



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 02.07.1970 (P. 141766)

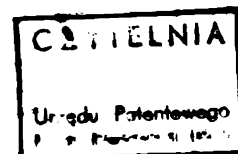
Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 05.04.1973

Opis patentowy opublikowano: 30.04.1976

MKP C07d 87/28

Int. Cl.² C07D 265/30



Twórcy wynalazku: Francesco Lauria, Vittorio Vecchiatti, Willy Logemann

Uprawniony z patentu: Carlo Erba S.p.A., Mediolan (Włochy)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych (β -morfolinoetoksy)-benzofenonu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych (β -morfolinoetoksy)-benzofenonu użytecznych jako środki o działaniu przeciwkaszlowym.

Podczas ostatnich dziesięciu lat dzięki rozwojowi procesów badawczych zsyntezowano wiele związków o właściwościach przeciwkaszlowych, w celu otrzymania produktów pozbawionych działania ubocznego, jakie mają naturalne alkaloidy, przede wszystkim takiego, jak łatwe przyzwyczajenie się do leku i wpływ na rytm oddechowy. Te wady charakteryzują nawet związki czerpane z naturalnych alkaloidów, na przykład pochodne metadony. Niektóre związki przeciwkaszlowe są zasadowymi estrami, jednak łatwo hydrolizują one pod wpływem enzymów, w górnej części przewodu jelitowego, i dlatego są nieskuteczne. Zasadowe estry kwasu β -cyjano- β , β -dwufenylopropionowego w farmakologicznych próbach przeprowadzonych metodą zastrzyków dożylnych okazały się skuteczne, natomiast w następnie prowadzonych próbach klinicznych, metodą doustną, okazały się nieskuteczne. Obecnie stwierdzono, że niektóre aromatyczne eter z zasadowymi bocznymi łańcuchami mają działanie przeciwkaszlowe i nie hydrolizują pod wpływem enzymów jelitowych.

Sposobem według wynalazku wytwarza się nowe pochodne (β -morfolinoetoksy)-benzofenonu o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru lub atom chlorowca, grupę trójfluorometylową, niż-

2

szą grupę alkilową lub grupę aminową, A oznacza grupę karbonylową lub grupę o wzorze $-C/R^1/R^2/-$ w którym R^1 oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową lub hydroksylową, a R^2 oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, n oznacza liczbę całkowitą 1—3, R^3 oznacza atom wodoru lub chlorowca, niższą grupę alkilową lub alkoksylową, a R^4 i R^5 takie same lub różne oznaczają atom wodoru lub niższą grupę alkilową ewentualnie w postaci farmakologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami.

Określenie „niższa grupa alkilowa” i „niższa grupa alkoksylowa” oznacza grupy zawierające 1—4 atomów węgla o rozgałęzionym lub prostym łańcuchu.

Podstawnik R może oznaczać atom fluoru, chloru, bromu lub grupę metylową. Dla podstawnika R korzystne jest położenie 4, ale może on zajmować również położenie 2 lub 3.

Podstawniki R^1 i R^2 mogą oznaczać atomy wodoru lub grupy etylowe lub R^1 może oznaczać grupę hydroksylową, a R^2 atom wodoru lub grupę butylową.

Korzystnie grupa R^3 oznacza atom wodoru lub grupę metoksylową, ale również może oznaczać atom bromu lub grupę metylową, natomiast R^4 i/lub R^5 oznaczają grupy metylowe.

Redukcja grupy ketonowej eterów benzofenonu do alkoholu daje produkty o słabym działaniu przeciwkaszlowym, podczas gdy produkty katalitycznej redukcji grupy ketonowej do grupy metylenowej

odznaczają się silnym działaniem przeciwkaszlowym i niską toksycznością.

Odpowiednie sole addycyjne z kwasami powstają z następującymi kwasami nieorganicznymi: solnym, fosforowym, siarkowym i z następującymi kwasami organicznymi: cytrynowym i o-/p'-hydroksybenzoilo/-benzoesowym.

Sposób według wynalazku wytwarzania nowych pochodnych β -morfolinoetoksy/-benzofenonu o wzorze 1 polega na poddaniu reakcji związku o ogólnym wzorze 2, w którym X oznacza atom metalu alkalicznego, a A, R i R³ mają znaczenie podane powyżej, ze związkiem o wzorze ogólnym 3, w którym Y oznacza atom chlorowca, a n, R⁴ i R⁵ mają znaczenie podane powyżej lub związku o ogólnym wzorze 4, w którym Y oznacza atom chlorowca, a n, A, R i R³ mają znaczenie podane powyżej, ze związkiem o ogólnym wzorze 5, w którym R⁴ i R⁵ mają znaczenie podane powyżej, lub związku o ogólnym wzorze 6, w którym n, R³, R⁴ i R⁵ mają znaczenie podane powyżej, ze związkiem o ogólnym wzorze 7, w którym X oznacza atom chlorowca, a R ma znaczenie podane powyżej, lub związku o ogólnym wzorze 8, w którym n, R³, R⁴ i R⁵ mają znaczenie podane powyżej, ze związkiem o wzorze ogólnym 7, w którym X oznacza atom chlorowca lub ułtenieniu związku o wzorze ogólnym 1, w którym A oznacza grupę o wzorze $-C/R^1/R^2-$, w którym R¹ oznacza grupę hydroksylową, R² oznacza atom wodoru, n, R, R³, R⁴ i R⁵ mają znaczenie podane powyżej, do związku o wzorze ogólnym 1, w którym A oznacza grupę karbonylową, lub redukcji związku o ogólnym wzorze 1, w którym A oznacza grupę karbonylową, n, R, R³, R⁴ i R⁵ mają znaczenie podane powyżej, do związku o ogólnym wzorze 1, w którym A oznacza grupę $-C/R^1/R^2-$, w którym R¹ oznacza grupę hydroksylową, a R² oznacza atom wodoru lub oba podstawniki R¹ i R² oznaczają atomy wodoru, lub redukcji związku o ogólnym wzorze 9, w którym R⁷ oznacza grupę nitrową, a n, A, R³, R⁴ i R⁵ mają znaczenie podane powyżej, do związku o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza grupę aminową, a następnie, w razie potrzeby przeprowadza się produkty reakcji w sól addycyjną z kwasem.

Działanie przeciwkaszlowe eterów ocenia się metodą Domenjozma (Arch. Exper. Path. und Pharmacol., 1952, 215, 1924), polegającą na określeniu najniższej dawki, potrzebnej aby wstrzymać kaszel u kotów. Roztwory eterów w wodzie destylowanej podaje się do dwunastnicy przez uprzednio wsuniętą rurkę. Dawki omówione w tablicy odnoszą się do chlorowodorków.

Etery nie mają smaku, co jest ich szczególnie korzystną właściwością z punktu widzenia terapeutycznego.

W celu otrzymania leku sporządza się mieszanki, które składają się ze związku o wzorze ogólnym 1 i odpowiedniego, farmaceutycznie dopuszczalnego nośnika lub składnika rozcieńczającego. Mieszanki te stosuje się doustnie w postaci tabletek, kapsulek, proszków, ciekłych roztworów, zawiesin lub eliksirów.

Sposób według wynalazku ilustrują następujące przykłady:

Tablica

Związek	Toksyczność dla myszy przy podaniu doustnym mg/kg	Dawka mg/kg podawana do dwunastnicy ukazująca zdolność całkowitego zahamowania kaszlu	Czas trwania całkowitego zahamowania (min.)
wzór 10	338	20	40
wzór 11	610	35	45
wzór 12	550	50	65
wzór 13	552	30	60
wzór 14	500	35	60
wzór 15	500	50	60

Przykład I. Zawiesinę utworzoną z 2 g 50% wodoru sodowego w oleju i 300 ml dwumetyloformamidu szybko zadaje się 10,32 g 3,5-dwumetoksy-4-hydroksybenzofenonu w 50 ml dwumetyloformamidu, a następnie ogrzewa się w temperaturze 120—130°C w ciągu 4 godzin i otrzymuje się żółtą zawiesinę soli sodowej powyższego eteru. Po ochłodzeniu dodaje się 9 g chlorku β -morfolinoetylu i mieszaninę ogrzewa się w temperaturze 120—130°C w ciągu dwóch godzin. Osad chlorku sodowego odfiltrowuje się, a rozpuszczalnik odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość destyluje się i w temperaturze 230°C, przy ciśnieniu 0,8 mm Hg otrzymuje się 3,5-dwumetoksy-4- β -morfolinoetoksy/-benzofenon, którego chlorowodorek o temperaturze topnienia 146—148°C (po krystalizacji z mieszaniny czterowodorofuranu, 99% etanolu i eteru naftowego) otrzymuje się znanymi metodami.

Analogicznie otrzymuje się następujące związki: chlorowodorek 3,5-dwumetoksy-2'-metylo-4- β -morfolinoetoksy/-benzofenonu o temperaturze topnienia 176—178°C, chlorowodorek 3,5-dwumetoksy-4'-metylo-4- β -morfolinoetoksy/-benzofenonu o temperaturze topnienia 151—153°C, chlorowodorek 3-metoksy-5-metylo-4- β -morfolinoetoksy/-benzofenonu o temperaturze topnienia 191—192°C i chlorowodorek 3-metoksy-5-bromo-4- β -morfolinoetoksy/-benzofenonu o temperaturze topnienia 201—203°C.

Przykład II. 1,2 g metanolanu sodowego w 150 ml dwumetyloformamidu zadaje się 6 g 3,5-dwumetoksy-4'-chloro-4-hydroksybenzofenonu w 50 ml dwumetyloformamidu i ogrzewa się w ciągu dwóch godzin w temperaturze 120°C, następnie zadaje się 3,4 g chlorku β -morfolinoetylu i ogrzewa się w temperaturze 140°C w ciągu jednej godziny, po czym odparowuje się do sucha i zadaje wodą otrzymując ciało stałe. Mieszaninę odfiltrowuje się, przemywa i krystalizuje z cykloheksanu. Otrzymuje się 6,5 g 3,5-dwumetoksy-4'-chloro-4- β -morfolinoetoksy/-benzofenonu o temperaturze topnienia 91—92°C, który reaguje z gazowym chlorowodorem w alkoholu dając chlorowodorek, którego temperatura topnienia, po krystalizacji z alkoholu izopropylowego, wynosi 187—189°C.

Analogicznie otrzymuje się następujące substancje: chlorowodorek 3,5-dwumetoksy-4'-fluoro-4-β-morfolinoetoksy/-benzofenonu o temperaturze topnienia 163—165°C, chlorowodorek 3,5-dwumetoksy-4'-bromo-4-β-morfolinoetoksy/-benzofenonu o temperaturze topnienia 195—197°C, chlorowodorek 3,5-dwumetoksy-2'-chloro-4-β-morfolinoetoksy/-benzofenonu o temperaturze topnienia 212—214°C i chlorowodorek 3,5-dwumetoksy-4-β-morfolinoetoksy/-3'-trójlfluorometylobenzofenonu o temperaturze topnienia 105—107°C.

Przykład III. 7 g 3,5-dwumetoksy-4-[β-β'-chloroetoksy/-etoksy]-benzofenonu, o temperaturze wrzenia 215°C, przy ciśnieniu 0,2 mm Hg, który otrzymuje się z 3,5-dwumetoksy-4-hydroksybenzofenonu, soli sodowej i β, β'-dwuchlorodwuetyleteru w dwumetyloformamidzie, rozpuszcza się w 25 ml bezwodnego etanolu i zadaje się 7 ml morfoliny, po czym ogrzewa się w aparacie Cariusza w temperaturze 120°C w ciągu 8 godzin, a następnie odparowuje do sucha. Pozostałość rozdziela się między wodę i eter. Warstwę eterową przemywa się 1% roztworem wodorotlenku sodowego. Rozpuszczalnik odpędza się na łaźni parowej i otrzymuje się 3,5-dwumetoksy-4-[β-β'-morfolinoetoksy/-etoksy]-benzofenon, którego chlorowodorek otrzymuje się w znany sposób. Po krystalizacji z alkoholu izopropylowego temperatura topnienia chlorowodoru wynosi 75°C.

Przykład IV. Do 8,17 g 3,5-dwumetoksy-4-[-β-β'-β''-chloroetoksy/etoksy]-etoksy-benzofenonu, o temperaturze wrzenia 190—200°C przy ciśnieniu 0,01 mm Hg, który otrzymuje się z 3,5-dwumetoksy-4-hydroksybenzofenonu i β-chloro-β'-chloroetoksyetyloeteru, dodaje się 25 ml etanolu zawierającego 7 g morfoliny i ogrzewa się w aparacie Cariusza w temperaturze 100°C w ciągu dwu godzin, następnie odparowuje się do sucha i po rozcieńczeniu wodą ekstrahuje się eterem dwuetylowym. Mieszaninę przemywa się 0,5% roztworem wodorotlenku sodowego. Pozostałość po zateżeniu destyluje się pod znacznie obniżonym ciśnieniem i otrzymuje się 3,5-dwumetoksy-4-[β-β'-β''-morfolinoetoksy/-etoksy]-etoksy-benzofenon o temperaturze wrzenia 235—240°C przy ciśnieniu 0,01 mm Hg w postaci żółtawego oleju. Prowadząc analogiczny proces otrzymuje się 3,5-dwumetoksy-4'-chloro-4-[-β-β'-β''-morfolinoetoksy/etoksy]-etoksy-benzofenon o temperaturze wrzenia 245—250°C pod ciśnieniem 0,01 mm Hg.

Przykład V. 3 g 3,5-dwumetoksy-4'-dwumetyloamino-4-hydroksybenzofenonu w 30 ml dwumetyloformamidu dodaje się do 0,5 g 50% wodoru sodowego w oleju i w 200 ml dwumetyloformamidu, po czym ogrzewa się w ciągu dwu godzin w temperaturze 100°C i otrzymuje się pomarańczowo-żółty roztwór soli sodowej, do którego dodaje się 2,2 g chlorku β-morfolinoetylu, po czym mieszaninę ogrzewa się w temperaturze 140°C. Po odfiltrowaniu nieorganicznych soli mieszaninę zateża się pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość rozpuszcza się w eterze i przemywa kilkakrotnie 0,5% roztworem wodorotlenku sodu. Po odpędzeniu eteru otrzymuje się chlorowodorek 3,5-dwumetoksy-4'-dwumetyloamino-4-β-morfolinoetoksy/-benzofenonu, o

temperaturze topnienia 254—256°C. Ten sam związek można otrzymać w wyniku redukcji, a następnie metylowania 3,5-dwumetoksy-4-β-morfolinoetoksy/-4'-nitrobenzofenonu.

Przykład VI. 3,65 g 3,5-dwumetoksy-4-[β-β'-chloroetoksy/etoksy]-benzofenonu i 2,3 g 2-metylomorfoliny w 10 ml etanolu ogrzewa się w rurze Cariusza w ciągu ośmiu godzin w temperaturze 120°C. Postępując dalej według znanych metod otrzymuje się 3,5-dwumetoksy-4-[β-β'-2'-metylomorfolino/etoksy]-etoksy-benzofenon, którego chlorowodorek o temperaturze topnienia 136—137°C otrzymuje się po krystalizacji z mieszaniny benzenu i eteru naftowego.

Przykład VII. 5,5 g 3,5-dwumetoksy-4-hydroksydwufenylometanu w 25 ml dwumetyloformamidu dodaje się do 1,25 g metanolu sodu w 100 ml dwumetyloformamidu i utrzymuje się w ciągu pół godziny w temperaturze 80°C, a następnie dodaje się 3,4 g chlorku β-morfolinoetylu. Mieszaninę ogrzewa się w temperaturze 100°C w ciągu dwu godzin. Po odfiltrowaniu nieorganicznych soli roztwór zateża się pod zmniejszonym ciśnieniem, a z pozostałością postępuje się według znanych metod i otrzymuje się, po krystalizacji z mieszaniny octanu etylu i eteru naftowego, chlorowodorek 3,5-dwumetoksy-4-β-morfolinoetoksy/-dwufenylometanu o temperaturze topnienia 112—114°C. Postępując analogicznie można otrzymać chlorowodorek 3,5-dwumetoksy-4-β-morfolinoetoksy/-4'-chlorodwufenylometanu o temperaturze topnienia 152—154°C.

Przykład VIII. 5,5 g 3,5-dwumetoksy-4-β-morfolinoetoksy/-benzofenonu w 100 ml etanolu poddaje się uwodornieniu pod ciśnieniem 2—3 atmosfer w obecności 2 g palladu na węglu drzewnym i 15,1 ml 1 n kwasu chlorowodorowego. Po odfiltrowaniu i zateżeniu roztworu pozostałość krystalizuje się z mieszaniny benzenu i eteru naftowego i otrzymuje się chlorowodorek 3,5-dwumetoksy-4-β-morfolinoetoksy/benzohydrolu o temperaturze topnienia 121—123°C.

Przykład IX. 10 g 4'-chloro-3,5-dwumetoksy-4-[β-β'-chloroetoksy/etoksy]-benzofenonu i 6,5 g morfoliny w 30 ml absolutnego etanolu ogrzewa się w rurze Cariusza w temperaturze 125°C w ciągu 12 godzin. Po ochłodzeniu mieszaninę odparowuje się do sucha na łaźni parowej, po czym rozdziela się między 10% roztworem kwasu solnego i eterem. Fazę wodną alkalizuje się stężonym roztworem wodorotlenku sodu i ekstrahuje się eterem. Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje się 4'-chloro-3,5-dwumetoksy-4-[β-β'-morfolinoetoksy/etoksy]-benzofenon, który reaguje z kwasem fosforowym w roztworze metanolu i otrzymuje się, po krystalizacji z mieszaniny metanolu i eteru, fosforan o temperaturze topnienia 79—80°C.

Analogicznie otrzymuje się następujące związki: cytrynian 4'-chloro-3,5-dwumetoksy-4-[β-β'-2''-metylomorfolino/-etoksy]-etoksy-benzofenonu o temperaturze topnienia 119—120°C i cytrynian 4'-chloro-3,5-dwumetoksy-4-[β-β'-2'',6''-dwumetylomorfolino/-etoksy]etoksy-benzofenonu o temperaturze topnienia 136—140°C.

Przykład X. 5,5 g 4'-chloro-3,5-dwumetoksy-4-β-chloroetoksy/-benzofenonu i 4,7 g 2-metylo-

morfoliny w alkoholowym roztworze ogrzewa się w temperaturze 110°C i otrzymuje się 4'-chloro-3,5-dwumetoksy-4-[β-(2"-metylomorfolino)etoksy]-benzofenon, który można przeprowadzić w chlorowodorek o temperaturze topnienia, która po krystalizacji z mieszaniny benzenu i benzyny wynosi 75—76°C.

Analogicznie postępując można otrzymać chlorowodorek 4'-chloro-3,5-dwumetoksy-4-[β-2'',6''-dwumetylomorfolinoetoksy]-benzofenonu o temperaturze topnienia 182—184°C.

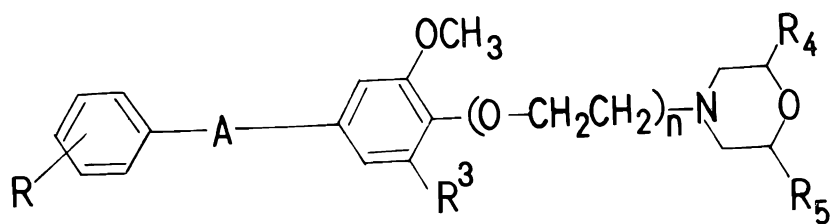
Przykład XI. Zawiesinę soli sodowej 3-fenyl-3'-metoksy-4'-hydroksyfenilo/pentanu (otrzymanego z 1 g wodoru sodowego w oleju i 5,4 g fenolu) ogrzewa się z 3,5 g chlorku β-morfolinoetylu w temperaturze 130°C. Dalej postępuje się według znanego sposobu i otrzymuje się, po krystalizacji z mieszaniny benzenu i eteru naftowego, chlorowodorek 3-fenyl-3-[3'-metoksy-4'-β-morfolinoetoksy]-fenilo]-pentanu o temperaturze topnienia 158—160°C.

Przykład XII. Do roztworu odczynnika Grignarda, który przygotowuje się z 1,5 g magnezu i 11,4 g p-chlorobromobenzenu w 100 ml czterowodorofuranu dodaje się 5,9 g 3,5-dwumetoksy-4-β-morfolinoetoksy/-benzonitrylu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 14 godzin, po czym chłodzi się i zadaje 5% kwasem solnym i ponownie ogrzewa się w ciągu jednej godziny. Następnie mieszaninę ekstrahuje się eterem, a pozostały roztwór zadaje się wodorotlenkiem amonowym. Brązowy osad zbiera się i krystalizuje z cykloheksanu, otrzymuje się 3,5-dwumetoksy-4'-chloro-4-/morfolinoetoksy/-benzofenon o temperaturze topnienia 91—92°C.

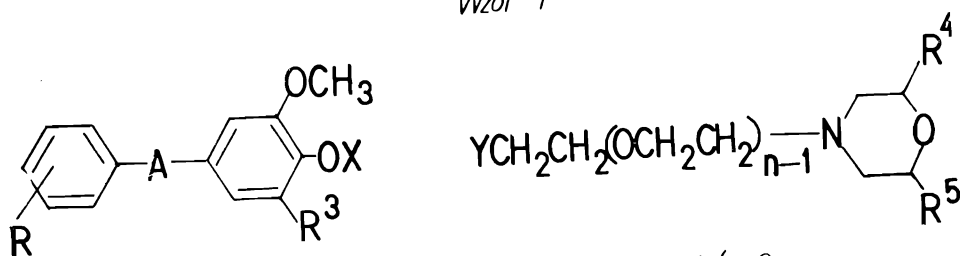
Przykład XIII. Do roztworu odczynnika Grignarda, który przygotowuje się z 3 g magnezu i 23 g p-chlorobromobenzenu, dodaje się 11,6 g 3,5-dwumetoksy-4-β-morfolinoetoksy/benzaldehydu. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin, po czym oziębia się ją i dodaje się roztworu chlorku amonowego. Fazę organiczną oddziela się, zateża, a oleistą pozostałość 3,5-dwumetoksy-4-β-morfolinoetoksy/-4'-chloro-benzohydrolu dodaje się do roztworu 4,5 g tlenku chromu w pirydynie, po czym pozostawia się w temperaturze pokojowej w ciągu 15 godzin. Następnie dodaje się trochę alkoholu izopropylowego i mieszaninę rozcieńcza się lodem. Powstały osad zbiera się i krystalizuje z cykloheksanu, otrzymuje się 3,5-dwumetoksy-4'-chloro-4-β-morfolinoetoksy/-benzofenon o temperaturze topnienia 91—92°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych /β-morfolinoetoksy/-benzofenonu o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom wodoru lub atom chlorowca, grupę trójfluorometylową, niższą grupę alkilową lub grupę aminową, A oznacza grupę karbonylową lub grupę o wzorze $-C/R^1/-R^2/$, w którym R^1 oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową lub hydroksylową i R^2 oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, n oznacza liczbę całkowitą 1—3, R^3 oznacza atom wodoru lub chlorowca, niższą grupę alkilową lub alkoksylową, a R^4 i R^5 takie same lub różne oznaczają atom wodoru lub niższą grupę alkilową ewentualnie w postaci farmakologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji związek o wzorze ogólnym 2, w którym X oznacza atom metalu alkalicznego, a A, R i R^3 mają znaczenie podane powyżej, ze związkiem o wzorze ogólnym 3, w którym Y oznacza atom chlorowca, a n, R^4 i R^5 mają znaczenie podane powyżej, lub poddaje się reakcji związek o wzorze ogólnym 4, w którym Y oznacza atom chlorowca, a n, A, R i R^3 mają znaczenie podane powyżej, ze związkiem o wzorze ogólnym 5, w którym R^4 i R^5 mają znaczenie podane powyżej, lub poddaje się reakcji związek o wzorze ogólnym 6, w którym n, R^3 , R^4 i R^5 mają znaczenie podane powyżej ze związkiem o wzorze ogólnym 7, w którym X oznacza atom chlorowca, a R ma znaczenie podane powyżej, lub poddaje się reakcji związek o wzorze ogólnym 8, w którym n, R^3 , R^4 i R^5 mają znaczenie podane powyżej, ze związkiem o wzorze ogólnym 7, w którym X oznacza atom chlorowca lub utlenia się związek o wzorze ogólnym 1, w którym A oznacza grupę o wzorze $-C/R^1/-R^2/-$, w którym R^1 oznacza grupę hydroksylową, R^2 oznacza atom wodoru, a n, R, R^3 , R^4 i R^5 mają znaczenie podane powyżej do związku o wzorze ogólnym 1, w którym A oznacza grupę karbonylową lub redukuje się związek o wzorze 1, w którym A oznacza grupę karbonylową, a n, R, R^3 , R^4 i R^5 mają znaczenie podane powyżej do związku o wzorze ogólnym 1, w którym A oznacza grupę o wzorze $-C/R^1/-R^2/-$, w którym R^1 oznacza grupę hydroksylową, a R^2 oznacza atom wodoru lub oba podstawniki R^1 i R^2 oznaczają atomy wodoru, lub redukuje się związek o wzorze ogólnym 9, w którym R^7 oznacza grupę nitrową, a n, A, R^3 , R^4 i R^5 mają znaczenie podane powyżej do związku o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza grupę aminową, a następnie wytworzony związek o wzorze ogólnym 1 przeprowadza się ewentualnie w sole z terapeutycznie dopuszczalnymi kwasami organicznymi lub nieorganicznymi.

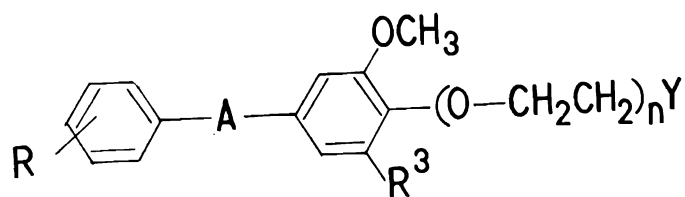


Wzór 1

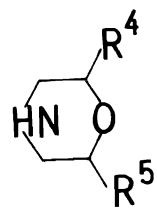


Wzór 2

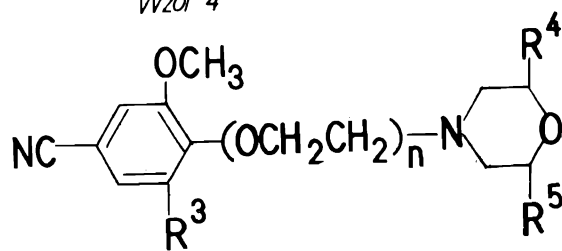
Wzór 3



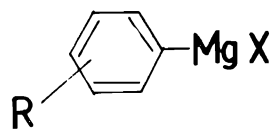
Wzór 4



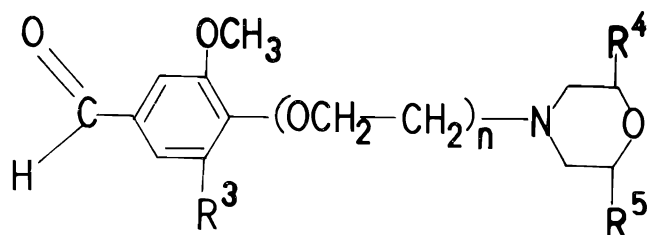
Wzór 5



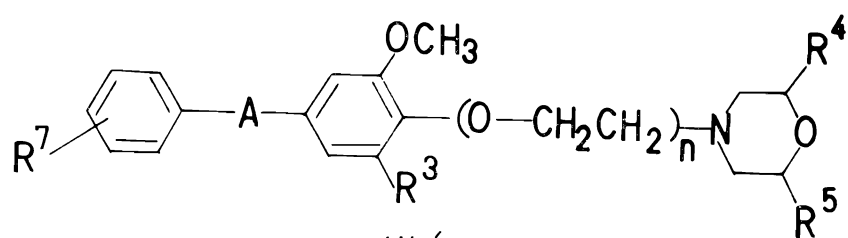
Wzór 6



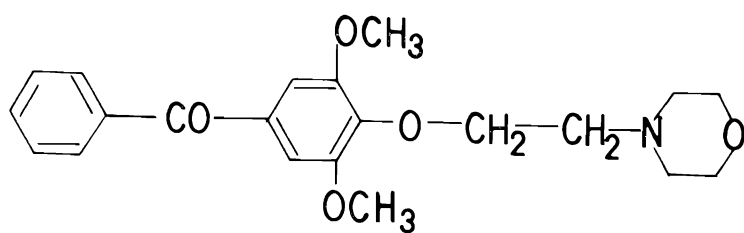
Wzór 7



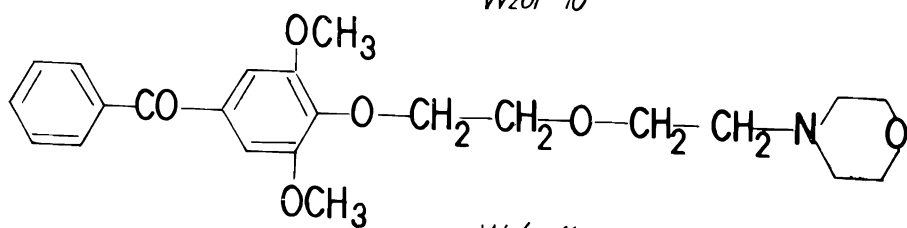
Wzór 8



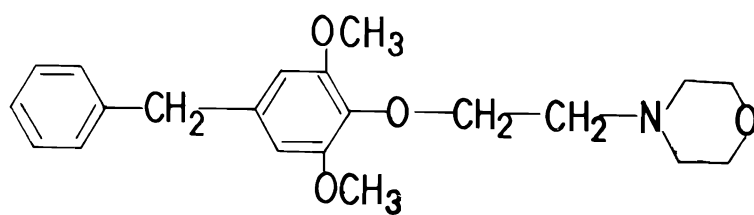
Wzór 9



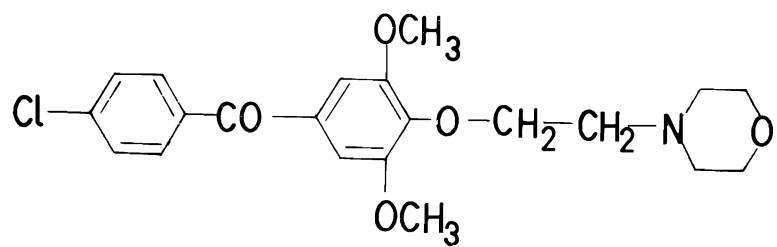
Wzór 10



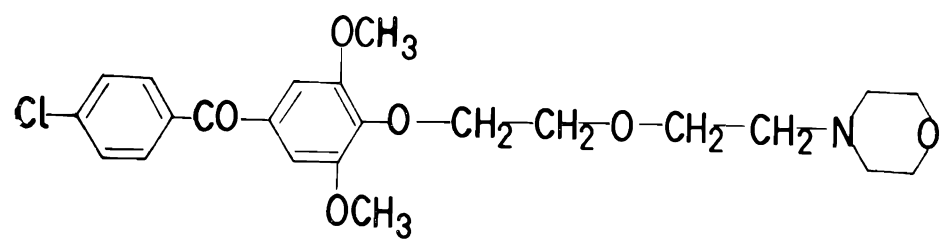
Wzór 11



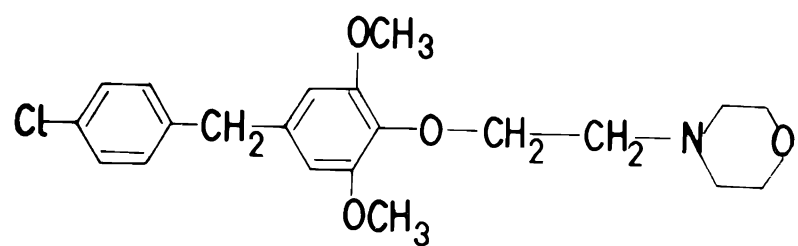
Wzór 12



Wzór 13



Wzór 14



Wzór 15