



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszone: 15.VII.1964 (P 105 213)

Pierwszeństwo: _____

Opublikowano: 5.X.1966

Kl. 12 p. 9

MKP C 07 d

49/34

BIBLIOTEKA

UKD

Urzędu Patentowego
Rzeczypospolitej Polskiej

Właściciel patentu: J.R. Geigy A.G., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych imidazolu

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych pochodnych imidazolu i ich soli w wartościowych właściwościach farmakologicznych.

Stwierdzono nieoczekiwanie, że związki o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza wodór, niższą grupą alkilową lub dwualkiloaminoalkilową, R_2 oznacza wodór lub niższą grupę alkilową przy czym niższe grupy alkilowe R_1 i R_2 są ze sobą związane wprost albo poprzez atom tlenu, R_3 oznacza niższą grupę alkilową lub alkoksyłową, atom chlorowca lub grupę nitrową lub trójfluorometylową, R_4 oznacza wodór, niższe grupy alkilowe lub atom chlorowca, a X oznacza tlen lub siarkę, posiadają farmakologiczne właściwości, zwłaszcza przeciwzapalne, usmierzające i przeciwgorączkowe, zarówno przy stosowaniu pozajelitowym w postaci wodnych roztworów ich soli z nieorganicznymi lub organicznymi kwasami jak i przy stosowaniu doustnym jako wolne zasady lub jako sole.

Działanie przeciwzapalne związków o wzorze ogólnym 1 stwierdzono na zwierzętach doświadczalnych np. przy wywołanych iniekcjami formaldehydu lub serotoniny obrzękach łap szczurów, jak i spowodowanym zastrzykami formaldehydu zapaleniu otrzewnej u szczurów.

W związkach o wzorze ogólnym 1 R_1 oprócz wodoru może np. oznaczać niższą resztę alkilową taką jak metylowa, etylowa, n-propylowa, izopropylowa, n-butyłowa, izobutyłowa lub II-rzęd. butylowa lub niższą resztę dwualkiloaminoalkilową

2

taką jak β -dwumetyloaminoetylową, β -dwuetyloaminoetylową, β -dwumetyloaminopropylową, β -dwuetyloaminopropylową, γ -dwumetyloaminopropylową, γ -dwuetyloaminopropylową lub γ -dwumetyloamino- β -metylopropylową. R_2 oznacza wodór lub jedną z wyżej wymienionych reszt alkilowych.

Dalej R_1 i R_2 mogą razem z przylegającym atomem azotu tworzyć ugrupowanie heterocykliczne np. resztę 1-pirolidynową, piperidynową, heksametylenoiminową lub morfolinową. R_3 oznacza np. resztę metylową, etylową, izopropylową, III-rzęd. butylową, metoksyłową, etoksyłową, n-propoksyłową, izopropoksyłową lub n-butoksyłową, atom fluoru, chloru lub bromu lub grupę nitrową lub trójfluorometylową, a R_4 oznacza wodór, atom chlorowca ewentualnie jedną z wymienionych przy R_3 reszt alkilowych.

Związki o wzorze ogólnym 1 wytwarza się przez reakcję estru, (zawierającego zdolną do reakcji I-rzęd. grupę hydroksylową znajdującą się przy C_6 reszty heksozy) związku o wzorze ogólnym 2, w którym X, R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie ze związkiem o wzorze ogólnym 4, w którym R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie w obecności środka wiążącego kwas. Jako taki środek można stosować korzystnie nadmiar jednego z reagentów, a mianowicie związku o wzorze ogólnym 4, który może jednocześnie stanowić wyłączone środowisko reakcyjne. Reakcje ze szczególnie łatwotopnymi lub wysokoprężnymi produktami wyjściowymi o wzo-

wzorce 3. Temperatura topnienia 136—138°, (α)_D²³: +54,2° (c=1,006 w DMF).

W analogiczny sposób otrzymuje się stosując inne, opisane w brytyjskim opisie patentowym nr 924985 i we francuskim opisie patentowym nr 1317595 związki o wzorze ogólnym 2 poprzez odpowiednie estry tosyłowe, np. następujące związki o wzorze ogólnym 1:2-tiono-3-(4'-metoksyfenylo)-4,5-(6"-deoksy-6"-dwuetyloamino-D-glukopirano)-imidazolidynę o temperaturze topnienia 147—149° (z izopropanolu), (α)_D²³: +58,0° (c=1.09 w DMF), przez ester tosyłowy, o temperaturze topnienia 153—154° (z metanolu), (α)_D²⁵: +35,9° (c=1.00 w DMF; 2-tiono-3-)-3',4'-dwumetylofenylo(-4,5-)-6"-deoksy-6"-dwumetyloamino-D-glukopirano)-imidazolidynę, o temperaturze topnienia 210—211° (z etanolu), (α)_D²³: +62,2° (c = 1.00 w DMF) i 2-tiono-3-(3',4'-dwumetylofenylo)-4,5-(6"-deoksy-6"-dwuetyloamino-D-glukopirano)-imidazolidynę, o temperaturze topnienia 143—145° (z izopropanolu) (α)_D²³: +59,5° (c = 1.01 w DMF), z dalszą modyfikacją kryształów (z acetonitrylu) o temperaturze topnienia 184—186°, przez ester tosyłu o temperaturze topnienia 155—157° (z etanolu 50%-wego), (α)_D²³: +39,2° (c = 1.01 w DMF);

2-tiono-3-(3'-chloro-4'-metylofenolo)-4,5-(6"-deoksy-6"-dwumetyloamino-D-glukopirano)-imidazolidynę, o temperaturze topnienia 205—207° (z etanolu 30%-wego) (α)_D²³: +55,5° (c = 1,04 w DMF) i 2-tiono-3-(3'-chloro-4'-metylofenylo)-4,5-(6"-deoksy-6"-dwuetyloamino-D-glukopirano)-imidazolidynę, o temperaturze topnienia 137—138° (z etanolu 50%-wego) (α)_D²⁵: +55,1° (c = 0,98 w DMF) przez ester tosyłowy o temperaturze topnienia 168—170°, (α)_D²⁶: +35,8° (c = 1.20 w DMF); 2-tiono-3-(2'-chlorofenylo)-4,5-(6"-deoksy-6"-dwuetyloamino-D-glukopirano)-imidazolidynę;

2-tiono-3-(4'-nitrofenylo)-4,5-(6"-deoksy-6"-dwumetyamino-D-glukopirano)-imidazolidynę;

2-tiono-3-(4'-nitrofenylo)-4,5-(6"-deoksy-6"-dwuetyloamino-D-glukopirano)-imidazolidynę;

2-tiono-3-(3',5'-dwuchlorofenylo)-4,5-(6"-deoksy-6"-dwumetyloamino-D-glukopirano)-imidazolidynę;

2-tiono-3-(3',5'-dwuchlorofenylo)-4,5-(6"-deoksy-6"-dwumetyloamino-D-glukopirano)-imidazolidynę;

2-tiono-3-(3',5'-dwuchlorofenylo)-4,5-(6"-deoksy-6"-dwumetyloamino-D-glukopirano)-imidazolidynę i z wytworzonych analogicznie do podanego sposobu we francuskim opisie patentowym nr 1317595 produktów wyjściowych:

2-tiono-3-(4'-bromofenylo)-4,5-D-glukopirano-imidazolidynę o temperaturze topnienia 242—244° z etanolu/wody (α)_D²²: +74,5° (c = 1,12 w DMF) i 2-tiono-3-(3'-trójfluorometylofenylo)-4,5-D-glukopiranoimidazolidynę o temperaturze topnienia 103—106° (z wody, zawiera 1 mol wody krystalizacyjnej).

(α)_D²²: +44,7° (c = 1.09 w DMF), np.:

2-tiono-3-(4'-bromofenylo)-4,5-(6"-deoksy-6"-dwumetyloamino-D-glukopirano)-imidazolidynę;

2-tiono-3-(3'-trójfluorometylofenylo)-4,5-(6"-deoksy-6"-dwumetyloamino-D-glukopirano)-imidazolidynę i

2-tiono-3-(3'-trójfluorometylofenylo)-4,5-(6"-deoksy-6"-dwuetyloamino-D-glukopirano)-imidazolidynę.

Przykład II. 16 g otrzymanego w przykładzie I pod a) estru tosyłowego ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną z wykluczeniem wilgotności z 200 ml absolutnego etanolu i 20 ml dwumetyloaminy w ciągu 14 godzin. Następnie roztwór reakcyjny odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość ekstrahuje ln kwasem solnym i roztwór w kwasie solnym przemywa dwukrotnie eterem. Wodną fazę alkalinizuje się kwaśnym węglanem sodowym i wytrząsa dwukrotnie z chloroformem. Roztwory chloroformowe łączy się, suszy nad siarczanem sodowym i pod zmniejszonym ciśnieniem odparowuje. Pozostałość przekształtuje się dwukrotnie z 50%-wego etanolu. Otrzymuje się 2-tiono-3-(3',4'-dwuchlorofenylo)-4,5-(6"-deoksy-6"-dwumetyloamino-D-glukopirano)-imidazolidynę o temperaturze topnienia 195—197°, (α)_D²⁵: +59,8° (c = 1.0 w DMF). W analogiczny sposób otrzymuje się stosując odpowiednie aminy:

2-tiono-3-(3',4'-dwuchlorofenylo)-4,5-(6"-deoksy-6"-amino-D-glukopirano)-imidazolidynę o temperaturze topnienia 195—196° (z etanolu), (α)_D²⁵: +71,3° (c = 1.03 w DMF);

2-tiono-3-(3',4'-dwuchlorofenylo)-4,5-(6"-deoksy-6"-marfolino-D-glukopirano)-imidazolidynę o temperaturze topnienia 190—192° (z wody) (α)_D²⁵: +65,1° (c = 1.05 w DMF);

2-tiono-3-(3',4'-dwuchlorofenylo)-4,5-[6"-deoksy-6"-(β -dwumetyloamino-etyloamino)-D-glukopirano]-imidazolidynę o temperaturze topnienia 191—193° (z wody), (α)_D²⁵: +57,0° (c = 1.02 w DMF);

2-tiono-3-(3',4'-dwuchlorofenylo)-4,5-(6"-deoksy-6"-piperidylo-D-glukopirano)-imidazolidynę o temperaturze topnienia 175—177° (z metanolu), (α)_D²⁵: +53,6° (c = 0.95 w DMF) i 2-tiono-3-(3',4'-dwuchlorofenylo)-4,5-(6"-deoksy-6"-dwu-n-propyloamino-D-glukopirano)-imidazolidynę o temperaturze topnienia 150—151° (z alkoholu/wody), (α)_D²⁵: +60,5° (c = 1.06 w DMF).

Również w analogiczny sposób otrzymuje się przez reakcję wytworzonego według przykładu I pod a) estru tosyłowego 2-tiono-3-(4'-chlorofenylo)-4,5-D-glukopirano-imidazolidyny, o temperaturze topnienia 166—168°, (α)_D²⁴: +37,5° (c = 1.02 w DMF) z dwuetyloaminą 2-tiono-3-(4'-chlorofenylo)-4,5-(6"-deoksy-6"-dwuetyloamino-D-glukopirano)-imidazolidynę, o temperaturze topnienia 186—188° (z alkoholu/wody) (α)_D²⁵: +57,2° (c = 1.03 w DMF), i z dwumetyloaminą 2-tiono-3-(4'-chlorofenylo)-4,5-(6"-deoksy-6"-dwumetyloamino-D-glukopirano)-imidazolidynę, o temperaturze topnienia 222—224° (z etanolu), (α)_D²³: +58,6° (c = 0.01 w DMF).

Przykład III — a) 1.75 g 2-keto-3-(3',4'-dwuchlorofenylo)-4,5-D-glukopiranoimidazolidyny w 8 ml absolutnej pirydyny zawiesza się i wkrapla podczas mieszania przy wykluczeniu wilgotności w temperaturze od —10° do —8° 1.05 g chlorku p-toluenosulfonowego w 8 ml pirydyny. Następnie mieszaninę reakcyjną miesza się jeszcze około 5

godzin podczas oziębiania lodem, a następnie 14 godzin w temperaturze pokojowej, po czym wylewa do wody z lodem i odsąca po zestaleniu się wydzielony produkt reakcji, przemywa wodę i przekrystalizowuje z benzenu, do którego dodaje się parę kropel etanolu. Po następnej krystalizacji z etanolu, otrzymany ester tosyłowy topnieje w temperaturze 95—98° (α)_D²⁶: + 109,1° (c = 1.01 w DMF).

b) 0.5 g wyżej otrzymanego estru tosyłowego ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną z 5 ml dwuetyloaminy w ciągu 6 godzin, przy wykluczeniu wilgotności. Następnie oziębia się, wytrąconą sól dwuetyloaminą kwasu p-toluenosulfonowego odsąca się i przemywa dwuetyloaminą. Przesącz odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość przekrystalizowuje z wody. Otrzymana 2-keto-3-(3',4'-dwuchlorofenylo)-4,5-(6''-deoksy-6''-dwuetyloamino)-D-glukopiranoimidazolidyna topnieje w temperaturze 150—151° (α)_D²⁶: + 120,3° (c = 0.99 w DMF).

W analogiczny sposób otrzymuje się z innych związków, opisanych w brytyjskim opisie patentowym nr 824985 i francuskim opisie patentowym nr 1317595, o wzorze ogólnym 2 przez odpowiednie estry tosyłowe, np. następujące związki o wzorze ogólnym 1:

2-keto-3-(3',4'-dwumetylofenylo)-4,5-(6''-deoksy-6''-dwuetyloamino-D-glukopirano)-imidazolidynę, o temperaturze topnienia 130—131° (z etanolu, wody lub 50%-wego etanolu), (α)_D²³: + 100,6° (c = 1.01 w DMF), przez ester tosyłowy, o temperaturze topnienia 104—106° (z etanolu/benzenu) (α)_D²³: + 100,6° (c = 1.07 w DMF);

2-keto-3-(4'-metoksyfenylo)-4,5-(6''-deoksy-6''-dwuetyloamino-D-glukopirano)-imidazolidynę, o temperaturze topnienia 130—132° (z octanu etylu) (α)_D²³: + 95,0° (c = 1.00 w DMF) przez ester tosyłowy o temperaturze topnienia 118—119° (z etanolu 50%-wego), (α)_D: + 79,1° (c = 1.03 w DMF);

2-keto-3-(4'-chlorofenylo)-4,5-(6''-deoksy-6''-dwuetyloamino-D-glukopirano)-imidazolidynę, o temperaturze topnienia 79—81° (z metanolu/wody) (α)_D²³: + 117,1° (c = 1.02 w DMF) przez ester tosyłowy, o temperaturze topnienia 116—117° (z etanolu 50%-wego), (α)_D²³: + 103,4° (c = 0.01 w DMF);

2-keto-3-(3',4'-dwuchlorofenylo)-4,5-(6''-deoksy-6''-dwumetyloamino-D-glukopirano)-imidazolidynę, o temperaturze topnienia 168—170° (z wody), (α)_D²³: + 133,8° (c = 1.04 w DMF), ester tosyłowy patrz wyżej;

2-keto-3-(4'-metylofenolu)-4,5-(6''-deoksy-6''-dwuetyloamino-D-glukopirano)-imidazolidynę o temperaturze topnienia 124—126° (z benzenu), (α)_D²⁴: + 100,1° (c = 1.05 w DMF) przez nie krystalizujący, wprowadzony w reakcję jako surowy produkt ester tosyłowy;

2-keto-3-(3'-chloro-4'-metylofenylo)-4,5-(6''-deoksy-6''-dwuetyloamino-D-glukopirano)-imidazolidynę, o temperaturze topnienia 77—79° (z metanolu/wody) (α)_D²⁴: + 107,7° (c = 1.01 w DMF) przez ester tosyłowy o temperaturze topnienia 132—133°

(z metanolu/wody) (α)_D²⁴: + 97,5° (c = 0.99 w DMF);

2-keto-3-(2'-chlorofenylo)-4,5-(6''-deoksy-6''-dwuetyloamino-D-glukopirano)-imidazolidynę;

2-keto-3-(4'-nitrofenylo)-4,5-(6''-deoksy-6''-dwumetyloamino-D-glukopirano)-imidazolidynę;

2-keto-3-(4'-nitrofenylo)-4,5-(6''-deoksy-6''-dwuetyloamino-D-glukopirano)-imidazolidynę;

2-keto-3-(3',5'-dwuchlorofenylo)-4,5-(6''-deoksy-6''-dwumetyloamino-D-glukopirano)-imidazolidynę i

2-keto-3-(3',5'-dwuchlorofenylo)-4,5-(6''-deoksy-6''-dwuetyloamino-D-glukopirano)-imidazolidynę i z analogicznie do francuskiego opisu patentowego nr 1317595 wytworzony 2-keto-3-(4'-bromofenylo)-4,5-D-glukopizanoimidazolidyny o temperaturze topnienia 227—229° (z wody), (α)_D²²: + 187,9° (c = 1.0 w DMF);

2-keto-3-(4'-bromofenylo)-4,5-(6''-deoksy-6''-dwuetyloamino-D-glukopirano)-imidazolidynę.

Przykład IV — a) 26 g otrzymanego w przykładzie I pod a) estru tosyłowego rozpuszcza się w 100 ml tlenosiarczku dwumetylu, po czym dodaje się 10 g azydku sodowego i mieszaninę reakcyjną miesza 15 minut w temperaturze 95—100°. Zawartość kolby miesza się w około 500 ml wody z lodem, wytrącony azydek odsąca i dobrze przemywa wodą, a następnie przekrystalizowuje z 50%-wego alkoholu etylowego. Otrzymuje się 2-tiono-3-(3',4'-dwuchlorofenylo)-4,5-(6''-deoksy-6''-azydo-D-glukopirano)-imidazolidynę o temperaturze topnienia 182—184° (α)_D²⁴: + 142,9° (c = 1.06 w DMF).

Związek ten można również otrzymywać w zmodyfikowanej postaci krystalicznej o temperaturze topnienia 156—158°.

b) 14,5 g powyższego azydku rozpuszcza się w 350 ml etanolu, dodaje 10 g niklu Raney'a i podczas 3 godzin przepuszcza wodór w temperaturze pokojowej. Na końcu uwodorniania zaczyna wydzielać się pierwszorzędowa amina. Po zakończeniu uwodorniania ogrzewa się mieszaninę do temperatury 40—50°, katalizator odsąca, przesącz zagęszcza do około połowy objętości. Pozostawia się do krystalizacji i otrzymuje opisaną w przykładzie II 2-tiono-3-(3',4'-dwuchlorofenylo)-4,5-(6''-deoksy-6''-amino-D-glukopirano)-imidazolidynę, o temperaturze topnienia 195—196°.

W analogiczny sposób otrzymuje się wychodząc z innych, wymienionych w przykładach I i III estrów tosyłowych, np.

2-tiono-3-(4'-chlorofenylo)-4,5-(6''-deoksy-6''-amino-D-glukopirano)-imidazolidynę;

2-keto-3-(3',4'-dwuchlorofenylo)-4,5-(6''-deoksy-6''-amino-D-glukopirano)-imidazolidynę.

2-keto-3-(3',4'-dwumetylofenylo)-4,5-(6''-deoksy-6''-amino-D-glukopirano)-imidazolidynę i 2-tiono-3-(3',4'-dwumetylofenylo)-4,5-(6''-deoksy-6''-amino-D-glukopirano)-imidazolidynę.

Przykład V — a) 36,5 g 2-tiono-3-(3',4'-dwuchlorofenylo)-4,5-D-glukopiranoimidazolidyny w 100 ml absolutnej pirydyny. Roztwór oziębia się do

temperatury — 10° i w tej temperaturze podczas mieszania wkrapla się mieszaninę 14 g chlorku kwasu metanosulfonowego i 50 ml absolutnej pirydyny. Temperatura podnosi się w ciągu 4 godzin do 0°. Następnie mieszaninę reakcyjną wylewa się do mieszaniny lodu z wodą, ekstrahuje octanem etylu, przemycza organiczny roztwór wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje w próżni.

Pozostały ester kwasu metanosulfonowego można bez dalszego oczyszczania dalej przerabiać.

b) 5 g otrzymanej według a) 2-tiono-3-(3',4'-dwuchlorofenylo) -4,5- (6''-deoksy-6''-metano-sulfonyloksy-D-glukopirano)-imidazolidyny rozpuszcza się w 20 ml etanolu, dodaje 3,0 ml dwumetyloaminy i mieszaninę ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin. Po oziębieniu odparowuje w próżni, pozostałość rozpuszcza w 1n kwasie solnym i kwaśny roztwór przemycza chloroformem i eterem. Następnie alkalizuje roztworem węgla sodowego i wytrącony produkt odsącza i przekrystalizowuje z 50% w -wego etanolu. Otrzymana 2-tiono-3-(3',4'-dwuchlorofenylo) -4,5- (6''-deoksy-6''-dwumetyloamino-D-glukopirano)-imidazolidyna jest identyczna z produktem otrzymanym w przykładzie II.

Przykład VI. 1,16 g kwasu fumarowego (0,01 mola) rozpuszcza się w 50 ml absolutnego izopropanolu, po czym do ogrzewanego do wrzenia pod chłodnicą zwrotną roztworu wkrapla się uprzednio ogrzany roztwór 8,4 g (0,02 mola) 2-tiono-3-(3',4'-dwuchlorofenylo) -4,5- (6''-deoksy-6''-dwumetyloamino-D-glukopirano)-imidazolidyny w 20 ml absolutnego izopropanolu i miesza dalej 1 godzinę w tej samej temperaturze. Przy oziębieniu fumaran wytrąca się, początkowo w postaci mazistej, a następnie stopniowo zestala się, wówczas odsącza się go i przekrystalizowuje z absolutnego izopropanolu. Hygroskopijne kryształki topnieją w temperaturze 124—128° (α)_D²⁶: + 60,5° (c = 1.06 w DMF).

Wytworzony analogicznie lub przy zastosowaniu absolutnego etanolu jako rozpuszczalnika, chlorowodorek tej zasady topnieje w temperaturze 157—159° z rozkładem (z etanolu/eteru), (α)_D²³: — 9,9° (c = 1.05 w DMF).

Również analogicznie otrzymuje się następujące sole, np.
2-tiono-3-(3',4'-dwuchlorofenylo) -4,5- (6''-deoksy-6''-demetyloamino-D-glukopirano)-imidazolidyny: Chlorowodorek: temperatura topnienia 193—195° z rozkładem (z etanolu/eteru, bezpostaciowy żółty proszek silnie hygroskopijny), (α)_D²³: — 4.8 (c = 0.81 w wodzie);

Fumaran: temperatura topnienia 155° z rozkładem, po spieczeniu w temperaturze 149° (z izopropanolu/

wody) białe hygroskopijne kryształy) (α)_D²³: + 63,1° (c = 1.04 w DMF).

Przykład VII. 5 g otrzymanego sposobem według przykładu I pod a) estru tosyłowego ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną z 5 ml wodnego 35%-owego roztworu metyloaminy w 30 ml 95%-owego etanolu w ciągu 3 godzin. Mieszaninę reakcyjną odparowuje się w próżni do suchości, pozostałość rozpuszcza w gorącej wodzie i nierozpuszczalny olej po dodaniu węgla kostnego odsącza. Jeszcze ciepły przesącz alkalizuje się roztworem węgla sodowego. Po całkowitym oziębieniu wytrącony produkt odsącza się i przekrystalizowuje z wody. Otrzymana 2-tiono-3-(3',4'-dwuchlorofenylo) -4,5- (6''-deoksy-6''-metyloamino-D-glukopirano)-imidazolidyna topnieje w temperaturze 179—181° z rozkładem (α)_D²³: + 58.0° (c = 1.06 w DMF).

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych imidazolu o wzorze ogólnym 1 w którym R₁ oznacza wodór, niższą grupę alkilową lub dwualkiloaminoalkilową, R₂ oznacza wodór lub niższą grupę alkilową, przy czym niższe grupy alkilowe R₁ i R₂ mogą być połączone ze sobą bezpośrednio lub przez atom tlenu, R₃ oznacza niższą grupę alkilową lub alkoksyłową, atom chlorowca lub grupę nitrową albo trójfluorometylową, R₄ oznacza wodór, niższą grupę alkilową lub atom chlorowca, a X oznacza tlen lub siarkę, **znamienny tym**, że zawierający zdolną do reakcji pierwszorzędową grupę hydroksylową ester związku o wzorze ogólnym 2, w którym X, R₃ i R₄ mają wyżej podane znaczenie, wprowadza się w reakcję ze związkiem o wzorze ogólnym 3, w którym R₁ i R₂ mają wyżej podane znaczenie, w obecności środka wiążącego kwas i otrzymany związek albo w wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w sól z nieorganicznym lub organicznym kwasem.
2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, w przypadku wytwarzania związków o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ i R₂ oznaczają atomy wodoru, a R₃, R₄ i X mają znaczenie podane w zastrz. 1, **znamienna tym**, że zawierający zdolną do reakcji I-rzędową grupę hydroksylową ester związku o wzorze ogólnym 2, w którym wszystkie symbole mają wyżej podane znaczenie wprowadza się w reakcję ze solą kwasu azotowodorowego i otrzymany związek azydowy redukuje do pierwszorzędowej aminy, za pomocą zwykle stosowanego środka redukującego.

ERRATA

Łam	Wiersz	Jest	Powinno być
4	12 od dołu	α (D° + 40°)c = 1.09 w DMF); DMF = dwumetylo-	$(\alpha)_{D}^{26} + 40^{\circ}$ (c = 1.09 w DMF); DMF = dwumetylo-
5	18 od góry	-dwumetyloamino-	-dwumetyloamino-
5	17 od dołu	-dwumetyloamino-	-dwumetyloamino-
6	9 od góry	ekstrahuje	ekstrahuje
7	23 od dołu	(α) D	(α) _D ²³
7	9 od dołu	(α) _D ²⁴	(α) _D ²⁴

