



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 25.04.79 (P. 230181)

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 01.12.80

Opis patentowy opublikowano: 10.05.1985

CZYTELNIA

U do Patentowego
P 9 11 (Ludni)

Int. Cl.³ C07D 471/04
C07D 487/04

Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Chinoin Gyógyszer és Vegyészeti Termékek
Gyára RT., Budapeszt (Węgry)

Sposób wytwarzania związków z atomem azotu w pozycji węzłowej

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania związków z atomem azotu w pozycji węzłowej.

Opisano wytwarzanie pochodnych 9-karboksy-2-metylo-6,7,8,9-czterowodoru-4H-pirydo[1,2-a]pirymidyny przez katalityczne uwodornienie odpowiednich związków nienasyconych (J. Het. Chem. 13, 797, 1976).

Wytwarzane sposobem według wynalazku związki są nowe, a przedstawia je ogólny wzór 1, w którym R oznacza atom wodoru lub rodnik C₁₋₄alkilowy; R¹ oznacza atom wodoru lub rodnik C₁₋₄alkilowy; R² oznacza atom wodoru lub rodnik C₁₋₄alkilowy; R³ oznacza atom wodoru, rodnik C₁₋₄alkilowy, grupę karboksylową, ewentualnie w postaci soli metalu alkalicznego, grupę alkoksycarbonylową o 1-4 atomach węgla w części alkilowej, grupę karbamylową, cyjanową lub -CO-NH-CO-NH-SO₂-C₆H₄-CH₃, n oznacza liczbę 0 lub 1, Y oznacza atom tlenu albo siarki, R⁴ oznacza rodnik chloroacetylowy, rodnik C₁₋₆alkilowy, tolueno-4-sulfonylowy, fenylowy, monochlorowcofenylowy, dwuchlorowcofenylowy lub C₁₋₄alkoksifyfenylowy.

Korzystne są te związki o wzorze 1, w których n=1, R oznacza atom wodoru, R¹ oznacza atom wodoru, R² oznacza atom wodoru lub rodnik C₁₋₄alkilowy, zwłaszcza metylowy, R³ oznacza atom wodoru, a R⁴ oznacza grupę karboksylową, metoksykarbonylową, etoksykarbonylową lub karbamylową.

2

Według wynalazku, związki o wzorze 1, o wyżej podanym znaczeniu podstawników oraz ich optycznie czynne antypody i sole otrzymuje się w taki sposób, że na związek z atomem azotu w pozycji węzłowej o wzorze 2, w którym R, R¹, R², R³ i n mają wyżej podane znaczenie, działa się izocyjaniem o wzorze R⁴-N=C=V, w którym R⁴ ma wyżej podane znaczenie V oznacza atom tlenu lub siarki, w obecności kwasu Levisa lub zasady, korzystnie w obojętnym rozpuszczalniku, w temperaturze 0—-250°C i ewentualnie otrzymane związki o wzorze ogólnym 1, rozdziela się na optycznie czynne antypody lub przeprowadza w fizjologicznie dopuszczalne sole albo z soli uwalnia.

Nieoczekiwanie stwierdzono, że związki o wzorze 2 zawierają czynne atomy wodoru w grupie metylenowej w położeniu β w stosunku do atomów azotu i że te atomy wodoru są reaktywne w reakcjach podstawienia elektrofilowego. Część związków o wzorze 1 wykazuje cenną czynność biologiczną, a inne służą jako materiały wyjściowe w syntezie związków biologicznie czynnych. Związki z atomem azotu w pozycji węzłowej o wzorze 1 i ich dalej rozwinięte pochodne mogą być stosowane w lecznictwie.

Związki o wzorze 1 mogą istnieć w trzech postaciach tautomerycznych, przedstawionych na schemacie 1. Zależnie od natury podstawników, jedna z tych postaci może przeważać lub w danych warunkach dwie postaci tautomeryczne mogą two-

rzyć mieszaninę równowagową, co można wykazać spektroskopowo. Każda z postaci tautomerycznych może występować jako izomery geometryczne Z—E. W przykładach na nazwę związków przyjęto postacie przeważające.

Wynalazek dotyczy wytwarzania wszelkich możliwych izomerów geometrycznych oraz racemicznych i optycznie czynnych postaci związków o wzorze 1.

Sposobem według wynalazku na związek o wzorze 2 działa się izocyjanianem o wzorze $R^4-N=C=V$ bez rozpuszczalnika lub w obecności obojętnego rozpuszczalnika. W przypadku stosowania rozpuszczalnika, powstały związek o wzorze 1a wytrąca się z mieszaniny reakcyjnej i odsacza. Jeżeli powstały związek o wzorze 1 nie wytrąca się z mieszaniny reakcyjnej, to można tę mieszaninę odparować pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość przekrystalizować z odpowiedniego rozpuszczalnika. Jeżeli reakcję przeprowadza się bez rozpuszczalnika, to po jej zakończeniu mieszaninę przekrystalizowuje się z odpowiedniego rozpuszczalnika. Reakcję przeprowadza się w 0—250°C, Temperatura reakcji zależy od materiałów wyjściowych. Na 1 mol związku o wzorze 2 stosuje się 1 do 3 moli izocyjanianu o wzorze $R^4-N=C=V$. Jako czynnik alkilujący można stosować halogenki alkilu, jak jodek metylu, bromek etylu itp., halogenki aralkilu, jak chlorek benzylu, siarczan dwualkilu, jak siarczan dwumetylu lub siarczan dwuetylu, fosforany trójkalkilu, jak fosforan trójetylu, estry alkilowe, jak estry alkilowe kwasu benzenosulfonowego i p-toluenosulfonowego, fluoroborany trójkalkilookseniowe i inne zwykłe środki alkilujące.

Reakcję korzystnie przeprowadza się w obecności rozpuszczalnika, w 0 do 160°C. Jako rozpuszczalniki stosuje się rozpuszczalniki zwykle stosowane w reakcjach alkilowania i aralkilowania.

Na 1 mol materiału wyjściowego o wzorze 1 korzystnie stosuje się 0,3—2,0 mola czynnika alkilującego lub aralkilującego, w zależności od natury tego czynnika. Stosunek molowy reagentów można zmieniać, jeżeli to jest pożądane.

Jako środki wiążące kwas korzystne są węglany metali alkalicznych, wodorowęglany metali alkalicznych, wodorotlenki metali alkalicznych, trójkalkiloaminy, węglany metali ziem alkalicznych itp. Termin „rodnik C_{1-4} alkilowy” oznacza w niniejszym opisie rodnik alkilowy o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym. Termin „ewentualnie podstawiony rodnik C_{6-10} arylowy” oznacza rodnik fenyłowy lub naftyłowy, ewentualnie podstawiony jednym lub

większą liczbą takich samych lub różnych podstawników wybranych spośród rodników C_{1-4} alkilowych, grup C_{1-4} alkoksyłowych, aminowej, wodorotlenowej, karboksylowej i jej pochodnych, nitrowej i atomów chlorowców. Termin „grupa C_{1-4} alkoksyłowa” oznacza grupę alkoksylową z rodnikiem alkilowym o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym.

Stosowane jako materiał wyjściowy heterocykliczne związki o wzorze 2 można otrzymywać sposobami według węgierskich opisów patentowych nr nr 156 119, 158 085, 162 384, 162 373 i 166 577 i holenderskiego zgłoszenia patentowego nr 7 212 286.

Solami związków o wzorze 1 mogą być sole metali alkalicznych utworzone na grupie karboksylowej, jak sodowe, potasowe, amonowe, metali ziem alkalicznych, np. wapnia lub magnezu oraz sole z aminami, np. z trójetylaminą.

Nowe związki o wzorze 1 można stosować przede wszystkim jako farmaceutyczne produkty przejściowe. Można je przeprowadzać w pochodne pirydo [1,2-a] pirymidyny podstawione w położeniu 9 grupą hydrazonową, działając solami aryldwuazoniowymi i otrzymując produkty końcowe wykazujące czynność farmaceutyczną, np. przeciwalergiczną. Niektóre spośród związków o wzorze 1 wykazują czynność PG-antagonistyczną, przeciwbólową, przeciwmiażdżycową, uspokajającą i inne.

Kwas 9-(fenyloamino)tiokarbonylo-6-metylo-4-keto-1,6,7,8-czterowodoru-4H-pirydo[1,2-a]pirymidinokarboksylowy-3-podany dożylnie posiada ED_{50} /mola/kg 9,1.

Jeżeli związki o wzorze 1 stosuje się w leczeniu, to ich efektywna dawka dzienna wynosi 1—1500 mg, a podaje się ją jednorazowo lub podzieloną na dawki mniejsze, zależnie od dziedziny stosowania.

Związki o wzorze 1 mogą być formułowane w drażetki, tabletki, kapsułki, roztwory iniekcyjne, zawiesiny, proszki, czopki lub inne postaci, które mogą zawierać konwencjonalne dodatki, jak czynniki dezintegrujące i nośniki.

Wynalazek jest ilustrowany poniższymi przykładami,

Przykłady I do IV. Do dwuchlorometanowego roztworu 0,05 mola związku z atomem azotu w pozycji węzłowej wkrapla się w temperaturze pokojowej 0,055 mola izocyjanianu, mieszaninę reakcyjną ogrzewa w ciągu 10 godzin, pozostawia w ciągu 2 dni w spoczynku i oddestylowuje rozpuszczalnik. Pozostałość przekrystalizowuje się z etanolu. Otrzymane związki przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1

Przykład nr	Materiał wyjściowy	Izocyjanian	Produkt	Wydajność %	Temperatura topnienia °C	Wzór sumaryczny	Skład elementarny obliczono znaleziono		
							C%	H%	N%
I	3-etoksykarbonylo-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo-(1,2-a)-pirymidyna	izocyjanian fenylu	3-etoksykarbonylo-6-metylo-9-(N-fenylaminokarbonylo)-4-keto-1,6,7,8-czterowodoro-4H-pirydo-[1,2-a]pirymidyna	46	200 — 201	$C_{19}H_{21}N_5O_4$	64,21 63,95	5,95 5,81	11,83 11,65
II	3-etoksykarbonylo-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo-(1,2-a)-pirymidyna	izocyjanian chloroacetylu	3-etoksykarbonylo-6-metylo-9-(chloroacetyloaminokarbonylo)-4-keto-1,6,7,8-czterowodoro-4H-pirydo-[1,2-a]pirymidyna	74	158 — 160	$C_{15}H_{18}N_5O_5Cl$	50,63 51,02	5,06 5,02	11,80 11,63
III	3-etoksykarbonylo-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo-(1,2-a)-pirymidyna	izocyjanian toksylu	3-etoksykarbonylo-6-metylo-9-(toksyloaminokarbonylo)-4-keto-1,6,7,8-czterowodoro-4H-pirydo-[1,2-a]pirymidyna	80	182 — 183	$C_{20}H_{23}N_5O_6S$	55,42 55,92	5,35 5,30	9,69 9,72
IV	3-etoksykarbonylo-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo-(1,2-a)-pirymidyna	izocyjanian toksylu	3-/(toksyloaminokarbonylo)-aminokarbonylo/-6-metylo-9-/toksyloaminokarbonylo/-4-keto-1,6,7,8-czterowodoro-4-H-pirydo-[1,2-a]pirymidyna	49	164	$C_{25}H_{27}N_5O_8S_2$	51,90 52,28	4,52 4,48	11,64 11,51

Przykłady V do IX. 23,6 g 3-etoksykarbonylo-6-metylo-4-keto-4H-pirydo[1,2-a]pirymidyny i 0,1 mola izocyjanianu miesza się w ciągu 72 godzin w 40–50°C. Gęstą, wysokiej lepkości mieszaninę reakcyjną zawiesza się w 200 ml etanolu,

przesącza i przemywa etanolem (reakcję z izocyjanianem n-butylo prowadzi się w około 800–100°C). Otrzymane związki przedstawiono w tabeli 2.

Tabela 2

Przykład nr	Izocyjanian	Produkt	Wydajność %	Temperatura topnienia °C	Wzór sumaryczny	Skład elementarny obliczono znaleziono		
						C %	H %	N %
1	2	3	4	5	6	7	8	9
V	izocyjanian n-butylo	3-etoksykarbonylo-6-metylo-9-(n-butyloaminokarbonylo)-4-keto-1,6,7,8-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidyna	35	152 — 155	$C_{17}H_{25}N_5O_4$	60,90 60,25	7,47 7,41	12,52 12,40

1	2	3	4	5	6	7	8	9
VI	izocyjanian fenyłu	3-etoksykarbonylo-6- -metylo-9-(fenylo- aminokarbonylo)-4- -keto-1,6,7,8-czterowo- doro-4H-pirydo[1,2-a]- pirymidyna	74	198— 200	$C_{19}H_{21}N_3O_4$	zmieszanie z produktem z przykładu XVII nie obniża temperatury top- nienia		
VII	izocyjanian 4-chlorofe- nyłu	3-etoksykarbonylo-6- -metylo-9-(4-chloro- fenyloamino-karbony- lo)-4-keto-1,6,7,8-czte- rowodoro-4H-pirydo- [1,2-a]pirymidyna	82	206— 210	$C_{19}H_{20}N_3O_4Cl$	58,50 58,10	5,13 5,07	10,78 10,59
VIII	izocyjanian 3-chlorofe- nyłu	3-etoksykarbonylo-6- -metylo-9-(3-chloro- fenyloaminokarbony- lo)-4-keto-1,6,7,8-czte- rowodoro-4H-pirydo- [1,2-a]pirymidyna	78	194— 198	$C_{19}H_{20}N_3O_4Cl$	58,50 58,21	5,13 5,05	10,78 10,61
IX	izocyjanian 3,4-dwuchlo- rofenyłu	3-etoksykarbonylo-6- -metylo-9-(3,4-dwu- chlorofenyloamino karbonylo)-4-keto- -1,6,7,8-czterowodoro- -4H-pirydo[1,2-a] pi- rymidyna	79	208— 212	$C_{19}H_{18}N_3O_4Cl_2$	53,80 53,28	4,49 4,40	9,90 9,78

Przykład X. 0,416 g 3-etoksykarbonylo-4-keto-4,6,7,8-czterowodoropirolo[1,2-a]pirymidyny rozpuszcza się w 4 ml benzenu, a do roztworu dodaje 0,24 g izocyjanianu fenylu. Mieszaninę reakcyjną utrzymuje się w ciągu 5 dni w temperaturze pokojowej, po czym odsacza wytrącone kryształy i przemywa benzenem.

Otrzymuje się 0,50 g (76,5%) 3-etoksykarbonylo-8-(N-fenyloaminokarbonylo)-4-keto-1,4,6,7-czterowodoropirolo[1,2-a]pirymidyny o temperaturze topnienia 240—241°C.

Analiza elementarna; wartości obliczone dla $C_{17}H_{17}N_3O_4$: C 62,38%, H 5,23%, N 12,84%; wartości znalezione: C 62,51%, H 5,15%, N 12,90%.

Przykład XI. Do 0,66 g 80% zawiesiny wodoru sodu w oleju dodaje się 50 ml benzenu, a następnie wkrapla 4,72 g 3-etoksykarbonylo-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidyny rozpuszczonej w 15 ml benzenu. Całość miesza się w ciągu 30 minut, a następnie w 25 do 35°C w ciągu 10 minut dodaje się roztwór 2,96 g tioizocyjanianu metylu w 10 ml benzenu. Całość miesza się w ciągu 2 godzin, po czym dodaje 80 ml eteru, co powoduje wytrącenie soli sodowej 3-etoksykarbonylo-6-metylo-9-(metyloaminotiokarbonylo)-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidyny w postaci oleju. Rozpuszczalnik odrzuca się, a pozostałość rozciera z eterem i suszy w eksyktorze próżniowym. Otrzymuje się 5,3 g (80%) bezpostaciowej 3-etoksykarbonylo-6-metylo-9-(metyloamino-tiokarbonylo)-4-keto-6,7,8,9-czterowodo-

ro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidyny w postaci soli sodowej.

Przykład XII. Do soli sodowej 3-etoksykarbonylo-6-metylo-9-(metyloaminotiokarbonylo)-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidyny, otrzymanej sposobem według przykładu XLVI, dodaje się 15 ml acetonu i 130 ml wody, po czym za pomocą kwasu octowego doprowadza roztwór do pH 3—4. Wytrącone kryształy odsacza się, przemywa wodą, suszy i krystalizuje z alkoholu etylowego. Otrzymuje się 3,2 g 3-etoksykarbonylo-6-metylo-9-(metyloaminotiokarbonylo)-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidyny o temperaturze topnienia 199—200°C. Wydajność 52%.

Analiza elementarna; wartości obliczone dla $C_{14}H_{19}N_3O_5S$: C 54,35%, H 6,19%, N 13,58%; wartości znalezione: C 54,45%, H 6,18%, N 13,72%.

Przykład XIII. Do 0,66 g 80% zawiesiny wodoru sodu w oleju dodaje się 50 ml benzenu, a następnie wkrapla 4,72 g 3-etoksykarbonylo-6-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidyny rozpuszczonej w 15 ml benzenu. Całość miesza się w ciągu 30 minut, po czym w 25—25° w ciągu 10 minut dodaje 5,4 g tioizocyjanianu fenylu rozpuszczonego w 10 ml benzenu. Mieszanie kontynuuje się w ciągu dalszych 2 godzin, po czym dodaniem 80 ml eteru wytrąca sól sodową 3-etoksykarbonylo-6-metylo-9-(fenyloamino-tiokarbonylo)-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidyny, w postaci oleju. Rozpuszczalnik odrzuca się, a pozostałość rozciera z eterem,

po czym produkt suszy w eksykatorze próżniowym. Otrzymuje się 6,1 g (76%) bezpostaciowej soli sodowej 3-etoksykarbonylo-6-metylo-9-(fenyloaminotio-karbonylo)-4-keto-6,7,8,9 - czterowodoro - 4H - pirydo [1,2-a]-pirymidyny.

Przykład XIV. Do soli sodowej 3-etoksykarbonylo-6 - metylo - 9 - (fenyloaminotio-karbonylo) - 4 - keto-6,7,8,9-czterowodoro - 4H - pirydo[1,2-a]pirymidyny, otrzymanej według przykładu XVI dodaje się 15 ml acetonu i 130 ml wody, po czym za pomocą kwasu octowego doprowadza roztwór do pH 3—4. Wytrącone kryształy odsąca się, przemywa wodą, suszy i przekrystalizowuje z acetonitrylu. Otrzymuje się 3,2 g (52%) 3-etoksykarbonylo-6-metylo-9-(fenyloaminotio-karbonylo)-4-keto-1,6,7,8-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidyny o temperaturze topnienia 173—175°C.

Analiza elementarna; wartości obliczone dla $C_{19}H_{21}N_3O_5S$: C 61,44%, H 5,70%, N 11,31%; wartości znalezione: C 61,75%, H 5,57%, N 11,40%.

Przykład XV. Postępuje się w sposób opisany w przykładzie V do IX stosując jako izocyjanian 4-metoksyfenyloizocyjanian. Otrzymuje się 3 - etoksykarbonylo - 9 - (N-/4-metoksyfenylo/-aminokarbonylo) - 6 - metylo - 4 - keto-1,6,7,8-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynę, o temperaturze topnienia 183—184°C z wydajnością 52%.

Analiza $C_{20}H_{23}N_3O_5$;

Obliczono: C 62,33%, H 6,02%, N 10,90%
Znaleziono: C 62,45%, H 6,00%, N 10,85%.

Przykład XVI. Postępuje się w sposób opisany w przykładach V—IX ale stosuje jako substancje wyjściowe 3-metoksykarbonylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynę i fenyloizocyjanian. Otrzymuje się 3-metoksykarbonylo-9-(fenyloaminokarbonylo)-4-keto-1,6,7,8-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynę, o temperaturze topnienia 173—175°C z wydajnością 71%.

Analiza $C_{17}H_{17}N_3O_4$;

Obliczono: C 62,38%, H 5,24%, N 12,84%
Znaleziono: C 62,47%, H 5,21%, N 12,79%.

Przykład XVII. Postępuje się w sposób opisany w przykładach V—IX ale stosując jako substancje wyjściowe 3-metoksykarbonylo-6-metylo-4-keto-6,7,8,8-czterowodoro - 4H - pirydo[1,2-a]pirymidynę i fenyloizocyjanian. Otrzymuje się 3-metoksykarbonylo-9-(fenyloaminokarbonylo)-6-metylo-4-keto-1,6,7,8-czterowodoro-4H - pirydo[1,2-a]pirymidynę, o temperaturze topnienia 199—200°C, z wydajnością 74%.

Analiza $C_{18}H_{19}N_3O_4$;

Obliczono: C 63,33%, H 5,61%, N 12,31%
Znaleziono: C 63,21%, H 5,70%, N 12,32%.

Przykład XVIII. Postępuje się w sposób opisany w przykładach V—IX ale stosując jako substancje wyjściowe 3-etoksykarbonylo-7-metylo-4-keto-6,7,8,9-czterowodoro - 4H - pirydo[1,2-a]pirymidynę i fenyloizocyjanian. Otrzymuje się 3-etoksykarbonylo - 9 - (fenyloaminokarbonylo) - 7 - metylo-4-keto-1,6,7,8-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynę, o temperaturze topnienia 215—217°C, z wydajnością 55%.

Analiza $C_{19}H_{21}N_3O_4$;

Obliczono: C 64,21%, H 5,95%, N 11,83%.

Znaleziono: C 64,34%, H 5,88%, N 11,90%.

Przykład XIX. Postępuje się w sposób opisany w przykładzie XI—XII ale stosuje jako substancje wyjściowe 3-etoksykarbonylo-9-[N-(metoksyfenylo)-aminokarbonylo]-6-metylo-4-keto-1,6,7,8-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynę, otrzymuje się 9-[N-(4-metoksyfenylo)-aminokarbonylo]-4-karboksylo-6-metylo-4-keto-1,6,7,8-czterowodoro-4H-pirydo[1,2-a]pirymidynę, o temperaturze topnienia 201—202°C (z rozkładem) z wydajnością 94%.

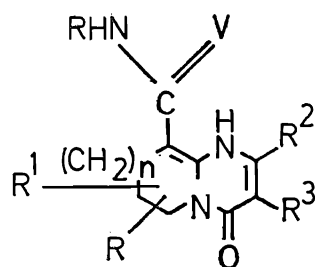
Analiza $C_{18}H_{19}N_3O_5$;

Obliczono: C 60,50%, H 5,30%, N 11,67%.

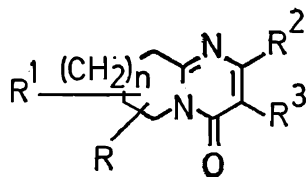
Znaleziono: C 60,38%, H 5,19%, N 11,85%.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania związków z atomem azotu w pozycji węzłowej, o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza atom wodoru lub rodnik C_1 -alkilowy; R^1 oznacza atom wodoru lub rodnik C_1 -alkilowy; R^2 oznacza atom wodoru lub rodnik C_1 -alkilowy; R^3 oznacza atom wodoru, rodnik C_1 -alkilowy; grupę karboksylową ewentualnie w postaci soli metalu alkalicznego, grupę alkoksykarbonylową o 1—4 atomach węgla w części alkilowej, grupę karbamylową, lub $-CO-NH-CO-NH-SO_2-C_6H_4-CH_3$; n oznacza liczbę 0 lub 1, Y oznacza atom tlenu lub siarki, R^4 oznacza rodnik chloroacetylowy, tolueno-4-sulfonylowy, rodnik C_1 -alkilowy, fenyłowy, monochlorowcofenyłowy, dwuchlorowcofenyłowy lub C_1 -4-alkoksyfenyłowy oraz optycznie czynnych antypodów i soli tych związków, znamienny tym, że na związek z atomem azotu w pozycji węzłowej o wzorze 2, w którym R, R^1 , R^2 , R^3 i n mają wyżej podane znaczenia, działa się izocyjanianem o wzorze $R^4-N=C=V$, w którym R^4 ma wyżej podane znaczenie a V oznacza atom tlenu lub siarki w obecności kwasu Levisa albo zasady i korzystnie w obojętnym rozpuszczalniku w temperaturze 0—250°C i ewentualnie otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 rozdziela na optycznie czynne antypody lub przeprowadza w fizjologicznie dopuszczalną sól; albo z soli uwalnia.



WZÓR 1



WZÓR 2