



Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 25.III.1965 (P 108 076)

Pierwszeństwo: 26.III.1964 Szwajcaria

Opublikowano: 10.VII.1967

Kl. 12 o, 17/03

MKP C 07 c 143/78

UKD

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

Sposób wytwarzania nowych N-podstawionych N-arylosulfonylomoczników

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowych N'-podstawionych N-arylosulfonylomoczników o wartościowych właściwościach farmakologicznych.

Stwierdzono, że N'-podstawione N-arylosulfonylomoczniki o wzorze ogólnym 1, w którym R_1 oznacza resztę trójcyklo [4,3,1,1^{3,5}] undec-3-yłową, a R_2 oznacza wodór, chlorowec, niższą resztę alkilową, resztę alkenylową lub resztę alkoksylową, przy czym każda z tych reszt zawiera najwyżej 3 atomy węgla, grupę metylotio, grupę acetylową lub grupę aminową, przy stosowaniu doustnym lub pozajelitowym ciepłokrwistym już w szczególnie niskich dawkach wykazują działanie silnie obniżające zwiększony poziom cukru we krwi.

Ta wysoka aktywność jest nieoczekiwana, ponieważ stwierdzono, że w szeregu znanych N-arylosulfonylo-N'-alkilomoczników najsilniejsze działanie występuje u związków o resztach alkilowych, w których znajduje się 3—4 atomów węgla.

W przeciwieństwie do dawek niezbędnych dla działania obniżającego poziom cukru we krwi, toksyczne dawki są znacznie wyższe w przypadku nowych związków, od dawek toksycznych znanych antydiabetyków podawanych doustnie. Stąd pochodzi szczególnie korzystny współczynnik terapeutyczny nowych związków wytwarzanych sposobem według wynalazku lub ich soli stosowanych jako antydiabetyki, podawane doustnie.

Nowe związki o wzorze ogólnym 1 wytwarza się

2

przez reakcję trójcyklo [4,3,1,1^{3,5}] undekano-3-aminy z izocyjanianem arylosulfonylu o wzorze ogólnym 2, w którym R'_2 ma znaczenie takie samo jak R_2 omawiane przy wzorze 1 z wyjątkiem tego, że nie oznacza grupy aminowej, lecz oznacza grupę nitrową lub ze zdolną do reakcji funkcjonalną pochodną kwasu N-arylosulfonylokarbaminowego o wzorze ogólnym 3, w którym R''_2 ma znaczenie takie jak R_2 lub oznacza grupę nitrową, niższą grupę alkoksylkarbonyloaminową lub grupę alkanooilaminową, ewentualnie w obecności środka kondensującego i hydrolizuje częściowo ewentualnie produkt reakcji zawierający jako R'_2 niższą grupę alkanooilaminową lub grupę alkoksylkarbonyloaminową do odpowiedniego związku o wzorze ogólnym 1 z grupą aminową jako R_2 lub redukuje ewentualnie produkt reakcji, zawierający grupę nitrową jako R'_2 ewentualnie R''_2 do odpowiedniego związku zawierającego grupę aminową jako R_2 i (albo) hydrolizuje częściowo w razie potrzeby otrzymaną N-arylosulfonylo-N'-(trójcyklo [4,3,1,1^{3,5}] undec-3-ylo)-guanidynę do odpowiedniego mocznika.

Stosowana jako produkt wyjściowy w sposobie według wynalazku trójcyklo [4,3,1,1^{3,5}] undekano-3-amina jest nowym związkiem otrzymywanym ze znanego kwasu trójcyklo [4,3,1,1^{3,5}] undekano-3-karboksylowego poprzez jego amid i izocyjanian trójcyklo [4,3,1,1^{3,5}] undec-3-yłu, w sposób opisany dalej w przykładzie I.

Jako zdolne do reakcji, funkcjonalne pochodne kwasu karbaminowego o wzorze ogólnym 3, można wymienić na przykład jego niższe estry alkiłowe, zwłaszcza ester metylowy i etylowy oraz amidy, takie jak N-metyloamid, N,N-dwumetyloamid i N-acyloamid, to znaczy na przykład odpowiednio do definicji R², podstawione N-arylosulfonilomoczniki, N-arylosulfonylo-N'-metylomoczniki, N-arylosulfonylo-N', N'-dwumetylomoczniki, N-arylosulfonylo-N'-benzoylomoczniki i N,N'-bis-arylosulfonilomoczniki.

Dalej jako zdolne do reakcji, funkcjonalne pochodne kwasów karbaminowych o wzorze ogólnym 3, można wymienić ich nitryle, to znaczy N-arylosulfonilocyjanamidy, które przez reakcję z trójcyklo [4,3,1,1^{3,5}] undekano-3-aminą dają wyżej wspomniane guanidyny, jak i halogenki, zwłaszcza chlorki o ile R² nie jest podstawione grupą aminową, niższą grupą alkanoloaminową lub grupą alkoksycarbonylową. Reakcje prowadzi się na przykład na gorąco w obojętnych organicznych rozpuszczalnikach takich jak, na przykład, eter, dioksan, benzen, chlorobenzen, toluen, ksylen, β-metoksyetanol lub butanon.

Reakcje z izocyjanianami, estrami kwasów karbaminowych lub z mocznikami można prowadzić również bez rozpuszczalnika lub rozcieńczalnika. Nie wymagają one również środków kondensujących, chociaż ewentualnie można stosować taki środek, jak na przykład alkohol metalu alkalicznego. W reakcjach z izocyjanianami jako środek kondensujący można stosować trzeciorzędowe zasady organiczne, można również izocyjaniany wprowadzać w reakcję w postaci produktów przyłączenia z trzeciorzędowymi organicznymi zasadami.

W reakcjach z chlorkami kwasu karbaminowego można stosować jako środek kondensujący również trzeciorzędowe zasady organiczne, takie jak pirydyna, trójetyloamina lub trójbutyloamina. W reakcjach z nityrlami kwasów karbaminowych (N-arylosulfonilocyjanamidy) stosuje się jako środek kondensujący na przykład chlorowódór lub zamiast wolnej trójcyklo [4,3,1,1^{3,5}] undekano-3-aminy stosuje się jej sól, zwłaszcza chlorowodorek.

O ile jako produkt reakcji otrzymuje się związek zawierający grupę nitrową jako R² lub R², w razie życzenia prowadzi się redukcję tej grupy, na przykład przez katalityczne uwodornienie w obecności niklu Raney'a lub palladu na węglu, w organicznym rozpuszczalniku, takim jak dwumetyloformamid, dioksan lub octan etylu.

W związkach o wzorze ogólnym 1 R₂ oznacza na przykład wodór, chlor, fluor, brom, resztę metylową, etylową, propylową, izopropylową, winylową, alilową, metoksyłową, etoksyłową, n-propoksyłową, izopropoksyłową, acetylową, lub metylotio lub grupę aminową.

W odpowiednich związkach wyjściowych o wzorze 2 i 3 i w otrzymanych produktach pośrednich z przeprowadzonych reakcji kondensacji podstawnik R² może przedstawiać grupę nitrową, ewentualnie R² — grupę formamidową, acetamidową, metoksykarbonyloaminową, etoksykarbonyloaminową lub grupę nitrową.

Nowe związki wytwarzane sposobem według

wynalazku można stosować bezpośrednio lub w postaci ich soli, np. soli amonowych lub metali alkalicznych lub soli z farmakologicznie dopuszczalnymi organicznymi zasadami ewentualnie w obecności substancji powodujących tworzenie się soli, takich jak na przykład węglany i kwaśne węglany metali alkalicznych, jako doustne antydiabetyki w leczeniu diabetes mellitus u ludzi, przy czym podaje się je w zwykle stosowanych postaciach dawek jednostkowych.

Dziennie dawki nowych substancji czynnych stosowanych korzystnie doustnie, wynoszą od 25,0 do 600 mg dla dorosłych. Odpowiednimi ogólnie przyjętymi formami dawek jednostkowych są drażetki i tabletki, zawierające korzystnie 50—500 mg jednej z substancji czynnych, otrzymywanych sposobem według wynalazku, to jest 20—80% związku o wzorze ogólnym 1.

W celu wytworzenia drażetek lub tabletek miesza się substancję czynną na przykład ze stałym, w postaci proszku nośnikiem, takim jak laktoza, sacharoza, sorbit, mannit, skrobia, na przykład kartoflana, kukurydziana lub amylopektyna, dalej sproszkowany blaszeniec (Laminoria pulver) lub sproszkowana miazga cytrusowa, pochodne celulozy lub żelatyna ewentualnie z dodatkiem środków nadających poślizg, takich jak stearynian magnezu lub wapnia lub glikol polietylenowy o odpowiednim ciężarze cząsteczkowym i tabletkuje lub drażuje rdzenie, które następnie powleka się.

Powłoki drażetek wykonuje się na przykład przez powlekanie stężonym roztworem cukru, zawierającym na przykład gumę arabską, talk i (lub) dwutlenek tytanu, lub w łatwo lotnym organicznym rozpuszczalniku lub w mieszaninie rozpuszczalników rozpuszczonym lakierem. Do tych powłok można dodawać barwniki w celu odróżnienia różnych dawek substancji czynnej.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej wytwarzanie nowych związków, nie stanowią jednak w żadnym razie jedynych postaci realizowania sposobu według wynalazku. Temperatury są podane w stopniach Celsjusza.

Przykład I. a) 58,0 g (0,3 mola) kwasu trójcyklo [4,3,1,1^{3,5}] undekano-3-karboksylowego w 350 ml świeżo przedestylowanego chlorku tionylu ogrzewa się w ciągu 45 minut pod chłodnicą zwrotną. Nadmiar reagenta oddestylowuje się i otrzymaną pozostałość zadaje się 500 ml absolutnego benzenu. Roztwór odparowuje do sucha i pozostałość rozpuszcza w 200 ml absolutnego tetrahydrofuranu. Otrzymany roztwór surowego chlorku kwasowego wkrapla się do 500 ml nasyconego w temperaturze 0° wodnego roztworu amoniaku, przy czym wytrąca się amid. Po rozcieńczeniu 1000 ml wody wytrącony produkt odsąca się, pozostałość na filtrze przemywa trzykrotnie, za każdym razem 200 ml zimnej wody i rozpuszcza w chlorku metylenu. Roztwór suszy się nad siarczanem magnezu, odparowuje i pozostałość przekrystalizowuje z mieszaniny cykloheksanu i benzenu. Otrzymuje się amid kwasu trójcyklo [4,3,1,1^{3,5}] undekano-3-karboksylowego, o temperaturze topnienia 166—168°.

b) 50,0 g (0,26 mola) otrzymanego sposobem opisanym pod a) amidu, dodaje się w temperaturze

5° do mieszaniny 62 g wodorotlenku sodowego, 520 ml destylowanej wody i 49,5 g (0,31 mola) bromu, przy czym temperatura podnosi się do 10°. Żółtą mleczną emulsję miesza się najpierw 10 minut w temperaturze 5°, a następnie 1 godzinę w temperaturze 80°. Po oziębieniu mieszaninę reakcyjną wlewa się do 500 ml zimnej wody, odsącza wytrącony żółty osad, przemywa trzykrotnie, za każdym razem 100 ml zimnej wody i rozpuszcza w 500 ml chlorku metylenu. Otrzymany roztwór przemywa się 200 ml 2n kwasu solnego i wodą, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje. Po przekrystalizowaniu pozostałości z etanolu otrzymuje się izocyjanian trójcyklo [4,3,1,1^{3,8}] undec-3-ylo-, o temperaturze topnienia 144—146°.

c) 29,0 g (0,152 mola) otrzymanego sposobem opisanym pod b) izocyjanianu ogrzewa się w 400 ml 2n kwasu solnego i 200 ml diaksanu 3 godziny pod chłodnicą zwrotną. Następnie dioksan oddestylowuje się, pozostałą kwaśną, wodną fazę przemywa się najpierw eterem, a następnie w obecności 500 ml świeżego eteru alkalizuje się stężonym ługiem sodowym i ekstrahuje dwukrotnie eterem, za każdym razem 500 ml eteru. Wyciągi eterowe alkalicznej fazy łączy się razem, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostałość sublimuje się przy 0,01 mm Hg w temperaturze 110°. Otrzymuje się trójcyklo [4,3,1,1^{3,8}] undekano-3-aminy, o temperaturze topnienia 191—193°, pK w metoksyetanolu 9,55.

d) 16,5 trójcyklo [4,3,1,1^{3,8}] undekano-3-aminy rozpuszcza się w 100 ml absolutnego toluenu i dodaje 20 g izocyjanianu p-tolilosulfonylu. Po pewnym czasie produkt reakcji krystalizuje. Mieszaninę reakcyjną zadaje się eterem naftowym, produkt reakcji odsącza się i przemywa eterem naftowym. Po przekrystalizowaniu z metanolu czysty N-/p-tolilosulfonylo/-N'-/ trójcyklo [4,3,1,1^{3,8}] undec-3-ylo/-mocznik topnieje w temperaturze 174—176°.

e) 3,6 g N-/p-tolilosulfonylo/-N'-/ trójcyklo [4,3,1,1^{3,8}] undec-3-ylo/-mocznika rozpuszcza się w 25 ml acetonu i zadaje 0,8 g dwuetyloaminy. Natychmiast krystalizuje pożądana sól dwuetyloaminowa N-/p-tolilosulfonylo/-N'-/trójcyklo [4,3,1,1^{3,8}] undec-3-ylo/-mocznika, którą odsącza się i suszy w próżni. Sól topnieje w temperaturze 124—125°.

Przykład II. Analogicznie do przykładu I punkt d) otrzymuje się z 16,5 g trójcyklo [4,3,1,1^{3,8}] undekano-3-aminy i 21,8 g izocyjanianu p-chlorofenylosulfonylu N-/p-chlorofenylosulfonylo/-N'-/trójcyklo [4,3,1,1^{3,8}] undec-3-ylo/-mocznik, o temperaturze topnienia 154—155°.

Przykład III. Analogicznie jak w przykładzie I pod d) otrzymuje się z 16,5 g trójcyklo [4,3,1,1^{3,8}] undekano-3-aminy i 20,1 g izocyjanianu p-fluorofenylosulfonylu N-/p-fluorofenylosulfonylo/-N'-/trójcyklo [4,3,1,1^{3,8}] undec-3-ylo/-mocznik o temperaturze topnienia 164,5—166°.

Przykład IV. Z 16,5 g trójcyklo [4,3,1,1^{3,8}] undekano-3-aminy i 18,3 g izocyjanianu fenylosulfonylu otrzymuje analogicznie jak w przykładzie I pod d) N-/fenylosulfonylo/-N'-/trójcyklo [4,3,1,1^{3,8}] undec-3-ylo/-mocznik, o temperaturze topnienia 164—166°.

Przykład V. Do 24,3 g N-/p-tolilosulfonylo/-etylouretanu (temperatura topnienia 82—83°) rozpuszczonego w 600 ml dioksanu, dodaje się 16,5 g trójcyklo [4,3,1,1^{3,8}] undekano-3-aminy w 200 ml dioksanu, przy czym powstaje gęsta, krystaliczna breja. Następnie mieszaninę reakcyjną ogrzewa się do wrzenia, przy czym oddestylowuje uwolniony alkohol i krystaliczna breja powoli stopniowo przechodzi do roztworu. Po około 3 godzinach zateża się roztwór w próżni. Pozostałość przekrystalizowuje się z metanolu. Otrzymany czysty N-/p-tolilosulfonylo/-N'-/trójcyklo [4,3,1,1^{3,8}] undec-3-ylo/-mocznik topnieje w temperaturze 174—176° i jest identyczny z produktem otrzymanym w przykładzie I pod d).

Przykład VI. 24,95 g N-/p-chlorofenylosulfonylo/-metylouretanu w 500 ml dioksanu zadaje się 16,5 g trójcyklo [4,3,1,1^{3,8}] undekano-3-aminy w 200 ml dioksanu i ogrzewa do wrzenia, aż do przejścia tworzącej się soli do roztworu, przy czym oddestylowuje się stale metanol. Następnie mieszaninę reakcyjną odparowuje się do suchości i pozostałość przekrystalizowuje z metanolu. N-/p-chlorofenylosulfonylo/-N'-/trójcyklo [4,3,1,1^{3,8}] undec-3-ylo/-mocznik jest identyczny z produktem otrzymanym z przykładu II i topnieje w temperaturze 154—155°.

Przykład VII. Analogicznie jak w przykładzie VI z 24,5 g N-/p-metoksyfenylosulfonylo/-metylouretanu i 16,5 g trójcyklo [4,3,1,1^{3,8}] undekano-3-aminy otrzymuje się N-/p-metoksyfenylosulfonylo/-N'-/trójcyklo [4,3,1,1^{3,8}] undec-3-ylo/-mocznik, o temperaturze topnienia 166—167,5°.

Przykład VIII. a) Do 21,4 g p-tolilosulfonylomocznika w 500 ml dioksanu dodaje się 16,5 g trójcyklo [4,3,1,1^{3,8}] undekano-3-aminy w 200 ml dioksanu i mieszaninę mieszając ogrzewa się do wrzenia, przy czym zachodzi odszczepianie amoniaku i początkowo wytrącona sól przechodzi do roztworu. Po zakończeniu wydzielania się amoniaku, roztwór zateża się w próżni. Pozostałość przekrystalizowuje się z metanolu i otrzymuje czysty N-/p-tolilosulfonylo/-N'-/trójcyklo [4,3,1,1^{3,8}] undec-3-ylo/-mocznik, identyczny z otrzymanym w przykładzie I pod d) i w przykładzie V.

b) Analogicznie jak pod a) z 23,45 g p-chlorofenylosulfonylomocznika i 16,5 g trójcyklo [4,3,1,1^{3,8}] undekano-3-aminy otrzymuje się N-/p-chlorofenylosulfonylo/-N'-/trójcyklo [4,3,1,1^{3,8}] undec-3-ylo/-mocznik, o temperaturze topnienia 154—155°, identyczny z produktem otrzymanym w przykładzie II.

Przykład IX. 21,5 g p-aminofenylosulfonylomocznika rozpuszcza się w 400 ml dioksanu i dodaje do 16,5 g trójcyklo [4,3,1,1^{3,8}] undekano-3-aminy w 400 ml dioksanu. Powstająca sól wytrąca się natychmiast w postaci krystalicznej. Mieszaninę reakcyjną miesza się energicznie i ogrzewa do wrzenia, przy czym wydziela się amoniak i krystaliczny osad stopniowo przechodzi do roztworu. Po zakończonym wydzielaniu się amoniaku roztwór zateża się.

Pozostałość rozpuszcza się na zimno w 100 ml acetonu, niewielką ilość nierozpuszczalnych substancji usuwa się przez przesączenie i wlewa do 200 ml 2n ługu sodowego. Po oddestylowaniu acetonu powstająca sól sodową odciąga się. Na-

stępnie sól sodową rozpuszcza się w 200 ml 50% alkoholu i mieszając wlewa się do 50 ml lodowego kwasu octowego. Po przesączeniu i wysuszeniu otrzymuje się N-/p-aminofenylosulfonylo/-N'-/trójcyklo [4,3,1,1^{3,8}] undec-3-ylo/-mocznik, który rozkłada się ogrzewany do temperatury 173°.

Przykład X. Analogicznie jak w przykładzie VIII pod a) otrzymuje się z 24,2 g /p-acetylofenylosulfonylo/-mocznika i 16,5 g trójcyklo [4,3,1,1^{3,8}] undekano-3-aminy czysty N-/p-acetylofenylosulfonylo/-N'-/trójcyklo [4,3,1,1^{3,8}] undec-3-ylo/-mocznik, o temperaturze topnienia 153—156° z metanolu.

Analogicznie również jak w przykładzie VIII pod a) otrzymuje się stosując 23,45 g N-/m-chlorofenylosulfonylo/-mocznika/ o temperaturze topnienia 170—172° /N-/m-chlorofenylosulfonylo/-N'-/trójcyklo [4,3,1,1^{3,8}] undec-3-ylo/-mocznik, o temperaturze topnienia 169—169,5°. Stosując 23,45 g N-/o-chlorofenylosulfonylo/-mocznika /o temperaturze topnienia 169—170°/ otrzymuje się N-/o-chlorofenylosulfonylo/-N'-/trójcyklo [4,3,1,1^{3,8}] undec-3-ylo/-mocznik, o temperaturze topnienia 164—167°.

Stosując 24,4 g N-/p-etoksyfenylosulfonylo/-mocznika /o temperaturze topnienia 197—199°/ otrzymuje się N-/p-etoksyfenylosulfonylo/-N'-/trójcyklo [4,3,1,1^{3,8}] undec-3-ylo/-mocznik, o temperaturze topnienia 161—162°,

i stosując 24,6 g N-/p-metylotiofenylosulfonylo/-mocznika /o temperaturze topnienia 180—181°/ otrzymuje się N-/p-metylo-tiofenylosulfonylo/-N'-/trójcyklo [4,3,1,1^{3,8}] undec-3-ylo/-mocznik, o temperaturze topnienia 172—174°.

Przykład XI. 23,4 g chlorku kwasu p-tolilosulfonylokarbaminowego dodaje się do 16,5 g trójcyklo [4,3,1,1^{3,8}] undekano-3-aminy w 100 ml absolutnego toluenu, dodając 9 g pirydyny i 1/2 godziny ogrzewa pod chłodnicą zwrotną. Następnie zatęża się w próżni. Pozostałą krystaliczną breję przemywa się dwukrotnie, za każdym razem 25 ml 2n kwasu solnego. Po przekrystalizowaniu z metanolu czysty N-/p-tolilosulfonylo/-N'-/trójcyklo [4,3,1,1^{3,8}] undec-3-ylo/-mocznik topnieje w temperaturze 174—176°.

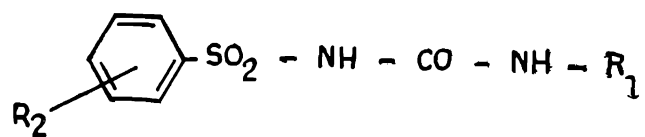
Przykład XII. a) Do 16,5 g trójcyklo [4,3,1,1^{3,8}] undekano-3-aminy rozpuszczonej w 60 ml absolutnego toluenu dodaje się 22,8 g izocyjanianu p-nitrofenylosulfonylu w 60 ml absolutnego toluenu i 2 godziny ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Po zatężeniu do połowy objętości i ozię-

bieniu otrzymany N-/p-nitrofenylosulfonylo/-N'-/trójcyklo [4,3,1,1^{3,8}] undec-3-ylo/-mocznik odsącza się /temperatura topnienia 156°/ i jak pod b) opisano — bezpośrednio dalej przerabia.

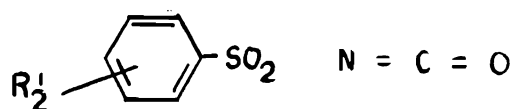
b) 39,4 g wyżej otrzymanego związku nitro rozpuszcza się w 300 ml dwumetyloformamidu i w obecności 20 g niklu Raney'a uwodarnia się pod normalnym ciśnieniem aż do zakończenia pobierania wodoru. Następnie katalizator odsącza się i roztwór zatęża. Przez przekrystalizowanie z metanolu otrzymuje się czysty N-/p-aminofenylosulfonylo/-N'-trójcyklo [4,3,1,1^{3,8}] undec-3-ylo/-mocznik, identyczny z produktem otrzymanym w przykładzie IX.

Zastrzeżenie patentowe

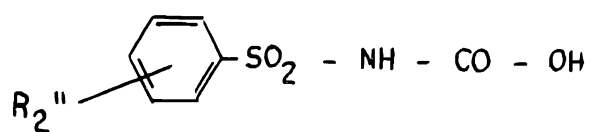
Sposób wytwarzania nowych N'-podstawionych N-arylosulfonylomoczników o wzorze ogólnym 1, w którym R₁ oznacza resztę trójcyklo [4,3,1,1^{3,8}] undec-3-yłową, a R₂ oznacza wodór, chlorowiec, niższą resztę alkilową, alkenylową lub alkoksylową, każda o najwyżej 3 atomach węgla, grupę metylotio, acetylową lub aminową, **znamienny tym**, że trójcyklo [4,3,1,1^{3,8}] undekano-3-aminę wprowadza się w reakcję z izocyjanianiem arylosulfonylu, o wzorze ogólnym 2, w którym R'₂ odpowiada definicji dla R₂ podanej przy omawianiu wzoru 1, z wyjątkiem grupy aminowej albo oznacza grupę nitrową, lub ze zdolną do reakcji, funkcjonalną pochodną kwasu N-arylosulfonylokarbaminowego o wzorze ogólnym 3, w którym R''₂ ma znaczenie podane wyżej dla R₂ lub oznacza grupę nitrową, niższą grupę alkanoiloaminową lub grupę alko-
ksykarbonyloaminową, ewentualnie w obecności środka kondensującego i ewentualnie najpierw otrzymany produkt reakcji, zawierający niższą grupę alkanoiloaminową lub alko-
ksykarbonyloaminową jako R''₂ hydrolizuje się częściowo do odpowiedniego związku o wzorze ogólnym 1, z grupą aminową jako R₂ lub ewentualnie produkt reakcji, zawierający grupę nitrową jako R'₂ ewentualnie R''₂ redukuje się do odpowiedniego związku z grupą aminową jako R₂ i (albo) w razie potrzeby naj-
pierw otrzymaną N-arylosulfonylo-N'-/trójcyklo [4,3,1,1^{3,8}] undec-3-ylo/-guanidynę hydrolizuje się częściowo do odpowiedniego mocznika i ewentualnie otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 przeprowadza się w sól z nieorganiczną lub organiczną zasadą.



wzór 1



wzór 2



wzór 3