



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

261250

(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 D 403/10

(22) Přihlášeno 09 12 86
(21) PV 9090-86.W
(32) (31) (33) Právo přednosti od 09 12 85
/4691/85/ Maďarská lidová republika

(40) Zveřejněno 16 05 88

(45) Vydáno 15 06 89

(72) Autor vynálezu

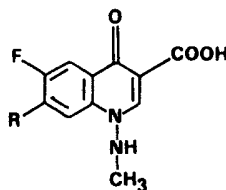
(73) Majitel patentu

HERMECZ ISTVÁN dr. ing., KERESZTURI GÉZA, VASVÁR LELE,
HORVÁTH ÁGNES dr. ing., BUDAPEŠT, BALOGH MÁRIA dr. ing., DUNAKESZI,
KOVÁCS GÁBOR dr. ing., SZÜTS TAMÁS dr. ing., RITLI PÉTER, SIPOS JUDIT,
PAJOR ANIKÓ, BUDAPEŠT (MLR)

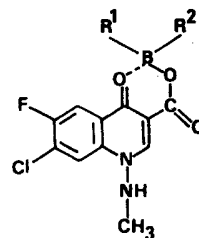
CHINOIN GYÓGYSZER ÉS VEGETÁRI TERMEKEK GYÁRA RT., BUDAPEŠT (MLR)

(54) Způsob výroby kyseliny 1-methylaminochinolinkarboxylové a jejích derivátů

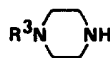
Řešení spočívá ve způsobu výroby derivátů kyseliny 1-methylaminochinolinkarboxylové obecného vzorce I, v němž R znamená piperazinyl nebo 4-methylpiperazinyl tak, že se uvedou do reakce sloučeniny obecného vzorce II, v němž R¹ a R² jsou shodné a znamenají atom halogenu nebo alifatickou acyloxy-skupinu s 2 až 6 atomy uhlíku a přerušovaná čára znamená komplexní vazbu mezi kyslíkem jako dárce elektronů a borem jako příjemcem elektronů, s piperazinem obecného vzorce III, v němž R³ znamená atom vodíku nebo metyl a takto získaná sloučenina obecného vzorce IV, v němž R, R¹, R² a přerušovaná čára mají shora uvedený význam se hydrolyzuje a popřípadě se převede získaná sloučenina obecného vzorce I na svou sůl nebo se ze své soli uvolní.



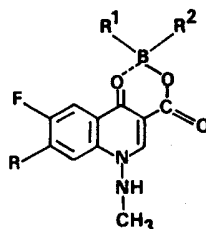
(I)



(II)



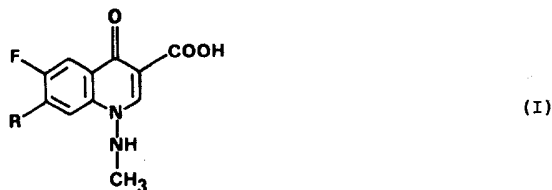
(III)



(IV)

Vynález se týká nového způsobu výroby 7-substituovaných derivátů 6-fluor-1-methylamino-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny a jejich farmaceuticky přijatelných solí.

Je známo, že deriváty 6-fluor-1-methylamino-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny obecného vzorce I



kde

R znamená piperazinyl nebo 4-methylpiperazinyl, vykazují význačné antibakteriální účinky (Journal of Medicinal Chemistry 1984, 27, 1 103; Antimikrobiol Agents and Chemotherapy 1984, 25, 377; 26, 104; 275; 421; 781; 933; 1985, 27, 4 a 499; European Journal of Clinical Microbiology 1984, 3, 344; Clin. Therapy 1984, 7, 73).

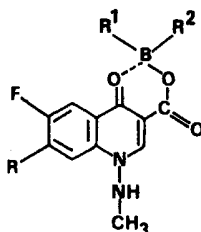
Zmíněné sloučeniny mohou být připraveny reakcí 6-fluor-7-chlor-1-methylamino-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny s cyklickým aminem v pyridinu nebo methoxyethanolu, za teploty varu, pod ochranou dusíkovou atmosférou po 15 až 22 hodin (European patent specification N 90 424, Japanese patent specification N 8 401 468; Journal of Medicinal Chemistry 25, 377 (1984)).

Podle tohoto vynálezu spočívá způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I a jejich farmaceuticky přijatelných solí, (kde R znamená piperazinyl nebo 4-methylpiperazinyl) v tom, že se uvede do reakce sloučenina obecného vzorce II



kde

R³ znamená atom vodíku nebo metyl, a takto získaná sloučenina obecného vzorce IV



kde

přerušovaná čára má svrchu uvedený význam a R, R¹ a R² mají svrchu uvedený význam, se hydrolyzuje a je-li to požadováno, převede se sloučenina obecného vzorce I, takto získaná, na svou sůl nebo se uvolní ze své soli.

Způsob podle tohoto vynálezu umožňuje přípravu sloučenin obecného vzorce I jednoduchým způsobem, s velmi vysokými výtěžky a v krátké reakční době.

Podle výhodného provedení způsobu podle tohoto vynálezu boritanové deriváty obecného vzorce IV jsou přeměněny na žádané chinolin-3-karboxylové kyseliny obecného vzorce I bez izolace.

Boritanové deriváty obecného vzorce II a IV jsou nové sloučeniny.

Reakce boritanových derivátů obecného vzorce II a cyklických aminů obecného vzorce III může být s výhodou provedena v přítomnosti inertního rozpouštědla a kyselinu vážícího činidla.

Jako inertní organické rozpouštědlo je možno užít např. amid kyseliny, například dimethylformamid, dimethylacetamid, keton (například aceton, methylethylketon), ether (například dioxan, tetrahydrofuran, diethylether), ester, (například ethylacetát, methylacetát, ethylpropionát), sulfoxid (například dimethylsulfoxid), alkohol (například methanol, ethanol, 1-dekanol, butanol atd.).

Jako kyselinu vážící činidlo je možno užít například organické nebo anorganické base. Ze skupiny organických basí lze uvést přednostně trialkylaminy (například triethylamin, tributylamin), cyklické aminy (například pyridin, 1,5-diazobicyklo(5.4.0)undec-5-en, 1,5-diazobicyklo(4.3.0)non-5-on, 1,4-diazobicyklo(2.2.2)oktan, zatímco jako anorganické base lze uvést například hydroxidy nebo uhličitany alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin. Tak je výhodné použití uhličitanu draselného, hydrogenuhličitanu draselného, hydroxid sodný, hydroxid vápenatý nebo přebytek aminu obecného vzorce III jako kyselinu vážící činidla.

Reakce boritých derivátů obecného vzorce II a aminu obecného vzorce III může být provedena při teplotě 0 až 200 °C v trvání 0,5 až 10 hodin v závislosti na použitém rozpouštědle. Reakční doba závisí také na reakční teplotě. Je-li reakční teplota zvýšena, reakční čas může být zkrácen. Svrchu uvedené reakční podmínky mohou být rovněž užity.

Boritan obecného vzorce IV, takto získaný, je podroben kyselé nebo basicke hydrolyze po izolaci nebo bez izolace za získání požadovaného derivátu chinolin-3-karboxylové kyseliny obecného vzorce I. Reakční produkt obecného vzorce IV může být izolován např. chlazením reakční směsi a separací precipitovaného produktu např. filtrací nebo odstředěním.

Alkalická hydrolyza může být s výhodou provedena pomocí hydroxidů nebo uhličitánů alkalického kovu nebo hydroxidů kovů alkalických zemin, s výhodou ve vodném roztoku hydroxidu sodného, hydroxidu draselného, uhličitanu sodného, hydrogenuhličitanu draselného nebo hydroxidu vápenatého. Hydrolyza může být také uskutečněna s pomocí organické base, například triethylaminu.

Kyselé hydrolyza může být s výhodou provedena použitím vodného roztoku minerální kyseliny. S výhodou může být postupováno ohříváním vodné kyseliny chlorovodíkové, bromovodíkové, kyseliny sírové nebo roztoku kyseliny fosforečné. Hydrolyza může být rovněž uskutečněna s pomocí organické kyseliny (například octové kyseliny, propionové kyseliny atd.).

Hydrolyza sloučenin obecného vzorce IV může být také provedena v přítomnosti s vodou mísitelného organického rozpouštědla. K tomu účelu lze užít například alkoholy (například methanol, ethanol), ketony (například aceton), ethery (například dioxan), kyselé amidy (například formamid, dimethylformamid), sulfoxidy (například dimethylsulfoxid) a pyridiny.

Deriváty kyseliny chinolin-3-karboxylové obecného vzorce I, takto získané, mohou být izolovány například upravením pH hodnot na vhodné hodnoty a separací precipitovaných krystalů například centrifugací, filtrací nebo lyofilizací vodného roztoku.

Kyseliny chinolin-3-karboxylové obecného vzorce I mohou být konvertovány na farmaceuticky přijatelné soli. Mohou být s výhodou tvořeny adiční soli s kyselinami, například soli vytvořené s kyselinami halogenvodíkovými, kyselinami sulfonovou a sírovou nebo organickými kyselinami. Tak je možno získat například chloridy, bromidy, 4-methylfenylsulfonáty, methansulfonáty, maleáty, fumaráty, benzoáty a podobně. Sloučeniny obecného vzorce I vytvářejí soli s alkalickými kovy nebo kovy alkalických zemin nebo ostatními kovovými ionty, tak například sodné, draselné, hořečnaté, stříbrné, měďnaté soli atd.

Hydráty (například hemihydráty, trihydráty) sloučenin obecného vzorce I nebo jejich farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami mohou být také připraveny, je-li to požadováno, metodami o sobě známými.

Výchozí materiál obecného vzorce II může být připraven například reagováním 6-fluor-7-chlor-1-methylamino-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny (Evropský patent č. 90 424) s různými boritými deriváty například s deriváty obecného vzorce V



kde

R^1 a R^2 mají shora uvedený význam a R^4 má stejný význam jako R^1 nebo R^2 , nebo s fluorboritou kyselinou ve vodném nebo organickém prostředí.

Další podrobnosti vynálezu mohou být nalezeny v následujících příkladech bez omezení rozsahu ochrany na tyto příklady.

P ř í k l a d 1

Směs 6,78 g 4-methylpiperazinu a 7,26 g anhydridu 6-fluor-7-chlor-1-methylamino-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny a difluorborité kyseliny vytvořené s 36 ml dimethylsulfoxidu se míchá při 110 °C po 3 hodiny. Jak reakce pokračuje, žluté krystaly se srážejí postupně z reakční směsi. Anhydrid 6-fluor-1-methylamino-7-(4-methylpiperazin)-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny a difluorborité kyseliny se hydrolyzuje bez izolace z reakční směsi takto:

Reakční směs se chladí na 80 °C a přidá se k němu 58 ml vodného roztoku hydroxidu sodného s obsahem 6 g hydroxidu na 100 ml během 5 minut. Reakční směs se zahřeje k varu a míchá se po 2 hodiny za mírného varu. Roztok se ochladí na teplotu místnosti a pH se upraví na 7,2 přidáním kyseliny octové. Takto získaná krystalická směs se nechá krystalizovat v chladnici přes noc. Příštího rána se precipitované krystaly odfiltrují, dvakrát se promyjí 10 ml vody po každé a 5 ml methanolu. Tak se získá 5,8 g 6-fluor-1-methylamino-7-(4-methylpiperazin)-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny, výtěžek 76,1 %.

Teplota tání 300 až 301 °C (za rozkladu po překrystalování z dimethylformamidu).

Analýza pro vzorec $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{FN}_4\text{O}_3$

Vypočteno 57,47 % C, 5,72 % H, 16,75 % N;

Nalezeno 57,71 % C, 5,70 % H, 16,68 % N.

P ř í k l a d 2

Směs 5,18 g piperazinu a 6,37 g anhydridu 6-fluor-7-chlor-1-methylamino-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny a difluorborité kyseliny vytvořené s 32 ml dimethylsulfoxidu se míchá při 110 °C po 3 hodiny. K reakční směsi se přidá 51 ml vodného roztoku hydroxidu sodného o koncentraci 6 g na 100 ml a vodná reakční směs se míchá za nízkého varu po 2 hodiny. Reakční směs se filtruje, filtrát se odpaří ve vakuu na dvě třetiny svého objemu a pH roztoku se upraví na 6,5 až 7 přidáním kyseliny octové. Reakční směs se ponechá krystalizovat v chladnici přes noc. Příštího rána se precipitované krystaly odfiltrují, promyjí dvakrát 10 ml vody a po každé a s 5 ml methanolu. Tak se získá 5,3 g 6-fluor-1-methylamino-7-piperazin-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny. Výtěžek: 82 %, teplota tání 289 až 291 °C za rozkladu po překrystalování z dimethylformamidu.

Analýza pro vzorec $C_{15}H_{17}FN_4O_3$

Vypočteno 56,24 % C, 5,34 % H, 12,49 % N;

Nalezeno 56,15 % C, 5,37 % H, 12,61 % N.

Na směs 1 g 6-fluor-1-methylamino-7-piperazin-4-oxo-1,3-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny a 1,5 ml vody se působí 0,6 g p-toluensulfonové kyseliny a směs se vlije do 10 ml methylethylketonu. Reakční směs se nechá krystalizovat v chladnici přes noc. Příštího rána se precipitované krystaly odfiltrují a promyjí methylethylketonem. Tak se získá 1,3 g p-toluensulfonátové soli 6-fluor-1-methylamino-7-piperazin-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny, výtěžek 84,5 %.

Analýza pro vzorec $C_{15}H_{17}FN_4O_3 \cdot C_7H_8O_3S$

Vypočteno 53,65 % C, 5,11 % H, 11,37 % N;

Nalezeno 53,89 % C, 4,96 % H, 11,25 % N.

P ř í k l a d 3

5 g ethyl-6-fluor-1-N-formyl-N-methylamino-7-chlor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátu se míchá ve 25 ml vodného roztoku hydrogenfluorboritanu při teplotě 90 až 95 °C po 4 hodiny. Roztok obsahuje 50 g boritanu na 100 ml. Po jedné a půl hodině začne postupně precipitace krystalů. Reakční směs se zchladí na teplotu místnosti a ponechá se krystalizovat v chladnici přes noc. Příští ráno se precipitované krystaly filtrují a promyjí malým množstvím vody. Tak se získá 4,55 g anhydridu 6-fluor-7-chlor-1-methylamino-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové kyseliny a kyseliny difluorborité.

Výtěžek 93,4 %, teplota tání 277 °C (za rozkladu).

Analýza pro vzorec $C_{11}H_7BF_3ClN_2O_3$

Vypočteno 41,48 % C, 2,21 % H, 8,79 % N;

Nalezeno 41,59 % C, 2,34 % H, 8,58 % N.

P ř í k l a d 4

0,797 g [6-fluor-7-chlor-1,4-dihydro-1-(methylamino)-4-oxo-3-chinolinkarboxylát-0³,0⁴]-bis-(acetátu-0)-boritého a 0,6 g 1-methylpiperazinu se uvede do reakce za přítomnosti 5 ml dimethylsulfoxidu při teplotě 110 °C na 2 hodiny. Pak se přidá 5,1 ml roztoku hydroxidu sodného s obsahem 6 g hydroxidu na 100 ml a směs se ještě hodinu míchá při teplotě 110 °C. Pak se směs zchladí na teplotu 40 °C a pH se upraví na 6,5 přidáním kyseliny octové s obsahem 96 g kyseliny ve 100 ml roztoku. Pak se směs zchladí na teplotu místnosti, čímž dojde k vysrážení krystalického produktu. Směs se nechá stát přes noc v chladicím zařízení, pak se zředí 15 ml vody a vysrážené krystaly se oddělí filtrací a promyjí se vodou a chladným methanolem. Tímto způsobem se ve výtěžku 84 % získá 0,56 g kyseliny 6-fluor-1,4-dihydro-1-(methylamino)-7-(4-methylpiperazin)-4-oxo-3-chinolinkarboxylové. Teplota tání po překrystalování z dimethylformamidu je 293 °C za rozkladu.

Analýza: pro $C_{16}H_{19}FN_4O_3$

Vypočteno 57,48 % C, 5,73 % H, 16,76 % N;

Nalezeno 58,0 % C, 5,9 % H, 16,9 % N.

Výroba výchozí látky

0,568 g kyseliny borité a 3,28 g anhydridu kyseliny octové se uvede do reakce za přítomnosti 1 mg chloridu zinečnatého, přičemž teplota reakční směsi stoupne na 46 °C. Bílá suspenze se pomalu zahřívá na teplotu 100 °C, přičemž se přidávají 2 g ethyl[7-chlor-

-6-fluor-1,4-dihydro-1-(formylmethylamino)-4-oxo-3-chinolinkarboxylátu], předem rozpuštěného v 10 ml kyseliny octové s obsahem 96 g kyseliny ve 100 ml. Reakční směs se zahřívá ještě 2 hodiny na teplotu 110 °C. Pak se roztok zchladí na teplotu místnosti a zředí se 40 ml chladné vody. Vysrážené krystaly se odfiltrují, promyjí se vodou a chladným absolutním ethanolem a pak se usuší. Tímto způsobem se získá 1,75 g špinavě bílého krystalického [6-fluor-7-chlor-1,4-dihydro-1-(methylamino)-4-oxo-3-chinolinkarboxylát- O^3, O^4](acetát-O)-boritého s teplotou tání 272 °C za rozkladu.

Stáním se z matečného louhu získá ještě 0,45 g krystalického produktu.

Analýza: pro $C_{15}H_{13}ClFN_2O_7$

Vypočteno 45,55 % C, 3,31 % H, 3,54 % N;

Nalezeno 45,2 % C, 3,2 % H, 3,6 % N.

P ř í k l a d 5

0,797 g [6-fluor-7-chlor-1,4-dihydro-1-(methylamino)-4-oxo-3-chinolinkarboxylát- O^3, O^4]-bis(acetát-O)boritého a 0,52 g piperazinu se uvede do reakce za přítomnosti 5 ml dimethylsulfoxidu na 2 hodiny při teplotě 110 °C. Pak se k reakční směsi přidá 5 ml vodného roztoku hydroxidu sodného s obsahem 6 g hydroxidu na 100 ml a reakční směs se pak mírně vaří ještě hodinu. První krystaly se počínají vytvářet po 10 minutách. Reakční směs se zchladí na 40 °C a pH se upraví na 6,5 přidáním kyseliny octové s obsahem 95 g kyseliny ve 100 ml, načež se suspenze zředí. Vysrážené krystaly se oddělí filtrací a promyjí se vodou a absolutním ethanolem. Tímto způsobem se ve výtěžku 65 % získá 0,42 g žlutavě béžové kyseliny 6-fluor-1,4-dihydro-1-(methylamino)-7-piperazin-4-oxo-3-chinolinkarboxylové.

Analýza: pro $C_{15}H_{17}FN_4O_3$

Vypočteno 56,24 % C, 5,35 % H, 17,49 % N;

Nalezeno 55,9 % C, 5,5 % H, 17,8 % N.

P ř í k l a d 6

0,426 g [6-fluor-7-chlor-1,4-dihydro-1-(methylamino)-4-oxo-3-chinolinkarboxylát- O^3, O^4]-bis(propanoát-O)boritého a 0,3 g 1-methylpiperazinu se uvede do reakce na 2 hodiny za přítomnosti 2,5 ml dimethylsulfoxidu při teplotě 110 °C. Pak se přidá 2,5 ml vodného roztoku hydroxidu sodného s obsahem 6 g hydroxidu ve 100 ml a směs se ještě hodinu zahřívá na svrchu uvedenou teplotu. Pak se reakční směs zchladí na 40 °C a pH se upraví na 6,5 přidáním roztoku kyseliny octové s obsahem 96 g kyseliny ve 100 ml. Okamžitě se počnou vytvářet krystaly. Reakční směs se nechá stát přes noc v lednici a vysrážené krystalky se pak odfiltrují a promyjí se malým množstvím vody a methanolu. Tímto způsobem se ve výtěžku 66 % získá 0,22 g kyseliny 6-fluor-1,4-dihydro-1-(methylamino)-7-(4-methylpiperazin)-4-oxo-3-chinolinkarboxylové s teplotou tání 294 °C za rozkladu po překrystalování z dimethylformamidu. V případě, že se tento výsledný produkt smísí v jakémkoliv poměru s produktem předchozího příkladu, nedojde k žádné depresi teploty tání.

Příprava výchozích látek:

1. 5 g ethyl-6-fluor-1-(N-formyl-N-methylamino)-7-chlor-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylátu se míchá ve 25 ml vodného roztoku kyseliny fluoroborité s obsahem 50 g kyseliny ve 100 ml 4 hodiny při teplotě 90 až 95 °C. Po 1 1/2 hodině se počnou vytvářet krystaly. Reakční směs se zchladí na teplotu místnosti, pak se uloží do lednice a nechá se krystalizovat přes noc. Pak se vzniklé krystaly odfiltrují a promyjí malým množstvím vody. Tímto způsobem se ve výtěžku 93 % získá 4,55 g anhydridu kyseliny 6-fluor-7-chlor-1-(ethylamino)-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové a difluorborité s teplotou tání 277 °C za rozkladu.

Analýza: pro $C_{11}H_7BF_3ClN_2O_3$

Vypočteno 41,48 % C, 2,21 % H, 8,79 % N;

Nalezeno 41,59 % C, 2,34 % H, 8,58 % N.

2. 5 g kyseliny 6-fluor-7-chlor-1-methylamino-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové se míchá ve 25 ml vodného roztoku kyseliny hydrogenfluorborité s obsahem 50 g kyseliny ve 100 ml celkem 2 hodiny na teplotu 80 až 90 °C. Po 45 minutách se začnou srážet krystalky. Reakční směs se nejprve zchladí na teplotu místnosti a pak se nechá krystalizovat 2 hodiny při teplotě 0 °C. Vysrážené krystalky se odfiltrují a promyjí se malým množstvím vody. Tímto způsobem se ve výtěžku 84,5 % získá 4,95 g anhydridu kyseliny 6-fluor-7-chlor-1-methylamino-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové a difluorborité s teplotou tání 277 °C za rozkladu. V případě, že se tento produkt smísí v jakémkoliv poměru s produktem z příkladu 1, nedojde k depresi teploty tání.

3. Směs 1,42 g kyseliny borité a 10,7 g anhydridu kyseliny propionové se míchá 15 minut při teplotě 100 °C, načež se reakční směs zahřeje na teplotu varu. Po 30 minutách se teplota reakční směsi sníží na 110 °C a přidá se 4,2 g kyseliny 6-fluor-7-chlor-1-methylamino-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové. Po několika minutách se počnou srážet krystalky. Reakční směs se míchá 2 hodiny na teplotu 110 °C, pak se zchladí na 10 °C a ke krystalické suspenzi se přidá 20 ml vody a 20 ml ethanolu. Pak se reakční směs nechá krystalizovat přes noc v lednici. Krystalky se odfiltrují, promyjí vodou a usuší. Tímto způsobem se ve výtěžku 93,5 % získá 6,12 g anhydridu kyseliny 6-fluor-7-chlor-1-methylamino-4-oxo-1,4-dihydrochinolin-3-karboxylové a dipropionyloxyborité s teplotou tání 215 °C za rozkladu.

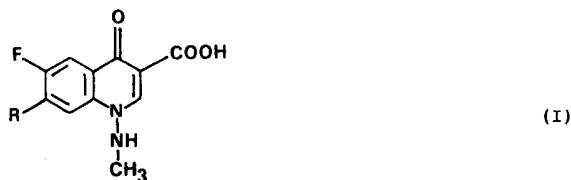
Analýza: pro $C_{17}H_{17}BFClN_2O_7$

Vypočteno 47,86 % C, 4,01 % H, 6,56 % N;

Nalezeno 48,07 % C, 3,87 % H, 6,48 % N.

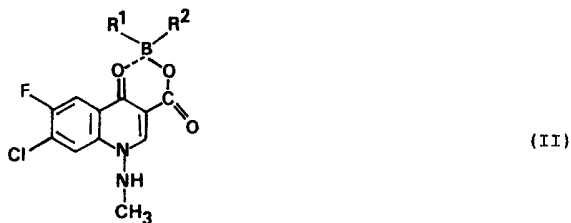
P R Ě D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob výroby derivátů kyseliny 1-methylaminochinolinkarboxylové obecného vzorce I



kde

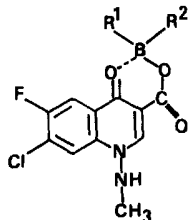
R znamená piperazinylyl nebo 4-methylpiperazinylyl, jakož i jejich solí přijatelných z farmaceutického hlediska, vyznačený tím, že se uvedou do reakce sloučeniny obecného vzorce II



kde

R^1 a R^2 jsou shodné a znamenají atom halogenu nebo alifatickou acyloxyskupinu s 2 až 6 uhlíkovými atomy,

přerušovaná čára znamená komplexní vazbu mezi kyslíkem jako dárce a borem jsou příjemcem elektronů, s piperazinem obecného vzorce III

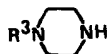


(II)

kde

R^1 a R^2 jsou shodné a znamenají atom halogenu nebo alifatické acyloxyskupiny o 2 až 6 atomech uhlíku a

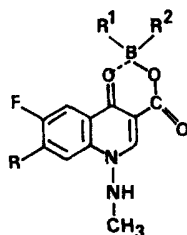
přerušovaná čára znamená komplexní vazbu mezi kyslíkem jako dárce elektronů a borem jako příjemcem elektronů, s piperazinem obecného vzorce III



(III)

kde

R^3 znamená atom vodíku methyl, získané sloučeniny obecného vzorce IV



(IV)

kde

R , R^1 , R^2 a přerušovaná čára mají svrchu uvedený význam, se hydrolyzují bez nebo po izolaci a popřípadě se převedou sloučeniny obecného vzorce I takto získané na jejich soli nebo se uvolní ze solí.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím že se provádí reakce sloučenin obecného vzorce II a III, kde R^1 , R^2 a R^3 jsou, jak je uvedeno v bodu 1, v přítomnosti organického rozpouštědla s výhodou amidu kyseliny, sulfoxidu, ketonu, alkoholu, etheru nebo esteru.

3. Způsob podle bodu 2, vyznačený tím, že se použije sulfoxid jako organické rozpouštědlo.

4. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se uvedou do reakce sloučeniny vzorce II a III v přítomnosti kyseliny vázajícího činidla.

5. Způsob podle bodu 4, vyznačený tím, že se použije aminu nebo přebytku sloučeniny obecného vzorce III jako kyselinu vázícího činidla.

6. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se provede hydrolýza v kyselém prostředí.

7. Způsob podle bodu 6, vyznačený tím, že se použije organická nebo anorganická kyselina, s výhodou chlorovodíková, sírová nebo octová.

8. Způsob podle bodu 1, vyznačený tím, že se provádí hydrolýza v alkalickém prostředí.

9. Způsob podle bodu 8, vyznačený tím, že se použije hydroxid alkalického kovu, hydroxid alkalických zemin nebo organická base, s výhodou vodný roztok triethylaminu.