

POLSKIEJ RZECZYPOSPOLITEJ LUDOWEJ

OPIS PATENTOWY

Nr 47447

Kl. 12 p, 1/10
Kl. internat. C 07 d 35/06

F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft

Bazyleja, Szwajcaria.

MS

Sposób wytwarzania pochodnych oktahydroizochinoliny

Patent trwa od dnia 16 marca 1961 r.

Pierwszeństwo: 18 marca 1960 r. dla zastrz. 1, 2, 4, 5, 6, 7
26 września 1960 r. dla zastrz. 3 (Szwajcaria).

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania pochodnych oktahydroizochinoliny o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza wodór lub resztę alkilową, taką jak reszta metylowa, etylowa, n -propylowa, izopropylowa, n -butylowa, izobutylowa itd., R_2 — chlorowec, to jest chlor, brom lub jod lub grupę chlorowcoalkilową, taką jak chlorowcometylowa, na przykład trójfluorometylowa, lub grupę nitrową, a n oznacza liczbę 1, 2 lub 3 oraz soli tych związków.

Sposób według wynalazku polega na tym, że podstawioną oktahydroizochinolinę o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 i n posiadają wyżej podane znaczenie, a R_2 oznacza wodór, chlorowec, grupę chlorowcoalkilową lub nitrową, metyluje się przy azocie, o ile R_2 oznacza wodór wprowadza do pierścienia fenyłowego tak otrzymanego produktu grupę nitrową, a otrzymaną pochodną N -metylową ewentualnie przeprowadza w sól.

Odmiana sposobu prowadzenia N -metylowania polega na tym, że materiał wyjściowy w postaci wolnej zasady zadaje się wodnym roztworem formaldehydu, po czym produkt reakcji redukuje się na przykład za pomocą kwasu mrówkowego lub też wzbudzonego katalitycznie wodoru, na przykład wobec nielku Raney'a. Jeżeli metyluje się oktahydroizochinolinę zawierającą grupy nitrowe, to stosować można jedynie niekatalityczne sposoby redukcji. Jeżeli wprowadza się grupę nitrową po zakończeniu N -metylowania do pierścienia aromatycznego, to reakcję tę korzystnie prowadzi się w niskiej temperaturze za pomocą 100%-owego kwasu azotowego w środowisku lodowatego kwasu octowego. Związek nitrowy można oczyścić poprzez szczawiany, ponieważ związki te wykazują często dużą zdolność do krystalizacji.

Służące jako materiał wyjściowy, ewentual-

nie podstawione w pierścieniu fenylovym 1-(ω -fenyloalkilo)-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-oktahydroizochinoliny o wzorze 2, można wytwarzać na przykład przez kondensację β [cykloheksen-(1)-yl]-etyloaminy (zwanej w dalszym ciągu opisu w skrócie cykloheksenyloetyloaminą) z ewentualnie podstawionym w pierścieniu kwasem (ω -fenyloalkanokarboksylovym, który może posiadać w położeniu α grupę alkilową, cyklizację wytworzonego amidu kwasowego do odpowiedniej 1-(fenyloalkilo)-3, 4, 5, 6, 7, 8-heksahydroizochinoliny i redukcję otrzymanego przez cyklizację związku.

Najczęściej stosowanymi substancjami wyjściowymi są 1-fenyloetylo- lub 1-(3-fenylopropylo)-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-oktahydroizochinoliny, jak również odpowiednie pochodne tych związków, posiadające grupę nitrową w pierścieniu fenylovym w położeniu 4.

20/22
24
Pochodne oktahydroizochinoliny o wyżej podanych wzorach 1 i 2, w których R_1 oznacza wodór, posiadają asymetryczny atom węgla. Jeżeli R_1 oznacza resztę alkilową, to ma się do czynienia z dwoma asymetrycznymi atomami węgla. Jako substancje wyjściowe można stosować związki racemiczne, jak również optycznie czynne. Otrzymane racematy można na życzenie rozdzielić na optycznie czynne antypody przez zastosowanie ogólnie znanych metod rozdzielu. Rozdział można więc przeprowadzić na przykład za pomocą optycznie czynnego kwasu, takiego jak kwas D-winowy lub D-kamforosulfonowy.

Związki wytworzone sposobem według wynalazku są zasadowymi najczęściej krystalicznymi substancjami, tworzącymi z kwasami nieorganicznymi, takimi jak kwas siarkowy, fosforowy, chlorowodorowy na przykład kwas solny lub bromowodorowy, jak również z kwasami organicznymi, takimi jak kwas octowy, winowy, jabłkowy, cytrynowy, fumarowy, najczęściej krystaliczne, rozpuszczalne w wodzie sole.

Produkty wytworzone sposobem według wynalazku, a zwłaszcza pochodne nitrowe, wykazują zarówno pod postacią zasad jak i soli czynniki właściwości analgetyczne i spazmolityczne. Można je stosować jako leki na przykład pod postacią preparatów farmaceutycznych, w których związki te lub ich sole zmieszane są z nośnikami, stosowanymi przy preparatach enteralnych lub paraenteralnych, a więc z nośnikami takimi jak woda, żelatyna, cukier mleczny,

skrobia, stearynian magnezu, talk, oleje roślinne, gumy, glikole polialkilenowe, wazelina itd. Preparaty farmaceutyczne mogą mieć postać stałą lub płynną. Mogą to więc być tabletki, drażetki, czopki, kapsułki lub też ciecz, na przykład roztwory, zawiesiny lub emulsje. Preparaty te można ewentualnie sterylizować i mogą one ponadto zawierać dodatkowe substancje pomocnicze, a więc środki konserwujące, stabilizujące, zwilżające lub emulgujące, sole zmieniające ciśnienie osmotyczne lub też bufor. Mogą one zawierać również inne terapeutycznie czynne substancje.

Związki wytworzone sposobem według wynalazku można stosować jako półprodukty przy produkcji środków leczniczych.

Przykład I. 50 g kwasu β -fenylopropionowego i 45 g cykloheksenyloetyloaminy oraz 100 ml ksylenu ogrzewa się do wrzenia w kolbie kulistej pod chłodnicą zwrotną i przy użyciu wydzielacza wody tak długo, aż wydzielona zostanie woda w ilości mniej więcej 6 ml. Po ostudzeniu wytrąca się wytworzony amid prawie ilościowo. Związek ten przekrystalizowuje się z wysokowrzącego eteru naftowego. Temperatura topnienia 69–71°C.

75 g cykloheksenyloetyloamidu kwasu β -fenylopropionowego ogrzewa się w ciągu 2 godzin do wrzenia pod chłodnicą zwrotną z 500 ml suchego benzenu i 50 ml tlenochlorku fosforu. Następnie oddestylowuje się rozpuszczalnik pod próżnią, a pozostałość ogrzewa do wrzenia 15 minut z 200 ml wody. Masa w postaci żywicy przechodzi wówczas do roztworu. Po ochłodzeniu dodaje się kwasu solnego aż do reakcji kwaśnej wobec czerwieni kongo i wytrząsa kwaśny roztwór czterokrotnie, każdorazowo z 100 ml chloroformu. Pozostałość otrzymaną po zagęszczeniu połączonych wyciągów rozpuszcza się dwukrotnie w około 30 ml metanolu celem usunięcia resztek chloroformu i każdorazowo oddestylowuje. Otrzymaną pozostałość stanowi mieszanina surowej 1-fenyloetylo-3, 4, 5, 6, 7, 8-sześciahydroizochinoliny i jej chlorowodoru.

Do redukcji rozpuszcza się pozostałość w metanolu i uwodarnia nad 20 gramami niklu Raney'a przy temperaturze pokojowej i pod normalnym ciśnieniem. Powoli dodaje się odpowiadającą wartości teoretycznej ilość wodoru. Po odsączeniu katalizatora i oddestylowaniu rozpuszczalnika zadaje się pozostałość rozcieńczonym roztworem amoniaku i wytrząsa wolną zasadą trzykrotnie, każdorazowo z 200 ml eteru. Po odparowaniu eteru otrzymuje się 70 g surowej 1-fenyloetylo-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-oktahydrocholino-

liny, którą zadaje się w roztworze metanolemym równoważnikiem molowym kwasu szczawiowego, przy czym wykryształizowuje szczawian. Po przekryształizowaniu z metanolu otrzymuje się substancję topniejącą w temperaturze 191–192°C.

25 g uzyskanej jak wyżej oktahydroizochinoliny pod postacią wolnej zasady (otrzymanej z 35 g szczawianu przez rozłożenie go za pomocą amoniaku, rozpuszczenie zasady w eterze i zagęszczenia roztworu eterowego) rozpuszczonej w 200 ml metanolu zadaje się 12 ml 40%-owego wodnego roztworu formaldehydu. Po 15 godzinnym staniu w temperaturze pokojowej przeprowadza się redukcję w temperaturze pokojowej stosując 10 g niktlu Raney'a. Pochłanianie wodoru przebiega bardzo szybko. Po odsączeniu katalizatora i oddestylowaniu rozpuszczalnika, rozpuszcza się pozostałość w 50 ml estru etylowego kwasu octowego i zadaje równoważnikiem molowym kwasu szczawiowego, rozpuszczonego w estrze etylowym kwasu octowego. Wykryształizowuje 26 g szczawianu 1-(fenyloetylo-2-metylo-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-oktahydroizochinoliny, o temperaturze topnienia 144–145°C. Otrzymany w analogiczny sposób chlorowodorek topnieje w temperaturze 137–140°C.

14,5 g otrzymanej jak wyżej N-metylo-oktahydroizochinoliny pod postacią wolnej zasady (wytworzonej z szczawianu) rozpuszczonej w 30 ml lodowatego kwasu octowego zadaje się podczas mieszania w ciągu 2 godzin w temperaturze 0–5°C roztworem 85 ml 100% kwasu azotowego i 60 ml lodowatego kwasu octowego. Po 5 godzinnym mieszanii pozostawia się mieszaninę reakcyjną na 15 godzin w temperaturze 0°C, alkalizuje amoniakiem ochładzając równocześnie lodem i wytrąca wydzielony związek nitrowy z eterem. Po zagęszczeniu eterowego roztworu rozpuszcza się pozostałość w 50 ml acetonu i zadaje równoważnikiem molowym kwasu szczawiowego, rozpuszczonego w acetonie. Wykryształizowuje szczawian 1-(4-nitrofenylo)-2-metylo-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-oktahydroizochinoliny pod postacią igieł, które można następnie przekryształizować z acetonu, a na końcu z wody. Temperatura topnienia 151–152°C. Odpowiedni chlorowodorek, otrzymany przez rozkład szczawianu za pomocą rozcieńczonych alkaliów i traktowanie wolnej zasady kwasem solnym, topnieje w temperaturze 197°C.

Przykład II. Według danych przykładu I kondensuje się 80 g kwasu β -(4-fluorofenylo)-propionowego (temperatura topnienia 95°C), otrzymanego z 4-fluorobenzaldehydu i kwasu malo-

nowego, przez ich kondensację, dekarboksylację i uwodornienie) z 60 g cykloheksenyloetyloaminy rozpuszczonej w 400 ml ksylenu. Po cyklizacji i uwodornieniu otrzymuje się 1-(4-fluorofenyloetylo)-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-oktahydroizochinolinę, której chlorowodorek topnieje w temperaturze 237–238°C. Metylowanie tego związku prowadzi do 1-(4-fluorofenyloetylo)-2-metylo-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-oktahydroizochinoliny, której chlorowodorek kryształizuje z acetonem pod postacią bezbarwnych płytek, topniejących w temperaturze 189°C.

Jeżeli jako materiały wyjściowe stosuje się kwas β -(4-chlorofenylo)-propionowy i cykloheksenyloetyloaminę, otrzymuje się po amidacji, cyklizacji, uwodornieniu i N-metylacji 1-(4-chlorofenyloetylo)-2-metylo-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-oktahydroizochinolinę, której szczawian kryształizuje z wody pod postacią żółtawych igieł, o temperaturze topnienia 128–130°C.

Przykład III. 20 g kwasu β -fenylowalerianowego rozpuszczonego w 200 ml 65% kwasu azotowego zadaje się 20 ml 100%-owego kwasu azotowego i utrzymuje podczas 4 godzin w temperaturze 85°C stale mieszając. Mieszaninę po nitrowaniu wylewa się następnie na lód i odsąca wydzielony kwas nitrofenylowalerianowy na lejku Büchnera. W celu oczyszczenia tego związku destyluje się go pod próżnią. Temperatura wrzenia 175–180°C/0,1 mm. Temperatura topnienia 235–237°C.

10 g β -(4-nitrofenylo)-walerianowego, 10 g cykloheksenyloetyloaminy i 2 g amberlitu IR 120 (postać kwasowa) oraz 150 ml ksyleny ogrzewa się do wrzenia w kolbie kulistej pod chłodnicą zwrotną i przy użyciu oddzielacza wody. Po 4 godzinach kondensacja jest zakończona. Płyn odsąca się od wymiennicza jonowego i rozcieńcza równą ilością benzenu. Następnie przemywa się kwasem solnym, po czym rozcieńczonym roztworem sody i wodą. Organiczny rozpuszczalnik oddestylowuje się, a pozostałość poddaje frakcjonowanej destylacji. Otrzymuje się 7 g cykloheksenyloetyloamidu kwasu β -(4-nitrofenylo)-walerianowego pod postacią bezbarwnego oleju, o temperaturze wrzenia 230–240°C/0,1 mm.

7 g amidu kwasowego, otrzymanego w sposób podany w przykładzie I, cyklizuje się. Otrzymany po cyklizacji wyciąg chloroformowy rozpuszcza się w 100 ml metanolu, zadaje 3 g wodoru potasowo-borowego i pozostawia w ciągu 15 godzin w temperaturze pokojowej. Następnie dodaje się dalsze 2 g wodoru potasowo-borowego i pozostawia na 30 minut w temperaturze 30°C. Z pro-

duktu reakcji wytworzyć można szczawian, który przekształca się z mieszaniny alkoholu i eteru. Szczawian 1-[4-(4-nitrofenylo)-butylo]-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-oktahydroizochinoliny topnieje w temperaturze 145°C.

7 g wytworzonej jak wyżej oktahydroizochinoliny pod postacią wolnej zasady (wytworzonej z 10 g szczawianu), 18 ml 38%-owego wodnego roztworu formaldehydu i 18 ml kwasu mrówkowego ogrzewa się podczas 30 minut pod chłodnicą zwrotną na łaźni olejowej, o temperaturze 120°C. Po zakończeniu reakcji zasadę z amoniakalnego roztworu ekstrahuje się eterem. Otrzymuje się 1-[4-(4-nitrofenylo)-butylo]-2-metylo-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-oktahydroizochinolinę pod postacią prawie bezbarwnego oleju, o temperaturze wrzenia 160—170°/0,1 mm.

Przykład IV. Przez kondensację kwasu 3-(p-nitrofenylo)-2-metylopropionowego (o temperaturze topnienia 120°C, wytworzonego z kwasu 3-fenyl-2-metylopropionowego przez nitrowanie go w sposób podany w przykładzie III) z cykloheksenyloetyloaminą przy zastosowaniu metod podanych w przykładzie III otrzymuje się z dobrą wydajnością amid, który po przekształceniu w wysoko wrzącym eterze naftowym topnieje w temperaturze 108°C. Po cyklizacji i redukcji za pomocą wodoru potasowo-borowego otrzymuje się szczawian 1-[1-metylo-2-(4-nitrofenylo)-etylo]-oktahydroizochinoliny, o temperaturze topnienia 185—186°C. N-metylację przeprowadza się w sposób analogiczny jak podano w przykładzie III. Otrzymaną zasadę rozpuszcza się w acetonie i zadaje 63%-owym kwasem bromowodorowym. Wytrąca się bromowoderek 1-[1-metylo-2-(4-nitrofenylo)-etylo]-2-metylo-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-oktahydroizochinoliny pod postacią bezbarwnych graniastopów, które przekształca się z acetonu. Temperatura topnienia 210—212°C.

Przykład V. W analogiczny sposób jak w przykładzie I poddaje się reakcji kwas γ -fenylo-2-metylo-2-metylopropionowy z cykloheksenyloetyloaminą. Amid posiada temperaturę wrzenia 175—185°/0,1 mm i po przekształceniu z eteru izopropylowego topnieje w temperaturze 55—57°C. Przez cyklizację i uwodornienie według przykładu I otrzymuje się 1-(3-fenylpropylo)-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-oktahydroizochinolinę, która pod postacią szczawianu po przekształceniu z acetonu topnieje w temperaturze 150°C. Chlorowoderek tej zasady krystalizuje z alkoholu pod postacią bezbarwnych graniastopów, topniejących w

temperaturze 138°C. Chlorowoderek otrzymany po N-metylacji przeprowadzonej w sposób podany w przykładzie I topnieje, po przekształceniu z estru etylowego kwasu octowego, w temperaturze 171°C. Otrzymany po nitrowaniu według przykładu I bromowoderek 1-[2-(4-nitrofenylo)-propylo]-2-metylo-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-oktahydroizochinoliny tworzy żółtawe igły o temperaturze topnienia 205°C.

Przykład VI. W analogiczny sposób jak podano w przykładzie III, ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną 18 g kwasu β -(trójfluorometylofenylo) - propionowego, (otrzymanego z benaldehydu 3-trójfluorometylowego i kwasu malonowego przez kondensację, dekarboksylację i uwodornienie. Temperatura topnienia stanowiącego półprodukt kwasu 3-trójfluorometylo-cynamonowego wynosi 130—131°C - z 10 g cykloheksenyloetyloaminy, rozpuszczonej w 120 ml ksyleny oraz 2 g ambrilitu IR 120 (postać kwasowa) aż do chwili, kiedy wydzielona zostanie obliczona ilość wody (około 5 godzin). Płyn odsącza się na gorąco od katalizatora, zagęszcza i zadaje eterem naftowym, o temperaturze wrzenia 50°C. Po wielogodzinnym odstaniu przy temperaturze 0°C, wytrąca się cykloheksenylo-etyloamid kwasu β -(3-trójfluorometylofenylo)-propionowego w ilości 19 g. Temperatura topnienia tego związku 83—84°C. Amid ten cyklizuje się bez dalszego oczyszczania według metod podanych w przykładzie I. Uwodornienie pozostałości wyciągu chloroformowego, który zawiera 1-(3-trójfluorometylofenylo)-3, 4, 5, 6, 7, 8-heksahydroizochinolinę, przeprowadza się w 10-krotnej ilości metanolu, w obecności 0,5% palladu według Moor'a. Po zaabsorbowaniu teoretycznej ilości wodoru zakwasza się całość kwasem solnym aż do reakcji kwaśnej wobec czerwieni kongo i odsącza katalizator na sączku próżniowym. Po zagęszczeniu roztworu otrzymuje się 19 g pochodnej oktahydro pod postacią krystalicznego chlorowodoru, o temperaturze topnienia 161—162°C. Metylację prowadzi się według metod podanych w przykładzie III. Wydajność 1-(3-trójfluorometylofenyloetylo)-2-metylo-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-oktahydroizochinoliny wynosi 16 g. Szczawian topnieje w temperaturze 124—125°C.

Przykład VII. 21 g 1-(4-nitrofenyloetylo)-2-metylo-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-oktahydroizochinoliny (wytworzonej ze szczawianu przez wydzielanie zasady za pomocą amoniaku) rozpuszcza się w 100 ml acetonu. Do tego roztworu dodaje

się stężony roztwór 27 g kwasu dwubenzoiło-D-winowego rozpuszczonego w acetonie. Po wielogodzinnym staniu w temperaturze 0°C (przy uprzednim zaszczepieniu roztworu kryształami) wykryształizowuje winian dwubenzoiłu, który przekryształizowuje się z mieszaniny metanolu i eteru, aż do uzyskania temperatury topnienia

tego związku wynoszącej 139°C. $[\alpha]_D^{20} = -70^\circ$ ($c=1$ w metanolu). Uwolniona z winianu dwubenzoiłu przez traktowanie amoniakiem (+) —1-(4-nitrofenyloetylo)-2-metylo- 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-oktahydroizochinolina wykazuje skręcalność właściwą $[\alpha]_D^{20} = +12^\circ$ ($c = 2,5$ w metanolu). Chlorowodorek: temperatura topnienia 220°C; $[\alpha]_D^{20} = -27^\circ$ ($c=1,4$ w metanolu). Bromowodorek: temperatura topnienia 218°C; $[\alpha]_D^{20} = -25^\circ$ ($c = 3$ w metanolu).

Po zagęszczeniu ługów macierzystych po jak wyżej otrzymanym winianie dwubenzoiłu i rozłożeniu pozostałości za pomocą amoniaku otrzymuje się (-)-1-(4-nitrofenyloetylo)-2-metylo- 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-oktahydroizochinolinę $[\alpha]_D^{20} = -11,8^\circ$ ($c = 3$ w metanolu). Chlorowodorek: temperatura topnienia 220 — 221°C; $[\alpha]_D^{20} = +28^\circ$ ($c = 1,4$ w metanolu). Bromowodorek: temperatura topnienia 218°C; $[\alpha]_D^{20} = +25^\circ$ ($c = 1,4$ w metanolu).

Przykład VIII W celu otrzymania tabletek miesza się na przykład następujące substancje: chlorowodorek 1-(4-nitrofenyloetylo)-2-metylo-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-oktahydro-

izochinoliny	11,4 g
cukier mleczny	40,0 g
skrobia kukurydziana	43,6 g
talk	5,0 g
razem	100,0 g

Mieszaninę tę sprasowuje się w tabletki po 00 mg.

Przykład IX. W celu otrzymania 3%-owego roztworu do iniekcji rozpuszcza się 30 g bro-

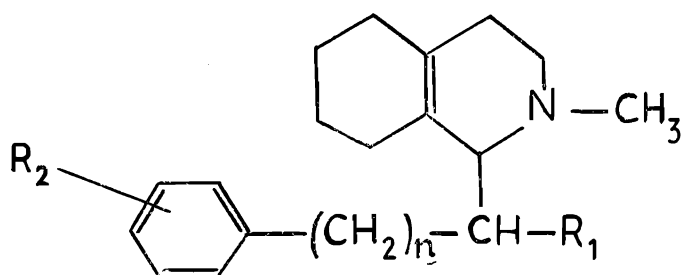
mowodorku 1-[3-(4-nitrofenylo)-propylo]-2-metylo-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-oktahydroizochinoliny rozpuszczonego w 100 ml wody redestylowanej. Roztwór ten wprowadza się do ampulek o pojemności na przykład 1 ml i sterylizuje w zwykły termiczny sposób.

Zastrzeżenia patentowe

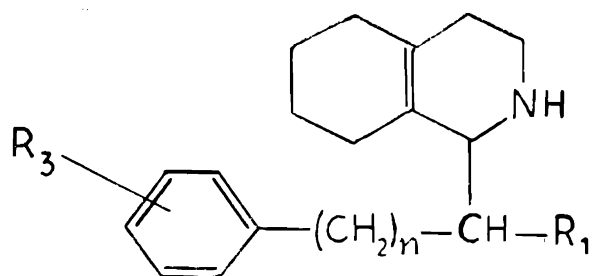
1. Sposób wytwarzania pochodnych oktahydroizochinoliny o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza wodór lub resztę alkilową, R_2 — chlorowiec, grupę chlorowcoalkilową lub nitrową, a n oznacza liczbę 1, 2 lub 3 oraz soli tych związków, znamieny tym, że podstawioną oktahydroizochinolinę o ogólnym wzorze 2, w którym R_1 i n posiadają wyżej podane znaczenie, a R_3 oznacza wodór, chlorowiec, grupę chlorowcoalkilową lub nitrową, metyluje się przy azocie, wprowadza do pierścienia fenylowego tak otrzymanego produktu grupę nitrową, o ile R_3 oznacza wodór, a otrzymaną pochodną N-metylową ewentualnie przeprowadza się w sól.
2. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że jako substancje wyjściowe stosuje się 1-fenyl-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-oktahydroizochinolinę, 1-(4-nitrofenyloetylo)-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-oktahydroizochinolinę, 1-(3-fenylpropylo)-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-oktahydroizochinolinę, lub 1-[3-(4-nitrofenylo)-propylo]-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-oktahydroizochinolinę.
3. Sposób według zastrz. 1, znamieny tym, że jako substancję wyjściową stosuje się 1-(3-trójlfluorometylofenyloetylo)-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8-oktahydroizochinolinę.
4. Sposób według zastrz. 1—3, znamieny tym, że jako substancje wyjściowe stosuje się związki racemiczne lub optycznie czynne.
5. Sposób według zastrz. 4, znamieny tym, że otrzymany z racemicznego materiału wyjściowego racemat rozszczepia się na optycznie czynne antypody

F. Hoffmann-la Roche & Co.
Aktiengesellschaft

Zastępca: dr Andrzej Au
rzecznik patentowy



Wzór 1



Wzór 2