jako niższa grupa jedno- lub dwu-fenylalkilowa R_1 stanowi na przykład grupę benzylova, fenetylova, α -metylobenzylova, α -etylobenzylova, 3-fenylpropylowa, 4-fenylbutylowa, dwufenylometylowa lub α -benzylobenzylova, w których grupy fenylove mogą być podstawiane na przykład grupami wymienionymi powyżej jako podstawniki grup fenylowych R_1 .

Grupa fenylova R_2 może zawierać podstawniki wymienione powyżej dla R_1 . Jako monocykliczna grupa heteroarylova R_2 występuje na przykład pięcio- do sześciocyklowa grupa heteroarylova, związana przez jeden ze swoich atomów węgla w pierścieniu i zawierająca jako człony pierścienia atom tlenu, siarki, lub azotu oraz ewentualnie dodatkowy atom azotu, taka jak grupa furylova, imidazolilowa, oksazolilowa, tiazolilowa, pirydylowa, pirymidylowa lub pirazynylowa, a zwłaszcza tienylowa. Grupy te mogą być podstawione przez jedną lub więcej grup wymienionych powyżej jako podstawniki grup fenylowych R_1 , zwłaszcza przez jedną lub więcej wyżej wymienionych niższych grup alkilowych, niższych grup alkoksylowych i niższych grup alkilotio, a ponadto przez fluor lub chlor. Jako niższa grupa alkilowa grupa R_2 stanowi na przykład grupę metylowa, etylowa, propylowa, izopropylowa, butylowa, izobutylowa lub tert. butylowa.

W przypadku gdy R_3 oznacza grupę R_4 -CO-, wówczas R_4 stanowi niższą grupą alkilową, na przykład grupę etylowa, propylowa, izopropylowa, butylowa lub tert. butylowa, a zwłaszcza metylowa. Grupa fenylova R_4 może zawierać podstawniki, na przykład podstawniki podane dla grup fenylowych R_1 .

Grupa karbonylova R_3 , połączona z R_2 w pierścień pięciocyklowy, tworzy wraz z R_2 na przykład grupę o-benzolenową.

Niższa grupa alkilenowa A stanowi na przykład grupę propylenową, 1,2-dwumetyloetylenową, 2-metylotrójmetylenową, 1,1-dwumetylotrójmetylenową, 2-metylotrójmetylenową, 1,1-dwumetylotrójmetylenową, 2,2-dwumetylotrójmetylenową, zwłaszcza jednak czterometylenową lub trójmetylenową, a przede wszystkim etylenową.

Z jako niższa grupa alkiloiminowa stanowi na przykład grupę etyloiminową, propyloiminową, i-

zopropyliminową, butyloiminową, izobutyloiminową, a zwłaszcza metyloiminową.

Nowe związki iminowe o wzorze ogólnym 1 oraz ich sole addycyjne z nieorganicznymi i organicznymi kwasami wykazują cenne właściwości farmakologiczne, zwłaszcza działanie hipoglikemiczne, co udowodniono na szczurach o normalnej przemianie materii po doustnym podaniu dawek począwszy od 10 mg/kg, a także na szczurach, które doprowadzono do stanu przemiany materii zbliżonego do cukrzycy poprzez iniekcję streptozotocyny [porównaj A. Junod et al., Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 126, 201—205 (1967)]. Obniżeniu się poziomu cukru we krwi nie towarzyszy hiperlaktacemia. Stwierdzenia farmakologiczne pozwalają na zaliczenie nowych związków iminowych o wzorze ogólnym 1 oraz ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami do środków przeciwcukrzycowych, które można stosować przy doustnym zwalczaniu przecukrzycy u ssaków, zwłaszcza Diabetes mellitus.

Sposobem według wynalazku wytwarza się zwłaszcza związki o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza alifatyczną lub cykloalifatyczną grupę węglowodorową o co najwyżej 12 atomach węgla, R_2 oznacza grupę fenyłową lub tienylową, ewentualnie podstawioną niższą grupę alkilową, niższą grupę alkoksylową, chlorowcem o wartości liczby atomowej do 35 i/lub grupą trójfluorometylową, R_3 oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, a A, Z, m_1 , m_2 , n_1 i n_2 mają znaczenie podane dla wzoru 1, oraz ich farmaceutycznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami.

Szczególne znaczenie mają związki o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają znaczenie podane bezpośrednio powyżej, a m_1 i m_2 mają znaczenie podane dla wzoru 1, n_1 oznacza liczbę 1, n_2 oznacza liczbę zero i jednocześnie A oznacza grupę etylenową, trójmetylenową lub czterometylenową, albo n_1 oznacza liczbę zero, n_2 oznacza liczbę 1, Z oznacza grupę iminową lub niższą alkiliminową i jednocześnie A oznacza grupę etylenową, oraz ich farmaceutycznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami. Przede wszystkim sposobem według wynalazku wytwarza się związki o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza alifatyczną grupę węglowodorową o co najwyżej 8 atomach węgla, lub cykloalifatyczną grupę węglowodorową o co najwyżej 12 atomach węgla, R_2 oznacza grupę fenyłową ewentualnie podstawioną, jak podano powyżej, lub grupę tienylową, ewentualnie podstawioną niższą grupą alkilową i/lub chlorowcem o wartości liczby atomowej do 35, R_3 oznacza atom wodoru, m_1 i m_2 mają znaczenie podane dla wzoru 1, n_1 oznacza liczbę 1, A oznacza grupę etylenową, trójmetylenową lub czterometylenową, a n_2 oznacza liczbę zero, tak że Z nie występuje, oraz ich farmaceutycznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami.

W pierwszym rzędzie sposobem według wynalazku wytwarza się związki o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza alifatyczną grupę węglowodorową o co najwyżej 8 atomach węgla, korzystnie powiazaną przez drugorzędowy lub trze-

ciorzędowy atom węgla i korzystnie nasyconą, lub cykloalifatyczną grupę węglowodorową o co najwyżej 12 atomach węgla, korzystnie nasyconą i korzystnie zawierającą najwyżej dwa pierścienie, zwłaszcza nasyconą cykloalifatyczną grupę węglowodorową o 5 do 12 atomach węgla, R_2 oznacza grupę fenyłową, ewentualnie podstawioną grupę metylową, mezoksy lub chlorowcem o wartości liczby atomowej do 35, albo grupę tienylową, R_3 oznacza atom wodoru, A oznacza grupę trójmetylenową, czterometylenową, a zwłaszcza etylenową, m_1 i m_2 mają znaczenie podane dla wzoru 1, n_1 oznacza liczbę 1, a n_2 oznacza liczbę zero, tak że Z nie występuje, takie jak na przykład 2-[2-/cykloheksylo-imino/-2-fenilo-etylideno]-pirolidyna i 2-[2-/cis-2-cykloheksylocyklopentyloimino/-2-fenilo-etylideno]-pirolidyna, oraz farmaceutycznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami tych związków.

Sposób wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1, oraz ich soli addycyjnych z kwasami, polega według wynalazku na tym, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym X oznacza grupę dającą się odszczepiać, zwłaszcza niższą grupę alkoksylową, niższą grupę alkilową lub atom chlorowca, korzystnie atom chloru, a A, Z, n_1 i n_2 mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1, lub sól addycyjną z kwasem tego związku poddaje się reakcje ze związkiem o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają znaczenie podane dla wzoru 1, lub z jego solą addycyjną z kwasem, i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem ewentualnie uwalnia się związek o wzorze ogólnym 1.

Reakcję związków o wzorze ogólnym 2 ze związkami o wzorze ogólnym 3 prowadzi się korzystnie w obecności środka kondensującego. Jako środek kondensujący w reakcji omówionej wyżej odpowiednie są zwłaszcza mocne kwasy, przede wszystkim kwasy mineralne lub organiczne kwasy sulfonowe, jak również kwasy Lewisa. Jako przykłady kwasów mineralnych służą: czterofluoroborowódor, kwas chlorowodorowy i nadchlorowy; jako przykłady organicznych kwasów sulfonowych przede wszystkim — kwas metanosulfonowy i nadto kwas p-tolueno-sulfonowy, a jako przykłady kwasów Lewisa — chlorek cynkowy, trójfluorrek boru, zwłaszcza w postaci eteratu, jak również tlenochlorek fosforu. Kwasy mineralne i organiczne kwasy sulfonowe wprowadza się do reakcji ewentualnie w postaci odpowiednich soli addycyjnych jednego z obydwu związków wyjściowych. Temperatura reakcji wynosi korzystnie od 70 do 150°C, zwłaszcza około 100°C. Rozpuszczalnik lub rozcieńczalnik nie jest bezwarunkowo konieczny, w wielu przypadkach korzystne jest prowadzenie reakcji bez niego. Ewentualnie można jako rozpuszczalnik stosować ciekłe aromatyczne węglowodory, takie jak benzen, toluen lub ksylol, albo rozpuszczalniki polarne, takie jak dwumetyloformamid, dwumetylosulfotlenek lub N,N,N',N',N'',N''-sześćcio-metylotrójamid kwasu fosforowego.

Niektóre ze związków wyjściowych o wzorze ogólnym 2 są związkami znanymi, a pozostałe można otrzymać metodami analogicznymi. Także niektóre ze związków wyjściowych o wzorze ogólnym 3 są znane, a pozostałe można otrzymać analogicznymi metodami, na przykład przez reakcję odpowiednich ketonów z aminami, odpowiadającymi definicji grupy R_1 , zwłaszcza w obecności kwasowego katalizatora, na przykład katalizacyjnej ilości kwasu p-toluenosulfonowego, zwłaszcza w rozpuszczalniku, który destyluje z wodą dając azeotrop, takim jak toluen, w temperaturze wrzenia tego rozpuszczalnika przy ciągłym usuwaniu uwalnianej wody.

W przypadku, gdy potrzebne związki wyjściowe są optycznie czynne, można poddawać reakcji zarówno racematy, jak i wyodrębnione antypody, albo po występowaniu diastereoizometrii można poddawać reakcji mieszaniny racematów lub określone racematy albo też wyodrębnione antypody. Takie związki wyjściowe można również stosować ewentualnie w postaci soli.

Korzystnie stosuje się takie związki wyjściowe o wzorach ogólnych 2 i 3, z których otrzymuje się wymienione powyżej, szczególnie korzystne związki o wzorze ogólnym 1. O ile związki końcowe otrzymuje się jako racematy lub mieszaniny racematów, to można je w razie potrzeby oddzielać i rozdzielać na ich antypody.

Związki o wzorze ogólnym 1, otrzymane sposobem według wynalazku, w razie potrzeby przeprowadza się znanymi metodami w ich sole addycyjne z nieorganicznymi i organicznymi kwasami; na przykład miesza się roztwór związku o wzorze ogólnym 1 w rozpuszczalniku organicznym z kwasem, który ma stanowić składnik soli. Do reakcji korzystnie stosuje się rozpuszczalnik organiczny, w którym powstająca sól jest trudno rozpuszczalna, tak że można ją oddzielić przez filtrację. W razie potrzeby krystalizację soli wywołuje się lub uzupełnia przez dodanie drugiego rozpuszczalnika. Takimi rozpuszczalnikami względnie ich mieszaninami są na przykład: octan etylu, metanol, etanol, izopropanol, eter, aceton, metylo-etyloketon, mieszanina aceton-eter, aceton-etanol, metanol-eter lub etanol-eter.

Jako środki lecznicze zamiast wolnych zasad można stosować farmaceutycznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami, to znaczy sole z takimi kwasami, których aniony nie są toksyczne przy branych pod uwagę dawkowaniu. Ponadto korzystne jest, jeśli sole, które mają być stosowane jako środki lecznicze, dają się dobrze krystalizować i są niehigroskopijne lub mało higroskopijne. Do tworzenia soli ze związkami o wzorze ogólnym 1 można stosować na przykład kwas chlorowodorowy, bromowodorowy, siarkowy, fosforowy, metanosulfonowy, etanosulfonowy, 2-hydroksyetanosulfonowy, octowy, mlekowy, bursztynowy, fumarowy, maleinowy, jabłkowy, winowy, cytrynowy, benzoesowy, salicylowy, fenylloctowy, migdałowy i embonowy.

Nowe związki iminowe o wzorze ogólnym 1, jak również ich farmaceutycznie dopuszczalne sole ad-

dycyjne z kwasami korzystnie podaje się doustnie. Dzielne dawki wahają się od 0,5 do 30 mg/kg dla ssaków i wynoszą dla ssaków o wadze około 70 kg korzystnie od 50 do 1000 mg, zwłaszcza od 150 do 500 mg, w zależności od wieku i indywidualnego stanu. Odpowiednie doustne postacie leku, na przykład drażetki, tabletki lub kapsułki, zawierają korzystnie od 50 do 500 mg, zwłaszcza od 50 do 250 mg związku biologicznie czynnego według wynalazku, to znaczy związku o wzorze ogólnym 1 lub jego farmaceutycznie dopuszczalnej soli addycyjnej z kwasem wraz z farmaceutycznymi nośnikami. Dla otrzymania takich postaci leku łączy się związek biologicznie czynny ze stałymi, sproszkowanymi nośnikami, takimi jak laktoza, sacharoza, sorbit, mannit, skrobie takie jak skrobia ziemniaczana, skrobia kukurydziana lub amylopektyna, a ponadto proszek laminarii lub sproszkowana miazga cytrusowa, pochodne celulozy lub żelatyna, ewentualnie z dodatkiem środków przeciwdrożdżycowych, takich jak stearynian magnezu lub wapnia, albo glikole polietylenowe, dla otrzymania tabletek lub rdzeni drażetek. Te ostatnie powleka się na przykład stężonymi roztworami cukru, które mogą ponadto zawierać gumę arabską, talk i/lub dwutlenek tytanu, albo szlakiem rozpuszczonym w łatwotopnych organicznych rozpuszczalnikach lub w mieszaninach rozpuszczalników. Do tych powłok można dodawać barwniki, na przykład dla oznaczenia różnych dawek związku biologicznie czynnego.

Jako dalsze doustne formy leku odpowiednie są wciskane kapsułki z żelatyny, jak również miękkie, zamknięte kapsułki z żelatyny i plastyfikatora, takiego jak gliceryna. Kapsułki wciskane zawierają związek biologicznie czynny korzystnie w postaci granulatu w mieszaninie ze środkami przeciwdrożdżycowymi, takimi jak talk lub stearynian magnezu, i ewentualnie ze środkami stabilizującymi, takimi jak pirosiarczan sodowy lub kwas askorbinowy. Ponadto odpowiednie są również doustne formy leku, nie dawkowane jednorazowo, takie jak syropy lub zawiesiny, które również można wytwarzać znanymi metodami przez połączenie z nośnikami farmaceutycznymi.

Sposób otrzymywania tabletek jest objaśniony następującym przepisem:

500,0 g metanosulfonianu 2-[2-/cykloheksyloimino/-2-fenylotylideno]-pirolidyny (1:1) miesza się z 500 g laktozy i 340 g skrobii ziemniaczanej, mieszaninę zwilża się alkoholowym roztworem 10 g żelatyny i granuluje, przecierając przez sito. Po wysuszeniu dodaje się 60 g skrobii ziemniaczanej, 60 g talku, 10 g stearynianu magnezu i 20 g dwutlenku krzemu o wysokim stopniu dyspersji, miesza się i z mieszaniny wytłacza się 10 000 tabletek o wadze po 150 mg i o zawartości związku biologicznie czynnego po 50 mg każda, które w razie potrzeby mogą posiadać wrebry, dzielące je na części, w celu dokładniejszego dobrania dawki.

Zamiast wymienionego powyżej związku biologicznie czynnego można również użyć na przykład 500,0 g metanosulfonianu 2-[2-/cis-2-cykloheksylo-

cyklopentyl-imino/-2-fenyl-etylideno]-pirolidyny (1:1).

Podany niżej przykład objaśnia bliżej sposób wytwarzania nowych związków o wzorze ogólnym 1, oraz nieznanymi dotychczas związków wyjściowych, nie ograniczając zakresu wynalazku.

Przykład. 5 g (0,025 mola) N-/α-metylobenzylideno/-cykloheksyloaminy, 5,6 g (0,05 mol) 2-etoksypirroliny i 2,4 g (0,025 mol) kwasu metanosulfonowego ogrzewa się razem, mieszając, przez 2 godziny w temperaturze 100°C. Następnie mieszaninę reakcyjną oziębia się, rozcieńcza się octanem etylu i po rozpoczęciu się krystalizacji oziębia lodem. Utworzoną sól odsącza się i przekrystalizowuje z mieszaniny izopropanol — eter, otrzymując metanosulfonian 2-[2-/cykloheksyloimino/-2-fenyl-etylideno]-pirolidyny (1:1) o temperaturze topnienia 186—187°C.

Analogicznie otrzymuje się:

metanosulfonian 2-[2-/izopropylimino/-2-fenyl-etylideno]-pirolidyny (1:1) o temperaturze topnienia 175—176°C (z rozkładem, z izopropanolu); metanosulfonian 2-[2-fenyl-2-/III-rz.-butyloimino/-etylideno]-pirolidyny (1:1) o temperaturze topnienia 208—209°C (z rozkładem, z octanu etylowego); metanosulfonian 2-[2-fenyl-2-/fenyloimino/-etylideno]-pirolidyny (1:1) o temperaturze topnienia 193—194°C (z rozkładem, z octanu etylowego); metanosulfonian 2-[2-/dwufenylometylo/-imino]-2-fenyletylideno]-pirolidyny (1:1) o temperaturze topnienia 212—215°C (z rozkładem, z izopropanolu); metanosulfonian 2-[2-/izopropylimino/-2-fenyl-etylideno]-sześciowodor-1H-azepiny (1:1) o temperaturze topnienia 155—157°C (z rozkładem, z acetonu); metanosulfonian 2-[2-/izopropyl-imino/-2-2-fenyl-etylideno]-pirolidyny (1:1) o temperaturze topnienia 144—146°C (z rozkładem, z układu izopropanol-eter etylowy); metanosulfonian 2-[2-/cykloheksyloimino/-2-/m-metoksyfenyl-etylideno]-pirolidyny (1:1) o temperaturze topnienia 137—138°C (z układu izopropanol-aceton); metanosulfonian 2-[2-/cis-2-cykloheksylocyklopentylimino/-2-fenyletylideno]-pirolidyny (1:1) o temperaturze topnienia 179—180°C (z układu chlorek metylenu — octan etylowy); metanosulfonian 2-[2-/2-cykloheksylo-1-metyloetylo/-imino]-2-fenyl-etylideno]-pirolidyny (1:1) o temperaturze topnienia 191—192°C; metanosulfonian 2-[2-fenyl-2-/cykloheksyloamino/-etenyl]-3,4,5,6-czterowodoropirydyny (1:1) o temperaturze topnienia 172—173°C; metanosulfonian 2-[2-III-rz.-butyloimino/-propylideno]-pirolidyny (1:1) o temperaturze topnienia 154—155°C (z układu octan etylowy — acetonitryl).

N-/α-metylobenzylideno/-cykloheksyloaminę, stosowaną jako związek wyjściowy, otrzymuje się następującą metodą:

12 g (0,1 mol) acetofenonu i 12 g (0,12 mol) cykloheksyloaminy rozpuszcza się w 200 ml toluenu, dodaje 0,1 g kwasu p-toluenosulfonowego i roztwór ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 15 godzin, usuwając wodę powstałą pod-

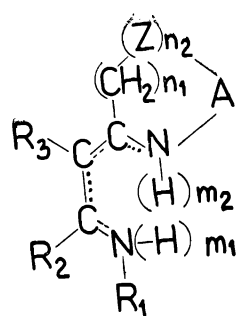
czas reakcji za pomocą oddzielacza wody. Następnie toluen odparowuje się na wyparce obrotowej, a pozostałość destyluje się w wysokiej próżni, przy czym N-/α-metylobenzylideno/-cykloheksyloamina destyluje w temperaturze 99—101°C/0,001 tor.

Zastrzeżenia patentowe

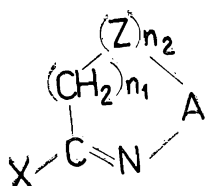
1. Sposób wytwarzania nowych cyklicznych związków iminowych o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza alifatyczną lub cykloalifatyczną grupę węglowodorową, ewentualnie podstawiony rodnik fenylowy lub ewentualnie podstawioną w pierścieniu niższą grupę jedno- lub dwufenyloalkilową, R_2 oznacza ewentualnie podstawiony rodnik fenylowy, ewentualnie podstawioną monocykliczną grupę heteroarylową lub niższy rodnik alkilowy, R_3 oznacza atom wodoru, niższy rodnik alkilowy, grupę karbonylową związaną z podstawnikiem R_2 w pierścień pięcioczłonowy lub oznacza grupę R_4-CO- , gdzie R_4 stanowi niższy rodnik alkilowy lub ewentualnie podstawiony rodnik fenylowy, A oznacza ewentualnie rozgałęziony niższy rodnik alkilowy o 2 do $(5-n_1-n_2)$ członach łańcucha, Z oznacza grupę epoksydową, epitio, iminową lub niższą grupę alkilaminową, n_1 i n_2 oznaczają liczbę zero lub 1 a razem zawsze tworzą liczbę 1, n_1 oznacza liczbę 1 lub w przypadku, gdy Z oznacza grupę iminową lub niższą grupę alkilaminową, a n_2 oznacza liczbę 1, może również oznaczać liczbę zero, n_2 oznacza liczbę zero lub 1, a dwa dodatkowe wiązania występują albo wzdłuż linii kreskowanych, albo wzdłuż linii kropkowanych, przy czym w tym pierwszym przypadku m_1 oznacza liczbę zero, a w drugim przypadku m_2 oznacza liczbę zero, oraz ich soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że związek o wzorze ogólnym 2, w którym X oznacza grupę dającą się odczepiać, zwłaszcza niższą grupę alkoksylową, niższą grupę alkilotio lub atom chlorkowca, korzystnie atom chloru, a A, Z, n_1 i n_2 mają znaczenie podane przy omawianiu wzoru 1, lub soli addycyjnej z kwasem tego związku, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają znaczenie podane dla wzoru 1, lub z jego solą addycyjną z kwasem, i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem, lub z otrzymanej soli addycyjnej z kwasem ewentualnie uwalnia się związek o wzorze ogólnym 1.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że optycznie czynny związek wyjściowy stosuje się w postaci racematu lub w postaci wyodrębnionych antypodów, albo w przypadku występowania diastereoizometrii stosuje się mieszaninę racemiczną lub określony racemat lub jeden z wyodrębnionych antypodów, ewentualnie w postaci soli.

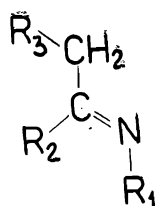
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że produkt końcowy, otrzymany w postaci racematu lub mieszaniny racemicznej, oddziela się i/lub rozdziela się na jego antypody.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3