



URZĄD
PATENTOWY
PRL

Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12q, 32/01

Zgłoszono: 14.VI.1968 (P 127 524)

Pierwszeństwo: 15.VI.1967 Niemiecka
Republika
Federalna

MKP C07c 91/34

Opublikowano: 20.II.1973



Współtwórcy wynalazku: Herbert Köppe, Karl Zeile, Albrecht Engelhardt

Właściciel patentu: C. H. Boehringer Sohn, Ingelheim n/Renem (Niemiecka Republika Federalna)

Sposób wytwarzania nowych podstawionych 1-fenoksy-2-hydroksy-III-rzęd-butylaminopropanów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych 1-fenoksy-2-hydroksy-III-rzęd-butylaminopropanów. Nowym związkiem odpowiada wzór ogólny 1, w którym R oznacza grupę cyjanową lub grupę alkinyloksylową o 3—6 atomach węgla, korzystnie w położeniu 2.

Nowe związki oraz ich fizjologicznie dopuszczalne sole wykazują wartościowe własności terapeutyczne wobec ciepłokrwistych organizmów. Według wynalazku związki te wytwarza się w następujący sposób. Związek o wzorze ogólnym 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie, Z oznacza grupę o wzorze 3 lub grupę o wzorze $-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{Hal}$ (Hal oznacza atom chlorowca) poddaje się reakcji z N,N-dwu-III-rzęd-butylomocznikiem w temperaturze 150—220°C w stopie lub w obojętnym wysokowrzącym rozpuszczalniku lub związek o wzorze ogólnym 2 wprowadza się w reakcję z III-rzęd-butylaminą.

Inny sposób wytwarzania związków o wzorze 1 polega na wprowadzeniu rodnika III-rzęd-butylowego do pierwszorzędowej aminy o wzorze ogólnym 4, w którym R ma wyżej podane znaczenie, przez reakcję z elektrofilowym związkiem III-rzęd-butylu, jak halogenek III-rzęd-butylu, lub na odszczepieniu łatwo odszczepialnej grupy ochronnej od związków o wzorze ogólnym 5, w którym R ma wyżej podane znaczenie, G oznacza grupę łatwo odszczepialną na drodze redukcji lub hydrolitycznej, np. grupę acylową lub acetalową lub na od-

2

szczepieniu hydrolitycznym albo wodorolitycznym zwykle stosowanej grupy ochronnej z aminy o wzorze 6, w którym R ma wyżej podane znaczenie. Sch oznacza łatwo odszczepialną grupę ochronną, taką jak rodnik benzyłowy lub acetyłowy.

Związki o wzorze 1 wytwarza się również przez hydrolizę oksazolidynonu o wzorze 7, w którym R ma wyżej podane znaczenie np. za pomocą KOH lub przez hydrolizę albo pirolizę pochodnej mocznika o wzorze 8, w którym R ma wyżej podane znaczenie, R₄ oraz R₅ mają takie same lub różne znaczenia i oznaczają wodór lub rodnik alkilowy, zwłaszcza niższy rodnik alkilowy, rodnik aryloalkilowy lub aryłowy zwłaszcza rodnik fenyłowy, przy czym hydrolizę prowadzi się przede wszystkim za pomocą mocnych zasad lub kwasów, a pirolizę zwłaszcza bez katalizatora, oraz przez przekształcenie związku o wzorze 9 w związek o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza grupę cyjanową na drodze reakcji Sandmeyera, a mianowicie dwuazowania i ogrzewania z cyjankiem miedziowym.

Związki wyjściowe stosowane w wyżej podanych reakcjach są w części już znane, inne nieznanne można natomiast wytworzyć znanymi sposobami, przy czym wychodzi się ze związków epoksydowych lub chlorowcohydryn o wzorze 2 lub związków o wzorze 10, w którym R ma wyżej podane znaczenie, Kt oznacza wodór lub kation, np. jon metalu alkalicznego. Epoksydy o wzorze 2 łatwo wytwarza się ze

związków o wzorze 10 przez reakcję z epichlorohydryną.

Związki o wzorze ogólnym 4 wytwarza się ze związków o wzorze 2 przez reakcję z amoniakiem. Związki o wzorze 5 można wytworzyć np. przez reakcję grupy hydroksylowej chlorowcohidyryny o wzorze 2 ze związkiem dostarczającym grupę ochronną G, takim jak eter winylowy lub dwuwodoropiran i następnie reakcję tak otrzymanego związku o wzorze 11, w którym G i Hal mają wyżej podane znaczenie w III-rzęd-butyloaminą.

Związki o wzorze ogólnym 6 wytwarza się zwłaszcza przez reakcję związków o wzorze ogólnym 2 z aminami o wzorze ogólnym 12, w którym Sch ma wyżej podane znaczenie lub przez reakcję związku o wzorze ogólnym 10 ze związkiem o wzorze ogólnym 13, w którym Z i Sch mają wyżej podane znaczenie.

Wyjściowe oksazolidyny o wzorze ogólnym 7 wytwarza się przez reakcję epoksydu o wzorze ogólnym 2, w obecności LiOH, z N-III-rzęd-butylouretanem wytwarzanym z chloromrówczanu etylu i III-rzęd-butyloaminy. Pochodne mocznika o wzorze ogólnym 8 wytwarza się np. sposobem podanym w Chem. Abstr. Vol. 58/S 3337c polegającym na reakcji epoksydu o wzorze 2 z pochodną mocznika o wzorze 14, w którym R₄ i R₅ mają wyżej podane znaczenie.

1 - aminofenoksy-2-hydroksy-III-rzęd-butyloaminopropan o wzorze ogólnym 9 można wytworzyć przez reakcję odpowiednich związków nitrowych o wzorze ogólnym 15 np. za pomocą katalitycznie wzbudzonego wodoru.

Związki o wzorze 1 zawierają asymetryczny atom węgla w ugrupowaniu -CHOH, wskutek tego występują w postaci racematów oraz także w postaci optycznie czynnych antypodów. Optycznie czynne związki otrzymuje się przy stosowaniu optycznie czynnych związków wyjściowych lub przez rozdzielanie znanym sposobem racematów na ich antypody optyczne za pomocą kwasu dwubenzozolilub-toluilowinowego lub kwasu 3-bromokamforo-8-sulfonowego.

Związki o wzorze ogólnym 1 otrzymane sposobem według wynalazku ewentualnie przeprowadza się w fizjologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami. Odpowiednimi kwasami do wytworzenia soli są np. kwas solny oraz kwas bromowodorowy, siarkowy, metanosulfonowy, maleinowy, octowy, szczawiowy, mlekowy, winowy i 8-chloroteofilina.

Związki o wzorze ogólnym 1 i ich fizjologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami mają cenne właściwości terapeutyczne, a zwłaszcza właściwości β -adrenolityczne i w związku z tym mogą być stosowane np. do leczenia i profilaktyki chorób naczyń wieńcowych serca i leczenia arytmii serca zwłaszcza częstoskurczu u ludzi. Ponadto wykazują interesujące terapeutycznie właściwości obniżenia ciśnienia krwi. Terapeutycznie cenne są przy tym zwłaszcza substancje, w których rodnik R jest umieszczony w położeniu 2.

Szczególnie aktywny jest 1-(2-cyjanofenoksy)-2-hydroksy-III-rzęd-butyloaminopropan. Związek ten, w próbach na świnkach morskich wykazał pod

względem specyficznego działania zwalniającego czynności serca oraz pod względem działania antagonistycznego wobec izoproterenolu, to jest 1-(3,4-dwuhydroksyfenilo)-1-hydroksy-2-izopropylaminoetanu istotnie wyższą skuteczność oraz mniejszą toksyczność niż znany 1-(1-naftoksy)-2-hydroksy-3-izopropylaminopropan. Ponadto działanie zwalniające czynności serca występuje przy bardzo niskich dawkach i nie daje się zwiększyć poza określoną wartość graniczną przez podwyższone dawkowanie, co wskazuje na brak niepożądanych kardiodepresyjnych objawów specyficznego działania zwalniającego czynność serca.

Związek ten wykazuje ponadto silne działanie przeciw arytmii serca przy zatruciach strofantyną G i dobrą resorpcję przy podawaniu doustnym. Korzystnym pod względem terapeutycznym związkiem jest również 1-(2-propargiloksyfenoksy)-2-hydroksy-III-rzęd-butyloaminopropan. Jako dawkę jednostkową związków otrzymywanych sposobem według wynalazku stosuje się u ludzi 1—300 mg (0,016—5 mg/kg); korzystnie 15—100 mg (0,25—1,66 mg/kg) przy podawaniu doustnym i 0,1—25 mg (0,002—0,4 mg/kg) przy podawaniu pozajelitowym.

Przetwarzanie związków o wzorze 1 w znane użytkowe postacie jak roztwory, emulsje, tabletki, drażetki i postacie o przedłużonym działaniu przeprowadza się znanym sposobem przy zastosowaniu używanych do tego celu galenowych substancji pomocniczych. Związki o wzorze 1 można stosować także w połączeniu z innymi substancjami czynnymi farmakodynamicznie jak np. związki o działaniu sympatykominetycznym lub rozszerzającym naczynia wieńcowe.

Niżej podane przykłady bliżej wyjaśniają wynalazek, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. 2,56 g (0,01 mola) 1-(2-cyjanofenoksy)-2-hydroksy-3-bromopropanu ogrzewano w 20 ml tetraliny z 3,44 g (0,02 mola) N,N'-dwu-III-rzęd-butyloamocznika w ciągu 2 godzin do temperatury 200°C. Po ochłodzeniu dodano 20 ml eteru i fazę organiczną wytrząsano z rozcieńczonym HCl. Po oddzieleniu fazy organicznej zalkalizowano ją za pomocą NaOH. Wytrącone składniki zasadowe rozpuszczono w eterze, roztwór eterowy oddzielono i osuszono nad MgSO₄. Eter oddestylowano, a otrzymaną pozostałość (1,5 g) rozpuszczono w małej ilości eteru i przesączono. Do przesączu dodano eterowy roztwór HCl, przy czym wytrącił się chlorowodorek, który odsączono i dwukrotnie przekrystalizowano z małej ilości etanolu. Otrzymano chlorowodorek 1-(2-cyjanofenoksy)-2-hydroksy-III-rzęd-butyloaminopropanu. Wydajność: 0,4 g, temperatura topnienia 159—163°C.

Przykład II. 15 g (0,065 mola) 1-(2-cyjanofenoksy)-2,3-epoksypropanu rozpuszczono w 100 ml etanolu i dodano 18,6 g (0,255 mola) III-rzęd-butyloaminy. Po zostawieniu w ciągu godziny w temperaturze pokojowej ogrzewano w ciągu dwóch godzin do temperatury 60—70°C, po czym oddestylowano lotne składniki pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymaną pozostałość ługowano na ciepło rozcieńczonym HCl, po czym nierozpuszczalne sub-

stancje odsączono. Przesącz zlokalizowano następnie za pomocą NaOH, wytrąconą zasadę rozpuszczono w eterze. Po osuszeniu roztworu eterowego nad $MgSO_4$ eter oddestylowano, a otrzymaną pozostałość rozpuszczono w etanolu. Wytrącono chlorowodorek przez dodanie eterowego roztworu HCl i otrzymano w postaci czystej przez przekrystalizowanie z etanolu z dodatkiem eteru.

Otrzymano chlorowodorek 1-(2-cyjanofenoksy)-2-hydroksy-3-III-rzęd-butyloaminopropanu. Wydajność: 9,8 g, temperatura topnienia 163—165°C.

Przykład III. 7,15 g (0,035 mola) 1-(2-propargiloksyfenoksy)-2,3-epoksypropanu rozpuszczono w 70 ml etanolu, dodano 11 g (0,15 mola) III-rzęd-butyloaminy i ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu dwóch godzin. Po ochłodzeniu oddestylowano rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem a oleistą pozostałość ługowano na ciepło rozcieńczonym HCl. Fazę wodną ekstrahowano eterem, po czym kwaśny wodny roztwór zlokalizowano za pomocą NaOH. Wytrąconą w postaci oleistej zasadę rozpuszczono w eterze, fazę organiczną przemyto wodą i osuszono nad $MgSO_4$. Po oddestylowaniu eteru pozostałość rozpuszczono w absolutnym eterze i dodano roztwór 2 g kwasu szczawowego w 10 ml acetonu. Wytrącony szczawian przekrystalizowano z etanolu z dodatkiem eteru. Otrzymano szczawian 1-(2-propargiloksyfenoksy)-2-hydroksy-III-rzęd-butyloaminopropanu. Wydajność: 4,6 g, temperatura topnienia 132—134°C.

Przykład IV. 9,6 g (0,05 mola) 1-(3-cyjanofenoksy)-3-aminopropanolu-2 rozpuszczono w 40 ml dwumetyloformamidu, dodano 100 ml czterowodorofuranu i wprowadzono 4,2 g (0,05 mola) sproszkowanego dwuwęglanu sodu. Następnie dodano 6,9 g (0,05 mola) bromku III-rzęd-butyli i ogrzewano w ciągu 24 godzin pod chłodnicą zwrotną. Po ochłodzeniu mieszaniny substancję nieorganiczną odsączono, mieszaninę rozpuszczalników oddestylowano pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość rozpuszczono przez ogrzewanie w octanie etylu.

Nierozpuszczalne substancje nieorganiczne odsączono, a przesącz zalano eterem naftowym, przy czym wytrąciła się zasada w stałej postaci. Zasadę wydzielono i przekrystalizowano z octanu etylu przy dodatku eteru naftowego. Temperatura topnienia: 108—110°C. Krystalizat rozpuszczono w eterze i zadano eterowym roztworem kwasu szczawowego, przy czym wytrącił się bezpostaciowy szczawian, który oddzielono, rozpuszczono w małej ilości etanolu i dodano powoli eter. Szczawian krystalizował w postaci bezbarwnej i po odsączeniu i suszeniu topniał w temperaturze 154—157°C. Otrzymano szczawian 1-(3-cyjanofenoksy)-2-hydroksy-III-rzęd-butyloaminopropanu z wydajnością 2,7 g.

Przykład V. 1,66 g (0,005 mola) szczawianu eteru 1-(2-cyjanofenoksy)-III-rzęd-butyloaminoczworowodoropiranylowego ogrzewano na wrzącej łaźni wodnej w 5 ml rozcieńczonego HCl w ciągu 2 godzin. Po ochłodzeniu zalkalizowano za pomocą

NaOH, a wytrąconą zasadę rozpuszczono w eterze. Roztwór eterowy osuszono nad $MgSO_4$, po czym eter odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość poddano dalszej obróbce analogicznej jak w przykładzie I, przy czym otrzymano chlorowodorek 1-(2-cyjanofenoksy)-2-hydroksy-III-rzęd-butyloaminopropanu, który pod względem temperatury topnienia mieszaniny i wartości R_f w chromatogramie cienkowarstwowym jest identyczny ze związkiem podanym w przykładzie I i II.

Stosowany jako surowiec wyjściowy eter czterowodoropiranylowy otrzymano następująco: 7,8 g (0,05 mola) 1-(2-cyjanofenoksy)-2-hydroksy-3-bromopropanu zmieszano z 16,8 g (0,2 mola) dwuwodoropiranu i szczyptą kwasu p-toluenosulfonowego, po czym rozpoczęła się słabo egzotermiczna reakcja. Po ustaniu reakcji w temperaturze około 35°C, podgrzano w ciągu 30 minut do temperatury 50—60°C, po czym całość rozpuszczono w 100 ml benzenu, dodano 15 ml III-rzęd-butyloaminy i pozostawiono na 2 dni w temperaturze pokojowej. Następnie ogrzewano do wrzenia w ciągu 6 godzin pod chłodnicą zwrotną, po czym zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszczono w eterze i wytrząsano z wodą.

Fazę organiczną osuszono nad $MgSO_4$, eter oddestylowano, a pozostałość (11,9 g) rozpuszczono w małej ilości eteru. Otrzymany roztwór połączono z eterowym roztworem kwasu szczawowego, przy czym wytrącił się szczawian, który wydzielono i przekrystalizowano z nitylu kwasu octowego. Szczawian topniał z rozkładem w temperaturze 102—105°C.

Przykład VI. 2 g 1-(2-cyjanofenoksy)-2-hydroksy-3-(N-acetylo-N-III-rzęd-butyloamino)-propanu zadano w 20 ml etanolu 4 g KOH rozpuszczonymi w 6 ml H_2O i przy mieszaniu ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu dwóch godzin, po czym oddestylowano alkohol pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość zakwaszono rozcieńczonym HCl, ekstrahowano dwukrotnie eterem, fazę wodną zalkalizowano za pomocą NaOH, a wytrąconą zasadę rozpuszczono w eterze. Roztwór eterowy osuszono nad $MgSO_4$, eter oddestylowano. Pozostałość stanowiła 650 mg surowej zasady, którą rozpuszczono w małej ilości eteru. Po dodaniu eterowego roztworu HCl wytrąciły się bezbarwne kryształy, które ponownie przekrystalizowano z układu etanol/eter. Otrzymano chlorowodorek 1-(2-cyjanofenoksy)-2-hydroksy-III-rzęd-butyloaminopropanu o temperaturze topnienia 160—163°C.

Przykład VII. 5,7 g (0,02 mola) III-rzęd-butylo-5-(4-cyjanofenoksymetylo)-oksazolidynonu-2 rozpuszczono w 50 ml etanolu. Po dodaniu roztworu 10 g KOH w 15 ml wody ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu dwóch godzin, po czym oddestylowano etanol pod próżnią, a otrzymaną pozostałość wytrząsano z eterem. Fazę eterową oddzielono, osuszono nad $MgSO_4$ i odsączono $MgSO_4$. Po zatężeniu roztworu eterowego stałą zasadę przekrystalizowano z octanu eteru. Temperatura topnienia 100—105°C. Krystaliczną zasadę rozpuszczono w etanolu, dodano eterowy roztwór

kwasu solnego. Stały chlorowodorek wyosobniono i przekrystalizowano ponownie z układu etanol/eter. Otrzymano chlorowodorek 1-(4-cyjanofenoksy)-2-hydroksy-III-rzęd-butyloaminopropanu o temperaturze topnienia 187—189°C. Wydajność 1,9 g.

Przykład VIII. 3,5 g (0,011 mola) N,N'-dwu-III-rzęd-butylo-N-[(2-hydroksy-3-o-cyjanofenoksy)-propyloj-mocznika ogrzewano w 10 ml tetraliny przy dodatku szczypty LiCl, w ciągu dwóch godzin do temperatury 200°C. Ochłodzony roztwór wytrząsano następnie z rozcieńczonym kwasem solnym. Fazę wodną oddzielono, zalkalizowano za pomocą NaOH, a wytrąconą zasadę rozpuszczono w eterze. Roztwór eterowy oddzielono, osuszono nad MgSO₄ i zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość (2,2 g) rozpuszczono w małej ilości etanolu, dodano eterowy HCl i wytrącony chlorowodorek odsączono. Otrzymano chlorowodorek 1-(2-cyjanofenoksy)-2-hydroksy-III-rzęd-butyloaminopropanu, który po ponownym wytrąceniu z etanolu przez dodanie eteru wykazuje temperaturę topnienia 157—161°C.

Przykład IX. 2,38 g (0,01 mola) 1-(4-aminofenoksy)-2-hydroksy-III-rzęd-butyloaminopropanu otrzymanego przez redukcję 1-(4-nitrofenoksy)-2-hydroksy-III-rzęd-butyloaminopropanu katalitycznie wzbudzonym wodorem (rozpuszczono w mieszaninie składającej się z 5 ml stężonego HCl i 20 ml H₂O i powoli przy mieszaniu wkroplono w temperaturze 10°C 1,4 g (0,02 mola) NaNO₂ rozpuszczonego w 10 ml H₂O, po czym mieszano jeszcze w ciągu pół godziny w temperaturze 10°C. Otrzymany roztwór wkroplono w ciągu 15 minut podczas mieszania do mieszaniny składającej się z 5 g siarczanu miedzi, 5,6 g cyjanku potasu, 30 ml wody, ogrzanej do temperatury 90°C, po czym ogrzewano dalej w ciągu 20 minut do temperatury 80—90°C.

Po ochłodzeniu zakwaszono za pomocą HCl i oddzielono nierozpuszczalne żywiczne składniki. Przesącz wodny zalkalizowano za pomocą NaOH i ekstrahowano dwukrotnie CHCl₃. Roztwór chloroformowy przemyto wodą i osuszono nad MgSO₄. Oddestylowano chloroform, a otrzymaną pozostałość rozpuszczono w małej ilości wody, zakwaszono eterowym HCl i odsączono wytrącony chlorowodorek. Otrzymano chlorowodorek 1-(4-cyjanofenoksy)-2-hydroksy-III-rzęd-butyloaminopropanu o temperaturze topnienia 176—179°C.

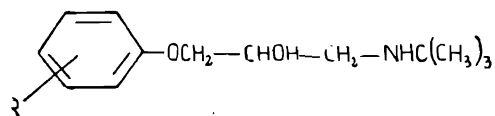
Przykład X. 24,8 g (0,1 mola) 1-(2-cyjanofenoksy)-2-hydroksy-III-rzęd-butyloaminopropanu racemicznego rozpuszczono w 100 ml absolutnego acetonu i połączono z roztworem 38,6 g (0,1 mola) kwasu (-)-dwu-p-tolilowinowego w 150 ml absolutnego metanolu. Po wielogodzinnym pozostawieniu w temperaturze pokojowej roztwór przesączono i pozostawiono w ciągu 3 dni w temperaturze 20°C. Powoli wykryształizujący dwu-p-tolilowinian od-

sączono i ponownie przekrystalizowano w ten sam sposób. Otrzymano 18,2 g dwu-p-tolilowinianu (-)-1-(2-cyjanofenoksy)-2-hydroksy-III-rzęd-butyloaminopropanu o temperaturze topnienia 135—137°C (rozkład) $[\alpha]_D^{20} = 90,5^\circ\text{C}$ (w metanolu).

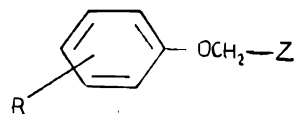
6 g otrzymanego winianu wytrząsano w układzie składającym się ze 100 ml eteru i 50 ml n NaOH. Fazę organiczną oddzielono i osuszono nad MgSO₄. Po przesączeniu dodano eterowy roztwór HCl, przy czym nastąpiła krystalizacja. Otrzymano 2,4 g chlorowodoru (-)-1-(2-cyjanofenoksy)-2-hydroksy-III-rzęd-butyloaminopropanu o temperaturze topnienia 161—164°C. $[\alpha]_D^{20} = +14,7^\circ\text{C}$ (w metanolu). Z ługów macierzystych (metanolowych) dwu-p-tolilowinianu po odparowaniu metanolu można otrzymać prawoskrętny antypod i przez traktowanie za pomocą NaOH otrzymać zasadę którą można wytrącić w postaci chlorowodoru przez traktowanie jej eterowego roztworu eterowym roztworem HCl.

Zastrzeżenie patentowe

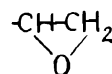
Sposób wytwarzania nowych podstawionych 1-fenoksy-2-hydroksy-III-rzęd-butyloaminopropanów o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza grupę cyjanową lub grupę alkinyloksylową o 3—6 atomach węgla, korzystnie w położeniu 2, **znamienny tym**, że związki o wzorze ogólnym 2, w którym R ma wyżej podane znaczenie, Z oznacza grupę o wzorze 3 lub grupę -CHOH-CH₂-Hal, w którym Hal oznacza atom chlorowca poddaje się reakcji z N,N'-dwu-III-rzęd-butyloamocznikiem, lub związek o wzorze ogólnym 2 w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji z III-rzęd-butyloaminą, lub do pierwszorzędowej aminy o wzorze ogólnym 4, w którym R ma wyżej podane znaczenie wprowadza rodnik III-rzęd-butyłowy, lub w związku o wzorze ogólnym 5, w którym R ma wyżej podane znaczenie, G oznacza grupę łatwo odszczepialną na drodze redukcji lub hydrolitycznie, odszepia się grupę G lub w związkach o wzorze ogólnym 6, w którym R ma wyżej podane znaczenie a Sch oznacza łatwo odszczepialną grupę, odszepia się tę grupę za pomocą hydrolizy lub wodorolizy, lub oksazolidynon o wzorze 7, w którym R ma wyżej podane znaczenie poddaje się hydrolizie, lub mocznik o wzorze 8, w którym R ma wyżej podane znaczenie, R₄ oraz R₅ są takie same lub różne i oznaczają wodór, rodnik alkilowy, korzystnie niższy rodnik alkilowy, rodnik aryloalkilowy lub aryłowy, korzystnie fenyłowy, poddaje się hydrolizie lub pirolizie, lub w celu wytworzenia związków o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza grupę cyjanową związek o wzorze 9, przekształca przez dwuazowanie i ogrzewanie z cyjankiem miedziawym, przy czym tak otrzymane związki o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza się w znany sposób w fizjologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami.



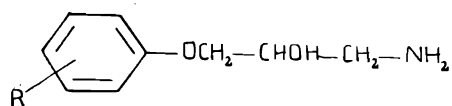
WZOR 1



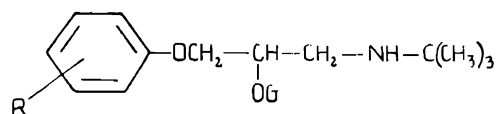
WZOR 2



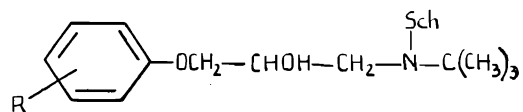
WZOR 3



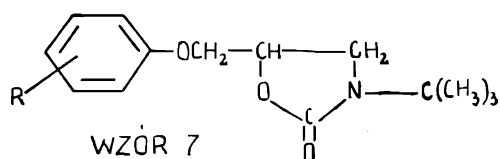
WZOR 4



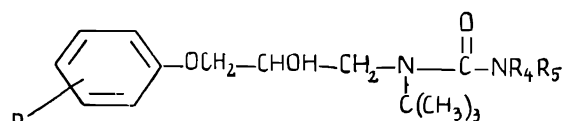
WZOR 5



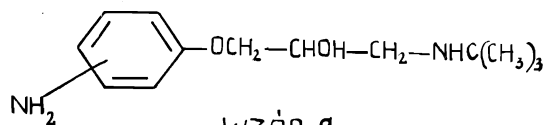
WZOR 6



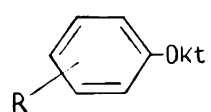
WZOR 7



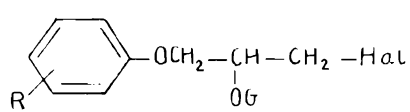
WZOR 8



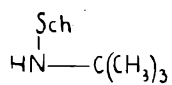
WZOR 9



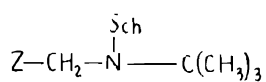
WZÓR 10



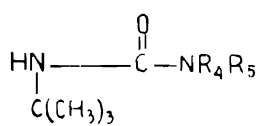
WZÓR 11



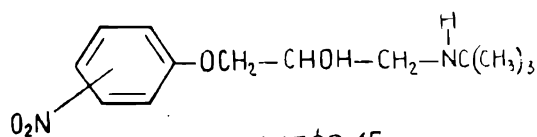
WZÓR 12



WZÓR 13



WZÓR 14



WZÓR 15