



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 27.I.1967 (P 118 716)

Pierwszeństwo: 28.I.1966 Szwajcaria

Opublikowano: 20.XII.1968

Kl. 12 o, 16

MKP C 07 d 29/30

UKD

Właściciel patentu: J. R. Geigy A.G., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych amidów alifatycznych kwasów karboksylowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych amidów alifatycznych kwasów karboksylowych o wzorze ogólnym 1, w którym $R_1 - CO -$ oznacza rodnik acylowy kwasu alkanokarboksylowego, alkenokarboksylowego lub alkapolienokarboksylowego o 6—22 atomach węgla, R_2 oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, a R_3 oznacza niższy rodnik alkilowy. Amidy te są związkami nowymi, dotąd nieznanymi.

Stwierdzono nieoczekiwanie, że tego rodzaju związki oraz ich sole addycyjne z kwasami nieorganicznymi i organicznymi posiadają cenne właściwości farmakologiczne, a zwłaszcza wykazują działanie przeciwwirusowe i działanie hamujące rozwój nowotworów, przy czym godny uwagi jest korzystny stosunek dawek faktycznie skutecznych do maksymalnie dopuszczalnych. Działanie przeciwwirusowe można stwierdzić na przykład u myszy przy stosowaniu podskórnym lub doustnym, przeciw wirusowi opryszczki pospolitej, wirusowi grypy A, wirusowi Columbia SK i wirusowi choroby skokowej (wirus zapalenia mózgu u owiec), a działanie hamujące rozwój nowotworów, w doświadczeniach ze zwierzętami przy stosowaniu podskórnym lub doustnym, na raku Ehrlicha, na mięsaku wywołanym metylocholantrinem, na raku skóry wywołanym dwumetylobenzantracem i na samorzutnych nowotworach u myszy, a także na przeszczepionym mięsaku Yoshida i na raku sutka wywołanym dwumetylobenzantracem u szczura.

2

Doświadczenia przeprowadzone na zwierzętach charakteryzują związki o wzorze ogólnym 1 jako nadające się do leczenia chorób wirusowych takich jak opryszczka pospolita, opryszczka-półpasiec, grypa, zapalenie mózgu i inne, a także do leczenia nowotworów.

W związkach o wzorze ogólnym 1, $R_1 - CO -$ oznacza rodnik acylowy kwasu alkanokarboksylowego, takiego jak kwas pentanokarboksylowy, kwas heksanokarboksylowy, kwas heptanokarboksylowy, kwas oktanokarboksylowy, kwas nonanokarboksylowy, kwas dekanokarboksylowy, kwas undekanokarboksylowy, kwas dedekanokarboksylowy, kwas tridekanokarboksylowy, kwas tetradekanokarboksylowy, kwas stearynowy, kwas okta-dekanokarboksylowy, kwas nonadekanokarboksylowy (kwas arachidynowy), kwas eikozanokarboksylowy, kwas heneikozanokarboksylowy (kwas behenowy), kwas 2-etyłomasłowy, kwas 3,3-dwumetyłomasłowy, kwas 2-etylobutanokarboksylowy, kwas 2-etylo-4-metylobutanokarboksylowy, kwas 2-etylopentanokarboksylowy, kwas 2,2-dwuetyłomasłowy, kwas 3,3,5-trójmetylopentanokarboksylowy, kwas 2-n-butylopentanokarboksylowy, kwas 2-etylo-nonanokarboksylowy, kwas 2-etylo-undekanokarboksylowy, kwas 2-metylotridekanokarboksylowy, kwas 2-etylotridekanokarboksylowy, kwas 2-metylopentadekanokarboksylowy, kwas 2-etyloheptadekanokarboksylowy, kwas 2-metylonadekanokarboksylowy,

lowy; dalej na przykład rodnik acylowy kwasu alkenokarboksylowego, takiego jak kwas 2-heptenokarboksylowy, kwas 2-oktenokarboksylowy, kwas 2-nonenokarboksylowy, kwas 2-decenokarboksylowy, kwas 10-decenokarboksylowy, kwas 2-undecenokarboksylowy, kwas 2-dodecenokarboksylowy, kwas tridecenokarboksylowy, kwas cis-9-pentadecenokarboksylowy (kwas oleopalmitynowy), kwas cis-9-heksadecenokarboksylowy, kwas oleinowy, kwas elaidynowy, kwas cis-6-, cis-8-, cis-10- i cis-11-heptadecenokarboksylowy, kwas 9-oktadecenokarboksylowy, kwas cis-13-heneikozenokarboksylowy (kwas erukowy), kwas trans-11-heneikozenokarboksylowy (kwas brasydynowy), kwas 2-etylo-2-pentenokarboksylowy, kwas 3-metylo-2-oktenokarboksylowy, kwas 3-metylo-2-decenokarboksylowy, kwas 3-metylo-2-dodecenokarboksylowy, kwas 2-alliloundekanokarboksylowy, kwas 2-allilododekanokarboksylowy, kwas 2-allilotridekanokarboksylowy i kwas 2-(n-heptylo)-12-dodecenokarboksylowy, albo rodnik acylowy kwasu alkapolienokarboksylowego, takiego jak kwas sorbinowy, kwas nonatetraeno-2,4,6,8-karboksylowy, kwas linolowy, kwas α -linolenowy, kwas 7,9-heptadekadienokarboksylowy, kwas arachidonowy, kwas 2-allilo-4-butenokarboksylowy lub kwas 2-(1-metyloallilo)-4-butenokarboksylowy.

Jako niższe rodniki alkilowe R_2 i R_3 występują rodniki metylowy, etylowy, n-propylowy, izopropylowy, n-butyłowy lub izobutyłowy.

Pod ogólnym wzorem 1 należy rozumieć także związki addycyjne związków o wzorze 1 z mocznikiem.

Nowe amidy o wzorze ogólnym 1 wytwarza się przez zestryfikowanie zwykłym sposobem związku o wzorze ogólnym 2, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie podane dla wzoru 1.

Zestryfikowanie odbywa się na przykład przez reakcję z dwuazoalkanami, zwłaszcza z dwuazometanem, albo z niższymi alkanolami w obecności karbodwuimidu, zwłaszcza dwucykloheksylokarbodwuimidu. Dalej związki o wzorze ogólnym 2 można najpierw z karbonylo-1,1'-dwiimidazolem przeprowadzić w odpowiednie N-[(1-imidazolo-karbonylo)-pirydylo]-amidy i te ostatnie poddać reakcji z niższymi alkanolami. Dalej przez traktowanie związków o wzorze ogólnym 2 chlorkiem oksalilu w niskiej temperaturze otrzymuje się odpowiednie N-(chlorokarbonylopirydylo)-amidy, które również przez reakcję z niższymi alkanolami można przeprowadzać w odpowiednie N-alkoksykarbonylopirydylo)-amidy.

Wyjściowe substancje o wzorze ogólnym 2 wytwarza się przez poddanie reakcji związków o wzorze ogólnym 3, w którym X oznacza atom chlorowca, a R_1 —CO— i R_2 mają znaczenie podane dla wzoru 1, z cynkiem w ciekłym, ewentualnie zawierającym wodę, organicznym kwasie. Na przykład związek o wzorze ogólnym 3 rozpuszcza się w kwasie octowym lub mrówkowym o małej zawartości wody, dodaje pył cynkowy i zawieszinę miesza w temperaturze pokojowej lub lekko podwyższonej, korzystnie w atmosferze azotu.

W wyjściowych substancjach o wzorze ogólnym 3, X stanowi korzystnie chlor, lecz może nim być

także brom lub fluor. Wyjściowe substancje wytwarza się z kolei z kwasów aminopirydynokarboksylowych lub niższych kwasów alkiloaminopirydynokarboksylowych, na przykład ze znanych kwasów 6-aminonikotynowego, 2-aminonikotynowego, 4-aminonikotynowego, 3-aminopikolinowego, 2-aminoizonikotynowego i 3-aminoizonikotynowego. Kwasy te estryfikuje się znany sposób, na przykład w obecności stężonego kwasu siarkowego, 2,2,2-tróchlorowcoetanolem, zwłaszcza 2,2,2-tróchloroetanolem. Wprowadzenie rodnika R_1 —CO— do otrzymanych w ten sposób estrów tróchlorowcoetylowych kwasu aminopirydynokarboksylowego lub do niższych estrów tróchlorowcoetylowych kwasu alkiloaminopirydynokarboksylowego może również odbywać się znanymi metodami. Na przykład wspomniane związki pośrednie poddaje się reakcji z chlorkami lub bromkami odpowiednich kwasów alkanokarboksylowych, kwasów alkenokarboksylowych lub alkapolienokarboksylowych w pirydynie, w temperaturze w granicach 0° — 50° .

Przeprowadzenie związków o wzorze ogólnym 1 w wspomniane już wyżej sole addycyjne z kwasami odbywa się w znany sposób. Jako kwasy odpowiednie do tworzenia soli stosuje się na przykład kwas chlorowodorowy, kwas bromowodorowy, kwas siarkowy, kwas fosforowy, kwas metanosulfonowy, kwas etanodwusulfonowy, kwas β -hydroksyetanosulfonowy, kwas β -hydroksyetanosulfonowy, kwas octowy, kwas mlekowy, kwas szczawowy, kwas bursztynowy, kwas fumarowy, kwas maleinowy, kwas jabłkowy, kwas winowy, kwas cytrynowy, kwas benzoesowy, kwas salicylowy, kwas fenylooctowy i kwas migdałowy.

Przeprowadzenie związków o wzorze ogólnym 1 w wspomniane związki addycyjne z mocznikiem odbywa się przez potraktowanie związku o wzorze ogólnym 1 roztworem mocznika w metanolu i oddzielenie wytrąconego związku addycyjnego.

Dziennie dawki amidów o wzorze ogólnym 1 i ich soli odpowiednie dla leczenia chorób wirusowych i nowotworowych wynoszą dla dorosłych o normalnej wadze od 100 mg do 3000 mg i przy stosowaniu pozajelitowym są na ogół niższe niż przy stosowaniu doustnym. Wspomniane dawki dziennie podaje się celowo w jednostkach dawkowych zawierających 50—500 mg substancji biologicznie czynnej, aczkolwiek można także stosować odpowiednie ilości w postaciach nie dawkowanych jednostkowo, takich jak syropy, ciecze do rozpylania, aerozole, pudry i maście.

Postacie jednostek dawkowych dla stosowania doustnego zawierają jako substancję biologicznie czynną korzystnie od 10% do 90% amidu o wzorze ogólnym 1 lub jego farmaceutycznie dopuszczalnej soli. W celu wytworzenia dawek jednostkowych, substancję biologicznie czynną miesza się ze stałymi sproszkowanymi nośnikami, takimi jak laktoza, sacharoza, sorbit, mannit, skrobie takie jak skrobia ziemniaczana, kukurydziana lub amylopektyna, dalej proszek z blaszeńca (*Laminaria*) lub proszek z miazgi cytrusa, pochodne celulozy albo żelatyna, ewentualnie z dodatkiem środków takich jak stearynian magnezowy lub wapniowy albo glikole polietylenowe o odpowiednim

ciężarze cząsteczkowym i mieszaninę prasuje się na tabletki lub na drażetki. Te ostatnie powleka się na przykład stężonymi roztworami cukru, które mogą zawierać poza tym gumę arabską, talk i/lub dwutlenek tytanu, albo lakier rozpuszczony w lotnych organicznych rozpuszczalnikach lub w mieszaninie rozpuszczalników. Do powłok tych można dodać barwniki, na przykład w celu znakowania różnych dawek substancji biologicznie czynnej.

Jako postacie jednostek dawkowania dla stosowania doodbytniczego wchodzi w rachubę na przykład czopki, które składają się z połączenia amidu o wzorze ogólnym 1, lub jego odpowiedniej farmaceutycznie dopuszczalnej soli, z obojętnym tłuszczowym podłożem, albo też kapsułki żelatynowe odbytowe, zawierające połączenie substancji biologicznie czynnej lub jej odpowiedniej soli, z glikolami polietylenowymi o odpowiednim ciężarze cząsteczkowym.

Ampułki do podawania pozajelitowego, zwłaszcza dożylnego, domięśniowego lub podskórnego zawierają rozpuszczalną w wodzie, farmaceutycznie dopuszczalną sól amidu o wzorze ogólnym 1, w stężeniu korzystnym 0,5—10%, ewentualnie razem z odpowiednimi środkami utrwalającymi i substancjami buforowymi w roztworze wodnym.

Jako dalsze postacie stosowania, zwłaszcza do leczenia infekcji wirusowych dróg oddechowych wchodzi w rachubę syropy, a także aerozole, a do leczenia lokalnego chorób wirusowych — maści i pudry. Wszystkie te postacie stosowania przygotowuje się przy użyciu zwykłych nośników, rozcieńczalników i dodatków.

Przytoczone przykłady wyjaśniają sposób wytwarzania nowych związków o wzorze ogólnym 1, nie ograniczając jednak zakresu wynalazku. Temperatury podano w stopniach Celsjusza.

Przykład I. a) Do roztworu 4,0 g (0,01 mola) amidu kwasu N-(5-karboksy-2-pirydylo)-linolowego w 20 ml chloroformu dodaje się po kropli 15 ml 1 n roztworu eterowego dwuazometanu. Mieszaninę reakcyjną odstawia się na okres 2 godzin w temperaturze 23°, po czym odparowuje ją w próżni (12,5 tora) w temperaturze 43°, a pozostałość przekształca się z metanolu. Otrzymuje się amid kwasu N-(5-metoksy-karbonylo-2-pirydylo)-linolowego o temperaturze topnienia 61°.

Analogicznie, przy zastosowaniu dwuazometanu otrzymuje się amid kwasu N-(5-metoksy-karbonylo-2-pirydylo)-oleinowego, o temperaturze topnienia 67°.

Stosując równomolowe ilości dwuazometanu, otrzymuje się wyżej podanym sposobem następujące N-(etoksykarbonylo-pirydylo)-amidy:

amid kwasu N-(5-etoksykarbonylo-2-pirydylo)-linolowego, temperatura topnienia 39°,

N-(5-etoksykarbonylo-2-pirydylo)-10-decenokarbonamid, temperatura topnienia 74°,

N-(5-etoksykarbonylo-2-pirydylo)-tridekanokarbonamid, temperatura topnienia 79°,

Amid kwasu N-(5-etoksykarbonylo-2-pirydylo)-N-metylolinolowego,

N-(5-etoksykarbonylo-2-pirydylo)-heptadekanokarbonamid temperatura topnienia 85°,

N-(5-etoksykarbonylo-2-pirydylo)-3,5,5-trójmetylopentanokarbonamid, temperatura topnienia 82°,
Amid kwasu N-(5-etoksykarbonylo-2-pirydylo)-sorbinoowego, temperatura topnienia 162° i

N-(5-etoksykarbonylo-2-pirydylo)-heneikozanokarbonamid.

b) Amid kwasu N-(5-karboksy-2-pirydylo)-linolowego, stosowany jako związek wyjściowy pod a) wytwarza się jak następuje:

5,3 g (0,01 mola) surowego amidu kwasu N-[5-(2,2,2-trójkloroetoksykarbonylo)-2-pirydylo]-linolowego rozpuszcza się w 30 ml lodowatego kwasu octowego i 2 ml wody i miesza z 5 g pyłu cynkowego w ciągu 12 godzin, w atmosferze azotu, w temperaturze 24°. Mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się 150 ml chloroformu, cynk oddziela przez odsączenie, przesącz przemywa trzykrotnie po 100 ml wody, po czym suszy za pomocą 10 g bezwodnego siarczanu sodowego i odparowuje w próżni (11 torów) w temperaturze 45°. Pozostałość przekształca się z metanolu i otrzymuje amid kwasu N-(5-karboksy-2-pirydylo)-linolowego o temperaturze topnienia 179° i z rozkładem powyżej 165°.

W analogiczny sposób wytwarza się następujące kwasy i stosuje bezpośrednio jako surowy produkt w reakcji według wynalazku:

N-(5-karboksy-2-pirydylo)-heptadekanokarbonamid,

Amid kwasu N-(5-karboksy-2-pirydylo)-oleinowego, N-(5-karboksy-2-pirydylo)-10-decenokarbonamid,

N-(5-karboksy-2-pirydylo)-tridekanokarbonamid, Amid kwasu N-(5-karboksy-2-pirydylo)-sorbino-

wego, Amid kwasu N-(5-karboksy-2-pirydylo)-N-metylolinolowego,

N-(5-karboksy-2-pirydylo)-3,5,5-trójmetylopentanokarbonamid i

N-(5-karboksy-2-pirydylo)-heneikozanokarbonamid.

c) Stosowany jako substancja wyjściowa pod b) ester trójkloroetylowy wytwarza się następująco:

1,41 g (0,01 mola) kwasu 6-aminonikotynowego rozpuszcza się w mieszaninie 15 ml 2,2,2-trójkloroetanolu i 3 ml stężonego kwasu siarkowego, po czym roztwór miesza w ciągu 1 godziny w temperaturze 140°. Po ochłodzeniu wytrącony siarczan estru 2,2,2-trójkloroetylowego kwasu 6-aminonikotynowego odsącza się i rozpuszcza w 10 ml ochłodzonego do temperatury 0° stężonego roztworu wodorotlenku sodowego. Alkaliczny roztwór ekstrahuje się trzykrotnie po 100 ml chloroformu. Połączone roztwory chloroformowe przemywa się do zobojętnienia wodą, suszy siarczanem sodowym i odparowuje w próżni (11 torów) w temperaturze 40°. Pozostały 2,2,2-trójkloroetylowy ester kwasu 6-aminonikotynowego przekształca się z mieszaniny acetonu i heksanu. Jego temperatura topnienia wynosi 99°.

d) 2,69 g (0,01 mola) 2,2,2-trójkloroetylowego estru kwasu 6-aminonikotynowego rozpuszcza się w 20 ml pirydyny. W trakcie mieszania i ochładzania (wodą lodową) dodaje się po kropli 3 g (0,01 mola) chlorku linoleoilu i mieszaninę miesza w ciągu 6 godzin w temperaturze pokojowej. Wytrącony chlorowodorek pirydyny odsącza się na filtrze próżniowym, a pirydynę odparowuje w

próżni (11 torów) w temperaturze 45° otrzymując jako pozostałość amid kwasu N-[5-(2,2,2-tróchloroetoksykarbonylo)-2-pirydylo]-linolowego.

Analogicznie wytwarza się:

Amid kwasu N-[5-(2,2,2-tróchloroetoksykarbonylo)-2-pirydylo]-oleinowego,

N-[5-(2,2,2-tróchloroetoksykarbonylo)-2-pirydylo]-10-decenokarbonamid,

N-[5-(2,2,2-tróchloroetoksykarbonylo)-2-pirydylo]-tridekanokarbonamid,

N-[5-(2,2,2-tróchloroetoksykarbonylo)-2-pirydylo]-3,5,5-trójmetylopentanokarbonamid,

Amid kwasu N-[5-(2,2,2-tróchloroetoksykarbonylo)-2-pirydylo]-sorbinowego i

N-[5-(2,2,2-tróchloroetoksykarbonylo)-2-pirydylo]-heneikozanokarbonamid.

Przykład II. 4,0 g (0,01 mola) amidu kwasu N-(5-karboksy-2-pirydylo)-linolowego (wytworzony — przykład I pod b) i 0,5 ml (0,01 mola) etanolu rozpuszcza się w 50 ml chloroformu.

W temperaturze -10°, w trakcie mieszania dodaje się po kropli roztwór 2,06 g (0,01 mola) N,N'-dwucykloheksylokarbodwuimidu w 20 ml chloroformu. Po 1 godzinie mieszania w temperaturze -10° i 4 godzinach — w temperaturze pokojowej, wytrącony N,N'-dwucykloheksylomocznik odsącza się na filtrze próżniowym, przemywa chloroformem, a przesącz odparowuje w wyparce obrotowej pod ciśnieniem 11 torów i w temperaturze 45°. Pozostałość stanowiącą amid kwasu N-(5-etoksykarbonylo-2-pirydylo)-linolowego przekrystalizowuje się z metanolu. Ma on temperaturę topnienia 39°.

Przykład III. 0,4 g (0,001 mola) amidu kwasu N-karboksy-2-pirydylo)-linolowego wytworzonego sposobem opisanym w przykładzie I pod b) rozpuszcza się w 20 ml chloroformu. W temperaturze -5°, w trakcie mieszania dodaje się po kropli roztwór 0,26 g (0,002 mola) chlorku oksalilu w 5 ml chloroformu. Po 1 godzinie mieszania w temperaturze 0° i 8 godzinach — w temperaturze pokojowej, roztwór odparowuje się w wyparce obrotowej pod ciśnieniem 11 torów i w temperaturze 20°. Ostatnie ślady nadmiaru chlorku oksalilu usuwa się przez trzykrotne odparowywanie z 30 ml chloroformu.

Pozostałość rozpuszcza się w 20 ml chloroformu. W temperaturze 0° dodaje się po kropli roztwór 3 ml pirydyny i 2 ml etanolu. Po 1 godzinie mieszania w temperaturze pokojowej, mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się 50 ml chloroformu i 3 razy przemywa po 30 ml wody. Roztwór chloroformowy odparowuje się w wyparce obrotowej pod ciśnieniem 11 torów, w temperaturze 40°, a pozostałość przekrystalizowuje z etanolu, otrzymując amid kwasu N-(5-etoksykarbonylo-2-pirydylo)-linolowego, o temperaturze topnienia 39°.

Przykład IV. 4,0 g (0,01 mola) amidu kwasu N-(5-karboksy-2-pirydylo)-linolowego (wytworzonego sposobem opisanym w przykładzie I pod b) rozpuszcza się w 50 ml chloroformu i zadaje w temperaturze pokojowej 1,62 g (0,01 mola) karbonylo-1,1'-dwiimidazolu.

Po ustaniu wywiązywania się dwutlenku węgla dodaje się 0,5 ml (0,11 mola) etanolu i mieszaninę reakcyjną ogrzewa pod chłodnicą zwrotną w ciągu dalszych 10 minut.

Po ochłodzeniu mieszaninę reakcyjną rozcieńcza się 100 ml chloroformu i trzykrotnie ekstrahuje 50 ml wody. Roztwór chloroformowy odparowuje się, a pozostałość przekrystalizowuje z metanolu otrzymując amid kwasu N-(5-etoksykarbonylo-2-pirydylo)-linolowego, o temperaturze topnienia 39°.

Przykład V. Analogicznie jak w przykładach II, III i IV można wytwarzać następujące związki:

amid kwasu N-(5-metoksykarbonylo-2-pirydylo)-linolowego, temperatura topnienia 61°,

amid kwasu N-(5-metoksykarbonylo-2-pirydylo)-oleinowego, temperatura topnienia 67°,

N-(5-etoksykarbonylo-2-pirydylo)-10-decenokarbonamid temperatura topnienia 74°,

N-(5-etoksykarbonylo-2-pirydylo)-tridekanokarbonamid temperatura topnienia 79°,

amid kwasu N-(5-etoksykarbonylo-2-pirydylo)-N-metylolinolowego, N-(5-etoksykarbonylo-2-pirydylo)-heptadekanokarbonamid, temperatura topnienia 85°,

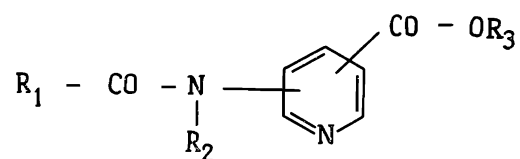
N-(5-etoksykarbonylo-2-pirydylo)-3,5,5-trójmetylopentanokarbonamid, temperatura topnienia 82°,

amid kwasu N-(5-etoksykarbonylo-2-pirydylo)-sorbinowego, temperatura topnienia 162°,

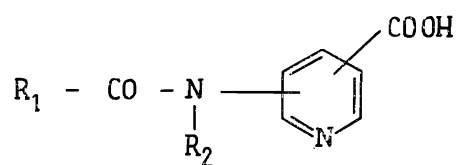
N-(5-etoksykarbonylo-2-pirydylo)-heneikozanokarbonamid i amid kwasu N-(5-izopropoksykarbonylo-2-pirydylo)-linolowego, n_D^{20} : 1,5170.

Zastrzeżenie patentowe

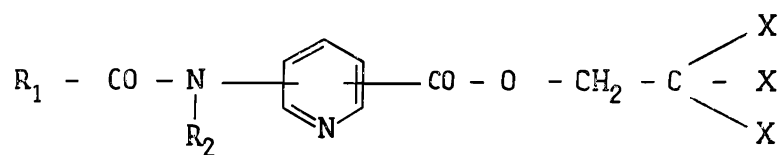
Sposób wytwarzania nowych amidów alifatycznych kwasów karboksylowych o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 -CO— oznacza rodnik acylowy kwasu alkanokarboksylowego, alkenokarboksylowego lub alkapolienokarboksylowego o 6—22 atomach węgla, R_2 oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, a R_3 oznacza niższy rodnik alkilowy oraz ich soli addycyjnych z kwasem nieorganicznym lub organicznym, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym R_1 i R_2 mają znaczenie wyżej podane estryfikuje się, a otrzymany związek o wzorze ogólnym 1, ewentualnie przeprowadza w sól addycyjną z kwasem nieorganicznym lub organicznym.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3