



OPIS PATENTOWY
PATENTU TYMCZASOWEGO

74367

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu nr _____

Kl. 12p,9

Zgłoszono: 06.12.1971 (P. 151951)

Pierwszeństwo: 07.12.1970 Szwajcaria

MKP C07d 49/34

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 17.02.1975

CZYTELNIA

Ur. edu. Patentow...

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu tymczasowego: Ciba-Geigy AG, Bazylea
(Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych imidazolidynonu

1

Wynalazek dotyczy nowych pochodnych imidazolidynonu o cennych właściwościach farmakologicznych zwłaszcza w zaburzeniach psychosomatycznych.

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych imidazolidynonu o ogólny wzorec 1, w którym A_1 — oznacza rodnik alkilenowy o 2—3 atomach węgla, A_2 oznacza rodnik alkilenowy o 2—4 atomach węgla, R oznacza rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, a R_1 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1—4 atomach węgla, jak i ich soli addycyjnych z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi.

Nowe pochodne imidazolidynonu, a zwłaszcza 1-[2-[4-[3-(p-fluorobenzoylo)-propylo]-1-piperazynylo]-etylo]-3-metylo-2-imidazolidynon, jak i 1-[2-[4-[3-(p-fluorobenzoylo)-propylo]-1-piperazynylo]-etylo]-3-butylo-2-imidazolidynon oraz ich sole addycyjne z kwasami, np. dwuchlorki, wykazują cenne właściwości farmakologiczne przy wysokim indeksie terapeutycznym.

Jak wykazano w badaniach z apomorfina na psach i chomikach, związki według wynalazku podane do-
stnie, doodbytniczo lub pozajelitowo wykazują
działanie przeciwwymiotne jak i centralne działa-
nie tłumiące np. hamują ruchliwość. Związki te po-
zbawione są działania kataleptycznego i jak stwier-
dzono w szeregu badań (porównaj W. Theobald
i współpracownicy, Arzneimittelforschung 17, 561

2

(1967) są odpowiednie jako lek przeciwwymiotny w najrozmaitszych schorzeniach jak i w leczeniu schorzeń psychosomatycznych.

Jako rodniki alkilenowe o 2—3 atomach węgla oznaczone symbolami A_1 i A_2 odpowiednie są rodniki takie jak etylenowy, trójmetylenowy lub propylenowy, a jako rodnik alkilenowy o 4 atomach węgla oznaczony symbolem A_2 odpowiednie są rodniki, jak etyloetylenowy lub metylo-trójmetylenowy.

Jako rodniki alkilowe oznaczone symbolami R i R_1 odpowiednie są rodniki: metylowy, etylowy, propylowy, izopropylowy, butylowy, izobutylowy lub II-rzęd.-butylowy.

Sposobem według wynalazku, związki o ogólnym wzorze 1, w którym A_1 , A_2 , R i R_1 mają wyżej podane znaczenie, wytwarza się przez poddanie reakcji reaktywnego estru 3-(p-fluorobenzoylo)-propanolu, ze związkiem o ogólnym wzorze 2, w którym A_1 , A_2 , R i R_1 mają wyżej podane znaczenie, po czym otrzy-
many związek o wzorze 1, w którym A_1 , A_2 , R i R_1 mają wyżej podane znaczenie, ewentualnie prze-
prowadza się w sól addycyjną z kwasem nieorga-
nicznym lub organicznym.

Jako odpowiedni reaktywny ester 1-(p-fluoroben-
zoylo)-propanolu stosuje się ester propanolu z kwa-
sem chlorowodorowym, jak chlorowodorowy lub
bromowodorowy, sulfonowy, jak metanosulfonowy
lub orto- albo paratoluenosulfonowy. Wyżej wymie-
nione estry poddaje się reakcji z wodnymi zasadami

o ogólnym wzorze 2, korzystnie w obecności rozpuszczalnika.

Jako odpowiednie rozpuszczalniki wymienia się takie, które są obojętne w warunkach reakcji, jak np. węglowodory, takie jak benzen, toluen, chlorowcowęglowodory, jak chloroform, związki ciekłe o charakterze eteru, jak eter lub dioksan, jak i niższe alkanony a zwłaszcza keton dwuetylowy.

W sposobie według wynalazku reakcji poddaje się reaktywny ester z wolną zasadą w proporcji molarnej 1:1, przy czym ulega odsczepieniu równoważnik molarowy kwasu, który może być związany przez nadmiar zasady o wzorze ogólnym 2, albo przyłączony do dwuzasadowego produktu reakcji, jednak korzystnie prowadzi się reakcję w obecności środka wiążącego kwas.

Jako odpowiedni środek wiążący kwas wymienia się np. węglan metalu alkalicznego, np. sodu lub potasu, trzeciorzędowe zasady organiczne, jak np. pirydyna, trójetyleamina lub dwuizopropyletioamina, przy czym trzeciorzędowe zasady organiczne mogą być również stosowane jako rozpuszczalnik.

Reakcję można przyspieszyć za pomocą jodku metalu alkalicznego, zwłaszcza jodku potasu.

Reakcję prowadzi się w temperaturze 50–150°C, korzystnie w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika.

Jeżeli reakcję prowadzi się z pochodną metalu alkalicznego związku o wzorze 2, jak np. pochodna sodowa, potasowa lub litowa, wówczas korzystnie stosuje się rozpuszczalnik, jak np. benzen lub toluen.

Pochodną metalu alkalicznego związku o wzorze 2, wytwarza się korzystnie in situ, np. przez wprowadzenie do roztworu zawierającego równoważnik molarowy wolnej zasady, co najmniej równoważnej molarowo ilości wodoru metalu alkalicznego lub amidek metalu alkalicznego albo związku metaloorganicznego, przy czym jako amidek metalu alkalicznego odpowiedni jest amidek sodu lub litu, a jako wodorek metalu alkalicznego, wodorek sodu, natomiast jako związek metaloorganiczny fenylolit lub butylolit.

Jako związki o wzorze 2 należy wymienić, np. 1-[2-(1-piperazylo)-etylo]-3-metylo-2-imidazolidynon, 1-[3-(1-piperazylo)-propylo]-3-metylo-2-imidazolidynon jak i odpowiednie pochodne 3-etylowe. Wymienione związki wytwarza się według znanych metod, według których można również otrzymać inne związki określone wzorem 2.

Jako reaktywne estry stanowiące drugi składnik reakcji według wynalazku stosuje się np. 4-chloro-4'-fluorobutylofenon, znany z literatury (porównaj C. van de Westeringh i współpracownicy, Ind. chim. belge 25, 1073 (1960)).

Według odmiany sposobu według wynalazku, związki o ogólnym wzorze 1, w którym A_1 , A_2 , R i R_1 mają wyżej podane znaczenie, otrzymuje się przez poddanie reakcji reaktywnego estru związku o ogólnym wzorze 4, w którym A_2 , R i R_1 mają wyżej podane znaczenie, ze związkiem o ogólnym wzorze 3, w którym A_1 ma znaczenie jak wyżej podano, po czym otrzymany związek przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym lub organicznym.

Jako odpowiednie reaktywne estry związków

o ogólnym wzorze 4 stosuje się halogenki, jak chlorki lub bromki, a także ich estry z kwasami sulfonowymi, np. ester kwasu metanosulfonowego lub o albo p-toluenosulfonowego.

Reakcję, przy stosowaniu wolnych zasad lub ich pochodnych z metalem alkalicznym można prowadzić w tych samych rozpuszczalnikach i rozcieńczalnikach i w tych samych warunkach temperatury, jak przedstawiono wyżej. Przy kondensacji równomolarnych ilości wolnej zasady z reaktywnym estrem ulega odsczepieniu równomolarna ilość kwasu, który może być wiązany tym samym środkiem jak omówiony wyżej.

Alkaliczne pochodne związku o wzorze 3, np. sodowe, potasowe lub litowe, wytwarza się korzystnie in situ w sposób analogiczny do podanego dla wytwarzania takich samych pochodnych związków o wzorze 2.

Spośród zasad określonych ogólnym wzorem 3 znany jest 4'-fluoro-4-(1-piperazylo)-butylofenon, natomiast inne związki tego typu można wytworzyć w sposób analogiczny do podanego dla wytwarzania związków o wzorze 3.

Spośród reaktywnych estrów typu związków o ogólnym wzorze 4 znane są, np. 1-(2-chloroetylo)- i 1-(3-chloropropylo)-3-metylo-2-imidazolidynon jak i 1-(2-chloroetylo)-3-butylo-2-imidazolidynon, wytwarzane według najrozmaitszych sposobów, według których można również wytworzyć inne związki tego typu.

Według innej odmiany sposobu według wynalazku wytwarza się związki o ogólnym wzorze 1, w którym A_2 oznacza grupę alkilenową, taką jak etylenową, jeśli związek o ogólnym wzorze 3, w którym A_1 oznacza grupę alkilenową o 2–3 atomach węgla poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 5, w którym R i R_1 mają znaczenie podane dla związku o wzorze 1, a Y oznacza atom chloru lub atom metalu alkalicznego. Otrzymany związek ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym lub organicznym.

Jako chlorowce oznaczony symbolem Y we wzorze 5 odpowiedni jest zwłaszcza chlor lub brom.

W sposób według wynalazku reakcję wolnych zasad o ogólnym wzorze 3 lub ich pochodnych z metalem alkalicznym można prowadzić w tych samych rozpuszczalnikach i rozcieńczalnikach i w tych samych warunkach temperatury jak wyżej omówione, a ponieważ w reakcji tej prowadzonej przy użyciu równomolarnych ilości wolnej zasady i pochodnej wolnego mocznika wydziela się 2 równoważniki molarowe chlorowcowodoru, więc jako środek wiążący kwas można stosować wyżej wymienione środki wiążące kwas. W reakcji prowadzonej według tej odmiany oba reagenty stosuje się w postaci pochodnych z metalem alkalicznym, np. jako pochodne sodu, potasu lub litu, które korzystnie wytwarza się in situ według wyżej podanego sposobu.

Sposób wytwarzania związków wyjściowych o wzorze 3 omówiono wyżej. Jako związek wyjściowy o ogólnym wzorze 5 odpowiedni jest 1-metylo-3,3-dwu-(2-chloroetylo)-mocznik, który można wytworzyć z dwuetanoloaminy. Z dwuetanoloaminy i 1-metyloizocyanianu uzyskuje się 1-metylo-3,3-dwu-(2-hydroksyetylo)-mocznik, który poddaje się

reakcji z chlorkiem tionylu przebiegającej z odszczepieniem siarki i chlorowodoru. Inne związki tego typu można wytwarzać w sposób analogiczny.

Według jeszcze innej odmiany sposobu według wynalazku związki o wzorze 1, w którym R, R₁, A₁ i A₂ mają wyżej podane znaczenie, wytwarza się przez poddanie reakcji Grignard'a związku o ogólnym wzorze 6, ze związkiem o ogólnym wzorze 7, w których to związkach A₁, A₂, R i R₁ mają znaczenie jak wyżej podano, a jeden z symboli X lub Z oznacza grupę nitrylową lub grupę karbonylochlorowcową podczas gdy drugi z tych symboli oznacza resztę halogenku magnezu o wzorze —MgHal lub resztę halogenku cynku o wzorze —ZnHal, w których to wzorach Hal oznacza chlorowec, lub jeden z symboli oznacza metaloorganiczną resztę kadmu. Otrzymany związek o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem organicznym lub nieorganicznym.

Jako halogenki stosowane w powyższej reakcji odpowiednie są zwłaszcza chlorki, bromki lub jodki, natomiast jako resztę organiczną kadmu oznaczoną symbolem X stosuje się grupę o wzorze 8, w którym A₁, A₂, R i R₁ mają wyżej podane znaczenie, a jako resztę oznaczoną symbolem Z, grupę o wzorze 9.

Związki chlorowcowe cynku i organiczne związki kadmu poddaje się reakcji, zwłaszcza z karbonylochlorowcami i związkami chlorowcowymi magnezu, zwłaszcza z nitylami.

Reakcję Grignard'a prowadzi się w znany sposób, w temperaturze 0—140°C, w środowisku rozpuszczalników ogólnie stosowanych przy wytwarzaniu związków magnezooorganicznych, jak eter dwuetylowy, eter dwubutyłowy lub czterowodorofuran, do których ewentualnie dodaje się w końcowym etapie procesu węglowodory, jak benzen lub toluen, w celu podwyższenia temperatury reakcji z jednoczesnym oddestylowaniem eteru. Rozkład produktów reakcji prowadzi się w znany sposób za pomocą wody i rozcieńczonego kwasu solnego.

Jako związki wyjściowe o ogólnym wzorze 6 odpowiednie są np. takie pochodne związku o wzorze 6, w których symbole X i A₁ oznaczają grupy o wzorach —MgCl lub —CH₂—CH₂—, wytwarzane w następujący sposób: 1-piperazynopropanol (porównaj S.M. McElvain i L.W. Bannister, J. Am. Chem. Soc. 76, 1126 (1954) poddaje się kondensacji z chlorkiem związku o ogólnym wzorze 4, w obecności węglanu potasu i otrzymuje związek o ogólnym wzorze 6, w którym X i A₁ oznaczają grupę wodorotlenową lub etylenową, przeprowadzany następnie w dwuchlorowodorek. Otrzymany dwuchlorowodorek poddaje się reakcji z chlorkiem tionylu i uzyskuje związek, w którym X oznacza atom chloru. Chlorek poddaje się następnie reakcji z magnezem, według Grignard'a. Inne związki o wzorze 6 można wytwarzać analogicznie.

Związki o wzorze 6, w którym X i A₁ oznaczają grupy o wzorach —CN lub —CH₂CH₂—, można wytworzyć z wyżej wymienionych odpowiednich chlorków przez poddanie ich reakcji z cyjankiem potasu.

Związki o ogólnym wzorze 7, w których Z oznacza grupę cyjanową lub —MgBr, są opisane w literaturze.

Związek wyjściowy o ogólnym wzorze 7, w którym symbol Z oznacza grupę o wzorze 9, można wytworzyć przez poddanie reakcji bromku p-fluorofenylomagnezowego z chlorkiem kadmu w roztworze eteru.

Związki o wzorze 1 otrzymane sposobem według wynalazku można przeprowadzić w ich sole addycyjne z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi, według ogólnie znanych sposobów, np. przez zadanie roztworu związku o wzorze 1 w rozpuszczalniku organicznym odpowiednim kwasem lub roztworem tego kwasu. Jako rozpuszczalniki stosuje się w tym przypadku korzystnie takie rozpuszczalniki organiczne, w których wytwarzana sól jest trudno rozpuszczalna, gdyż ułatwia to wydzielanie soli przez odsączenie. Odpowiednimi rozpuszczalnikami są np. metanol, aceton, metyloetyloketon i ich mieszaniny, jak aceton—eter, aceton—etanol, metanol—eter lub etanol—eter.

Związki według wynalazku mogą być stosowane w lecznictwie, korzystnie w postaci ich soli addycyjnych z kwasami farmakologicznie dozwolonymi, zwłaszcza takimi, które tworzą sole dobrze krystaliczne i mało higroskopijne, takimi jak kwas chlorowodorowy, bromowodorowy, siarkowy, fosforowy, metanosulfonowy, etanosulfonowy, 2-hydroksyetanosulfonowy, octowy, jabłkowy, winowy, cytrynowy, mlekowy, szczawiowy, bursztynowy, fumarowy, maleinowy, benzoowy, salicylowy, feniloctowy, migdałowy i embonowy.

Związki według wynalazku, ewentualnie w postaci preparatów farmaceutycznych, mogą być stosowane doustnie, doodbytniczo lub drogą pozajelitową w dawkach zależnych od sposobu podania, gatunku osobnika, wieku jak i indywidualnego stanu. Dawki dzienne wolnych zasad lub ich farmakologicznie dozwolonych soli wynoszą dla ciepłokrwistych 0,15—10,5 mg/kg. Jako odpowiednie postacie preparatów farmakologicznych stosuje się drażetki, tabletki, czopki lub ampułki zawierające korzystnie 5—200 mg substancji aktywnej, stanowiącej związek o wzorze 1. Preparaty do podawania per os zawierają korzystnie w dawce jednostkowej 10—90% związku o wzorze 1 lub jego farmakologicznie dozwolonej soli. Preparat taki wytwarza się przez złączenie substancji aktywnej z odpowiednim nośnikiem o postaci związku stałego lub proszku, jak laktoza, sacharoza, sorbit, mannit, skrobia jak z kartofli lub kukurydzy albo amylopektyny, jak również proszek blaszeczniczy lub z owoców cytrusowych pochodne celulozy lub żelatyna ewentualnie z dodatkiem środka ułatwiającego poślizg jak stearynian magnezu lub wapnia albo glikol polietylenowy i następnie uformowanie preparatu w postaci tabletek lub drażetek. Rdzenie drażetek pokrywa się następnie, np. stężonym roztworem cukru ewentualnie z dodatkiem gumy arabskiej, talku i/lub dwutlenku tytanu lub lakierem, łatwo rozpuszczalnym w lotnych organicznych rozpuszczalnikach lub w mieszaninie tych rozpuszczalników. Powłoki te mogą ewentualnie zawierać barwniki, np. w celu odróżnienia drażetek o różnych dawkach substancji aktywnej.

Jako dalsze formy preparatów odpowiednich do podawania doustnego wymienia się otwarte kapsuł-

ki z żelatyny jak i zamknięte kapsułki z żelatyny i środka zmiękczającego jak gliceryna. Kapsułki otwarte zawierają substancję aktywną korzystnie w postaci granulatu np. w mieszaninie z substancji wypełniającej jak skrobia kukurydziana i/lub środkiem poślizgowym, jak talk, stearynian magnezu i ewentualnie stabilizatorem jak $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ lub kwas askorbinowy. Kapsułki takie korzystnie zawierają substancję aktywną w postaci roztworu lub zawiesiny w odpowiedniej cieczy jak ciekłe glikole polietylenowe, ewentualnie razem ze stabilizatorem.

Jako odpowiednie formy preparatu do wprowadzania doodbytniczo stosuje się czopki składające się z substancji aktywnej i odpowiedniej masy podstawowej, takiej jak naturalne lub syntetyczne trójglicerydy, węglowodory parafinowe, glikole polietylenowe lub wyższe alkanole, jak również mogą być stosowane kapsułki doodbytnicze, wytwarzane przez połączenie substancji aktywnej z masą podstawową, taką jak wyżej wymienione trójglicerydy, glikole polietylenowe lub węglowodory parafinowe.

Ampułki do podawania drogą pozajelitową, zwłaszcza domięśniowo zawierają korzystnie substancję aktywną w postaci jej soli rozpuszczonej w wodzie zwłaszcza w stężeniu 0,5–5,0% ewentualnie razem z odpowiednim środkiem stabilizującym i buforującym.

Tabletki, drażetki, kapsułki, czopki i ampułki można wytwarzać według niżej podanych sposobów.

a) 250 g 1-[2-[4-[3-(p-fluorobenzoilo)-propylo]-1-piperazynylo]-etylo]-3-metylo-2-imidazolidynonu miesza się ze 175,80 g laktozy i 169,70 g skrobi ziemniaczanej, po czym mieszaninę zwilża alkoholowym roztworem 10 g kwasu stearowego i granuluje przez sito. Granulat po wysuszeniu miesza się ze 160 g skrobi kukurydzianej, 200 g talku, 2,50 g stearynianu magnezu i 32 g koloidalnego dwutlenku krzemu i z uzyskanej mieszaniny wytlacza się 10 000 tabletek po 100 mg zawierających po 25 mg substancji aktywnej. Tabletki te ewentualnie mają postać tabliczek dających się łamać na określonej wielkości kawałki w celu umożliwienia użycia odpowiedniej dawki substancji aktywnej.

b) 250 g dwuchlorowodoru 1-[2-[4-[3-(p-fluorobenzoilo)-propylo]-1-piperazynylo]-etylo]-3-metylo-2-imidazolidynonu miesza się z 175,90 g laktozy i zarabia z alkoholowym roztworem 10 g kwasu stearowego, a następnie granuluje przez sito. Granulat po wysuszeniu miesza się z 56,60 g koloidalnego dwutlenku krzemu, 165 g talku, 20 g skrobi ziemniaczanej i 2,50 g stearynianu magnezu i z uzyskanej mieszaniny wytlacza 10 000 rdzeni drażetek, które pokrywa się następnie stężonym syropem 502,28 g krystalicznej sacharozy, 6 g szelak 10 g gumy arabskiej, 0,22 g barwnika i 1,5 g dwutlenku tytanu, a następnie suszy. Każda z otrzymanych drażetek waży 120 mg i zawiera 25 mg substancji aktywnej.

c) W celu uzyskania 1000 kapsulek, zawierających po 25 mg substancji aktywnej, miesza się 25 g 1-[2-[4-[3-(p-fluorobenzoilo)-propylo]-1-piperazynylo]-etylo]-3-metylo-2-imidazolidynonu z 248 g laktozy, po czym mieszaninę zarabia się równomiernie wodnym roztworem 2 g żelatyny i granuluje przez odpowiednie sito (np. Sito III według Ph.Helv.V). Granulat miesza się z 10,0 g przesuszanej skrobi

kukurydzianej i 15,0 g talku i wypełnia nim 1000 kapsulek z utwardzonej żelatyny.

d) Masę podstawową do czopków wytwarza się z 2,5 g 1-[2-[4-[3-(p-fluorobenzoilo)-propylo]-1-piperazynylo]-etylo]-3-metylo-2-imidazolidynonu i 167,5 g Adepsolidus, po czym odlewa 100 czopków, z których każdy zawiera 25 mg substancji aktywnej.

e) Roztworem 25 g dwuchlorowodoru 1-[2-[4-[3-(p-fluorobenzoilo)-propylo]-1-piperazynylo]-etylo]-3-metylo-2-imidazolidynonu w 1000 ml wody wypełnia się 1000 ampulek, które poddaje się następnie sterylizacji. Każda z ampulek zawiera 25 mg substancji aktywnej w postaci 2,5% roztworu.

Przykład I. Do 200 ml dwuetyloketonu wprowadza się 21,2 g (0,1 M) 1-[2-(1-piperazynylo)-etylo]-3-metylo-2-imidazolidynonu, 24,0 g (0,12 M) 4-chloro-4'-fluorobutyrofenonu (porównaj C. van de Weteringh i inni Ind. chim. beige 25, 1073 (1960), 27,6 g (0,2 M) subtelnie sproszkowanego węgla potasu i 16,6 g (0,1 M) sproszkowanego jodku potasu, a następnie ogrzewa w ciągu 30 godzin pod chłodnicą zwrotną, po czym sący przez celit R nr 545 (Johns Manville I.Co), przemywa osad autonem a przesącz odparowuje pod obniżonym ciśnieniem. Otrzymaną pozostałość rozpuszcza się w benzenie, roztwór benzenowy myje wodą i ekstrahuje 2N kwasem solnym. Warstwę wodną alkalizuje się wodorotlenkiem sodu do wartości pH 13 i wytrąconą wolną zasadę rozpuszcza w benzenie. Roztwór benzenowy myje się wodą, suszy siarczanem magnezu i odparowuje pod obniżonym ciśnieniem. Otrzymany osad krystalizuje się z benzeno-eteru naftowego i uzyskuje czysty 1-[2-[4-[3-(p-fluorobenzoilo)-propylo]-1-piperazynylo]-etylo]-3-metylo-2-imidazolidynon o temperaturze topnienia 92–93°C.

3,7 g (0,01 M) otrzymanej wolnej zasady rozpuszcza się w 5 ml acetonu i zadaje eterowym roztworem kwasu solnego aż do odczynu kwaśnego wobec wskaźnika Kongo. Wytrącony półwodzian dwuchlorowodoru topnieje w temperaturze 226–230°C.

Przykład II. Jako produkt wyjściowy stosuje się 15,0 g (0,0075 M) 4-chloro-4'-fluorobutyrofenonu i postępując według sposobu opisanego w przykładzie I wówczas otrzymuje się następujące związki.

a) Z 11,3 g (0,05 M) 1-[2-(1-piperazynylo)-etylo]-3-etylo-2-imidazolidynonu otrzymuje się 1-[2-[4-[3-(p-fluorobenzoilo)-propylo]-1-piperazynylo]-etylo]-3-etylo-2-imidazolidynon o temperaturze topnienia 65–67°C, którego półwodzian dwuchlorowodoru topnieje w temperaturze 236–238°C.

b) Z 12,7 g (0,05 M) 1-[2-(1-piperazynylo)-etylo]-3-butylo-2-imidazolidynonu, otrzymuje się 1-[2-[4-[3-(p-fluorobenzoilo)-propylo]-1-piperazynylo]-etylo]-3-butylo-2-imidazolidynon. Produkt ten oczyszcza się na kolumnie chromatograficznej wypełnionej 200 g zasadowego żelu krzemionkowego impregnowanego uprzednio 0,5 N roztworem wodnym wodorotlenku sodu i następnie wysuszonego. Produkt eluuje się z kolumny za pomocą roztworu benzen-metanol 100:1, eluat odparowuje pod obniżonym ciśnieniem, a otrzymaną pozostałość rozpuszcza w acetonie i zakwasza eterowym roztworem kwasu solnego aż do odczynu kwaśnego wobec wskaźnika Kongo. Wytrącony dwuchlorowodorek

po krystalizacji z etanolu—octanu etylu, topnieje w temperaturze 235—237°C.

c) Z 12,0 g (0,05 M) 1-[2-(1-piperazynylo)-etylo]-3-izopropilo-2-imidazolidynonu otrzymuje się 1-[2-[4-[3-(p-fluorobenzoilo)-propylo]-1-piperazynylo]-etylo]-3-izopropilo-2-imidazolidynon o temperaturze topnienia 61—64°C, którego dwuchlorek topnieje w temperaturze 247—250°C.

d) Z 11,3 g (0,05 M) 1-[3-(1-piperazynylo)-propylo]-3-metylo-2-imidazolidynonu otrzymuje się 1-[3-[4-[3-(p-fluorobenzoilo)-propylo]-1-piperazynylo]-propylo]-3-metylo-2-imidazolidynon. Produktem, w celu oczyszczenia rozpuszcza się w 50 ml acetonu i otrzymany roztwór zakwasza acetonowym roztworem kwasu maleinowego aż do odczynu kwaśnego, po czym dodaje eter i wytrącony dwumaleinian 1-[3-[4-[3-(p-fluorobenzoilo)-propylo]-1-piperazynylo]-propylo]-3-metylo-2-imidazolidynonu krystalizuje z etanolu—octanu etylu, uzyskując produkt o temperaturze topnienia 164—166°C.

e) Z 12,0 g (0,05 M) 1-[3-(1-piperazynylo)-propylo]-3-etylo-2-imidazolidynonu otrzymuje się surowy 1-[3-[4-[3-(p-fluorobenzoilo)-propylo]-1-piperazynylo]-propylo]-3-etylo-2-imidazolidynon, którego dwuchlorek topnieje w temperaturze 244—246°C.

d) Z 13,40 g (0,05 M) 1-[3-(1-piperazynylo)-propylo]-3-butylo-2-imidazolidynonu otrzymuje się surowy 1-[3-[4-[3-(p-fluorobenzoilo)-propylo]-1-piperazynylo]-propylo]-3-butylo-2-imidazolidynon, którego dwuchlorowodorek topnieje w temp 236—240°C.

Przykład III. a Według sposobu opisanego w przykładzie I z 11,3 g (0,05 M) 1-[2-(sześciowodoro-1H-1,4-dwuazypinylo)-etylo]-3-metylo-2-imidazolidynonu i 15,0 g (0,075 M) 4-chloro-4'-fluorobutyrofenonu uzyskuje się surowy 1-[2-[4-[3-(p-fluorobenzoilo)-propylo]-sześciowodoro-1H-1,4-dwuazepinylo]-etylo]-3-metylo-2-imidazolidynon, który oczyszcza się na kolumnie chromatograficznej wypełnionej 200 g zasadowego żelu krzemionkowego (impregnowanego wodorotlenkiem sodu). Produkt eluuje się za pomocą benzenu z metanolem 100:2, eluat odparowuje pod obniżonym ciśnieniem, a 8,0 g pozostałości rozpuszcza w acetonie i za pomocą 4,63 g (0,04 M) kwasu maleinowego przeprowadza w dwumaleinian, który krystalizuje się z mieszaniny metanolu z octanem etylu, uzyskuje produkt o temperaturze topnienia 104—106°C.

Produkt wyjściowy wytwarza się według niżej podanego sposobu:

b) 17,2 g (0,1 M) estru etylowego kwasu sześciowodoro-1H-1,4-dwuazepino-1-karboksylowego (porównaj R. B. Angier i inni J. Med. Chem. 11, 720 (1968), 19,4 g (0,12 M) 1-(2-chloroetylo)-3-metylo-2-imidazolidynonu i 27,6 g węglanu potasu w 50 ml ketonu dwuetylowego ogrzewa się w ciągu 24 godzin pod chłodnicą zwrotną, po czym gorącą mieszaninę sący przez oczyszczoną ziemię okrzemkową, otrzymany na filtrze osad ekstrahuje 3 razy benzenem i połączone ekstrakty odparowuje pod obniżonym ciśnieniem, a oleistą pozostałość destyluje w wysokiej próżni. Otrzymany ester etylowy kwasu 4-[2-(2-keto-3-metylo-1-imidazolidynylo)-etylo]-sześciowodoro-1H-1,4-dwuazepino-1-karboksylowego o temperaturze wrzenia 170—180° przy 0,01 tora i n_D^{25} 1,5030,

c) 25,0 g (0,084 M) związku otrzymanego wyżej (p.b) oraz 200 ml absolutnego etanolowego roztworu wodorotlenku potasu, zawierającego 20 g wodorotlenku potasu w 100 ml roztworu, ogrzewa się w ciągu 20 godzin pod chłodnicą zwrotną, po czym mieszaninę poreakcyjną chłodzi się i odparowuje pod obniżonym ciśnieniem. Pozostałość przenosi się do benzenu i suszy, warstwę organiczną oddziela, a wodną wysyca węglanem potasu i ekstrahuje benzenem. Ekstrakt benzenowy suszy się węglanem potasu, odparowuje rozpuszczalnik pod obniżonym ciśnieniem, a oleistą pozostałość destyluje w wysokiej próżni. Czysty 1-[2-(sześciowodoro-1H-1,4-dwuazepinylo-1)-etylo]-3-metylo-2-imidazolidynon wrze w temperaturze 125—128°C przy 0,01 tora i charakteryzuje się n_D^{25} 1,5163

Przykład IV. Według sposobu opisanego w przykładzie III uzyskuje się z 11,3 g (0,05 M) 1-[2-(3-metylo-1-piperazynylo)-etylo]-3-metylo-2-imidazolidynonu i 15 g (0,075 M) 4-chloro-4'-fluorobutyrofenonu dwumaleinian 1-[2-[4-[3-(p-fluorobenzoilo)-propylo]-3-metylo-1-piperazynylo]-etylo]-3-metylo-2-imidazolidynonu.

Użyty jako produkt wyjściowy 1-[2-(3-metylo-1-piperazynylo)-etylo]-3-metylo-2-imidazolidynon, o temperaturze wrzenia 142°C przy 0,01 tora, o n_D^{24} 1,5115, uzyskuje się analogicznie do sposobu opisanego w przykładzie III b—c, z odpowiedniego estru etylowego kwasu 3-metylo-1-piperazyno-karboksylowego (patrz J. C. Duff i D. K. Jung, Can. Pharm. J. 95, 256 (1962), przy czym jako produkt przejściowy wytwarza się ester etylowy kwasu 4-[2-(2-keto-3-metylo-1-imidazolidynylo)-etylo]-3-metylo-1-piperazynokarboksylowego o temperaturze wrzenia 170—180°C przy 0,01 tora, o n_D^{25} 1,4996

Przykład V. 25,0 g (0,1 M) 4'-fluoro-4-(1-piperazynylo)-butyrofenonu, 19,4 g (0,12 M) 1-(2-chloroetylo)-3-metylo-2-imidazolidynonu i 27,6 g (0,2 M) węglanu potasu w 200 ml ketonu dwuetylowego, ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 24 godzin, po czym gorącą mieszaninę poreakcyjną sący przez oczyszczoną ziemię okrzemkową, przemycia osad 3 razy gorącym benzenem i połączone przesącze odparowuje pod obniżonym ciśnieniem. Oleistą pozostałość rozpuszcza się w benzenie, roztwór benzenowy myje wodą i ekstrahuje 2N kwasem solnym, po czym ekstrakt alkalizuje wodnym stężonym roztworem wodorotlenku sodu i wytrąconą wolną zasadę ekstrahuje benzenem. Roztwór benzenowy myje się wodą, suszy siarczanem magnezu i odparowuje rozpuszczalnik, po czym pozostały osad krystalizuje z benzenu z eterem naftowym i otrzymuje 1-[2-[4-[3-(p-fluorobenzoilo)-propylo]-1-piperazynylo]-etylo]-3-metylo-2-imidazolidynon o temperaturze topnienia 92—93°C.

Przykład VI. Postępuje się według sposobu opisanego w przykładzie V i z 25,0 g (0,1 M) 4'-fluoro-4-(1-piperazynylo)-butyrofenonu oraz 25,7 g (0,12 M) 1-(2-chloroetylo)-3-butylo-2-imidazolidynonu otrzymuje się surowy 1-[2-[4-[3-(p-fluorobenzoilo)-propylo]-1-piperazynylo]-etylo]-3-butylo-2-imidazolidynon, który oczyszcza się na kolumnie chromatograficznej wypełnionej 400 g zasadowego żelu krzemionkowego, przy eluowaniu mieszaniną ben-

zenu z metanolem (100 : 1). Oczyszczoną zasadę przeprowadza się w dwuchlorowodorek według sposobu opisanego w przykładzie II. Otrzymany związek topnieje w temperaturze 235—237°C.

Przykład VII. a) 12,5 g (0,05 M) 4'-fluoro-4-(1-piperazyńlo)-butyrofenonu, 11,9 g (0,06 M) 1-metylo-3,3-dwu-(2-chloroetylo)-mocznika i 27,6 g (0,2 M) węglanu potasu w 200 ml estru dwuetylowego kwasu węglowego, ogrzewa się w ciągu 16 godzin pod chłodnicą zwrotną, po czym sący gorącą mieszaninę reakcyjną przez oczyszczoną ziemię okrzemkową, przemywa osad gorącym benzenem i połączone przesącza odparowuje pod obniżonym ciśnieniem do suchości. Pozostałość rozpuszcza się w benzenie, roztwór benzenowy ekstrahuje 2N kwasem solnym i kwaśny wodny ekstrakt alkalizuje wodorotlenkiem sodu a wytrąconą wolną zasadę ekstrahuje benzenem. Ekstrakt benzenowy myje się wodą, suszy siarczanem magnezu i odparowuje benzen pod obniżonym ciśnieniem i pozostałość oczyszcza na kolumnie chromatograficznej wypełnionej 200 g zasadowego żelu krzemionkowego. Jako środek eluujący stosuje się mieszaninę benzenu z metanolem (100 : 2), po czym odparowuje frakcje zawierające surowy produkt i krystalizuje otrzymany 1-[2-[4-[3-(p-fluorobenzoilo)-propylo]-1-piperazyńlo]-etylo]-3-metylo-2-imidazolidynon uzyskując czysty produkt o temperaturze topnienia 92—93°C.

1-metylo-3,3-dwu-(2-chloroetylo)-mocznik użyty jako produkt wyjściowy można wytworzyć w następujący sposób:

b) 105,1 g (1,0 M) świeżo destylowanej dwuetanoloaminy rozpuszcza się w 1000 ml absolutnego chlorku metylenu i do otrzymanego roztworu wkrapla się w ciągu 1 godziny, w temperaturze 10°C 59,0 g (1,03 M) metyloizocyjanianu rozpuszczonego w 200 ml absolutnego chlorku metylenu. Następnie mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia i utrzymuje pod chłodnicą zwrotną w ciągu 150 minut, po czym chłodzi do temperatury 0°C i do otrzymanej mieszaniny 1-metylo-3,3-dwu-(2-hydroksyetylo)-mocznika wkrapla się w ciągu 1 godziny roztwór 250 g (2,1 M) chlorku tionylu w 250 ml absolutnego chlorku metylenu. Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin, odparowuje pod obniżonym ciśnieniem do suchości i otrzymany osad stanowiący surowy 1-metylo-3,3-dwu-(2-chloroetylo)-mocznik suszy w ciągu 8 godzin w wysokiej próżni, w temperaturze 70—80°C.

Przykład VIII. a) Według sposobu opisanego w przykładzie VII wytwarza się z 12,5 g (0,05 M) 4'-fluoro-4-(1-piperazyńlo)-butyrofenonu i 14,5 g (0,06 M) 1-butyl-3,3-dwu-(2-chloroetylo)-mocznika, 1-[2-[4-[3-(p-fluorobenzoilo)-propylo]-1-piperazyńlo]-etylo]-3-butyl-2-imidazolidynon. Otrzymaną surową zasadę rozpuszcza się w acetonie i za pomocą eterowego roztworu kwasu solnego przeprowadza w dwuchlorowodorek, który krystalizuje się z mieszaniny etanolu z ostanem etylu, uzyskując produkt o temperaturze topnienia 235—237°C.

1-butyl-3,3-dwu-(2-chloroetylo)-mocznik użyty jako produkt wyjściowy można wytworzyć sposobem następującym:

b) 105,1 g (1,0 M) świeżo destylowanej dwuetanoloaminy rozpuszcza się w 1000 ml absolutnego chlorku metylenu i do otrzymanego roztworu wkrapla się w ciągu 1 godziny w temperaturze 10°C 101,9 g (1,03 M) butyloizocyjanianu rozpuszczonego w 200 ml absolutnego chlorku metylenu, następnie mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 150 minut, po czym chłodzi do temperatury 0°C i do oziębionego roztworu 1-butyl-3,3-dwu-(2-hydroksyetylo)-mocznika wkrapla się w ciągu 1 godziny roztwór 250 g (2,1 M) chlorku tionylu w 250 ml absolutnego chlorku metylenu.

Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin, po czym odparowuje pod obniżonym ciśnieniem do suchości i otrzymany osad surowego 1-butyl-3,3-dwu-(2-chloroetylo)-mocznika suszy się w wysokiej próżni, w ciągu 8 godzin, w temperaturze 70—80°C.

Przykład IX. a) Do 200 ml ketonu dwuetylowego mieszając, wprowadza się kolejno 22,6 g (0,1 M) 1-[2-(piperazyńlo)-etylo]-3,4-dwumetylo-2-imidazolidynonu, 30,0 g (0,15 M) 4-chloro-4'-fluorobutyrofenonu, 27,6 g (0,20 M) węglanu potasu i 16,6 g (0,1 M) jodku potasu i energicznie mieszając utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną, w ciągu 24 godzin. Gorącą mieszaninę reakcyjną sący się przez Celit R, osad wygotowuje z 2 ml acetonu i sący. Połączone przesącze odparowuje się pod obniżonym ciśnieniem, a oleistą pozostałość rozpuszcza w benzenie, po czym do roztworu dodaje 10 ml 2N roztworu wodorotlenku sodu i benzenowy roztwór wytrząsa 3 razy ze 100 ml porcjami wody, a następnie ekstrahuje organiczną fazę 200 ml 2N kwasu solnego i wodny kwaśny ekstrakt alkalizuje stężonym roztworem wodorotlenku sodu do wartości pH 13 i ponownie ekstrahuje benzenem. Organiczną fazę myje się wodą, suszy siarczanem magnezu i odparowuje do suchości pod obniżonym ciśnieniem. Otrzymuje się czysty 1-[2-[4-[3-(p-fluorobenzoilo)-propylo]-1-piperazyńlo]-etylo]-3,4-dwumetylo-2-imidazolidynon o temperaturze topnienia 73—74°C, z którego wytwarza się dwuchlorowodorek o temperaturze topnienia 228—235°C, według sposobu opisanego w przykładzie I.

1-[2-(1-piperazyńlo)-etylo]-3,4-dwumetylo-2-imidazolidynon użyty jako produkt wyjściowy wytwarza się według następującego sposobu:

b) 17,8 g (0,2 M) racematu 2-metyloamino-1-propanolu rozpuszcza się w 30 ml chlorku metylenu i do otrzymanego roztworu wkrapla się w temperaturze 0°C roztwór 23,2 g (0,22 M) 2-chloroetyloizocyjanianu w 50 ml chlorku metylenu, po czym miesza w ciągu 2 godzin w temperaturze pokojowej, a następnie odparowuje do suchości pod obniżonym ciśnieniem i krystaliczną pozostałość krystalizuje z eteru. Otrzymuje się 1-(2-hydroksy-1-metyloetylo)-1-metylo-3-(2-chloroetylo)-mocznik o temperaturze topnienia 76—78°C.

c) 33,4 g (0,172 M) wyżej otrzymanego mocznika rozpuszcza się w 80 ml chloroformu i do otrzymanego roztworu wkrapla przy energicznym mieszaniu w temperaturze 0°C roztwór 22,5 g (0,19 M) chlorku

tionylu w 50 ml chloroformu. Mieszaninę reakcyjną po ogrzaniu się do temperatury pokojowej ogrzewa się i utrzymuje w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 2 godzin a następnie oddestylowuje się możliwie wszystkich rozpuszczalnik pod obniżonym ciśnieniem i otrzymaną w ilości 40 g oleistą pozostałość ogrzewa w temperaturze 130–140°C, w ciągu 12 godzin. Otrzymany ciemny produkt rozpuszcza się w chloroformie i przemycia słabo nasyconym wodnym roztworem chlorku sodu, po czym suszy siarczanem magnezu i odparowuje organiczny rozpuszczalnik pod obniżonym ciśnieniem. Otrzymaną oleistą pozostałość, którą oddestylowuje się w temperaturze 151–153°C pod ciśnieniem obniżonym za pomocą pompki wodnej i uzyskuje 1-(2-chloroetylo)-3,4-dwumetylo-2-imidazolidynon, $n_D^{20} = 1,4871$.

d) Według sposobu opisanego w przykładzie VII b z 18,8 g (0,107 M) 1-(2-chloroetylo)-3,4-dwumetylo-2-imidazolidynonu i 18,5 g (0,117 M) estru etylowego kwasu 1-piperazynokarboksylowego otrzymuje się 26,7 g estru etylowego kwasu 4-[2-keto-3,4-dwumetylo-1-imidazolidynylo]-etylo]-piperazynokarboksylowego o temperaturze wrzenia 170–180°C przy 0,01 tora, $n_D^{20} = 1,4968$, z którego można uzyskać według sposobu opisanego w przykładzie VIII c 18,2 g 1-[2-(1-piperazynylo)-etylo]-3,4-dwumetylo-2-imidazolidynon o temperaturze wrzenia 130–134°C przy 0,01 tora, $n_D^{20} = 1,5070$.

Przykład X. a) Do 2,5 g (0,105 M) aktywowanych wiórków magnezu w 100 ml absolutnego eteru, w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną, wkrapla się powoli 17,5 g (0,1 M) p-fluorobromobenzeny i utrzymuje mieszaninę w stanie wrzenia aż do prawie całkowitego rozpuszczenia magnezu. Następnie mieszaninę chłodzi się do temperatury 20°C i do ochłodzonej mieszaniny wkrapla w ciągu 30 minut roztwór 27,9 g (0,1 M) 1-[2-[4-(3-cyjanopropyl)-1-piperazynylo]-etylo]-3-metylo-2-imidazolidynonu w 200 ml absolutnego czterowodorofuranu. Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 12 godzin, po czym wlewa się do mieszaniny 200 ml lodowej wody ze 100 ml 2 N kwasu solnego. Otrzymaną kwaśną mieszaninę pozostawia się na okres 1 godziny w temperaturze pokojowej, po czym zagęszcza pod obniżonym ciśnieniem, w temperaturze 40°C, do objętości 200 ml a następnie roztwór rozcieńcza wodą i ekstrahuje eterem. Oddzieloną wodną fazę alkalizuje się wodą amoniakalną i trzykrotnie ekstrahuje benzenem. Ekstrakty benzenowe myje się wodą, suszy siarczanem magnezu i odparowuje pod obniżonym ciśnieniem do suchości. Otrzymaną krystaliczną pozostałość rozpuszcza się w benzenie i roztwór sący przez krzemian magnezu „Woelm”. Eluat odparowuje się do suchości, a pozostałość krystalizuje z mieszaniną octanu etylu z eterem naftowym.

Otrzymuje się czysty 1-[2-[4-(p-fluorobenzoylopropyl)-1-piperazynylo]-etylo]-3-metylo-2-imidazolidynon o temperaturze topnienia 93–96°C.

1-[2-[4-(3-cyjanopropyl)-1-piperazynylo]-etylo]-3-metylo-2-imidazolidynon użyty jako produkt wyjściowy można otrzymać według niżej podanego sposobu:

b) 21,2 g (0,1 M) 1-[2-(1-piperazynylo)-etylo]-3-me-

tylo-2-imidazolidynonu, 12,6 g (0,13 M) 4-chlorobutyronitrylu i 27,6 g (0,2 M) węglanu potasu, w 250 ml ketonu dwuetylowego, utrzymywano w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 24 godzin, po czym mieszaninę poreakcyjną przesączono przez Celit R, osad na filtrze przemyto acetonem i połączone przesącze wysuszone siarczanem magnezu a następnie odparowano pod obniżonym ciśnieniem i otrzymaną oleistą pozostałość rozpuszczono w octanie etylu i zadano etanolowym roztworem kwasu solnego. Wytrącony dwu-chlorowodorek przekrystalizowano z roztworu etanol-octan etylu i otrzymano czysty dwuchlorowodorek 1-[2-[4-(3-cyjanopropyl)-1-piperazynylo]-etylo]-3-metylo-2-imidazolidynonu o temperaturze topnienia 208–212°C.

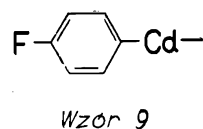
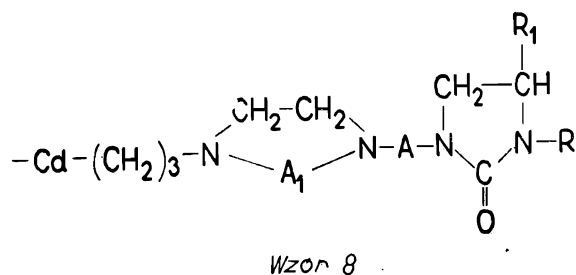
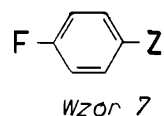
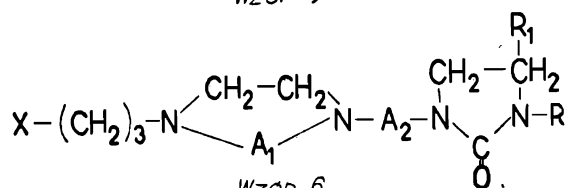
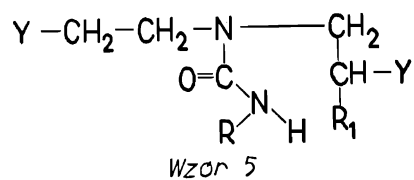
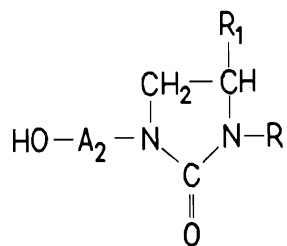
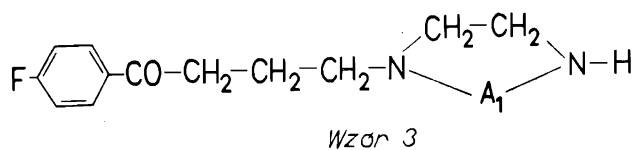
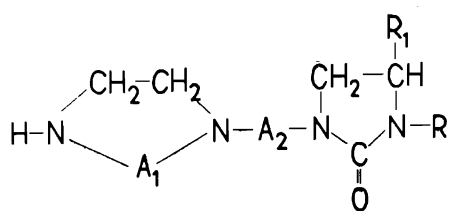
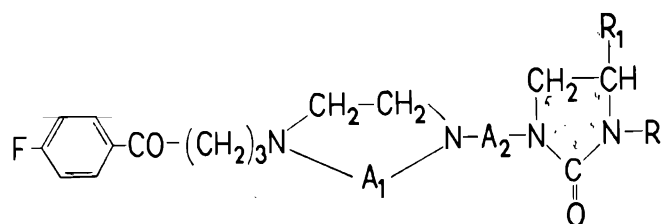
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych imidazolidynonu o ogólnym wzorze 1, w którym A_1 oznacza rodnik alkilenowy o 2–3 atomach węgla, A_2 oznacza rodnik alkilenowy o 2–4 atomach węgla, R oznacza rodnik alkilowy o 1–4 atomach węgla, a R_1 oznacza atom wodoru lub rodnik alkilowy o 1–4 atomach węgla, jak i ich soli addycyjnych z kwasami nieorganicznymi lub organicznymi, **znamienny tym**, że reakcji poddaje się reaktywny ester 3-(p-fluorobenzoylo)-propanolu ze związkiem o ogólnym wzorze 2, w którym A_1 , A_2 , R i R_1 mają wyżej podane znaczenie lub z pochodną metalu alkalicznego tego związku i otrzymany związek o wzorze 1, w którym A_1 , A_2 , R i R_1 mają wyżej podane znaczenie, ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym lub organicznym.

2. Odmiana sposobu według zastr. 1, **znamienna tym**, że reakcji poddaje się reaktywny ester związku o ogólnym wzorze 4, w którym A_2 , R i R_1 mają znaczenie jak w zastr. 1, ze związkiem o ogólnym wzorze 3, w którym A_1 ma znaczenie jak wyżej podano i otrzymany związek o ogólnym wzorze 1, w którym A_1 , A_2 , R i R_1 mają znaczenie jak w zastr. 1, ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem.

3. Odmiana sposobu według zastr. 1, **znamienna tym**, że reakcji poddaje się związek o ogólnym wzorze 3, w którym A_1 ma znaczenie jak w zastr. 1, ze związkiem o ogólnym wzorze 5, w którym R i R_1 mają znaczenie jak w zastr. 1, a Y oznacza atom chlorowca lub oznacza atom metalu alkalicznego i otrzymany związek o wzorze 1, w którym A_1 , A_2 , R i R_1 mają znaczenie jak w zastr. 1, ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem.

4. Odmiana sposobu według zastr. 1, **znamienna tym**, że reakcji Grignard'a poddaje się związek o ogólnym wzorze 6, ze związkiem o ogólnym wzorze 7, w których to wzorach A_1 , A_2 , R i R_1 mają znaczenie jak w zastr. 1, a jeden z symboli X lub Z oznacza grupę nitrylową lub grupę karbonylochlorowcową a drugi z tych symboli oznacza resztę halogenku magnezu o wzorze $-MgHal$, lub resztę halogenku cynku o wzorze $-ZnHal$, w których to wzorach Hal oznacza chlorowie, albo jeden z symboli oznacza metaloorganiczną resztę kadmu i otrzymany związek o wzorze 1, ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem.



CZYTELNIA
Urzędu Patentowego
w Warszawie