

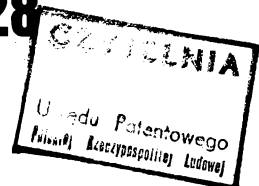
POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

98228



Patent dodatkowy

do patentu nr _____

Zgłoszono: 14.01.75 (P. 177 332)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 28.08.76

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1979

MKP C07c 103/50

C07d 5/16

C07c 83/08

Int. Cl.² C07C 103/50

C07D 307/52

C07C 83/08

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Richter Gedeon Vegyészeti Gyár RT., Budapeszt
(Węgry)

Sposób wytwarzania nowych podstawionych pochodnych amidów kwasów α -aminooksykarboksylowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych podstawionych pochodnych amidów kwasów α -aminooksykarboksylowych. Związki te wykazują cenne właściwości farmakologiczne i znajdują zastosowanie zwłaszcza jako środki przeciwcukrzycowe.

W brytyjskim opisie patentowym nr 1 319 590 opisane liczne pochodne amidu kwasu α -aminooksykarboksylowego o działaniu przeciwcukrzycowym, w których grupa aminoksylova jest wolna albo acylowana.

Reakcję kwasów α -aminooksylowych ze związkami karbonyłowymi stosuje się już od dawna do celów analitycznych (M. Anchel, R. Schoenheimer; J. Biol. Chem. 114 (1936), 539). Przy badaniu działania biologicznego utworzonych w tej reakcji zasad Schiff'a stwierdzono, że niektóre związki wpływają na wzrost roślin (M. S. Newmann i współpracownicy: J. Am. Chem. Soc. 69 (1947), 718), podczas gdy inne mają działanie podobne do działania witaminy K (brytyjski opis patentowy nr 621 934).

Bez bliższego badania działania biologicznego zostały opisane przez A. Richardsona (J. Med. Chem. 7 (1964), 824) niektóre aldoksymy i ketoksymy kwasu aminooksykaoctowego jak również ich $-C(=O)/NYR'$, w którym X oznacza resztę alkil-estry etylowe i przez K. Undheim'a (Acta Chemica Scandinavica 19 (1965), 317), w związku z

2

badaniami nad półsyntetycznymi pochodnymi penicyliny, zostały opisane zasady Schiff'a niektórych kwasów α -aminooksykarboksylowych.

Przy badaniu działania bakteriostatycznego różnych zasad Schiff'a kwasów aminooksykarboksylowych E. Testa i współpracownicy (Helvetica Chimica Acta 46 (1963), 766) stwierdzili, że dla działania wywieranego na różne mikroorganizmy potrzebna jest obecność wolnej grupy aminooksylowej.

G. P. Ellis i G. B. West (Progress in Medicinal Chemistry, Londyn, Butterworths, tom 5 (1967), str. 348), którzy badali działanie różnych związków zawierających grupę nitrofurfuryldenową, nie wspominając o tym, że związki zawierające tę grupę są skuteczne przeciwko mikroorganizmom wywołującym gruźlicę.

Obecnie stwierdzono nieoczekiwanie, że określone związki, które zawierają grupę aminooksylową w postaci oksymów utworzonych z aldehydami albo ketonami, mają cenne działanie terapeutyczne.

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych amidów kwasów α -aminooksykarboksylowych o ogólnym wzorze $X = N-O-CH(-R)/-$ denową albo izoalkilidenową o 1–7 atomach węgla ewentualnie podstawioną jednym lub kilkoma podstawnikami wybranymi spośród grup stanowiących grupę alkooksykarbonylową o 1–3 ato-

mach węgla, grupę fenyłową ewentualnie podstawioną jednym lub kilkoma podstawnikami, jak atom chlorowca, grupa hydroksylowa, aminowa, alkiloaminowa, dwualkiloaminowa, nitrowa lub metoksyłowa i resztę furyłową ewentualnie podstawioną grupą nitrową, R oznacza wodór, rodnik benzyłowy albo rodnik alkilowy o 1—5 atomach węgla, R' oznacza wodór albo rodnik alkilowy o 1—5 atomach węgla, a Y oznacza rodnik cykloheksyłowy albo rodnik fenyłowy ewentualnie jedno- lub kilkakrotnie podstawiony przez atom chlorowca i/lub przez grupy metoksyłowe, albo rodnik benzyłowy ewentualnie podstawiony przez grupę metylową.

Rodnik alkilidenowy lub izoalkilidenowy, oznaczający podstawnik X, stanowi korzystnie rodnik o 1—4 atomach węgla, w szczególności o 1 albo 2 atomach węgla.

Korzystnie jest również, aby grupy alkoksykarbonyłowe, którymi może być podstawiony rodnik alkilidenowy albo izoalkilidenowy stanowiący podstawnik X, zawierały w części alkoksylowej 1—4, w szczególności 1 albo 2 atomy węgla.

Jako chlorowce korzystne są chlor, brom i/lub jod, którymi mogą być podstawione rodniki fenyłowe lub zawierające tlen rodniki heterocykliczne, przez które może być podstawiony rodnik alkilidenowy albo izoalkilidenowy oznaczający podstawnik X.

Grupy alkilidenowe lub grupy dwualkiloaminowe zawierają korzystnie rodniki alkilowe o 1—4, w szczególności 1 albo 2 atomach węgla. Podstawnik R oznacza korzystnie wodór.

Rodniki alkilowe które mogą oznaczać podstawnik R i/lub R', zawierają korzystnie 1—3, w szczególności 1 albo 2 atomy węgla. W przypadku gdy R oznacza rodnik alkilowy o 1—5 atomach węgla, chodzi o związki z asymetrycznym atomem węgla.

Korzystne jest również, aby chlorowiec, przez który może być podstawiony rodnik fenyłowy oznaczający podstawnik Y, stanowił chlor albo fluor. Najbardziej korzystne są te związki wytwarzane sposobem według wynalazku o wzorze $X = N-O-CH(-R)-C(=O)-NYR'$, w których X oznacza grupę 5-nitrofurfurylidenową, a Y ozna-

cza rodnik cykloheksyłowy, albo ewentualnie podstawiony rodnik fenyłowy, w szczególności rodnik metoksyfenyłowy, a R' ma wyżej podane znaczenie.

Szczególnie korzystnymi związkami wytwarzanymi sposobem według wynalazku są: N-metylo-N-cykloheksyloamid kwasu N'-/5-nitrofurfurylideno/-aminooksyoctowego, N-/2-metoksyanilid/kwasu N'-/5-nitrofurfurylideno/-aminooksyoctowego, N-cykloheksyloamid kwasu N'-/5-nitrofurfurylideno/-aminooksyoctowego, N-/2,4-dwumetoksy-5-chloroanilid/kwasu N'-nitrofurfurylideno/-D- α -aminooksypropionowego, N-cykloheksyloamid kwasu N'-/benzylideno/-aminooksyoctowego i N-metylo-N-cykloheksyloamid kwasu N'-/4-nitrobenzylideno/-aminooksyoctowego.

Środki lecznicze mogą zawierać jeden lub kilka powyższych związków jako substancji czynnej lub substancje czynne, celowo razem ze znanymi nośnikami i substancjami pomocniczymi.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku mają cenne działanie farmakologiczne. W szczególności stanowią one doskonałe środki przeciwgruźlicze, które są skuteczne przeciwko różnym rodzajom szczepu *Mycobacterium tuberculosis*. Duże znaczenie mają związki zawierające grupę 5-nitrofurfurylidenową, ponieważ są one również skuteczne przeciwko odpornym rodzajom szczepu *Mycobacterium tuberculosis*. Najcenniejszym przedstawicielem tej grupy związków jest N-metylo-N-cykloheksyloamid kwasu N'-/5-nitrofurfurylideno/-aminooksyoctowego.

Badania in vitro przeprowadzono na pożywce zawierającej 2,5% albuminy. Pożywkę, która zawierała badany związek, zaszczepiono 0,01 mg świeżej kultury bakteryjnej i hodowano w ciągu 3 tygodni w temperaturze 37° C. Następnie określono wartości hamowania. Zbadano następujące szczepy bakteryjne: *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇R_v, *Mycobacterium tuberculosis* odporny na działanie hydrazidu kwasu izonikotynowego (INH_{res}), *Mycobacterium tuberculosis* odporny na działanie Streptomycyny (Strepto_{res}) i *Mycobacterium kansasii*. Wynik badania mikrobiologicznego związków wytwarzanych sposobem według wynalazku zestawiono w następującej tablicy.

Tablica

Związek	Wartości hamowania w γ/cm^3			
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> H ₃₇ R _v	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> odporny na hydrazid kwasu izonikotynowego (INH _{res})	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> odporny na streptomycynę (Strepto _{res})	<i>Mycobacterium kansasii</i>
1	2	3	4	5
N-metylo-N-cykloheksyloamid kwasu N'-/5-nitrofurfurylideno/-aminooksyoctowego	0,01 — 0,1	0,01 — 0,1	0,01 — 0,1	0,1
N-cykloheksyloamid kwasu N-/5-nitrofurfurylideno/aminooksyoctowego	0,01 — 0,1	0,1 — 1,0	0,1 — 1,0	0,1 — 1,0
N-/2-metoksyanilid/kwasu N-/5-nitrofurfurylideno/aminooksyoctowego	1 — 5	1 — 5	0,1 — 1,0	1 — 5

c.d. tablicy

1	2	3	4	5
N-/2,4-dwumetoksy-5-chloroanilid /kwasu N-/5-nitrofurfurylideno/-D- α -aminooksypropionowego	10 — 25	10 — 25	10 — 25	10 — 25
N-cykloheksyloamid kwasu N'-/benzylideno/-aminooksyoctowego	10 — 25	10 — 25	25 — 50	25 — 50
N-metylo-N-cykloheksyloamid kwasu N'-/4-nitrobenzylideno/-aminooksyoctowego	25 — 50	25 — 50	50	50

Z powyższego wynika doskonale działanie przeciwcukrzycze związków wytwarzanych sposobem według wynalazku.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku można stosować w postaci zwykłych preparatów środków leczniczych, np. tabletek, drażetek, roztworów do wstrzykiwania albo czopków. Podaje się je korzystnie doustnie i/lub pozajelitowo. Celowa dawka dzienna wynosi dla ssaków około 2–80 mg/kg, korzystnie 7–50 mg/kg i podaje się ją korzystnie w mniejszych dawkach cząstkowych albo w formie o opóźnionym działaniu.

Sposób wytwarzania związków według wynalazku, polega na tym, że pochodną amidu kwasu α -aminooksykarboksylowego o ogólnym wzorze $H_2N-O-CH/-R/-C(=O)-NYR'$ w którym R, R' i Y mają wyżej podane znaczenie, albo jej sól addycyjną z kwasem poddaje się reakcji z związkiem o ogólnym wzorze $X=O$, w którym X ma wyżej podane znaczenie.

Związki o wzorze $X=N-O-CH/-R/-C(=O)-NYR'$ otrzymane sposobem według wynalazku można wydzielić i oczyścić w znany sposób.

Jako substancję wyjściową można zastosować związek optycznie czynny. Konfiguracja związku otrzymanego każdorazowo według wynalazku jest identyczna z konfiguracją substancji wyjściowej. Zależnie od użytej substancji wyjściowej mogą zatem związki wytwarzane sposobem według wynalazku, które zawierają asymetryczny atom węgla, występować jako racematy albo jako antypody optycznie czynne. Jeśli związek występuje w postaci racematu, można go rozdzielić na antypody optyczne w znany sposób, np. za pomocą utworzenia tsadiastereomerycznych par soli.

Korzystnie przeprowadza się reakcję w obecności nieorganicznego akceptora kwasu albo zasady organicznej, w szczególności aminy trzeciorzędowej.

Reakcję według wynalazku przeprowadza się korzystnie w środowisku wodnym albo w mieszaninie składającej się z rozpuszczalnika organicznego i wody. Korzystne jest również przeprowadzanie reakcji w temperaturze od 0°C do temperatury wrzenia rozpuszczalnika.

Sposobem według wynalazku, sól addycyjną z kwasem, korzystnie chlorowcowodorek, pochodnej amidu kwasu α -aminooksykarboksylowego o wzorze $H_2N-O-CH/-R/-C(=O)-NCR'$, w którym R, R' i Y mają wyżej podane znaczenie, w roztworze wodnym zobojętnia się równoważną ilością nieorganicznego akceptora kwasu albo zasady organicznej i następnie poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze $X=O$, w którym X ma wyżej podane

znaczenie, ewentualnie rozpuszczonym w mieszącym się z wodą rozpuszczalniku, korzystnie metanolu, w temperaturze 0–50°C, celowo w temperaturze pokojowej, w ciągu 30 minut do 24 godzin, korzystnie 1–2 godzin.

Również korzystnie sposobem według wynalazku, pochodną amidu kwasu α -aminooksykarboksylowego o wzorze $H_2N-O-CH/-R/-C(=O)-NYR'$, w którym R, Y i R' mają wyżej podane znaczenie lub jej sól addycyjną z kwasem poddaje się reakcji z odpowiednim związkiem o wzorze $X=O$, w którym X ma wyżej podane znaczenie, w rozpuszczalniku, korzystnie pirydynie, albo w środowisku wodnym albo w mieszaninie składającej się z rozpuszczalnika organicznego i wody, w temperaturze pokojowej albo w temperaturze podwyższonej, celowo w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika, w obecności zasady nieorganicznej albo aminy trzeciorzędowej, w ciągu 30 minut do 24 godzin, celowo 1–2 godzin.

Ewentualnie wydzieloną sól odsąca się. Produkt można wydzielić i oczyścić przez ekstrakcję, krystalizację albo odparowanie.

Substancje wyjściowe dla sposobu według wynalazku są znane. Można je otrzymać znany sposóbem, np. według węgierskiego opisu patentowego nr 162 469. Czystość związków można kontrolować za pomocą chromatografii cienkowarstwowej.

Sposób według wynalazku wyjaśniają bliżej następujące przykłady, nie stanowiąc ograniczenia zakresu wynalazku. Wartości retencji (wartości R_f) związków opisanych w przykładach oznaczono według Stahla na żelu krzemionkowym G, przy czym jako środek rozwijający zastosowano mieszaninę składającą się z n-heksanu, kwasu octowego lodowatego i chloroformu w stosunku 1:1:8.

Oznaczanie temperatury topnienia przeprowadzano za pomocą aparatu do oznaczania temperatury topnienia dr Tottoli. Strukturę związków, zależnie od przypadku, określano na podstawie badań metodą spektrofotografii w podczerwieni, magnetycznego rezonansu jądrowego i spektrofotografii masowej. Kąt skręcania związków optycznie czynnych zmierzono polarymetrem Optona.

Przykład I. N-(2-metoksyanilid) kwasu N'-(p-amino-[1'-(metylo)]-benzylideno)-aminooksyoctowego. 2,32 (0,010 mola) chlorowodorku 2-metoksyanilidu kwasu aminooksyoctowego rozpuszcza się w 15,0 cm³ dwumetyloformamidu i do roztworu dodaje się najpierw 1,39 cm³ (0,010 mola) trójetylaminu a następnie 1,49 g (0,011 mola) p-aminoacetofenonu.

Wartość $R_f = 0,79$

Analiza: dla $C_{15}H_{20}O_2N_2$

obliczono: C = 69,4%, H = 7,7%, N = 10,8%

znaleziono: C = 69,2%, H = 7,6%, N = 10,7%

Przykład XIII. N-metylo-N-cykloheksyloamid kwasu N'-4-nitrobenzylideno/-aminooksyoctowego.

Wydajność: 77% wydajności teoretycznej. Temperatura topnienia po przekrystalizowaniu z octanu etylu: 99 — 100°C

Wartość $R_f = 0,66$

Analiza: dla $C_{16}H_{21}O_4N_3$

obliczono: C = 60,2%, H = 6,6%, N = 13,2%

znaleziono: C = 59,9%, H = 6,5%, N = 13,3%

Przykład XIV. N-cykloheksyloamid kwasu N'-5-nitrofurfurylideno/-aminooksyoctowego.

Wydajność: 93% wydajności teoretycznej. Temperatura topnienia po przekrystalizowaniu z octanu etylu: 126 — 127°C.

Wartość $R_f = 0,50$

Analiza: dla $C_{13}H_{17}O_5N_3$

obliczono: C = 52,7%, H = 6,1%, N = 14,2%

znaleziono: C = 52,5%, H = 6,1%, N = 14,0%

Przykład XV. N-cykloheksyloamid kwasu N'-4-nitrobenzylideno/-aminooksyoctowego. Wydajność 78% wydajności teoretycznej. Temperatura topnienia po przekrystalizowaniu z etanolu: 92 — 94°C. Wartość $R_f = 0,54$.

Analiza: dla $C_{15}H_{13}O_4N_3$

obliczono: C = 59,0%, H = 6,2%, N = 13,8%

znaleziono: C = 58,8%, H = 6,3%, N = 13,7%

Przykład XVI. N-/2-metoksyanilid/ kwasu N'-2-chlorobenzylideno/-aminooksyoctowego. 1,16 g (0,005 mola) chlorowodoru 2-metoksyanilidu kwasu aminooksyoctowego rozpuszcza się w 20,0 cm³ wody. Do roztworu dodaje się 0,70 g (0,005 mola) aldehydu 2-chlorobenzoesowego i 0,70 cm³ 0,005 mola) trójetyloaminy.

Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu 20 minut w temperaturze wrzenia. Wydzielony przy oziębianiu surowy produkt odsąca się, suszy i przekrystalizowuje z etanolu. W ten sposób otrzymuje się 1,10 g (69% wydajności teoretycznej) 2-metoksyanilidu kwasu N'-2-chlorobenzylideno/-aminooksyoctowego o temperaturze topnienia 84 — 85°C. Wartość $R_f = 0,80$.

Analiza: dla $C_{16}H_{15}O_3N_2Cl$

obliczono: C = 60,2%, H = 4,8%, N = 11,1%

znaleziono: C = 60,0%, H = 4,8%, N = 11,0%

W analogiczny sposób wytwarza się następujące związki:

Przykład XVII. N-/2-metoksyanilid/ kwasu N'-4-nitrobenzylideno/-aminooksyoctowego. Wydajność: 86% wydajności teoretycznej. Temperatura topnienia po przekrystalizowaniu z octanu etylu: 128 — 130°C. Wartość $R_f = 0,73$

Analiza: dla $C_{16}H_{15}O_5N_3$

obliczono: C = 58,4%, H = 4,6%, N = 12,7%

znaleziono: C = 58,5%, H = 4,7%, N = 12,5%

Przykład XVIII. N-/2-metoksyanilid/ kwasu N'-2-hydroksybenzylideno/-aminooksyoctowego.

Wydajność: 88% wydajności teoretycznej. Temperatura topnienia po przekrystalizowaniu z octanu

etylu: 98 — 100°C.

Wartość $R_f = 0,75$

Analiza: dla $C_{16}H_{16}O_4N_2$

obliczono: C = 64,0%, H = 5,4%, N = 9,3%

znaleziono: C = 64,1%, H = 5,7%, N = 9,4%

Przykład XIX. N-/2-metoksyanilid/ kwasu N'-4-dwumetyloaminobenzylideno/-aminooksyoctowego.

Wydajność: 73% wydajności teoretycznej. Temperatura topnienia po przekrystalizowaniu z octanu etylu: 78 — 80°C.

Wartość $R_f = 0,54$.

Analiza: dla $C_{18}H_{21}O_3N_3$

obliczono: C = 66,1%, H = 6,4%, N = 12,8%

znaleziono: C = 65,9%, H = 6,4%, N = 12,6%

Przykład XX. N-/2-metoksyanilid/ kwasu N'-3-nitrobenzylideno/-aminooksyoctowego. Wydajność: 79% wydajności teoretycznej. Temperatura topnienia po przekrystalizowaniu z octanu etylu: 117 — 118°C.

Wartość $R_f = 0,78$.

Analiza: dla $C_{16}H_{15}O_5N_3$

obliczono: C = 58,4%, H = 4,6%, N = 12,7%

znaleziono: C = 58,6%, H = 4,7%, N = 12,4%

Przykład XXI. N-/2-metoksyanilid/ kwasu N'-[1,3-dwumetylo/-butylideno-1]-aminooksyoctowego. 2,32 g (0,010 mola) chlorowodoru 2-metoksyanilidu kwasu aminooksyoctowego rozpuszcza się w 15,0 cm³ pirydyny i do roztworu dodaje się 2,00 g (0,010 mola) metyloizobutyloketonu i 1,39 cm³ (0,010 mola) trójetyloaminy. Mieszaninę reakcyjną ogrzewa się w ciągu 1 godziny w temperaturze wrzenia i następnie oddestylowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem. Z pozostałości uzyskuje się produkt przez frakcjonowaną destylację pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się w ten sposób 1,72 g (62% wydajności teoretycznej) N-/2-metoksyanilidu/ kwasu N'-[1,3-dwumetylo/-butylideno-1]-aminooksyoctowego o temperaturze topnienia 198°C/5 torów.

Wartość $R_f = 0,81$

Analiza: dla $C_{15}H_{22}O_3N_2$

obliczono: C = 64,7%, H = 7,9%, N = 10,1%

znaleziono: C = 64,8%, H = 7,9%, N = 10,0%

W analogiczny sposób wytwarza się następujący związek.

Przykład XXII. N-/2-metoksyanilid/ kwasu N'-[1-metylo/-2,2-dwumetylo/-etylideno-1]-aminooksyoctowego.

Wydajność: 61% wydajności teoretycznej. Temperatura wrzenia 192°C/5 torów. Wartość $R_f = 0,83$.

Analiza: dla $C_{14}H_{20}O_3N_2$

obliczono: C = 63,6%, H = 7,6%, N = 10,6%

znaleziono: C = 63,7%, H = 7,8%, N = 10,4%

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych podstawionych pochodnych amidów o ogólnym wzorze $X=N-O-CH/-R/-C=O-NYR'$, w którym X oznacza resztę alkilidenu lub izo-alkilidenu o 1—7 atomach węgla ewentualnie podstawioną jednym lub kilkoma podstawnikami wybranymi spośród grup

stanowiących grupę alkoksykarbonylową o 1—3 atomach węgla, grupę fenylową ewentualnie podstawioną jednym lub kilkoma podstawnikami jak atom chlorowca, grupa hydroksylowa, aminowa, alkiloaminowa, dwualkiloaminowa, nitrowa, lub metoksyłowa i resztę furylową ewentualnie podstawioną grupą nitrową, R oznacza wodór, rodnik benzyłowy albo rodnik alkilowy o 1—5 atomach węgla, R' oznacza wodór lub rodnik alkilowy o 1—5 atomach węgla, a Y oznacza rodnik cykloheksylowy albo rodnik fenyłowy ewentualnie jedno- lub kilkakrotnie podstawiony przez atom chlorowca i/lub grupy metoksyłowe, albo rodnik benzyłowy ewentualnie podstawiony grupą metylową, **znamienny tym**, że pochodną aminokwasu α -amino-ksykarboksylowego o ogólnym wzorze $H_2N-O-CH/-R/ /-C(=O)-N-YR'$, w którym R, R' i Y mają wyżej podane znaczenie albo jej sól addycyjną z kwasem poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze $X=O$, w którym X ma wyżej podane znaczenie.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako substancję wyjściową stosuje się związek optycznie czynny.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności nieorganicznego akceptora kwasu albo zasady organicznej, w szczególności aminy trzeciorzędowej.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w środowisku wodnym albo w mieszaninie składającej się z rozpuszczalnika organicznego i wody.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze od 0°C do temperatury wrzenia rozpuszczalnika.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku organicznym.

7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze 0—50°C, w szczególności w temperaturze pokojowej.