



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 15.11.71 (P. 175460)

Pierwszeństwo: 16.11.70 dla zastrz. nr 17

Stany
Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.73

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1977

MKP C07d 99/04

Int. Cl.²
C07D 311/00

CZYTELNIĄ

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Scherico Ltd., Lucerna (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych benzopiranu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych benzopiranu o ogólnym wzorze 1c, ewentualnie w postaci farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami.

Sposób według wynalazku wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1c, w którym pierścień o wzorze 7 oznacza pierścień pirydynowy, Q oznacza atom chlorowca, niższy rodnik polichlorowcoalkilowy, grupę hydroksylową lub niższą grupę alkoksyłową, n jest równe 0, 1 lub 2, A oznacza rodnik 3- lub 4-piperydyldenowy ewentualnie podstawiony przy atomie azotu niższym rodnikiem alkilowym lub niższym rodnikiem polichlorowcoalkilowym lub grupę aminoalkilidenową o 2—4 atomach węgla, zawierającą co najmniej 2 atomy węgla pomiędzy atomem azotu i układem trójpierścieniowym, ewentualnie podstawioną jednym lub dwoma niższymi rodnikami alkilowymi, polega na tym, że związek o ogólnym wzorze 8, w którym pierścień o wzorze 7, Q, A i n mają wyżej podane znaczenie a E oznacza atom tlenu lub grupę NH poddaje się wewnątrzcząsteczkowej kondensacji, otrzymany związek o wzorze 1c, w którym A nie jest podstawione przy atomie azotu przekształca się ewentualnie w związek o wzorze 1c, w którym A jest podstawione przy atomie azotu lub otrzymany związek o wzorze 1c, w którym A jest podstawione przy atomie azotu, ewentualnie przekształca się w związek o wzorze 1c, w którym A nie jest podstawione przy ato-

2

mie azotu, a następnie otrzymany związek o wzorze 1c wyodrębnia się, ewentualnie w postaci farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami.

Kondensację związku o wzorze 8 korzystnie prowadzi się za pomocą kwasu polifosforowego. Jeśli w mieszaninie reakcyjnej jest woda, ketamina najpierw przekształca się w keton, który odwadnia się za pomocą kwasu polifosforowego. Jeśli reakcję prowadzi się w warunkach bezwodnych, od razu zostaje wydzielony amoniak.

Właściwa nomenklatura związków wytwarzanych sposobem według wynalazku jest nomenklaturą przyjętą przez Chemical Abstracts i ilustrują ją wzory strukturalne 2—5 dotyczące przejściowych ketonów:

wzór 2 10H-/1/benzopirano/3,2-b/pirydynon-10

wzór 3 10H-/1/benzopirano/3,2-c/pirydynon-10

wzór 4 5H-/1/benzopirano/2,3-c/pirydynon-5

wzór 5 5H-/1/benzopirano/2,3-b/pirydynon-5

Powyższa nomenklatura jest przyjęta metodą nazewnictwa układów trójpierścieniowych związków wytwarzanych sposobem według wynalazku. Związki te będą również czasem w dalszej części opisu nazywane pochodnymi aza-ksantenów, odpowiadającymi wzorom 2—5, które ogólnie są przedstawione strukturalnym wzorem 6, w którym pierścień o wzorze 7 i /Q_n mają wyżej podane znaczenie. Związki o wzorze 6 obejmują 1-aza, 2-aza, 3-aza i 4-aza ksantenony-5, odpowiadające,

kolejno, związkom o wzorach 5, 4, 3 i 2. Związki o wzorze 1c są również aminami, z grupą aminową umieszczoną w pozycji 5 pierścienia aza-ksantenowego przez wiązanie węglowodorowe, w którym co najmniej dwa atomy węgla oddzielają atom azotu od atomu węgla w pozycji 5 układu trójpierścieniowego.

Użyte w definicji związków o wzorze 1c terminy niższy rodnik alkilowy i alkoksylowy oznaczają rodniki o 1–6 atomach węgla, przy czym korzystne są rodniki metylowy i metoksylowy.

Niższe rodniki polichlorowcoalkilowe zawierają 1–6, korzystnie 1 lub 2 atomy węgla, a atomek chlorów korzystnie jest fluor. Korzystnie stosowanym rodnikiem polichlorowcoalkilowym jest rodnik trójfluoroetylowy.

Typowymi przykładami podstawnika A są rodniki takie jak 3-piperydyldenowy, 4-piperydyldenowy, N-metylo-4-piperydyldenowy, N-trójfluoroetylo-4-piperydyldenowy, N-trójfluoroetylo-3-piperydyldenowy, dwumetyloaminopropylidenowy, metyloaminopropylidenowy, dwumetyloamino-etyldenowy i dwumetyloamino-2-metylopropylidenowy.

Przykładami podstawnika Q w części benzenoidowej układu trójpierścieniowego są atomy chlorowca, korzystnie chlor lub brom, rodnik trójfluorometylowy, niższa grupa alkoksylowa, korzystnie metoksylowa i grupa hydroksylowa.

Podstawniki korzystnie są umieszczone w pozycji 7 i/lub 8 układu aza-ksantenowego; jednak korzystne są związki w których n jest równe 6 lub 1.

Związki o wzorze 1c mają charakter zasadowy i tworzą sole addycyjne z kwasami. Sole czasami odznaczają się większą rozpuszczalnością od wolnych zasad, w związku z czym są dogodniejsze do wytwarzania preparatów. Sposobem według wynalazku wytwarza się farmaceutycznie dopuszczalne sole addycyjne związków o wzorze 1c z kwasami takimi jak kwas maleinowy, salicylowy, bursztynowy, metylosulfonowy, winowy, cytrynowy, chlorowodorowy, bromowodorowy, siarkowy, fosforowy i podobne.

W celu wytworzenia niektórych związków o wzorze 1c nie podstawionych przy atomie azotu podstawnika A, poddaje się odmetylowaniu związek, w którym atom azotu jest podstawiony rodnikiem metylowym. Z kolei związek podstawiony przy atomie azotu otrzymuje się przez alkilowanie nie podstawionego. Opisane powyżej reakcje wyjaśnia przedstawiony na rysunku schemat, w którym poszczególne etapy oznaczono (a), (b) i (c).

Etap (a) korzystnie prowadzi się w środowisku obojętnego rozpuszczalnika, takiego jak benzen, w temperaturze pokojowej.

Hydrolizę w etapie (b) prowadzi się przez traktowanie związku cyjanowego rozcieńczonym kwasem solnym i octowym.

Etap (c) prowadzi się w środowisku obojętnego rozpuszczalnika, takiego jak ksylen, w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej.

Grupa piperydyldenowa nie podstawiona przy atomie azotu może być również przekształcona

w grupę podstawioną niższym rodnikiem alkilowym, np. metylowym, przez traktowanie jedynym alkilu (CH_3J), w obecności wodoru sodowego, przez traktowanie roztworem formaliny w kwasie mrówkowym lub przez traktowanie formaliną w roztworze metanolowym i redukcję wodorem i palladem osadzonym na węglu drzewnym.

W sposobie według wynalazku związek o wzorze 8 korzystnie traktuje się kwasem polifosforowym. Jeśli w mieszaninie reakcyjnej jest obecna woda, najpierw następuje przemiana ketoniny do ketonu, który następnie ulega odwodnieniu pod wpływem kwasu polifosforowego. Jeśli natomiast reakcję prowadzi się w środowisku bezwodnym, od razu następuje wydzielenie amoniaku.

Związki wyjściowe o wzorze 8 otrzymuje się w reakcji związku o wzorze 9, w którym pierścień o wzorze 7, Q i n mają wyżej podane znaczenie, ze związkiem o wzorze 10, w którym A ma wyżej podane znaczenie. Otrzymuje się kompleksowy związek metaloorganiczny i zależnie od zastosowanej reakcji rozkładu związku kompleksowego otrzymuje się związek o wzorze 8, w którym E oznacza grupę NH lub związek, w którym E oznacza atom tlenu.

Wytwarzane sposobem według wynalazku związki wykazują właściwości rozluźnienia mięśnia oskrzelowego, znajdują więc zastosowanie jako środki rozszerzające oskrzela w leczeniu zaburzeń płucnych, charakteryzujących się przekrwieniem błonnym i/lub zwężeniem oskrzeli, takich jak zapalenie oskrzeli, różdema, astma oskrzelowa, obrzęk płuc i pylica płuc.

Stwierdzono również, na podstawie wyników zmodyfikowanego testu histamino-aerozolowego (przeznaczonego do mierzenia efektu działania leków w początkowym stadium zaburzeń oddychania, wywołanych histaminą), że związki wytworzone sposobem według wynalazku znacznie zwiększają czas potrzebny do wywołania zaburzeń oddychania u zwierząt, np. świnek morskich. Test ten służy dodatkowo do określenia zdolności leków do rozszerzania mięśnia oskrzelowego in vivo. Innymi słowy, związki wywołują rozszerzenie mięśnia oskrzelowego, a nie tylko przeciwdziałają efektom wywołanym obecnością histaminy.

Oprócz wymienionych wyżej badań, stwierdzono również, że związki wytworzone sposobem według wynalazku wykazują również działanie określone jako „anti-IgE screen (PCA)”, patrz Journal of Parasitology, tom 53, str. 752, 1967, (np. w dawkach 0,2–2,5 mg/kg wagi ciała) dla zapobiegania uwalniania histaminy. To sugeruje, że mechanizm działania związków wytworzonych sposobem według wynalazku jest zaskakujący. Ponadto, według innej techniki badań (patrz Journal of Immunology, tom 100, str. 662, 1968), stwierdzono, że związki te wywołują zahamowanie uwalniania histaminy z wyizolowanych tucznych komórek otrzewnowych szczura. Korzystne związki wytwarzane sposobem według wynalazku blokują uwalnianie histaminy, zgodnie z wyżej opisanymi badaniami przy stężeniu molowym 10^{-8} – 10^{-5} .

W praktyce, opierając się na standardowych badaniach farmakologicznych zwierząt, w szcze-

gólności świnek morskich, stwierdzono, że podawanie doustne dawek 0,1—5 mg/kg wagi ciała zwierzęcia wywołuje żądany efekt rozszerzenia oskrzeli i że dawki te można podawać 1—4 razy w ciągu dnia.

Jest oczywiste, że we wszystkich przypadkach optymalna dzienna dawka doustna, skuteczna w leczeniu zaburzeń płucnych zależy od siły działania poszczególnych związków, warunków stosowania, jak również wrażliwości organizmu leczonego zwierzęcia.

Wiadomo, że dla większości klas terapeutycznie stosowanych związków, pewne podklasy lub pewne określone związki, wykazują działanie bardziej efektywne niż inne, należące do ogólnej klasy. Spośród związków wytwarzanych sposobem według wynalazku, zwłaszcza korzystne są te związki, w których podstawnik A oznacza grupy N-metylo-4-piperydylidenu, dwumetyloaminopropylidenową, dwumetyloaminoetylidenu i N-trójfluoroetylo-4-piperydylidenu. Korzystnymi aza-ksantenami są izomery 1-aza o wzorze 1c, to jest te 5H[1]benzopirano[2,3-b]pirydyny, które mają wyżej wymienione podstawniki aminoalkilidenu. Szczególnie interesującym terapeutycznie związkiem jest 5-/N-metylo-4-piperydylidenu-5H[1]benzopirano[2,3-b]pirydyna, ze względu na bezpośrednie działanie na oskrzela. Związek ten jest szczególnie użyteczny do podawania doustnego, ze względu na bezpośrednie działanie rozszerzania oskrzeli.

Innymi związkami o interesujących właściwościach rozszerzania oskrzeli są następujące związki: 7-chloro-5-/N-metylo-4-piperydylidenu-5H[1]benzopirano[2,3-b]pirydyna, 8-chloro-5-/N-metylo-4-piperydylidenu-5H[1]benzopirano[2,3-b]pirydyna, oraz 5-/N-trójfluoroetylo-4-piperydylidenu-5H[1]benzopirano[2,3-b]pirydyna.

Stwierdzono również, że oprócz opisanego wyżej działania terapeutycznego, związki 3-azaksantenu mają zastosowanie jako środki działające na ośrodkowy układ nerwowy, użyteczne w zwalczaniu niepożądanego napastliwego zachowania. Szczególnie korzystnym w tym przypadku jest 10-dwumetyloaminopropylidenu-10H[1]benzopirano[3,2-c]pirydyna.

Preparaty terapeutyczne można podawać pozajelitowo, dojelitowo lub metodami inhalacyjnymi, takimi jak stosowanie aerozoli lub inne. Korzystnie jest podawać związki doustnie, zwłaszcza w postaci dawek jednostkowych, takich jak tabletki, kapsułki lub eliksirów, roztworów, zawiesin i podobnych.

Niżej podane przykłady wyjaśniają sposób według wynalazku.

Przykład I. 5-/N-metylo-4-piperydylidenu-5H[1]benzopirano[2,3-b]pirydyna.

W 250 ml czterowodorofuranu przygotowuje się odczynnik Grignard'a z 4,8 g metalicznego magnezu i 26,6 g N-metylo-4-piperydyny oraz kryształu jodu i 1/2 ml dwubromku etylu jako katalizatora. Roztwór odczynnika Grignard'a ogrzewa się, mieszając, pod chłodnicą zwrotną i wkraplając jednocześnie roztwór 29,5 g 2-fenoksy-3-cyanopirydyny w 100 ml czterowodorofuranu. Otrzymana

mieszaninę ogrzewa się na łaźni parowej w ciągu 15 godzin, a następnie destyluje pod próżnią do momentu aż oddestyluje 3/4 ilości czterowodorofuranu. Następnie mieszaninę reakcyjną rozkłada się 10% roztworem chlorku amonowego i ekstrahuje produkt benzenem. Tak otrzymaną 2-fenoksy-3-piperydylo-/N-metylo-4-piperydylo-/ketiminę suszy się i destyluje.

14,6 g tak otrzymanej iminy dodaje się do 750 g kwasu polifosforowego i ogrzewa, mieszając, w temperaturze 180—185°C w ciągu 6 godzin. Otrzymaną mieszaninę oziębia się i wylewa do wody z lodem, po czym alkalizuje za pomocą wodorotlenku sodowego i ekstrahuje chloroformem. Wyciąg chloroformowy przemywa się wodą i destyluje. Pozostałość przekrystalizowuje się z heksanu, otrzymując żądany produkt o temperaturze topnienia 125—127°C.

Przykład II. 5-/N-metylo-4-piperydylidenu-5H[1]benzopirano[2,3-b]pirydyna.

W 250 ml czterowodorofuranu przygotowuje się odczynnik Grignard'a z 4,8 g metalicznego magnezu i 26,6 g N-metylo-4-chloropiperydyny oraz kryształu jodu i 1/2 ml dwubromku etylenu jako katalizatora. Otrzymany roztwór odczynnika Grignard'a ogrzewa się, mieszając, pod chłodnicą zwrotną, jednocześnie wkraplając roztwór 29,5 g 2-fenoksy-3-cyanopirydyny w 100 ml czterowodorofuranu. Otrzymaną mieszaninę ogrzewa się na łaźni parowej w ciągu 15 godzin. Następnie dodaje się 150 ml 25% kwasu solnego i ogrzewa na łaźni parowej w ciągu 6—8 godzin. Otrzymaną mieszaninę zatęża się pod próżnią do objętości 50 ml i wylewa do wody. Roztwór alkalizuje się za pomocą wodorotlenku amonowego i ekstrahuje 2-fenoksy-3-piperydylo-/N-metylo-4-piperydylo-/keton mieszaniną eteru i chloroformu. Otrzymany keton suszy się i destyluje.

Do 14,7 g ketonu dodaje się 750 g kwasu polifosforowego i ogrzewa, mieszając, w temperaturze 180—185°C w ciągu 6 godzin. Otrzymaną mieszaninę oziębia się i wylewa do wody z lodem, po czym alkalizuje za pomocą wodorotlenku sodowego i ekstrahuje produkt chloroformem. Wyciąg chloroformowy przemywa się wodą i destyluje. Pozostałość przekrystalizowuje się z heksanu, otrzymując żądany produkt o temperaturze topnienia 125—127°C.

Przykład III. Chlorowodorek 5-/N-β,β,β-trójfluoroetylo-4-piperydylidenu-5H[1]benzopirano[2,3-b]pirydyny.

Do roztworu 21,2 g bromku cyjanu w 100 ml benzenu dodaje się roztwór 59,6 g 5-/N-metylo-4-piperydylidenu-5H[1]benzopirano[2,3-b]pirydyny w 3 l acetonu. Otrzymany roztwór miesza się w temperaturze pokojowej w ciągu nocy, przesącza i przesącza odparowuje do sucha. Do pozostałości dodaje się eteru naftowego, produkt odsącza się i przekrystalizowuje z etanolu z wodą. N-cyjanowy produkt przejściowy rozpuszcza się w mieszaninie składającej się z 60 ml kwasu solnego, 600 ml kwasu octowego i 400 ml wody i ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną, mieszając, w ciągu 20 godzin. Otrzymany roztwór odparowu-

je się do sucha, zobojętnia wodorotlenkiem amonowym i ekstrahuje chloroformem.

Chloroform odparowuje się, a pozostałość przekrystalizowuje z heksanu, otrzymując 5-/4-piperydylideno/-5H-[1]benzopirano[2,3-b]pirydynę. Przygotowuje się roztwór 13,2 g 5-/4-piperydylideno/-5H-[1]benzopirano[2,3-b]pirydyny w 150 ml ksyleny i dodaje 6 g tróchlorometanosulfonianu trójfluoroetylu. Otrzymaną mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 15 godzin, oziębia, przesącza i odparowuje ksylen. Pozostałość ekstrahuje się kilkakrotnie eterem naftowym, wyciągi zateża do momentu rozpoczęcia się krystalizacji. Produkt przekrystalizowuje się z heksanu. Temperatura topnienia 123—125°C.

Przykład IV. 5-/N-metylo-4-piperydylideno/-5H-[1]benzopirano[2,3-b]pirydyna.

Do zawiesiny 2,4 g (0,1 mola) wodoru sodowego w bezwodnym benzenie dodaje się pod chłodnicą zwrotną, mieszając, roztwór 11,7 g 1-aza-5-/4-piperydylideno/-ksantenu w 50 ml benzenu i ogrzewa w temperaturze wrzenia w ciągu 3 godzin. Po oziębieniu mieszaniny reakcyjnej do temperatury pokojowej dodaje się roztwór 14,2 g MeI w 10 ml benzenu i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 16—18 godzin. Produkt ekstrahuje się 10% HCl, alkalizuje za pomocą NaOH, ekstrahuje chloroformem i odpędza rozpuszczalnik.

Przykład V. 5-/N-metylo-4-piperydylideno/-5H-[1]benzopirano[2,3-b]pirydyna.

Do roztworu 11,7 g związku 1-aza-5-/4-piperydylideno/-ksantenu w 25 g kwasu mrówkowego dodaje się powoli, oziębiając, 25 ml 37% roztworu formaliny, a następnie powoli ogrzewa na łaźni parowej. Gdy początkowo egzotermiczna reakcja zakończy się, mieszaninę w dalszym ciągu ogrzewa się na łaźni parowej w ciągu 6—8 godzin. Następnie roztwór zakwasza się 10% kwasem solnym i zateża do sucha pod próżnią. Pozostałość rozpuszcza się w wodzie, ekstrahuje eterem, roztwór wodny alkalizuje się za pomocą wodorotlenku amonowego i ekstrahuje żądany produkt chloroformem. Chloroform odpędza się, a produkt przekrystalizowuje.

Przykład VI. 5-/N-metylo-4-piperydylideno/-5H-[1]benzopirano[2,3-b]pirydyna.

Do roztworu 11,7 g 1-aza-5-/4-piperydylideno/-ksantenu w 200 ml metanolu dodaje się 10 ml 37% roztworu formaliny i redukuje przy ciśnieniu 4,2 kG/cm² wodoru w obecności 1 g 5% Pd osadzonego na węglu. Mieszaninę reakcyjną sączy się, odpędza rozpuszczalnik, a produkt przekrystalizowuje.

Przykład VII. Maleinian 5-/N-metylo-4-piperydylideno/-5H-[1]benzopirano[2,3-b]pirydyny.

Do roztworu 13,9 g 5-/N-metylo-4-piperydylideno/-5H-[1]benzopirano[2,3-b]pirydyny w 50 ml octanu etylu dodaje się roztwór 5,8 g kwasu maleinowego w 100 ml octanu etylu i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu 10 minut. Mieszaninę reakcyjną oziębia się, sączy i przekrystalizowuje z etanolu i eteru, otrzymując maleinian 5-/N-metylo-4-piperydylideno/-5H-[1]benzopirano[2,3-b]pirydyny o temperaturze topnienia 204—206°C.

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych benzopiranu o ogólnym wzorze 1c, w którym pierścień o wzorze 7 oznacza pierścień pirydynowy, Q oznacza atom chlorowca, grupę hydroksylową lub niższą grupę alkoksylową, n jest równe 0, 1 lub 2, A oznacza rodnik 3- lub 4-piperydylidenowy, ewentualnie podstawicny przy atomie azotu niższym rodnikiem alkiowym lub polichlorowcoalkiowym albo grupę aminoalkilidenową zawierającą 2—4 atomów węgla w części alkilidenowej, z co najmniej 2 atomami węgla pomiędzy atomem azotu a układem trójpierścieniowym, ewentualnie podstawioną jednym lub dwoma niższymi rodnikami alkiowymi, ewentualnie w postaci ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 8, w którym pierścień o wzorze 7, Q, A i n mają wyżej podane znaczenie a E oznacza atom tlenu lub grupę NH, poddaje się wewnątrzcząsteczkowej kondensacji, a następnie otrzymany związek o wzorze 1c wyodrębnia się, ewentualnie w postaci farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że wewnątrzcząsteczkową kondensację prowadzi się za pomocą kwasu polifosforowego.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że wewnątrzcząsteczkowej kondensacji poddaje się /2-fenoksy-3-pirydylo/-/N-metylo-4-piperydylo/-ketiminę lub odpowiadający jej keton, a otrzymaną 5-[4-/metylo/-piperydylideno]-5H-[1]-benzopirano[2,3-b]pirydynę wyodrębnia się w postaci wolnej zasady lub jej soli addycyjnej z kwasem.

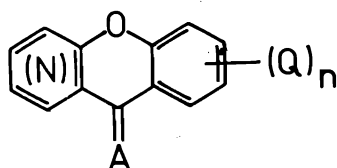
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że wewnątrzcząsteczkowej kondensacji poddaje się /4-fenoksy-3-pirydylo/-/N,N-dwumetyloaminopropyl/-ketiminę lub odpowiadający jej keton, a otrzymaną 10-/N,N-dwumetyloaminopropylideno/-10H-[1]-benzopirano[3,2-c]pirydynę wyodrębnia się w postaci wolnej zasady lub jej soli addycyjnej z kwasem.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że wewnątrzcząsteczkowej kondensacji poddaje się /3-fenoksy-2-pirydylo/-/N-metylo-4-piperydylo/-ketiminę lub odpowiadający jej keton, a otrzymaną 10-[4-/N-metylo/-piperydylideno]-10H-[1]-benzopirano[3,2-b]pirydynę wyodrębnia się w postaci wolnej zasady lub jej soli addycyjnej z kwasem.

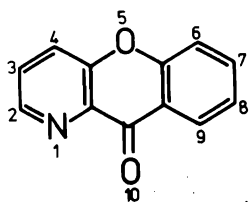
6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że wewnątrzcząsteczkowej kondensacji poddaje się /2-fenoksy-3-pirydylo/-/4-piperydylo/-ketiminę lub odpowiadający jej keton, a otrzymaną 5-/4-piperydylideno/-5H-[1]-benzopirano[2,3-b]pirydynę wyodrębnia się w postaci wolnej zasady lub jej soli addycyjnej z kwasem.

7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że wewnątrzcząsteczkowej kondensacji poddaje się /3-fenoksy-2-pirydylo/-/4-piperydylo/-ketiminę lub odpowiadający jej keton, a otrzymaną 10-/4-piperydylideno/-10-[1]-benzopirano[3,2-b]pirydynę wyodrębnia się w postaci wolnej zasady lub jej soli addycyjnej z kwasem.

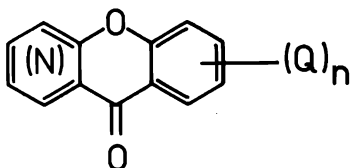
8. Sposób wytwarzania nowych pochodnych benzopirany o ogólnym wzorze 1c, w którym pierścień o wzorze 7 oznacza pierścień pirydynowy, Q oznacza niższy rodnik polichlorowcoalkilowy, n jest równe 0, 1 lub 2, A oznacza rodnik 3- lub 4-piperydydilenowy, ewentualnie podstawiony przy atomie azotu niższym rodnikiem alkilowym lub polichlorowcoalkilowym albo grupę aminoalkilidenu zawierającą 2—4 atomów węgla w części alkilidenu, z co najmniej 2 atomami węgla pomiędzy atomem azotu a układem trójpierścienio-



Wzór 1c



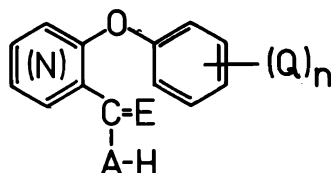
Wzór 2



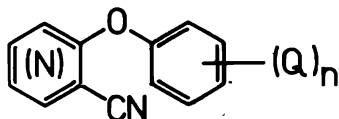
Wzór 6



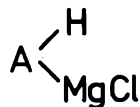
Wzór 7



Wzór 8

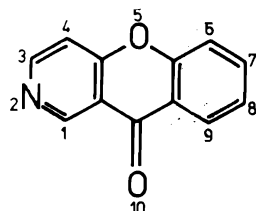


Wzór 9

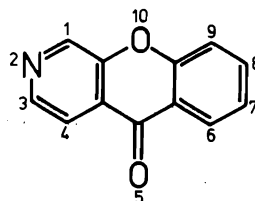


Wzór 10

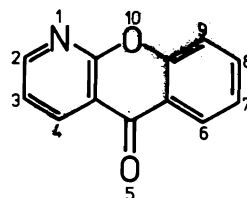
wym, ewentualnie podstawioną jednym lub dwoma niższymi rodnikami alkilowymi, ewentualnie w postaci ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 8, w którym pierścień o wzorze 7, Q, A i n mają wyżej podane znaczenie a E oznacza atom tlenu lub grupę NH poddaje się wewnątrzcząsteczkowej kondensacji, a następnie otrzymany związek o wzorze 1c wyodrębnia się, ewentualnie w postaci farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami.



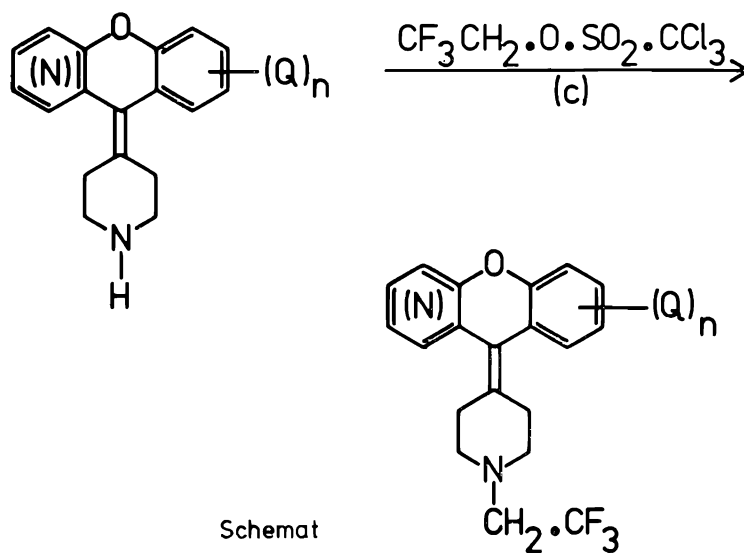
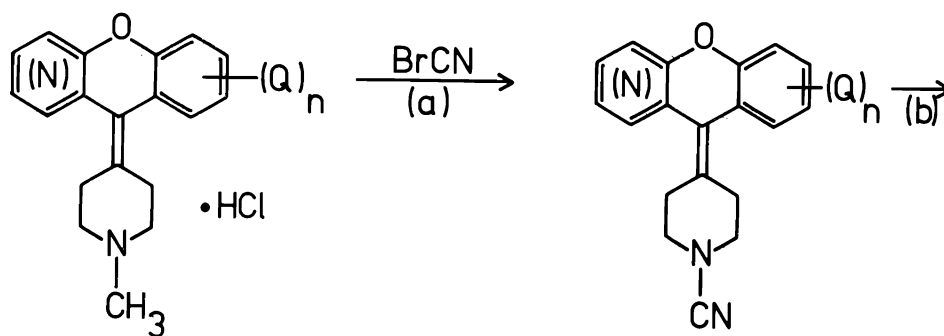
Wzór 3



Wzór 4



Wzór 5



Schemat

Cena 10 zł