



URZĄD  
PATENTOWY  
PRL

Patent dodatkowy  
do patentu nr ———

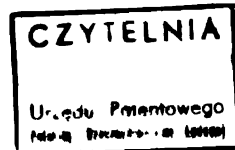
Zgłoszono: 85 02 07 (P. 251869)

Pierwszeństwo: 84 02 07 Stany Zjednoczone  
Ameryki

Zgłoszenie ogłoszono: 85 12 17

Opis patentowy opublikowano: 89 08 31

Int. Cl.<sup>4</sup> C07D 209/34  
A61K 31/40



Twórca wynalazku: ———

Uprawniony z patentu: Pfizer Inc.,  
Nowy Jork (Stany Zjednoczone Ameryki)

## Sposób wytwarzania nowych 2-ketoindolo-1-karbonamidów

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych, posiadających w pozycji C—3 oraz przy atomie azotu karbonamidowego podstawniki acylowe, 2 - ketoindolo-1-karbonamidów o ogólnym wzorze 1, w którym X oznacza atom wodoru, Y oznacza atom wodoru, R<sup>1</sup> oznacza grupę alkilową o 1-6 atomach węgla, grupę fenyloalkilową o 1-3 atomach węgla w części alkilowej, grupę fenoksymetylową, furylową, tienylową lub tienylometylową, R<sup>2</sup> oznacza grupę fenylową, fluoro-fenylową lub metoksyfenylową oraz ich dopuszczalnych farmaceutycznie soli z zasadami.

Związki o wzorze 1 są aktywne jako środki znieczulające oraz jako środki do leczenia schorzeń zapalnych takich jak artretyczne.

Wynalazek umożliwia działanie przeciwbólowe u ssaków, zwłaszcza u ludzi przy schorzeniach zapalnych przez podawanie środków farmaceutycznych, zawierających związki o wzorze 1 wraz z farmaceutycznie dopuszczalnymi nośnikami.

Korzystną grupę związków wytwarzanych sposobem według wynalazku stanowią te związki o wzorze 1, w których X i Y oznaczają atom wodoru, R<sup>1</sup> oznacza grupę 2-furylową, 2-tienylową i /2-tienylo/metylową. W tej grupie szczególnie korzystne są związki o wzorze 1, w którym R<sup>2</sup> oznacza grupę fenylową.

Szczególnie korzystnymi związkami wytworzonymi sposobem według wynalazku są:

N-benzoilo-3-/2-furoilo/-2-ketoindolo-1-karbonamid/związek o wzorze 1, w którym X oznacza atom wodoru, Y oznacza atom wodoru, R<sup>1</sup> oznacza grupę 2-furylową, R<sup>2</sup> oznacza grupę fenylową/.

Jako półprodukty do wytwarzania związków o wzorze 1 stosuje się związki o wzorze 2, w którym X, Y, i R<sup>1</sup> mają wyżej podane znaczenie, oraz ich sole z zasadami.

Korzystną podgrupą związków o wzorze 2 są takie, w których X oznacza atom wodoru i Y oznacza atom wodoru, a R<sup>1</sup> oznacza grupę furylową, tienylową lub tienylometylową. Związki o wzorze 2, należące do powyższej korzystnej podgrupy są nowe, a sposób ich wytwarzania stanowi przedmiot zgłoszenia wydzielonego z niniejszego zgłoszenia o nr P 255 465 opublikowanego w BUP nr 14/86.

Związki o działaniu znieczulającym i przeciwzapalnym wytwarzane sposobem według wynalazku o wzorze 1, w którym X, Y, R<sup>1</sup> i R<sup>2</sup> mają wyżej podane znaczenie, są pochodnymi 2-ketoindolu-bicyklicznego amidu o wzorze 3a.

Bardziej szczegółowo, związki wytwarzane sposobem według wynalazku w pozycji 1, 2-ketoindolu mają N-acylokarbonamidowy podstawnik  $\text{C}=\text{O}-\text{NH}-\text{C}=\text{O}-\text{R}^2$  oraz w pozycji 3 acylowy podstawnik  $-\text{C}=\text{O}-\text{R}^1$ , a pierścień benzenowy jest niepodstawiony.

Ponadto, związki o wzorze 1, w którym X, Y, R<sup>1</sup> i R<sup>2</sup> mają wyżej podane znaczenie, są zdolne do enolizacji i mogą istnieć w postaci jednej lub więcej form tautomerycznych /enolowych/. Wszelkie takie tautomeryczne /enolowe/ formy związku o wzorze 1 objęte są wynalazkiem. Z odpowiednich 2-ketoindoli o wzorze 3, w którym X i Y mają wyżej podane znaczenie, otrzymuje się związki o wzorze 2 zawierające w pozycji 3 podstawnik  $-\text{C}=\text{O}-\text{R}^1$ , w którym R<sup>1</sup> ma wyżej podane znaczenie, z których następnie przez przyłączenie w pozycji 1 podstawnika o wzorze  $-\text{C}=\text{O}-\text{NH}-\text{C}=\text{O}-\text{R}^2$ , w którym R<sup>2</sup> ma wyżej podane znaczenie, otrzymuje się związki o wzorze 1 w/g schematu.

Związki o wzorze 1 otrzymuje się w reakcji związku o wzorze 2 z acylowym izocyjanianem o wzorze  $\text{R}^2-\text{C}=\text{O}-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ , w którym R<sup>2</sup> ma wyżej podane znaczenie. Najczęściej reakcję prowadzi się przez skontaktowanie równomolowych ilości reagentów w neutralnym rozpuszczalniku w temperaturze 50-150°C, korzystnie 100-130°C.

Neutralnym rozpuszczalnikiem może być taki, w którym rozpuszcza się co najmniej jeden z reagentów i który nie reaguje z żadnym z nich ani z produktem. Typowymi rozpuszczalnikami jakie mogą być użyte są węglowodory alifatyczne, takie jak oktan, nonan, dekan i dekalen, węglowodory aromatyczne, takie jak benzen, chlorobenzen, toluen, ksylen i tetralen, węglowodory chlorowane takie jak 1,2-dwuchloroetan, etery takie jak tetrahydrofuran, dioksan, 1,2-dimetoksyetan i eter dwu/2-metoksyetylowy/, rozpuszczalniki polarne aprotyczne takie jak N,N-dwumetyloformamid, N,N-dwumetyloacetamid, N-metylopirolidon i dwumetylosulfotlenek. Czas reakcji waha się w zależności od temperatury reakcji w zakresie 100-130°C, czas reakcji zwykle wynosi kilka godzin, na przykład 5-10 godzin.

Przy stosowaniu relatywnie niepolarnego rozpuszczalnika do reakcji związku o wzorze 2 z acyloizocyjanianem o wzorze  $\text{R}^2-\text{C}=\text{O}-\text{N}=\text{C}=\text{O}$ , produkt /o wzorze 1/ o zakończeniu reakcji, przy schłodzeniu mieszaniny reakcyjnej do temperatury pokojowej wypada z roztworu. W takim przypadku produkt przeważnie wydziela się przez filtrację.

Natomiast jeśli stosuje się relatywnie polarne rozpuszczalniki i produkt nie wytrąca się z roztworu po zakończeniu reakcji, można go wydzielić przez odparowanie rozpuszczalnika albo w przypadku rozpuszczalnika mieszającego się z wodą, przez rozcieńczenie wodą środowiska reakcji, powoduje to wytrącenie produktu, który oddziela się przez filtrację. Produkt reakcji /o wzorze 1/ może być oczyszczony standardowymi metodami, na przykład przez krystalizację.

Reakcja między związkiem o wzorze 2 i acyloizocyjanianem o wzorze  $\text{R}^2-\text{C}=\text{O}-\text{N}=\text{C}=\text{O}$  może być przyspieszona przez dodatek zasady takiej jak trzeciorzędowa amina, na przykład trójmetyloamina, trójetyloamina, trójbutyloamina, N-metylopiperydyna, N-metylomorfolina albo N,N-dwumetyloanilina. Stosuje się zwykle 1 do około czterech równoważników czynnika zasadowego, co pozwala na prowadzenie reakcji w temperaturze 20-50°C. Po zakończeniu reakcji, jej medium musi być zneutralizowane /czyli zakwaszone/, po czym produkt wydziela się, jak to opisano wyżej.

Znane acyloizocyjaniany o wzorze  $\text{R}^2-\text{C}=\text{O}-\text{N}=\text{C}=\text{O}$  można wytworzyć na podstawie publikowanych opisów, natomiast analogi znanych związków mogą być wytworzone analogicznymi sposobami. Generalnie odpowiedni amid o wzorze  $\text{R}^2-\text{C}=\text{O}-\text{NH}_2$  poddaje się reakcji z chlorem oksalilu, albo chlorek kwasowy o wzorze  $\text{R}^2-\text{C}=\text{O}-\text{Cl}$  poddaje się reakcji z cyjanianem srebra. [Speziale i in. Journal of Organic Chemistry, 28, 1805 /1963/ oraz 30, 4306 /1965/; Ramirez i in. Journal of Organic Chemistry 34, 376 /1969/ i Naito i in. Journal of Antibiotics /Japonia/ 18, 145 /1965/].

Związki o wzorze 1 są kwasowe i mogą tworzyć sole z zasadami. Ich wytwarzanie jest objęte zakresem wynalazku, przy czym wytwarza się je konwencjonalnymi metodami. Na przykład mogą one być wytwarzane przez zwykłe kontaktowanie kwasowych i zasadowych składników, przeważnie w stosunku stechiometrycznym, bądź w wodnych albo niewodnych, albo częściowo wodnych

mediach. Sole pozyskuje się odpowiednio bądź przez filtrację, przez strącanie cieczami, w których są nierozpuszczalne, następną filtrację, przez odparowanie rozpuszczalnika, albo w przypadku wodnego rozpuszczalnika przez liofilizację.

Typowymi solami związków o wzorze 1, jakie można wytworzyć, są sole pierwszo-, drugo- i trzeciorzędowych amin, metali alkalicznych i metali ziem alkalicznych. Specjalnie wartościowe są sole etanoloaminy, dwuetanoloaminy i trójetanoloaminy.

Składniki zasadowe stosowane do wytwarzania soli należą zarówno do organicznych jak i nieorganicznych i obejmują aminy organiczne, wodorotlenki metali alkalicznych, węglany metali alkalicznych, wodorowęglany metali alkalicznych, wodorki metali alkalicznych, alkoholany metali alkalicznych, wodorotlenki metali alkalicznych, węglany metali ziem alkalicznych, wodorki metali ziem alkalicznych i alkoholany metali ziem alkalicznych.

Reprezentantami takich zasad są aminy pierwszorzędowe jak n-propyloamina, n-butyloamina, anilina, cykloheksyloamina, benzyloamina, p-toluidyna, etanoloamin i 1-amino-1-dezoksy-sorbit, aminy drugorzędowe jak dwuetyloamina, dwuetanoloamina, N-metylo-1-amino-1-dezoksy-sorbit, N-metyloanilina, morfolina, piperidyna i piperydyna, aminy trzeciorzędowe jak trójetanoloamina, trójetanoloamina, N,N-dwuetyloanilina, N-etylopiperydyna i N-metylomorfolina, wodorotlenki takie jak wodorotlenek sodu, alkoholany jak etoksylan sodu i metoksylan potasu, wodorki jak wodorek wapnia i wodorek sodu i węglany jak węglan potasu i węglan sodu.

Związki o wzorze 1 mają właściwości znieczulające. Badano je na myszach przez wykazanie blokady skurczów brzusznych wywołanych przez podanie 2-fenylo-1,4-benzochinonu /PBQ/. Zastosowano metodę opartą na opisaną przez Siegmund i in. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 95, 729-731, 1957, zaadaptowanej dla wysokiej wydajności /patrz też Milne i Twomey, Agents and Actions, 10, 31-37, 1980/. Do doświadczeń użyto myszy, samców Carworth, szczepu CF-1 albinosów, ważących 18-20 g. Przed podaniem leku i badaniem myszy były głodzone przez noc.

Związki o wzorze 1 rozpuszczano lub suspendowano w nośniku składającym się z 5% etanolu, emulforu 620/mieszanka estrów kwasu tłuszczowego z polioksyetylenem/ 5% i 90% solanki. Nośnik ten służył też do kontroli. Dozowanie ustawiono według skali logarytmicznej /tj... 0,32, 1,0, 3,2 10, 32... mg/kg/ i były obliczane według ciężaru soli, jeśli były one stosowane, a nie kwasów. Podawanie odbywało się doustnie ze zmiennym stężeniem pozostawiając stałą objętość dawek 10 ml/kg wagi ciała. Wspomnianą metodę Milne i Twomey stosowano celem stwierdzenia efektywności i skuteczności. Mysiom związki podawano doustnie, a w godzinę później otrzymywały PBQ w ilości 2 mg/kg dootrzewnowo. Poszczególne myszy były natychmiast lokowane w ogrzewanej komorze Lucite /plastykowe-przezroczyste/ i w pięć minut po podaniu PBQ notowano ilość skurczów brzucha w czasie 5 minut. Stopień ochrony znieczuleniowej /% MPE/ obliczano na podstawie zmniejszenia skurczów brzucha w stosunku do liczby obserwowanej tego samego dnia na grupie zwierząt kontrolnych. Co najmniej cztery takie próby /N $\geq$ 5/ dają wynik dawki dla obliczenia MPE<sub>50</sub>, najlepszą dawkę, która zmniejsza ilość skurczów do 50% poziomu kontrolnego.

Związki o wzorze 1 wykazują również aktywność przeciwzapalną. Aktywność ta wykazana na szczurach metodą bazującą na standardowych testach obrzęku łap szczura, wywołanego przez Carrageenin- Galaktan uzyskany przez ekstrakcję wodorostów morskich Rhodophyceae vide The Merck Index wyd. IX poz. 1861/. /Winter i in. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 111, 544, 1963/.

Nieusłpione, dorosłe szczury-samce albinosy ważące 150-190 g ważono i ponumerowano, znacząc tuszem znak na prawej tylnej nodze. Każdą łapę zanurzono w rtęci dokładnie do wysokości znaku tuszem. Rtęć znajdowała się w cylindrach szklanych połączonych z przetwornikiem ciśnienia-Statham. Wyjście z przetwornika przez jednostkę kontrolną połączono z mikrowoltomierzem. Odnotowano objętość rtęci przemieszczonej przez zanurzoną łapę. Lek podawano przy pomocy urządzenia do intensywnego żywienia. Po jednej godzinie po podaniu leku wywołano obrzęk przez wstrzyknięcie 0,05 ml 1% roztworu preparatu "Carrageenin" do płaskiej tkanki oznakowanej łapy. Natychmiast potem zmierzono objętość zanurzonej łapy, do której wstrzyknięto "Carrageenin". Wzrost objętości łapy w ciągu 3 godzin po wstrzyknięciu "Carrageenin" stanowi indywidualną miarę działania przeciwzapalnego.

Aktywność przeciwbólowa związków o wzorze 1 jest przydatna przy długotrwałym podawaniu ssakom celem ograniczenia bólów pooperacyjnych i wywołanych urazem. Ponadto związki o wzorze 1 są przydatne przy chronicznym podawaniu ssakom celem zmniejszenia symptomów

chronicznych schorzeń takich jak stany zapalne wywołane reumatycznym artretyzmem oraz bólów związanych z osteoartretyzmem i innymi schorzeniami mięśniowo-kostnymi.

Jeśli związek o wzorze 1 lub jego farmaceutycznie dopuszczalna sól ma być użyty bądź jako środek przeciwbólowy albo przeciwzapalny, może być podawany pacjentom-ssakom zarówno sam jak też korzystnie w połączeniu z farmaceutycznie dopuszczalnym nośnikiem lub rozcieńczalnikiem w postaci środka farmaceutycznego zgodnie z praktyką farmaceutyczną. Związek może być podawany doustnie lub pozajelitowo. Pozajelitowo podaje się dożylnie, domięśniowo, dootrzewnowo, podskórnym i miejscowo.

W środkach farmaceutycznych, zawierających związki o wzorze 1 lub ich farmaceutycznie dopuszczalne sole stosunek wagowy nośnika do składnika czynnego normalnie wynosi 1:4 do 4:1, a korzystnie 1:2 do 2:1, jednakże w szczególnych przypadkach wybrany stosunek zależy może od takich czynników jak rozpuszczalność aktywnego składnika, zamierzonego dozowania i dokładnego reżimu leczenia.

Związek o wzorze 1 wytwarzany sposobem według wynalazku może być podawany doustnie na przykład w postaci tabletek lub kapsułek albo jako wodny roztwór lub zawiesina. W przypadku tabletek do podawania doustnego nośnikami mogą być laktoza lub skrobia kukurydziana, przy czym zwykle stosuje się środki poślizgowe takie jak stearynian magnezu. W kapsułkach do użytku doustnego jako rozcieńczalniki przydatne są laktoza i suszona skrobia kukurydziana. W zawiesinach do doustnego użytku substancja czynna występuje w połączeniu ze środkami emulgującymi czy suspendującymi. Czasem, jeśli zachodzi potrzeba, mogą być stosowane środki słodzące i/albo aromatyzujące.

Do użytku domięśniowego, dootrzewnowego, podskórnego i dożylnego stosuje się sterylne roztwory aktywnego składnika, przy czym reguluje się i buforuje pH roztworu. Do użytku dożylnego całkowite stężenie składników rozpuszczonych musi być kontrolowane dla zachowania izotoniczności preparatów.

W przypadku stosowania związku o wzorze 1 lub jego soli u ludzi dzienną dawkę określa lekarz. Dozowanie może zmieniać się w zależności od wieku, wagi ciała i indywidualnej wrażliwości pacjenta, jak również nasilenie objawów chorobowych oraz siły działania poszczególnych podawanych związków.

Przy długotrwałym podawaniu celem łagodzenia bólu w większości przypadków wystarczający efekt uzyskuje się przy dawkach 0,1 do 1,0 g wedle potrzeby /na przykład co 4 do 6 godzin/. Przy chronicznym podawaniu celem zmniejszenia i leczenia bólów i stanów zapalnych w większości przypadków wystarczająca dawka wynosi 0,5 do 3,0 g dziennie, a korzystnie 0,5 do 1,5 g dziennie w dawkach pojedynczych lub podzielonych.

W szczególnych przypadkach, jeśli zachodzi taka potrzeba, mogą być stosowane dawki nie mieszczące się w podanych granicach.

Następujące przykłady załączone są w celach zilustrowania wynalazku.

**Przykład I.** N-benzoilo-3-/2-furoilo/-2-ketoindolo-1-karbonamid.

Mieszaninę 909 mg /4,0 mmola/ 3-/2-furoilo/-2-ketoindolu i 707 mg /4,8 mmola/ benzoilozocyjanianu w 25 ml toluenu ogrzewano do wrzenia pod chłodnicą zwrotną i ogrzewano dalej w stanie wrzenia w ciągu 7 godzin. Mieszaninę pozostawiono w temperaturze pokojowej przez noc, po czym odsączono powstały osad, używając 1,3 g surowego produktu. Ten surowy produkt przekryształizowano z ok. 30 ml kwasu octowego, uzyskując 920 mg związku tytułowego o temperaturze topnienia 184°C /rozkład/.

Analiza dla  $C_{21}H_{14}O_5N_2$ :

Obliczono:	C 67,37	H 3,77	N 7,49%
Stwierdzono:	C 66,90	H 4,02	N 7,38%

**Przykład II.** N-benzoilo-3-/2-tenoilo/-2-ketoindolo-1-karbonamid.

Do mieszanego roztworu 486 mg /2,0 mmola/ 3-/2-tenoilo/-2-ketoindolu i 445 mg /4,4 mmola/trójetylaminy w 5 ml dwumetylosulfotlenku dodano 324 mg /2,2 mmola/benzoilozocyjanianu. Mieszanie kontynuowano w ciągu 1 godziny, po czym mieszaninę wylano do mieszaniny

50 ml wody i 1,7 ml 3n kwasu solnego. Powstałą mieszaninę ochłodzono na łaźni lodowej i oddzielono przez filtrację wytrącone ciało stałe. Po przekryształowaniu z około 30 ml wody z etanolem w stosunku 1:2 uzyskano 190 mg tytułowego związku w postaci puszystych żółtych kryształów o temperaturze topnienia 165-166°C /rozkład/.

Analiza dla  $C_{21}H_{14}O_4N_2S$ :

Obliczono            C 64,60    H 3,61    N 7,18%  
Stwierdzono:        C 64,53    H 3,75    N 7,10%

Przykład III. N-benzoilo-3-/2-tenoilo/-2-ketoindolo-1-karbonamid utworzone w reakcji 3-/2-tenoilo/-2-ketoindolu z benzoiloizocyjanianem sposobem opisanym w przykładzie I.

N-benzoilo-3-/2-[2-tienylo]-acetylo/-2-ketoindolo-1-karbonamid utworzono w reakcji 3-/2-[2-tienylo]-acetylo/-2-ketoindolu z benzoiloizocyjanianem sposobem opisanym w przykładzie I.

Przykład IV. Postępując jak w przykładzie I /metoda A/ albo w przykładzie II /metoda B/ utworzono szereg związków o wzorze 1c, których dane zestawiono w tablicy:

T a b l i c a

X	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Metoda wytwarzania <sup>1/</sup>	Temperatura topnienia /°C/ <sup>2/</sup>
H	metyl	fenyl	A	198-200r
H	fenoksymetyl	fenyl	A	202r
H	3-furyl	fenyl	B	187r
H	2-tienyl	4-fluorofenyl	B	163,5-164,5r
H	2-furyl	4-fluorofenyl	B	164,5r
H	metyl	4-fluorofenyl	A	205-207r
H	benzyl	4-fluorofenyl	A	207-209r
H	/2-tienylo/-metyl	4-fluorofenyl	A	216-217r
H	/2-tienylo/-metyl	4-metoksyfenyl	A	197-198r

1/Litera A w kolumnie wskazuje, że związek utworzono głównie w oparciu o przykład I; Litera B wskazuje, że związek utworzono głównie w oparciu o przykład II.

2/Litera r wskazuje, że związek topnieje z rozkładem.

Przykład V. Etanoloaminowa sól N-benzoilo-3-/furoilo/-2-ketoindolo-1-karbonamidu.

Do zawiesiny 562 mg /1,5 mmola/N-benzoilo-3-/2-furoilo/-2-ketoindolo-1-karbonamidu w 10 ml metanolu dodano 101 mg /1,56 mmola/ etanoloaminy. Powstałą mieszaninę ogrzewano do wrzenia kilka minut, po czym pozostawiono do ochłodzenia. Wytrącony osad oddzielono przez sączenie, uzyskując 524 mg tytułowej soli o temperaturze topnienia 165-166°C. Wydajność 80%.

Analiza dla  $C_{23}H_{21}O_6N_3$

Obliczono:            C 63,44    H 4,86    N 9,65%  
Stwierdzono:        C 63,27    H 4,95    N 9,58%

Przykład VI. Sól dwuetanoloaminowa N-benzoilo-3-/2-furoilo/-2-ketoindolo-1-karbonamidu utworzono zastępując etanoloaminę dwuetanoloaminą w postępowaniu według przykładu V. Produkt miał temperaturę topnienia 154-155°C. Wydajność 60%.

Analiza dla  $C_{27}H_{29}O_8N_3$ .

Obliczono:            C 61,94    H 5,58    N 8,03%  
Stwierdzono:        C 61,84    H 5,61    N 7,99%

## Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych 2-ketoindolowych związków o wzorze 1, w którym X i Y każdy oznacza atom wodoru, R<sup>1</sup> oznacza grupę alkilową o 1-6 atomach węgla, fenylalkilową o 1-3 atomach węgla w części alkilowej, fenoksymetylową, furylową, tienylową lub tienylometylową, a R<sup>2</sup> oznacza grupę fenylową, fluorofenylową lub metoksyfenylową oraz ich farmaceutycznie dopuszczalnych soli z zasadami, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym X, Y i R<sup>1</sup> mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji z izocyjaniem o wzorze R<sup>2</sup>-C/=O/-N=C=O, w którym R<sup>2</sup> ma wyżej podane znaczenie, w środowisku neutralnego rozpuszczalnika, w temperaturze 50-150°C.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się przy użyciu równomolowej ilości acyloizocyjanianu w temperaturze od 100 do 130°C.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że jako środowisko reakcji stosuje się rozpuszczalnik wybrany z grupy składającej się z węglowodorów alifatycznych, węglowodorów aromatycznych, eterów, N,N-dimetyloformamidu, N,N-dimetyloacetamidu, N-metylopirolidonu i dimetylosulfotlenku.

4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się związek o wzorze 2, w którym X i Y mają wyżej podane znaczenie, a R<sup>1</sup> oznacza grupę 2-furylową i izocyjaniem o wzorze R<sup>2</sup>-C/=O/-N=C=O, w którym R<sup>2</sup> oznacza grupę fenylową.

