



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 82 07 21 (P. 237600)

Pierwszeństwo: 81 07 25 dla zastrz. 5, 6, 7, 8
Republika Federalna
Niemiec

Zgłoszenie ogłoszono: 83 03 28

Opis patentowy opublikowano: 1986 11 28

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Pracowni Patentowej

Int. Cl.⁴ C07D 215/22
C07D 209/34

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Dr Karl Thomae GmbH, Biberach/Riss (Republika Federalna Niemiec)

Sposób wytwarzania nowych sulfimin

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych sulfimin o wzorze ogólnym 1, i ich soli z mocnymi kwasami, w szczególności ich fizjologicznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami. Nowe związki o wzorze ogólnym 1 wykazują wartościowe właściwości farmakologiczne, w szczególności działanie przeciw zakrzepicy.

(We wzorze ogólnym 1 n oznacza liczbę 0 lub 1, A oznacza ewentualnie podstawioną jedną lub dwoma grupami o 1—3 atomach węgla grupę metylenową, winylenową lub etylenową, B oznacza prostą lub rozgałęzioną grupę alkilenową o 2—6 atomach węgla, R₁ oznacza ewentualnie podstawioną grupą fenyłową grupę alkilową o 1—3 atomach węgla lub grupę fenyłową, przy czym pierścień fenyłowy może być podstawiony grupą alkilową o 1—4 atomach węgla, atomem chlorowca, grupą alkoksylową o 1—3 atomach węgla, grupą cykloheksylową, fenyłową lub chlorowcofenylową, grupę alkilową o 4—7 atomach węgla, grupę cykloalkilową o 3—7 atomach węgla, dwu- lub trójpodstawioną grupami alkilowymi o 1—4 atomach węgla, grupami alkoksylowymi o 1—3 atomach węgla i/lub atomami chlorowca, grupę fenyłową lub dwupodstawioną grupę hydroksylową lub aminofenyłową, przy czym podstawniki pierścienia fenyłowego mogą być jednakowe lub różne, ewentualnie podstawioną grupą alkoksylową o 1—3 atomach węgla grupę naftyłową lub grupę pirydylową i R₂ oznacza atom wodoru lub resztę

2

acyłową organicznego kwasu karboksylowego, organicznego lub nieorganicznego kwasu sulfonowego lub pochodnej kwasu węglowego.

Wymienione przy definicji reszty R₂ określenie „reszta acylowa” oznacza w szczególności resztę acylową alifatycznego nasyconego lub nienasyconego kwasu alkanowego, który ewentualnie może być podstawiony, ewentualnie podstawionego kwasu karboksylowego aromatycznego, przy czym grupa —CH=, jedna lub dwie grupy —CH mogą być zastąpione atomem tlenu, siarki lub azotu, estru kwasu węglowego, ewentualnie podstawionego kwasu karbaminowego, alifatycznego lub aromatycznego kwasu sulfonowego lub grupę hydroksysulfonyłową.

Wymienione przy definicji reszty R₁ atomy chlorowca stanowią w szczególności atom fluoru, chloru lub bromu.

Dla wymienionych przy definicji reszt A, B, R₁ i R₂ znaczeń bierze się pod uwagę, na przykład następujące znaczenia:

A oznacza grupę metylenową, metylometylenową, dimetylometylenową, dietylometylenową, dipropylometylenową, winylenową, metylowinylenową lub etylenową.

B oznacza grupę etylenową, n-propylenową, n-butylenową, n-pentylenową, n-heksylenową, 1-metylo-etylenową, 2-metylo-etylenową, 1-metylo-n-propylenową, 2-metylo-n-propylenową, 3-metylo-n-propylenową, 1-metylo-n-butylenową, 2-metylo-

-n-butylenową, 3-metylo-n-butylenową, 4-metylo-n-butylenową, 1-metylo-n-pentilenową, 2-metylo-n-pentilenową, 3-metylo-n-pentilenową, 4-metylo-n-pentilenową, 5-metylo-n-pentilenową, 1,1-dimetylo-etylenową, 1,2-dimetylo-etylenową, 2,2-dimetylo-etylenową, 1,1-dimetylo-n-propylenową, 2,2-dimetylo-n-propylenową, 3,3-dimetylo-n-propylenową, 1,2-dimetylo-n-propylenową, 1,3-dimetylo-n-propylenową, 1,1-dimetylo-n-butylenową, 2,2-dimetylo-n-butylenową, 3,3-dimetylo-n-butylenową, 4,4-dimetylo-n-butylenową, 1,2-dimetylo-n-butylenową, 1,3-dimetylo-n-butylenową, 1,4-dimetylo-n-butylenową, 2,3-dimetylo-n-butylenową, 1-etylo-etylenową, 2-etylo-etylenową, 1-etylo-n-propylenową, 2-etylo-n-propylenową, 3-etylo-n-propylenową, 1-etylo-n-butylenową, 2-etylo-n-butylenową, 3-etylo-n-butylenową, 4-etylo-n-butylenową, 1-metylo-2-etylo-etylenową, 1-metylo-2-etylo-n-propylenową, 1-metylo-3-etylo-n-propylenową, 1-metylo-2-propylo-etylenową, 1-propylo-etylenową, 1-butylo-etylenową lub 1-propylo-n-propylenową,

R_1 oznacza grupę metylową, etylową, propylową, izopropylową, butylową, izobutylową, tert. butylową, pentylową, neopentylową, tert. pentylową, heksylową, heptylową, benzylową, 1-feniloetylową, 2-feniloetylową, 1-fenilopropylową, 3-fenilopropylową, fluorobenzylową, chlorobenzylową, bromobenzylową, metylobenzylową, izopropylbenzylową, metoksybenzylową, etoksybenzylową, cyklopropylową, cyklobutylową, cyklopentylową, cykloheksylową, cykloheptylową, fenylową, fluorofenylową, chlorofenylową, bromofenylową, metylofenylową, dimetylofenylową, izopropylfenylową, tert. butylofenylową, metoksyfenylową, etoksyfenylową, propoksyfenylową, cykloheksylofenylową, bifenyliową, fluorofenyl-fenylową, chlorofenyl-fenylową, difluorofenylową, dichlorofenylową, dibromofenylową, dimetoksyfenylową, metoksychlorofenylową, metoksybromofenylową, metylo-tert.butylofenylową, metylo-chlorofenylową, metylo-bromofenylową, tert. butylo-bromofenylową, dichloroaminofenylową, dibromo-aminofenylową, dimetylo-aminofenylową, dichloro-hydroksyfenylową, dibromo-hydroksyfenylową, dimetylo-hydroksyfenylową, di-tert.butylo-hydroksyfenylową, trimetoksyfenylową, naftylową, metoksynaftylową lub pirydylową i

R_2 oznacza atom wodoru, grupę formylową, acetylową, propionylową, piwaloilową, pentanoilową, heksanoilową, heptanoilową, oktanoilową, nonanoilową, metoksyacetylową, metoksypropionylową, pinanoilową, benzoilową, fluorobenzoilową, chlorobenzoilową, bromobenzoilową, cyjanobenzoilową, metylobenzoilową, etylobenzoilową, izopropylbenzoilową, tert. butylobenzoilową, difluorobenzoilową, dichlorobenzoilową, dimetylobenzoilową, trimetylobenzoilową, naftoilową, pirydynoilową, tenoilową, acetoksybenzoilową, hydroksy-sulfonylową, metylosulfonylową, etylosulfonylową, kamforosulfonylową, fenylsulfonylową, metylofenylosulfonylową, fluorofenylosulfonylową, chlorofenylosulfonylową, bromofenylosulfonylową, pentametylofenylosulfonylową, naftylosulfonylową, metoksykarbonylową, etoksykarbonylową, propoksykarbonylową, izopropoksykarbonylową, benzyloksykarbonylową, aminokarbonylową, metyloaminokarbonyl-

ową, dimetyloaminokarbonylową, feniloaminokarbonylową lub chlorofeniloaminokarbonylową.

Wyróżniającymi się związkami o wzorze ogólnym 1 są te, w których n oznacza liczbę 0 lub 1,

A oznacza grupę dimetylometylenową, winylenową lub etylenową,

B oznacza grupę alkilenową o łańcuchu prostym, o 3–5 atomach węgla, R_1 oznacza grupę alkilową o 1–6 atomach węgla, grupę benzylo-
10 wą, feniloetylową, cykloheksylową, naftylową, metoksynaftylową lub pirydylową, ewentualnie podstawioną grupą alkilową o 1–4 atomach węgla, grupą metoksylo-
15 wą, cykloheksylową, fenylową lub fluorofenylową, atomem fluoru, chloru lub bromu, grupę fenylową, dwupodstawioną grupami al-
15 kilowymi o 1–4 atomach węgla, grupami metoksylo-
20 wymi, atomami chloru i/lub bromu, grupę fenylową, przy czym podstawniki pierścienia fe-
20 nylowego mogą być jednakowe lub różne lub podstawioną dwoma atomami chloru lub bromu,
20 dwoma grupami metoksylo-
25 wymi lub alkilowymi o 1–4 atomach węgla, grupę aminofenylową, hy-
25 droksyfenylową lub metoksyfenylową i R_2 ozna-
25 cza atom wodoru, ewentualnie podstawioną grupą metoksylo-
25 wą, grupę alkanoilową o 1–8 at-
25 mach węgla, ewentualnie podstawioną atomem chlorowca, grupą cyjanową lub grupą alkilową
30 o 1–4 atomach węgla, grupę benzoilową lub fe-
30 nylosulfonylową, grupę alkoksykarbonylową, łącznie o 2–4 atomach węgla, ewentualnie podsta-
30 wioną grupą chlorofenylową, jedną lub dwoma
30 grupami metylo-
35 wymi, grupę aminokarbonylową, grupę naftoilową, pinanoilową, kamforosulfonylową,
35 pentametylofenylosulfonylową, pirydynoilową lub
35 tenoilową, i ich sole z mocnymi kwasami.

Szczególnie wyróżniającymi się związkami o wzorze ogólnym 1, są jednak te, w których n oznacza liczbę 1, A oznacza grupę dimetylome-
40 tylenową, winylenową lub etylenową, B oznacza
40 grupę n-butylenową, R_1 oznacza grupę metylową
40 lub metoksynaftylową, ewentualnie podstawioną
40 grupą metoksylo-
45 wą, atomem fluoru lub chloru, grupę fenylową, podstawioną dwoma atomami chlo-
45 ru lub bromu, grupę fenylową, grupę metylo-bro-
45 mofenylową, 4-amino-3,5-dibromo-fenylową lub di-
45 tert.butylo-hydroksy-fenylową i R_2 oznacza atom
45 wodoru, grupę alkanoilową o 1–3 atomach węgla
45 lub ewentualnie podstawioną grupą alkilową o
45 1–4 atomach węgla, grupę benzoilową lub fe-
45 nylosulfonylową, i ich fizjologicznie dopuszczalne so-
45 le z mocnymi kwasami.

Według wynalazku nowe związki otrzymuje się następującymi sposobami:

Dla wytworzenia związku o wzorze ogólnym 1,
55 w którym n oznacza liczbę 0 lub 1, R_2 oznacza
55 atom wodoru, sulfotienek o wzorze ogólnym 2,
55 w którym A, B i R_1 mają wyżej podane zna-
55 czenie, poddaje się reakcji ze związkiem o wzo-
55 rze ogólnym 3, w którym X oznacza grupę kar-
55 bonylową lub sulfonylową i R_3 oznacza dwupod-
55 stawioną w położeniu orto grupę arylo-
55 wą, jak grupa 2,4,6-trimetylofenylową lub 2,4,6-triizopro-
55 pylofenylową lub również grupę hydroksylową, gdy
55 X oznacza grupę sulfonylową.

Reakcję prowadzi się skutecznie w rozpuszczal-

niku lub w mieszaninie rozpuszczalników, jak chlorek metylenu, chloroform, demetyloformamid, tetrahydrofuran lub dioksan, w temperaturze między 0 i 50°C, zwłaszcza jednak w temperaturze między 5 i 40°C. Szczególnie korzystnie jednak prowadzi się reakcję w ten sposób, że stosuje związek o wzorze ogólnym 3 bez jego uprzedniego wyodrębniania lub wytwarza się go w mieszaninie reakcyjnej.

Dla wytworzenia związku o wzorze ogólnym 1, w którym R₂ nie stanowi atomu wodoru, związek o wzorze ogólnym 4, w którym n, A, B i R₁ mają wyżej podane znaczenie, acyluje się.

Reakcję prowadzi się skutecznie w rozpuszczalniku lub mieszaninie rozpuszczalników, jak woda, chlorek metylenu, chloroform, eter, tetrahydrofuran, dioksan, lub dimetyloformamid z odpowiednim środkiem acylującym, np. z kwasem w obecności środka aktywującego kwas lub odciągającego wodę, jak chlorek tionylu, z jego bezwodnikiem, jak bezwodnik kwasu octowego, z jego estrem, jak ester etylowy kwasu p-toluenosulfonowego lub ester dietylowy kwasu węglowego, z jego halogenkiem, jak chlorek acetylu, ester etylowy kwasu chloromrówkowego lub chlorek kwasu p-toluenosulfonowego lub z odpowiednim izocyjanianem, przy czym mogą one służyć również jako rozpuszczalnik, ewentualnie w obecności nieorganicznej lub trzyczęściowej organicznej zasady, jak wodorotlenek sodu, wodorotlenek potasu, trietyloamina lub pirydyna, przy czym te ostatnie mogą również służyć jako rozpuszczalnik, w temperaturze między -25 i 100°C, zwłaszcza jednak w temperaturze między -10 i 80°C.

Otrzymane sposobem według wynalazku związki o wzorze ogólnym 1 można ewentualnie przeprowadzić w ich sole z mocnymi kwasami. Jako kwasy bierze się pod uwagę, na przykład kwas solny, kwas siarkowy lub kwas mezytylenosulfonowy.

Stosowane jako substancje wyjściowe związki o wzorach ogólnych 2 do 4 są częściowo znane z literatury lub otrzymuje się je zwykle używanymi metodami.

Tak, na przykład stosowane jako substancje wyjściowe związki o wzorze ogólnym 2 są opisane w opisie europejskim nr 0.003.771 i w opisie patentowym RFN (DOS) nr P 30 42 632.5 lub można je opisać w opisie europejskim nr 0.003.771 sposobem wytworzyć.

Stosowane jako substancje wyjściowe związki o wzorze ogólnym 3 otrzymuje się korzystnie przez reakcję odpowiedniego estru kwasu 0-karbonylo- lub 0-sulfonyloacetohydroksamowego z kwasem siarkowym i następnie ekstrakcją po dodaniu zasady.

Stosowany jako substancja wyjściowa związek o wzorze ogólnym 4 otrzymuje się, na przykład przez utlenianie odpowiedniego związku merkaptu, który otrzymuje się przez reakcję odpowiedniego tioestru z chloroaminą i następnie hydrolizę, lub przez reakcję odpowiedniego związku merkaptu lub sulfinylowego z 0-mezytylenosulfonylo-hydroksyloaminą.

Jak już podano, nowe związki o wzorze ogólnym

1 wykazują wartościowe właściwości farmakologiczne, w szczególności działanie przeciw zakrzepicy, zwiększające syntezę hamującej agregację płytek prostaglandyny I₂ prostacyklina/.

Ponadto związki o wzorze ogólnym 1 wykazują działanie hamujące tworzenie przez guzy przerzutów, polegające na następujących właściwościach związków wytworzonych sposobem według wynalazku:

1. Są one czynnikami hamującymi fosfodiesterazę płytek, które są znane jako czynniki hamujące przerzuty guzów (H. Gastpar, Thrombosis Research 5, 277-289 (1974) i K. V. Honn, Science 212, 1270-1272 (1972)).

2. Związki powodują silne przedłużenie czasu krwawienia, to znaczy hamują pierwotną hemostazę, pierwsze przyklepanie się trombocytów do skąleczanego naczynia przy tworzeniu się czystych płytek skrzepu już przy bardzo niskich dawkach. To jest przy związkach o wzorze 1 nie wytłumaczalne przez samo ograniczenie funkcji płytek, lecz przez zwiększone uwalnianie prostacykliny komórek endotelialnych naczyń. Potwierdzeniem tego jest niedojście do skutku przedłużenia czasu krwawienia, gdy syntezę prostacykliny komórek endotelialnych przerwie się przez dodanie przedtem czynnika hamującego cyklooksygenazę. Związki przedstawiają zatem dotychczas nieznaną, optymalną połączenie dwóch zasad działania, mianowicie zwiększony poziom cAMP przez pobudzenie tworzenia się (prostacykliny) i równocześnie hamowania rozkładu (hamowanie PDE).

To tak widoczne zwiększenie aktywności prostacykliny lub syntezy prostacykliny ścianki naczyń jest według Honn'a (K. V. Honn, Science, 212, 1270-1272 (1972)) również przyczyną hamowania przerzutów guzów.

Tytułem przykładu poddano badaniom na biologiczne właściwości następujące związki:

- A = 6-[4-metylosulfoksyimino-butoksy]-3,4-dihydroksykarbostyrylo-mezytylenosulfonian,
- B = 6-[4-fenylosulfoksyimino-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl,
- C = 6-[4-fluorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl,
- D = 6-[4-chlorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl,
- E = 6-[4-N-acetylo-3,4-dichlorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl,
- F = 6-[4-N-p-toluenosulfonylo-3,4-dichlorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl,
- G = 6-[4-fluorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-karbostyryl,
- H = 6-[4-chlorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-karbostyryl,
- I = 6-[4-metylo-4-bromofenylosulfoksyimino/-butoksy]-karbostyryl,
- K = 6-[4-tert.butylfenylo-sulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl,
- L = 6-[4-cykloheksylofenylo-sulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl,
- M = 6-[4-tert.butylfenylo-sulfoksyimino/-butoksy]-karbostyryl,

- N = 6-[4-cykloheksylo-sulfoksyimino-butoksy]-
-karbostyryl,
O = [4-/N-buturylo-3,4-dichlorofenylo-sulfoksyimi-
no-/butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl,
P = 5-[4-/N-acetylo-4-chlorofenylo-sulfoksyimino/-
butoksy]-3,3-dimetylo-indolin-2-on,
Q = 6-[4-/N-4-tert.benzoilo-3,4-dimetoksyfenylo-
sulfoksyimino-/butoksy]-3,4-dihydrokarbo-
styryl,
R = 6-[4-/3,4-dimetoksyfenylo-sulfoksyimino-/3,4-
-dihydrokarbostyryl.

1. Hamowanie PDE:

Zasada:

cAMP z fosfodiesterazy (PDE) z różnych źró-
deł, jak również z płytek krwi hydrolizuje się
do AMP. Hydrolizę tę powstrzymuje się w zależ-
ności od stężenia czynników hamujących PDE.

Metoda:

Jako fosfodiesterazę stosuje się 10.000 × g prze-
trwałych płytek ludzkich, które wymrażano z wo-
dą i ponownie doprowadzano do odtajenia.

0,3 ml mieszaniny, zawierającej 0,1 mola/l tris-
hydroksy-aminometanu (pH 7,4), 3 mmole/l chlor-
ku magnezu, 1 mmol/l AMP, 1 mol/l ³H-cAMP/
specyficzna aktywność około 10 MBq/mol, PDE
oraz badaną substancję lub wodę w próbce kon-
trolnej, inkubuje się przez 15 minut w temperatu-
rze 37°C.

Inkubowanie zatrzymuje się przez dodanie 0,5 ml
siarczynu cynku (0,266 mola/l) i 0,5 ml wodorot-
lenku baru (0,226 mola/l), osad odwirowuje się
i oznacza się pozostałą w pozostałości aktywność
nieprzereagowanych ³H-cAMP. Z porównania
wsadu substancji w stosunku do wsadu próbki
kontrolnej oblicza się stężenie dla 50% dzia-
łania hamującego /IC₅₀/ każdorazowo obecnej sub-
stancji:

Tablica 1

Substancja	IC ₅₀ (μmola/l)
A	45
B	2,0
C	1,2
D	0,84
E	0,84
F	0,90
G	0,40
H	0,17
I	0,039
K	0,24
L	0,052
M	0,21
N	0,68
O	0,53
P	1,8
Q	3,1
R	1,6

Działanie hamujące tworzenie przerzutów guzów
można również udowodnić według Gaspar'a i in-
nych (Thrombosis Research 5, 277—289 (1974)) przez
działanie przeszkadzające powstawaniu zatorów
komórek guza. Przy tym badaną substancję apli-
kuje się przed transplantacją komórek guza i oz-
nacza się ilość utrzymujących się przy życiu zwie-
rząt doświadczalnych, na przykład szczurów, w
stosunku do zwierząt kontrolnych.

2. Oznaczenie czasu krwawienia:

Uwaga wstępna:

Ludzki organizm jak i ciepłokrwistych posiada
głęboko pomyślany mechanizm, który chroni przed
utrata krwi w przypadku skaleczeń. Układ ten
składa się z płytek krwi (trombocytów), które
wskutek ich właściwości klejących szybko powin-
ny „zatkać” defekt naczyń powodując pierwotną
hemostazę. Oprócz tego czysto komórkowego me-
chanizmu zatrzymującego krwawienie organizm
posiada układ krzepnięcia krwi. W tym układzie
czynniki osocza (ciała białkowe) zostają doprowa-
dzone do formy czynnej, która z kolei doprowa-
dza ciekły fibrynogen osocza do skrzepu fibry-
ny. Układ pierwotnej hemostazy, która w zasa-
dzie regulowana jest przez trombocyty, ale i
również aktywnością prostacykliny ścianek naczyń
i układ krzepnięcia krwi dopełniają się we wspól-
nym celu chronienia organizmu skutecznie przed
stratami krwi.

W niektórych chorobach może dochodzić rów-
nież przy nienaruszonym układzie naczyniowym
do wystąpienia procesów krzepnięcia jak i skle-
jania się trombocytów. Osłabienie układu krzep-
nięcia krwi przez kumarynę lub heparynę jest
znane i można je łatwo za pomocą znanych te-
stów na krzepnięcie krwi zmierzyć, które pod
działaniem preparatów wskazują na przedłużenie
krwawienia (Plasmarecalcifzeit, Quick-bestimmung,
Thrombinzeit, itd).

Ponieważ w przypadku skaleczenia pierwsze
szybkie zatrzymanie krwawienia zachodzi przez
przyleganie i agregację trombocytów na ścianie
naczynia, można łatwo oznaczyć przy standaryzo-
wanym skaleczeniu funkcję trombocytów lub ak-
tywność prostacykliny ściany naczynia za pomo-
cą pomiaru czasu krwawienia. Normalny czas krwa-
wienia wynosi u ludzi od około 1 do 3 minut,
przyjmując, że trombocyty są wydolne i wystę-
pują w dostatecznej ilości. Przy normalnej licz-
bie trombocytów występujący przedłużony czas
krwawienia wskazuje na zaburzenia funkcji trom-
bocytów i/lub zwiększoną aktywność prostacykliny
ścian naczyń. Występuje to, np. w niektórych wro-
dzonych zaburzeniach funkcji trombocytów. Z dru-
giej strony jeżeli chce się przeszkodzić skłonno-
ści do spontanicznego zlepiania się trombocytów,
prowadzącego do zaciopowania naczyń w ukła-
dzie tętniczym, za pomocą leków, to musi się
zatem za pomocą skutecznej, działającej na trom-
bocyty lub ścianki naczyń terapii przedłużyć czas
krwawienia pod wpływem stosowanej substancji.
Oczekuje się więc od przeciwdziałającej trombo-
cytom substancji przedłużenia czasu krwawienia

i — ponieważ układ krzepnięcia osocza nie jest poruszony — normalnego czasu krzepnięcia krwi. Literatura: W. D. Keidel: *Kurzgefasstes Lehrbuch der Physiologie*, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1967, str. 31: Der Blutstillungsvorgang.

Dla oznaczenia czasu krwawienia aplikowano badane substancje nieuspijonym myszom w dawkach 2,5 mg/kg doustnie. Po 1 godzinie odcięto każdemu zwierzęciu z końca ogona około 0,5 mm i występującą krew ostrożnie zbierano w odstępach 30 sekund na bibułę filtracyjną. Liczba tak otrzymanych kropel krwi stanowi miarę czasu krwawienia (5 zwierząt na 1 badanie). Następujące dane liczbowe oznaczają procentowe przedłużenie czasu krwawienia w stosunku do zwierząt kontrolnych:

Tablica 2

Substancja	Przedłużenie czasu krwawienia w % po 1 godzinie
A	73
B	>161
C	125
D	53
E	>194
F	>212
G	85
H	78
I	>275
K	>180
L	>191
M	>191
N	>184
O	>233
P	>160
Q	>158
R	>218

3. Ostra toksyczność:

Ostrą toksyczność badanych substancji oznaczono orientacyjnie na grupach po 10 myszy, po podaniu doustnie dawki jednostkowej (czas obserwacji: 14 dni):

Tablica 3

Substancja	Orientacyjna ostra toksyczność
A	>250 mg (z 10 zwierząt padło 0)
B	>250 mg (z 10 zwierząt padło 0)
C	>250 mg (z 10 zwierząt padło 0)
D	>250 mg (z 10 zwierząt padło 0)
E	>1000 mg (z 10 zwierząt padło 0)
F	>250 mg (z 10 zwierząt padło 0)
G	>250 mg (z 10 zwierząt padło 0)
H	>250 mg (z 10 zwierząt padło 0)
I	>250 mg (z 10 zwierząt padło 0)

Wytworzone sposobem według wynalazku nowe związki na podstawie ich wyżej wymienionych farmakologicznych właściwości nadają się do profilaktyki schorzeń zakrzepowo-zatorowych, jak zawał naczyń wieńcowych, zawał mózgu, tak zwany napad przejściowego niedokrwienia, amaurosis fugax, do profilaktyki arteriosklerozy i profilaktyki przerzutów.

Odpowiednie do osiągnięcia pożądanego działania dawki wynoszą skutecznie przy 2- do 4-krotnym stosowaniu dziennie 0,1—4 mg/kg ciężaru ciała, zwłaszcza 0,2—3 mg/kg ciężaru ciała. Do tego celu otrzymane sposobem według wynalazku związki o wzorze ogólnym I oraz ich fizjologicznie dopuszczalne sole addycyjne z mocnymi kwasami przerabia się ewentualnie w połączeniu z innymi substancjami czynnymi razem z jednym lub kilkoma obojętnymi zwykłymi nośnikami i/lub rozcieńczalnikami, np. ze skrobią kukurydzianą, cukrem mlekowym, cukrem trzcinowym, mikrokryształiczną celulozą, stearynianem magnezu, poliwiłopirolidonem, kwasem cytrynowym, kwasem winowym, wodą, wodą/etanołem, wodą/gliceryną, wodą/sorbitem, z niejonowymi środkami powierzchniowymi, jak, np. ester kwasu polioksyetyleno-tłuszczowego, woda/poliglikol etylenowy, glikol propylenowy, alkohol cetylostearylowy, karboksymetyloceluloza lub substancje zawierające tłuszcze, jak tłuszcz utwardzony lub ich odpowiednie mieszaniny, na zwykłe galenowe preparaty, jak tabletki, drażetki, krople, ampułki, soki lub czopki.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej wynalazek:

Przykład I. 6-[4-/3,4-dichlorofenylosulfoksyimino-/butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl

24,0 g (0,04 mola) estru etylowego kwasu 0-metytylenosulfonylo-acetohydroksamowego rozpuszcza się w 35 ml dioksanu i wkrapla, energicznie mieszając 17 ml 90% kwasu siarkowego w temperaturze 20—23°C w ciągu 20 minut. Miesza się jeszcze przez 10 minut w tej samej temperaturze i wylewa do 300 ml wody z lodem, po czym ekstrahuje utworzoną 0-metytylenosulfonylo-hydroksyloaminę 100 ml chlorku metylenu, przemywa jeszcze 2 razy wodą z lodem i suszy nad siarczanem magnezu. Do otrzymanego roztworu wprowadza się 12,4 g (0,03 mola) 6-[4-/3,4-dichlorofenylosulfonylo-/butoksy]-3,4-dihydrokarbostyrylu, następnie miesza się przez 18 godzin w temperaturze pokojowej. Mało ruchliwą breję krystaliczną rozcieńcza się 120 ml octanu etylu, po czym odciąga krystaliczny mezytylenosulfonian 6-[4-/3,4-dichlorofenylosulfoksyimino-/butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl. Dla otrzymania wolnej zasady zawieszona się w 60 ml metanolu i miesza z 17 ml 2 n ługu sodowego, przy czym wszystko rozpuszcza się. Po krótkim czasie wytrąca się biały osad 6-[4-/3,4-dichlorofenylosulfoksyimino-/butoksy]-3,4-dihydrokarbostyrylu. Temperatura topnienia: 180—181°C, wydajność: 10,4 g (81,1% wydajności teoretycznej).

Przykład II. 6-[4-/4-tert.butylofenylosulfoksyimino-/butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I

z 6-[4-/4-tert.butylfenylosulfinylo/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyrylu i 0-mezytylenosulfonylohydroksyloaminy. Temperatura topnienia 201—203°C, wydajność: 44% wydajności teoretycznej.

Przykład III. 6-[4-/3,5-di-tert.butyl-4-hydroksy-fenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 6-[4-/3,5-di-tert.butyl-4-hydroksyfenylosulfinylo/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyrylu i 0-mezytylenosulfonylohydroksyloaminy. Temperatura topnienia: 110—112°C, wydajność: 52% wydajności teoretycznej.

Przykład IV. 6-[4-/4-cykloheksylofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 6-[4-/4-cykloheksylofenylosulfinylo/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyrylu i 0-mezytylenosulfonylohydroksyloaminy. Temperatura topnienia: 174—176°C, wydajność: 65% wydajności teoretycznej.

Przykład V. 6-[4-/4-bifenylilosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 6-[4-/4-bifenylilosulfinylo/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyrylu i 0-mezytylenosulfonylohydroksyloaminy. Temperatura topnienia 184—186°C, wydajność: 64% wydajności teoretycznej.

Przykład VI. 6-[4-/naftylo-2/-sulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 6-[4-/naftylo-2-sulfinylo/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyrylu i 0-mezytylenosulfonylohydroksyloaminy. Temperatura topnienia: 151—152°C, wydajność: 71% wydajności teoretycznej.

Przykład VII. 6-[4-/4-fluorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 6-[4-/4-fluorofenylosulfinylo/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyrylu i 0-mezytylenosulfonylohydroksyloaminy. Temperatura topnienia: 170—173°C, wydajność: 78% wydajności teoretycznej.

Przykład VIII. 6-[4-/4-chlorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 6-[4-/4-chlorofenylosulfinylo/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyrylu i 0-mezytylenosulfonylohydroksyloaminy. Temperatura topnienia: 150—151°C, wydajność: 60% wydajności teoretycznej.

Przykład IX. 6-[4-/3-metylo-4-bromo-fenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 6-[4-/3-metylo-4-bromofenylosulfinylo/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyrylu i 0-mezytylenosulfonylohydroksyloaminy. Temperatura topnienia: 150—152°C, wydajność: 60% wydajności teoretycznej.

Przykład X. 6-[4-/3,5-dibromo-4-aminofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 6-[4-/3,4-dibromo-4-aminofenylosulfinylo/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyrylu i 0-mezytylenosulfonylohydroksyloaminy. Temperatura topnienia: 110—113°C, wydajność: 55% wydajności teoretycznej.

Przykład XI. 6-/4-fenylosulfoksyimino-butoksy/-karbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I

z 6-/4-fenylosulfinylo-butoksy/-karbostyrylu i 0-mezytylenosulfonylohydroksyloaminy. Temperatura topnienia 161—162°C, wydajność: 60% wydajności teoretycznej.

5 Przykład XII. 6-[4-/4-tert.butylfenylosulfoksyimino/-butoksy]-karbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 6-[4-/4-tert.butylfenylosulfinylo/-butoksy]-karbostyrylu i 0-mezytylenosulfonylohydroksyloaminy.

10 Temperatura topnienia: 208—210°C, wydajność: 45% wydajności teoretycznej.

Przykład XIII. 6-[4-/3,5-di-tert.butyl-4-hydroksy-fenylosulfoksyimino/-butoksy]-karbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 6-[4-/3,4-di-tert.butyl-4-hydroksy-fenylosulfinylo/-butoksy]-karbostyrylu i 0-mezytylenosulfonylohydroksyloaminy.

15 Temperatura topnienia: 205—207°C, wydajność: 59% wydajności teoretycznej.

Przykład XIV. 6-[4-/4-cykloheksylofenylosulfoksyimino/-butoksy]-karbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 6-[4-/4-cykloheksylofenylosulfinylo/-butoksy]-karbostyrylu i 0-mezytylenosulfonylohydroksyloaminy.

20 Temperatura topnienia: 195—197°C, wydajność: 52% wydajności teoretycznej.

Przykład XV. 6-[4-/4-bifenylilosulfoksyimino/-butoksy]-karbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 6-[4-/4-bifenylilosulfinylo/-butoksy]-karbostyrylu i 0-mezytylenosulfonylohydroksyloaminy.

30 Temperatura topnienia: 236—238°C, wydajność: 76% wydajności teoretycznej.

Przykład XVI. 6-/4-cykloheksylosulfoksyimino-butoksy/-karbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 6-/4-cykloheksylosulfinylo-butoksy/-karbostyrylu i 0-mezytylenosulfonylohydroksyloaminy.

35 Temperatura topnienia: 145—147°C, wydajność: 47% wydajności teoretycznej.

Przykład XVII. 6-[4-/4-fluorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-karbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 6-[4-/4-fluorofenylosulfinylo/-butoksy]-karbostyrylu i 0-mezytylenosulfonylohydroksyloaminy.

40 Temperatura topnienia: 177—179°C, wydajność: 70% wydajności teoretycznej.

Przykład XVIII. 6-[4-/4-chlorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-karbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 6-[4-/4-chlorofenylosulfinylo/-butoksy]-karbostyrylu i 0-mezytylenosulfonylohydroksyloaminy.

50 Temperatura topnienia: 201—203°C, wydajność: 79% wydajności teoretycznej.

Przykład XIX. 6-[4-/4-bromofenylosulfoksyimino/-butoksy]-karbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 6-[4-/4-bromofenylosulfinylo/-butoksy]-karbostyrylu i 0-mezytylenosulfonylohydroksyloaminy.

55 Temperatura topnienia: 211—213°C, wydajność: 63% wydajności teoretycznej.

Przykład XX. 6-[4-/3,4-dichlorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-karbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 6-[4-/3,4-dichlorofenylosulfinylo/-butoksy]-karbostyrylu i 0-mezytylenosulfonylohydroksyloaminy.

60

Temperatura topnienia: 214–216°C, wydajność: 73% wydajności teoretycznej.

Przykład XXI. 6-[4/3-metylo-4-bromofenylosulfoksyimino/-butoksy]-karbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 6-[4/3-metylo-4-bromofenylosulfinylo/-butoksy]-karbostyrylu i 0-metytylenosulfonylohydroksyloaminy. Temperatura topnienia: 193–194°C, wydajność: 54% wydajności teoretycznej.

Przykład XXII. 6-[4/2'-fluoro-4-bifenylilosulfoksyimino/-butoksy]-karbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 6-[4/2'-fluoro-4-bifenylilosulfinylo/-butoksy]-karbostyrylu i 0-metytylenosulfonylohydroksyloaminy. Temperatura topnienia: 191–193°C, wydajność: 74% wydajności teoretycznej.

Przykład XXIII. 6-[4/3,5-dibromo-4-aminofenylosulfoksyimino/-butoksy]-karbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 6-[4/3,5-dibromo-4-aminofenylosulfinylo/-butoksy]-karbostyrylu i 0-metytylenosulfonylohydroksyloaminy. Temperatura topnienia: 130–135°C, wydajność: 51% wydajności teoretycznej.

Przykład XXIV. 3,3-dimetylo-5-[4/4-metylofenylosulfoksyimino/-butoksy]-indolinon-2

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 3,3-dimetylo-5-[4/4-metylofenylosulfinylo/-butoksy]-indolinonu-2 i 0-metytylenosulfonylohydroksyloaminy. Temperatura topnienia: 146–147°C, wydajność: 84% wydajności teoretycznej.

Przykład XXV. 3,3-dimetylo-5-[4/4-tert.butylofenylosulfoksyimino/-butoksy]-indolinon-2

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 3,3-dimetylo-5-[4/4-tert.butylofenylosulfinylo/-butoksy]-indolinonu-2 i 0-metytylenosulfonylohydroksyloaminy. Temperatura topnienia: 185–197°C, wydajność: 85% wydajności teoretycznej.

Przykład XXVI. 3,3-dimetylo-5-[4/2-metylo-4-tert.butylofenylosulfoksyimino/-butoksy]-indolinon-2

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 3,3-dimetylo-5-[4/2-metylo-4-tert.butylofenylosulfinylo/-butoksy]-indolinonu-2 i 0-metytylenosulfonylohydroksyloaminy. Temperatura topnienia: 149–150°C, wydajność: 26% wydajności teoretycznej.

Przykład XXVII. 3,3-dimetylo-5-[4/3,5-di-tert.butylo-4-hydroksyfenylosulfoksyimino/-butoksy]-indolinon-2

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 3,3-dimetylo-5-[4/3,5-di-tert.butylo-4-hydroksyfenylosulfoksyimino/-butoksy]-indolinonu-2 i 0-metytylenosulfonylohydroksyloaminy. Szklista substancja. Wartość R_f : 0,25 /płytką z żelu krzemionkowego, eluent: octan etylu/chlorek metylenu 1:1/. Wydajność: 42% wydajności teoretycznej.

Przykład XXVIII. 3,3-dimetylo-5-4-cykloheksylofenylosulfoksyimino/-butoksy/-indolinon-2

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 3,3-dimetylo-5-4-cykloheksylofenylosulfinylo/-butoksy/-indolinonu-2 i 0-metytylenosulfonylohydroksyloaminy. Temperatura topnienia: 162–163°C, wydajność: 39% wydajności teoretycznej.

Przykład XXIX. 3,3-dimetylo-5-[4/2-naftylosulfoksyimino/-butoksy]-indolinon-2

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 3,3-dimetylo-5-[4/2-naftylosulfinylo/-butoksy]-indolinonu-2 i 0-metytylenosulfonylohydroksyloaminy. Temperatura topnienia: 120–121°C, wydajność: 64% wydajności teoretycznej.

Przykład XXX. 3,3-dimetylo-5-4-cykloheksylosulfoksyimino/-butoksy/-indolinon-2

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 3,3-dimetylo-5-4-cykloheksylosulfinylo/-butoksy/-indolinonu-2 i 0-metytylenosulfonylohydroksyloaminy. Temperatura topnienia: 103–109°C, wydajność: 77% wydajności teoretycznej.

Przykład XXXI. 3,3-dimetylo-5-4-benzylosulfoksyimino/-butoksy/-indolinon-2

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 3,3-dimetylo-5-4-benzylosulfinylo/-butoksy/-indolinonu-2 i 0-metytylenosulfonylohydroksyloaminy. Temperatura topnienia: 98–99°C, wydajność: 87% wydajności teoretycznej.

Przykład XXXII. 3,3-dimetylo-5-[4/4-fluorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-indolinon-2

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 3,3-dimetylo-5-[4/4-fluorofenylosulfinylo/-butoksy]-indolinonu-2 i 0-metytylenosulfonylohydroksyloaminy. Temperatura topnienia: 101–102°C, wydajność: 90% wydajności teoretycznej.

Przykład XXXIII. 3,3-dimetylo-5-[4/4-chlorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-indolinon-2

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 3,3-dimetylo-5-[4/4-chlorofenylosulfinylo/-butoksy]-indolinonu-2 i 0-metytylenosulfonylohydroksyloaminy. Temperatura topnienia: 136–137°C, wydajność: 76% wydajności teoretycznej.

Przykład XXXIV. 3,3-dimetylo-5-[4/4-bromofenylosulfoksyimino/-butoksy]-indolinon-2

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 3,3-dimetylo-5-[4/4-bromofenylosulfinylo/-butoksy]-indolinonu-2 i 0-metytylenosulfonylohydroksyloaminy. Temperatura topnienia: 160–161°C, wydajność: 89% wydajności teoretycznej.

Przykład XXXV. 3,3-dimetylo-5-[4/3,4-dichlorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-indolinon-2

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 3,3-dimetylo-5-[4/3,4-dichlorofenylosulfinylo/-butoksy]-indolinonu-2 i 0-metytylenosulfonylohydroksyloaminy. Temperatura topnienia: 147–148°C, wydajność: 68% wydajności teoretycznej.

Przykład XXXVI. 3,3-dimetylo-5-[4/2,5-dichlorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-indolinon-2

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 3,3-dimetylo-5-[4/2,5-dichlorofenylosulfinylo/-butoksy]-indolinonu-2 i 0-metytylenosulfonylohydroksyloaminy. Wartość R_f : 0,3 /płytką z żelu krzemionkowego, eluent: octan etylu/chlorek metylenu 1:1/, wydajność: 18% wydajności teoretycznej.

Przykład XXXVII. 3,3-dimetylo-5-[4/3-metylo-4-bromo-fenylosulfoksyimino/-butoksy]-indolinon-2

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 3,3-dimetylo-5-[4/3-metylo-4-bromo-fenylosulfinylo/-butoksy]-indolinonu-2 i 0-metytylenosulfonylohydroksyloaminy. Temperatura topnienia: 131–132°C, wydajność: 84% wydajności teoretycznej.

Przykład XXXVIII. 3,3-dimetylo-5-[4/2'-fluoro-4-bifenylilosulfoksyimino/-butoksy]-indolinon-2

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 3,3-dimetylo-5-[4-/2'-fluoro-4-bifenylisulfinylo/-butoksy]-indolinonu-2 i 0-mezytylenosulfonylohydroksyloaminy. Temperatura topnienia: 177—178°C, wydajność: 90% wydajności teoretycznej.

Przykład XXXIX. 3,3-dimetylo-5-[4-/3,5-dibromo-4-aminofenylosulfoksyimino/-butoksy]-indolinon-2

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 3,3-dimetylo-5-[4-/3,5-dibromo-4-aminofenylosulfinylo/-butoksy]-indolinonu-2 i 0-mezytylenosulfonylohydroksyloaminy. Temperatura topnienia: 202—204°C, wydajność: 76% wydajności teoretycznej.

Przykład XL. 3,3-dimetylo-5-[4-/4-metoksyfenylosulfoksyimino/-butoksy]-indolinon-2

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 3,3-dimetylo-5-[4-/4-metoksyfenylosulfinylo/-butoksy]-indolinonu-2 i 0-mezytylenosulfonylohydroksyloaminy. Temperatura topnienia: 140—141°C, wydajność: 71% wydajności teoretycznej.

Przykład XLI. 3,3-dimetylo-5-[4-/2-metoksyfenylosulfoksyimino/-butoksy]-indolinon-2

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 3,3-dimetylo-5-[4-/2-metoksyfenylosulfinylo/-butoksy]-indolinonu-2 i 0-mezytylenosulfonylohydroksyloaminy. Bezbarwna żywiczna substancja. Wartość R_f : 0,35 /żel krzemionkowy, eluent: chlorek etylenu/etanol = 9:1/. Wydajność 52% wydajności teoretycznej.

Przykład XLII. 3,3-dimetylo-5-[4-/3,4-dimetoksyfenylosulfoksyimino/-butoksy]-indolinon-2

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 3,3-dimetylo-5-[4-/3,4-dimetoksyfenylosulfinylo/-butoksy]-indolinonu-2 i 0-mezytylenosulfonylohydroksyloaminy. Temperatura topnienia 108—109°C, wydajność: 79% wydajności teoretycznej.

Przykład XLIII. 3,3-dimetylo-5-[4-/6-metoksy-naft-2-ylo-sulfoksyimino/-butoksy]-indolinon-2

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 3,3-dimetylo-5-[4-/6-metoksy-naft-2-ylo-sulfinylo/-butoksy]-indolinonu-2 i 0-mezytylenosulfonylohydroksyloaminy. Temperatura topnienia 174—175°C, wydajność: 88% wydajności teoretycznej.

Przykład XLIV. Mezytylenosulfonian 6-/4-metylosulfoksyiminobutoksy/-3,4-dihydrokarbostyrylu

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 6-/4-metylosulfinylo-butoksy/-3,4-dihydrokarbostyrylu i 0-mezytylenosulfonylohydroksyloaminy. Temperatura topnienia: 130—133°C, wydajność: 87% wydajności teoretycznej.

Przykład XLV. 3,3-dimetylo-5-/4-fenylosulfoksyimino-butoksy/-indolinon-2

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 3,3-dimetylo-5-/4-fenylosulfinylo-butoksy/-indolinonu-2 i 0-mezytylenosulfonylohydroksyloaminy. Temperatura topnienia: 111—112°C, wydajność: 86% wydajności teoretycznej.

Przykład XLVI. 6-[4-/N-acetylo-3,4-dichlorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl

W mieszaninie 70 ml lodowatego kwasu octowego i 70 ml bezwodnika octowego zawieszają się 1,40 g 6-[4-/3,4-dichlorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyrylu i miesza przez 2,5 godzin. Po-

wstały roztwór zadaje się mieszając dalej dobrze 300 ml lodowatej wody. Po 10 minutach zaczyna się wydzielać białe kryształy. Po 1 godzinie odciąga się je, przemywa wodą i przekrystalizowuje z 140 ml etanolu dodając nieco węgla aktywnego. Otrzymuje się białą krystaliczną substancję, którą suszy się w obiegowej suszarce w temperaturze 80°C. Temperatura topnienia: 150—152°C, wydajność: 12,9% (84% wydajności teoretycznej).

Przykład XLVII. 6-[4-/N-karbamilo-3,4-dichlorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl

W 70 ml lodowatego kwasu octowego rozpuszcza się 1,49 g (0,0035 mola) 6-[4-/3,4-dichlorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyrylu i zadaje 2,8 g (0,035 mola) cyjanianu potasu i miesza przez 3 godziny w temperaturze pokojowej. Następnie zadaje się mieszając 40 ml wody, przy czym najpierw wytrącony olej wykrystalizowuje. Odciąga się, przekrystalizowuje z 65 ml etanolu i suszy białą krystaliczną substancję w obiegowej suszarce w temperaturze 50°C. Temperatura topnienia 148—150°C, wydajność: 1,2 g (73% wydajności teoretycznej).

Przykład XLVIII. 6-[4-/N-butyrylo-3,4-dichlorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl.

3,0 g (0,007 mola) 6-[4-/3,4-dichlorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyrylu zawieszają się w 15 ml pirydyny i zadaje 0,9 g (1,2 × 0,007 mola) chlorku kwasu n-masłowego. Przy ogrzewaniu do temperatury 40°C powstaje jasno żółty roztwór. Po pozostawieniu przez dalszych 90 minut odparowuje się w próżni wytworzonej za pomocą pompy strumieniowej do sucha, pozostałość rozpuszcza się w chlorku metylenu i wytrząsa 2 razy z 0,5 n kwasem solnym i raz z wodą. Po wysuszeniu nad siarczanem magnezu oddestylowuje się rozpuszczalnik w wyparce obrotowej i przekrystalizowuje pozostałość z 15 ml etanolu. Otrzymuje się bezbarwne kryształy. Temperatura topnienia: 133—135°C, wydajność: 2,4 g (69% wydajności teoretycznej).

Przykład XLIX. 6-[4-/N-piwalolilo-3,4-dichlorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XLVIII z 6-[4-/3,4-dichlorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyrylu i chlorku kwasu piwalinowego. Temperatura topnienia: 158—160°C, wydajność 81% wydajności teoretycznej.

Przykład L. 6-[4-/N-2-metoksyacetylo-3,4-dichlorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XLVIII z 6-[4-/3,4-dichlorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyrylu i chlorku 2-metoksyacetylu. Temperatura topnienia 103—105°C, wydajność: 81% wydajności teoretycznej.

Przykład LI. 6-[4-/N-benzoilo-3,4-dichlorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XLVIII z 6-[4-/3,4-dichlorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyrylu i chlorku benzoylu.

Temperatura topnienia: 100–111°C, wydajność 68% wydajności teoretycznej.

Przykład LII. 6-[4-/N-/4-metoksybenzoilo/-3,4-dichlorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XLVIII z 6-[4-/3,4-dichlorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyrylu i chlorku 4-metoksybenzoilu. Temperatura topnienia: 186–188°C, wydajność 70% wydajności teoretycznej.

Przykład LIII. 6-[4-/N-nikotynoilo-3,4-dichlorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XLVIII z 6-[4-/3,4-dichlorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyrylu i chlorowodoru kwasu nikotynowego. Temperatura topnienia 101–103°C, wydajność 94% wydajności teoretycznej.

Przykład LIV. 6-[4-/N-/4-metylofenylosulfonylo/-3,4-dichlorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XLVIII z 6-[4-/3,4-dichlorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-dihydrokarbostyrylu i p-toluenosulfochlorku. Temperatura topnienia 154–156°C, wydajność 84% wydajności teoretycznej.

Przykład LV. 6-[4-/N-/2-acetoksy-fenylacetylo/-3,4-dichlorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl

Wytwarza się z 6-[4-/3,4-dichlorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyrylu i chlorku kwasu 0-acetylo-D,L-migdałowego, analogicznie jak w przykładzie XLVIII. Po oczyszczeniu na kolumnie z żelu krzemionkowego z chlorkiem etylenu otrzymuje się substancję jako niekrystalizującą szklistą żywicę. Wartość R_f : 0,2 (płytką z żelu krzemionkowego, chlorek etylenu), wydajność: 50% wydajności teoretycznej.

Przykład LVI. 5-[4-/N-acetylo-3,4-dichlorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,3-dimetylo-indolinon-2

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XLVI z 5-[4-/3,4-dichlorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,3-dimetylo-indolinonu-2 i bezwodnika octowego. Temperatura topnienia: 145–146°C, wydajność: 64% wydajności teoretycznej.

Przykład LVII. 5-[4-/N-buterylo-3,4-dichlorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,3-dimetylo-indolinon-2

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XLVIII z 5-[4-/3,4-dichlorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,3-dimetylo-indolinonu-2 i chlorku kwasu masłowego. Temperatura topnienia: 120–122°C, wydajność 81% wydajności teoretycznej.

Przykład LVIII. 5-[4-/N-/2-metoksy-acetylo/-3,4-dichlorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-indolinon-2

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XLVIII z 3,3-dimetylo-5-[4-/3,4-dichlorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-indolinonu-2 i chlorku 2-metoksyacetylu. Temperatura topnienia: 126–128°C. Wydajność: 72% wydajności teoretycznej.

Przykład LIX. 5-[4-/N-etoksykarbonylo-3,4-di-

chlorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,3-dimetylo-indolinon-2

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XLVIII z 5-[4-/4-chlorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,3-dimetylo-indolinonu-2 i estru etylowego kwasu chlorowęgłowego. Temperatura topnienia: 102–104°C, wydajność 79% wydajności teoretycznej.

Przykład LX. 5-[4-/N-acetylo-4-chlorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,3-dimetylo-indolinon-2

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XLVI z 5-[4-/4-chlorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,3-dimetylo-indolinonu-2 i bezwodnika octowego. Temperatura topnienia: 138–140°C, wydajność 75% wydajności teoretycznej.

Przykład LXI. 5-[4-/N-buterylo-4-chlorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,3-dimetylo-indolinon-2

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XLVIII z 5-[4-/4-chlorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,3-dimetylo-indolinonu-2 i chlorku kwasu masłowego. Temperatura topnienia: 166–168°C. Wydajność: 38% wydajności teoretycznej.

Przykład LXII. 5-[4-/N-piwaloiilo-4-chlorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,3-dimetylo-indolinon-2

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XLVIII z 5-[4-/4-chlorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,3-dimetylo-indolinonu-2 i chlorku kwasu piwalinowego. Temperatura topnienia: 95–97°C, wydajność 76% wydajności teoretycznej.

Przykład LXIII. 5-[4-/N-kaprylo-4-chlorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,3-dimetylo-indolinon-2

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XLVIII z 5-[4-/4-chlorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,3-dimetylo-indolinonu-2 i chlorku kwasu kaprylowego. Żywica. Wartość R_f : 0,5 (płytką z żelu krzemionkowego, octan etylu/chlorek metylenu = 1 : 1), wydajność: 95% wydajności teoretycznej.

Przykład LXIV. 5-[4-/N-karbamylo-4-chlorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,3-dimetylo-indolinon-2

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XLVII z 5-[4-/4-chlorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,3-dimetylo-indolinonu-2 i cyjanianu potasu. Bezbarwna żywica. Wartość R_f : 0,4 (płytką z żelu krzemionkowego, chlorek etylenu/etanol = 9 : 1), wydajność: 75% wydajności teoretycznej.

Przykład LXV. 5-[4-/N-dimetyloaminokarbonylo-4-chlorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,3-dimetylo-indolinon-2

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XLVIII z 5-[4-/4-chlorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,3-dimetylo-indolinonu-2 i chlorku dimetylokarbamyłu. Temperatura topnienia: 170–172°C, wydajność: 64% wydajności teoretycznej.

Przykład LXVI. 6-[4-/N-acetylo-3,4-dimetoksyfenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XLVI z 6-[4-/3,4-dimetoksyfenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyrylu i bezwodnika octowego. Temperatura topnienia: 89–92°C, wydajność: 60% wydajności teoretycznej.

Przykład LXVII. 6-[4-/N-buterylo-3,4-dimeto-

ksyfenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XLVIII z 6-[4-/3,4-dimetoksyfenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyrylu i chlorku kwasu masłowego. Szklista, bezbarwna żywica. Wartość R_f : 0,35 (płytką z żelu krzemionkowego, chlorek etylenu/etanol = 9 : 1), wydajność: 41% wydajności teoretycznej.

Przykład LXVIII. 6-[4-/N-benzoilo-3,4-dimetoksyfenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XLVIII z 6-[4-/3,4-dimetoksyfenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyrylu i chlorku benzoilu. Temperatura topnienia: 78–80°C, wydajność 50% wydajności teoretycznej.

Przykład LXIX. 6-[4-/N-/4-chlorobenzoilo-3,4-dimetoksyfenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XLVIII z 6-[4-/3,4-dimetoksyfenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,3-dihydrokarbostyrylu i chlorku 4-chloro-benzoilu. Temperatura topnienia 134–137°C, wydajność: 61% wydajności teoretycznej.

Przykład LXX. 6-[4-/N-/4-tert. butylobenzoilo-3,4-dimetoksyfenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XLVIII z 6-[4-/3,4-dimetoksyfenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyrylu i chlorku 4-tert. butylobenzoilu. Temperatura topnienia: 98–101°C, wydajność: 87% wydajności teoretycznej.

Przykład LXXI. 6-[4-/N-nikotynoilo-3,4-dimetoksyfenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XLVIII z 6-[4-/3,4-dimetoksyfenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyrylu i chlorowodoru chlorku kwasu nikotynowego. Temperatura topnienia: 90–93°C, wydajność: 75% wydajności teoretycznej.

Przykład LXXII. 6-[4-/N-pentametylofenylosulfonylo-3,4-dimetoksyfenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XLVIII z 6-[4-/3,4-dimetoksyfenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyrylu i chlorku kwasu pentametylobenzeno-sulfonowego. Temperatura topnienia: 186–188°C, wydajność: 75% wydajności teoretycznej.

Przykład LXXIII. 5-[4-/N-acetylo-3,4-dimetoksyfenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,3-dimetyloindolinon-2

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XLVI z 5-[4-/3,4-dimetoksyfenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,3-dimetyloindolinonu-2 i bezwodnika octowego. Szklista żywica. Wartość R_f : 0,3 (płytką z żelu krzemionkowego, chlorek etylenu/etanol = 9 : 1), wydajność 99% wydajności teoretycznej.

Przykład LXXIV. 5-[4-/N-butyrylo-3,4-dimetoksyfenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,3-dimetyloindolinon-2

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie

XLVIII z 5-[4-/3,4-dimetoksyfenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,3-dimetyloindolinonu-2 i chlorku kwasu masłowego. Żywica. Wartość R_f : 0,35 (płytką z żelu krzemionkowego, octan etylu/chlorek metylenu = 1 : 1), wydajność: 92% wydajności teoretycznej.

Przykład LXXV. 5-[4-/N-piwaloi-3,4-dimetoksyfenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,3-dimetyloindolinon-2

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XLVIII z 5-[4-/3,4-dimetoksyfenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,3-dimetyloindolinonu-2 i chlorku kwasu piwalinowego. Żywica. Wartość R_f : 0,45 (płytką z żelu krzemionkowego, octan etylu/chlorek metylenu = 1 : 1), wydajność: 89% wydajności teoretycznej.

Przykład LXXVI. 5-[4-/N-karbamylo-3,4-dimetoksyfenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,3-dimetyloindolinon-2

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XLVII z 5-[4-/3,4-dimetoksyfenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,3-dimetyloindolinonu-2 i cyjanianu potasu. Żywica, wartość R_f : 0,25 (płytką z żelu krzemionkowego, chlorek etylenu/etanol = 9 : 1), wydajność 75% wydajności teoretycznej.

Przykład LXXVII. 5-[4-/N-dimetyloaminokarbonylo-3,4-dimetoksyfenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,3-dimetyloindolinon-2

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XLVIII z 5-[4-/3,4-dimetoksyfenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,3-dimetyloindolinonu-2 i chlorku dimetylokarbamylu. Żywica. Wartość R_f : 0,3 (płytką z żelu krzemionkowego, chlorek etylenu/etanol = 9 : 1), wydajność: 96% wydajności teoretycznej.

Przykład LXXVIII. 5-[4-/N-/4-chlorobenzoilo-3,4-dimetoksyfenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,3-dimetyloindolinon-2

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XLVIII z 5-[4-/3,4-dimetoksyfenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,3-dimetyloindolinonu-2 i chlorku 4-chlorobenzoilu. Temperatura topnienia: 174–177°C, wydajność: 74% wydajności teoretycznej.

Przykład LXXIX. 5-[4-/N-nikotynoilo-3,4-dimetoksyfenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,3-dimetyloindolinon-2

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XLVIII z 5-[4-/3,4-dimetoksyfenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,3-dimetyloindolinonu-2 i chlorowodoru chlorku kwasu nikotynowego. Żywica. Wartość R_f : 0,25 (płytką z żelu krzemionkowego, chlorek etylenu/etanol = 9 : 1), wydajność: 76% wydajności teoretycznej.

Przykład LXXX. 6-[4-/2-naftoilo-3,4-dimetoksyfenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XLVIII z 6-[4-/3,4-dimetoksyfenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyrylu i chlorku kwasu 2-naftalenokarboksylowego. Żywica, wartość R_f : 0,45 (płytką z żelu krzemionkowego, octan etylu/chlorek metylenu = 1 : 1), wydajność 93% wydajności teoretycznej.

Przykład LXXXI. 6-[4-/N-/1-naftoilo-3,4-dimetoksyfenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XLVIII z 6-[4-/3,4-dimetoksyfenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyrylu i chlorku kwasu 1-naftalenokarboksyłowego. Żywica. Wartość R_f : 0,3 (płytką z żelu krzemionkowego, octan etylu/chlorek metylenu = 1 : 1), wydajność: 83% wydajności teoretycznej.

Przykład LXXXII. 6-[4-/N-2-tienoilo/-3,4-dimetoksyfenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XLVIII z 6-[4-/3,4-dimetoksyfenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyrylu i chlorku kwasu tiofeno-2-karboksyłowego. Żywica, wartość R_f : 0,3 (płytką z żelu krzemionkowego, octan etylu/chlorek metylenu = 1 : 1), wydajność: 83% wydajności teoretycznej.

Przykład LXXXIII. 6-[4-/3,4-dimetoksyfenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 6-[4-/3,4-dimetoksyfenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyrylu i 0-metytylenosulfonylohydroksyloaminy. Temperatura topnienia: 154—156°C, wydajność: 64% wydajności teoretycznej.

Przykład LXXXIV. 6-[4-/N-benzoilo-4-fluorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XLVIII z 6-[4-/4-fluorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyrylu i chlorku benzoilu. Temperatura topnienia: 64—68°C, wydajność: 87% wydajności teoretycznej.

Przykład LXXXV. 6-[4-/N-4-chlorobenzoilo-4-fluorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XLVIII z 6-[4-/4-fluorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyrylu i chlorku 4-chlorobenzoilu. Temperatura topnienia: 134—138°C, wydajność: 70% wydajności teoretycznej.

Przykład LXXXVI. 6-[4-/3,4-dichlorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl

145,5 g kwasu p-toluenosulfonowego rozpuszcza się mieszając w 350 ml dimetyloformamidu i miesza z 70,1 g 6-[4-/3,4-dichlorofenylosulfonylo/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyrylu. Następnie dodaje się 106,7 g estru etylowego kwasu 0-metytylenosulfonylohydroksamowego. Reakcja jest słabo egzotermiczna i przez dorywcze chłodzenie nie dopuszcza się do przekroczenia w mieszaniu reakcyjnej temperatury 20°C. Po 46 godzinach doprowadza się dobrze mieszając 350 ml wody aż do wystąpienia pierwszego słabego zmętnienia. Po dodaniu do zawiesiny zaszczepiających kryształów zaczyna się krystalizacja większej części produktu w ciągu 30 minut, podczas dalszego mieszania. Dla uzupełnienia krystalizacji miesza się jeszcze z 300 ml wody i miesza dalej jeszcze przez 30 minut, po czym odciąga kryształy utworzonej kwasnej soli 0-metytylenosulfonowej i przemywa wodą. Jeszcze wilgotny od wody placek filtracyjny, zawieszają w 500 ml metanolu i miesza z 100 ml 2 n roztworu sodowego. Substancja przechodzi w krótkim czasie do roztworu, po czym zachodzi krystalizacja wolnej sulfoksyminy. Miesza się je-

szcze przez 0,5 godziny w temperaturze pokojowej, odciąga i przemywa lodowatym metanolem, suszy w suszarce obiegowej i w temperaturze 80°C. Temperatura topnienia 160—162°C, wydajność: 61,7 g (84,9% wydajności teoretycznej).

Przykład LXXXVII. 6-[3-/3,4-dichlorofenylosulfoksyimino/-propoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 6-[3-/3,4-dichlorofenylosulfonylo/-propoksy]-3,4-dihydrokarbostyrylu i 0-metytylenosulfonylohydroksyloaminy. Temperatura topnienia 144—146°C, wydajność: 67% wydajności teoretycznej.

Przykład LXXXVIII. 6-[5-/3,4-dichlorofenylosulfoksyimino/-pentoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 6-[5-/3,4-dichlorofenylosulfonylo/-pentoksy]-3,4-dihydrokarbostyrylu i 0-metytylenosulfonylohydroksyloaminy. Temperatura topnienia: 154—155°C, wydajność: 29% wydajności teoretycznej.

Przykład LXXXIX. 6-/3-etylosulfoksyimino/-propoksy/-3,4-dihydrokarbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 6-/3-etylosulfonylo/-propoksy/-3,4-dihydrokarbostyrylu i 0-metytylenosulfonylohydroksyloaminy. Temperatura topnienia: 107—109°C, wydajność: 61% wydajności teoretycznej.

Przykład XC. 6-[4-/N-4-cyjanobenzoilo-3,4-dichlorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XLVIII z 6-[4-/3,4-dichlorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyrylu i chlorku 4-cyjanobenzoilu. Temperatura topnienia: 200—202°C, wydajność: 79% wydajności teoretycznej.

Przykład XCI. 6-[4-/N-2-tienoilo-3,4-dichlorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XLVIII z 6-/4-3,4-dichlorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyrylu i chlorku 2-tiofeno-karboksyłowego. Temperatura topnienia 100—102°C, wydajność 61% wydajności teoretycznej.

Przykład XCII. 6-[4-/N-/-pinanoilo-3,4-dichlorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XLVIII z 6-[4-/3,4-dichlorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyrylu i chlorku kwasu /-/-pinanowego. Temperatura topnienia 69—74°C, wydajność: 94% wydajności teoretycznej.

Przykład XCIII. 6-[4-/N-/-pinanoilo-3,4-dichlorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XLVIII z 6-[4-/3,4-dichlorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyrylu i chlorek kwasu /-/-pinanowego. Temperatura topnienia: 69—74°C, wydajność 91% wydajności teoretycznej.

Przykład XCIV. 6-[N-pentametylofenylosulfonylo-3,4-dichlorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XLVIII z 6-[4-/3,4-dichlorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyrylu i pentametylofeny-

losulfochloroku. Temperatura topnienia 149—151°C, wydajność: 83% wydajności teoretycznej.

Przykład XCV. 6-[4-/N-metylosulfonylo-3,4-dichlorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XLVIII z 6-[4-/3,4-dichlorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyrylu i chlorku metanosulfonylu. Temperatura topnienia 172—174°C, wydajność 37% wydajności teoretycznej.

Przykład XCVI. 6-[4-/N-acetylo-4-cykloheksylofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XLVI z 6-[4-/4-cykloheksylofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyrylu i bezwodnika octowego. Temperatura topnienia 135—136°C, wydajność 92% wydajności teoretycznej.

Przykład XCVII. 6-[4-/N-piwaloiolo-4-cykloheksylofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XLVIII z 6-[4-/4-cykloheksylofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyrylu i chlorku piwaloiolu. Temperatura topnienia: 170—172°C, wydajność 95% wydajności teoretycznej.

Przykład XCVIII. 6-[4-/N-benzoilo-4-cykloheksylofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XLVIII z 6-[4-/4-cykloheksylofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyrylu i chlorku benzoilu. Temperatura topnienia 187—189°C, wydajność 92% wydajności teoretycznej.

Przykład XCIX. 6-[4-/N-acetylo-4-fluorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XLVI z 6-[4-/4-fluorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyrylu (wartość R_f : 0,60) i bezwodnika octowego. Wartość R_f : 0,65 (żel krzemionkowy, eluent: chlorek etylenu/etanol = 85 : 15), wydajność 54% wydajności teoretycznej.

Przykład C. 6-[4-/N-butyroilo-4-fluorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XLVIII z 6-[4-/4-fluorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyrylu (wartość R_f : 0,60) i chlorku kwasu masłowego. Wartość R_f : 0,70 (żel krzemionkowy, eluent: chlorek etylenu/etanol = 85 : 15), wydajność: 78% wydajności teoretycznej.

Przykład CI. 6-[4-/N-2-metoksyacetylo-4-fluorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XLVIII z 6-[4-/4-fluorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyrylu (wartość R_f : 0,60) i chlorku 2-metoksyacetylu. Wartość R_f : 0,66 (żel krzemionkowy, eluent: chlorek etylenu/etanol = 85/15), wydajność 67% wydajności teoretycznej.

Przykład CII. 6-[4-/N-/+-pinanoilo-4-fluorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl

Wytwarza się z 6-[4-/4-fluorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyrylu i chlorku kwa-

su /+-pinanowego analogicznie jak w przykładzie XLVIII. Temperatura topnienia: 116—120°C, wydajność 61% wydajności teoretycznej.

Przykład CIII. 6-[4-/N-/+-pinanoilo-4-fluorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XLVIII z 6-[4-/4-fluorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyrylu i chlorku kwasu /+-pinanowego. Temperatura topnienia: 122—123°C, wydajność 45% wydajności teoretycznej.

Przykład CIV. 6-[4-/N-4-toluenosulfonylo-4-fluorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XLVIII z 6-[4-/4-fluorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyrylu i 4-toluenosulfochloroku. Temperatura topnienia: 67—70°C, wydajność 57% wydajności teoretycznej.

Przykład CV. 6-[4-/N-/+-10-kamforosulfonylo-4-fluorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XLVIII z 6-[4-/4-fluorofenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyrylu i /+-10-kamforosulfochloroku. Temperatura topnienia: 81—100°C, wydajność 61% wydajności teoretycznej.

Przykład CVI. 6-/4-/N-4-chlorobenzoilo-4-metylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XLVIII z 6-[4-metylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyrylu i chlorku 4-chlorobenzoilu. Temperatura topnienia 176—178°C, wydajność: 87% wydajności teoretycznej.

Przykład CVII. 6-/4-/n-heksylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 6-/4-/n-heksylosulfinylo/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyrylu i 0-metazylenosulfonylohydroksyloaminy. Temperatura topnienia 111—113°C, wydajność 59% wydajności teoretycznej.

Przykład CVIII. 6-/N-acetylo-4-/n-heksylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XLVI z 6-/4-/n-heksylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyrylu i bezwodnika octowego. Temperatura topnienia 119—121°C, wydajność: 90% wydajności teoretycznej.

Przykład CIX. 6-/N-benzoilo-4-/n-heksylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XLVIII z 6-/4-/n-heksylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyrylu i chlorku benzoilu. Temperatura topnienia 112—114°C, wydajność 75% wydajności teoretycznej.

Przykład CX. 6-[4-/2-feniloetylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 6-[4-/2-feniloetylosulfinylo/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyrylu i 0-metazylenohydroksyloaminy. Temperatura topnienia: 158—159°C, wydajność 69% wydajności teoretycznej.

Przykład CXI. 5-/4-fenylosulfoksyimino/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie

I z 5-4-fenylosulfinylo/-butoksy/-3,4-dihydrokarbostyrylu i 0-mezytylenosulfonylohydroksyloaminy. Temperatura topnienia: 159—160°C, wydajność 76% wydajności teoretycznej.

Przykład CXII. 5-/N-acetylo-4-fenylosulfoksyimino-butoksy/-3,4-dihydrokarbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XLVI z 5-/4-fenylosulfoksyimino-butoksy/-3,4-dihydrokarbostyrylu i bezwodnika octowego. Temperatura topnienia: 134—137°C, wydajność: 61% wydajności teoretycznej.

Przykład CXIII. 7-/4-fenylosulfoksyimino-butoksy/-3,4-dihydrokarbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie LXXXVI z 7-/4-fenylosulfinylo-butoksy/-3,4-dihydrokarbostyrylu i estru etylowego kwasu 0-mezytylenosulfonylohydroksamowego i kwasu p-toluenosulfonowego. Temperatura topnienia 137—139°C, wydajność 81% wydajności teoretycznej.

Przykład CXIV. 7-/N-acetylo-4-fenylosulfoksyimino-butoksy/-3,4-dihydrokarbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XLVI z 7-/4-fenylosulfoksyimino-butoksy/-3,4-dihydrokarbostyrylu i bezwodnika octowego. Temperatura topnienia 111—113°C, wydajność 78% wydajności teoretycznej.

Przykład CXV. 8-/4-fenylosulfoksyimino-butoksy/-3,4-dihydrokarbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 8-/4-fenylosulfinylo-butoksy/-3,4-dihydrokarbostyrylu i mezytylenosulfonylohydroksyloaminy. Temperatura topnienia 78—80°C, wydajność: 96% wydajności teoretycznej.

Przykład CXVI. 8-/N-acetylo-4-fenylosulfoksyimino-butoksy/-3,4-dihydrokarbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XLVI z 8-/4-fenylosulfoksyimino-butoksy/-3,4-dihydrokarbostyrylu i bezwodnika octowego. Temperatura topnienia: 116—118°C, wydajność: 82% wydajności teoretycznej.

Przykład CXVII. 6-/3-etylosulfoksyimino-propoksy/-karbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 6-/3-etylosulfinylo-propoksy/-karbostyrylu i 0-mezytylenosulfonylohydroksyloaminy. Temperatura topnienia 166—167°C, wydajność 80% wydajności teoretycznej.

Przykład CXVIII. 6-/4-n-benzoilo-4-fluorofenylosulfoksyimino/-butoksy/-karbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XLVIII z 6-/4-/4-fluorofenylosulfoksyimino/-butoksy/-karbostyrylu i chlorku benzoilu. Temperatura topnienia: 137—141°C, wydajność 34% wydajności teoretycznej.

Przykład CXIX. 3,3-dimetylo-5-[4-/3,4-dimetylofenylosulfoksyimino/-butoksy]-indolinon-2

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie LXXXVI z 3,3-dimetylo-5-[4-/3,4-dimetylofenylosulfinylo/-butoksy]-indolinonu-2, estru etylowego kwasu 0-mezytylenosulfonylohydroksamowego i kwasu p-toluenosulfonowego. Temperatura topnienia 153—154°C, wydajność 77% wydajności teoretycznej.

Przykład CXX. 3,3-dimetylo-5-[4-/N-acetylo-3,4-dimetylofenylosulfoksyimino/-butoksy]-indolinon-2

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XLVI z 3,3-dimetylo-5/3,4-dimetylofenylosulfoksyimino/-butoksy/-indolinonu-2 i bezwodnika octowego. Temperatura topnienia 150—152°C, wydajność 78% wydajności teoretycznej.

Przykład CXXI. 3,3-dimetylo-5-/4-metylosulfoksyimino-butoksy/-indolinon-2

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 3,3-dimetylo-5-/4-metylosulfinylo-butoksy/-indolinonu-2 i 0-mezytylenosulfonylohydroksyloaminy. Temperatura topnienia 123—124°C, wydajność 98% wydajności teoretycznej.

Przykład CXXII. 3,3-dimetylo-5-[4-/N-4-chlorofenyloaminokarbonylo-metylosulfoksyimino/-butoksy]-indolinon-2

Wytwarza się z 3,3-dimetylo-5-/4-metylosulfoksyimino-butoksy/-indolinonu-2 i izocyjanianu 4-chlorofenyłu w absolutnym dioksanie w temperaturze pokojowej w ciągu 30 minut. Temperatura topnienia 175—177°C, wydajność 89% wydajności teoretycznej.

Przykład CXXIII. 3,3-dimetylo-5-[4-/N-4-toluenosulfonylo-4-metylosulfoksyimino/-butoksy]-indolinon-2

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XLVIII z 3,3-dimetylo-5-/4-metylosulfoksyimino-butoksy/-indolinonu-2 (wartość R_f : 0,45) i 4-toluenosulfochlorku. Wartość R_f : 0,70 (żel krzemionkowy, eluent: octan etylu/chlorek metylenu = 1:1), wydajność 63% wydajności teoretycznej.

Przykład CXXIV. 3,3-dimetylo-5-[4-/N-4-chlorobenzoilo-4-metylosulfoksyimino/-butoksy]-indolinon-2

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie XLVIII z 3,3-dimetylo-5-/4-metylosulfoksyimino-butoksy/-indolinonu-2 i chlorku 4-chlorobenzoilu. Temperatura topnienia 176—178°C, wydajność 73% wydajności teoretycznej.

Przykład CXXV. 6-/4-fenylosulfoksyimino-butoksy/-3,4-dihydrokarbostyryl

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie I z 6-/4-fenylosulfinylobutoksy/-3,4-dihydrokarbostyrylu i 0-mezytylenosulfonylohydroksyloaminy. Temperatura topnienia 127—129°C, wydajność 44,6% wydajności teoretycznej.

Przykład CXXVI. Wodorosiarczan 6-/4-metylosulfoksyimino-butoksy/-3,4-dihydrokarbostyrylu

0,12 g sodu rozpuszcza się w 25 ml metanolu, dodaje mieszając 1,3 g 6-/4-metylomerkapto-butoksy/-3,4-dihydrokarbostyrylu, po czym dodaje w ciągu 40 minut w temperaturze 17°C 0,57 g kwasu hydroksyloamino-0-sulfonowego. Temperatura przy tym podnosi się aż do 22°C. Miesza się dalej przez noc, następnie odciąga wydzielony siarczan sodu i wytrąca przez stopniowe dodawanie eteru żywocową substancję, która po roztrąciu z eterem krystalizuje jako nieco higroskopijna substancja. Odciąga się ją i suszy w eksykatorze próżniowym nad chlorkiem wapnia. Temperatura topnienia 75—80°C, wydajność 0,656 g (20% wydajności teoretycznej).

Przykład CXXVII. Mezytylenosulfonian 6-[4-/3,4-dichlorofenylosulfoimino/-butoksy]-3,4-dihydro-karbostrylu

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie II z 6-[4-/3,4-dichlorofenylomerkapto/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostrylu i 0-mezytylenosulfonylhydroksyloaminy. Temperatura topnienia: 82–83°C, wydajność 49% wydajności teoretycznej.

Przykład CXXVIII. Mezytylenosulfonian 6-[4-/3,4-dimetoksyfenylomerkapto/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostrylu

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie II z 6-[4-/3,4-dimetoksyfenylomerkapto/-butoksy]-3,4-dihydrokarbostrylu i 0-mezytylenosulfonylhydroksyloaminy. Temperatura topnienia 140–145°C, wydajność 83% wydajności teoretycznej.

Przykład CXXIX. Mezytylenosulfonian 6-[4-/2'-fluoro-4-bifenylilosulfoimino/-butoksy]-karbostrylu

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie II z 6-[4-/2'-fluoro-4-bifenylilomerkapto/-butoksy]-karbostrylu i 0-mezytylenosulfonylhydroksyloaminy. Temperatura topnienia 125–128°C, wydajność 63% wydajności teoretycznej.

Przykład CXXX. 6-[4-/4-tert.butylofenylomerkapto/-butoksy]-karbostrylu

Wytwarza się analogicznie jak w przykładzie II z 6-[4-/4-tert.butylofenylomerkapto/-butoksy]-karbostrylu i 0-mezytylenosulfonylhydroksyloaminy. Temperatura topnienia 145–150°C, wydajność 55% wydajności teoretycznej.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych sulfimin o wzorze ogólnym 1, w którym n oznacza liczbę 0, A oznacza ewentualnie podstawioną jedną lub dwoma grupami alkilowymi o 1–3 atomach węgla grupę metylenową, winylenową lub etylenową, B oznacza prostą lub rozgałęzioną grupę alkilenową o 2–6 atomach węgla, R₁ oznacza ewentualnie podstawioną grupą fenyłową grupę alkilową o 1–3 atomach węgla lub grupę fenyłową, przy czym pierścień fenyłowy może być podstawiony grupą alkilową o 1–4 atomach węgla, atomem chlorowca, grupą alkoksylową o 1–3 atomach węgla, grupą cykloheksylową, fenyłową lub chlorowcofenylo-
 40 wą, grupę alkilową o 4–7 atomach węgla, dwu- lub trójpodstawioną grupami alkilowymi o 1–4 atomach węgla, alkoksylowymi o 1–3 atomach węgla i/lub atomami chlorowca, grupę fenyłową lub dwupodstawioną grupę hydroksy- lub aminofeny-
 45 lową, przy czym podstawniki pierścienia fenyłowego mogą być jednakowe lub różne, ewentualnie podstawioną grupą alkoksylową o 1–3 atomach węgla, grupę naftylową lub pirydylową i R₂ oznacza atom wodoru lub resztę acylową organicznego kwasu karboksylowego, organicznego lub nie-
 50 organicznego kwasu sulfonowego lub pochodnej kwasu węglowego, oraz ich soli z mocnymi kwasami, **znamienny tym**, że sulfotlenek o wzorze ogólnym 2, w którym A, B, R₁ i n mają wyżej po-
 55 dane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkami o wzorze ogólnym 3, w którym X oznacza grupę

karbonylową lub sulfonylową i R₂ oznacza dwu-
 podstawioną w położeniu orto grupę aryłową, jak
 grupa 2,4,6-trimetylo- lub trizopropylfenylo-
 wą lub również grupę hydroksylową, o ile X oznacza
 5 grupę sulfonylową, i w przypadku kiedy R₂ nie
 oznacza atomu wodoru, wytworzony związek o
 wzorze ogólnym 4, w którym n, A, B i R₁ mają
 wyżej podane znaczenie, acyluje się i ewentualnie
 otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 prze-
 10 prowadzi się w jego sól z mocnym kwasem, w
 szczególności w jego fizjologicznie dopuszczalną sól.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze między 0 i
 15 50°C, zwłaszcza jednak w temperaturze 5–40°C.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję acylowania prowadzi się w temperaturze
 między –25 i 100°C, zwłaszcza jednak w tempera-
 20 turze między –10 i 80°C.

5. Sposób wytwarzania nowych sulfoksymin o wzorze ogólnym 1, w którym n oznacza liczbę 1, A oznacza ewentualnie podstawioną jedną lub dwoma grupami alkilowymi o 1–3 atomach węgla, grupę metylenową, winylenową lub etylenową, B oznacza prostą lub rozgałęzioną grupę alkilenową o 2–6 atomach węgla, R₁ oznacza ewentualnie podstawioną grupą fenyłową grupę alkilową o 1–3 atomach węgla lub grupę fenyłową, przy czym
 25 pierścień fenyłowy może być podstawiony grupą alkilową o 1–4 atomach węgla, atomem chlorowca, grupą alkoksylową o 1–3 atomach węgla, grupą cykloheksylową, fenyłową lub chlorowcofenylo-
 wą, grupę alkilową o 4–7 atomach węgla, grupę cykloalkilową o 3–7 atomach węgla, dwu- lub trójpodstawioną grupami alkilowymi o 1–4 ato-
 30 mach węgla, grupami alkoksylowymi o 1–3 atomach węgla i/lub atomami chlorowca, grupę fenylo-
 wą lub dwupodstawioną grupę hydroksy- lub a-
 minofenyłową, przy czym podstawniki pierścienia fenyłowego mogą być jednakowe lub różne, ewen-
 35 tualnie podstawioną grupą alkoksylową o 1–3 atomach węgla, grupę naftylową lub pirydylową, R₂ oznacza atom wodoru lub resztę acylową organicznego kwasu karboksylowego, organicznego lub nie-
 organicznego kwasu sulfonowego lub pochodnej kwasu węglowego, oraz ich soli z mocnymi kwa-
 40 sami, **znamienny tym**, że sulfotlenek o wzorze ogólnym 2, w którym A, B, R₁ i n mają wyżej po-
 dane znaczenie, wprowadza się w reakcję ze zwią-
 45 zkiem o wzorze ogólnym 3, w którym X oznacza grupę karbonylową lub sulfonylową i R₂ oznacza dwupodstawioną w położeniu orto grupę aryłową, jak grupa 2,4,6-trimetylo- lub trizopropylfenylo-
 50 wa, i w przypadku kiedy R₂ nie stanowi atomu wodoru, wytworzony związek o wzorze ogólnym 4, w którym A, B, R₁ i n mają wyżej podane zna-
 czenie, acyluje się i ewentualnie otrzymany zwią-
 55 zek przeprowadza się w jego sól z mocnym kwa-
 sem, w szczególności w jego fizjologicznie dopusz-
 czalną sól.

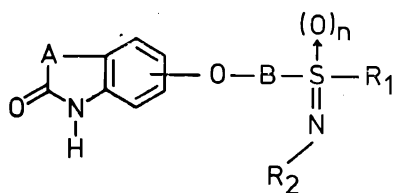
6. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w rozpuszczalniku.

7. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze między 0 i

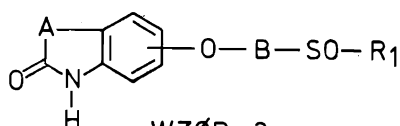
50°C, zwłaszcza jednak w temperaturze między 5 i 40°C.

8. Sposób według zastrz. 5, **znamienny tym**, że

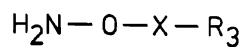
reakcję acylowania prowadzi się w temperaturze między -25 i 100°C, zwłaszcza jednak w temperaturze między -10 i 80°C.



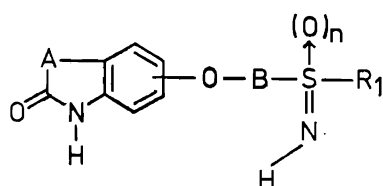
WZÓR 1



WZÓR 2



WZÓR 3



WZÓR 4