



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 28.11.1972 (P. 174825)

Pierwszeństwo: 30.11.1971 dla zastrz. 1—4
07.07.1972 dla zastrz. 1
Stany
Zjednoczone
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 30.09.1973

Opis patentowy opublikowano: 31.03.1977

MKP C07d 29/38

Int. Cl.² C07D 211/00

Twórca wynalazku: _____

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

Sposób wytwarzania nowych podstawionych w położeniu — 3 niższych alkenylenoamin

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych podstawionych w położeniu-3 niższych alkenylenoamin, o wzorze ogólnym 1, w którym Ar oznacza monocykliczny rodnik aromatyczny ewentualnie podstawicny niższą grupą alkilową, grupą hydroksylową, niższą grupą alkoksylową, niższą grupą alkanoiloksylową, chlorowcem, grupą trójfluorometylową, grupą aminową lub niższą grupą dwualkiloaminową, lub monocykliczny rodnik heterocykliczny o charakterze aromatycznym ewentualnie podstawiony niższą grupą alkilową, grupa alkilenowa o wzorze C_nH_{2n} łączy atom węgla z atomem azotu poprzez 2—4 atomy węgla, n oznacza liczbę 2—7, a R oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, oraz ich soli i acylowych pochodnych.

Aromatyczną grupą Ar jest zwłaszcza niepodstawiona grupa fenyłowa, lub grupa fenyłowa podstawiona jednym lub więcej niż jednym, korzystnie jednym lub dwoma, takimi samymi lub różnymi podstawnikami. Podstawnikami tymi są niższe grupy alkilowe, np. metylowa, etylowa, n-izopropylowa lub -butylowa, grupy hydroksylowe, niższa grupa alkoksylowa, jak metoksylowa, etoksylowa, n- lub izopropoksy- lub -butoksylowa, niższa grupa alkanoiloksylowa, np. acetoksylowa, propioniloksylowa lub piwaloiloksylowa lub chlorowiec, np. fluor lub brom: grupa trójfluorometylowa, grupa amino- lub niższa grupa dwualkiloaminowa, jak dwumetylo- lub dwuetyloaminowa.

2

Określenie „niższa” oznacza wyżej lub dalej wymienione grupy lub związki o najwyższej 7, korzystnie 4 atomach węgla.

Heterocykliczną grupę o charakterze aromatycznym jest zwłaszcza niepodstawiona grupa tienylowa lub pirydyłowa, np. 2- lub 3- tienylowa, 2- lub 4-pirydyłowa lub ta grupa podstawiona jedną lub kilkoma, korzystnie jedną lub dwoma niższymi grupami alkilowymi, np. wyżej wymienionymi.

Szczególnie korzystnymi grupami aromatycznymi lub heterocyklicznymi grupami o charakterze aromatycznym Ar są grupy: fenyłowa, niższa grupa (alkilo)_m-fenylowa, (hydroksy)_m-fenylowa, niższa grupa (alkoksy)_m-fenylowa, niższa grupa (alkanoiloksy)_m-fenylowa, (chlorowco)_m-fenylowa, (trójfluorometylo)_m-fenylowa, (amino)_m-fenylowa, niższa grupa (dwualkiloamino)_m-fenylowa, niższa grupa (alkilo- lub trójfluorometylo)-chlorowcofenylowa, tienylowa, niższa grupa alkilotienylowa, pirydyłowa lub niższa grupa alkilopirydyłowa, w których m oznacza 1 lub 2.

Niższa grupa alkilenowa C_nH_{2n} oznacza zwłaszcza grupę etylenową, 1,2- lub 1,3-propylenową, 2-metylo-1,3-propylenową, 1,2-1,3-, 1,4- lub 2,3-butelenową, a również np. 2-metylo-(1,3- lub 1,4)-butylenową, 1,2-, 1,3-, 1,4-, 2,3- lub 2,4-pentylenową, 1,2-, 1,3-, 1,4-, 2,3- lub 2,4-pentylenową lub -heksylenową. Korzystnymi grupami C_nH_{2n} są grupy o wzorze ogólnym $(CH_2)_n$, w którym n oznacza liczbę — 2-4.

Podstawnik R oznacza przede wszystkim atomy wodoru lub również niższe grupy alkilowe, takie jak wyżej wymienione.

Pochodne acylowe, jak pochodne o niższej grupie alkanoilowej, alkoksykarbonylowej, karbamoilowej lub tiokarbamoilowej, zwłaszcza pochodne N-Ar-karbamoilowe lub N-Ar-tiokarbamoilowe lub pochodne acylowe pierwszo- lub drugorzędowych amin, w których acyl oznacza resztę acylową kwasu Ar-alkanowego lub monocyklicznego aromatycznego kwasu karboksylowego lub monocyklicznego heterocyklicznego kwasu karboksylowego o charakterze aromatycznym stanowią pochodne: acetylowa, propionylowa, piwaloilowa: metoksy- lub etoksykarbonylowa: niższa pochodna Ar-alkanoilowa lub Ar-karbonylowa, karbamoilowa, N-fenylkarbamoilowa lub N-fenylotiokarbamoilowa, fenylacetylowa, benzoilowa lub nikotynoilowa. Sole addycyjne z kwasami stanowią zwłaszcza farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami związków aminowych i pirydynowych.

Nowe związki wykazują cenne właściwości farmakologiczne. Poza działaniem znieczulającym i przeciwgorączkowym, posiadają przede wszystkim działanie przeciwpalne. Działania te można stwierdzić na zwierzętach doświadczalnych, zwłaszcza na ssakach, np. myszach, szczurach lub świnkach morskich.

Związki te można stosować dojelitowo, zwłaszcza doustnie lub pozajelitowo, np. podskórnie lub dożylnie, np. w postaci wodnych roztworów lub zawiesin. Stosowane dawki wynoszą od około 1 do 300 mg/kg/dzień, zwłaszcza od około 3 do 100 mg/kg/dzień, szczególnie od około 10–50 mg/kg/dzień. Testy przeprowadza się metodami klasycznymi, przy czym dla wymienionych wyżej działań stosuje się odpowiednie sposoby badania, np. test kwas octowy — rozciąganie, przeprowadzany na myszach, test drożdże piwne-antypireza, test obrzęku łap u szczura, wywołanego karageniną lub pronazą, test adjuvans-arthritis (zapalenie stawów), test ziarniniaka spowodowanego u szczurów tamponem waty, test UV-rumień u świnek morskich.

Reprezentacyjnym związkiem o wzorze ogólnym 1 jest 3-benzeilo-1,4,5,6-czterowodoropirydyna, aktywna w dawkach doustnych nawet w ilościach 1–10 mg/kg/dzień w obniżeniu komórkowej (chronicznej) fazy stanu zapalnego, co wykazuje test adjuvans-arthritis lub test ziarniniaka. Przy stosowaniu dawek aż do 300 mg/kg/dzień przy czterokrotnym dziennym stosowaniu niedomagania żołądkowe u szczurów są nieznaczne.

W związku z tym związki otrzymywane sposobem według wynalazku mogą być stosowane jako środki przeciwpalne stawów i w stanach dermatologicznych.

Szczególnie aktywnymi w wyżej wymienionych testach są związki o wzorze ogólnym 1, w którym Ar oznacza niepodstawioną grupę fenylovą, tienylovą, pirydylovą, lub grupę fenylovą podstawioną najwyżej dwoma podstawnikami takimi, jak niższa grupa alkilowa, hydroksylowa, niższa grupa alkoksylowa, niższa grupa alkanoiloksylowa, chlorowiec, grupa trójfliuorometylowa, aminowa lub niższa grupa alkiloaminowa lub grupę tienylovą

albo pirydylovą podstawioną najwyżej dwoma grupami alkilowymi, w grupie alkilenowej C_nH_m atom węgla oddzielony jest od atomu azotu 2–4 atomami węgla, n oznacza 2–7, a symbol R oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową i nadto pochodne o niższych grupach alkanoilowych, niższych grupach alkoksykarbonylowych, o niższych grupach Ar-alkanoilowych, Ar-karbonylowych, karbamoilowych, N-Ar-karbamoilowych lub N-Ar-tiokarbamoilowych, pierwszo- lub drugorzędowych amin lub farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami związków aminowych lub pirydynowych.

Szczególnie wyróżniającymi się związkami są związki o wzorze ogólnym 1, w którym Ar oznacza grupę fenylovą, niższą grupę (alkolo)_m-fenylovą, (hydroksy)_m-fenylovą, niższą grupę (alkoksy)_m-fenylovą, niższą grupę (alkanoiloksy)_m-fenylovą, (chlorowco)_m-fenylovą, (trójfliuorometylo)_m-fenylovą, (amino)_m-fenylovą, niższą grupę (dwaalkiloamino)_m-fenylovą, niższą grupę alkilo- lub trójfliuorometylo-chlorowcofenylovą, tienylovą, niższą grupę alkilotienylovą, pirydylovą, lub niższą grupę alkilopirydylovą, m oznacza liczbę 1 lub 2, w grupie alkilenowej C_nH_m atom węgla oddzielony jest od atomu azotu 2–4 atomami węgla, n oznacza liczbę 2–7, a symbol R oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, pochodne o niższej grupie 1-alkanoilowej, niższej grupie 1-alkoksykarbonylowej, 1-fenylotiokarbamoilowej, oraz farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne związków aminowych lub pirydynowych.

Szczególnie wartościowymi związkami są związki o wzorze ogólnym 2, w którym R^o oznacza atom wodoru, grupę metylovą, etylovą, etylovą, hydroksylową, metoksylovą, acetoksylovą, fluor, chlor, brom, grupę trójfliuorometylovą, aminową lub dwumetyloaminową, R' oznacza atom wodoru, grupę acetylovą, propionylową, piwaloilową, metoksy-karbonylovą lub etoksy-karbonylovą, N-fenylkarbamoilową lub N-fenylotiokarbamoilową, m oznacza 1 lub 2, a n oznacza liczbę 2–4, lub terapeutycznie dopuszczalne sole addycyjne związków aminowych, lecz również i związki o wzorze ogólnym 2, w którym R^o oznacza atom wodoru, grupę metylovą, hydroksylową, metoksylovą, acetoksylovą, fluor, chlor, grupę trójfliuorometylovą, aminową lub dwumetyloaminową, R' oznacza atom wodoru, grupę acetylovą, propionylową, piwaloilową metoksy- lub etoksykarbonylovą, m oznacza liczbę 1, a n oznacza liczbę 2–4 lub farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami związków aminowych.

Należy szczególnie podkreślić związki o wzorze ogólnym 2, w którym R^o oznacza atom wodoru, fluoru lub chloru, zwłaszcza w położeniu meta lub para, R' oznacza atom wodoru, m oznacza liczbę 1, a n oznacza liczbę 3, i ich farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne.

Sposób wytwarzania nowych związków polega według wynalazku na tym, że w związku o wzorze ogólnym 3, w którym Z oznacza grupę iminometylovą, grupę Z na drodze hydrolizy przekształca się w grupę karbonylovą i otrzymany związek ewentualnie przeprowadza się w jego sól lub po-

chodną acylową i/lub otrzymaną sól ewentualnie przekształca się w wolny związek.

Związek wyjściowy o wzorze 3, w którym Z oznacza grupę iminometylenową przekształca się na drodze hydrolizy, np. na drodze łagodnej kwasowej lub zasadowej hydrolizy, w związek o ogólnym wzorze 1.

Otrzymane związki można znanymi sposobami przeprowadzić w inne związki o ogólnym wzorze 1. I tak otrzymane związki hydroksylowe, pierwszorzędowe lub drugorzędowe aminy z ich halogenkami lub bezwodnikami, np. z bromkiem, jodkiem lub p-toluenosulfonianem metylu, etylu, n- lub izopropylu, chlorkiem lub bromkiem acetylu, propionylu, etoksykarbonylu, karbamoilu, fenyloacetylu lub benzozolu z bezwodnikiem kwasu octowego lub propionowego.

Wyżej podane reakcje prowadzi się w znany sposób, w obecności lub nieobecności rozcieńczalników, zwłaszcza obojętnych, wobec reagentów i rozpuszczających te reagenty, katalizatorów, środków kondensujących lub innych wyżej wspomnianych środków i/lub w obojętnej atmosferze, przy oziębianiu, w temperaturze pokojowej lub podwyższonej, pod normalnym lub podwyższonym ciśnieniu. Środki kondensujące stosuje się zwłaszcza w reakcjach z reaktywnymi estrami lub pochodnymi kwasów, dla wyeliminowania tworzących się kwasów.

Środkami kondensującymi są związki zasadowe, np. węglany lub alkoholany metali alkalicznych lub metali ziem alkalicznych, organiczne zasady azotowe, zwłaszcza alifatyczne lub aromatyczne trzeciorzędowe aminy, jak trójalkiloamina, o niższych alkilach lub pirydyna, np. trójetyloamina, pirydyna lub kolidyna.

W zależności od warunków w jakich prowadzi się proces, produkt końcowy otrzymuje się w postaci wolnej lub w postaci jego soli addycyjnej z kwasem. Otrzymaną sól można przeprowadzić w znany sposób, np. za pomocą alkaliów lub jonitów w wolny związek. Z drugiej strony otrzymane wolne zasady można przeprowadzić za pomocą organicznych lub nieorganicznych kwasów w sole.

Do wytwarzania soli addycyjnych stosuje się zwłaszcza kwasy tworzące terapeutycznie dopuszczalne sole. Takimi kwasami nieorganicznymi są następujące kwasy np. chlorowcowodorowy, jak kwas chloro- lub bromowodorowy, kwas siarkowy, fosforowy, azotowy lub nadchlorowy. Jako kwasy organiczne stosuje się np. kwasy karboksylowe lub sulfonowe, takie jak kwas mrówkowy, octowy, propionowy, bursztynowy, glikolowy, mlekowy, jabłkowy, winowy, cytrynowy, askorbinowy, maleinowy, hydroksymaleinowy lub gronowy, fenylooctowy, benzesowy, p-aminobenoesowy, antranilowy, p-hydroksybenoesowy, salicylowy lub p-aminosalicylowy, embonowy, nikotynowy, metanosulfonowy, etanosulfonowy, hydroksyetanosulfonowy, etylenosulfonowy, chlorowcobenzenosulfonowy, toluenosulfonowy, naftalenosulfonowy, lub sulfamiloowy lub cykloheksylosulfaminowy, metionina, tryptofan, lizyna lub arginina.

Te lub inne sole nowych związków, np. pikryniany mogą służyć do oczyszczania otrzymanych

wolnych związków, które przeprowadza się w sól, oddziela od zanieczyszczeń i z powrotem uwalnia z soli związek.

Wskutek ściślejszej zależności nowych związków w postaci wolnej i w postaci soli addycyjnych dalej pod związkami wolnymi należy rozumieć również ich sole addycyjne z kwasami.

Wynalazek obejmuje również takie postacie wykonania sposobu, w których jako substrat stosuje się związek otrzymany w dowolnym etapie sposobu jako produkt pośredni i przeprowadza się brakujące etapy sposobu, w których substancje wyjściowe wytwarza się w warunkach reakcji lub w których składniki reakcji wprowadza się w postaci soli. I tak np. można stosować wyżej nazwane iminy w postaci soli metali alkalicznych.

W sposobie według wynalazku stosuje się zwłaszcza takie substancje wyjściowe, które prowadzą do wytworzenia szczególnie wartościowych związków. Związki wyjściowe są znane lub w przypadku gdy są nowe to można wytwarzać je znanymi sposobami, zilustrowanymi w przykładach. I tak np. stosowane w sposobie według wynalazku wyjściowe związki iminometylenowe można otrzymać na drodze kondensacji związków Ar-metal, np. związków litu z nityrami odpowiednich kwasów.

Związki wyjściowe i produkty końcowe stanowiące mieszaniny izomerów można rozdzielać w znany sposób, np. przez frakcjonowaną destylację, krystalizację i/lub chromatografię na poszczególne izomery. Produkty racemiczne rozdziela się na optyczne antypody, np. przez rozdzielanie ich diastereoizomerycznych pochodnych, np. przez frakcjonowaną krystalizację d- lub l-winianów, maleinianów, migdalanów lub kamforosulfonianów lub pochodnych 1-acylowych.

Odpowiednie do celów farmakologicznych związki stosuje się w postaci preparatów, zawierających substancję czynną w mieszaninie z nieorganicznymi lub organicznymi, stałymi lub ciekłymi, farmaceutycznie dopuszczalnymi nośnikami, odpowiednimi do stosowania dojelitowo, pozajelitowo lub zewnątrznie. Szczególnie stosuje się tabletki lub kapsułki żelatynowe, zawierające substancję czynną z rozcieńczalnikami, np. z laktozą, ekstrozą, sacharozą, mannitolem, sorbitolem, celulozą i/lub glicyną i środkami nadającymi poślizg, np. krzemionką, talkiem, kwasem stearynowym lub jego solami, jak stearynian magnezu lub wapnia i/lub z glikolem polietylenowym. Tabletki zawierają ponadto środki wiążące, np. krzemian magnezu, skrobię, np. kukurydzianą, pszenną, ryżową lub skrobię z korzenia strzałki żelatynę, tragakanek i/lub poliwinylpirolidon i ewentualnie środki kruszące, np. alginian sodowy, enzymy środków wiążących i/lub mieszaniny musujące lub środki adsorpcyjne, barwniki, substancje smakowe i słodzące.

Preparaty iniekcyjne stanowią zwłaszcza izotoniczne roztwory lub zawiesiny. Czopki lub maści, stanowią zawiesiny tłuszczowe i emulsje. Preparaty farmakologicznie mogą być sterylizowane i/lub zawierają środki pomocnicze, np. środki konserwujące, stabilizujące, zwilżające i/lub emulgatory, środki ułatwiające rozpuszczalność, sole do regulowania ciśnienia osmotycznego i/lub środki buforujące.

Farmaceutyczne preparaty mogą zawierać inne wartościowe farmakologicznie substancje. Preparaty wytwarza się w znany sposób, za pomocą konwencjonalnych mieszaników, granulatorów i drążekarek. Preparaty zawierają od około 0,1% do około 75%, zwłaszcza od około 1% do około 50% substancji czynnej.

Podane poniżej przykłady objaśniają bliżej sposób według wynalazku. Temperaturę w przykładach podano w stopniach Celsjusza.

Przykład I. Roztwór 10,8 g nityrylu kwasu 1,4,5,6-czterowodoronikotynowego [wytworzonego według Chem. Pharm. Bull. 17, 98 (1969)] w 100 ml czterowodorofuranu dodaje się w atmosferze azotu mieszając w temperaturze -78°C do mieszaniny 100 ml 2,2 n fenylolitu w układzie benzen-eter etylowy (7:3) i 50 ml eteru etylowego. Mieszaninę (która zawiera sól litową odpowiadającej iminy) miesza się w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej, po czym chłodzi lodem, doprowadza odczyn do wartości $\text{pH} = 1$ za pomocą 10% kwasu solnego i miesza w ciągu nocy w temperaturze pokojowej. Mieszaninę reakcyjną rozciefcza się następnie wodą i ekstrahuje octanem etylowym. Ekstrakt suszy się, odparowuje, a pozostałość przekształtuje się z octanu etylowego. Otrzymuje się 3-benzoilo-1,4,5,6-czterowodoropirydynę o temperaturze topnienia $140-143^{\circ}\text{C}$.

Przykład II. Niżej podane związki wytwarza się sposobem opisanym w przykładzie, wychodząc z równoważnikowych ilości odpowiednich produktów wyjściowych: 3-(2,3-dwumetylobenzoilo)-1,4,5,6-czterowodoropirydynę, o temperaturze topnienia $176,5-178,5^{\circ}$, po przekształtowaniu z acetonu: 3-(3,4-dwumetylobenzoilo)-1,4,5,6-czterowodoropirydynę, o temperaturze topnienia (z acetonu); 3-(3-etylobenzoilo)-1,4,5,6-czterowodoropirydynę, o temperaturze topnienia $108-110^{\circ}$ (z acetonu); 3-(2-hydroksybenzoilo)-1,4,5,6-czterowodoropirydynę, o temperaturze topnienia $150-152^{\circ}$ (z eteru dwuetylowego); 3-(2-metoksybenzoilo)-1,4,5,6-czterowodoropirydynę, o temperaturze topnienia $175-178^{\circ}$ (z acetonu); 3-3,4-dwumetoksybenzoilo)-1,4,5,6-czterowodoropirydynę, o temperaturze topnienia $156-158^{\circ}$ (z acetonu); 3-(3-fluorobenzoilo)-1,4,5,6-czterowodoropirydynę, o temperaturze topnienia $129-131^{\circ}$ (z acetonu); 3-(4-fluorobenzoilo)-1,4,5,6-czterowodoropirydynę, o temperaturze topnienia $156-158^{\circ}$ (z acetonu); 3-(3-chlorobenzoilo)-1,4,5,6-czterowodoropirydynę, o temperaturze topnienia $129,5-131,5^{\circ}$ (z acetonu); 3-(2,6-dwuchlorobenzoilo)-1,4,5,6-czterowodoropirydynę, o temperaturze topnienia $232-234^{\circ}$ (z acetonu); 3-(4-trójjfluorometylobenzoilo)-1,4,5,6-czterowodoropirydynę, o temperaturze topnienia $184-186^{\circ}$ (z acetonu); 3-(3,5-dwu-trójjfluorometylobenzoilo)-1,4,5,6-czterowodoropirydynę, o temperaturze topnienia $150-152^{\circ}$ (z eteru etylowego); 3-(4-dwumetyloaminobenzoilo)-1,4,5,6-czterowodoropirydynę, o temperaturze topnienia $201-203^{\circ}$ (z acetonu); 3-(3-chloro-4-metylobenzoilo)-1,4,5,6-czterowodoropirydynę, o temperaturze topnienia $157-159^{\circ}$ (z acetonu); 3-(2-chloro-5-trójjfluorometylobenzoilo)-1,4,5,6-czterowodoropirydynę o temperaturze topnienia $172-174^{\circ}$ (z acetonu); 1-fenylkarbamoiło-3-benzoilo-1,4,5,6-czterowodoropirydynę o temperaturze topnienia

$164-166^{\circ}$ (z octanu etylowego); 1-fenyltiokarbamoilo-3-benzoilo-1,4,5,6-czterowodoropirydynę o temperaturze topnienia $163,5-165,5^{\circ}$ (z acetonu); 3-benzoilo-1,4,5,6-czterowodoropirydynę o temperaturze topnienia $140-142,5^{\circ}$ (z acetonu); 3-(4-chlorobenzoilo)-1,4,5,6-czterowodoropirydynę o temperaturze topnienia $172-174^{\circ}$ (z acetonu); 3-(4-metylobenzoilo)-1,4,5,6-czterowodoropirydynę o temperaturze topnienia $138-141^{\circ}$ (z acetonu); 3-(2-metylobenzoilo)-1,4,5,6-czterowodoropirydynę o temperaturze topnienia $155-157^{\circ}$; 3-(3-metylobenzoilo)-1,4,5,6-czterowodoropirydynę o temperaturze topnienia $141-143^{\circ}$; 3-(2,5-dwumetylobenzoilo)-1,4,5,6-czterowodoropirydynę o temperaturze topnienia $192-194^{\circ}$; 3-(3-trójjfluorometylo-benzoilo)-1,4,5,6-czterowodoropirydynę o temperaturze topnienia $130-132^{\circ}$; 3-(4-metoksybenzoilo)-1,4,5,6-czterowodoropirydynę o temperaturze topnienia $135-137^{\circ}$; 3-(2-chlorobenzoilo)-1,4,5,6-czterowodoropirydynę o temperaturze topnienia $186-188^{\circ}$; 3-(4-bromobenzoilo)-1,4,5,6-czterowodoropirydynę o temperaturze topnienia $181-185^{\circ}$; (z octanu etylowego a także z acetonu); 3-nikotynoilo-1,4,5,6-czterowodoropirydynę o temperaturze topnienia $141-143^{\circ}$ (z acetonu); 2-metylo-3-benzoilo-1,4,5,6-czterowodoropirydynę o temperaturze topnienia $135-138^{\circ}$ (z acetonu); 2-metylo-3-benzoilo-4,5-dwuwodoropiról i 2-metylo-3-benzoilo-4,5,6,7-czterowodoropirazepinę, które wykazują w widmie masowym prawidłowy jon cząsteczkowy; oraz 3-benzoilo-5-metylo-1,4,5,6-czterowodoropirydynę o temperaturze topnienia $128-129^{\circ}$ (z octanu etylowego).

Przykład III. Mieszaninę 9,4 g 3-benzoilo-1,4,5,6-czterowodoropirydyny, 6,2 g bezwodnika kwasu octowego i 20 ml pirydyny miesza się 3 dni w temperaturze pokojowej. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozpuszcza się w benzenie, ponownie odparowuje i pozostałość rozciera z 25 ml eteru. Mieszaninę sączy się i przekształtuje z eteru etylowego. Otrzymuje się 1-acetylo-3-benzoilo-1,4,5,6-czterowodoropirydynę, topniejącą w temperaturze $88-89,5^{\circ}$.

Przykład IV. Mieszaninę 9,4 g 3-benzoilo-1,4,5,6-czterowodoropirydyny 50 ml benzenu i 6,07 g trójjetyloaminy zadaje się kroplami roztworem 5,4 g estru etylowego kwasu chloromrówkowego w 50 ml benzenu podczas mieszania w temperaturze $10-15^{\circ}$. Mieszaninę reakcyjną miesza się przez noc w temperaturze pokojowej, zadaje 1 g trójjetyloaminy i 1 g estru etylowego kwasu chloromrówkowego i przez noc ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Mieszaninę odziebia się, zadaje 50 ml wody i ekstrahuje 100 ml octanu etylu. Ekstrakt przemywa się 50 ml normalnego kwasu chlorowodorowego, suszy, sączy i odparowuje. Pozostałość destyluje się i zbiera frakcję wrzącą w temperaturze $151-150^{\circ}/0,1$ mm Hg. Otrzymuje się 1-etoksykarbonylo-3-benzoilo-1,4,5,6-czterowodoropirydynę.

Przykład V. 1 g 3-benzoilo-1,4,5,6-czterowodoropirydyny rozpuszcza się w minimalnej ilości mieszaniny eteru etylowego i octanu etylu i roztwór zakwasza nasyconym eterowym roztworem chlorowodoru. Otrzymany osad odsącza się i suszy. Otrzymuje się chlorowodorek 3-benzoilo-1,4,5,6-

czterowodoropirydyny, topniejący w temperaturze 165—167° (rozkład).

Przykład VI. Roztwór 20 mg 3-nikotynoilo-1,4,5,6-czterowodoropirydyny w 0,5 ml bezwodnego etanolu zadaje się 2 ml nasyconego eterowego roztworu chlorowodoru. Po roztarciu o wewnętrzne ścianki naczynia utworzony osad odsąca się i suszy. Otrzymuje się dwuchlorowodorek 3-nikotynoilo-1,4,5,6-czterowodoropirydyny, topniejący w temperaturze 205—207° (z rozkładem).

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych podstawionych w położeniu-3 niższych alkenylenoamin o ogólnym wzorze 1, w którym Ar oznacza monocykliczny rodnik aromatyczny ewentualnie podstawiony niższą grupą alkilową, grupą hydroksylową, niższą grupą alkoksylową, niższą grupą alkanoiloksylową, chlorowcem, grupą trójkfluorometylową, grupą aminową lub niższą grupą dwualkiloaminową, lub monocykliczny rodnik heterocykliczny o charakterze aromatycznym ewentualnie podstawiony niższą grupą alkilową, grupa alkilenowa C_nH_{2n} łączy atom węgla z atomem azotu poprzez 2—4 atomy węgla,

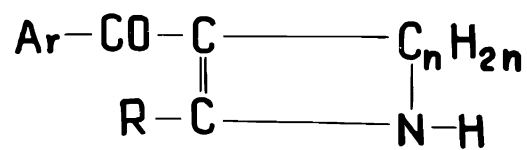
n oznacza liczbę 2—7, a R oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, oraz ich soli i acylowych pochodnych, **znamienny tym**, że w związku o ogólnym wzorze 3, w którym Z oznacza grupę iminometylenową, grupę Z na drodze hydrolizy przekształca się w grupę karbonylową i otrzymany związek ewentualnie przeprowadza się w jego sól lub w pochodną acylową, i/lub otrzymaną sól ewentualnie przekształca się w wolny związek.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że otrzymany związek hydroksylowy, lub otrzymaną pierwszo- lub drugorzędową aminę poddaje się reakcji z reaktywną funkcyjną pochodną odpowiedniego alkoholu lub kwasu.

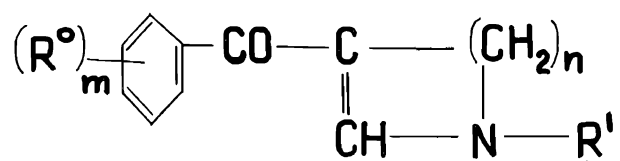
3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że jako reaktywne funkcyjne pochodne alkoholu stosuje się niższe halogenki, siarczany lub sulfoniary alkilu.

4. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że jako reaktywne, funkcyjne pochodne kwasu stosuje się halogenki lub bezwodniki kwasowe.

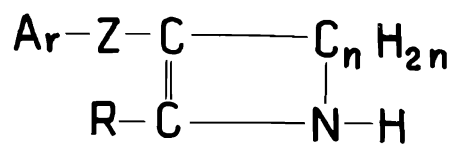
5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że otrzymany związek zawierający pierwszorzędowe lub drugorzędowe grupy aminowe acyluje się do pochodnej N-Ar-karbamoilowej lub N-Ar-tiokarbamoilowej.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3