



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 03.10.72 (P. 179892)

Pierwszeństwo: 05.10.71 dla zastrz. nr 1, 6,
7, 8, 9 i 11
25.05.72 dla zastrz. nr 2, 3,
4, 10 i 12
Szwajcaria

Zgłoszenie ogłoszono: 01.06.73

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1977

MKP C07c 97/06

Int. Cl.²
C07C 97/07

CZYTELNIA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Sandoz AG., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych pleuromutylin

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pleuromutylin o wzorze 1, w którym R_1 oznacza grupę etylową lub winylową, n oznacza liczbę całkowitą 2—5, Y i Z są jednakowe i oznaczają atom siarki, albo są różne i oznaczają atom tlenu lub siarki, R_2 i R_3 oznaczają grupy alkilowe lub R_2 oraz R_3 razem z atomem azotu tworzą pierścień heterocykliczny, który ewentualnie jako dalszy heteroatom zawiera atom siarki, tlenu lub grupę $=N-R_4$, w której R_4 oznacza niższą grupę alkilową lub niższą grupę hydroksyalkilową, oraz ich soli addycyjnych z kwasami i soli czwartorzędowych.

Według wynalazku nowe pleuromutyliny o wzorze 1 i ich sole addycyjne z kwasami oraz sole czwartorzędowe wytwarza się w ten sposób, że związek o wzorze 2, w którym R_1 , Y i Z mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3, w którym n , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, a A oznacza resztę kwasową reaktywnego estru, i wytworzone pleuromutyliny o wzorze 1 ewentualnie przeprowadza się w sole addycyjne z kwasami lub w sole czwartorzędowe.

Sposób według wynalazku można prowadzić rozpuszczając związek o wzorze 2 w obojętnym rozpuszczalniku, na przykład w alifatycznym ketonie, takim jak etylometyloketon, lub w niższym alkoholu, takim jak metanol lub etanol, następnie dodając związek o wzorze 3 i pozostawiając

2

mieszaninę reakcyjną do przereagowania, ewentualnie w obecności zasady, na przykład węgla metalu alkalicznego, takiego jak węgiel potasowy. Reakcja przebiega korzystnie w temperaturze od temperatury pokojowej do temperatury wrzenia mieszaniny reakcyjnej i trwa na przykład 2—20 godzin.

Związki o wzorze 1 można przeprowadzić w ich sole addycyjne z kwasami i odwrotnie. Ze związków o wzorze 1 można również w znany sposób wytworzyć odpowiednie sole czwartorzędowe.

Grupy alkilowe oznaczone symbolami R_2 i R_3 zawierają korzystnie 1—10, zwłaszcza 1—8 atomów węgla. Niższe grupy alkilowe przedstawione symbolem R_4 zawierają korzystnie 1—5, zwłaszcza 1—3 atomów węgla. Pierścień heterocykliczny utworzony z podstawników R_2 i R_3 razem z atomem azotu składa się korzystnie z 5—7 członów.

Niższe grupy hydroksyalkilowe przedstawione symbolem R_4 zawierają korzystnie 1—4, zwłaszcza 2 atomy węgla.

Związki o wzorze 1, ich farmakologicznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami i sole czwartorzędowe posiadają, przy niskiej toksyczności, interesujące właściwości biologiczne, zwłaszcza wykazują działanie przeciw mikrobom i dzięki temu można je stosować jako leki. Wykazują one działanie hamujące wzrost bakterii, jak to można wykazać za pomocą doświadczeń in vitro

w teście na płytkach z agarem i in vivo za pomocą doświadczeń na myszach, stosując różne szczepy bakterii. Działanie hamujące stwierdza się już dla stężeń od około 0,002–5 $\mu\text{g/ml}$. Stwierdzono zwłaszcza działanie hamujące w stosunku do *Mycoplasma*, objawiające się już od stężenia około 0,008–2,5 $\mu\text{g/ml}$. Dzięki temu można stosować powyższe związki jako przeciwbakteryjne skuteczne antybiotyki.

Jako środki lecznicze można związki o wzorze 1 i ewentualnie ich rozpuszczalne w wodzie fizjologicznie dopuszczalne sole podawać albo jako takie, albo też w odpowiednich formach leku wraz z nieorganicznymi lub organicznymi, farmakologicznie obojętnymi substancjami pomocniczymi. Tak na przykład stosuje się je jako składnik kapsułek, preparatów do zastrzyków lub wlewek, zawierających odpowiednią ilość związku czynnego, pozwalającą osiągnąć optymalny poziom we krwi, to znaczy około 10–500 mg na kapsułkę. Ponadto związki te stanowią bardzo dobre dodatki do mieszanek paszowych i do wody pitnej.

Produkty wyjściowe o wzorze 2 można wytworzyć poddając reakcji związek o wzorze 4, w którym R_1 ma znaczenie wyżej podane, a R_5 oznacza rodnik alkilowy lub aryłowy, ze związkiem o wzorze 5, w którym Y i Z mają wyżej podane znaczenie, a Me oznacza atom metalu alkalicznego. Reakcję związku o wzorze 4 ze związkiem o wzorze 5 prowadzi się na przykład w obojętnym mieszącym się z wodą rozpuszczalniku, na przykład w niższym alifatycznym ketonie, takim jak aceton lub metyloetyloketon lub w niższym alkoholu, takim jak metanol lub etanol, ewentualnie również w obecności wody lub nie mieszącą się z wodą, obojętnego organicznego rozpuszczalnika, na przykład dwumetyloformamidu, w temperaturze 20–60°C, zwłaszcza 20–50°C.

Związki wyjściowe o wzorze 4a, w którym R_5 ma wyżej podane znaczenie, są znane. Związki wyjściowe o wzorze 4b, w którym R_5 ma wyżej podane znaczenie, można wytworzyć α) poddając reakcji związek o wzorze 6 ze związkiem o wzorze 7, w którym A i R_5 mają wyżej podane znaczenie, albo β) poddając redukcji związek o wzorze 4a.

Reakcję według sposobu α) można prowadzić w obojętnym rozpuszczalniku, na przykład w aromatycznym węglowodorze, takim jak toluen, benzen itp., zwłaszcza jednak w rozpuszczalniku działającym jednocześnie jako środek wiążący kwas, na przykład w pirydynie. Jako związek o wzorze 7 stosuje się na przykład p-toluenosulfochlorek. Reakcję można prowadzić na przykład w temperaturze –15°C do –10°C, w ciągu 2–4 godzin.

Uwodornianie związku o wzorze 4a według sposobu β) prowadzi się korzystnie działaniem wodoru w obecności katalizatora uwodorniania, na przykład katalizatora palladowego lub platynowego osadzonego na węglu, w obojętnym rozpuszczalniku, na przykład w octanie etylu i w temperaturze pokojowej.

Jeżeli sposób wytwarzania produktów wyjściowych nie jest opisany, wtedy są one znane lub

też można je wytworzyć znanymi sposobami lub analogicznie do sposobów tu opisanych lub analogicznie do znanych sposobów.

W poniższych przykładach wyjaśniających bliżej sposób według wynalazku, nie ograniczających jednak jego zakresu w żadnej mierze, wszystkie temperatury podano w stopniach Celsjusza.

Przykład I. 14-dezoksy-14-[4-/2-dwumetyloaminoetoksy/-fenylomerkapto]-acetoksymutyliną.

100 mg 14-dezoksy-14-/4-hydroksyfenylomerkapto/-acetoksymutyliny rozpuszcza się w 10 ml etylometyloketonu i po dodaniu 30 mg chlorowodoru chlorku dwumetyloaminoetylu, 150 mg drobno sproszkowanego suchego węgla potasowego i 30 mg jodku potasowego, ogrzewa się do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 11 godzin. Następnie oddestylowuje się rozpuszczalnik, pozostałość zadaje octanem etylu, przemywa 3-krotnie wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Związek wyodrębnia się drogą preparatywną chromatografii cienkowarstwowej na żelu krzemionkowym za pomocą chloroformu/metanolu 1:2 jako eluentu.

Przykład II. 14-dezoksy-14-[4-/3-dwumetyloaminopropoksy/-fenylomerkapto]-acetoksymutyliną.

100 mg 14-dezoksy-14-/4-hydroksyfenylomerkapto/-acetoksymutyliny rozpuszcza się w 3 ml etylometyloketonu, dodaje 55 mg metylanu sodowego w 2 ml metanolu i następnie 35 mg chlorowodoru chlorku 3-dwumetyloaminopropylu. Mieszaninę miesza się w ciągu 3 godzin w atmosferze azotu w temperaturze pokojowej i następnie jeszcze w ciągu 14 godzin ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną. Po odparowaniu rozpuszczalnika zadaje się pozostałość octanem etylu, przemywa 3-krotnie wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje. Związek oczyszcza się drogą chromatografii cienkowarstwowej na żelu krzemionkowym, stosując chloroform/metanol 1:2 jako eluent.

Przykład III. 14-dezoksy-14-[4-/2-dwumetyloaminoetoksy/-fenylomerkapto]-acetoksymutyliną.

960 mg 14-dezoksy-14-/4-hydroksyfenylomerkapto/-acetoksymutyliny rozpuszcza się w 20 ml absolutnego metanolu, następnie dodaje 120 mg metylanu sodowego i odparowuje do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość zadaje się mieszaniną 4 ml wody i 20 ml ksylenu, następnie 360 mg chlorowodoru chlorku dwumetyloaminoetylu i 420 mg węgla potasowego i ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 8 godzin na łaźni o temperaturze 150°. Następnie przemywa się warstwę ksylenową 5-krotnie wodą, połączone warstwy wodne ekstrahuje się 1 raz octanem etylu i połączone warstwy organiczne odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość rozpuszcza się w 10 ml chlorku metylenu i przeprowadza w chlorowodorek za pomocą 0,6 ml 5,8 n roztworu eterowego kwasu solnego. Chlorowodorek po odparowaniu rozpuszczalnika pod zmniejszonym ciśnieniem rozpuszcza się w 6 ml metanolu, rozcieńcza 30 ml destylowanej wody i następnie ekstrahuje 6-krotnie, stosując łącznie 80 ml eteru. Tak oczyszczony wodny roztwór chlorowodoru odparowuje się pod zmniej-

szonym ciśnieniem na łaźni o temperaturze około 30°. Na chromatogramie cienkowarstwowym na żelu krzemionkowym G w układzie chloroform/metanol 1:2 substancja jest jednorodna. Produkt w postaci piany suszy się pod zmniejszonym ciśnieniem nad wodorotlenkiem potasowym. Temperatura mięknięcia chlorowodorku wynosi 88–93°C.

Przykład IV. 14-dezoksy-14-[4-/2-dwuetyloaminoetoksy/-fenylomerkaptol]-acetoksydwuwodoromutyliina.

a) 14-dezoksy-14-tozyloksyacetoxydwuwodoromutyliina (sposób α)

Do roztworu 8,86 g dwuwodoropleuromutyliny w 30 ml suchej pirydyny dodaje się, energicznie mieszając, w temperaturze –15° za jednym razem 6,10 g p-toluenosulfochloroku. Miesza się w ciągu 2 godzin w temperaturze –15° i następnie jeszcze w ciągu 1 godziny w temperaturze 0°. Następnie wylewa do wody z lodem i produkt ekstrahuje chlorkiem metylenu. Warstwę organiczną przemywa się kolejno, oziębiając, wodą z lodem i następnie nasyconym roztworem kwaśnego węglanu sodowego. Po wysuszeniu nad siarczanem sodowym i odparowaniu otrzymuje się produkt jednorodny na chromatogramie cienkowarstwowym, o temperaturze mięknięcia 78–80°.

(Sposób β) 0,53 g 14-dezoksy-14-tozyloksyacetoxy-mutyliny uwodornia się w 10 ml octanu etylu w obecności 0,10 g 10% palladu osadzonego na węglu jako katalizatora, pod ciśnieniem atmosferycznym i w temperaturze pokojowej. Obliczona ilość wodoru zostaje zaabsorbowana po około 1 godzinie. Roztwór uwalnia się od katalizatora przez odsączenie i odparowanie pod zmniejszonym ciśnieniem. Temperatura mięknięcia wynosi 78–80°.

b) 14-dezoksy-14-/4-hydroksyfenylomerkaptol/-acetoksydwuwodoromutyliina.

6,00 g 14-dezoksy-14-tozyloksyacetoxydwuwodoromutyliny rozpuszcza się w 15 ml etylometyloketonu. Do tego roztworu dodaje się w atmosferze azotu 1,60 g tiohydrochinonu. Następnie wkrapla się, oziębiając lodem i mieszając, roztwór 0,35 g sodu w 25 ml absolutnego etanolu, po czym miesza się jeszcze w ciągu 5 godzin w temperaturze pokojowej. Przerabia się dalej, zakwaszając mieszaninę reakcyjną 10% kwasem octowym (pH 4,5) i następnie odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość zadaje się octanem etylu, następnie dodaje wody i ekstrahuje 4 razy octanem etylu. Połączone warstwy organiczne przemywa się 1 raz wodą, suszy nad siarczanem sodowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Substancja krystalizuje z chloroformu/heksanu i topi się w temperaturze 191–194°.

c) 14-dezoksy-14-/4-/2-dwuetyloaminoetoksy/-fenylomerkaptol]-acetoksydwuwodoromutyliina

14-dezoksy-14-/4-hydroksyfenylomerkaptol/-acetoksydwuwodoromutylinę poddaje się reakcji z chlorowodorkiem chloru dwuetyloaminoetylu analogicznie do powyższych przykładów, otrzymując 14-dezoksy-14-/4-/2-dwuetyloaminoetoksy/-fenylomerkaptol]-acetoksydwuwodoromutylinę.

Przykład V. 14-dezoksy-14-/3-/dwumetylo-

aminoetylomerkaptol/-fenylomerkaptol]-acetoksymutyliina.

0,57 g dwutiorozorcyny rozpuszcza się w atmosferze azotu w roztworze 46 mg sodu w 5 ml absolutnego etanolu. Następnie mieszając energicznie wkrapla się roztwór 1,59 g 14-dezoksy-14-tozyloksyacetoxy-mutyliny w 10 ml etylometyloketonu. Po 2-godzinym mieszanu w temperaturze pokojowej odparowuje się mieszaninę reakcyjną pod zmniejszonym ciśnieniem do sucha. Pozostałość zadaje się octanem etylu, przemywa wodą, suszy nad siarczanem magnezowym i odparowuje. Surowy produkt zadaje się roztworem 74 mg sodu w 15 ml absolutnego etanolu i po dodaniu 0,94 g chlorowodorku chloru dwumetyloaminoetylu ogrzewa do wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 5 godzin. Następnie odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem i pozostałość chromatografuje na kolumnie z żelom krzemionkowym (wielkość ziarna 0,05–0,2 mm) za pomocą mieszaniny chloroformu i metanolu (1:2).

Przykład VI. Postępując analogicznie i stosując odpowiednie produkty wyjściowe w odpowiednich ilościach wytwarza się następujące związki:

a) 14-dezoksy-14-/4-/3-/N-piperydynol/-propoksy/-fenylomerkaptol]-acetoksymutyliina, (analogicznie do przykładu IV)

b) 14-dezoksy-14-/2-/2-/2-dwuetyloaminoetoksy/-fenylomerkaptol]-acetoksymutyliina.

5,33 g 14-dezoksy-14-tozyloksyacetoxy-mutyliny poddaje się reakcji z 1,57 g 2-merkaptofenolu i 0,25 g sodu w 10 ml absolutnego etanolu w sposób opisany w przykładzie IVb) i w taki sam sposób poddaje obróbkę. 14-dezoksy-14-/2-hydroksyfenylomerkaptol/-acetoksymutyliina krystalizuje z chloroformu, dając produkt o temperaturze topnienia 150–152°C, z którego po reakcji z chlorowodorkiem chloru dwuetyloaminoetylu analogicznie do przykładu III otrzymuje się 14-dezoksy-14-/2-/2-dwuetyloaminoetoksy/-fenylomerkaptol]-acetoksymutylinę.

c) 14-dezoksy-14-/3-/dwuetyloaminoetylomerkaptol/-fenylomerkaptol]-acetoksymutyliina. (analogicznie do przykładu IV).

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pleuromutylin o wzorze 1', w którym R₁ oznacza grupę etylową lub winylową, n oznacza liczbę całkowitą 2–5, Y oznacza atom siarki, a Z oznacza atom tlenu, R₂ i R₃ oznaczają grupy alkilowe o 1–5 atomach węgla, albo R₂ i R₃ razem z atomem azotu tworzą pierścień heterocykliczny, który ewentualnie zawiera jako dalszy heteroatom siarkę, tlen lub grupę o wzorze =N–R₄, w którym R₄ oznacza grupę alkilową o 1–5 atomach węgla, oraz ich soli addycyjnych z kwasami, jak również soli czwartorzędowych, znamienny tym, że związek o wzorze 2', w którym R₁, Y i Z mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3, w którym n, R₂ i R₃ mają wyżej podane znaczenie, a A oznacza resztę kwasową re-

aktywnego estru, i wytworzone pleuromutyliny przeprowadza się ewentualnie w sole addycyjne z kwasami lub w sole czwartorzędowe.

2. Sposób wytwarzania nowych pleuromutylin o wzorze 1', w którym R_1 , n, Y i Z mają znaczenie podane w zastrz. 1, R_2 i R_3 razem z atomem azotu oznaczają pierścień heterocykliczny zawierający jako dalszy heteroatom grupę $=N-R_4$, w której R_4 oznacza grupę hydroksyalkilową o 1—4 atomach węgla, oraz ich soli addycyjnych z kwasami i soli czwartorzędowych, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2', w którym R_1 , Y i Z mają znaczenie podane w zastrz. 1, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3, w którym n i A mają znaczenie podane w zastrz. 1, a R_2 i R_3 mają znaczenie wyżej podane, i otrzymane pleuromutyliny ewentualnie przeprowadza się w sole addycyjne z kwasami lub w sole czwartorzędowe.

3. Sposób wytwarzania nowych pleuromutylin o wzorze 1', w którym R_1 i n mają znaczenie podane w zastrz. 1, Y i Z są jednakowe i oznaczają atomy siarki, albo Y oznacza atom tlenu, a Z oznacza atom siarki, R_2 i R_3 oznaczają rodniki alkilowe o 1—5 atomach węgla, albo R_2 i R_3 wraz z atomem azotu tworzą pierścień heterocykliczny, ewentualnie zawierający jako dalszy heteroatom siarkę, tlen lub grupę $=N-R_4$, w której R_4 oznacza rodnik alkilowy o 1—5 atomach węgla lub grupę hydroksyalkilową o 1—4 atomach węgla oraz ich soli addycyjnych z kwasami i soli czwartorzędowych, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2', w którym R_1 ma znaczenie podane w zastrz. 1, a Y i Z mają wyżej podane znaczenie, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3, w którym n i A mają znaczenie podane w zastrz. 1, a R_2 i R_3 mają znaczenie wyżej podane, i otrzymane pleuromutyliny ewentualnie przeprowadza się w sole addycyjne z kwasami albo w sole czwartorzędowe.

4. Sposób wytwarzania nowych pleuromutylin o wzorze 1'', w którym R_1 oznacza rodnik etylowy lub winylowy, n oznacza liczbę całkowitą 2—5, Y i Z są jednakowe i oznaczają atomy siarki, albo są różne i oznaczają atom tlenu lub siarki, R_2 i R_3 oznaczają rodniki alkilowe o 1—5 atomach węgla, albo R_2 i R_3 wraz z atomem azotu tworzą pierścień heterocykliczny, zawierający ewentualnie jako dalszy heteroatom siarkę, tlen lub grupę $=N-R_4$, w której R_4 oznacza rodnik alkilowy o 1—5 atomach węgla lub grupę hydroksyalkilową o 1—4 atomach węgla, oraz ich soli addycyjnych z kwasami i soli czwartorzędowych, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2'', w którym R_1 , Y i Z mają znaczenie wyżej podane, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3, w którym n i A mają znaczenie podane w zastrz. 1, a R_2 i R_3 mają znaczenie wyżej podane, i otrzymane pleuromutyliny ewentualnie przeprowadza się w sole addycyjne z kwasami lub w sole czwartorzędowe.

5. Sposób wytwarzania nowych pleuromutylin o wzorze 1, w którym R_1 oznacza rodnik etylowy lub winylowy, n oznacza liczbę całkowitą 2—5, Y i Z są jednakowe i oznaczają atomy tlenu lub siarki, albo są różne i oznaczają atom tlenu lub siarki, a R_2 i R_3 oznaczają rodniki alkilowe o 1—10 atomach węgla, z tym, że przynajmniej jeden rodnik alkilowy zawiera 6—10 atomów węgla, oraz ich soli addycyjnych z kwasami i soli czwartorzędowych, **znamienny tym**, że związek o wzorze 2, w którym R_1 , Y i Z mają znaczenie wyżej podane, poddaje się reakcji ze związkiem o wzorze 3, w którym n i A mają znaczenie podane w zastrz. 1, a R_2 i R_3 mają znaczenie wyżej podane, i otrzymane pleuromutyliny ewentualnie przeprowadza się w sole addycyjne z kwasami lub w sole czwartorzędowe.

6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 14-dezoksy-14-[4-/2-dwumetyloaminoetoksy/-fenylomerkaptol]-acetoksymutyliny, 14-dezoksy-14-/4-hydroksyfenylomerkaptol/-acetoksymutylinę poddaje się reakcji z chlorkiem dwumetyloaminoetylu.

7. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 14-dezoksy-14-[4-/3-dwumetyloaminopropoksy/-fenylomerkaptol]-acetoksymutyliny, 14-dezoksy-14-/4-hydroksyfenylomerkaptol/-acetoksymutylinę poddaje się reakcji z chlorkiem 3-dwumetyloaminopropylu.

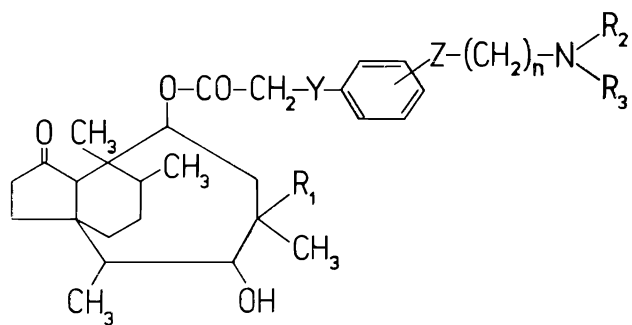
8. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 14-dezoksy-14-[4-/2-dwuetyloaminoetoksy/-fenylomerkaptol]-acetoksymutyliny, 14-dezoksy-14-/4-hydroksyfenylomerkaptol/-acetoksymutylinę poddaje się reakcji z chlorkiem dwuetyloaminoetylu.

9. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 14-dezoksy-14-[4-/2-dwuetyloaminoetoksy/-fenylomerkaptol]-acetoksydwuwodoromutyliny, 14-dezoksy-14-/4-hydroksyfenylomerkaptol/-acetoksydwuwodoromutylinę poddaje się reakcji z chlorkiem dwuetyloaminoetylu.

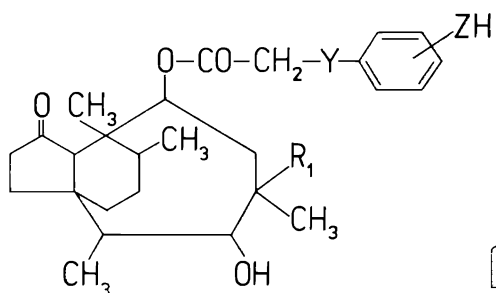
10. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 14-dezoksy-14-[3-/dwumetyloaminoetylomerkaptol/-fenylomerkaptol]-acetoksymutyliny, 14-dezoksy-14-/3-merkaptofenylomerkaptol/-acetoksymutylinę poddaje się reakcji z chlorkiem dwumetyloaminoetylu.

11. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 14-dezoksy-14-{4-[3-/N-piperydino/-propoksy]-fenylomerkaptol}-acetoksymutyliny, 14-dezoksy-14-/4-hydroksyfenylomerkaptol/-acetoksymutylinę poddaje się reakcji z chlorkiem 3-/N-piperydino/-propylu.

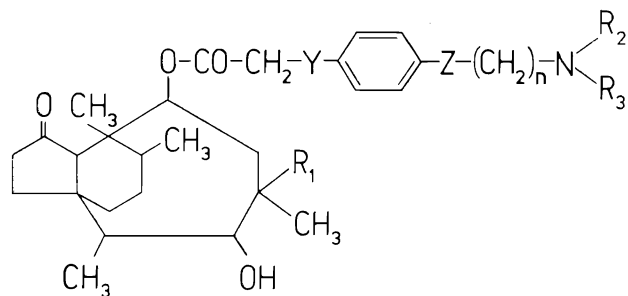
12. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że w przypadku wytwarzania 14-dezoksy-14-[2-/2-dwumetyloaminoetoksy/-fenylomerkaptol]-acetoksymutyliny, 14-dezoksy-14-/2-hydroksyfenylomerkaptol/-acetoksymutylinę poddaje się reakcji z chlorkiem dwuetyloaminoetylu.



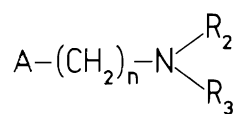
WZÓR 1



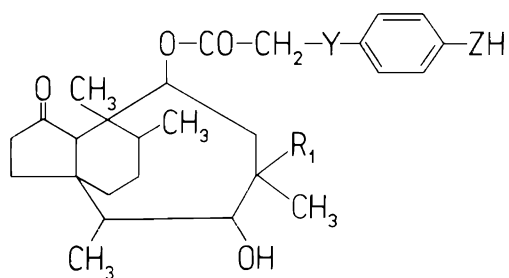
WZÓR 2



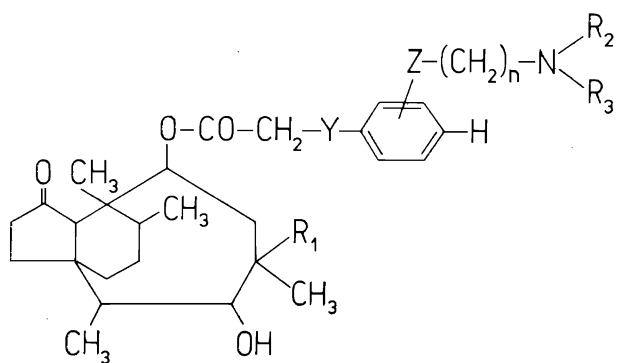
WZÓR 1'



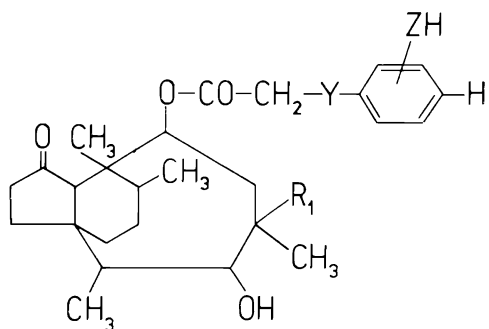
WZÓR 2



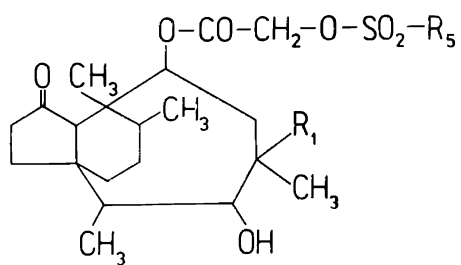
WZÓR 2'



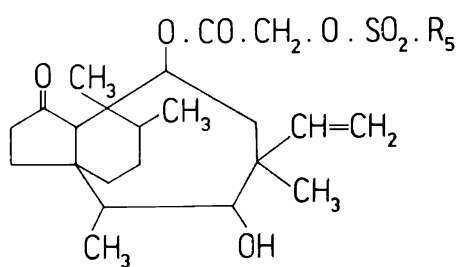
WZÓR 1''



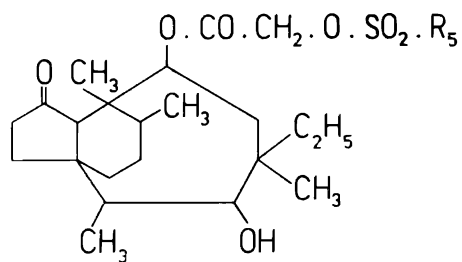
WZÓR 2''



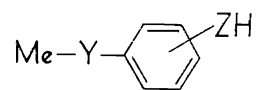
WZÓR 4



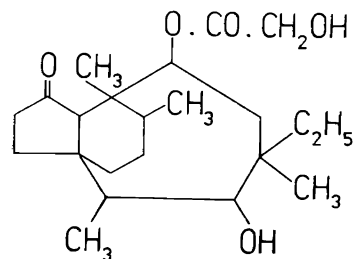
WZÓR 4a



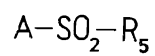
WZÓR 4b



WZÓR 5



WZÓR 6



WZÓR 7

Cena 10 zł