



607c 109/06

POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 44072

Kl. 12 q. 13

F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft*)

Bazyleja, Szwajcaria

Sposób wytwarzania nowych podstawionych hydrazydów kwasów

Patent trwa od dnia 26 czerwca 1958 r.

Pierwszeństwo: 3 lipca 1957 r. dla zastrz. 9-14;

11 października 1957 r. dla zastrz. 15-18 (Szwajcaria).

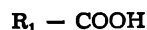
Wynalazek dotyczy wytwarzania nowych podstawionych hydrazydów kwasów, o ogólnym wzorze 1:



w którym R_1 oznacza nasyconą lub nienasyconą o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, alifatyczną resztę węglowodorową, podstawioną przez chlorowiec, grupę wodorotlenową albo przez zawierające do 4 atomów węgla grupy alkoksy- albo alkilomerkapto-, a R_2 oznacza resztę aralkilową albo zawierającą do 6 atomów węgla resztę alicykliczną lub nasyconą, o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, alifatyczną resztę węglowodorową, jak również soli tych hydrazydów.

W myśl wynalazku wytwarza się zdefiniowa-

ne wyżej pochodne hydrazydów kwasów przez kondensację kwasu o ogólnym wzorze 2:



z podstawioną hydrazyną o ogólnym wzorze 3:



przy czym R_1 i R_2 mają wyżej zdefiniowane znaczenie, w obecności karbodwuimidu N,N' -dwupodstawionego i ewentualnie przeprowadza otrzymane wolne hydrazydy kwasów w odpowiadającą sól.

Sposobem według wynalazku kondensuje się kwas karboksylowy z podstawioną hydrazyną w obecności karbodwuimidu. Do reakcji można stosować wprost kwasy albo sole, na przykład sole potasowcowe. Stosowanie łatwiej reagującego estru, haloidku lub bezwodnika jest zbyteczne. Stosowane jako środki kondensujące karbodwuimidy N,N' -dwupodstawione można wytwarzać np. przez traktowanie dwupodsta-

*) Właściciel patentu oświadczył, że współtwórcami wynalazku są Otto Straub, Hugo Guttman i Paul Zeller.

włonych pochodnych mocznikowych za pomocą p-toluenosulfochloroku w pirydynie. W reakcji według wynalazku odzyskuje się odpowiednie pochodne mocznikowe. Przez stosowanie odpowiednich podstawionych karbodwuimidów otrzymuje się jako produkty uboczne pochodne mocznikowe, które łatwo można oddzielić od produktu reakcji. Jako N,N'-dwupodstawiony karbodwuimid można np. stosować N,N'-dwykloheksylokarbodwuimid. Reakcję można prowadzić np. w temperaturze 0°—50°C, korzystnie w temperaturze pokojowej albo nieco wyższej. Korzystnie jest stosować rozpuszczalnik. Można stosować organiczny rozpuszczalnik, np. chlorek metylenu, chloroform, dioksan, czterohydrofuran, dwumetyloformamid albo acetonitryl, jak również wodę.

Według wynalazku nowe pochodne hydrazydów kwasów można też wytwarzać na innej drodze. Można np. zdolną do reakcji pochodną kwasu o wzorze 2 jak ester, haloidek, bezwodnik albo amid kondensować, ewentualnie przez ogrzewanie, z podstawioną hydrazyną o wzorze 3. Według innego wykonania sposobu według wynalazku można sole wytworzone z kwasów o wzorze 2 i hydrazyn o wzorze 3 ogrzewać do wysokich temperatur. Według innej jeszcze metody poddaje się reakcji hydrazyd kwasu o wzorze 2 ze związkiem karbonylowym i redukuje otrzymany hydrazon, np. przez katalityczne uwodornianie w obecności platyny albo węgla palladowego jako katalizatora, albo przez reakcję z wodorkiem litowo-glinowym. Jako związek karbonylowy można stosować np. aceton, metyloetyloketon albo benzaldehyd. Obie reakcje można przeprowadzać równocześnie albo kolejno po sobie. Można przy tym również uwodarniać inne znajdujące się w cząsteczce nienasycone grupy. Według jeszcze innej metody działa się na hydrazyd kwasu o wzorze 2 związkiem karbonylowym, traktuje wytworzony hydrazon związkiem Grignard'a i hydrolizuje otrzymany produkt addycyjny. Jako związek Grignard'a stosuje się najkorzystniej haloidek metylo- albo etylomagnezowe.

Sposobem według wynalazku można wytwarzać np. następujące podstawione hydrazydy kwasów:

- 1 — (hydroksyacetylo)-2-benzylhydrazyne,
- 1 — (hydroksyacetylo)-2-izopropylhydrazyne,
- 1 — (α -hydroksypropionylo)-2-trzeciorzęd. butylhydrazyne,
- 1 — (α -hydroksypropionylo)-2-izopropylhydrazyne,

- 1 — (α -hydroksypropionylo)-2-benzylhydrazyne,
- 1 — (α -hydroksypropionylo)-2-fenyletylohydrazyne,
- 1 — (γ -hydroksybutyrylo)-2-fenyletylohydrazyne,
- 1 — (γ -hydroksybutyrylo)-2-drugorzęd. butylhydrazyne,
- 1 — (metoksyacetylo)-2-izopropylhydrazyne,
- 1 — (etoksyacetylo)-2-benzylhydrazyne,
- 1 — (etoksyacetylo)-2-izopropylhydrazyne,
- 1 — (dwuetoksyacetylo)-2-izopropylhydrazyne,
- 1 — (dwuetoksyacetylo)-2-benzylhydrazyne,
- 1 — (β -hydroksypropionylo)-2-izopropylhydrazyne,
- 1 — (dwuetoksypropionylo)-2-izopropylhydrazyne,
- 1 — (α -dwuetoksypropionylo)-2-izopropylhydrazyne,
- 1 — (α -metylmerkaptopropionylo)-2-izopropylhydrazyne,
- 1 — (γ -metylmerkaptobutyrylo)-2-izopropylhydrazyne,
- 1 — (chloroacetylo)-2-izopropylhydrazyne,
- 1 — (β -chlorokrotonylo)-2-izopropylhydrazyne,

Pod względem farmakologicznym szczególnie wartość posiadają te hydrazydy kwasów, w których R_1 oznacza niższą alifatyczną resztę węglowodorową o 1—4 atomów węgla, podstawioną grupami hydroksylową albo alkoksylową, a R_2 oznacza resztę izopropylową albo benzylową. Specjalnie korzystnymi związkami z tej grupy są hydrazydy pochodzące z kwasu mlekowego i dwualkoksyoctowego, zwłaszcza kwasu dwuetoksyoctowego.

Otrzymane w myśl wynalazku hydrazydy kwasów tworzą dobrze zdefiniowane sole zarówno z nieorganicznymi, jak i organicznymi kwasami, np. z kwasami chlorowcowodorowymi, jak kwas solny, bromowodorowy, jodowodorowy, z innymi kwasami mineralnymi, jak kwas siarkowy, fosforowy i z kwasami organicznymi, jak kwas winowy, cytrynowy, kamforosulfonowy, etanosulfonowy, kwas salicylowy, askorbinowy, maleinowy, migdałowy itd. Sole addycyjne kwasowe wytwarza się najlepiej w obojętnym rozpuszczalniku przez działanie na pochodne hydrazyny nadmiarem odpowiedniego kwasu.

Otrzymane zgodnie z wynalazkiem podstawione hydrazydy kwasów oraz ich sole hamują monoaminooksydazę, niektóre z nich odznaczają się wyraźnym antydepresyjnym działaniem i wpływają na wzrost wagi przy kacheksji.

Przykład I. 8,8 g kwasu metoksyoctowego i 10,1 g trójetylaminy rozpuszcza się w 150 ml acetonitrylu. Po dodaniu 11,05 g jednochloro-

wodorku izopropylowyhydrazyny miesza się w ciągu 1 godziny w temperaturze pokojowej i dodaje następnie 20,7 g N,N' -dwucykloheksylokarbodiimidu. Następnie miesza się dalej w ciągu 3-4 godzin, przy czym temperaturę reakcji 25-30°C utrzymuje się przez okresowe chłodzenie. Następnie odsąca się wytrącony dwucykloheksylomocznik i przesącz zagęszcza w próżni w temperaturze nie przekraczającej 60°C. Pozostałość ekstrahuje się eterem, przy czym pozostaje nierozpuszczony chlorowodorek trójetyloaminy. Roztwór eterowy traktuje się w pierwszej nasyconym roztworem kwaśnego węglanu sodowego i następnie porcjami 70 ml 2-n kwasu solnego. Połączone wyciągi kwasu solnego nastawia się za pomocą stężonego ługu sodowego na wartość pH-7-8, nasycza solą kuchenną i wyciąga kilkakrotnie eterem. Połączone i wysuszone wyciągi eterowe uwalnia się od rozpuszczalnika: otrzymuje się 1-metoksyacetylo-2-izopropylowyhydrazynę $n_D^{25} = 1.4587$, o temperaturze wrzenia 105-106°C (12 mm Hg).

Przykład II. 11 g jednoclorowodoru izopropylowyhydrazyny, 10,1 g trójetyloaminy i 12 g kwasu alfa-metylomerkaptopropionowego rozpuszcza się w 170 ml chlorku metylu. W ciągu około 40 minut dodaje się do otrzymanego roztworu mieszając roztwór 20,4 g dwucykloheksylokarbodiimidu w 30 ml chlorku metylu. Temperaturę reakcji utrzymuje się przez chłodzenie na poziomie 30-35°C. Mieszaninę miesza się w ciągu 4 godzin w temperaturze pokojowej, po czym oddziela się wytrącony dwucykloheksylomocznik. Przesącz przemywa się 3 porcjami nasyconego roztworu chlorku sodowego i następnie ekstrahuje 3-n kwasem solnym. Otrzymany przy tym roztwór zakwaszony kwasem solnym neutralizuje się stałym kwaśnym węglanem sodowym i wytrząsa z eterem. Po odparowaniu eteru oddestylowuje się pozostałość w wysokiej próżni, otrzymując główną frakcję w temperaturze 88°C (0,1 mm Hg). Destylat krystalizuje po krótkim staniu. Po przekrystalizowaniu w wysokowrzącym eterze otrzymuje się 1-(α -metylomerkaptopropionilo)-2-izopropylowyhydrazynę w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 77-78°C. Jeśli w analogiczny sposób poddaje się reakcji 14 g kwasu γ -metylomerkaptomasłowego zamiast α -metylomerkaptopropionowego, wówczas otrzymuje się 1-(γ -metylomerkaptobutyrylo)-2-izopropylowyhydrazynę, którą oczyszcza się przez destylację w wysokiej próżni.

Temperatura wrzenia 90-93°C (0,01 mm Hg), temperatura topnienia 30-31°C.

Przykład III. 44 g estru etylowego kwasu β -etoksypropionowego miesza się z 21 g wodzianu hydrazyny i ogrzewa w ciągu 2 godzin w temperaturze 100°C. Następnie destyluje się, otrzymując jako główną frakcję β -etoksypropionilowyhydrazynę, w temperaturze 80°C (0,005 mm Hg). Powyższy hydrazynę przeprowadza się przez ogrzewanie do wrzenia z acetonem w 1-(β -etoksypropionilo)-2-izopropylidenohydrazynę, która topnieje w temperaturze 48,5-50,5°C. Roztwór hydrazonu w etanolu wytrząsa się po dodaniu katalizatora platynowego w temperaturze pokojowej i pod ciśnieniem atmosferycznym z wodorem, do chwili ustania pochłaniania wodoru. Po odsączeniu katalizatora i zagęszczeniu przesączu, destyluje się pozostałość w próżni. 1-(β -etoksypropionilo)-2-izopropylowyhydrazynę otrzymuje się jako frakcję, o temperaturze wrzenia 65°C (0,03 mm Hg), która po ochłodzeniu została się (temperatura topnienia

31,5-32,5°C; $n_D^{25} = 1.4506$). W analogiczny sposób otrzymuje się przy użyciu estru metylowego kwasu metoksyoctowego zamiast estru etylowego kwasu β -etoksypropionowego, poprzez hydrazynę metoksyoctową (temperatura topnienia 50-51°C, temperatura wrzenia 71°C przy 0,01 mm Hg) oraz odpowiednią 1-(metoksyacetylo)-2-izopropylidenohydrazynę (temperatura topnienia po przekrystalizowaniu w mieszaninie acetonu i eteru naftowego 73-74°C). 1-(metoksyacetylo)-2-izopropylowyhydrazynę (temperatura wrzenia 105-106°C) 12 mm Hg; $n_D^{24} = 1.4587$), która w niższych temperaturach się zestala.

Przykład IV. 160,8 g β -propiolaktonu miesza się z 650 ml acetonitrylu i traktuje 122 g 100%-owego wodzianu hydrazyny. Otrzymana przez zagęszczenie mieszaniny reakcyjnej β -hydroksypropionilowyhydrazyna posiada po przekrystalizowaniu w alkoholu temperaturę topnienia 102,5-104°C. Przez ogrzanie z nadmiarem acetonu i zagęszczenie otrzymanej mieszaniny reakcyjnej otrzymuje się 1-(β -hydroksypropionilo)-2-izopropylidenohydrazynę, która po przekrystalizowaniu w acetonie topnieje w temperaturze 94-95°C. Roztwór tego hydrazonu w etanolu uwodornia się w obecności katalizatora platynowego w sposób podany w przykładzie III, przy czym otrzymuje się 1-(β -hydroksypropionilo)-2-izopropylowyhydrazynę,

która krystalizuje z estru octowego w delikatnych bezbarwnych igłach, o temperaturze topnienia 99–100°C.

Przykład V. 100 g kwasu glikolowego przeprowadza się przez ogrzanie z 380 ml metanolu i 300 g stężonego kwasu siarkowego w ester metylowy kwasu glikolowego o temperaturze wrzenia 42–44°C (12 mm Hg); $n_D^{25} = 1.4120$.

100 g tego estru ogrzewa się z nieco większą ilością niż wynika z wyliczenia wodzianu hydrazyny. Tak otrzymany hydrazyd kwasu glikolowego topnieje w temperaturze 91,5–92,5°C. Przez gotowanie z nadmiarem acetonu otrzymuje się 1-(hydroksyacetylo)-2-izopropylidenohydrazynę, o temperaturze topnienia 113–115°C. 20 g tego hydrazonu rozpuszcza się w etanolu i uwodornia w obecności 0,1 g katalizatora platynowego, w temperaturze pokojowej i pod ciśnieniem atmosferycznym. Po ukończonym wiązaniu wodoru, odsąca się od katalizatora i przesącza zagęszcza w próżni. Otrzymaną surową 1-(hydroksyacetylo)-2-izopropylidohydrazynę przekrystalizowuje się w estrze octowym, otrzymując kryształy w postaci pryzm bezbarwnych, o temperaturze topnienia 96–97°C. W analogiczny sposób otrzymuje się wychodząc z kwasu γ -hydroksymasłowego zamiast z kwasu glikolowego, 1-(γ -hydroksybutyrylo)-2-izopropylidohydrazynę, o temperaturze topnienia 69–71°C.

Przykład VI. 15 g hydrazynu kwasu mlekowego ogrzewa się w 150 ml acetonu przez 3 godziny, po czym mieszaninę reakcyjną odparowuje się do sucha i żółtą lepka pozostałość po krótkim suszeniu na glince ogrzewa się do wrzenia jeszcze raz z 100 ml acetonu w ciągu 2 godzin. Po ponownym zagęszczeniu i suszeniu krystalizuje się pozostałość w benzenie lub estrze octowym. 24 g tak otrzymanej 1-(α -hydroksypropionyl)-2-izopropylidenohydrazyny, o temperaturze topnienia 86–91°C uwodornia się w 700 ml etanolu w obecności katalizatora platynowego, w temperaturze pokojowej i pod ciśnieniem atmosferycznym, aż do związania obliczonej ilości wodoru (1 mol na mol uwodornionej substancji). Uwolniony od katalizatora roztwór zagęszcza się w próżni do sucha. Pozostałość przekrystalizowuje się w estrze octowym. Otrzymuje się 15 g 1-(α -hydroksypropionyl)-2-izopropylidohydrazyny o temperaturze topnienia 102–103°C.

Przykład VII. 20,8 g hydrazynu kwasu mlekowego gotuje się w ciągu 1 godziny z 62 g

50%-owego roztworu alkoholowego fenylacetalddehydu i 20 ml etanolu. Wytrącony po kilku godzinowym staniu na zimno produkt redukcji odsysa się i przekrystalizowuje w mieszaninie estru octowego i etanolu (6:1). 10,3 g tak otrzymanej 1-(α -hydroksypropionyl)-2-(β -fenolotylidenohydrazyny, o temperaturze topnienia 160–163°C uwodornia się w 500 ml etanolu z 0,3 g tlenku platyny, w temperaturze pokojowej i pod ciśnieniem atmosferycznym, aż do związania obliczonej ilości wodoru. Odsączony od katalizatora roztwór zagęszcza się w próżni do sucha, po czym pozostałość przekrystalizowuje się w benzenie. Temperatura topnienia tak otrzymanej 1-(α -hydroksypropionyl)-2-fenylotylidohydrazyny wynosi 111,5–114°C.

Przykład VIII. 168 g estru etylowego kwasu dwuetoksyoctowego miesza się z 170 ml etanolu i 100 g wodzianu hydrazyny 100%-owej i ogrzewa się do wrzenia w ciągu 6 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie destyluje się pozostałość w próżni i otrzymuje 130 g hydrazynu kwasu dwuetoksyoctowego, o temperaturze wrzenia 103°C (0,02 mm Hg); $n_D^{25} = 1.4635$.

Po wyższy produkt została się przy staniu w temperaturze pokojowej. 20 g tego hydrazynu ogrzewa się do wrzenia z 20 ml acetonu w ciągu 1 godziny pod chłodnicą zwrotną. Następnie oddestylowuje się nadmiar acetonu, rozpuszcza pozostałość w 50 ml alkoholu i uwodornia po dodaniu małej ilości katalizatora platynowego w temperaturze pokojowej pod ciśnieniem atmosferycznym, aż do ustania pobierania wodoru. Po odsączeniu katalizatora zagęszcza się przesącza w próżni i pozostałość oddestylowuje. Otrzymuje się 1-dwuetoksyacetylo-2-izopropylidohydrazynę, o temperaturze wrzenia 78–80°C (0,1 mm Hg); $n_D^{23} = 1.4470$.

Przykład IX. 22,3 g hydrazynu kwasu dwuetoksyoctowego ogrzewa się w ciągu 1 godziny z 50 ml alkoholu i 16 g benzaldehydu na łaźni wodnej. Następnie uwodornia się w obecności katalizatora platynowego w temperaturze pokojowej i pod ciśnieniem atmosferycznym jak w poprzednim przykładzie, otrzymując 1-dwuetoksyacetylo-2-benzylidohydrazynę, która po przekrystalizowaniu w mieszaninie eteru naftowego i benzenu topnieje w temperaturze 85°C.

Przykład X. Mieszanina 23,6 g estru etylowego kwasu mlekowego i 14,8 g izopropylidohydrazyny ogrzewa się w ciągu około 60 godzin

w łaźni olejowej w temperaturze 120°C. pod chłodnicą zwrotną. Mieszanie reakcyjną zagęszcza się następnie pod próżnią pompki wodnej. Stałą pozostałość przekształca się w estrze etylowym kwasu octowego. Otrzymuje się przy tym 15 g 1-(α -hydroksypropionilo)-2-izopropylodihydrazyny, o temperaturze topnienia 102–103°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych podstawowych hydrazydów kwasów o wzorze ogólnym:



w którym R_1 oznacza nasyconą albo nienasyconą, o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, alifatyczną resztę węglowodorową, podstawioną przez chlorowec, grupę wodorotlenową albo przez zawierającą do 4 atomów węgla grupę alkoksy- albo alkilomerkapto-, a R_2 oznacza resztę aralkilową albo zawierającą do 6 atomów węgla, resztę alicykliczną lub nasyconą albo nienasyconą, o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, alifatyczną resztę węglowodorową jak również soli tychże hydrazydów kwasów, znamienny tym, że kwas o wzorze ogólnym:



kondensuje się z podstawioną hydrazyną, o wzorze ogólnym:

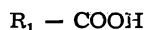


przy czym R_1 i R_2 mają znaczenie podane wyżej, w obecności N,N' -dwupodstawionego karbodwuimidu, po czym ewentualnie przeprowadza się otrzymany wolny hydrazyd kwasu w sól.

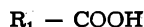
2. Sposób według zastrz. 1, znamienny tym, że kondensację prowadzi się w rozpuszczalniku, w temperaturze 15–30°C.
3. Sposób według zastrz. 1 i 2, znamienny tym, że kondensację prowadzi się w obecności dwucykloheksylokarbodwuimidu.
4. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że zamiast prowadzenia reakcji w obecności podwójnie podstawionego karbodwuimidu do kondensacji, stosuje się zdolną do reakcji funkcjonalną pochodną kwasu o wzorze ogólnym:



5. Sposób według zastrz. 1–4, znamienny tym, że jako funkcjonalną pochodną stosuje się ester, haloidek, amid albo bezwodnik kwasu o wzorze:



6. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że hydrazyd kwasu o wzorze ogólnym:



kondensuje się z aromatycznym, aralifatycznym albo zawierającym do 6 atomów węgla alicyklicznym lub nasyconym, o prostym lub rozgałęzionym łańcuchu alifatycznym związkiem karbonylowym, a utworzony hydrazon redukuje się równocześnie albo później.

7. Sposób według zastrz. 6, znamienny tym, że hydrazon uwodornia się katalitycznie, np. w obecności platyny albo węgla palladowego.
8. Odmiana sposobu według zastrz. 1, znamienna tym, że hydrazyd kwasu, o wzorze ogólnym:

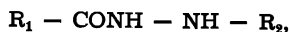


kondensuje się z aromatycznym, aralifatycznym lub zawierającym do 5 atomów węgla alicyklicznym lub nasyconym, o prostym lub rozgałęzionym łańcuchu alifatycznym związkiem karbonylowym, a utworzony hydrazon przemienia się z haloidkiem metylo-magnezowym lub etylo-magnezowym, a utworzony produkt addycyjny poddaje się hydrolizie.

9. Sposób według zastrz. 1–8, znamienny tym, że jako materiał wyjściowy stosuje się kwas o ogólnym wzorze:



w którym R_1 oznacza podstawioną chlorowcem, grupą hydroksylową lub zawierającą do 4 atomów węgla grupą alkoksylową nasyconą lub nienasyconą o prostym lub rozgałęzionym łańcuchu resztę węglowodorową ewentualnie zdolną do reakcji pochodną lub hydrazyd tego kwasu, a związki te przeprowadza się w hydrazyd o ogólnym wzorze:



w którym R_1 posiada to samo jak wyżej znaczenie, zaś R_2 stanowi resztę benzyłową

lub zawierającą do 6 atomów węgla alicykliczną lub nasyconą o prostym lub rozgałęzionym łańcuchu alifatyczną resztę węglowodorową.

10. Sposób według zastrz. 9, znamieny tym, że stosuje się jako materiał wyjściowy kwas o ogólnym wzorze:



w którym R_1 stanowi niższą alifatyczną resztę węglowodorową podstawioną grupą hydroksylową lub alkoksylową o 1–4 atomach węgla pochodną zdolną do reakcji lub hydrazyd tego kwasu.

11. Sposób według zastrz. 9–10, znamieny tym, że reakcji poddaje się kwas lub zdolną do reakcji pochodną jego z izopropylu hydrazyną.
12. Sposób według zastrz. 9 i 10, znamieny tym, że reakcji poddaje się hydrazyd kwasowy z acetonem, a produkt kondensacji uwodornia się.
13. Sposób według zastrz. 9–12, znamieny tym, że jako materiał wyjściowy stosuje się kwas mlekowy, jego zdolną do reakcji pochodną lub jego hydrazyd.
14. Sposób według zastrz. 9–12, znamieny tym, że jako materiał wyjściowy stosuje się kwas 2-alkoksyoctowy, zwłaszcza kwas

dwuetoksyoctowy, zdolną do reakcji funkcjonalną pochodną jego lub jego hydrazyd.

15. Sposób według zastrz. 9–12, znamieny tym, że jako materiał wyjściowy stosuje się kwas glikolowy, zdolną do reakcji funkcjonalną jego pochodną lub hydrazyd tego kwasu.
16. Sposób według zastrz. 9–12, znamieny tym, że jako materiał wyjściowy stosuje się kwas β -hydroksypropionowy, zdolną do reakcji jego pochodną funkcjonalną lub hydrazyd tego kwasu.
17. Sposób według zastrz. 9–12, znamieny tym, że jako materiał wyjściowy stosuje się kwas metoksyoctowy, zdolną do reakcji jego pochodną funkcjonalną lub hydrazyd tego kwasu.
18. Sposób według zastrz. 9–12, znamieny tym, że jako materiał wyjściowy stosuje się kwas β -etoksypropionowy, zdolną do reakcji jego pochodną funkcjonalną lub jego hydrazyd.

F. Hoffmann-La Roche & Co
Aktiengesellschaft

Zastępca: dr Andrzej Au
rzecznik patentowy