



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 09.07.74 (P. 172563)

Pierwszeństwo: 24.03.73 dla zastrz. 1-3 Austria

Zgłoszenie ogłoszono: 02.05.75.

Opis patentowy opublikowano: 30.06.1980

Int Cl.²

C07C 93/14

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Gerot—Pharmazeutika Dr Walter Otto K.G.,
Wiedeń (Austria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 2-aminometylo-4, 6-dwuchlorowcofenolu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych 2-aminometylo-4,6-dwuchlorowcofenolu o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza jednakowy w obu położeniach atom chlorowca, R₁ oznacza atom wodoru albo niższą grupę alkilową, R₂ oznacza grupę alkilową, cykloalkilową, aryłową albo aryloalkilową, albo R₁ i R₂ razem z atomem azotu tworzą nasycony pierścień heterocykliczny, który może dodatkowo zawierać atom tlenu, azotu albo siarki i R₃ oznacza grupę alkilową, alkoksyalkilową, karboksyalkilową, karbamylalkilową, aryloalkilową, acylową lub sulfonylową albo grupę cyjanoalkilową, hydroksyalkilową, karbalkoksyalkilową, N,N-dwualkilokarbamyłową, N-alkilokarbamyloalkilową albo N,N-dwualkilokarbamyloalkilową, jak również ich soli z fizjologicznie tolerowanymi kwasami lub zasadami.

Sposób wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1, polega na tym, że 2-amino-metylo-4,6-dwuchlorowcofenol lub jego fenolan alkaliczny o ogólnym wzorze 2, w którym X, R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze Y—R₃, w którym R₃ ma wyżej podane znaczenie a Y oznacza reaktywne ugrupowanie, korzystnie atom chlorowca i otrzymany związek o ogólnym wzorze 1, ewentualnie przeprowadza się w sól.

Opisane niżej reakcje związków o wzorze ogólnym 2 względnie ich fenolanów alkalicznych ze

2

związkiem o wzorze Y—R₃, przeprowadza się korzystnie w rozpuszczalnikach aprotonowych, na przykład w trójamidzie kwasu sześciometylofosforowego, w warunkach ochronnych (w temperaturze pokojowej do około 60°C) i z dobrą wydajnością. Reakcja uboczna czwartorzędowania grupy o wzorze 3 w powyższych reakcjach nie występuje.

Otrzymane sposobem według wynalazku nowe związki o ogólnym wzorze 1 wykazują właściwości przydatne pod względem farmaceutycznym. Ich chlorowodorki rozpuszczają się przeważnie łatwo w wodzie i tak samo w chloroformie, tak że związki mają równorzędne właściwości hydrofilowe i lipofilowe.

W szczególności te pochodne, które jako podstawnik R₃ zawierają grupę N,N-dwualkilokarbamyloalkilową, odznaczają się silnym działaniem moczopędnym i saluretycznym, niektóre pochodne działają również sekretolitycznie.

W celu wykazania nieoczekiwanych, korzystnych właściwości związków, otrzymywanych sposobem według wynalazku w porównaniu z substratami o wzorze ogólnym 2 i związkami o podobnej strukturze przeprowadzono testy na działanie sekretolityczne i moczopędne związków występujących na pierwszym miejscu w tabelach 3 i 4 (oznaczonego Se 29 A. HCl) oraz związku występującego na ostatnim miejscu w tabeli 5 i substratu o wzorze 2 posiadającym wolną grupę OH oraz znanego

związku o podobnej, ale różnej strukturze — furosemidu (Hoechst).

1) Działanie sekretolityczne

Test przeprowadzono wg metody W. F. Ferry i E. M. Boyd'a przez pomiar wydzielania oskrzelowego królików.

Po doustnym podaniu furosemidu aż do dawki 128 mg/kg nie stwierdzono żadnego działania.

Procentowe zmiany wydzielania oskrzelowego po doustnym podaniu:

- a) 4 mg/kg roztworu fizjologicznego soli (NaCl) kontrola
- b) 32 mg/kg chlorowodoru bromoheksyny w 4 ml/kg roztworu fizjologicznego NaCl
- c) 32 mg/kg chlorowodoru Se 29 A.HCl w 4 ml/kg roztworu fizjologicznego soli

podaje poniższa tablica 1, przy czym „100” jest wartością wyjściową pierwszej godziny testowej, w której substancje zostały podane

Tablica 1
Godziny testu

	1	2	3	4	5	6
ad a)	100,0	99,1	99,1	100,9	91,0	88,4
ad b)	100,0	109,0	126,0	145,0	145,0	121,0
ad c)	100,0	121,0	129,0	147,0	148,0	130,0

Wynika z tego, że związki według wynalazku (Se 29 A.HCl) działają lepiej sekretolitycznie w stosunku do substratu o wzorze 2 z wolną grupą OH, jak również w stosunku do strukturalnie podobnego związku (chlorowodoru bromoheksyny).

2) Działanie moczopędne

Test przeprowadzono metodą Kagawy i Kalma przez oznaczenie objętości mocznika zbieranego u szczurów w ciągu 6 godzin, wyrażonej w ml/kg wagi szczura.

Po doustnym podaniu każdorazowo 20 mg/kg ilość mocznika wzrastała

Se 24.HCl — o 37%

furosemid — o 28%

Se 852.HCl — o 75%

Również tu wykazano, że związki wg wynalazku są bardziej aktywne niż takie, w których $R_3 = H$, albo znane związki lecznicze.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej niniejszy wynalazek, nie ograniczając jego zakresu.

Przykład I. Wkrapla się roztwór 8,6 g chloroacetylu w 20 ml chloroformu do mieszanego roztworu 37,7 g N-2-hydroksy-3,5-dwubromobenzylu/-N-metylo-cykloheksyloaminy w 100 ml chloroformu, przy czym temperatura mieszaniny wzrasta do 40°C. Następnie ogrzewa się w ciągu 30 minut pod chłodnicą zwrotną, oziębiony roztwór wytrząsa się z wodą, suszy nad Na_2SO_4 i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpu-

szcza się w niewielkiej ilości izopropanolu. Po zadanu tego roztworu alkoholowym roztworem HCl i eterem wytrąca się chlorowodorek N-2-acetoksy-3,5-dwubromobenzylu/ -N-metyloheksyloaminy, który po przekrystalizowaniu z etanolu ma temperaturę topnienia 188—192°C.

Przykład II. 7,66 g fenolanu litowego N-2-hydroksy-3,5-dwubromobenzylu /-N-metylocykloheksyloaminy, rozpuszcza się w 300 ml dwumetyloformamidu. Do tego wkrapla się mieszając roztwór 3,43 g jodku etylu w 10 ml dwumetyloformamidu. Po upływie 2 godzin ogrzewa się mieszaninę reakcyjną do temperatury 50°C i pozostawia w tej temperaturze w ciągu godziny. Następnie odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, rozpuszcza pozostałość w chloroformie, wytrząsa z wodą i odparowuje wysuszony roztwór chloroformowy.

Z pozostałości, po traktowaniu alkoholowym roztworem HCl, otrzymuje się krystaliczny chlorowodorek N-2-etoksy-3,5-dwubromobenzylu/N-metylocykloheksyloaminy, który po przekrystalizowaniu z etanolu ma temperaturę topnienia 205°C.

Przykład III. Do zawiesiny 6,74 g N-2-hydroksy-3,5-dwubromobenzylu/-IIIrzed. butyloaminy w 10 ml trójmiodu kwasu sześciometylofosforowego wkrapla się, mieszając, 4 ml 29%-go roztworu metylanu sodu, przy czym powstaje żółtawy roztwór. Ogrzewa się go do temperatury 40°C i w ciągu 3 godzin zadaje kroplami roztworem 3 g chloru benzylu w 5 ml trójmiodu kwasu sześciometylofosforowego. Miesza się jeszcze w ciągu 3 godzin w temperaturze 40°C, następnie przenosi oziębioną mieszaninę do 200 ml oziębionego lodem nasyconego wodnego roztworu NaCl i wytrząsa kilkakrotnie z eterem.

Połączone ekstrakty eterowe wytrząsa się z 0,1 N NaOH i potem z H_2O , suszy nad Na_2SO_4 , miesza z węglem aktywnym i sączy. Z przesączu, po dodaniu alkoholowego roztworu HCl, wytrąca się chlorowodorek N-2-benzyloksi-3,5-dwubromobenzylu/-IIIrzed. butyloaminy. Po przekrystalizowaniu z etanolu ma on temperaturę topnienia 204—208°C. Wydajność 7,9 g (85,4% wydajności teoretycznej).

W sposób analogiczny jak opisano w przykładach, otrzymuje się dalsze pochodne o ogólnym wzorze 1. Są one zestawione w tablicy 2 i 3.

Przykład IV. Do zawiesiny 20 g soli sodowej N-2-hydroksy-3,5-dwubromobenzylu /N-metylocykloheksyloaminy w 20 ml trójmiodu kwasu sześciometylofosforowego wkrapla się w temperaturze 40°C, mieszając, w ciągu 3 godzin 6,4 g dwumetyloamidu kwasu chlorooctowego w 10 ml trójmiodu kwasu sześciometylofosforowego. Pozostawia się jeszcze do przereagowania w ciągu godziny w temperaturze 40°C, oziębia i miesza mieszaninę reakcyjną z 250 ml oziębionego lodem nasyconego wodnego roztworu soli kuchennej. Wytrąconą przy tym syropowatą masę rozpuszcza się po oddekantowaniu fazy wodnej w eterze dwumetylowym, roztwór wytrząsa się z rozcieńczonym NaOH, następnie z wodą, suszy nad Na_2SO_4 i po przesączeniu zadaje się alkoholowym roztworem HCl; wytrąca się przy tym syropowaty chlorowo-

derek, który po oddekantowaniu roztworu eterowego przez gotowanie z CCl_4 krystalizuje. Po przekrystalizowaniu z acetonu/ CCl_4 temperatura topnienia chlorowodoru N-[2-/N',N'-dwumetylokarbamylometoksy-3,5-dwubromobenzyl]-N-metylocykloheksyloaminy wynosi 107—113°C.

Po przekrystalizowaniu z acetonu/eteru temperatura topnienia wzrasta do 132—136°C.

Przykład V. Zawiesinę 20 g soli sodowej N-/2-hydroksy-3,5-dwubromobenzyl-/N-metylo-cykloheksyloaminy w 30 ml trójjamidu kwasu sześciometylofosforowego, mieszając, w temperaturze pokojowej zadaje się kroplami 7,5 g chloroacetonitrylu. Po upływie 5 godzin mieszaninę reakcyjną zadaje się 250 ml oziębionego lodem nasyconego wodnego roztworu soli kuchennej. Fazę wodną oddekantowuje się od wytrąconego produktu, ten ostatni rozpuszcza się w CHCl_3 . Roztwór chloroformowy suszy się nad Na_2SO_4 , sączy i odparowuje. Przy zadaniu pozostałości alkoholowym roztworem HCl i rozcieńczeniu acetonem wytrąca się chlorowodorek N-/2-cyjanometoksy-3,5-dwubromobenzyl-/N-metylocykloheksyloaminy. Ten po przekrystalizowaniu ma temperaturę topnienia 186—189°C.

Przykład VI. Postępując w sposób opisany w przykładzie IV i V otrzymuje się dalsze pochodne, które są zestawione w tablicy 4.

Przykład VII. Do zawiesiny 50 g soli sodowej N-/2-hydroksy-3,5-dwubromobenzyl-/N-metylo-cykloheksyloaminy w 75 ml trójjamidu kwasu sześciometylofosforowego wkrapla się, mieszając, 30 g estru etylowego kwasu chlorooctowego. Miesza się dalej w temperaturze pokojowej w ciągu 5 godzin, pozostawia mieszaninę w spokoju w ciągu nocy, wlewa ją następnie do 1 litra wody z lodem i wytrząsa mieszaninę z eterem. Połączone roztwory eterowe przemywa się przez wytrząsanie z wodą, suszy nad Na_2SO_4 , poddając obróbkę węglem aktywnym i sączy. Po zadaniu przesączu alkoholowym roztworem HCl wytrąca się chlorowodorek N-[2-/karboetoksy-metoksy-/3,5-dwubromobenzyl]-metylocykloheksyloaminy, który po wysuszeniu ma temperaturę topnienia 138—145°C.

W odpowiedni sposób otrzymuje się chlorowodoru substancji, podanych w tablicy 5.

Tablica 5
Związek o wzorze 10

X	R ₁	R ₂	Temperatura topnienia °C chlorowodorek
Br	CH ₃	cykloheksyl	138—145
Cl	CH ₃	cykloheksyl	143—146
Br	podstawnik o wzorze 4		150—157

Przykład VIII. Do zawiesiny 100 g soli sodowej N-/2-hydroksy-3,5-dwubromobenzyl-/N-metylocykloheksyloaminy w 100 ml trójjamidu kwa-

su sześciometylofosforowego wkropla się, mieszając, w temperaturze 40°C w ciągu 4 godzin roztwór 42 g dwuetyloamidu kwasu chlorooctowego w 30 ml trójjamidu kwasu sześciometylofosforowego.

Miesza się jeszcze w ciągu godziny w temperaturze pokojowej, następnie wprowadza się mieszaninę reakcyjną do 2 litrów oziębionego lodem nasyconego roztworu NaCl i wytrząsa mieszaninę kilkakrotnie z eterem. Roztwór eterowy przemywa się wodą, 2 N NaOH i ponownie H_2O , suszy nad Na_2SO_4 i zatęża. Pozostałość rozpuszcza się w acetonie i przez dodanie alkoholowego roztworu HCl wytrąca chlorowodorek N-[2-/N',N'-dwytylokarbamylometoksy-/3,5-dwubromobenzyl]-N-metylocykloheksyloaminy. Po przekrystalizowaniu z etanolu/eteru temperatura topnienia wynosi 152—157°C.

Pozostałość ługów macierzystych krystalizuje po ogrzewaniu pod chłodnicą zwrotną z CCl_4 .

Przykład IX. Zawiesinę 36,3 g czystej N-/2-hydroksy-3,5-dwubromobenzyl-/cykloheksyloaminy w 50 ml trójjamidu kwasu sześciometylofosforowego miesza się po kropli z 18,7 ml 29%-go roztworu metylenu sodu. Następnie wkrapla się w temperaturze 40°C w ciągu 4 godzin roztwór 16,5 g dwuetyloamidu kwasu chlorooctowego w 20 ml trójjamidu kwasu sześciometylofosforowego. Oziębioną mieszaninę traktuje się 500 ml wody z lodem. Oddzielony przy tym olej rozpuszcza się w eterze, wytrząsa eterowy roztwór z 2N NaOH, suszy nad Na_2SO_4 i sączy po obróbce węglem aktywnym. Przy zadaniu przesączu eterowego alkoholowym roztworem HCl wytrąca się chlorowodorek N-[2-/N',N'-dwumetylokarbamylometoksy-/3,5-dwubromobenzyl]-cykloheksyloaminy. Po przekrystalizowaniu z etanolu (eteru temperatura topnienia wynosi 180—183°C).

Przykład X. 182,6 g N-/2-hydroksy-3,5-dwubromobenzyl-/III-rzęd.butyloaminy przeprowadza się w zawiesinę w 360 ml świeżo destylowanego dwumetyloformamidu. Mieszając, dodaje się w małych porcjach 16,3 g NaH (80%-wy w oleju), przy czym powstający zielonawo-żółty roztwór ogrzewa się do temperatury około 55°C. Miesza się dalej w ciągu 30 minut bez dostępu wilgoci i dodaje następnie w ciągu 7 godzin w temperaturze 45°C kroplami 81,5 g dwumetyloamidu kwasu chlorooctowego. Po oziębieniu odsącza się i odparowuje przesącz pod zmniejszonym ciśnieniem do konsystencji syropu.

Czerwonobrunatny syrop miesza się kilkakrotnie z wodą, potem rozpuszcza w eterze izopropylowym i wytrząsa z 2N NaOH. Po ponownym wyekstrahowaniu faz wodnych eterem izopropylowym suszy się połączone roztwory w eterze izopropylowym nad Na_2SO_4 , poddając obróbkę węglem aktywnym i sączy. Po dodaniu alkoholowego roztworu HCl wytrąca się z przesączu chlorowodorek N-[2-/N',N'-dwytylokarbamylometoksy-/3,5-dwubromobenzyl]-III-rzęd.butyloaminy, najpierw w postaci oleju. Krystalizuje on przy oziębieniu i zacieraniu, a po przekrystalizowaniu z etanolu/eteru ma temperaturę topnienia 171—174°C.

Tablica 2

X	R ₁	R ₂	R ₃	Temperatura topnienia °C wolna zasada	chlorowodorek Temperatura topnienia °C
Br	CH ₃	cykloheksyl	CO.CH ₂ .C ₆ H ₅	94—96	153—157
Br	CH ₃	„	SO ₂ .C ₆ H ₄ .CH ₃ (p)		178—184
Br	CH ₃	„	SO ₂ .CH ₃		198—203
Br	CH ₃	„	CO.CH ₂ .O.CO.CH ₃		161—168
Br	CH ₃	„	CH ₂ .C ₆ H ₅		131—134
Br	CH ₃	„	CH ₃		185—192
Br	CH ₃	„	(CH ₂) ₂ .O.C ₂ H ₅		142—144
Br	CH ₃	„	CH ₂ .CO.NH ₂		127—128
Br	CH ₃	„	CH ₂ .COOH		178—184
Br	CH ₃	„	CH ₂ .C ₆ H ₄ .Cl(o)		132—135
Br	CH ₃	„	CH ₂ .C ₆ H ₄ .Cl(p)	165—167	
Cl	CH ₃	„	CH ₂ .COOH		176—186
Cl	CH ₃	„	COOH ₃		182—188
Cl	CH ₃	„	CO.CH ₂ .C ₆ H ₅		144—150
Cl	CH ₃	„	CH ₂ .C ₆ H ₅		163—167

Tablica 3

X	Podstawnik o wzorze	R ₃	Temperatura topnienia °C wolna zasada	Temperatura topnienia °C chlorowodorek
Br	Podstawnik o wzorze 4	COOH ₃		193—199
Br	„	CH ₂ .C ₆ H ₅		184,5—186,5
Br	„	CH ₂ .C ₆ H ₄ (o)		188—195
Br	Podstawnik o wzorze 5	COCH ₃	127—130	201—208
Br	„	CH ₂ .C ₆ H ₅		189—196
Br	Podstawnik o wzorze 6	CH ₂ .C ₆ H ₄ .Cl(o)		179—183
Br	Podstawnik o wzorze 7	CH ₂ .C ₆ H ₅		176—179

Tablica 4

X	R ₁	R ₂	R ₃	Temperatura topnienia °C chlorowodorek
Br	CH ₃	cykloheksyl	CH ₂ COOC ₂ H ₅	138—145
Br	CH ₃	„	CH ₂ CH ₂ .OH	160—166
Br	CH ₃	„	CH ₂ CO.N(C ₂ H ₅) ₂	152—157
Br	CH ₃	„	CO.N(C ₂ H ₅) ₂	175—185
Cl	CH ₃	„	CH ₂ COOC ₂ H ₅	143—146
Cl	CH ₃	„	CH ₂ CO.N(C ₂ H ₅) ₂	150—153
X	Podstawnik o wzorze:		R ₃	Temperatura topnienia °C chlorowodorek
Br	Podstawnik o wzorze 4		CH ₂ COOC ₂ H ₅	150—157
Br	Podstawnik o wzorze 6		CH ₂ COOC ₂ H ₅	183—187
Br	Podstawnik o wzorze 8		CH ₂ CO.N(C ₂ H ₅) ₂	171—174
Br	Podstawnik o wzorze 9		CH ₂ CO.N(C ₂ H ₅) ₂	180—183

Tablica 6

Substancje moczopędne:
związek o wzorze 11

X	R ₁	R ₂ Podstawnik o wzorze:	Temperatura topnienia °C chlorowodorek
Br	CH ₃	podstawnik o wzorze 12	152—157
Br	H	podstawnik o wzorze 12	180—183
Br	H	podstawnik o wzorze 13	171—174

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 2-aminometylo-4,6-dwuchlorowcofenolu o wzorze ogólnym 1, w którym X w obu położeniach oznacza jednakowy atom chlorowca, R₁ oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, R₂ oznacza grupę alkilową, cykloalkilową, aryłową lub aryloalkilową lub R₁ i R₂ razem z atomem azotu tworzą nasycony pierścień heterocykliczny, który może dodatkowo zawierać atom tlenu, azotu lub siarki, R₃ oznacza grupę cyjanoalkilową, hydroksyalkilową, karboalkoksyalkilową, N,N-dwualkilokarbamyłową, N-alkilokarbamyloalkilową lub N,N-

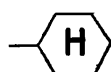
35 -dwualkilokarbamyloalkilową oraz ich soli z fizjologicznie dopuszczalnymi kwasami lub zasadami, **znamienny tym**, że 2-aminometylo-4,6-dwuchlorowcofenol lub jego fenolan alkaliczny o wzorze ogólnym 2, w którym X, R₁ i R₂ mają powyższe znaczenie, poddaje się reakcji z związkiem o wzorze ogólnym Y—R₃, w którym R₃ posiada powyższe znaczenie, a Y oznacza grupę reaktywną, korzystnie atom chlorowca i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1, ewentualnie przeprowadza się w sól.

40 2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję związku o wzorze 2 względnie jego fenolenu alkalicznego ze związkiem o wzorze ogólnym Y—R₃ przeprowadza się w rozpuszczalniku aprotanowym lub w mieszaninie obojętnych rozpuszczalników, zawierających co najmniej jeden rozpuszczalnik aprotanowy.

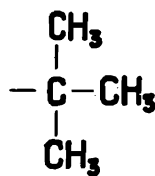
45 3. Sposób według zastrz. 1; **znamienny tym**, że reakcję związku o wzorze ogólnym 2 ze związkiem o wzorze ogólnym Y—R₃ przeprowadza się w obecności zasadowych środków kondensacyjnych takich, jak metanolan sodu, trójetyloamina, wodorek sodu.

50 4. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 2-aminometylo-4,6-dwuchlorowcofenolu o wzorze ogólnym 1, w którym X w obu położeniach oznacza jednakowy atom chlorowca, R₁ oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową, R₂ oznacza grupę alkilową, cykloalkilową, aryłową lub aryloalkilową lub R₁ i R₂ razem z atomem azotu two-

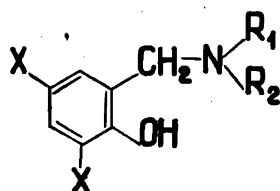
rzę nasycony pierścień heterocykliczny, który może dodatkowo zawierać atom tlenu, azotu lub siarki, R_3 oznacza grupę alkilową, alkoxyalkilową, karboksyalkilową, karbamiloalkilową, aryloalkilową, acylową, sulfonylową oraz ich soli z fizjologicznie dopuszczalnymi kwasami lub zasadami, **znamienny tym, że 2-aminometylo-4,6-dwuchlorowocofenol** lub jego fenolan alkaliczny o wzorze ogólnym 2, w którym X, R_1 i R_2 mają powyższe znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze ogólnym Y- R_3 , w którym R_3 posiada powyższe znaczenie, a Y oznacza grupę reaktywną, korzystnie atom chlorowca i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1, ewentualnie przeprowadza się w sól.



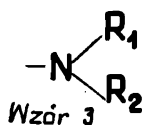
Wzór 12



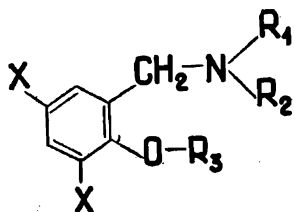
Wzór 13



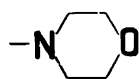
Wzór 2



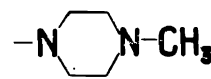
Wzór 3



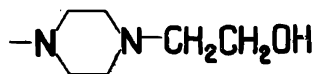
Wzór 1



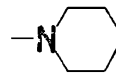
Wzór 4



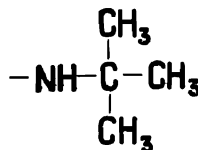
Wzór 5



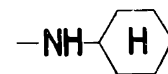
Wzór 6



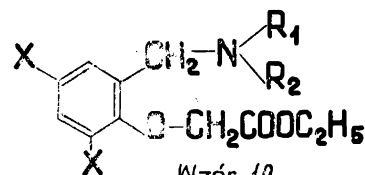
Wzór 7



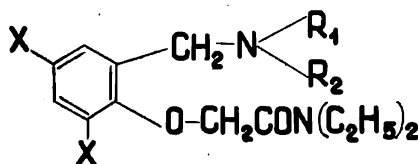
Wzór 8



Wzór 9



Wzór 10



Wzór 11

5. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że reakcję związku o wzorze 2 względnie jego fenolanu alkalicznego ze związkiem o wzorze ogólnym Y- R_3 przeprowadza się w rozpuszczalniku aprotonowym lub w mieszaninie obojętnych rozpuszczalników, zawierającej co najmniej jeden rozpuszczalnik aprotonowy.

6. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że reakcję związku o wzorze ogólnym 2 ze związkiem o wzorze ogólnym Y- R_3 przeprowadza się w obecności zasadowych środków kondensacyjnych, takich jak metanolan sodu, trójetyloamina, wodorek sodu.