

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

89915

Patent dodatkowy
do patentu —————

Zgłoszono: 07.08.74 (P. 173306)

Pierwszeństwo: 26.09.73
Stany Zjednoczone Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 01.08.75

Opis patentowy opublikowano: 31.05.1977

MKP

C07c 143/86

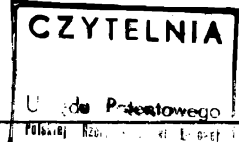
C07d 87/46

C07d 29/34

Int. Cl².

C07C 143/86

C02D 295/08



Twórca wynalazku:

Uprawniony z patentu: Pfizer Inc., Nowy Jork (Stany Zjednoczone Ameryki)

Sposób wytwarzania pochodnych kwasu 2-chloro-5-sulfamylbenzoesowego

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych kwasu 2-chloro-5-sulfamylbenzoesowego, stanowiących użyteczne środki obniżające poziom lipidów we krwi.

Sposób wytwarzania tych związków został opisany w belgijskim opisie patentowym nr 772 381. Polegała ona na chlorosulfonowaniu odpowiedniego kwasu 2-chlorobenzoesowego i następnym traktowaniu powstałego kwasu 2-chloro-5-chlorosulfonylobenzoesowego odpowiednią aminą z wytworzeniem odpowiedniego kwasu 2-chloro-5-sulfamylbenzoesowego.

Obecnie stwierdzono, że dwuazowanie kwasu 2-amino-5-sulfamylbenzoesowego i następne traktowanie powstałej soli dwuazoniowej chlorkiem metalu powoduje tworzenie się obniżającego poziomu lipidów we krwi kwasu 2-chloro-5-sulfamylbenzoesowego.

Sposób według wynalazku jest szczególnie nieoczekiwany, ponieważ według publikacji Fieser and Fieser „Reagents for Organic Synthesis”, John Wiley & Sons, Inc., New York. 1967, tom I, str. 360, dwuazowanie kwasu 2-aminobenzoesowego jest uznane jako idealny sposób wytwarzania benzenu.

Sposób według wynalazku w porównaniu ze sposobem podanym w powyższym belgijskim opisie patentowym ma tę zaletę, że gdy poddaje się reakcji kwas 2-chloro-5-chlorosulfonylobenzoesowy, należy zachować wielkie środki ostrożności, aby nie nastąpiło przemieszczenie chloru podstawionego w pozycji 2, spowodowane działaniem aminy.

Obecnie odkryto, że związki o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru lub grupę alkilową zawierającą 1–4 atomów węgla; R_2 oznacza grupę alkilową zawierającą 1–4 atomów węgla lub grupę fenyloalkilową o ogólnym wzorze 2, w którym n oznacza liczbę całkowitą 0–3 a R_3 i R_4 oznaczają każdy z osobna atom wodoru, grupę metylową, atom chloru lub bromu; przy czym R_1 i R_2 mogą razem z atomem azotu do którego są przyłączone, tworzyć pierścień heterocykliczny morfolinowy, sześciometylenoiminowy, pieperidynowy lub jedno – bądź dwumetylopiperidynowy, wytwarza się na drodze reakcji soli dwuazoniowej o ogólnym wzorze 3 z chlorkiem metalu takim jak chlorek miedziowy, chlorek miedziawy, chlorek żelazowy, chlorek żelazawy, chlorek cynkowy, chlorek kobaltowy, chlorek glinowy, chlorek rtęciowy, chlorek niklowy, chlorek cynowy, chlorek chromowy lub chlorek antymonowy w rozpuszczalniku obojętnym dla przebiegu reakcji, w temperaturze 60–100°C.

Korzystnie w sposobie według wynalazku stosuje się jako chlorek metalu chlorek miedziowy a jako rozpuszczalnik wodę przy czym reakcję prowadzi się w temperaturze 70–80°C. Sposób według wynalazku obejmuje także reakcję odpowiednich estrów kwasu 2-chlorodwuazo-5-sulfamylbenzoesowego z chlorkiem metalu.

Reakcja ta jest przedstawiona schematem podanym na rysunku, w którym R_1 , R_2 i chlorki metali mają poprzednio podane znaczenia.

W opisaną poprzednio reakcji dwuazoniowej soli chlorkowej z chlorkiem metalu stosunek reagentów jest w przybliżeniu równomolowy. W praktyce stosuje się niewielki 10–20% nadmiar chlorku metalu, co nie wpływa w znaczący sposób na jakość powstającego produktu.

Pożądane jest prowadzenie reakcji w rozpuszczalniku nie wpływającym na jej przebieg. Przez taki rozpuszczalnik lub mieszaninę rozpuszczalników rozumie się także rozpuszczalniki, które w warunkach prowadzenia reakcji nie wchodzi w dostroczalną reakcję ani z substancjami wyjściowymi ani z produktami. Korzystnym rozpuszczalnikiem jest woda. Ze względu na ograniczoną rozpuszczalność w wodzie niektórych soli dwuazoniowych, ze względu na ich charakter liofilowy, celowe jest dodawanie, do wody mieszającego się z wodą obojętnego rozpuszczalnika. Jako rozpuszczalnik taki, który może stanowić do 25% objętościowych całości rozpuszczalnika, stosuje się czterowodorofuran, dwumetoksyetan, dioksan, dwumetyloformamid, aceton, sulfotlenek dwumetylu itp.

Czas prowadzenia reakcji nie jest parametrem krytycznym i jest całkowicie zależny od stężenia, temperatury w której prowadzi się reakcję i od reaktywności substancji wyjściowych. Na ogół, gdy stosuje się temperaturę 70–80°C, czas reakcji wynosi 5–20 minut.

Jak wskazano poprzednio, ogrzewanie mieszaniny reakcyjnej w celu ułatwienia przebiegu reakcji stanowi praktyczną konieczność, gdyż stosowanie niższej temperatury prowadzi do zmniejszenia wydajności produktu. Zbyt silne ogrzewanie prowadzi do powstawania niepożądanych produktów ubocznych i tym samym obniża jakość wytwarzanego produktu. Reakcję prowadzi się w temperaturze 60–100°C, korzystnie w temperaturze 70–80°C.

Po zakończeniu reakcji mieszaninę reakcyjną oziębia się i odsacza wytrącony produkt. Gdy dla ułatwienia rozpuszczenia reagentów dodaje się mieszający się z wodą rozpuszczalnik organiczny, korzystnie usuwa się go pod zmniejszonym ciśnieniem przed oziębieniem mieszaniny reakcyjnej.

Produkt oczyszcza się sposobami znanymi na przykład przez rekrytalizację z odpowiedniego rozpuszczalnika, ponowne wytrącenie z wodnego zasadowego roztworu lub na drodze chromatografii na kolumnie z odpowiednim wypełnieniem.

Wyjściowa dwuazoniowa sól chlorkowa jest czułym reagentem, którego nie wyodrębnia się, lecz przygotowuje in situ przy użyciu odpowiedniego kwasu 2-amino-5-sulfamylbenzoesowego, azotynu sodu i nadmiaru kwasu solnego. Zastosowany sposób wytwarzania wyjściowej chlorkowej soli dwuazoniowej został wielokrotnie opisany w literaturze chemicznej w odniesieniu do przeprowadzania amin aromatycznych w chlorkowe sole dwuazoniowe. Oprócz chlorkowej soli dwuazoniowej w sposobie według wynalazku stosuje się z porównywalnymi wynikami także inne sole, takie jak sól siarczanowa. Przegląd wspomnianych sposobów wytwarzania soli dwuazoniowych podano w książce Wagner and Zook, „Synthetic Organic Chemistry”, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1953, rozdział 30 stron 772.

Kwasy 2-amino-5-sulfamylbenzoesowe sporządza się z kolei przez działanie chlorkami sulfonylu na odpowiednią aminę. Chlorki sulfonylu sporządza się przez chlorosulfonowanie kwasu antranilowego, bezwodnika kwasu o-karboksyfenylokarbaminowego lub niższych alkiloestrów kwasu antranilowego.

Aminy, stosowane do wytwarzania produktów pośrednich są albo znane w literaturze chemicznej, albo wytwarza się je dobrze znanymi sposobami.

Jak wspomniano poprzednio, związki wytwarzane sposobem według wynalazku są użyteczne jako środki obniżające poziom lipidów i poziom cholesterolu we krwi. Wspomniany belgijski opis patentowy podaje, jak stosuje się te związki.

W sposobie według wynalazku szczególnie interesujące są syntezy kwasów 2-chloro-5-sulfamylbenzoesowych, w których R_1 i R_2 razem z atomem azotu, do którego są przyłączone, tworzą pierścień cis-3,5-dwumetylopiperydynowy lub w których R_1 stanowi grupa etylowa a R_2 grupa β -p-chlorofeniloetylowa.

P r z y k ł a d I. Kwas 2-chloro-5-(cis-3,5-dwumetylopiperydynosulfonyl)benzoesowy:

Do zawiesiny 1,55 g (5 milimoli) kwasu 2-amino-5-(cis-3,5-dwumetylopiperydynosulfonyl)benzoesowego i 25 g lodu w 25 ml 12 n kwasu solnego podczas mieszania wkrapla się w ciągu 3 minut 380 mg (5,5 milimoli) azotynu sodowego rozpuszczonego w 30 ml wody, utrzymując temperaturę 0–5°C. Po dalszym mieszanii w ciągu 20 minut mieszaninę sączy się i przesącz wkrapla do 740 mg (5,5 milimoli) chlorku miedziowego w 15 ml

12 N kwasu solnego. Mieszaninę miesza się w temperaturze pokojowej a następnie ogrzewa w ciągu 7–10 minut w temperaturze 65–75°C. Do mieszaniny reakcyjnej dodaje się mieszaninę lodu z wodą (50 ml) a wydzielony osad odsącza się i suszy, otrzymując 750 mg produktu o temperaturze topnienia 227–228°C. Próbką analityczną przekrystalizowaną z izopropanolu, a następnie z mieszaniny aceton-heksan ma temperaturę topnienia 244–246°C.

Analiza elementarna: Dla $C_{14}H_{18}O_4CLNS$

obliczono	C-50,67	H-5,47	N-4,22
znaleziono	C-50,91	H-5,47	N-4,35

Przykład II. Stosując odpowiedni kwas 2-amino-5-sulfamoiobenzoesowy i postępując jak w przykładzie I, wytwarza się następujące związki:

kwas 2-chloro-5-/morfolinosulfonylobenzoesowy;
 kwas 2-chloro-5-/piperydynosulfonylo/benzoesowy;
 kwas 2-chloro-5-/dwumetyloaminosulfonylo/benzoesowy;
 kwas 2-chloro-5-/N-etylo-N-n-propyloaminosulfonylo/benzoesowy,
 kwas 2-chloro-5-/4,4-dwumetylopiperydynosulfonylo/benzoesowy;
 kwas 2-chloro-5-/n-butyloaminosulfonylo/benzoesowy;
 kwas 2-chloro-5-/3,4-dwumetylopiperydynosulfonylo/benzoesowy;
 kwas 2-chloro-5-/dwu-n-butyloaminosulfonylo/benzoesowy;
 kwas 2-chloro-5-/sześciometylenoiminosulfonylo/benzoesowy.

Przykład III. Kwas 2-chloro-5-[β-(p-chloro-fenilo-etylo)aminosulfonylo]benzoesowy.

Mieszaninę 1,8 g (5 milimoli) kwasu 2-amino-5-[β-(p-chlorofeniloetylo)aminosulfonylo]benzoesowego i 25 g lodu w 25 ml 12 n kwasu solnego miesza się w ciągu 10 minut a następnie w temperaturze 0–5°C dodaje się do tej mieszaniny w ciągu 2 minut 380 mg (5,5 milimoli) azotynu sodu w 3 ml wody. Kontynuuje się mieszanie w ciągu 20 minut w temperaturze 3–5°C, po czym dodaje się 740 mg chlorku miedziowego w 15 ml 12 n kwasu solnego. Powstałą mieszaninę reakcyjną miesza się w ciągu 30 minut w temperaturze pokojowej a potem ogrzewa w ciągu 15 minut w temperaturze 80°C. Mieszaninę oziębia się, odsącza i suszy surowy produkt w ilości 1,2 g. Oczyszczony produkt, na drodze chromatografii kolumnowej na silikażelu przy użyciu jako środka eluującego mieszaniny benzen 5% kwas octowy, ma temperaturę topnienia 168–170°C.

Przykład IV. Postępując analogicznie jak w przykładzie III stosując jako substancję wyjściową odpowiedni kwas 2-amino-5-sulfamoiobenzoesowy, otrzymuje się następujące związki o ogólnym wzorze 4.

Wzór 4

R ₁	R ₃	R ₄	n
H	3-Cl	4-Br	0
CH ₃	3-CH ₃	4-Br	0
CH ₃	H	4-Cl	0
n-C ₃ H ₇	H	4-CH ₃	0
n-C ₃ H ₇	2-Cl	4-Cl	0
n-C ₄ H ₉	3-Cl	4-Cl	0
H	H	H	1
CH ₃	2-CH ₃	4-CH ₃	1
C ₂ H ₅	3-CH ₃	4-Cl	1
C ₂ H ₅	H	H	1
i-C ₃ H ₇	H	4-Cl	1
H	H	4-Br	2
H	H	4-CH ₃	2
C ₂ H ₅	H	4-Cl	2
n-C ₃ H ₇	3-Cl	4-Cl	2
H	H	H	3
CH ₃	H	3-Cl	3
CH ₃	2-CH ₃	4-Cl	3
i-C ₄ H ₉	3-Br	4-Cl	3
t-C ₄ H ₉	H	H	3

Przykład V. Postępując jak w przykładzie I i stosując jako substancję wyjściową odpowiedni kwas 2-amino-5-sulfamoiobenzoesowy oraz jako katalizator wskazany chlorek metalu, otrzymuje się następujące kwasy 2-chloro-5-sulfamoiobenzoesowe:

kwas 2-chloro-5-/cis-3,5-dwumetylopiperydynosulfonylo/benzoesowy FeCl₃;
 kwas 2-chloro-5-/piperydynosulfonylo/benzoesowy CuCl;

kwasy 2-chloro-5-/3,3-dwumetylopiperydynosulfonylo/benzoesowy (SnCl_4);
kwasy 2-chloro-5-/dwo-n-propyloaminosulfonylo/benzoesowy (FeCl_3);
kwasy 2-chloro-5-/sześciometylenoiminosulfonylo/benzoesowy (AlCl_3);
kwasy 2-chloro-5-/morfolinosulfonylo/benzoesowy (ZnCl_2);
kwasy 2-chloro-5-/3,4-dwumetylopiperydynosulfonylo/benzoesowy (CuCl);
kwasy 2-chloro-5-/N-etylo-N-n-propyloaminosulfonylobenzoesowy (MgCl_2);
kwasy 2-chloro-5-/dwumetyloaminosulfonylo/benzoesowy (FeCl_2);
kwasy 2-chloro-5-/4-metylopiperydynosulfonylo/benzoesowy (ZnCl_2);
kwasy 2-chloro-5-/izopropyloaminosulfonylo/benzoesowy (NiCl_2);
kwasy 2-chloro-5-/N-metylo-N-feniloaminosulfonylo/benzoesowy (CrCl_3);
kwasy 2-chloro-5-/β-feniloetyloaminosulfonylo/benzoesowy (NiCl_2);
kwasy 2-chloro-5-N-etylo-N-[β/p-chlorofeniloetylo/aminosulfonylo] benzoesowy (CuCl);
kwasy 2-chloro-5-N-etylo-N-[β/p-chlorofeniloetylo/]aminosulfonylo benzoesowy (AlCl_3);
kwasy 2-chloro-5-/fenylopropyloaminosulfonylo/benzoesowy (CoCl_2);
kwasy 2-chloro-5-[N-etylo-N-/3-metylo-4-chlorobenzyl/aminosulfonylo benzoesowy] (MgCl_2);
kwasy 2-chloro-5-/N-etylo-N-benzylaminosulfonylo/benzoesowy (SbCl_3)
i kwasy 2-chloro-5-/cis-3,5-dwumetylopiperydynosulfonylo/benzoesowy (SnCl_4).

Przykład VI. Kwasy 1-amino-5-sulfamoylobenzoesowe.

I. Kwasy 2-amino-5-/cis-3,5-dwumetylopiperydynosulfonylo/benzoesowy.

a. Kwasy 2-amino-5-chlorosulfonylobenzoesowy.

Do 15 ml (0,22 mola) kwasu chlorosulfonowego dodaje się w małych porcjach w ciągu 5 minut kwas antranilowy (5,5 g., 0,04 mola) i powstałą mieszaninę ogrzewa się w ciągu 1 godz. w temperaturze 80°C . Mieszaninę chłodzi się wylewając na 100 ml lodu i dekantuje się warstwą wodną z nad żółtej żywicy, którą używa się niezwłocznie bez dalszego oczyszczania.

b. Kwasy 2-amino-5-/cis-3,5-dwumetylopiperydynosulfonylo/benzoesowy. Do 50 ml acetonu dodaje się 3,0 g (0,02 mola) chlorowodoru cis-3,5-dwumetylopiperydyny i 70 ml 1 N wodnego roztworu wodorotlenku sodu, po czym powstałą mieszaninę dodaje się do poprzednio wytworzonego produktu (I-a) i całość miesza się w ciągu 30 minut w temperaturze pokojowej. Aceton usuwa się pod zmniejszonym ciśnieniem a pozostały roztwór zakwasza się 12 N kwasem solnym. Z nad wytrąconej substancji (2,1 g) dekantuje się znajdujący się nad nią płyn a następnie rozpuszcza pozostałą stałą substancję w 3 ml kwasu octowego, do którego dodaje się 20 ml benzenu. Otrzymany roztwór poddaje się chromatografii kolumnowej na 50 g silikażelu i eluuje mieszaniną benzen 5% kwas octowy. Produkt, wydzielony przez odparowanie połączonych eluatów, rozciera się na proszek w heksanie, uzyskując 380 mg produktu o temperaturze topnienia $240,5-242^\circ\text{C}$.

II. Kwasy 2-amino-5-[β/p-chlorofenilo/aminosulfonylo]benzoesowy. Do 15 ml kwasu chlorosulfonowego (0,22 mola) podaje się porcjami w ciągu 5 minut 6,5 g (0,04 mola) bezwodnika kwasu o-karboksyfenylokarbaminowego, ogrzewając następnie powstałą mieszaninę reakcyjną w temperaturze $80-90^\circ\text{C}$. Mieszaninę chłodzi się, wylewając na 100 ml lodu a powstały osad odsącza się i suszy pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 8,0 g produktu o temperaturze topnienia $190-193^\circ\text{C}$. Niewielka próbka bezwodnika kwasu 6-chlorosulfonylo-2-karboksyfenylokarbaminowego przekrystalizowana z mieszaniny aceton-heksan ma temperaturę topnienia $197-199^\circ\text{C}$.

Do zawiesiny 2,5 g (0,016 mola) β/p-chlorofenilo/etyloaminy i 80 ml 1 N roztworu wodnego wodorotlenku sodu (0,08 mola) w 30 ml acetonu dodaje się 3,4 g (0,013 mola) bezwodnika kwasu 6-chlorosulfonylo-2-karboksyfenylokarbaminowego i miesza powstałą mieszaninę reakcyjną w ciągu 30 minut w temperaturze pokojowej. Otrzymany roztwór zakwasza się 12 N kwasem solnym, rozcieńcza 100 ml wody i sączy. Odsączone ciało stałe, w ilości 1,3 g o temperaturze topnienia $198-201^\circ\text{C}$ oczyszcza się dalej przez przekrystalizowanie z mieszaniny aceton-woda, otrzymując produkt o temperaturze topnienia $202-205^\circ\text{C}$.

III. Postępując jak wskazano w przykładzie I i stosując wskazany sposób postępowania, wytwarzają się następujące kwasy 2-amino-5-sulfamoylobenzoesowe o ogólnym wzorze 3, stanowiące w sposobie według wynalazku produkty pośrednie.

Wzór 3

R ₁	R ₂	Sposób prowadzenia reakcji według przykładu
	-(CH ₂) ₅ -	I
	(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -	I
CH ₃	CH ₃ -	I
C ₂ H ₅	n-C ₃ H ₇	II
	-(CH ₂) ₂ C(CH ₃) ₂ (CH ₂) ₂ -	II
H	n-C ₄ H ₉	I
	-CH ₂ /2[CH(CH ₃) ₂]CH ₂ -	II
n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉ -	I
	-(CH ₂) ₆ -	I
	-(CH ₂) ₆ -	II
H-	3-Cl-4-BrC ₆ H ₃ -	I
CH ₃ -	3-CH ₃ -4-BrC ₆ H ₃ -	I
CH ₃ -	4-ClC ₆ H ₄ -	II
n-C ₃ H ₇	4-CH ₃ C ₆ H ₄ -	I
n-C ₃ H ₇	2,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ -	I
n-C ₃ H ₉	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ -	II
H-	C ₆ H ₅ CH ₂ -	II
CH ₃ -	2,4-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃ CH ₂ -	I
C ₂ H ₅ -	3-CH ₃ -4-ClC ₆ H ₃ CH ₂ -	I
C ₂ H ₅ -	C ₆ H ₅ CH ₂ -	II
i-C ₃ H ₇	4-ClC ₆ H ₄ CH ₂ -	II
H-	4-BrC ₆ H ₄ (CH ₂) ₂ -	I
H-	4-CH ₃ C ₆ H ₄ (CH ₂) ₂ -	I
C ₂ H ₅ -	4-ClC ₆ H ₄ (CH ₂) ₂ -	II
n-C ₃ H ₇ -	3,4-Cl ₂ C ₆ H ₃ (CH ₂) ₂ -	II
H-	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₃ -	I
CH ₃ -	3-ClC ₆ H ₄ (CH ₂) ₃ -	I
CH ₃ -	2-CH ₃ -4-ClC ₆ H ₃ (CH ₂) ₃ -	II
i-C ₄ H ₉ -	3-Br-4-ClC ₆ H ₃ (CH ₂) ₃ -	I
t-C ₄ H ₉ -	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₃ -	II
	-CH ₂ /3C(CH ₃) ₂ CH ₂ -	I
n-C ₃ H ₇ -	n-C ₃ H ₇ -	I
	-(CH ₂) ₂ CH(CH ₃)(CH ₂) ₂ -	II
H-	i-C ₃ H ₇ -	I
C ₂ H ₅ -	C ₆ H ₅ -	II
H-	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂ -	I

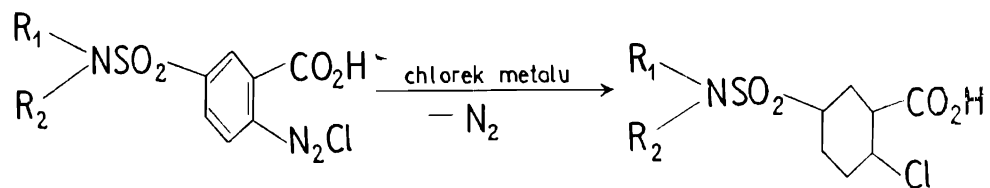
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania pochodnych kwasu 2-chloro-5-sulfamylbenzoesowego o ogólnym wzorze 1, w którym R₁ oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1–4 atomach węgla, R₂ oznacza grupę alkilową o 1–4 atomach węgla lub grupę fenyloalkilenową o ogólnym wzorze 2, w którym n oznacza liczbę całkowitą 0–3 a R₃ i R₄ niezależnie od siebie oznaczają atom wodoru, grupę metylową, atom chloru lub bromu, przy czym R₁ i R₂ mogą razem z atomem azotu, do którego są przyłączone, tworzyć pierścień heterocykliczny morfolinowy, sześciometylenoiminowy, piperidynowy lub jedno- i dwumetylopiperidynowy, z n a m i e n n y t y m, że sól dwuazoniową o ogólnym wzorze 3 poddaje się reakcji w obojętnym rozpuszczalniku z chlorkiem metalu takim jak chlorek miedziawy, chlorek miedziowy, chlorek żelazawy, chlorek żelazowy, chlorek cynkowy, chlorek kobaltowy, chlorek glinowy, chlorek rtęciowy, chlorek niklawy, chlorek cynowy, chlorek chromowy lub chlorek antymonowy.

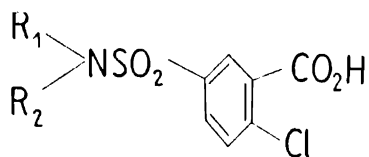
2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że jako chlorek metalu stosuje się chlorek miedziowy, jako obojętny rozpuszczalnik stosuje się wodę a reakcję prowadzi się w temperaturze 70–80°C.

3. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że stosuje się związek dwuazoniowy o ogólnym wzorze 3, w którym R₁ oznacza grupę etylową a R₂ oznacza grupę o ogólnym wzorze 2, w której R₃ oznacza atom chloru podstawiony w pozycji para, R₄ oznacza atom wodoru, a n oznacza liczbę 2.

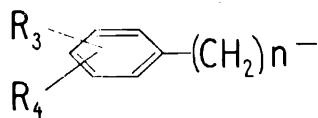
4. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że stosuje się sól dwuazoniową o ogólnym wzorze 3, w którym R₁ i R₂ wraz z atomem azotu do którego są przyłączone tworzy grupę cis-3,5-dwumetylopiperidynową.



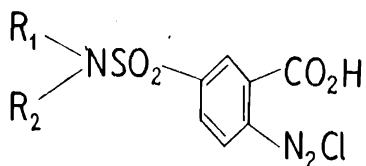
Schemat



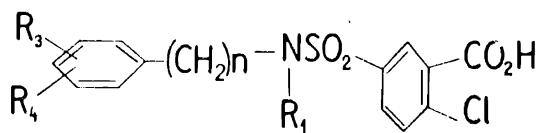
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4