



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

MKP C07d 49/36

Zgłoszono: 24.09.73 (P 187923)

Pierwszeństwo. 26.09.72 Republika Federalna
Niemiec

Int. Cl.² C07D 233/60

Zgłoszenie ogłoszono: 01.10.74

Opis patentowy opublikowano: 15.04.1978



Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Bayer Aktiengesellschaft, Leverkusen (Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania nowych amidów kwasów imidazolilooctowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych amidów kwasów imidazolilooctowych stosowanych jako środki lecznicze, zwłaszcza środki przeciwgrzybicowe.

Stwierdzono, że nowe amidy kwasów imidazolilooctowych o wzorze 1, w którym R¹ oznacza ewentualnie podstawiony rodnik fenyłowy lub cykloalkilowy, R² oznacza atom wodoru lub R¹ i R² razem z atomem amidowym azotu tworzą ewentualnie podstawiony, nasycony, heterocykliczny 5—7 członowy pierścień, który może zawierać grupę -SO₂- lub -N-Y, w której Y oznacza ewentualnie podstawiony rodnik fenyłowy, dwufenylometyłowy, lub grupę alkoksykarbonyłową lub dwualkiloaminokarbonyłową i X¹, X², X³ i X⁴ oznaczają atomy wodoru lub atomy chlorowców i w tym zakresie znaczeń mogą mieć takie same lub różne znaczenia otrzymuje się w sposób polegający na tym, że halogenki kwasów chlorowcodwufenylooctowych o wzorze 2, w którym X¹, X², X³ i X⁴ mają wyżej podane znaczenie i Hal oznacza atom chlorowca, poddaje się reakcji z imidazolem ewentualnie w środowisku rozcieńczalnika, do imidazolu o wzorze 3, w którym X¹, X², X³ i X⁴ mają wyżej podane znaczenie, w którym ewentualnie po wydzieleniu, wymienia się selektywnie grupę aminową, związaną z grupą karbonyłową za pomocą amin o wzorze 4, w którym R¹ i R² mają wyżej podane znaczenie i ewentualnie tak otrzymane związki przeprowadza się w zwykły sposób w nietoksyczne sole odznaczają się tolerancją fizjologiczną.

Amidy kwasów imidazolilooctowych otrzymane sposobem według wynalazku mają niespodziewanie silne działanie przeciwgrzybicowe, a jednocześnie są dobrze tolerowane

2

przez organizm i wzbogacają one zatem stan techniki w dziedzinie farmacji.

Przy użyciu chlorku kwasu dwufenylochloooctowego, imidazolu i o-metyloaniliny jako substancji wyjściowych, przebieg reakcji przedstawia schemat podany na rysunku.

We wzorze 4 i 1, R¹ oznacza rodnik cykloalkilowy, korzystnie o 5—7 atomach węgla, najkorzystniej o 6 atomach węgla, na przykład cyklopentylowy lub cykloheksylowy lub cykloheptyłowy.

Ewentualnie podstawiony rodnik fenyłowy R¹ zawiera jeden lub kilka, korzystnie 1—3, zwłaszcza jeden podstawnik. Podstawnikami są korzystnie: rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, zwłaszcza 1—3 atomów węgla, na przykład rodnik metylowy, etylowy, n-i-izopropylowy, atom chlorowca, korzystnie chloru, fluoru, bromu, zwłaszcza chloru, grupa chlorowcoalkilowa o 1—2 atomach węgla i 2—5 atomach chlorowca, zwłaszcza atomów chloru lub fluoru, zwłaszcza fluoru, przykładowo grupa trójfluorometylowa oraz grupa nitrowa.

Nasycony pierścień heterocykliczny, ewentualnie podstawiony, utworzony przez R¹ i R² razem z amidowym atomem azotu i ewentualnie grupą -SO₂ lub >N-Y jest 5 lub 6, korzystnie 6-członowy. Grupa -SO₂ lub N-Y w 6-członowym pierścieniu znajduje się korzystnie w położeniu para w stosunku do amidowego atomu azotu. Pierścień heterocykliczny może zawierać takie same lub różne, jeden lub kilka zwłaszcza jeden podstawnik.

Podstawnikami są korzystnie rodniki alkilowe o 1—4, korzystnie 1—2 atomach węgla takie jak rodnik metylowy, etylowy, n- i i-propylowy, n-, izo- i III-rzęd.-butylowy lub

fenyłowy ewentualnie podstawiony jak rodnik fenyłowy stanowiący znaczenie R^1 .

Rodnik fenyłowy Y może być podstawiony tak jak rodnik fenyłowy stanowiący znaczenie R^1 . Grupa alkoxykarbonylowa stanowiąca znaczenie Y zawiera 2—4, korzystnie 2—3 atomy węgla, na przykład jest to grupa metoksykarbonylowa, etoksykarbonylowa, n- i izo-propyloksykarbonylowa. Rodniki alkilowe grupy dwualkiloaminokarbonylowej Y są takie same lub różne i zawierają 1—4, korzystnie 1—2 atomów węgla w każdym rodniku. Na przykład grupami alkiloaminowymi w grupie dwualkiloaminokarbonylowej są: grupa dwumetyloaminowa, dwuetyloaminowa, metylo-etyloaminowa, metylo-n-propyloaminowa i etylo-i-butyloaminowa.

Atomami chlorowców stanowiącymi znaczenie X^1 , X^2 , X^3 i X^4 są: atom fluoru, chloru, bromu i jodu, korzystnie fluoru, chloru i bromu, najkorzystniej chloru.

We wzorze 2 Hal oznacza korzystnie atom chloru lub bromu, korzystnie atom chloru.

Szczególnie korzystne są związki o wzorze 1, w którym X^1 , X^2 , X^3 i X^4 oznaczają atomy wodoru lub X^1 i X^3 oznaczają atomy chloru, a X^2 i X^4 atomy wodoru, R^1 oznacza rodnik cykloheksyloowy lub rodnik fenyłowy ewentualnie podstawiony atomem chloru, rodnikiem metyloowym i/lub grupę trójfluorometylową lub R^1 i R^2 razem z amidowym atomem azotu tworzą pierścienie o wzorze 5—12.

Solami związków o wzorze 1 są korzystnie chlorowodoroki.

Jako związki wyjściowe o wzorze 2 stosuje się np. niżej podane:

Chlorek kwasu ω , ω -dwufenylo- ω -chlorooctowego,
chlorek kwasu ω , ω -dwi-(4-chlorofenylo)- ω -chlorooctowego,
chlorek kwasu ω , fenylo- ω -(2-chlorofenylo)- ω -chlorooctowego,
chlorek kwasu ω -fenylo- ω -(3-chlorofenylo)- ω -chlorooctowego,
chlorek kwasu ω -fenylo- ω -(5-chlorofenylo)- ω -chlorooctowego,
chlorek kwasu ω -fenylo- ω -(4-chlorofenylo)- ω -chlorooctowego.

Stosuje się np. niżej podane związki wyjściowe o wzorze 4:

anilinę, o-metyloanilinę, o-, p-dwuchloroanilinę, p-chloroanilinę, m-trójfluoroanilinę, p-metyloanilinę, o-chloro-m-metyloanilinę, p-fluoroanilinę, p-bromoanilinę, o-etyloanilinę, p-nitroanilinę, o-nitroanilinę, p-nitro-o-metyloanilinę, cykloheksyloaminę, cyklopentyloaminę, cykloheptyloaminę.

Odnaczające się tolerancją fizjologiczną nietoksyczne sole związków imidazolilowych o wzorze 1 stanowią ich sole ze wszystkimi tolerowanymi przez organizm kwasami takimi jak kwasy chlorowcowodorowe np. kwas chlorowodorowy i bromowodorowy, zwłaszcza chlorowodorowy, kwas fosforowy, kwas azotowy, jedno- i dwufunkcyjne kwasy karboksylowe i hydroksykarboksylowe, np. kwas octowy, maleinowy, bursztynowy, fumarowy, winowy, cytrynowy, salicylowy, sorbinowy, mlekowy, 1,5-naftalenodwusulfonowy. Najkorzystniejszym kwasem jest kwas chlorowodorowy.

W reakcji związków o wzorze 2 z imidazolem jako rozcieńczalniki stosuje się wszystkie obojętne, polarne rozpuszczalniki organiczne korzystnie chlorowcowęglowodory, najkorzystniej aromatyczne chlorowcowęglowodory np. chlorobenzenoketony, korzystnie niższe ketony alkilowe np. aceton; nitryle, korzystnie niższe nitryle alkilowe, amidy, korzystnie niższe dwualkiloformamidy,

np. dwumetyloformamid i sulfotlenki korzystnie niższe sulfotlenki dwualkilowe, jak np. sulfotlenek dwumetylowy.

W pierwszym etapie sposobu polegającym na reakcji związków o wzorze 2 z imidazolem jako akceptor kwasu stosuje się korzystnie nadmiar imidazolu, korzystnie około 40—10, najkorzystniej 4—5 moli imidazolu na 1 mol związku wyjściowego o wzorze 2.

Temperatura reakcji związków o wzorze 2 z imidazolem może wahać się w szerokim zakresie. Na ogół reakcję prowadzi się w temperaturze około 50—100°C, korzystnie 50—100°C.

Imidazolidy o wzorze 3 powstające w pierwszym etapie reakcji podaje się dalszej reakcji, korzystnie bez ich wydzielenia, chociaż możliwe jest również wstępne ich wydzielenie.

Temperatura w drugim etapie reakcji związków o wzorze 3 z aminami o wzorze 4, może wahać się w szerokim przedziale. Na ogół reakcję prowadzi się w temperaturze około 50—150°C, korzystnie 80—150°C.

Przy przeprowadzaniu drugiego etapu reakcji stosuje się korzystnie na 1 mol imidazolidu o wzorze 3 około 1—5, korzystnie 1—2 mole aminy o wzorze 4. Odchylenia od stechiometrycznych stosunków nie mają niekorzystnego wpływu na wynik reakcji.

Związki o wzorze 1 wydziela się w znany sposób, na przykład oddestylowuje się rozpuszczalnik z mieszaniny reakcyjnej, pozostałość maceruje się lodowatą wodą, nierozpuszczalną substancję czynną odsącza się; i oczyszcza przez przekryształizowanie. Następnie można otrzymać w znany sposób sól, na przykład przez rozpuszczenie związków o wzorze 1 w rozpuszczalniku organicznym i dodanie potrzebnej ilości kwasu.

Sposobem według wynalazku otrzymuje się na przykład niżej podane nowe substancje czynne: dwutlenek 4-[ω , ω -dwi-(4-chlorofenylo)- ω -imidazolilo-(1)-metylokarbonylo]-1,4-tiazyny;
3-trójfluorometyloanilid kwasu ω , ω -dwufenylo- ω -imidazolilo-(1)-octowego,
2-metylo-4-chloroanilid kwasu ω , ω -dwufenylo- ω -imidazolilo-(1)-octowego,
2,4-dwuchloroanilid kwasu ω , ω -dwufenylo- ω -imidazolilo-(1)-octowego,
cykloheksyloamid kwasu ω , ω -dwufenylo- ω -imidazolilo-octowego,

dwutlenek 4-[ω , ω -dwi-(4-chlorofenylo)- ω -imidazolilo-(1)-metylokarbonylo]-2-fenylo-1,4-tiazyny,
4-[ω , ω -dwufenylo- ω -imidazolilo-(1)-metylokarbonylo]-1-etoksykarbonylopiperazynę,
4-[ω , ω -dwufenylo- ω -imidazolilo-(1)-metylokarbonylo]-1-o-chlorofenylopiperazynę oraz ich sole.

Związki o wzorze 1 otrzymane sposobem według wynalazku mają silne działanie przeciwgrzybicowe. Wykazują one szerokie spektrum działania przeciwgrzybicowego, zwłaszcza przeciwko Dermatophytes i drożdżakom oraz grzybom dimorficznym, np. działają skutecznie na rodzaje Candida, np. Candida albicans, rodzaje Epidermophyton, np. Epidermophyton floccosum, rodzaje Aspergillus, np. Aspergillus niger, rodzaje Trichophyton, np. Trichophyton mentagrophytes, rodzaje Microsporum np. Microsporum felineum oraz rodzaje Penicillium np. Penicillium commune.

Działanie substancji czynnych otrzymanych sposobem według wynalazku nie ogranicza się tylko do wymienionych mikroorganizmów, które podane są tylko przykładowo.

Wskazane do stosowania w medycynie są przykładowo następujące:

. Dermatomykozy i systemomykozy wywołane Trichophyton nentagrophytes i innymi rodzajami Trichophyten, dalej rodzajami Microsporon, Epidermophyton floccosum, drożdżakami, grzybami dimorficznymi oraz pleśniakami.

Wskazania do stosowania w weterynarii są przykładowo następujące:

Wszystkie dermatomykozy i systemomykozy zwłaszcza wywołane wyżej wymienionymi patogenami.

Substancje czynne można przeprowadzić w postaci preparatów farmaceutycznych zawierających nietoksyczne, obojętne zwykle stosowane w farmacji podłoża oraz jeden lub kilka związków o wzorze 1 i/lub ich soli lub składających się z jednego lub kilku związków o wzorze 1 i/lub ich soli.

Preparaty farmaceutyczne mogą mieć postać jednostek dawkowych, to jest preparaty składają się z pojedynczych elementów np. tabletek, drażetek, kapsułek, pigułek, czopków i ampułek zawierających ułamek lub wielokrotność dawki jednorazowej substancji czynnej. Jednostki dawkowania mogą zawierać np. 1, 2, 3 lub 4 dawki jednorazowej lub 1/2, 1/3 lub 1/2 dawki jednorazowej, przy czym dawka jednorazowa zawiera substancję czynną odpowiadającą przy leczeniu zwykle jednej połowie, jednej trzeciej lub jednej czwartej dawki dziennej.

Nietoksycznymi, obojętnymi stosowanymi w farmacji podłożami są stałe, półstałe lub ciekłe rozcieńczalniki, wypełniacze i środki pomocnicze różnego rodzaju. Szczególnie korzystnymi postaciami preparatów farmaceutycznych są tabletki, drażetki, kapsułki, pigułki, granulaty, czopki, roztwory, zawiesiny i emulsje, pasty, maście, żele, kremy, płyny do zmywania, pudry i aerozole.

Tabletki, drażetki, kapsułki, pigułki i granulaty, mogą zawierać oprócz jednej lub kilku substancji czynnych i zwykłych nośników wypełniacz i rozrzedzalniki, np. skrobię, cukier mlekowy, cukier surowy, glikozę, mannit, kwas krzemowy, substancje wiążące np. karboksymetylocelulozę, alginiany, żelatynę, poliwinylpirolidon, substancję utrzymującą wilgotność, np. glicerynę, substancję powodującą pęcznienie, np. agar-agar, węglan wapnia i węglan sodu, substancje zwalniające odparowanie, np. parafinę, przyspieszacze resorpcji, np. czwartorzędowe sole amoniowe, zwilżalce np. alkohol etylowy, monostearnian gliceryny, substancje adsorpcyjne, np. kaolin i bentonit i substancje poślizgowe, np. talk, stearynian wapnia i magnezu i stałe poliglikole etylenowe lub mieszaniny wyżej wymienionych substancji.

Tabletki, drażetki, kapsułki, pigułki i granulaty mogą być zaopatrzone w otoczki i powłoki ewentualnie zawierające substancję nadającą nieprzezroczystość oraz mieć skład powodujący ewentualnie zwolnioną absorpcję jednej lub kilku substancji czynnych tylko lub korzystnie w określonym odcinku przewodu pokarmowego, przy czym w tym przypadku stosuje się jako podłoża np. substancje polimeryczne i woski.

Substancja lub substancje czynne razem z jednym lub kilkoma podanymi nośnikami można przeprowadzić również w postaci mikrokapsułek.

Czopki mogą zawierać oprócz jednej lub kilku substancji czynnych zwykle rozpuszczalne lub nierozpuszczalne w wodzie nośniki, np. poliglikole etylenowe, tłuszcze, np. tłuszcz kakaowy i wyższe estry, np. estry alkoholu o 14 atomach węgla z kwasem o 16 atomach węgla lub mieszaniny tych substancji czynnych.

Maście, pasty, kremy i żele mogą zawierać oprócz jednej lub kilku substancji czynnych zwykle nośniki np. tłuszcze

zwierzęce i roślinne, worki, parafiny, skrobię, tragalant, pochodne celulozy, poliglikole etylenowe silikony, bentonity, kwas krzemowy, talk i tlenek cynku lub mieszaniny wymienionych substancji czynnych.

Pudry i aerozole mogą zawierać oprócz jednej lub kilku substancji czynnych zwykle nośniki np. cukier mlekowy, talk, kwas krzemowy, wodorotlenek glinu, krzemian wapnia i proszek poliamidowy lub mieszaniny tych substancji. Aerozole dodatkowo zawierają zwykle substancje aerozolujące np. chlorofluorowęglowodory.

Roztwory i emulsje mogą zawierać oprócz jednej lub kilku substancji czynnych zwykle nośniki takie jak rozpuszczalniki, rozcieńczalniki, emulgatory, np. wodę, alkohol etylowy, alkohol izopropylowy, węglan etylu, octan etylu, alkohol benzylowy, benzoetan benzylu, glikol propylenowy, butylenoglikol-(1—3), dwumetyloformamid, oleje, zwłaszcza olej nasion bawełny, olej arachidowy, olej kielków kukurydzy, olej rycynusowy, sezamowy, glicerynę, glicerynoformal, alkohol czterowodorofurfurylowy, poliglikole etylenowe i estry kwasów tłuszczowych z sorbitem lub mieszaniny wymienionych substancji.

Pozajelitowo stosuje się roztwory i emulsje również w postaci sterylnej i izotonicznej.

Zawiesiny mogą zawierać oprócz jednej lub kilku substancji czynnych zwykle nośniki takie jak ciekłe rozcieńczalniki, np. wodę, alkohol etylowy, glikol propylenowy, dyspergatory, np. etoksylowe alkohole izostearylowe, estry politenku etylenu i sorbitu lub sorbitanu, mikrokrystaliczną celulozę, meta-wodorotlenek glinu, bentonit, agar-agar i tragalant lub mieszaniny wymienionych substancji czynnych:

Wymienione postacie preparatów farmaceutycznych mogą również zawierać barwniki, substancje konserwujące oraz poprawiające zapach i smak, np. olejek miętowy i olejek eukaliptusowy i substancje słodzące np. sacharynę.

Zawartość substancji czynnych w wymienionych preparatach farmaceutycznych wynosi około 0,1—99,5%, korzystnie 0,15—95% wagowych całości mieszaniny. Preparaty te oprócz związków o wzorze 1 i/lub ich soli mogą zawierać inne substancje farmaceutyczne czynne.

Wymienione preparaty farmaceutyczne otrzymuje się w zwykły sposób, np. przez zmieszanie jednej lub kilku substancji czynnych z podanym nośnikiem lub nośnikami.

Związki czynne o wzorze 1 lub ich sole, otrzymane sposobem według wynalazku oraz ich preparaty farmaceutyczne zawierające jeden lub kilka związków o wzorze 1 i/lub ich soli stosuje się w medycynie i weterynarii do zapobiegania, poprawiania stanu i/lub leczenia wymienionych wyżej chorób.

Substancje czynne lub ich preparaty można stosować miejscowo, per os, pozajelitowo, dootrzewnowo i/lub doodbytniczo, korzystnie per os lub miejscowo.

W celu uzyskania żądanych wyników leczenia stosuje się zarówno w medycynie jak i weterynarii korzystnie dawki wynoszące około 30—250 mg/kg, najkorzystniej 50—250 mg/kg wagi ciała w ciągu 24 godzin, ewentualnie podzielone na kilka dawek jednorazowych.

W pewnych przypadkach konieczne jest odstępstwo od podanego dawkowania, które jest uzależnione od rodzaju i ciężkości schorzenia, rodzaju preparatu i sposobu jego podawania czasu lub odstępów w czasie podawania leku.

W pewnych przypadkach wystarczy dawka mniejsza od podanej dawki minimalnej w innych natomiast trzeba przekroczyć podaną górną granicę dawkowania. Ustalenie każdorazowo optymalnych dawek i sposobu podawania

leku może dokonać lekarz na podstawie swej wiedzy fachowej.

Dobre działanie antymikrobowe nowych substancji otrzymanych sposobem według wynalazku czynnych potwierdzają niżej podane wyniki prób in vitro i in vivo.

Ustalenie spektrum działania przeciwgrzybicowego przeprowadzono in vitro w próbie kolejnych rozcieńczeń.

Sposób przeprowadzania doświadczenia dla Dermatophytes i pleśniaków stosowano pożywkę Sabouranda dla drożdżaków, grzybów dimorficznych bulion składający się z wyciągu mięsnego i cukru gronowego. Inkubację prowadzono w temperaturze 28°C w czasie 24–96 godzin. Wyniki prób zestawiono w tablicy 1.

Tablica 1

Minimalne stężenie hamujące w (ml pożywki)

Związek z przykładu nr	Trichophyton mentagrophytes		Candida albicans		Penicillium compu-	Aspergillus niger		Microsporon felineum
	o.S	m.S	o.S	m.S		o.S	m.S	
XII	10	40	>100	—	>100	1 ^x	100 ^x	100
III	64	64	>64	<64	>64	—	—	—
XI	64 ⁺	—	64 ⁺	<64	>64	—	—	—
VI	32 ^x	>64	4 ⁺	8	>64	—	—	—
IV	32	32	8 ⁺	64 ⁺	>64	—	—	—
V	1 ^x	VIII	1 ^x	32 ^x	64 ^x	64 ^x	8 ^x	4 ^x
X	32	32	>64	64	>64	—	—	—

Objaśnienia:

m.s. = z 30% dodatkiem serum

o.s. = bez dodatku serum

x = 90% hamowania wzrostu

+ = 50% hamowania wzrostu.

Przeciwgrzybicowe działanie związków otrzymanych sposobem według wynalazku w doświadczeniach na zwierzętach.

Działanie po podaniu per os na trychofytosę u białej myszy wywołaną Quinckeanum.

Rozwój infekcji Quinckeanum u myszy można zahamować podając dawki 2×100 mg/kg jednorazowo dziennie aż do 8 dnia infekcji. Po stosowaniu związków otrzymanych sposobem według wynalazku obserwuje się u 0–2 myszy na 20 myszy leczonych objawy scutula, natomiast objawy scutula będące typową cechą trychofytosy wywołanej Quinckeanum obserwuje się u myszy na 20 myszy kontrolnych.

Kandydoza myszy

Opis doświadczenia.

Myszy typu SPF-CF₁ zakaża się dożylnie 1–2×10⁶ komórkami konidialnymi Candida zdyspergowanymi w fizjologicznym roztworze soli.

Zwierzętom podaje się per os na 1 godzinę przed infekcją i 7 godzin po infekcji 50, 75, 100 i 150 mg/kg wagi ciała związków otrzymanych sposobem według wynalazku. Nielezione zwierzęta kontrolne padły w 3–6 dniach po infekcji. Wyniki podaje się w tablicy 2.

Otrzymywanie nowych związków sposobem według wynalazku objaśniają niżej podane przykłady.

Przykład I. Rozpuszcza się 52,8 g (0,2 mola) chlorku kwasu chlorodwufenylooctowego w 300 ml bezwodnego acetonitrylu i traktuje się 55 g (0,8 mola) imidazolu. Po 16 godzinnym ogrzewaniu pod chłodnicą zwrotną,

chłodzi się, dodaje się 21,5 g (0,2 mola) o-metyloaniliny i ponownie ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną do wrzenia,

Tablica 2

Działanie przy kandydozie u myszy

Związek z przykładu nr	Działanie na Candida albicans
XI	+
VI	++

Objaśnienie związków:

+ = przeżyło 50% zwierząt 6 dzień po infekcji

++ = przeżyło 80% zwierząt 6 dzień po infekcji

30 następnie poddaje się obróbce końcowej w sposób wyżej podany.

Otrzymuje się 26,1 g (34,5% wydajności teoretycznej) metyloanilidu kwasu ω, ω-dwufenylo- ω-imidazolilo-(1)-octowego, wzór 13, o temperaturze topnienia 141–143°C.

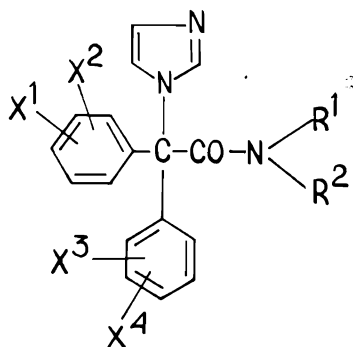
35 W analogiczny sposób jak w przykładzie I otrzymuje się związki zestawione w tablicy 3.

Zastrzeżenie patentowe

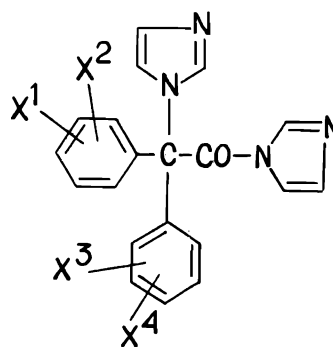
40 Sposób wytwarzania nowych amidów kwasów imidazoliloctowych o wzorze 1, w którym R¹ oznacza ewentualnie podstawiony rodnik fenyłowy lub cykloalkilowy, R² oznacza atom wodoru lub R¹ i R² razem z amidowym atomem azotu tworzą ewentualnie podstawiony, nasycony 5–7 członowy pierścień heterocykliczny, który może zawierać grupę -SO₂- lub N-Y, przy czym Y oznacza ewentualnie podstawiony rodnik fenyłowy, dwufenylooctowy, grupę alkoksycarbonyłową lub dwuaminokarbonyłową i X¹, X², X³ i X⁴ oznaczają atomy wodoru lub chlorowca i mogą mieć w tym zakresie znaczeń takie same lub różne znaczenie, **znamienny tym**, że halogenki kwasów chlorowcodwufenylooctowych o wzorze 2, w którym X¹, X², X³ i X⁴ mają wyżej podane znaczenie i Hal oznacza atom chlorowca, 45 poddaje się reakcji z imidazolem, ewentualnie w środowisku rozcieńczalnika, do związku o wzorze 3, w którym X¹, X², X³ i X⁴ mają wyżej podane znaczenie, który ewentualnie po wydzieleniu, poddaje się reakcji z aminą o wzorze 4, w którym R¹ i R² mają wyżej podane znaczenie, przy czym następuje selektywna wymiana grupy aminowej związanej z grupą karbonyłową i tak otrzymane związki o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w nietoksyczne tolerowane sole.

Tablica 3
Związki o wzorze 1

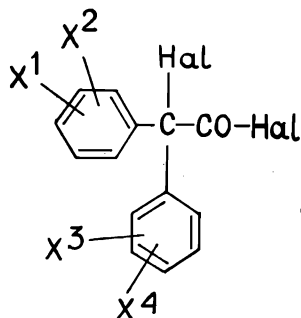
Przykład nr	X ¹	X ²	X ³	X ⁴	R ¹	R ²	Temperatura topnienia °C
II	H	H	H	H	wzór 14	H	206—208
III	H	H	H	H	wzór 15	H	219—220
IV	H	H	H	H	wzór 16	H	178—179
V	H	H	H	H	wzór 17	H	115
VI	H	H	H	H	wzór 18	H	166—168
VII	H	H	H	H	R ¹ i R ²		272—275
VIII	H	H	H	H	wzór 19		266—268
IX	H	H	H	H	wzór 20		256—258
X	4-Cl	H	4-Cl	H	wzór 21		103—104
XI	H	H	H	H	wzór 22		156—158
XII	H	H	H	H	wzór 23		260—262
XIII	H	H	H	H	wzór 24		166—168
XIV	H	H	H	H	wzór 25		220—222



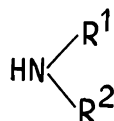
Wzór 1



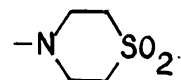
Wzór 3



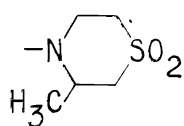
Wzór 2



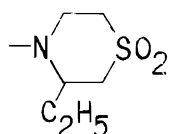
Wzór 4



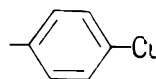
Wzór 5



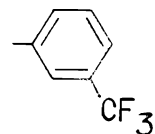
Wzór 6



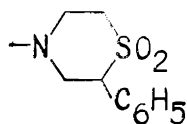
Wzór 7



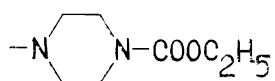
Wzór 14



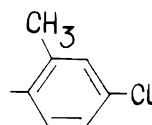
Wzór 15



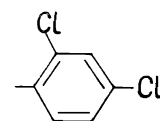
Wzór 8



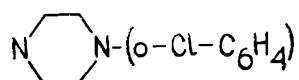
Wzór 9



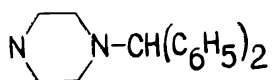
Wzór 16



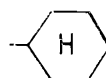
Wzór 17



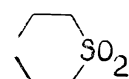
Wzór 10



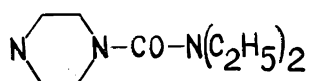
Wzór 11



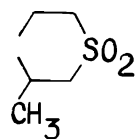
Wzór 18



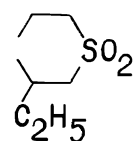
Wzór 19



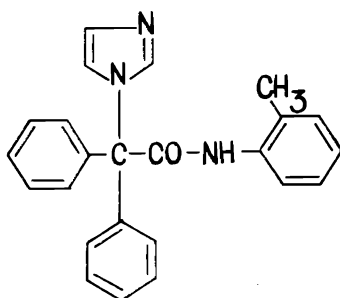
Wzór 12



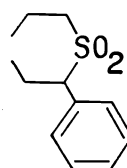
Wzór 20



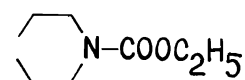
Wzór 21



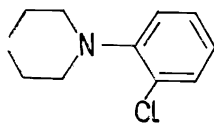
Wzór 13



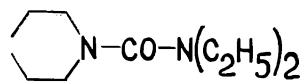
Wzór 22



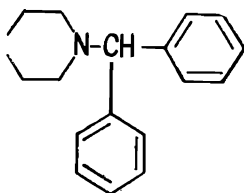
Wzór 23



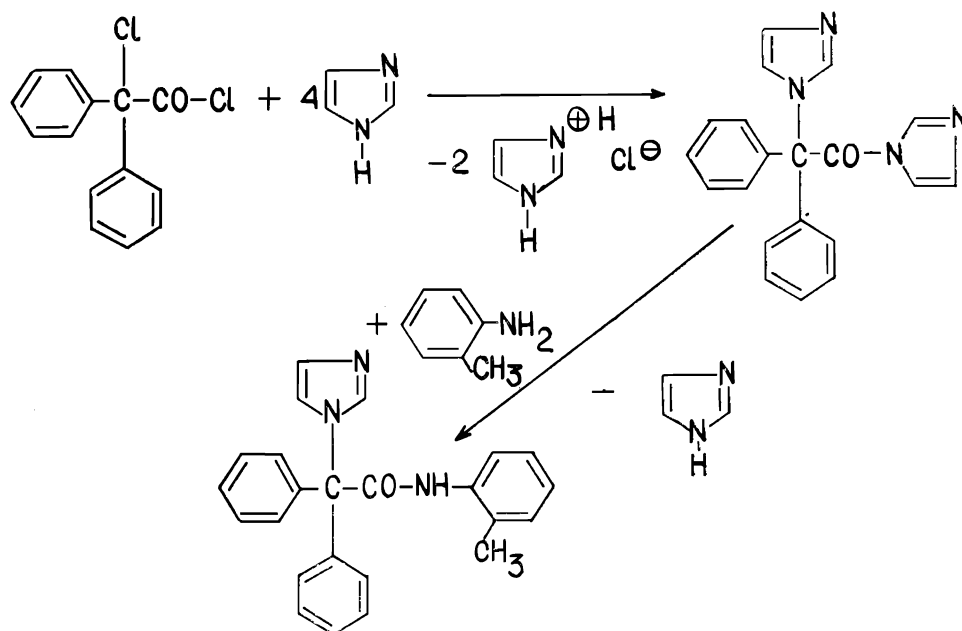
Wzór 24



Wzór 25



Wzór 26



Schemat