



**URZĄD
PATENTOWY
PRL**

Patent dodatkowy
do patentu nr ———

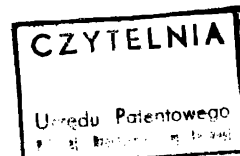
Int. Cl.³ C07D 413/06//
A61K 31/415

Zgłoszono: 80 10 10 (P. 232293)

Pierwszeństwo: 79 10 11 Węgry

Zgłoszenie ogłoszono: 82 04 26

Opis patentowy opublikowano: 1986 12 31



Twórca wynalazku ———

Uprawniony z patentu: Chinoin Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára RT.,
Budapeszt (Węgry)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 1,2,4-oksadiazolin-5-onu

Przedmiotem omawianego wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych 1,2,4-oksadiazolin-5-onu o wzorze ogólnym 1, w którym R¹ oznacza atom wodoru albo grupę fenyłową, która jest ewentualnie pojedynczo lub kilkakrotnie podstawiona atomem chlorowca, grupą alkilową o 1–4 atomach węgla, grupę alkoksylową o 1–4 atomach węgla albo grupą nitrową, R² oznacza ewentualnie pojedyncze lub kilkakrotnie podstawioną przez atom chlorowca, grupę alkilową o 1–4 atomach węgla, grupę alkoksylową o 1–4 atomach węgla albo przez grupę nitrową grupę fenyłową lub podstawioną atomem chlorowca, grupą alkilową o 1–4 atomach węgla, grupą alkoksylową o 1–4 atomach węgla, grupę naftyłową, R³ oznacza grupę alkoksylową o 1–4 atomach węgla albo atom wodoru, R⁴ oznacza atom wodoru, ewentualnie podstawioną przez grupę alkilową lub alkoksylową o 1–4 atomach węgla, przez grupę benzyloksylową albo cyjanową grupę alkilową o 1–4 atomach węgla, ewentualnie pojedynczo lub kilkakrotnie podstawioną przez grupę alkilową lub alkoksylową o 1–4 atomach węgla, przez atom chlorowca albo przez grupę nitrową grupę fenyłową, ewentualnie podstawioną w pierścieniu fenyłowym przez grupę alkoksylową o 1–4 atomach węgla albo atom chlorowca grupę alkilofenyłową o 1–4 atomach węgla w części alkilowej, zaś m i n oznaczają liczby 0 lub 1 oraz ich fizjologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami oraz soli czwartorzędowych.

Związki o wzorze ogólnym 1 znajdują zastosowanie jako półprodukty oraz środki lecznicze.

Określenie „grupa alkilowa“, jako taka jak też w zestawieniach, na przykład w grupie alkoksylowej, oznacza proste lub rozgałęzione, alifatyczne, nasycone grupy węglowodorowe.

Sposób według wynalazku wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1 oraz ich farmakologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami i soli czwartorzędowych polega na tym, że związki o wzorze ogólnym 2, w którym R¹, R², m oraz n mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze ogólnym 3, w którym R³ i R⁴ mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom chlorowca i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza się w sole addycyjne z kwasami albo w sole czwartorzędowe, albo z soli uwalnia się związek o wzorze ogólnym 1.

Reakcję sposobem według wynalazku związków o wzorze ogólnym 2 i 3 prowadzi się przeważnie w obojętnym rozpuszczalniku organicznym, korzystnie w obecności zasady, zwłaszcza wodorotlenku metalu alkalicznego albo alkoholu metalu alkalicznego. Temperatura reakcji utrzymuje się w granicach 0–120°C, zależne od stosowanego rozpuszczalnika. Przeważnie stosuje się ogrzewanie. Substancje wyjściowe o wzorze ogólnym 3 są związkami nowymi. Można je wytwarzać w znany sposób, przez reakcję 1,2,3,4-czterowodoroizochinoliny z epichlorohydryną.

Wytwarzane sposobem według wynalazku związki o wzorze ogólnym I wyodrębnia się z mieszaniny reakcyjnej w znany sposób, na przykład przez odparowanie albo krystalizację.

Związki o wzorze ogólnym I, przez reakcję z nieorganicznymi albo organicznymi kwasami przeprowadza się w odpowiednie sole addycyjne z kwasami albo soli utworzonych z kwasami uwalnia się związki o wzorze I. Przez reakcję z halogenkami albo siarczanami alkilowymi ewentualnie wytwarza się czwartorzędowe sole.

Związki o wzorze ogólnym I wykazują silne działanie rozszerzające obwodowe naczynia i wpływają bardzo korzystnie na krążenie w kończynach. Poza tym działają one na czynność serca i wykazują bardzo silne działanie przeciwartymiczne i przeciw dusznicy.

Dotychczas z literatury znane były tylko takie pochodne 1,2,4-oksadiazolin-5-onu, które podstawione są zasadowym łańcuchem bocznym i nie zawierają podstawnika hydroksylowego. Znane związki wykazują działanie rozszerzające tętnicę wieńcową, francuskie opisy patentowe nr 6988 M i 6365 M.

Działanie związku wytworzonego w przykładzie II na układ krążenia badano na uśpionych (Nembutall 25 mg/kg, dożylnie) psach o ciężarze 10–20 kg. Zwierzętom otworzono klatki piersiowe i w czasie badania zastosowano przejściowo sztuczne oddychanie. Minutową pojemność serca mierzono za pomocą elektromagnetycznego urządzenia do pomiaru przepływu krwi (Nycotron 376), przy czym głowicę pomiarową kładziono na aorcie i tętnicy szyjnej oraz tętnicy udowej.

Wyniki badań przedstawione są w tabeli I.

T a b e l a I

Dawka dożylna (mg/kg)	n liczba zwierząt	Odchylenie krą- zenia obwodowego od wartości pod- stawowej (%) (ml/min)	Czas działania (min)
1,0	4	+ 78	9
2,0	3	+ 84	14
4,0	3	+ 90	14

Przy stosowaniu podanych w tablicy I dawek związek zmniejsza obwodową oporność o 40,63 względnie 69%.

Przy dawce 1 mg/kg podanej dożylnie związek zmniejsza u uśpionych psów ciśnienie krwi o 19%, a podany dożylnie szczurom wykazuje działanie przeciw dusznicy o takiej samej wielkości jak papaweryna w modelowej dusznicy wywołanej Glanduitryną, Arch. int. Pharmacodyn. **160**, 147 (1966). Przy dawce 1 mg/kg podanej dożylnie uśpionym psom związek zwiększa minutową pojemność serca o 10%, przepływ wieńcowy o 39% i zmniejsza oporność wieńcową o 28%.

Przeciwartymiczne działanie chlorowodorku 3-fenilo-4-[3-/1-/3,4-dwumetoksybenzylo/-5,7-dwumetoksy-1,2,3,4-czterowodoro-2-izochinolilo/-2-hydroksypropylo]- Δ^2 -1,2,4-oksadiazolin-5-onu oznaczono na podstawie działania muskułu przedsionka i komory serca na elektryczno-włókienny próg. Badania prowadzone na uśpionych kotach.

Otrzymane wyniki przedstawione są w tabeli II.

T a b e l a II

	Przedsionek elektryczno-włó- kienkowy próg ED ₂₅ (mg/kg)	Komora serca ED ₂₅ (mg/kg)
Lidocaina	3,10	5,10
Chinidyna	2,60	2,60
Związek z przykładu VII	2,60	3,00

Związki o wzorze ogólnym I odpowiednie są do stosowania w farmacji w postaci substancji czynnej jak również w postaci preparatów zawierających stałe albo ciekłe, nieorganiczne lub organiczne nośniki. Preparaty przygotowuje się w sposób stosowany przy wytwarzaniu środków leczniczych.

Preparaty mogą występować w postaci tabletek, drażetek, roztworów, emulsji itd.

Zawartość substancji czynnej w preparacie może zmieniać się w szerokich granicach i wynosi 0,005–90%.

Dzienna dawka substancji czynnej może zmieniać się w szerokich granicach, zależnie od wielu, ciężaru, stanu chorobowego, poza tym od rodzaju preparatu oraz od aktywności każdorazowej substancji czynnej. Dzienna dawka wynosi na ogół 1–500 mg/kg. Dane te mają charakter orientacyjny; dawka może być większa lub mniejsza od tego zakresu, odpowiednio do wymagań poszczególnego przypadku oraz od przepisu lekarza.

Poniższe przykłady objaśniają bliżej wynalazek.

Przykład I. Do roztworu 4,6 g epichlorohydryny w 5,0 ml metanolu, przy mieszaniu i chłodzeniu w temperaturze 0–10°C wkapla się w ciągu 2 godzin 6,65 g 1,2,3,4-czterowodoroizochinoliny, po czym całość miesza się przez godzinę. Następnie w ciągu pół godziny dodaje roztwór 11,8 g 3-/3,4-dwumetoksybenzylo/- Δ^2 -1,2,4-oksadiazolin-5-onu w 37 ml 5% roztworu wodorotlenku sodowego. Całość miesza się przez 2 godziny w temperaturze pokojowej. Oleisty produkt ekstrahuje się chloroformem, fazę chloroformową przemywa wodą, suszy siarczanem sodowym i rozpuszczalnik odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w izopropanolu i otrzymany roztwór zakwasza roztworem chlorowodoru w absolutnym etanolu. Tak otrzymuje się 4,6 g chlorowodorku 3-/3,4-dwumetoksybenzylo/-4-/3-/1,2,3,4-czterowodoro-2-izochinolilo/-2-hydroksypropylo/- Δ^2 -1,2,4-oksadiazolin-5-onu, o temperaturze topnienia 210–212°C.

Przykład II. Do roztworu 1,9 g epichlorohydryny w 5 ml metanolu dodaje się przy mieszaniu i chłodzeniu w temperaturze 0–10°C w ciągu 2 godzin 2,66 g 1,2,3,4-czterowodoroizochinoliny, po czym całość miesza się przez godzinę. Następnie, w ciągu pół godziny wkapla się roztwór 5,3 g 3-/2,2-dwufenyloetylo/- Δ^2 -1,2,4-oksadiazolin-5-onu w 15 ml 5% roztworu sodowego. Całość miesza się przez 2 godziny w temperaturze pokojowej, a potem produkt ekstrahuje benzenem. Fazę benzenową przemywa się wodą, suszy siarczanem sodowym i odparowuje rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w 50 ml izopropanolu i otrzymany roztwór zakwasza roztworem chlorowodoru w absolutnym etanolu. Tak otrzymuje się 3,9 g chlorowodorku 3-/2,2-dwufenyloetylo/-4-/3-/1,2,3,4-czterowodoro-2-izochinolilo/-2-hydroksypropylo/- Δ^2 -1,2,4-oksadiazolin-5-onu, o temperaturze topnienia 159–161°C.

W sposób analogiczny do opisanego wyżej wytwarza się następujące związki.

Przykład III. Chlorowodorek 3-fenylo-4-/3-/1,2,3,4-czterowodoro-2-izochinolilo/-2-hydroksypropylo/- Δ^2 -1,2,4-oksadiazolin-5-onu o temperaturze topnienia 210–212°C.

Analiza: dla $C_{20}H_{22}ClN_3O_3$

obliczono:	C 61,93%	H 5,72%	N 10,83%
znaleziono:	C 61,62%	H 5,50%	N 11,06%

Przykład IV. 3-fenylo-4-/3-/6,7-dwumetoksy-1,2,3,4-czterowodoro-2-izochinolilo/-2-hydroksypropylo/- Δ^2 -1,2,4-oksadiazolin-5-on o temperaturze topnienia 159–161°C.

Przykład V. 3-fenylo-4-/3-/1-metylo-6,7-dwumetoksy-1,2,3,4-czterowodoro-2-izochinolilo/-2-hydroksypropylo/- Δ^2 -1,2,4-oksadiazolin-5-on. Produkt ten, przy użyciu kwasu maleinowego przeprowadza się w butanolu nasyconym wodą w odpowiednią sól, która wydziela się w postaci krystalicznej jako półwodny wodoromaleinian o temperaturze topnienia 156°C.

Analiza dla $C_{27}H_{31}N_3O_9 \cdot 0,5 H_2O$

Obliczono:	C 58,90%	H 5,86%	N 7,63%
znaleziono:	C 59,00%	H 6,09%	N 7,28%

Przykład VI. Jednowodzian chlorowodoru 3-fenylo-4-/3-/1-cyjanometylo-6,7-dwumetoksy-1,2,3,4-czterowodoro-2-izochinolilo/-2-hydroksypropylo/- Δ^2 -1,2,4-oksadiazolin-5-onu o temperaturze topnienia 193–197°C, po przekrystalizowaniu z 80% etanolu.

Analiza dla $C_{24}H_{27}N_4O_5Cl \cdot H_2O$

obliczono:	C 57,08%	H 5,79%	N 11,10%	Cl 7,02%
znaleziono:	C 57,33%	H 5,32%	N 11,10%	Cl 7,23%

Przykład VII. Chlorowodorek 3-fenyl-4-[3-/1-/3,4-dwumetoksybenzyl-/-6,7-dwumetoksy-1,2,3,4-czterowodor-2-izochinolilo/-2-hydroksypropylo] $-\Delta^2$ -1,2,4-oksadiazolin-5-onu o temperaturze topnienia 218–220°C, po przekrystalizowaniu z 96% etanolu.

Analiza dla $C_{31}H_{36}ClN_3O_7$

obliczono:	C 62,25%	H 6,07%	N 7,03%	Cl 5,93%
znaleziono:	C 61,98%	H 6,30%	N 6,77%	Cl 5,83%

Przykład VIII. Chlorowodorek 3-/4-chlorofenyl-/-4-/3-/1,2,3,4-czterowodor-2-izochinolilo/-2-hydroksypropylo/ $-\Delta^2$ -1,2,4-oksadiazolin-5-onu o temperaturze topnienia 219–221°C, po przekrystalizowaniu z izopropanolu.

Analiza dla $C_{20}H_{21}Cl_2N_3O_3$

obliczono:	C 56,88%	H 5,10%	N 9,95%	Cl 16,79%
znaleziono:	C 56,65%	H 4,86%	N 10,20%	Cl 16,68%

Przykład IX. Chlorowodorek 3-benzyl-4-/3-/1,2,3,4-czterowodor-2-izochinolilo/-2-hydroksypropylo/ $-\Delta^2$ -1,2,4-oksadiazolin-5-onu o temperaturze topnienia 194–197°C, po przekrystalizowaniu z 96% etanolu.

Analiza dla $C_{21}H_{24}ClN_3O_3$

obliczono:	C 62,76%	H 6,02%	N 10,46%	Cl 8,82%
znaleziono:	C 63,18%	H 6,13%	N 10,18%	Cl 8,75%

Przykład X. Dwuwodnian chlorowodoru 3-/3,4-dwumetoksybenzyl-/-4-/3-/1-cyjanometylo-6,7-dwumetoksy-1,2,3,4-czterowodor-2-izochinolilo/-2-hydroksypropylo/ $-\Delta^2$ -1,2,4-oksadiazolin-5-onu o temperaturze topnienia 169–172°C, po przekrystalizowaniu z 80% etanolu.

Analiza dla $C_{27}H_{37}ClN_4O_9$

obliczono:	C 54,31%	H 6,25%	N 9,38%	Cl 5,94%
znaleziono:	C 54,66%	H 6,26%	N 9,28%	Cl 6,05%

Przykład XI. Chlorowodorek 3-/2,2-dwufenyloetyl-/-4-/3-/1-metylo-6,7-dwumetoksy-1,2,3,4-czterowodor-2-izochinolilo/-2-hydroksypropylo/ $-\Delta^2$ -1,2,4-oksadiazolin-5-onu o temperaturze topnienia 228–230°C, po przekrystalizowaniu z absolutnego etanolu.

Analiza dla $C_{31}H_{36}ClN_3O_5$

obliczono:	C 65,77%	H 6,41%	N 7,42%	Cl 6,26%
znaleziono:	C 66,11%	H 6,37%	N 7,29%	Cl 6,28%

Przykład XII. 3-/2,2-dwufenyloetyl-/-4-/3-/1-cyjanometylo-6,7-dwumetoksy-1,2,3,4-czterowodor-2-izochinolilo/-2-hydroksypropylo/ $-\Delta^2$ -1,2,4-oksadiazolin-5-on o temperaturze topnienia 218–220°C, po przekrystalizowaniu z acetonitrylu.

Analiza dla $C_{32}H_{34}N_4O_5$

obliczono:	C 69,29%	H 6,18%	N 10,10%
znaleziono:	C 69,46%	H 6,21%	N 10,10%

Przykład XIII. 3-fenyl-4-[3-/1-/3,4-dwumetoksybenzyl-/-6,7-dwumetoksy-1,2,3,4-czterowodor-2-izochinolilo/-2-hydroksypropylo] $-\Delta^2$ -1,2,4-oksadiazolin-5-on, który przeprowadza się w maleinian o temperaturze topnienia 136–140°C, po przekrystalizowaniu z absolutnego alkoholu.

Analiza dla $C_{33}H_{39}N_3O_{11}$

obliczono:	C 62,03%	H 5,80%	N 6,20%
znaleziono:	C 62,27%	H 5,97%	N 5,96%

Przykład XIV. Chlorowodorek 3-/2-chlorofenyl-/-4-/3-/1,2,3,4-czterowodor-2-izochinolilo/-2-hydroksypropylo/ $-\Delta^2$ -1,2,4-oksadiazolin-5-onu o temperaturze topnienia 216–218°C, po przekrystalizowaniu z 80% alkoholu.

Analiza dla $C_{20}H_{21}N_3O_3Cl_2$

obliczono:	C 56,88%	H 5,01%	N 9,95%	Cl 16,79%
znaleziono:	C 56,61%	H 4,98%	N 9,85%	Cl 16,83%

Przykład XV. Chlorowodorek 3-/2-chlorofenilo/-4-/3-/6,7-dwumetoksy-1,2,3,4-czterowodoro-2-izochinolilo/-2-hydroksypropylo/- Δ^2 -1,2,4-oksadiazolin-5-onu o temperaturze topnienia 235–237°C, po przekrystalizowaniu z 80% alkoholu.

Analiza dla $C_{22}H_{25}N_3O_5Cl_2$

obliczono:	C 54,78%	H 5,22%	N 8,71%	Cl 14,70%
znaleziono:	C 54,54%	H 5,20%	N 8,65%	Cl 14,46%

Przykład XVI. 3-/2-chlorofenilo/-4- [3-/1-/3,4-dwumetoksybenzylo/-6,7-dwumetoksy-1,2,3,4-czterowodoro-2-izochinolilo/-2-hydroksypropylo] - Δ^2 -1,2,4-oksadiazolin-5-on w postaci zasady, którą przeprowadza się w chlorowodorek o temperaturze topnienia 160–163°C, po przekrystalizowaniu z 80% alkoholu.

Analiza dla $C_{31}H_{35}N_3O_7Cl_2$

obliczono:	C 58,86%	H 5,58%	N 6,64%	Cl 11,21%
znaleziono:	C 58,33%	H 5,82%	N 6,57%	Cl 11,24%

Przykład XVII. 3-/4-chlorofenilo/-4- [3-/1-/3,4-dwumetylobenzylo/-6,7-dwumetoksy-1,2,3,4-czterowodoro-2-izochinolilo/-2-hydroksypropylo]- Δ^2 -1,2,4-oksadiazolin-5-on w postaci zasady. Temperatura topnienia 146°C, po przekrystalizowaniu z absolutnego etanolu.

Analiza dla $C_{31}H_{34}N_3O_7Cl$, ciężar cząsteczkowy 596,1

obliczono:	C 62,46%	H 5,75%	N 7,05%	Cl 5,95%
znaleziono:	C 62,41%	H 5,64%	N 6,88%	Cl 5,99%

Przykład XVIII. Chlorowodorek 3-/4-metylofenilo/-4-/3-/1,2,3,4-czterowodoro-2-izochinolilo/-2-hydroksypropylo/- Δ^2 -1,2,4-oksadiazolin-5-onu o temperaturze topnienia 208–210°C, po przekrystalizowaniu z 96% alkoholu.

Analiza dla $C_{21}H_{24}N_3O_3Cl$, ciężar cząsteczkowy 401,9

obliczono:	C 62,76%	H 6,02%	N 10,46%	Cl 8,82%
znaleziono:	C 62,46%	H 5,91%	N 10,49%	Cl 8,78%

Przykład XIX. Chlorowodorek 3-benzylo-4-/3-/6,7-dwumetoksy-1,2,3,4-czterowodoro-2-izochinolilo/-2-hydroksypropylo/- Δ^2 -1,2,4-oksadiazolin-5-onu o temperaturze topnienia 190°C, po przekrystalizowaniu z alkoholu.

Analiza dla $C_{23}H_{28}N_3O_5Cl$

obliczono:	C 59,80%	H 6,11%	N 10,46%	Cl 7,67%
znaleziono:	C 59,50%	H 6,06%	N 8,73%	Cl 7,31%

Przykład XX. Chlorowodorek 3-benzylo-4- [3-/1-/3,4-dwumetoksybenzylo/6,7-dwumetoksy-1,2,3,4-czterowodoro-2-izochinolilo/-2-hydroksypropylo]- Δ^2 -1,2,4-oksadiazolin-5-onu o temperaturze topnienia 215°C, po przekrystalizowaniu z metanolu.

Analiza dla $C_{32}H_{38}N_3O_7Cl$, ciężar cząsteczkowy 612,1

obliczono:	C 62,79%	H 6,26%	N 6,86%	Cl 5,79%
znaleziono:	C 63,01%	H 5,51%	N 7,06%	Cl 5,97%

Przykład XXI. Chlorowodorek 3-/3,4-dwumetoksybenzylo/-4-/3-/6,7-dwumetoksy-1,2,3,4-czterowodoro-2-izochinolilo/-2-hydroksypropylo/- Δ^2 -1,2,4-oksadiazolin-5-onu o temperaturze topnienia 172°C, po przekrystalizowaniu z absolutnego alkoholu.

Analiza dla $C_{25}H_{32}N_3O_7Cl$

obliczono:	C 57,52%	H 6,18%	N 8,05%	Cl 6,79%
znaleziono:	C 57,68%	H 6,08%	N 8,02%	Cl 6,76%

Przykład XXII. Chlorowodorek 3-/3,4-dwumetoksybenzylo/-4- [3-/1-/3,4-dwumetoksybenzylo/-6,7-dwumetoksy-1,2,3,4-czterowodoro-2-izochinolilo/-2-hydroksypropylo]- Δ^2 -1,2,4-oksadiazolin-5-onu o temperaturze topnienia 205°C, po przekrystalizowaniu z metanolu.

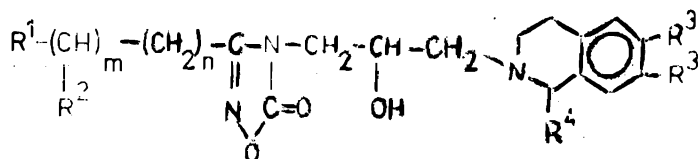
Analiza dla $C_{34}H_{42}N_3O_9Cl$, ciężar cząsteczkowy 672,2

obliczono:	C 60,75%	H 6,30%	N 6,25%	Cl 5,28%
znaleziono:	C 60,78%	H 6,38%	N 6,22%	Cl 5,15%

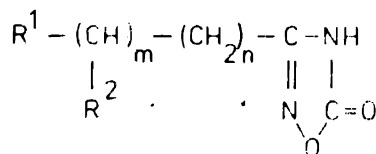
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 1,2,4-oksadiazolin-5-onu o wzorze ogólnym 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru albo grupę fenyłową, która jest ewentualnie podstawiona atomem chlorowca, grupą o 1-4 atomach węgla, grupą alkoksylową o 1-4 atomach węgla albo grupą nitrową, R^2 oznacza ewentualnie pojedynczo lub kilkakrotnie podstawioną przez atom chlorowca, grupę alkilową o 1-4 atomach węgla, grupę alkoksylową o 1-4 atomach węgla albo przez grupę nitrową grupę fenyłową lub podstawioną atomem chlorowca, grupą alkilową o 1-4 atomach węgla, grupą alkoksylową o 1-4 atomach węgla grupę naftyłową, R^3 oznacza grupę alkoksylową o 1-4 atomach węgla albo atom wodoru, R^4 oznacza atom wodoru, ewentualnie podstawioną przez grupę alkilową lub alkoksylową o 1-4 atomach węgla, przez grupę benzyloksylową lub cyjanową grupę alkilową o 1-4 atomach węgla, ewentualnie pojedynczo lub kilkakrotnie podstawioną przez grupę alkilową lub alkoksylową o 1-4 atomach węgla, atom chlorowca albo przez grupę nitrową grupę fenyłową, ewentualnie podstawioną w pierścieniu fenyłowym przez grupę alkoksylową o 1-4 atomach węgla albo przez atom chlorowca grupę alkilofenyłową o 1-4 atomach węgla w części alkilowej, zaś m i n oznaczają liczby 0 lub 1, oraz ich soli addycyjnych z kwasami lub soli czwartorzędowych, **znamienny tym**, że związki o wzorze ogólnym 2, w którym R^1 , R^2 , m oraz n mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze ogólnym 3, w którym R^3 i R^4 mają wyżej podane znaczenie, a X oznacza atom chlorowca, i otrzymane związki o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza się w sole addycyjne z kwasami lub w sole czwartorzędowe, albo uwalnia się je z soli.

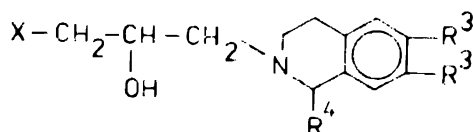
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w środowisku organicznego albo wodno-organicznego rozpuszczalnika.



WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3