

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

85383

Opis patentowy
przedrukowano ze względu
na zauważone błędy

MKP C07c 101/48
C07c 123/00

Int. Cl.² C07C 101/48
C07C 123/00

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 20.07.73 (P. 164196)

Pierwszeństwo: 21.07.72 Republika
Federalna
Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 01.10.74

Opis patentowy opublikowano: 15.12.1978

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Chemie Linz Aktiengesellschaft, Linz (Austria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasów aminotrójjodobenzenokarboksylowych

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasów aminotrójjodobenzenokarboksylowych o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o co najwyżej 4 atomach węgla, grupę alkoksyalilową o co najwyżej 6 atomach węgla lub rodnik benzylowy, R_2 oznacza niższy rodnik alkilowy lub grupę $-R_6-COOH$ albo rodniki R_1 i R_2 wraz z atomem azotu tworzą grupę morfolinową lub piperydynową, R_3 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o co najwyżej 4 atomach węgla lub grupę kwasu alkilenokarboksylowego o co najwyżej 4 atomach węgla, R_4 oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, R_5 oznacza rodnik alkilowy o co najwyżej 4 atomach węgla, grupę alkoksyalilową o co najwyżej 6 atomach węgla, rodnik benzylowy lub fenyłowy, albo rodniki R_4 i R_5 wraz z atomem azotu tworzą grupę piperydynową lub morfolinową, a R_6 oznacza prostołańcuchowy lub rozgałęziony rodnik alkilenowy o co najwyżej 5 atomach węgla, przy czym jeśli R_2 oznacza niższy rodnik alkilowy, to R_3 oznacza grupę kwasu alkilenokarboksylowego, oraz ich farmakologicznie dopuszczalnych soli z nieorganicznymi lub organicznymi zasadami lub kwasami.

Korzystne właściwości mają związki o wzorze 1, w którym R_1 ma znaczenie wyżej podane, R_2 oznacza rodnik metylowy, etylowy albo alilowy, R_3 oznacza grupę kwasu etyleno- lub α -metyloetylenokarboksylowego, a R_4 i R_5 oznaczają rodnik metylowy lub etylowy, atom wodoru, a także związki o wzorze 1, w którym R_2 oznacza grupę o wzorze 6, w której R_7 oznacza atom wodoru, rodnik metylowy lub etylowy, R_3 oznacza atom wodoru, rodnik metylowy lub etylowy, a R_4 i R_5 oznaczają rodnik metylowy lub wraz z atomem azotu tworzą grupę morfolinową, a R_1 ma wyżej podane znaczenie oraz ich farmaceutycznie dopuszczalne sole.

Związki o wzorze 1 są substancjami cieniującymi środków kontrastowych do zdjęć rentgenowskich w badaniu woreczka żółciowego. Wykazują one niską toksyczność, dobrą zdolność do resorbowania i szybkiego eliminowania z organizmu. Są to zwłaszcza środki do pospiesznej cholecystrografii, gdyż po upływie 5 godzin od podania do 80% lub więcej zostaje wydzielone, co umożliwia podanie środka i przeprowadzenie badania w tym samym dniu. Niektóre związki z tej grupy można stosować również jako dożylnie środki kontrastowe. Tak na

przykład kwas N-[3-/1'-3''-oksapenta-metyloenoamino-etylidenoamino/-2,4,6- trójjodobenzoilo]- β -aminopropionowy o toksyczności i.v. 1,75 g/kg można stosować w postaci doustnego i dożylnego żółciowego środka kontrastowego, co stanowi bardzo rzadko spotykane połączenie. Związek ten po podaniu i.v. wykazuje maksymalne stężenie w żółci około 900 mg%, po podaniu i.d. — około 760 mg% i w tym ostatnim przypadku po upływie 5 godzin jest wydzielony w 79%. Za dobrą zdolnością do wydzielania przemawia również niski stopień wiązania białka, który najczęściej wynosi poniżej 50%. Jako przykłady korzystnych związków z ugrupowaniem oksapentametylenowym można poza tym wymienić kwas N-[3-/1',3''- oksapentametyleno-amino-etylidenoamin-o/- 2',4',6'-trójjodobenzoilo]- β -amino- α -metylopropionowy o toksyczności i.v. 1,27 g/kg i 89% wydzielaniem po upływie 5 godzin, kwas N-[3-/1'-dwumetyloamino-etylidenoamino/- 2,4,6-trójjodobenzoilo]- β -amino- α -metylopropionowy, kwas N-[3-/1'-dwumetyloamino-etylidenoamino/- 2,4,6-trójjodobenzoilo]-N- γ '-metoksypropylo/- β -aminopropionowy i kwas N-[3-/ 1'-etyloamino-etylidenoamino/-2,4,6-trójjodobenzoilo] -N-metylo- β -aminopropionowy.

Sposób wytwarzania nowych związków o wzorze 1, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie polega według wynalazku na tym, że pochodną kwasu aminotrójjodobenzenokarboksylowego o ogólnym wzorze 2, w którym Y oznacza atom chlorowca a X' oznacza atom wodoru, poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 5, w którym R₉ oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o co najwyżej 4 atomach węgla lub grupę niższego alkilowego estru kwasu alkilenokarboksylowego o co najwyżej 4 atomach węgla w składniku kwasowym, a R₄ i R₅ mają wyżej podane znaczenie, i z co najmniej 1 molem POCl₃ w temperaturze 20–100°C, korzystnie w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, następnie w otrzymanym związku lub w jego chlorowodorku obecne grupy chlorków kwasowych poddaje się reakcji z aminą o wzorze 4, w którym R₁ ma wyżej podane znaczenie a R₈ oznacza niższy rodnik alkilowy lub grupę -R₆-COOalkil albo rodniki R₁ i R₈ wraz z atomem azotu tworzą grupę morfolinową lub piperidynową, przy czym jeśli R₈ oznacza niższy rodnik alkilowy, to R₉ oznacza grupę niższego alkilowego estru kwasu alkilenokarboksylowego, albo pochodną kwasu aminotrójjodobenzenokarboksylowego o ogólnym wzorze 2, w którym X' oznacza grupę -COR₉, gdzie R₉ stanowi atom wodoru, rodnik alkilowy o co najwyżej 4 atomach węgla lub grupę niższego alkilowego estru kwasu alkilenokarboksylowego o co najwyżej 4 atomach węgla w składniku kwasowym, i Y oznacza grupę o wzorze 7, gdzie R₁ ma wyżej podane znaczenie a R₈ oznacza niższy rodnik alkilowy lub grupę -R₆-COOalkil albo rodniki R₁ i R₈ wraz z atomem azotu tworzą grupę morfolinową lub piperidynową, przy czym jeśli R₈ oznacza niższy rodnik alkilowy, to R₉ oznacza grupę niższego alkilowego estru kwasu alkilenokarboksylowego, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3, w którym X'' oznacza atom wodoru a R₄ i R₅ mają wyżej podane znaczenie, i z co najmniej 1 molem PCl₅ w temperaturze pokojowej, korzystnie w chlorowanym węglowodorze jako rozpuszczalniku, albo pochodną kwasu aminotrójjodobenzenokarboksylowego o ogólnym wzorze 2, w którym X' oznacza atom wodoru i Y oznacza grupę o wzorze 7, gdzie R₁ ma wyżej podane znaczenie a R₈ oznacza niższy rodnik alkilowy lub grupę -R₆-COOalkil albo rodniki R₁ i R₈ wraz z atomem azotu tworzą grupę morfolinową lub piperidynową, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 5, w którym R₉ oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o co najwyżej 4 atomach węgla lub grupę niższego alkilowego estru kwasu alkilenokarboksylowego o co najwyżej 4 atomach węgla w składniku kwasowym, a R₄ i R₅ mają wyżej podane znaczenie, przy czym jeśli R₈ oznacza niższy rodnik alkilowy, to R₉ oznacza grupę niższego alkilowego estru kwasu alkilenokarboksylowego, i z co najmniej 1 molem POCl₃ w temperaturze 20–100°C, korzystnie w obojętnym rozpuszczalniku organicznym i w otrzymanych związkach zmydla się grupy estrowe a obecne grupy kwasowe lub zasadowe przeprowadza się w sole albo z takich soli uwalnia się kwasy lub zasady.

Według pierwszego i trzeciego wariantu sposobu związki o wzorze 2, w którym X' oznacza atom wodoru, a więc chlorek 3-amino-2,4,6-trójjodobenzoilu lub wywodzące się od niego amidy kwasu 3-amino-2,4,6-trójjodobenzoowego poddaje się reakcji z amidami kwasowymi o wzorze 5. Reakcję prowadzi się w temperaturze 20–100°C, przy czym podwyższona temperatura przyspiesza reakcję. Proces prowadzi się w odpowiednim rozpuszczalniku, takim jak toluen, chloroform, eter, octan etylu lub dioksan. Jako rozpuszczalnik w pierwszym wariantcie sposobu można również stosować nadmiar amidu o wzorze 5. Jako halogenek fosforu stosuje się POCl₃ w ilości co najmniej 1 mola POCl₃ na 1 mol związku o wzorze 2.

Według drugiego wariantu sposobu grupa amidu kwasowego może być związana z pierścieniem benzenowym i reakcję prowadzi się z aminą o wzorze 3, w którym X'' oznacza atom wodoru. W tym wariantcie reakcję prowadzi się korzystnie w temperaturze pokojowej i w obecności co najmniej 1 mola pięciochloru fosforu na 1 mol związku o wzorze 2, przy czym jako rozpuszczalnik stosuje się zwłaszcza chlorowane węglowodory.

Produkty w omówionych wariantach można wyodrębniać zarówno jako chlorowodorki lub jako zasady, przy czym te ostatnie uwalnia się przez alkalizowanie mieszaniny reakcyjnej. W przypadku, gdy symbol Y we wzorze 2 stanowi atom chlorowca, następnie grupę chlorku kwasowego przeprowadza się w grupę amidową, co można łatwo przeprowadzić drogą reakcji z odpowiednimi aminami.

Występujące w cząsteczce grupy estrowe zmydla się następnie w znany sposób. Otrzymane związki można wyodrębniać z najczęściej alkalicznych roztworów po zmydłaniu jako sole kwasów lub jako wolne kwasy. Można

je również wyodrębniać jako sole z kwasami. Korzystnie wyodrębnia się wolne kwasy karboksylowe o wzorze 1 w ten sposób, że w wodnym roztworze soli tych kwasów karboksylowych o wzorze 1 lub w solach tych związków nastawia się za pomocą kwasów lub zasad wartość pH wolnego kwasu amidynokarboksylowego. Produkty wydzielają się wtedy w formie bezpostaciowej i można je ewentualnie oczyszczać drogą przekrystalizowania. Temperatury topnienia bezpostaciowych produktów nie są charakterystyczne.

Jako sole związków o wzorze 1 wymienia się zwłaszcza sole sodowe, litowe i amonowe, sole metali ziem alkalicznych i sole nietoksycznych zasad organicznych, takich jak glukozamina, metyloglukozamina, etanoloamina, dwuetanoloamina, glukamina i metyloglukamina,

Jako sole amidyn, również estrów, wymienia się na przykład chlorowodorki, siarczany, octany, fumarany, bursztyniany i winiany.

Ze względu na budowę związku o wzorze 1 mogą występować w postaci izomerów. Poszczególne izomery są tak trwałe, że można je wyodrębniać w czystej postaci. Izomery te są również objęte wynalazkiem.

Związki o wzorach 2, 3 i 4 są znane i można je wytwarzać w znany sposób, na przykład według austriackich opisów patentowych nr 209895 i 224264 oraz według niemieckich opisów patentowych nr 117135 i 1082368.

Podane niżej przykłady objaśniają bliżej sposób według wynalazku.

Przykład I. 133,3 g chlorku 3-amino-2,4,6-trójiodobenzoilu rozpuszcza się w toluenie, dodaje 37,5 g ml dwumetyloformamidu i 31,3 ml POCl_3 i roztwór gotuje pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1 godziny. Wytrącony chlorowodorek chlorku 3-dwumetyloaminometylenoimino-2,4,6-trójiodobenzoilu odsysa się po oziębieniu i przemywa eterem. Następnie produkt pokrywa się warstwą eteru, dodaje wody i wkrapla, chłodząc lodem i energicznie mieszając, 250 ml 4n roztworu NaOH . Po oddzieleniu warstwy eterowej przemywa się ją wodą z lodem, suszy nad NaCl i odparowuje. Oleistą pozostałość rozpuszcza się w gorącym cykloheksanie, traktuje węglem aktywnym i roztwór sączy do stanu przezroczystego. Przy powolnym oziębieniu krystalizuje 123,37 g żółtego chlorku 3-dwumetyloaminometylenoamino-2,4,6-trójiodobenzoilu o temperaturze topnienia $100-105^\circ\text{C}$.

58,8 g otrzymanego chlorku kwasowego rozpuszcza się w chloroformie i dodaje roztwór 30,0 g estru metylowego kwasu N-allilo- β -aminopropionowego w chloroformie. Mieszanina reakcyjna zaczyna się gotować, w celu doprowadzenia reakcji do końca gotuje się jeszcze w ciągu 2 godzin pod chłodnicą zwrotną, po czym roztwór przemywa wodą, 5% kwasem winowym i roztworem K_2CO_3 , suszy nad CaCl_2 i odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się na gorąco w metanolu, po czym krystalizuje 30,0 g estru metylowego kwasu N-/3-dwumetyloaminometylenoamino-2,4,6-trójiodobenzoilo/-N-allilo- β -aminopropionowego o temperaturze topnienia $86-98^\circ\text{C}$, po zatkanie ługów macierzystych do jednej trzeciej otrzymuje się dalsze 22,0 g związku o temperaturze topnienia $85-100^\circ\text{C}$.

25 g tego estru zmydla się za pomocą nadmiaru wodnego roztworu NaOH w temperaturze 80°C , otrzymany roztwór sączy się do stanu przezroczystego i na zimno nastawia się wartość pH na 6 za pomocą HCl . Bezpostaciowy wsad rozciera się z wodą, z lodem, odsysa i suszy w eksykatorze. Otrzymuje się 22,0 g bezpostaciowego kwasu N-/3-dwumetyloaminometylenoamino-2,4,6-trójiodobenzoilo/-N-allilo- β -aminopropionowego o temperaturze topnienia $94-106^\circ\text{C}$.

Przykład II. 6,76 g estru metylowego kwasu N-/3-amino-2,4,6-trójiodobenzoilo/-N-fenilo- β -aminopropionowego rozpuszcza się w absolutnym toluenie i po dodaniu 1,5 ml dwumetyloformamidu i 1,25 ml POCl_3 gotuje się w ciągu 1 godziny. Wydzielający się olej oddziela się po oziębieniu, rozpuszcza w metanolu i ponownie wytrąca eterem. Podczas rozcierania z eterem następuje krystalizacja. Otrzymuje się 6,2 g brązowego chlorowodorku estru metylowego kwasu N-/3-dwumetyloaminometylenoamino-2,4,6-trójiodobenzoilo/-N-fenilo- β -aminopropionowego o temperaturze topnienia $130-135^\circ\text{C}$. Przez traktowanie za pomocą nadmiaru NaHCO_3 otrzymuje się ester zasady o temperaturze topnienia $70-77^\circ\text{C}$, który można zmydlać analogicznie do przykładu I za pomocą wodnego roztworu ługu. Temperatura topnienia bezpostaciowego kwasu N-/3-dwumetyloaminometylenoamino-2,4,6-trójiodobenzoilo/-N-fenilo- β -aminopropionowego wynosi $92-116^\circ\text{C}$.

Przykład III. 18,0 g wytworzonego według przykładu I chlorku kwasowego rozpuszcza się w chloroformie i dodaje 9,5 g estru metylowego kwasu ϵ -aminokapronowego rozpuszczonego w chloroformie. Mieszanina ogrzewa się do wrzenia. Gotuje się dalej w ciągu 90 minut, po czym roztwór chloroformowy przemywa się wodą, wodnym roztworem kwasu winowego i roztworem K_2CO_3 , suszy nad CaCl_2 i odparowuje. Pozostałość po odparowaniu rozpuszcza się na gorąco w metanolu i sączy do stanu klarownego. Z roztworu tego krystalizuje 14,0 g estru metylowego kwasu N-/3-dwumetyloaminometylenoamino-2,4,6-trójiodobenzoilo/- ϵ -aminokapronowego o temperaturze topnienia $139-142^\circ\text{C}$, po zatkanie ługów macierzystych krystalizuje jeszcze 6,2 g tego samego produktu o temperaturze topnienia $128-140^\circ\text{C}$. W celu zmydlenia 18,0 g tego estru zawiesza się w 2n roztworze NaOH i gotuje do całkowitego rozpuszczenia. Po przesączeniu nastawia się wartość pH na 5 za pomocą

rozcieńczonego kwasu solnego, przy czym kwas wydziela się w postaci olejistej i krzepnie przy ochładzaniu za pomocą wody z lodem. Po odsączeniu i wysuszeniu w eksykatorze otrzymuje się 12,0 g bezpostaciowego kwasu N-3-dwumetyloaminometylenoamino- 2,4,6-trójjodobenzoilo/-ε aminokapronowego o temperaturze topnienia 90–100°C.

Przykład IV. 213,2 g chlorku 3-amino-2,4,6-trójjodobenzoilu rozpuszcza się w chloroformie, dodaje 174 g dwumetyloacetamidu i w ciągu 20 minut wkrapla 153 g POCl₃, przy czym mieszanina ogrzewa się do wrzenia. Gotuje się dalej w ciągu 8 godzin i po oziębieniu odsąca wydzielone kryształy. Kryształy zawiesza się w eterze i wytrząsa z lodowato zimnym, rozcieńczonym NaOH do całkowitego rozpuszczenia. Podczas zatężenia wysuszonej nad Na₂SO₄ fazy eterowej krystalizuje 127,0 g chlorku 3-/1'-dwumetyloaminoetylidenoamino-/2,4,6-trójjodobenzoilu o temperaturze topnienia 127–130°C.

39,13 g tego chlorku kwasowego rozpuszcza się w chloroformie, wkrapla 25,0 g estru metylowego kwasu N-3-metoksypropylo/-β-aminopropionowego, przy czym mieszanina ogrzewa się i mieszaninę gotuje w ciągu 40 minut. Otrzymany roztwór przemywa się wodą i roztworem KHCO₃, suszy nad Na₂SO₄ i odparowuje. Pozostałość gotuje się z 0,7 n metanolem roztworem NaOH do całkowitego zmydlenia, po czym oddestylowuje rozpuszczalnik. Pozostałość rozpuszcza się w wodzie i kwas wytrąca lodowatym kwasem octowym, odsysa i suszy pod obniżonym ciśnieniem. Otrzymuje się 16,8 g bezpostaciowego kwasu N-[3-/1'-dwumetyloaminoetylidenoamino-/2,4,6-trójjodobenzoilo]-N-γ'-metoksypropylo/-β-aminopropionowego o temperaturze topnienia 90–110°C.

Przykład V. 213,2 g chlorku 3-amino-2,4,6-trójjodobenzoilu rozpuszcza się w chloroformie, dodaje 135 g acetanilidu, a następnie w ciągu 15 minut 153 g POCl₃, po czym roztwór gotuje w ciągu 8 godzin. Po ochłodzeniu wytrącony krystalizat odsysa się. Kryształy zawiesza się w chloroformie i mieszając zadaje zimnym rozcieńczonym roztworem NaOH, przy czym powstaje roztwór. Fazę chloroformową oddziela się, przemywa wodą, suszy nad Na₂SO₄ i zatęża, otrzymując 220 g krystalicznego chlorku 3-/1'-fenyloamino-etylidenoamino-/2,4,6-trójjodobenzoilu o temperaturze topnienia 172–178°C.

52,0 g tego chlorku kwasowego rozpuszcza się w chloroformie i dodaje 26,0 g estru metylowego kwasu N-metylo-β-amino-α-metylopropionowego. Po zakończeniu reakcji egzotermicznej gotuje się jeszcze mieszaninę w ciągu 30 minut, po czym przemywa wodą i roztworem KHCO₃, suszy nad Na₂SO₄ i odparowuje. Pozostałość gotuje się w około 1 n metanolem roztworze wodorotlenku sodowego do całkowitego zmydlenia. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika pozostałość roztwarza się w wodzie i zadaje lodowatym kwasem octowym do całkowitego wytrącenia kwasu. Odsysa się i osad suszy. Otrzymuje się 56,0 g bezpostaciowego kwasu N-[3-/1'-fenyloamino-etylidenoamino]-2,4,6-trójjodobenzoilo]-N-metylo-β-amino-α-metylopropionowego w temperaturze topnienia 142–166°C.

Przykład VI. 53,3 g chlorku 3-amino-2,4,6-trójjodobenzoilu rozpuszcza się w chloroformie, zadaje 39 g N-acetylmorfoliny i 45 g POCl₃ i gotuje w ciągu 6 godzin. Po ochłodzeniu wytrącone kryształy odsąca się, przemywa chloroformem i suszy. Otrzymuje się 61,0 g chlorowodoru chlorku 3-/1'-3"-oksapentametylenoamino-etylidenoamino-/2,4,6-trójjodobenzoilu o temperaturze topnienia od 240°C z rozkładem.

27,2 g tego produktu zawiesza się w chloroformie, uwalnia zasadę amidynową przez dodanie trójetyleaminy i poddaje ją reakcji z 12,0 g estru etylowego kwasu β-aminopropionowego. Po zakończeniu reakcji mieszaninę gotuje się jeszcze w ciągu 15 minut, otrzymany roztwór chloroformowy przemywa wodą, suszy nad Na₂SO₄ i odparowuje. Pozostałość w celu zmydlenia zadaje się około 0,6 n metanolem-wodnym roztworem wodorotlenku sodowego i gotuje pod chłodnicą zwrotną. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika pozostałość roztwarza się w wodzie, wytrąca kwas lodowatym kwasem octowym, odsysa i suszy. Otrzymuje się 24,8 g bezpostaciowego kwasu N-[3-/1'-3"-oksapentametylenoaminoetylidenoamino-/2,4,6-trójjodobenzoilo]-β-aminopropionowego o temperaturze topnienia 133–145°C.

Przykład VII. 27,2 g chlorowodoru chlorku kwasowego wytworzonego według przykładu VI zawiesza się w chloroformie, dodaje trójetyleaminy w celu uwolnienia amidyny oraz 11,7 g estru metylowego kwasu β-amino-α-metylopropionowego i roztwór gotuje w ciągu 20 minut. Przeróbka, zmydlenie i wytrącanie produktu końcowego następuje zgodnie z przykładem VI. Otrzymuje się 25,5 g bezpostaciowego kwasu N-[3-/1'-3"-oksapentametylenoamino-etylidenoamino/- 2,4,6-trójjodobenzoilo]-β-amino-α-metylopropionowego o temperaturze topnienia 131–148°C. Z octanu etylu krystalizuje kwas o temperaturze topnienia 291–294°C.

Jeżeli roztwór chloroformowy po reakcji chlorku kwasowego z estrem kwasu aminokarboksylowego przemywa się ługiem, odparowuje i roztwarza w metanolu, to krystalizuje ester metylowy kwasu N-[3-/1'-3"-oksapentametylenoamino-etylidenoamino/- 2,4,6-trójjodobenzoilo]-β-amino-α-metylopropionowego o temperaturze topnienia 166–172°C.

35,0 g kwasu N-[3-/1'-3"-oksapentametylenoamino-etylidenoamino/-2,4,6-trójjodobenzoilo]-β-amino-α-metylopropionowego rozpuszcza się na gorąco w 250 ml wody po dodaniu 25 ml 4n HCl. Po ochłodzeniu

wykrystalizowuje sól. Po odsączeniu i wysuszeniu otrzymuje się 32,0 g chlorowodorku kwasu N-[3-/1'-3''-oksapentametyleno-amino-etylidenoamino/2,4,6- trójjodobenzoilo]-β-amino- α-metylopropionowego, który w temperaturze 235°C powoli zaczyna topić się, a od 255°C rozkłada się.

Przykład VIII. 32,8 g estru metylowego kwasu N-/3-acetyloamino-2,4,6- trójjodobenzoilo/-β-amino-α-metylopropionowego rozpuszcza się w chlorku metylenu i dodaje 13,35 g PCl_5 . Zawieszinę tę miesza się w ciągu 17 godzin, przy czym produkty reakcji stopniowo przechodzą do roztworu, po czym, chłodząc lodem, dodaje się morfoliny aż do trwałej reakcji alkalicznej. Mieszaninę pozostawia się na okres około 45 godzin w temperaturze pokojowej, odsysa wytrącone kryształy, przesącza przemywa wodą, suszy i odparowuje. Jako pozostałość otrzymuje się 43,5 g jasnego oleju, który jak w poprzednich przykładach zmydla się za pomocą wodnometanolowego roztworu NaOH, po czym z wodnego roztworu wytrąca się za pomocą HCl kwas N-[3-/1'-3''-oksapentametylenoamino-etylidenoamino/-2,4,6- trójjodobenzoilo]-β-amino- α-metylopropionowy w ilości 15,8 g. Otrzymany produkt jest identyczny ze związkiem otrzymanym w przykładzie VII.

Przykład IX. 24,0 g estru etylowego kwasu N-/3-amino-2,4,6- trójjodobenzoilo/-aminooctowego rozpuszcza się w chloroformie, dodaje 6,2 g N-acetylomorfoliny i 7,4 g POCl_3 i roztwór gotuje w ciągu 5 godzin. Po pozostawieniu przez noc odsysa się, jeszcze wilgotne kryształy rozpuszcza w metanolu, zagotowuje i dodaje wodny roztwór NaOH do pełnego zmydlenia. Następnie odparowuje się rozpuszczalnik, pozostałość roztwarza się w wodzie, klaruje i za pomocą rozcieńczonego HCl nastawia wartość pH na 5. Wytrącony przy tym bezpostaciowy kwas doprowadza się do krystalizacji drogą lekkiego ogrzewania, odsysa na zimno i suszy w temperaturze 110°C. Otrzymuje się 12,5 g kwasu N-[3-/1'-3''-oksapentametylenoamino-etylidenoamino/-2,4,6- trójjodobenzoilo]-aminooctowego o temperaturze topnienia 265–270°C z rozkładem.

Przykład X. 21,32 g chlorku 3-amino-2,4,6-trójjodobenzoilu rozpuszcza się w chloroformie, zadaje 17,2 g N-propionylomorfoliny i 18,0 g POCl_3 i gotuje w ciągu 5 godzin. Po ochłodzeniu odsysa się wytrącone kryształy, przemywa chloroformem i suszy. Otrzymuje się 23,4 chlorowodorku chlorku 3-/1'-3''-oksapentametyleno-amino- propylidenoamino/-2,4,6-trójjodobenzoilu. Zasadę amidynową o temperaturze topnienia 147–151°C otrzymuje się analogicznie do przykładu IV.

27,80 g chlorowodorku chlorku kwasowego zawiesza się w chloroformie, zadaje w celu uwolnienia zasady amidynowej trójetyloaminą, a następnie 12,0 g estru metylowego kwasu β-amino-α-metylopropionowego. Po ochłodzeniu roztwór przemywa się wodą i rozcieńczonym HCl, suszy nad Na_2SO_4 i odparowuje. Pozostałość ogrzewa się do całkowitego zmydlenia z wodno-metynolowym roztworem NaOH. Oddestylowuje się rozpuszczalnik, pozostałość roztwarza się w wodzie, sączy do stanu klarownego, wytrąca kwas lodowatym kwasem octowym i odsysa. Po obróbce wodą i wysuszeniu pod obniżonym ciśnieniem otrzymuje się 25,6 g bezpostaciowego kwasu N-[3-/1'-3''-oksapentametyleno-amino-propylidenoamino/- 2,4,6-trójjodobenzoilo]-β-amino- α-metylopropionowego o temperaturze topnienia 130–145°C.

Przykład XI. 53,3 g chlorku 3-amino-2,4,6-trójjodobenzoilu rozpuszcza się w chloroformie, zadaje 48 g estru monometylowego dwumetyloamidu kwasu bursztynowego i 45 g POCl_3 i gotuje w ciągu 7 godzin. Następnie roztwór wylewa się na lód, fazę chloroformową oddziela się, przemywa rozcieńczonym roztworem NaOH i wodą, suszy i odparowuje. Pozostałość roztwarza się w eterze, odsysa część nierozpuszczalną (16,4 g) i roztwór odparowuje do sucha. Otrzymuje się 45,2 g estru metylowego kwasu 3-/3'-chloroformylo-2',4',6'-trójjodoanilino/- 3-dwumetyloamino-propylideno-/3/- karboksylowego w postaci oleju, który można zaraz przerabiać dalej.

Surowy chlorek kwasowy rozpuszcza się w chloroformie, wprowadza metyloaminę w nadmiarze i gotuje mieszaninę w ciągu 10 minut. Następnie przemywa się wodą, suszy nad Na_2SO_4 i odparowuje. Pozostałość rozpuszcza się w roztworze wodno-metanolowym wodorotlenku sodowego w temperaturze wrzenia, metanol oddestylowuje się, pozostałość rozcieńcza wodą i po przesączeniu do stanu klarownego uwalnia kwas za pomocą lodowatego kwasu octowego. Podczas ogrzewania bezpostaciowy początkowo osad krystalizuje. Kryształy odsysa się i wygotowuje w metanolu. Otrzymuje się 16,9 g kwasu 3-/3'-N- metylokarbamyl-2',4',6'-trójjodoanilino-/3-dwumetyloamino-propylideno-/3/- karboksylowego o temperaturze topnienia 264–268°C.

Przykład XII. 53,3 g chlorku 3-amino-2,4,6-trójjodobenzoilu rozpuszcza się w chloroformie, dodaje 37,8 g estru monometylowego morfolidu kwasu bursztynowego i 30,6 g POCl_3 i roztwór gotuje w ciągu 6 godzin. Po pozostawieniu przez noc wytrącone kryształy odsysa się, przemywa chloroformem i suszy. Otrzymuje się 24,5 g chlorowodorku estru metylowego kwasu 3-/3'-chloroformylo-2',4',6'-trójjodoanilino/- 3-/3''-oksapentametylenoamino/-propylideno-/3/- karboksylowego. Zasadę amidynową otrzymuje się, jak opisano w przykładzie IV, wykazuje ona temperaturę topnienia 132–134°C.

14,9 g chlorowodorku chlorku kwasowego zawiesza się w chloroformie, wprowadza metyloaminę w nadmiarze i roztwór gotuje w ciągu 10 minut. Po ochłodzeniu przemywa się wodą i rozcieńczonym kwasem octowym, suszy fazę chloroformową i odparowuje. Pozostałość gotuje się z wodno-metanolowym roztworem

NaOH do całkowitego zmydlenia, odparowuje rozpuszczalnik i pozostałość roztwarza w wodzie. Kwas uwalnia się za pomocą lodowatego kwasu octowego w temperaturze wrzenia. Wytrąca się on w postaci krystalicznej, po czym odsysa się go i suszy. Otrzymuje się 11,0 g kwasu 3-/3'-N-metylo-karbamyl-2',4',6'-trójodoanilino-/3/3''-oksapentametylenoamino-/propylideno-/3/- karboksylowego o temperaturze topnienia 265–270°C.

Postępując analogicznie do sposobów opisanych w powyższych przykładach otrzymuje się również następujące związki:

kwas N-/3-dwumetyloamino-metylenoamino-2,4,6- trójodobenzoilo/-aminooctowy
o temperaturze topnienia 256–259°C,
kwas N-/3-dwumetyloamino-metylenoamino-2,4,6-trójodobenzoilo/-N-metyloaminooctowy
o temperaturze topnienia 135–140°C,
kwas N-/3-dwumetyloamino- metylenoamino-2,4,6-trójodobenzoilo/-β- aminopropionowy
o temperaturze topnienia 208–214°C,
kwas N-/3-dwumetylenoamino- metylenoamino-2,4,6- trójodobenzoilo/-N- metylo-β-aminopropionowy
o temperaturze topnienia 138–150°C,
kwas N-/3-dwumetyloamino-metylenoamino-2,4,6- trójodobenzoilo/-N- izopropilo-β-aminopropionowy
o temperaturze topnienia 125–135°C,
kwas N-/3-dwumetyloamino-metylenoamino-2,4,6-trójodobenzoilo/-N-/γ'- metoksypropilo-
β-aminopropionowy
o temperaturze topnienia 158–164°C,
kwas N-/3-dwumetyloamino-metylenoamino-2,4,6-trójodobenzoilo/-β- amino-α- metylopropionowy
o temperaturze topnienia 110–125°C,
kwas N-[3-/3''-oksapentametylenometylenoamino/-2,4,6- trójodobenzoilo]- β-amino-α-metylopropionowy
o temperaturze topnienia 123–140°C,
kwas N-[3-/1'-etyloamino-etylidenoamino/-2,4,6-trójodobenzoilo]-N-metylo-β- aminopropionowy
o temperaturze topnienia 133–149°C,
kwas N-[3-/1'-etyloamino-etylidenoamino/-2,4,6- trójodobenzoilo]-β amino-α-metylopropionowy
o temperaturze topnienia 148–157°C,
kwas N-[3-/1'-dwumetyloamino-etylidenoamino/-2,4,6- trójodobenzoilo]- β-amino-α- metylopropionowy
o temperaturze topnienia 159–166°C,
kwas N-[3-/1'-dwumetyloamino-etylidenoamino/-2,4,6-trójodobenzoilo]-N-metylo- β- amino- α- metylopropionowy
o temperaturze topnienia 181–187°C,
kwas N-[3-/1'-γ'-metoksypropyloamino- etylidenoamino/-2,4,6- trójodobenzoilo]-β- amino-α-metylopropionowy
o temperaturze topnienia 120–135°C,
kwas N-[3-/1'-fenyloamino-etylidenoamino/- 2,4,6-trójodobenzoilo]-N-/3''- metoksypropilo-β-aminopropionowy
o temperaturze topnienia 120–131°C,
kwas N-[3-/1'-fenyloamino-etylidenoamino/-2,4,6-tr ójjodobenzoilo]-β-amino-α-metylopropionowy
o temperaturze topnienia 153–180°C
kwas N-[3-/1'-pentametylenoamino-etylidenoamino/-2,4,6- trójodobenzoilo]- N-/γ'-metoksypropilo/-
β-aminopropionowy
o temperaturze topnienia 87–120°C,
kwas N-[3-/1'-3''-oksapentametylenoamino-etylidenoamino/- 2,4,6-trójodobenzoilo]- N-metylo-β-aminopropionowy
o temperaturze topnienia 154–158°C,
kwas N-[3-/1'-3''-oksapentametylenoamino-etylidenoamino/- 2,4,6-trójodobenzoilo]- N-etylo-β- amino-
ropionowy
o temperaturze topnienia 130–138°C,
kwas N-[3-/1'-3''-oksapentametylenoaminoetylidenoamino/- 2,4,6-trójodobenzoilo]-N- izopropilo-
β-amino-propionowy
o temperaturze topnienia 140–152°C,
kwas N-[3-/1'-3''-oksapentametylenoamino-etylidenoamino/-2,4,6-trójodobenzoilo]- N-γ'-metoksypropilo-
β-aminopropionowy
o temperaturze topnienia 109–115°C,
kwas N-[3-/1'-3''-oksapentametylenoamino- etylidenoamino/-2,4,6- trójodobenzoilo]-N-benzilo-
β-amino-α-metylopropionowy
o temperaturze topnienia 191–196°C,
kwas N-[3-/1'-3''-oksapentametylenoamino-etylidenoamino/- 2,4,6-trójodobenzoilo]- N-propylo-
β-amino-masłowy
o temperaturze topnienia 125–155°C,
kwas N-[3-/1'-3''-oksapentametylenoamino-etylidenoamino/-2,4,6-trójjodobenzoilo]- β-amino-α-
etylopropionowy
o temperaturze topnienia 125–130°C,
kwas N-[3-/1'-dwumetyloamino-propylidenoamino/- 2,4,6-trójodobenzoilo]- N-metylo-β-
amino-propionowy
o temperaturze topnienia 80–115°C,
kwas N-[3-/1'-dwumetyloamino-propylidenoamino/- 2,4,6-trójodobenzoilo]- N-/γ'- metoksypropilo-
β-aminopropionowy
(produkt kleisty),
kwas N-[3-1'-dwumetyloamino-propylidenoamino)-2,4,6-trójodobenzoilo]-β-amino- α-metylo-propionowy
o temperaturze topnienia 113–123°C,

kwas N-[3-(1'-dwuetyloamino-propylidenoamino)-2,4,6-trójfodobenzoilo]-N-metylo-β-amino-α-metylo-propionowy
 o temperaturze topnienia 105–115°C,
 kwas N-[3-(1'-3''-oksapentametylenoamino-propylidenoamino)-2,4,6-trójfodobenzoilo]-N-metylo-β-aminopropionowy
 o temperaturze topnienia 114–125°C,
 kwas N-[3-(1'-3''-oksapentametylenoamino-propylidenoamino)-2,4,6-trójfodobenzoilo]-N-metylo-β-aminopropionowy
 o temperaturze topnienia 110–125°C,
 kwas N-[3-(1'-3''-oksapentametylenoamino-propylidenoamino)-2,4,6-trójfodobenzoilo]-N-metylo-β-amino-α-
 metylopropionowy
 o temperaturze topnienia 128–140°C,
 kwas 3-(3'-N-allylo-karbamyl-2',4',6'-trójfodoanilino)-3-metyloamino-propylideno-(3)-karboksylowy
 o temperaturze topnienia 125–134°C,
 kwas 3-(3'-N-metylo-karbamyl-2',4',6'-trójfodoanilino)-3-dwuetyloamino-propylideno-(3)-karboksylowy
 o temperaturze topnienia 209–213°C,
 kwas 3-(3'-N-etylo-karbamyl-2',4',6'-trójfodoanilino)-3-dwuetyloaminopropylideno-(3)-karboksylowy
 o temperaturze topnienia 118–128°C,
 kwas 3-(3'-N-allylo-karbamyl-2',4',6'-trójfodoanilino)-3-dwuetyloamino-propylideno-(3)-karboksylowy
 o temperaturze topnienia 109–130°C,
 kwas 3-[3'-(3''-oksapentametyleno-karbamyl)-2',4',6'-trójfodoanilino]-3-dwuetyloamino-propylideno-(3)-karboksylowy
 o temperaturze topnienia 142–150°C,
 kwas 3-[3'-(3''-oksapentametyleno-karbamyl)-2',4',6'-trójfodoanilino]-3-(3''-oksapentametylenoamino)-propylideno-
 (3)-karboksylowy
 o temperaturze topnienia 145–155°C,
 kwas N-[3-(1'-3''-oksapentametylenoamino-etylidenoamino)-2,4,6-trójfodobenzoilo]-β-aminomasłowy
 o temperaturze topnienia 140–150°C,
 kwas N-[3-(1'-3''-oksapentametylenoamino-2'-metylo-propylidenoamino)-2,4,6-trójfodobenzoilo]-β-amino-α-
 metylopropionowy
 o temperaturze topnienia 110–125°C,
 kwas N-[3-(1'-3''-oksapentametylenoamino-2'-metylo-propylidenoamino)-2,4,6-trójfodobenzoilo]-N-γ-metoksypropylopropionowy
 o temperaturze topnienia 85–100°C,
 kwas N-[3-(1'-metyloamino-etylidenoamino)-2,4,6-trójfodobenzoilo]-β-amino-α-metylopropionowy
 o temperaturze topnienia 165–183°C,

Przez traktowanie wodorotlenkami metali alkalicznych lub roztworami organicznych amin można kwasy te przeprowadzić w odpowiednie sole. Sole wyodrębnia się drogą odparowania jako bezpostaciowy produkt, drogą krystalizacji z odpowiednich rozpuszczalników, takich jak woda lub alkohole, albo przez wytrącanie z roztworów za pomocą rozpuszczalników. Sól sodową kwasu N-(3-dwuetyloamino-metylenoamino-2,4,6-trójfodobenzoilo)-amino-octowego można na przykład wytrącić z roztworu wodnego za pomocą acetonu. Produkt wykazuje temperaturę topnienia 190–207°C.

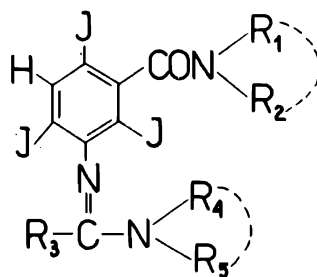
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasów aminotrójfodobenzenokarboksylowych o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o co najwyżej 4 atomach węgla, grupę alkoksyalikilową o co najwyżej 6 atomach węgla lub rodnik benzylowy, R_2 oznacza niższy rodnik alkilowy lub grupę $-R_6COOH$ albo rodniki R_1 i R_2 wraz z atomem azotu tworzą grupę morfolinową lub piperidynową, R_3 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o co najwyżej 4 atomach węgla lub grupę kwasu alkilenokarboksylowego o co najwyżej 4 atomach węgla, R_4 oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, R_5 oznacza rodnik alkilowy o co najwyżej 4 atomach węgla, grupę alkoksyalikilową o co najwyżej 6 atomach węgla, rodnik benzylowy lub fenyłowy, albo rodniki R_4 i R_5 wraz z atomem azotu tworzą grupę piperidynową lub morfolinową, a R_6 oznacza prostolanicuchowy lub rozgałęziony rodnik alkilenowy o co najwyżej 5 atomach węgla, przy czym jeśli R_2 oznacza niższy rodnik alkilowy, to R_3 oznacza grupę kwasu alkilenokarboksylowego, oraz ich farmakologicznie dopuszczalnych soli z nieorganicznymi lub organicznymi zasadami lub kwasami, z n a m i e n n y t y m, że pochodną kwasu aminotrójfodobenzenokarboksylowego o ogólnym wzorze 2 w którym Y oznacza atom chlorowca a X' oznacza atom wodoru, poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 5, w którym R_9 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o co najwyżej 4 atomach węgla lub grupę niższego alkilowego estru kwasu alkilenokarboksylowego o co najwyżej 4 atomach węgla w składniku kwasowym, a R_4 i R_5 mają wyżej podane znaczenie, i z co najmniej 1 molem $POCl_3$ w temperaturze 20–100°C, korzystnie w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, następnie w otrzymanym związku lub w jego chlorowodoru obecne grupy chlorków kwasowych poddaje się reakcji z aminą o wzorze 4, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie a R_8 oznacza niższy rodnik alkilowy lub grupę $-R_6-COO-alkil$ albo rodniki R_1 i R_8 wraz z atomem azotu tworzą grupę morfolinową lub piperidynową, przy czym jeśli R_8 oznacza niższy rodnik alkilowy, to R_9 oznacza grupę niższego alkilowego estru kwasu alkilenokarboksylowego i zmydla się grupy estrowe a obecne grupy kwasowe lub zasadowe przeprowadza się w sole albo z takich soli uwalnia się kwasy lub zasady.

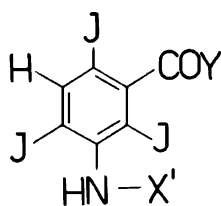
2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że jako rozpuszczalnik stosuje się toluen, chloroform, eter etylowy, octan etylowy, dioksan lub nadmiar reagenta o wzorze 5.

3. Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasów aminotrójodobenzenokarboksylowych o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o co najwyżej 4 atomach węgla, grupę alkoksyalکیلową o co najwyżej 6 atomach węgla, lub rodnik benzylowy, R_2 oznacza niższy rodnik alkilowy lub grupę $-R_6COOH$ albo rodniki R_1 i R_2 wraz z atomem azotu tworzą grupę morfolinową lub piperydynową, R_3 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o co najwyżej 4 atomach węgla lub grupę kwasu alkilenokarboksylowego o co najwyżej 4 atomach węgla, R_4 oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, R_5 oznacza rodnik alkilowy o co najwyżej 4 atomach węgla, grupę alkoksyalکیلową o co najwyżej 6 atomach węgla, rodnik benzylowy lub fenyłowy, albo rodniki R_4 i R_5 wraz z atomem azotu tworzą grupę piperydynową lub morfolinową, a R_6 oznacza prostołańcuchowy lub rozgałęziony rodnik alkilenowy o co najwyżej 5 atomach węgla, przy czym jeśli R_2 oznacza niższy rodnik alkilowy, to R_3 oznacza grupę kwasu alkilenokarboksylowego, oraz ich farmakologicznie dopuszczalnych soli z nieorganicznymi lub organicznymi zasadami lub kwasami, z n a m i e n n y t y m, że pochodną kwasu aminotrójodobenzenokarboksylowego o ogólnym wzorze 2, w którym X' oznacza grupę $-COR_9$, gdzie R_9 stanowi atom wodoru, rodnik alkilowy o co najwyżej 4 atomach węgla lub grupę niższego alkilowego estru kwasu alkilenokarboksylowego o co najwyżej 4 atomach węgla w składniku kwasowym i Y oznacza grupę o wzorze 7, gdzie R_1 ma wyżej podane znaczenie a R_8 oznacza niższy rodnik alkilowy, to R_9 oznacza grupę niższego alkilowego estru kwasu alkilenokarboksylowego, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3, w którym X'' oznacza atom wodoru a R_4 i R_5 mają wyżej podane znaczenie, i z co najmniej 1 molem PCl_5 w temperaturze pokojowej, korzystnie w chlorowanym węglowodorze jako rozpuszczalniku, i zmydla się grupy estrowe a obecne grupy kwasowe lub zasadowe przeprowadza się w sole albo z takich soli uwalnia się kwasy lub zasady.

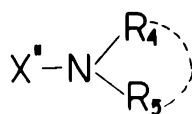
4. Sposób wytwarzania nowych pochodnych kwasów aminotrójodobenzenokarboksylowych o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o co najwyżej 4 atomach węgla, grupę alkoksyalکیلową o co najwyżej 6 atomach węgla lub rodnik benzylowy, R_2 oznacza niższy rodnik alkilowy lub grupę $-R_6COOH$ albo rodniki R_1 i R_2 wraz z atomem azotu tworzą grupę morfolinową lub piperydynową, R_3 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o co najwyżej 4 atomach węgla lub grupę kwasu alkilenokarboksylowego o co najwyżej 4 atomach węgla, R_4 oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, R_5 oznacza rodniki alkilowy o co najwyżej 4 atomach węgla, grupę alkoksyalکیلową o co najwyżej 6 atomach węgla, rodnik benzylowy lub fenyłowy, albo rodniki R_4 i R_5 wraz z atomem azotu tworzą grupę piperydynową lub morfolinową, a R_6 oznacza prostołańcuchowy lub rozgałęziony alkilenowy o co najwyżej 5 atomach węgla, przy czym jeśli R_2 oznacza niższy rodnik alkilowy, to R_3 grupę kwasu alkilenokarboksylowego, oraz ich farmakologicznie dopuszczalnych soli z nieorganicznymi lub organicznymi zasadami lub kwasami, z n a m i e n n y t y m, że pochodną kwasu aminotrójodobenzenokarboksylowego o ogólnym wzorze 2 w którym X oznacza atom wodoru i Y oznacza grupę o wzorze 7 gdzie R_1 ma wyżej podane znaczenie a R_8 oznacza niższy rodnik alkilowy lub grupę $-R_6-COOalkil$ albo rodniki R_1 i R_8 wraz z atomem azotu tworzą grupę morfolinową lub piperydynową, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 5, w którym R_9 oznacza atom wodoru, rodnik alkilowy o co najwyżej 4 atomach węgla lub grupę niższego alkilowego estru kwasu alkilenokarboksylowego o co najwyżej 4 atomach węgla w składniku kwasowym, a R_4 i R_5 mają wyżej podane znaczenie, przy czym jeśli R_8 oznacza niższy rodnik alkilowy, to R_9 oznacza grupę niższego alkilowego estru kwasu alkilenokarboksylowego, i z co najmniej 1 molem $POCl_3$ w temperaturze 20–100°C, korzystnie w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, i zmydla się grupy estrowe a obecne grupy kwasowe lub zasadowe przeprowadza się w sole albo z takich soli uwalnia się kwasy lub zasady.



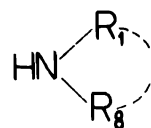
Wzór 1



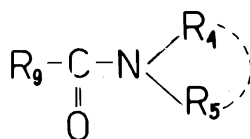
Wzór 2



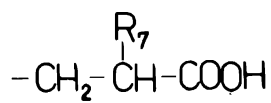
Wzór 3



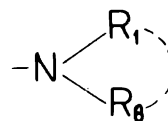
Wzór 4



Wzór 5



Wzór 6



Wzór 7