



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

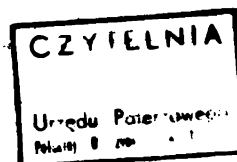
Zgłoszono: 03.04.80 (P. 230341)

Pierwszeństwo: 05.04.79 Wielka Brytania

Zgłoszenie ogłoszono: 03.01.81

Opis patentowy opublikowano: 15.10.1984

Int. Cl.³ C07D 309/38



Twórcy wynalazku: Barry Peter Clark, Wiliam James Ross, Alec Todd

Uprawniony z patentu: Lilly Industries Limited, Londyn
(Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych piranonu-4

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych piranonu-4.

Pewne pochodne piranonu-4 znane są już z literatury. Związki tego typu opisano np. w Annalen 453, 148 (1927), J. Chem.Soc. 3663 (1956), Arch. Pharm., 308, 489 (1975), Agnew. Chem. Internat. Edit. 4, 527 (1965) i J. Org. Chem., 28, 2266 (1963) oraz 30, 4263 (1965). Nie badano jednak właściwości farmakologicznych tych związków i nie przypisywano im jakiegokolwiek użytecznego działania biologicznego.

Obecnie stwierdzono, że pewne nowe pochodne piranonu-4 wytwarzane sposobem według wynalazku mają szerokie zastosowanie jako środki farmakologiczne, zwłaszcza w leczeniu stanów nagłej nadwrażliwości.

Sposobem według wynalazku wytwarza się nowe pochodne piranonu-4 o ogólnym wzorze 1, w którym R¹ oznacza grupę o wzorze COOR⁵, R⁵ oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1—8 atomach węgla, R² oznacza grupę R⁶ lub grupę o wzorze -CH-CH-R⁶, R⁶ oznacza grupę fenyłową, ewentualnie podstawioną jednym lub więcej niż jednym podstawnikiem będącym atomem chlorowca, grupą alkilową o 1—6 atomach węgla, grupą alkoksylową o 1—4 atomach węgla, grupą hydroksylową, grupą benzylksylową, grupą nitrową, grupą trójfluorometylową, grupą karboksylową, grupą alkilosulfinyłową o 1—4 atomach węgla, grupą alkilosulfonyłową o 1—4 atomach węgla, grupą o wzorze N(R⁵), grupą o wzorze NHCOR⁵ lub grupą o wzorze SR⁵, R₃ oznacza atom wodoru, grupę alki-

2

lową o 1—6 atomach węgla lub atom chlorowca, a R⁴ oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—6 atomach węgla lub atom chlorowca, przy czym gdy R³ oznacza atom wodoru, R⁴ oznacza atom wodoru lub grupę metylową, a R¹ oznacza grupę o wzorze COOR⁵, w którym R⁵ oznacza atom wodoru, grupę metylową lub grupę etylową, to wówczas R² ma wyżej podane znaczenie inne z wyjątkiem grupy fenyłowej, gdy R³ i R⁴ oznaczają atomy wodoru, a R¹ oznacza grupę o wzorze COOR⁵, w którym R⁵ oznacza grupę metylową, to wówczas R² ma wyżej podane znaczenie z wyjątkiem grupy 2-metoksyfenylowej i grupy 4-metoksyfenylowej, zaś gdy R³ i R⁴ oznaczają atomy wodoru, a R¹ oznacza grupę o wzorze COOR⁵, w którym R⁵ oznacza grupę etylową, to wówczas R² ma wyżej podane znaczenie z wyjątkiem grupy 3,4-dwu-metoksyfenylowej.

Cechą sposobu wynalazku jest to, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R², R³, R⁴ i R⁵ ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z kwasem.

Związki o wzorze 1, a także farmakologicznie dopuszczalne sole tych związków, po połączeniu z farmakologicznie dopuszczalnym nośnikiem tworzą preparaty farmakologiczne użyteczne w leczeniu nagłej nadwrażliwości.

Określenie „grupa alkilowa” oznacza prostolaniczne i rozgałęzione grupy alkilowe, np. grupę metylową, etylową, n-propylową, izopropylową, n-butyłową, II-rz. butylową, III-rz. butylową, n-pentylową, n-heksylową, n-heptyłową i n-oktyłową, przy czym

3

grupa alkilową korzystnie zawiera 1—4 atomy węgla a najkorzystniej jest nią grupa metylowa lub etylowa.

W przypadku gdy R^1 oznacza grupę o wzorze COOR^5 , w którym R^5 oznacza grupę alkilową, to grupą alkilową stanowiącą podstawnik R^5 może być także podstawio-
5 na grupa alkilowa, którą należy uważać za równoważną grupie alkilowej, jako że często zachodzi jedynie potrzeba przyłączenia ugrupowania estrowego, które łatwo się odszepia, aby uzyskać wolny kwas. Przykładami takich podstawionych grup alkilowych są grupa acetoksymetylowa, metylotiometylowa, metylosulfinyłometylowa i metylosulfonyłometylowa.

Określenie „atom chlorowca” oznacza atom fluo-
ru, chloru, bromu lub jodu, a zwłaszcza atom chloru lub bromu.

Określenie „podstawiona grupa fenyłowa lub naf-
tylowa” oznacza, że w pierścieniu znajduje się jeden podstawnik lub więcej podstawników, np. 1—3 pod-
stawników, a korzystnie 1 podstawnik.

Grupą alkoksylową o 1—4 atomach węgla jest gru-
pa o wzorze $-\text{OR}$, w którym R oznacza jedną z wymie-
nionych powyżej grup alkilowych, a zwłaszcza grupa metoksylowa lub etoksylowa.

Grupą o wzorze $\text{N}(\text{R}^5)$ jest grupa aminowa wzglę-
nie grupa alkiloaminowa lub dwualkiloaminowa gdy
jeden z podstawników R^5 oznacza grupę alkilową lub
oba podstawniki R^5 oznaczają grupy alkilowe, takie
jak grupa metylowa lub etylowa.

Korzystnym przykładem grupy o wzorze NHCOR^5
jest grupa acetamidowa, to jest grupa, w której R^5
oznacza grupę metylową. W przypadku takich podstaw-
ników jak grupa alkilosulfinyłowa i grupa alkilosul-
fonyłowa korzystnymi grupami alkilowymi są grupa
metylowa i etylowa. W grupie o wzorze R^5S podstaw-
nik R^5 również korzystnie oznacza grupę metylową lub
etylową.

Grupą R^6 jest korzystnie grupa fenyłowa podsta-
wiona jednym podstawnikiem będącym atomem chlo-
rowca, grupą alkilową lub grupą alkoksylową lub więk-
szą liczbą takich podstawników.

Wzorem 1 objęte są również sole, np. sole związków,
w których R^1 oznacza grupę karboksylową lub zwią-
zków, w których kwasowe lub zasadowe grupy przy-
łączone są do podstawnika R^6 .

Addycyjnymi solami kwasów są korzystnie farma-
kologicznie dopuszczalne, nietoksyczne sole addycy-
jne z odpowiednimi kwasami, takie jak sole kwasów
nieorganicznych, np. sole kwasu solnego, bromowo-
dorowego, azotowego, siarkowego i fosforowego, wzglę-
nie sole kwasów organicznych, np. sole kwasu gliko-
lowego, maleinowego, hydroksymaleinowego, fuma-
rowego, jabłkowego, winowego, cytrynowego, salicy-
lowego, o-acetoksybenzoesowego, nikotynowego lub
izonikotynowego, albo też organicznych kwasów sul-
fonowych, np. kwasu metanosulfonowego, etanosul-
fonowego, 2-hydroksyetanosulfonowego, p-toluenosul-
fonowego lub 2-naftalenosulfonowego.

Solami związków kwasowych są korzystnie farma-
kologicznie dopuszczalne nietoksyczne sole z odpo-
wiednimi zasadami mineralnymi, takimi jak wodorot-
lenki metali alkalicznych, a zwłaszcza sole sodowe
i potasowe, względnie wodorotlenki metali ziem alka-
licznych, zwłaszcza sole wapniowe, lub też sole z za-
sadami organicznymi, takimi jak aminy.

Nowymi związkami wytwarzanymi sposobem we-

4

dług wynalazku są, nie tylko sole farmakologicznie
dopuszczalne, ale także inne sole, np. sole kwasu pi-
krynowego lub szczawiowego. Sole te mogą służyć
jako związki pośrednie w procesie oczyszczania lub
5 przy wytwarzaniu innych soli, np. soli farmakolo-
gicznie dopuszczalnych i są użyteczne dla potrzeb
identyfikacji określania właściwości oraz oczyszcza-
nia.

Korzystnymi związkami o wzorze 1 są grupy zwią-
ków wykazujące jedną lub więcej z następujących
cech:

a) R^5 oznacza zwłaszcza atom wodoru lub grupę
alkilową o 1—4 atomach węgla,

b) R^2 oznacza ewentualnie podstawioną grupę fe-
nylową,

c) R^2 oznacza podstawioną grupę fenyłową zawie-
rającą jako jedyny podstawnik atom chlorowca, gru-
pę metylową lub grupę metoksylową,

d) R^3 oznacza atom wodoru lub atom chlorowca,

e) R^4 oznacza atom wodoru lub atom chlorowca,

f) R^4 oznacza atom chlorowca,

g) R^2 oznacza grupę o wzorze $-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^6$, w
którym R^6 oznacza ewentualnie podstawioną grupę
fenylową,

h) R^6 oznacza ewentualnie podstawioną grupę fe-
nylową,

i) R^6 oznacza grupę fenyłową ewentualnie podsta-
wioną jako jedynym podstawnikiem atomem chlorowca,
grupą metylową lub grupą metoksylową.

Tak więc korzystną grupą związków wytwarzanych
sposobem według wynalazku są związki o wzorze 1,
w którym:

a) R^2 oznacza ewentualnie podstawioną grupę fe-
nylową, R^3 oznacza atom wodoru, a R^4 oznacza atom
wodoru lub chlorowca, albo też farmakologicznie do-
puszczalne sole tych związków,

b) R^2 oznacza grupę o wzorze $-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^6$, w
którym R^6 oznacza ewentualnie podstawioną grupę
fenylową, R^3 oznacza atom wodoru, a R^4 oznacza atom
wodoru lub atom chlorowca, albo też farmakologicz-
nie dopuszczalne sole tych związków,

c) R^2 oznacza ewentualnie podstawioną grupę fe-
nylową, R^3 oznacza atom wodoru, a R^4 oznacza atom
chlorowca, albo też farmakologicznie dopuszczalne
sole tych związków.

W sposobie według wynalazku jako kwas stosuje się
korzystnie kwas mineralny, taki jak kwas solny lub
siarkowy, przy czym najkorzystniej reakcję prowadzi
się w temperaturze 0—100°C. W przypadku wytwa-
rzania związków o wzorze 1, w którym R^3 lub R^4 ozna-
cza atom chlorowca, reakcja chlorowca, np. bromu,
z odpowiednim związkiem o wzorze 1, w którym R^3
lub R^4 oznacza atom wodoru, powoduje uwolnienie
kwasu, np. bromowodoru, a wówczas cyklizacja za-
55 chodzi in situ.

Alternatywnie, chlorowcowanie można prowadzić w
obecności zasady, np. wykorzystując połączone dzia-
łanie chlorku trójfluorometoksylsulfonyłu i trójetylo-
aminy, otrzymując związek o wzorze 3, który pod wpły-
wem działania kwasem ulega cyklizacji dając żądany
produkt.

Dobór właściwych warunków hydrolizy prowadzi
do wytworzenia wolnego kwasu o wzorze 1, w którym
 R^5 oznacza atom wodoru, względnie estru o wzorze 1,
w którym R^5 oznacza grupę alkilową. Przykładowo

kwas otrzymuje się ogrzewając 2,4,6-trójketopentanokarboksylan o wzorze 2 z wodnym roztworem kwasu, np. solnego, w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Grupa estrowa pozostaje w związku w przypadku użycia warunków bezwodnych, np. gdy stosuje się stężony kwas siarkowy oraz przy niższej temperaturze reakcji. Obie możliwe reakcje przedstawia schemat.

Związki o wzorze 2, w którym R^2 , R^3 , R^4 i R^5 mają takie samo znaczenie jak we wzorze 1, są związkami nowymi.

Związki o wzorze 2, otrzymuje się drogą katalizowanej zasadą kondensacji z 1-arylobutanodionów-1,3 (znanymi z literatury) i estru o wzorze R^1COOR^2 , np. poddając związek o wzorze $R^2-CO-CHR^3-CO-CH_2R^4$ reakcji ze związkiem o wzorze $(COOR^2)_2$. W reakcji tej w celu uzyskania dwuanionu butanodionu stosuje się nadmiar zasady, np. wodoru metelu alkalicznego, w środowisku obojętnym i bezwodnym, np. w środowisku dwumetoksyetanu lub dwumetyloformamidu (DMF).

Jakkolwiek wzory związków o wzorze 2 przedstawione w postaci enolowej, to jednak związki te mogą także występować w postaci keto, a w większości układów mają postać mieszaniny tautomerów.

Pochodne piranonu-4 o wzorze 1 i ich farmakologicznie dopuszczalne sole są użyteczne w leczeniu i profilaktyce chorób na tle nagłej nadwrażliwości, włącznie z astmą, a także w łagodzeniu status asthmaticus. Wykazują one niałą toksyczność.

Działanie to zostało dowiedzione w próbach na świnkach morskich przy użyciu „testu na rozdrobnionym płucu świnki morskiej” opisanego przez Mongera i Schilda w *Journal of Physiology* (Londyn) 131, 207 (1956) oraz Brocklehursta w *Journal of Physiology* (Londyn) 151, 416 (1960), a także przy użyciu „testu Harkheimera” opisanego w *Journal of Physiology* (Londyn) 117, 251 (1952). Przykładowo związki te powodują ponad 15% zahamowania uwalniania mediatora w „teście na rozdrobnionym płucu świnki morskiej”. W „teście Harkheimera” opartym na wywoływaniu u świnki morskiej alergicznego skurczu oskrzeli, bardzo przypominającego atak astmy u człowieka; działanie związków o wzorze 1 występowało przy dawkach 25–200 mg/kg.

Związki o wzorze 1 można podawać różnymi drogami, jakkolwiek ich szczególną cechą jest to, że bardzo skutecznie działają przy podawaniu doustnym. Tak więc związki o wzorze 1 można podawać doustnie, doodbytniczo, miejscowo i pozajelitowo, np. w zastrzyku, przy czym zazwyczaj stosuje się je w postaci preparatów farmakologicznych. Preparaty takie sporządza się metodami znanymi w farmacji, przy czym zawierają one co najmniej jeden związek o wzorze 1 stanowiący substancję czynną lub sól tego związku oraz farmakologicznie dopuszczalny nośnik.

W celu otrzymania preparatu substancję czynną miesza się z nośnikiem lub rozcieńcza się ją z nośnikiem, albo też zamyka się ją w nośniku mającym postać kapsułki, saszetki, papierka lub innego pojemnika. Gdy nośnik służy jako rozcieńczalnik może mieć on postać stałą, półstałą lub płynną, służącą jako zwróbką substancji czynnej. Tak więc preparaty mogą mieć postać tabletek, tabletek do ssania, saszetek, kapsulek płatkowych, eliksiru, zawiesin, aerozoli (w

stanie stałym lub w ciekłym medium), maści zawierających np. do 10% wagowych substancji czynnej, miękkich i twardych kapsulek żelatynowych, czopków, zawiesin do wstrzyknięć i jałowo opakowanych proszków.

Przykładami odpowiednich nośników są laktoza, dekstroza, sacharoza, sorbitol, skrobi, guma arabska, fosforan wapniowy, alginiany, tragakant, żelatyna, ulepek, metyloceluloza, hydroksybenzoesan metylu i propylu, talk, stearynian magnezu i olej mineralny. Preparaty można sporządzać tak, by uzyskać szybkie, przedłużone lub podtrzymujące uwalnianie substancji czynnej po podaniu leku pacjentowi.

Preparaty sporządza się korzystnie w postaci dawek jednostkowych, zawierających 5–600 mg, a częściej 25–200 mg substancji czynnej. Określenie „dawka jednostkowa” oznacza oddzielne dawki, odpowiednie jako dawki pojedyncze do podawania ludziom lub zwierzętom, z których każda zawiera ściśle określoną ilość substancji czynnej obliczoną tak, aby uzyskać żądany efekt terapeutyczny, a także żądany farmaceutyczny nośnik.

Związki o wzorze 1 działają skutecznie w szerokim zakresie dawek. Przykładowo zwykła dawka dzienna wynosi 0,5–300 mg/kg w leczeniu dorosłych, a częściej 5–100 mg/kg. Należy jednak zrozumieć, że podawaną ilość substancji czynnej określać musi lekarz w zależności od takich warunków, jak leczony stan chorobowy, rodzaj związku i metoda jego podawania.

Sposób według wynalazku ilustrują poniższe przykłady.

Przykład I. 6-(4-chlorofenyl)-4-keto-4H-piranokarboksylan-2 etylu.

Roztwór 0,26 g 5-(4-chlorofenyl)-1,3,5-trójketopentanokarboksylan-1 etylu w 3 ml zimnego stężonego kwasu siarkowego miesza się w ciągu 3 godzin w temperaturze 0–5°C, a następnie wylewa na 10 g lodu. Stały produkt rekrystalizuje się z mieszaniny etanolu i wody otrzymując związek tytułowy o temperaturze topnienia 131–135°C.

Przykład II. Kwas 3-bromo-4-keto-6-fenyl-4H-piranokarboksylowy-2.

Roztwór 10,25 ml (0,198 mola) bromu w 50 ml chloroformu wkrapla się w ciągu 30 minut, w temperaturze od –10 do –20°C i w trakcie mieszania do roztworu 52,0 g 5-fenyl-1,3,5-trójketopentanokarboksylan-1 etylu w 400 ml chloroformu. Jasny roztwór miesza się jeszcze w ciągu 3 godzin nie stosując chłodzenia, przemywa wodą i odparowuje. Stałą pozostałość rekrystalizuje się z mieszaniny etanolu i wody, otrzymując 3-bromo-4-keto-6-fenyl-4H-piranokarboksylan-2 etylu o temperaturze 135°C. Ester ten hydrolizuje się, otrzymując tytułowy produkt topniejący z rozkładem w temperaturze 247°C.

Przykład III. Kwas 3-bromo-6-(4-metylofenyl)-4-keto-4H-piranokarboksylowy-2.

5-(4-metylofenyl)-1,3,5-trójketopentanokarboksylan-1 etylu o temperaturze topnienia 76°C, bromuje się i cykliczuje metodą z przykładu II, otrzymując 3-bromo-6-(4-metylofenyl)-4-keto-4H-piranokarboksylan etylu o temperaturze topnienia 144°C. Ester ten hydrolizuje się, otrzymując tytułowy produkt topniejący z rozkładem w temperaturze 202–204°C.

Przykład IV. Kwas 3-chloro-4-keto-6-fenyl-4H-piranokarboksylowy-2.

W ciągu 10 minut, w temperaturze 0—5°C i w trakcie mieszania, dodaje się 3,95 ml chlorku trójfluorometanosulfonyle do roztworu 8,1 g 5-fenyl-1,3,5-trójketopentanokarboksylan-1 etylu i 65 ml trójetyloaminy w 100 ml dwuchlorometanu. Roztwór miesza się w temperaturze 0—5°C w ciągu 2 godzin, a następnie zakwasza przez przepuszczenie przezeń gazowego chlorowodoru. Mieszaninę miesza się w ciągu 3 godzin w temperaturze pokojowej, przemywa wodą i odparowuje, otrzymując brązowo zabarwiony olej, który krystalizuje się z mieszaniny etanolu i wody. Produkt rekrystalizuje się z mieszaniny etanolu i wody oraz mieszaniny octanu etylu i eteru naftowego o temperaturze 60—80°C otrzymując 3-chloro-4-keto-6-fenyl-4H-piranokarboksylan-2 o temperaturze topnienia 121°C. Ester ten hydrolizuje się, otrzymując tytułowy produkt topniejący z rozkładem w temperaturze 250°C.

Przykład V. 3-bromo-4-keto-6-fenyl-4H-piranokarboksylan-2 etylu.

Powyższy związek, topniejący w temperaturze 130°C, wytwarza się metodą opisaną w przykładzie II, stosując dwuchlorometan jako rozpuszczalnik.

Przykład VI. Kwas 6-(1-naftylo)-4-keto-4H-piranokarboksylowy-2.

Roztwór 6,75 ml 1-(1-naftylo)butanodionu-1,3 i 6,75 ml szczawianu etylu w 10 ml 1,2-dwumetoksyetylenu wkrapla się w trakcie mieszania w atmosferze azotu do zawiesiny 3,6 wodorku sodu (50% zawiesina w oleju mineralnym przemyta naftą o temperaturze wrzenia 40—60°C) w 40 ml 1,2-dwumetoksyetanu. Mieszaninę ogrzewa się mieszając w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 minut, chłodzi, zakwasza 50 ml 2n kwasu solnego, rozcieńcza 50 ml wody i przesącza. Przesącz ekstrahuje się octanem etylu, a ekstrakt suszy się i odparowuje, otrzymując 5-(1-naftylo)-2,4,6-trójketopentanokarboksylan-1 etylu w postaci ciemnego oleju. Ten surowy ester rozpuszcza się w 50 ml dioksanu i 50 ml stężonego kwasu solnego, po czym roztwór ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 1,5 godziny, a następnie zateża pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymana stała substancja brązowej barwy rekrystalizuje się etanolu i z mieszaniny etanolu i wody, otrzymując

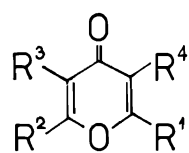
tytułowy produkt topniejący z rozkładem w temperaturze 248—249°C.

Przykład VII. Kwas 5-metylo-4-keto-6-fenyl-4H-piranokarboksylowy-2.

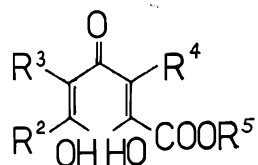
Z 1-fenyl-2-metylobutanodionu-1,3 wytwarza się 4-metylo-5-fenyl-1,3,5-trójketopentanokarboksylan-1 etylu. Surowy oleisty pentanokarboksylan cyklizuje się w dioksanie za pomocą stężonego HCl, otrzymując tytułowy produkt o temperaturze topnienia 218°C.

Zastrzeżenie patentowe

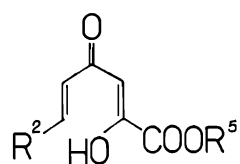
Sposób wytwarzania nowych pochodnych piran-4 o ogólnym wzorze 1, w którym R^1 oznacza grupę o wzorze $COOR^5$, grupę o wzorze $CONHR^5$, w którym R^5 oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1—8 atomach węgla, R^2 oznacza grupę R^6 lub grupę o wzorze $-CH=CH-R^6$, R^6 oznacza grupę fenylową ewentualnie podstawioną jednym lub więcej niż jednym podstawnikiem będącym atomem chlorowca, grupą alkilową o 1—6 atomach węgla, grupą alkoksylową o 1—4 atomach węgla, grupą hydroksylową, grupą benzyloksylową, grupą nitrową, grupą trójfluorometylową, grupą karboksylową, grupą alkilosulfinyłową o 1—4 atomach węgla, grupą alkilosulfonyłową o 1—4 atomach węgla, grupą o wzorze $N(R^5)_2$, grupą o wzorze $NHCOR^5$ lub grupą o wzorze SR^5 , R^3 oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—6 atomach węgla lub atom chlorowca, a R^4 oznacza atom wodoru, grupę alkilową o 1—6 atomach węgla lub atom chlorowca, przy czym gdy R^3 oznacza atom wodoru, R^4 oznacza atom wodoru lub grupę metylową, a R^1 oznacza grupę o wzorze $COOR^5$, w którym R^5 oznacza atom wodoru, grupę metylową lub grupę etylową, to wówczas R^2 ma wyżej podane znaczenie z wyjątkiem grupy fenylowej, a gdy R^3 i R^4 oznaczają atomy wodoru, a R^1 oznacza grupę o wzorze $COOR^5$, w którym R^5 oznacza grupę metylową, to wówczas R^2 ma wyżej podane znaczenie z wyjątkiem grupy 2-metoksyfenylowej i grupy 4-metoksyfenylowej, zaś gdy R^3 i R^4 oznaczają atomy wodoru, a R^1 oznacza grupę o wzorze $COOR^5$, w którym R^5 oznacza grupę etylową, to wówczas R^2 ma wyżej podane znaczenie z wyjątkiem grupy 3,4-dwumetoksyfenylowej, a także soli tych związków, **znamienny tym**, że związek o ogólnym wzorze 2, w którym R^2 , R^3 , R^4 i R^5 ma wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z kwasem.



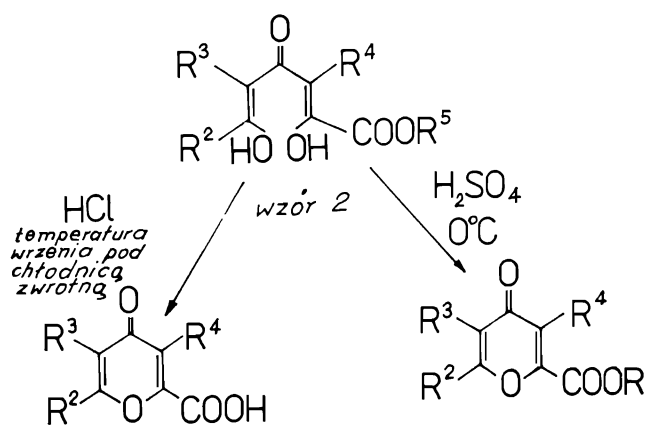
WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3



Schemat