



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 21.08.78 (P. 209157)

Pierwszeństwo: 22.08.77 dla zastrz. 1—3
Wielka Brytania

Zgłoszenie ogłoszono: 04.06.79

Opis patentowy opublikowano: 30.12.1981

Int. Cl.² C07C 93/06
C07C 93/14

Twórca wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Imperial Chemical Industries Limited, Londyn
(Wielka Brytania)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych trójfenyloalkenowych

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych trójfenyloalkenowych, wykazujących działania antyestrogenne.

Wiadomo z J. Reprod. Fert. (1967), 13 101, że 1-/p-β-dwumetyloaminoetoksyfenilo/-trans-1,2-dwufenylobuten-1 (tamoxifen) wykazuje działanie anty-estrogenne u szczurów i że w odniesieniu do tego gatunku jest słabo i nietypowo estrogenne. Wiadomo również z Xenobiotica (1973), 3, 693, że 1-/p-β-dwumetyloaminoetoksyfenilo/-trans-1-p-10 hydroksyfenilo-2-fenylobuten-1 jest głównym metabolitem tamoxifenu u psów, lecz właściwości farmakologicznych tego związku nie opisano.

Obecnie stwierdzono, że seria pochodnych 1,1,2-15 -trójfenyloalkenowych, u których jeden z rodników fenylowych w pozycji 1 posiada jako podstawnik grupę hydroksy, wykazuje działanie anty-estrogenne tego samego rodzaju, co i tamoxifen, lecz—w przeciwieństwie do oczekiwanego działania estrogennego tego typu hydroksyzwiązków—wykazuje zaledwie słabe i nietypowe działanie estrogenne, które wykazuje także tamoxifen. Ponadto wspomniane właściwości związku te 20 wykazują zarówno w postaci cis, jak i trans, gdy tymczasem izomer cis tamoxifenu zachowuje się jak typowy estrogen.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku objęte są wzorem ogólnym 1, w którym R¹ 25 oznacza atom wodoru lub niższy alkil, a R² ozna-

2

cza niższy alkil, albo R¹ i R² razem z atomem 5 azotu, do którego są przyłączone, tworzą rodnik heterocykliczny, R³ oznacza atom chlorowca lub niższy alkil, R⁴ oznacza atom wodoru lub chlorowca, grupę hydroksy lub niższy alkil, albo oznacza rodnik 1,3-butadienylowy tworzący z pierścieniem benzenowym, przy którym jest podstawiony, rodnik naftylowy, a n oznacza 2, 3, 4, 5 10 lub 6, przy tym wzór 1 obejmuje także sole addycyjne z kwasami dopuszczalne pod względem farmaceutycznym.

Jak już wspomniano wyżej, związki o wzorze 1 15 mogą istnieć w postaci izomerów cis lub trans, przy czym cis i trans odnoszą się do wzajemnego położenia grupy hydroksylowej i rodnika fenylowego, zawierającego podstawnik R⁴ względem podwójnego wiązania. Izomery cis i trans różni 20 ą się na podstawie sygnałów rezonansu magnetycznego protonów grupy —OCH₂— występującej w łańcuchu bocznym —O(CH₂)_nNR¹R². Mianowicie; sygnały wysyłane przez protony izomeru cis pojawiają się w niższym polu niż sygnały protonów 25 odpowiedniego izomeru trans.

Wynalazek obejmuje wytwarzanie związków o wzorze 1 zarówno w postaci izomerów cis i trans, jak i ich mieszanin, wykazujących wyżej omówione 30 właściwości, przy tym ogólnie wiadomo, jak rozdziela się izomery cis i trans oraz jak się określa ich działanie anty-estrogenne i estrogenne.

Gdy we wzorze 1 symbole R^1 , R^2 , R^3 i R^4 niezależnie oznaczają niższy alkil, korzystnie jest to alkil o 1-4 atomach węgla, np. metyl, etyl, n-propyl, izopropyl, lub butyl.

Gdy R^1 i R^2 tworzą pierścień heterocykliczny z atomem azotu, korzystnie jest to pierścień heterocykliczny 5- lub 6-członowy, który oprócz azotu może także zawierać tlen lub siarkę jako drugi heteroatom, np. pirolidynowy, piperidynowy lub morfolinowy. Gdy R^3 i R^4 niezależnie oznaczają atomy chlorowca, korzystnie są to atomy fluoru, chloru lub bromu.

Jako korzystne sole związków o wzorze 1 wymienia się np. chlorowodorki, siarczany, fosforany, octany, winiany i cytryniany.

Korzystną grupę stanowią związki o wzorze 1, w którym R^1 i R^2 oznaczają takie same niższe alkile, zwłaszcza metyle, R^3 oznacza niższy alkil, zwłaszcza etyl, R^4 oznacza atom chlorowca lub niższy alkil, zwłaszcza atom fluoru, chloru lub bromu, a z rodników metyl lub etyl, przy tym podstawnik taki znajduje się korzystnie w pozycji 4, n oznacza 2 lub 3, korzystnie 2, a także farmaceutycznie dopuszczalne sole addycyjne z kwasami.

Drugą korzystną grupę stanowią związki o wzorze 1, w którym R^1 i R^2 oznaczają takie same rodniki, np. metylowe lub etylowe, przy tym korzystniejsze są metylowe, R^3 oznacza niższy alkil, zwłaszcza metylowy, etylowy lub n-propylowy, R^4 oznacza atom wodoru, n zaś oznacza 3, 4 lub 5, oraz sole addycyjne z kwasami tych związków.

Konkretnie związki wytwarzane sposobem według wynalazku opisano w przytoczonych dalej przykładach. Spośród nich jako korzystne wymienia się następujące: 1-/p- β -dwumetyloaminoetoksifynylo/-trans-1-p-hydroksifynylo-2-p-tolilobuten-1, 1-/p- β -dwumetyloaminoetoksifynylo/-cis-1-p-hydroksifynylo-2-p-tolilobuten-1, 1-/p- β -dwumetyloaminoetoksifynylo/-trans-1-p-hydroksifynylo-2-p-chlorofenylobuten-1, 1-/p- β -dwumetyloaminoetoksifynylo/-cis-1-p-hydroksifynylo-2-p-chlorofenylobuten-1, 1-/p- β -dwumetyloaminoetoksifynylo/-trans-1-p-hydroksifynylo-2-p-fluorofenylobuten-1 oraz 1-/p- β -dwumetyloaminoetoksifynylo/-cis-1-p-hydroksifynylo-2-p-fluorofenylobuten-1.

Według wynalazku, sposób wytwarzania związków o wyżej zdefiniowanym wzorze ogólnym 1 polega na tym, że odwadnia się kwasem alkanol o wzorze 2, w którym R^1 , R^2 , R^3 i n mają wyżej podane znaczenie, R^6 oznacza atom wodoru lub rodnik dający się usunąć kwasem, taki np. jak rodnik tetrahydropiranylowy-2 lub metoksymetylowy, a R^7 oznacza atom wodoru lub chlorowca, niższy alkil, rodnik 1,3-butadienyłowy lub grupę RO .

Jako kwas w powyższej reakcji można stosować kwas chlorowodorowy i reakcję można dogodnie prowadzić w rozpuszczalniku, np. w etanolu, w temperaturze w zakresie 20°C — 80°C .

Produkt otrzymany sposobem według wynalazku może być w postaci mieszaniny izomerów cis i trans. Mieszaninę taką w razie potrzeby można

rozdzielić na poszczególne izomery, stosując np. krystalizację frakcyjną lub chromatografię.

Związki wyjściowe o wzorze 2 można wytworzyć poddając reakcji odpowiednią pochodną bromobenzenu o wzorze 3 z pochodną dezoksyzbenzoiny o wzorze 4, w którym R^5 ma wyżej podane znaczenie, R^6 oznacza grupę ochronną, np. tetrahydropiranylową-2 lub benzyłową, a R^9 oznacza atom wodoru lub chlorowca, niższy alkil, rodnik 1,3-butadienyłowy lub grupę RO —, w obecności związku alkilolitolowego, np. w obecności n-butylolitu, a następnie w razie potrzeby usuwając grupę ochronną, albo też poddając reakcji związek Grignarda (użyty z nadmiarem) o wzorze 5 z pochodną dezoksyzbenzoiny o wzorze 6. Alternatywny sposób polega na poddaniu reakcji związku Grignarda o wzorze 7 z pochodną dezoksyzbenzoiny o wzorze 8 i usunięciu (w razie potrzeby) grupy ochronnej.

Działanie anty-estrogenne związków o wzorze 1 można wykazać na podstawie efektu zapobiegania implantacji zapłodnionego jaja u szczurów, którym doustnie podaje się badany związek czwartego dnia ciąży. W badaniu tym stwierdzono, że każdy badany związek wykazywał wyraźną aktywność przy dawce 0,2 mg/kg, korzystne zaś związki już przy dawce 0,025 mg/kg. Działanie anty-estrogenne można także wykazać na podstawie efektu hamowania rogowacenia pochwy, wywołanego estradiolem, u szczurów z wyciętymi jajnikami.

Słabe działanie estrogenne związków o wzorze 1 wykazano na podstawie efektu wytwarzania mazi ze złuszczonej pochwy u szczurów z usuniętymi jajnikami; szczurom tym podawano doustnie badany związek raz dziennie w ciągu 3 dni. W badaniu tym każdy badany związek wykazywał działanie estrogenne przy dawce znacznie większej niż dawka wymagana do wywołania efektu anty-estrogennego.

Związki z powyższymi własnościami są użyteczne w takich samych przypadkach, w których stosuje się tamoxifen, zwłaszcza zaś w leczeniu niepłodności spowodowanej brakiem owulacji i w leczeniu nowotworów piersi.

Do wywołania efektu anty-estrogennego u zwierząt ciepłokrwistych związek o wzorze 1 podaje się na ogół w dawce dziennej od 0,05 do 1 mg/kg, doustnie lub w zastrzykach. Dla ludzi odpowiada to doustnej dawce dziennej od 5 do 80 mg. Tamoxifen podaje się doustnie w dawkach 20—80 mg dziennie w leczeniu wspomnianej bezpłodności i w dawkach 10—40 mg dziennie w leczeniu nowotworów piersi.

Podobne dawkowanie zaleca się dla związków o wzorze 1, które podaje się w postaci typowego środka farmaceutycznego. Środek taki oprócz składnika aktywnego, czyli związku o wzorze 1 lub jego soli farmaceutycznie dopuszczalnej, zawiera farmaceutycznie dopuszczalny rozcieńczalnik lub nośnik. Środek farmaceutyczny powinien mieć postać odpowiednią do podawania doustnego lub pozajelitowego. Do podawania doustnego odpowiednie są zwłaszcza tabletki lub kapsułki, które wy-

tworzą się konwencjonalnymi metodami i które mogą zawierać typowe dodatki. Tak więc tabletki mogą zawierać rozcieńczalnik, np. mannit lub skrobię kukurydzianą, składnik dezintegrujący, np. kwas alginowy, składnik wiążący, np. metylocelulozę, oraz składnik smarujący, np. stearynian magnezu. Do podawania doustnego środek farmaceutyczny korzystnie zawiera 5–50 mg, zwłaszcza 5–20 mg związku o wzorze 1.

W celu wykazania, że nowe związki wytwarzane według wynalazku są aktywniejszymi antyestrogenami niż znany tamoxifen, przeprowadzono następujące badanie:

Poszczególne samice szczura w 4 dniu cyklu rujowego zamknięto na noc razem z samcem o sprawdzonej płodności. Następnego dnia pobrano rozmazy z pochwy i te samice, u których stwierdzono obecność nasienia, uznano za ciężarne, przyjmując ten dzień jako pierwszy dzień ciąży. Testowany związek podawano doustnie czterem samicom w czwartym dniu ciąży po południu, w

Dla związków o wzorze 15 (Me w tym wzorze oznacza CH_3) i tamoxifenu otrzymano następujące wyniki (tab. 1).

Wynalazek ilustrują niżej przytoczone przykłady.

Przykład I. Roztwór 3 g 1-/p- β -dwumetyloaminoetoksifynylo/-1-[p/-2-tetrahydropiranyloksy/-fenylo]-2-fenylopropanolu-1 w 50 ml etanolu zakwaszono stężonym kwasem solnym i ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 2 godziny. Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość wymieszano z wodą i zalkalizowano roztworem amoniaku. Wytrąconą zasadę ekstrahowano eterem i po wysuszeniu i odparowaniu ekstraktu eterowego otrzymano mieszaninę izomerów 1-/p- β -dwumetyloaminoetoksifynylo/-1-p-hydroksifynylo-2-fenylopropenu-1.

Mieszaninę tę wymieszano z 30 ml chloroformu i nierozpuszczalny produkt przekrystalizowano z acetonu, otrzymując 500 mg 1-/p- β -dwumetyloaminoetoksifynylo/-cis-1-p-hydroksifynylo-2-fenylopropenu-1 o temp. topn. 178–180°C.

Tabela 1

R ⁴	Dawka (mg/kg)	Procent utraconych jaj				
		0,2	0,1	0,05	0,025	0,01
CH ₃	—	100	100	100	100	100
CH ₃ (izomer cis)	—	100	100	100	100	72
C ₂ H ₅	—	100	100	100	95	
C ₂ H ₅ (izomer cis)	—	100	100	100		
Cl	—	100	100	100	100	36
Cl (izomer cis)	—	100	100	100	100	61
F	—	100	100	98	95	30
F (izomer cis)	—	100	100	100	100	37
Br	—	100	100	100		
Tamoxifen		100	100	91	17	0

dawce 0,2 mg/kg wagi samicy. Samice ważono czwartego i ósmego dnia ciąży. Rozmazy z pochwy pobierano codziennie.

W ósmym dniu ciąży samice uśmiercono i policzono liczbę żółtych ciałek oraz miejsc implantacji. Jeśli testowany związek przy zastosowanej dawce jest w pełni antyestrogenny, nie powinno być w ogóle miejsc implantacji, czyli utrata jej będzie wynosić 100%, lecz wystąpi nieznaczna zmiana wagi lub rozmazu z pochwy.

Jeśli testowany związek jest nieaktywny, średnia liczba miejsc implantacji będzie w przybliżeniu równa średniej liczbie żółtych ciałek u czterech badanych samic. Gdy przy stosowanej dawce testowany związek okazał się w pełni aktywny, badanie powtarzano na następnych 4 ciężarnych samicach zmniejszając dawkę, dopóki nie znaleziono dawki, która nie powoduje 100% utraty jaj.

Roztwór chloroformowy odparowano i pozostałość rozarto z chloroformem. Mieszaninę przesączono, przesącz odparowano i pozostałość krystalizowano z acetonu, otrzymując 83 mg 1-/p- β -dwumetyloaminoetoksifynylo/-trans-1-p-hydroksifynylo-2-fenylopropenu-1 o temp. topn. 140°C.

Użyta jako związek wyjściowy pochodną propanolu-1 wytworzono następująco: do roztworu 11,3 g 4-hydroksy- α -metylodezoksyzbenzoyny w 100 ml chloroformu dodano 4,6 g 2,3-dwuhydropiranu i kilka kryształków kwasu p-toluenosulfonowego. Otrzymany roztwór ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 5 minut, po czym oziębiono i przemyto 5% wag./obj. roztworem wodnym wodorowęglanu sodu. Po wysuszeniu i odparowaniu roztworu chloroformowego pozostałość wykrystalizowano z acetonu i otrzymano 5,93 g 4/-2-tetrahy-

dropiranyloksy/- α -metylodezoksybenzoiny o temp. topn. 94–96°C.

Do roztworu 4,88 g bromku p- β -dwumetyloaminoetoksifyfenu w 60 ml eteru dodano w atmosferze azotu 21 ml 1,2 M roztworu n-butylo-litu w pentanie. Mieszaninę oziębiono do -20°C i wkropiono do niej roztwór 6,2 g 4-/2-tetrahydropiranyloksy/- α -metylodezoksybenzoiny w 200 ml suchego eteru.

Mieszaninę odstawiono do osiągnięcia temperatury pokojowej, po czym dodano 200 ml wody. Warstwę organiczną oddzielono i warstwę wodną ekstrahowano eterem. Ekstrakt połączono z warstwą organiczną i całość wysuszono i odparowano. Pozostałość roz tarto z eterem i otrzymano 3,4 g 1-/p- β -dwumetyloaminoetoksifyfenu/-1-[p-2-tetrahydropiranyloksy/fenyl]-2-fenylpropanolu-1 o temp. topn. 108–110°C.

Przykład II. Postępując, jak w przykładzie I i stosując odpowiednie pochodne alkanolu o wzorze 9 otrzymano pochodne alkeny o wzorze 10 zestawione w tabelicy 2.

Tabela 2

R ¹	R ²	n	R ³	Izomer	Temp. topn. °C
metyl	etyl	2	metyl	cis	144–146
metyl	etyl	2	etyl	cis ¹⁾	168–170
etyl	metyl	3	etyl	cis ²⁾	179–181
etyl	metyl	2	izopropyl	trans ³⁾	152–153

¹⁾ Wydzielono z mieszaniny izomerów cis i trans przez chromatografię na płytkach krzemionkowych o wymiarach 20×20×0,2 cm (15 mg na płytkę) rozwiniętych dwukrotnie 10% obj. mieszaniną piperydyna/toluen, R_F 0,61.

²⁾ Wydzielono z mieszaniny izomerów cis i trans przez chromatografię na krzemionce (10 g na 1000 g krzemionki) wymytej 10% obj. mieszaniną piperydyna/toluen, a następnie przez ekstrakcję wymytej substancji wrzącą benzyną (temp. wrz. 80–100°C) i krystalizację z toluenu wytrąconego osadu.

³⁾ Wydzielono przez rozczieranie z acetonem surowej mieszaniny izomerów i krystalizację z acetonu otrzymanego osadu.

Użyte jako związek wyjściowy alkanole wytworzono jak w przykładzie I, stosując 4-/2-tetrahydropiranyloksy/- α -metylodezoksybenzoinę, 4-/2-tetrahydropiranyloksy/- α -etylodezoksybenzoinę o temp. topn. 82–84°C lub 4-/2-tetrahydropiranyloksy/- α -izopropylodezoksybenzoinę o temp. topn. 109–112°C, butylolit oraz bromek p- β -dwumetyloaminoetoksifyfenu, bromek p- γ -dwumetyloaminoetoksifyfenu lub bromek p- β -dwumetyloaminoetoksifyfenu. Otrzymano oleje, które użyto bez dalszego oczyszczania.

Przykład III. Roztwór 900 mg 1-/p- β -dwumetyloaminoetoksifyfenu/-1,2-p-dwuhydroksyfenylbutanolu-1 w 90 ml etanolu zakwaszono stężonym kwasem solnym i ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 3 godziny. Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość zalkalizowano roztworem amoniaku i wytrącony osad krystalizowano z acetonu. Otrzymano 37 mg 1-/p- β -dwumetyloaminoetoksify-

fenylo/-trans-1,2-p-dwuhydroksyfenylbutenu-1 o temp. topn. 250–252°C.

Użyta jako związek wyjściowy pochodną butanolu-1 wytworzono następująco: mieszaninę 4,26 g 4,4'-dwuhydroksy- α -etylodezoksybenzoiny, 4,8 g węglanu sodu, 0,15 g jodku potasu i 4,57 g chlorku benzylu w 35 ml etanolu i 5 ml wody mieszano i ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 8 godzin. Mieszaninę oziębiono, przesączono i osad po przemyciu wodą przekrystalizowano z benzyny o temp. wrz. 100–120°C. Otrzymano 4,4'-dwubenzyloksi- α -etylodezoksybenzoinę o temp. topn. 84°C.

Do roztworu 4,88 g bromku p- β -dwumetyloaminoetoksifyfenu w 50 ml tetrahydrofuranu dodano w atmosferze azotu 16 ml 1,55 M roztworu n-butylo-litu w heksanie. Mieszaninę oziębiono do -20°C i dodano do niej roztwór 8,72 g 4,4'-dwubenzyloksi- α -etylodezoksybenzoiny w 75 ml tetrahydrofuranu. Mieszaninę odstawiono do osiągnięcia temperatury pokojowej, po czym dodano 100 ml wody. Oddzielono warstwę organiczną i warstwę wodną ekstrahowano eterem. Ekstrakt połączono z warstwą organiczną i całość wysuszono i odparowano. Pozostałość krystalizowano z benzyny o temp. wrz. 80–100°C i otrzymano 1-/p- β -dwumetyloaminoetoksifyfenu/-1,2-p-dwubenzyloksi- α -etylodezoksyfenylbutanol-1 o temp. topn. 119°C.

Roztwór 1,8 g tej pochodnej butanolu-1 w 180 ml etanolu wytrąsano z wodorem w obecności 10% palladu na węglu jako katalizatora. Gdy ustąpiła absorpcja wodoru, mieszaninę przesączono i odparowano. Pozostałość roz tarto z octanem etylu i otrzymano 1,2 g 1-/p- β -dwumetyloaminoetoksifyfenu/-1,2-p-dwuhydroksyfenylbutanolu-1 w postaci ciała stałego.

Przykład IV. Postępowano, jak w przykładzie I, stosując jako związek wyjściowy 1-/p- β -dwumetyloaminoetoksifyfenu/-1-[p-2-tetrahydropiranyloksy/-fenyl]-2-fenylpentanol-1. Otrzymano 1-/p- β -dwumetyloaminoetoksifyfenu/-cis-1-p-hydroksyfenyl-2-fenylpenten-1 o temp. topn. 126–130°C.

Wyjściową pochodną pentanolu-1 wytworzono jak opisano w przykładzie I, z 4-/2-tetrahydropiranyloksy/- α -n-propylodezoksybenzoiny o temp. topn. 79–82°C, butylolit i bromku p- β -dwumetyloaminoetoksifyfenu.

Przykład V. Roztwór 8,65 g 1-/p- β -dwumetyloaminoetoksifyfenu/-1-[p-2-tetrahydropiranyloksy/fenyl]-2-p-tolilobutanolu-1 w 100 ml etanolu zakwaszono kwasem solnym i ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 3 godziny.

Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość zalkalizowano roztworem amoniaku i otrzymaną mieszaninę ekstrahowano octanem etylu. Po wysuszeniu i odparowaniu ekstraktu otrzymano 6,2 g mieszaniny izomerów 1-/p- β -dwumetyloaminoetoksifyfenu/-1-/p-hydroksyfenyl-2-p-tolilobutanolu-1.

Mieszaninę 10 g otrzymanej wyżej mieszaniny izomerów i 100 ml chloroformu po wymieszanu przesączono i stałą pozostałość krystalizowano dwukrotnie z acetonu otrzymując 0,07 g 1-/p- β -dwumetyloaminoetoksifyfenu/-cis-1-p-hydroksyfenyl-2-p-tolilobutanolu-1 o temp. topn. 146–148°C.

Przesącz chloroformowy odparowano do sucha i pozostałość wymieszano z 50 ml chloroformu. Mieszaninę przesączono i przesącz odparowano do sucha. Pozostałość wymieszano z 20 ml acetonu i mieszaninę przesączono. Stałą pozostałość krystalizowano dwukrotnie z acetonu otrzymując 0,25 g 1-/p-β-dwumetyloaminoetoksyfenylo/-trans-1-p-hydroksyfenylo-2-p-tolilobutenu-1 o temp. topn. 184—187°C.

Użyta jako związek wyjściowy pochodną butanolu-1 wytworzono następująco: roztwór 6,5 g 1-β-dwumetyloaminoetoksy-4'-metylo-α-etylodezo-ksybenzoiny w 40 ml eteru wkropiono do oziębnego roztworu bromku 4-/2-tetrahydropiranyloksy/fenylomagnezowego, otrzymanego z 5,94 g 4-/2-tetrahydropiranyloksy/bromobenzenu w 40 ml tetrahydrofuranu i 1,1 g magnezu, w 40 ml suchego eteru. Otrzymaną mieszaninę mieszano i ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 2 godziny, po czym dodano 50 g nasyconego roztworu wodnego chlorku amonu. Warstwę organiczną oddzielono i warstwę wodną ekstrahowano eterem.

Połączono warstwę organiczną z ekstraktami eterowymi i całość ekstrahowano 5% wag./obj. roztworem wodnym kwasu octowego w ilości 3×100 ml. Ekstrakt przesączono i zakalizowano roztworem amoniaku. Wytrąconą zasadę ekstrahowano eterem, ekstrakt wysuszono i odparowano, otrzymując 1-/p-β-dwumetyloaminoetoksyfenylo/-1-[p-/2-tetrahydropiranyloksy/fenylol]-2-p-tolilobutanol-1 w postaci oleju.

Przykład VI. Postępując, jak w przykładzie V i stosując odpowiednie pochodne alkanolu o wzorze 11 otrzymano następujące pochodne alkeny o wzorze 12 (tab. 3).

Tabela 3

R ¹	R ²	n	Izomer	Temp. topn. °C
wzór 13		2	trans	160—162
metyl	metyl	4	cis	138—140
metyl	metyl	5	cis	174
etyl	etyl	3		168—172
				170—174

Użyte jako związki wyjściowe alkanole wytworzone jak w przykładzie V, stosując 4-β-pirolidynoetoksy-α-etylodezo-ksybenzoinę o temp. wrz. 176—182°C przy 0,025 mm, 4-δ-dwumetyloaminobuto-ksy-α-etylodezo-ksybenzoinę, 4-ε-dwumetyloamino-pentyloksy-α-etylodezo-ksybenzoinę lub 4-γ-dwue-tyloaminopropoksy-α-etylodezo-ksybenzoinę, które otrzymano w wyniku reakcji soli sodowej 4-hydroksy-α-etylodezo-ksybenzoiny z odpowiednim halo-genkiem aminoalkilowym.

Przykład VII. Postępowano, jak w przykładzie V, stosując jako związek wyjściowy odpowiedni 1-/p-β-dwumetyloaminoetoksyfenylo/-1-[p-/2-tetrahydropiranyloksy/fenylol]-2-arylobutanol-1. Otrzymano następujące pochodne alkenowe o wzorze 14 (tab. 4).

Tabela 4

Aryl	Izomer	Temp. topn. °C	Rozdzie-lanie izome-rów
p-chlorofenyl	cis	149—151	A
	trans	157—159	
m-chlorofenyl	cis	95—97	D
p-bromofenyl	cis	119—121	D
m-tolil	trans	172—174	D
α-naftyl	cis	196—198	A
	trans	173—175	
β-naftyl	cis	193—195	A
	trans	185—187	
p-etylofenyl	cis	125	B
	trans	175	
o-tolil	cis	170—171	C
	trans	180—181	

Postępowano przy rozdzielaniu izomerów:

A. Stałą mieszaninę izomerów roz tarto z eterem naftowym. Ciecz odrzucono, a osad roz tarto z chloroformem. Stałą pozostałość krystalizowano dwukrotnie z acetonu i otrzymano izomer cis. Chloroformowe roztwory macierzyste odparowano do sucha i pozostałość roz tarto z acetonem. Osad krystalizowano dwukrotnie z acetonu i otrzymano izomer trans.

B. Mieszaninę izomerów roz tarto z acetonem. Stałą pozostałość krystalizowano z acetonu i otrzymano izomer cis. Acetonowe roztwory macierzyste odparowano do sucha i po krystalizacji pozostałości z acetonu otrzymano izomer trans.

C. Mieszaninę izomerów krystalizowano z acetonu i otrzymano stały izomer trans. Roztwory macierzyste z krystalizacji zaabsorbowano na żelu krzemionkowym dezaktywowanym wodą w ilości 12% wag. i chromatografowano na podobnej kolumnie, przy użyciu mieszaniny 1:3 (cz. obj.) trójetyloaminy i toluenu. Otrzymano izomery cis.

D. Po krystalizacji mieszaniny reakcyjnej otrzymano tylko jeden izomer.

Przykład VIII. Roztwór 3,2 g 4-dwumetyloaminoetoksy-α-etylo-4'-fluorodezo-ksybenzoiny w 30 ml eteru dodano podczas mieszania do odczynnika Grignard'a, wytworzonego z roztworu 3,25 g p-metoksymetoksybromobenzenu w 30 ml tetrahydrofuranu i zawiesziny 0,36 g magnezu w 30 ml eteru. Mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 2 godziny, po czym oziębiono i rozwarstwiono przez dodanie 30 g chlorku amonu w 100 ml wody. Po oddzieleniu warstwy organicznej, warstwę wodną ekstrahowano eterem. Warstwy organiczne połączono, wysuszono i odparowano do sucha.

Pozostałość mieszano przez 16 godzin z 20 ml izopropanolu, zawierającego 10 N wodny kwas solny w ilości wystarczającej do utrzymania pH 1, po czym mieszaninę odparowano do sucha. Pozostałość wymieszano z wodą, zakalizowano stężonym roztworem wodnym wodorotlenku amonu i

ekstrahowano eterem. Roztwór eterowy ekstrahowano 5% wodnym kwasem octowym w ilości $2 \times \times 100$ ml i połączone ekstrakty kwasowe zadano węglem drzewnym. Mieszaninę przesączono, przesącz zalkalizowano stężonym roztworem wodnym wodorotlenku amonu i ekstrahowano eterem. Po wysuszeniu i odparowaniu ekstraktu do sucha pozostałość roz tarto z acetonem i otrzymano stały produkt krystalizowano z acetonu. Otrzymano 1- β - β -dwumetyloaminoetoksyfenilo/-cis-1- β -hydroksyfenilo-2- β -fluorofenilobuten-1 o temp. topn. 172—174°C.

Acetonowy roztwór macierzysty odparowano do sucha i z pozostałości, po krystalizacji z acetonu, otrzymano 1- β - β -dwumetyloaminoetoksyfenilo/-trans-1- β -hydroksyfenilo-2- β -fluorofenilobuten-1 o temp. topn. 152—154°C.

Wytwarzanie związków wyjściowych:

A. Butanolowe związki wyjściowe otrzymano w szeregu reakcji, przedstawionych na załączonym schemacie 1. Szczegółowe warunki reakcji podaje zamieszczony poniżej opis wytworzenia związku, w którym arył oznacza β -naftyl.

Do roztworu 50 ml chlorku tionyłu w 80 ml chloroformu dodano roztwór 25 g kwasu β -naftyl-octowego w 25 ml chloroformu i mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez godzinę. Po oziębieniu i odparowaniu mieszaniny do sucha, stałą pozostałość krystalizowano z eteru naftowego o temp. wrz. 80—100°C i otrzymano chlorek β -naftylacetyleu o temp. wrz. 67—70°C.

Roztwór 19,4 g otrzymanego związku w suchym 1,2-dwuchloroetanu dodano w czasie 10 minut podczas mieszania do oziębionej do temperatury poniżej 10°C mieszaniny 14,66 g bezwodnego chlorku glinu, 10,66 g anizolu i 60 ml suchego 1,2-dwuchloroetanu, utrzymując temperaturę mieszaniny reakcyjnej poniżej 30°C. Mieszaninę mieszano następnie przez godzinę w 50°C, po czym oziębiono i wiano do mieszaniny 110 g lodu i 40 ml stężonego roztworu wodnego kwasu solnego. Mieszaninę ekstrahowano chloroformem i ekstrakt wysuszono i odparowano do sucha. Pozostałość krystalizowano z toluenu, otrzymując p-metoksyfenilo- β -naftylometyloketon o temp. topn. 132—134°C.

Roztwór 22,5 g otrzymanego ketonu w 120 ml dwumetyloformamidu wkroplono podczas mieszania do zawiesiny 3,83 g 63,9% dyspersji wodoroku sodu w oleju w 80 ml dwumetyloformamidu i mieszaninę mieszano przez godzinę w 60°C, po czym schłodzono do temperatury otoczenia. Do mieszaniny dodano roztwór 11,6 g bromku etylu w 25 ml dwumetyloformamidu, całość mieszano przez 2 godziny i wiano do 400 ml wody. Mieszaninę ekstrahowano dwukrotnie eterem i ekstrakty wysuszono i odparowano do sucha w celu usunięcia niepotrzebnego produktu ubocznego, czyli 1-etoksy-1- β -metoksyfenilo-2- β -naftylodetylu. Pozostałość oczyszczono chromatograficznie na suchym żelu krzemionkowym w ilości 1,6 kg, który uprzednio zdezaktywowano wodą i zrównoważoną eluentem. Produkt chromatografowano przy użyciu mieszaniny 9:1 (cz. obj.) toluenu i octanu etylu

jako eluentu i otrzymano p-metoksyfenilo-1- β -naftylpropyloketon w postaci oleju.

Chlorowodorek pirydyny wytworzono przez dodanie 29 ml stężonego roztworu wodnego kwasu solnego do 26 ml pirydyny i oddestylowanie części lotnych w temperaturze par poniżej 210°C. Pozostałość schłodzono do 140°C, wiano do 13,1 g otrzymanego powyżej ketonu i mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 30 minut, po czym oziębiono i wiano do 300 g lodu. Mieszaninę ekstrahowano eterem w ilości 3×100 ml i połączone ekstrakty ekstrahowano 2 N roztworem wodnym wodorotlenku sodu w ilości 3×100 ml. Alkaliczny ekstrakt oziębiono, zakwaszono stężonym wodnym kwasem solnym i ekstrahowano eterem. Po wysuszeniu i odparowaniu ekstraktu do sucha, pozostały olej roz tarto z eterem naftowym o temp. wrz. 40—60°C i stałą pozostałość krystalizowano z eteru naftowego o temp. wrz. 80—100°C. Otrzymano p-hydroksyfenilo-1- β -naftylpropyloketon o temp. topn. 79—81°C.

Do zawiesiny 9,2 g otrzymanego ketonu w 150 ml toluenu dodano podczas mieszania roztwór 1,27 g wodorotlenku sodu w 5 ml wody i mieszaninę ogrzewano, mieszając, pod chłodnicą zwrotną z rozdzielaczem Dean'a i Stark'a aż do usunięcia całej ilości wody. Mieszaninę oziębiono i dodano do niej roztwór chlorku β -dwumetyloaminoetylu w toluenie. Roztwór ten sporządzono z 5,48 g chlorowodoru chlorku β -dwumetyloaminoetylu rozpuszczonego w wodzie, przez zalkalizowanie wodnym roztworem wodorotlenku sodu, ekstrakcję toluenem w ilości 3×75 ml i suszenie roztworu toluenowego nad pastylkami wodorotlenku potasu przez 5 minut. Otrzymaną wyżej mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 8 godzin, oziębiono i przesączono.

Przesącz odparowano do sucha, pozostałość rozpuszczono w eterze i roztwór ekstrahowano 5% wodnym kwasem octowym w ilości 3×90 ml. Połączone ekstrakty zalkalizowano wodnym roztworem wodorotlenku sodu i mieszaninę ekstrahowano eterem w ilości 3×100 ml. Połączone ekstrakty wysuszono, odparowano do sucha i pozostałość roz tarto z eterem naftowym o temp. wrz. 40—60°C. Stałą pozostałość krystalizowano z eteru naftowego o temp. wrz. 60—80°C i otrzymano p- β -dwumetyloaminoetoksyfenilo-1- β -naftylpropyloketon o temp. topn. 76—78°C.

Roztwór 3,5 g otrzymanego ketonu w 15 ml tetrahydrofuranu wkroplono podczas mieszania do sporządzonej w atmosferze argonu w —40°C i mieszanej przez 30 minut w —20°C mieszaniny 2,49 g p-2-tetrahydropiranyloksy/-bromobenzenu o temp. topn. 58—60°C, wytworzonego z p-bromofenolu i dwuhydropiranu w sposób podobny do opisanego w części czwartej przykładu I, i 7,5 ml 1,6 moloowego roztworu n-butyloitu w pentanie w 20 ml tetrahydrofuranu. Mieszaninę odstawiono na 16 godzin w celu osiągnięcia temperatury otoczenia, oziębiono na łaźni z lodem i wkroplono do niej 80 ml wody.

Po oddzieleniu warstwy organicznej, warstwę wodną ekstrahowano eterem i połączone warstwy

organicznie ekstrahowano 5% wodnym kwasem octowym w ilości 3×80 ml. Połączone ekstrakty zakwalizowano roztworem wodnym wodorotlenku amonu i mieszaninę ekstrahowano eterem w ilości 3×50 ml. Po wysuszeniu i odparowaniu ekstraktu do sucha otrzymano 1-p-/2-tetrahydropiranyloksy/fenilo-1-p-/β-dwumetyloaminoetoksyl/fenilo-2-β-naftylobutanol- w postaci oleju, który użyto bez dalszego oczyszczania.

Stosowano poniższe półprodukty, dla których oznaczono temperatury topnienia (tab. 5).

Tabela 5

Arylometylo-p-metoksyfenyloketony

Aryl	Temp. topn., °C
α-naftył	137—139
p-chlorofenyl	132—135
m-chlorofenyl	64—66
p-bromofenyl	141—143
m-tolil	62—64
p-fluorofenyl	108—110
p-tolil	85—86

Tabela 6

1-Arylopropylo-p-hydroksyfenyloketony

Aryl	Temp. topn. °C
α-naftył	108—110
p-chlorofenyl	95—98
m-chlorofenyl	88—90
m-tolil	108—110
p-fluorofenyl	102—104

B. Butanolowe związki wyjściowe otrzymano w szeregu reakcji, przedstawionych na załączonym schemacie 2, a ostatnie stadium reakcji przeprowadzono identycznie, jak na schemacie 1. Szczegółowe warunki reakcji podaje zamieszczony poniżej opis wytworzenia związku, w którym aryl oznacza p-etylofenyl.

Do oziębionego w łaźni z lodem roztworu 19,2 g p-β-dwumetyloaminoetoksylbenzaldehydu i 10,8 g propanoditiolu-1,3 w 160 ml toluenu dodano 10 ml stężonego wodnego kwasu solnego i mieszaninę ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 30 minut, po czym oziębiono i wiano do 400 ml nasyconego roztworu wodnego chlorku amonu. Odczyn mieszaniny doprowadzono do pH 9 i ekstrahowano ją octanem etylu w ilości 3×100 ml. Połączone ekstrakty przemyto rozcieńczonym roztworem wodnym wodorotlenku sodu, wysuszone i odparowano do sucha. Pozostałość krystalizowano z wodnego etanolu i otrzymano 2-/p-β-dwumetyloaminoetoksylfenilo/ditian-1,3 o tem. topn. 68°C.

Do roztworu 10 g otrzymanego ditianu w 130 ml suchego tetrahydrofuranu, oziębionego do -70°C w atmosferze azotu, dodano podczas mieszania 23,7 ml 1,4 molowego roztworu n-butylołilu w heksanie. Mieszaninę mieszano przez 5 minut i dodano do niej 7,1 ml bromku p-etylobenzylu, wytworzonego z p-etylobenzoetanu metylu przez

redukcję wodorkiem litowoglinowym, a następnie przez poddanie reakcji z trójbromkiem fosforu. Mieszaninę odstawiiono do osiągnięcia temperatury otoczenia, wiano do 100 ml wody i ekstrahowano chlorkiem metylenu w ilości 3×50 ml.

Połączone ekstrakty wysuszone, odparowano do sucha i pozostałość chromatografowano na suchej kolumnie z żelazem krzemionkowym w ilości 550 g, który uprzednio zdezaktywowano wodą i zrównoważono eluentem. Jako eluentu użyto mieszaninę 1:3 (cz. obj.) trójetylaminy i toluenu. Otrzymano w ten sposób 2-/p-β-dwumetyloaminoetoksylfenilo-/2-p-etylobenzyloditian-1,3 w postaci oleju.

Roztwór 4,6 g otrzymanego produktu w 98 ml acetonitrylu dodano podczas mieszania do mieszaniny 6,5 g chlorku męciowego, 1,3 g węglanu wapnia, 103,5 ml acetonitrylu i 11,5 ml wody i całość mieszano przez 30 minut. Po dodaniu 100 ml chlorku metylenu mieszaninę przesączono i przesącz wysuszone i odparowano do sucha pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość chromatografowano na suchej kolumnie z żelazem krzemionkowym, w sposób podobny do opisanego w ostatniej części powyżej i otrzymany produkt krystalizowano w -20°C z heksanu. Otrzymano 4-β-dwumetyloaminoetoksyl-4'-etylodezoksylbenzoinę o temp. topn. 56°C.

Roztwór 1,3 g otrzymanego wyżej produktu w 20 ml suchego tetrahydrofuranu dodano podczas mieszania w -70°C do roztworu 0,105 g sodu w 40 ml ciekłego amoniaku i mieszaninę odstawiiono. Po 15 minutach, gdy mieszanina ogrzała się do -30°C, dodano 0,42 ml jodku etylu i mieszaninę odstawiiono na 2 godziny do wrzenia pod chłodnicą zwrotną -20°C. Dodano 2,5 g chlorku amonu i po ulotnieniu się amoniaku dodano 100 ml wody. Mieszaninę ekstrahowano heksanem w ilości 3×50 ml i połączone ekstrakty wysuszone i odparowano do sucha. Pozostałość w postaci oleju chromatografowano w sposób podobny do opisanego wyżej na suchej kolumnie z żelazem krzemionkowym w ilości 205 g i otrzymano α-4'-dwumetylo-4-β-dwumetyloaminoetoksyldezoxybenzoinę w postaci oleju.

Otrzymany produkt poddano reakcji z p-/2-tetrahydropiranyloksyl/bromobenzenem, jak w schemacie 1.

Wychodząc z bromku o-metylobenzylu, w podobnym ciągu reakcji otrzymano 4-β-dwumetyloaminoetoksyl-α-etylo-2'-metylodezoksylbenzoinę, przy czym jedynym półproduktem, który identyfikowano, była 4-β-dwumetyloaminoetoksyl-2'-metylodezoksylbenzoina (t.t. 80—81).

Przykład IX. Postępowano, jak w przykładzie I, stosując jako związek wyjściowy 1-/p-β-etyloaminoetoksylfenilo-/1-[p-/2-tetrahydropiranyloksyl/fenilo]2-fenylpropanol-1. Otrzymaną mieszaninę izomerów roz tarto z eterem naftowym o tem. wrz. 40—60°C i stałą pozostałość krystalizowano z izopropanolu. Otrzymano 1-/p-β-etyloaminoetoksylfenilo-/cis-1-p-hydroksylfenilo-2-fenylpropen-1 o temp. topn. 213—215°C. Izopropanolowe roztwory macierzyste odparowano do sucha i pozostałość krystalizowano z acetonu, otrzymując 1-/p-

- β -etyloaminoetoksyfenylo/-trans-1-p-hydroksyfenylo-2-fenylopropen-1 o temp. topn. 134–136°C.

Związek wyjściowy wytworzono przez poddanie reakcji 4- β -bromoetoksy- β -metylodezoksybenzoiny z N-benzyletyloaminą w tetrahydrofuranie i przez poddanie reakcji otrzymanej 4- α -N-benzyletyloaminoetoksy/- α -metylodezoksybenzoiny z p-/2-tetrahydropiranyloksy/bromobenzenem i n-butylolem, a następnie przez usunięcie grupy N-benzylowej na drodze wodorolizy w roztworze etanolemym, nad 10% palladem na węglu jako katalizatorem.

Przykład X. Postępowano, jak w przykładzie I, stosując jako związek wyjściowy 1-/p-6-dwumetyloaminoheksyloksyfenylo/-1-/p-/2-tetrahydropiranyloksy/fenylo/-2-fenylobutan-1. Otrzymaną mieszaninę izomerów rozarto z eterem naftowym o temp. wrz. 40–60°C i stałą pozostałość krystalizowano z acetonu. Otrzymano 1-/p-6-dwumetyloaminoheksyloksyfenylo/-cis-1-p-hydroksyfenylo-2-fenylobuten-1 o temp. topn. 165–167°C.

Związek wyjściowy otrzymano przez poddanie reakcji 4-hydroksy- α -etylodezoksybenzoiny z 1,6-dwuchlorohexanem w roztworze etanolemym w obecności wodorotlenku potasu i przez poddanie reakcji wytworzonej 4-/6-chloroheksyloksy/- α -etylodezoksybenzoiny z dwumetyloaminą w roztworze etanolemym, a następnie przez poddanie reakcji wytworzonej 4-/6-dwumetyloaminoheksyloksy/- α -etylodezoksybenzoiny z p-/2-tetrahydropiranyloksy/bromobenzenem i n-butylolem.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych trójfenyloalkenowych o wzorze ogólnym 1, w którym R¹ oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, a R² oznacza niższy rodnik alkilowy, albo R¹ i R² razem z atomem azotu, do którego są przyłączone, tworzą rodnik heterocykliczny, R³ oznacza atom chlorowca lub niższy rodnik alkilowy, R⁴ oznacza atom wodoru lub chlorowca, grupę hydroksy lub niższy rodnik alkilowy, a n oznacza 2, 3 lub 4, ewentualnie w postaci farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami, lecz z wyłączeniem 1-/p- β -dwumetyloaminoetoksyfenylo/-1-p-hydroksyfenylo-2-fenylobuten-1 i jego farmaceutycznie dopuszczalnej soli addycyjnej z kwasem, **znamienny tym**, że odwadnia się kwasem alkanol o wzorze 2, w którym R¹, R², R³ i n mają wyżej podane znaczenia, R⁴ oznacza atom wodoru lub rodnik dający się usunąć kwasem, a R⁷ oznacza atom wodoru lub chlorowca, niższy rodnik alkilowy lub grupę R⁶O—, po czym wytworzoną pochodną alkenową ewentualnie rozdziela się na izomery cis i trans i ewentualnie pochodną

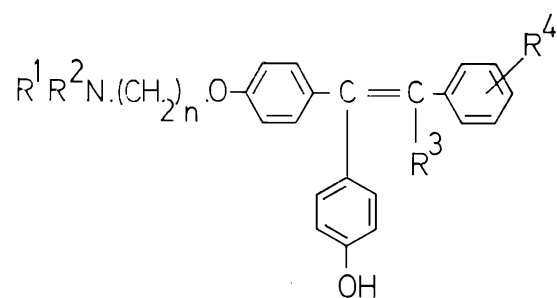
alkenową w postaci wolnej zasady przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem w znany sposób.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się związek wyjściowy o wzorze 2, w którym R¹ i R² oznaczają takie same niższe rodniki alkilowe, R³ oznacza niższy rodnik alkilowy, R⁷ oznacza atom chlorowca lub niższy rodnik alkilowy, n oznacza 2 lub 3, a R⁶ ma znaczenie, podane w zastrz. 1.

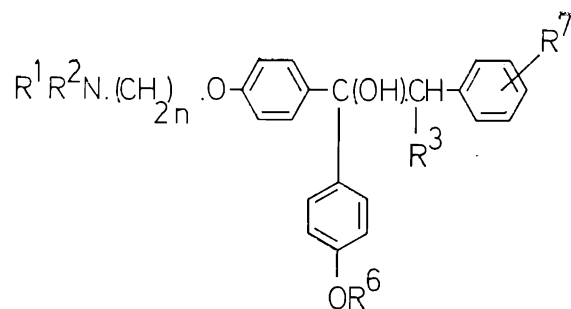
3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że stosuje się związek wyjściowy o wzorze 2, w którym R¹ i R² oznaczają rodniki metylowe, R³ oznacza rodnik etylowy, R⁷ oznacza rodnik metylowy w pozycji 4 pierścienia benzenowego, n oznacza 2, a R⁶ ma znaczenie, podane w zastrz. 1.

4. Sposób wytwarzania nowych pochodnych trójfenyloalkenowych o wzorze ogólnym 1, w którym R¹ oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, a R² oznacza niższy rodnik alkilowy, albo R¹ i R² razem z atomem azotu, do którego są przyłączone, tworzą rodnik heterocykliczny, R³ oznacza atom chlorowca lub niższy rodnik alkilowy, R⁴ oznacza atom wodoru lub chlorowca, grupę hydroksy lub niższy rodnik alkilowy, a n oznacza 5 lub 6, ewentualnie w postaci farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że odwadnia się kwasem alkanol o wzorze 2, w którym R¹, R², R³ i n mają wyżej podane znaczenia, R⁴ oznacza atom wodoru lub rodnik dający się usunąć kwasem, a R⁷ oznacza atom wodoru lub chlorowca, niższy rodnik alkilowy lub grupę R⁶O—, po czym wytworzoną pochodną alkenową ewentualnie rozdziela się na izomery cis i trans i ewentualnie pochodną alkenową w postaci wolnej zasady przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem.

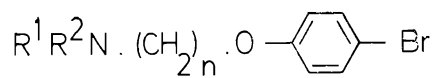
5. Sposób wytwarzania nowych pochodnych trójfenyloalkenowych o wzorze ogólnym 1, w którym R¹ oznacza atom wodoru lub niższy rodnik alkilowy, a R² oznacza niższy rodnik alkilowy, albo R¹ i R² razem z atomem azotu, do którego są przyłączone, tworzą rodnik heterocykliczny, R³ oznacza atom chlorowca lub niższy rodnik alkilowy, R⁴ oznacza rodnik 1,3-butadienyloowy, tworzący z pierścieniem benzenowym, przy którym jest podstawiony, rodnik naftylowy, a n oznacza 2, 3, 4, 5 lub 6, ewentualnie w postaci farmaceutycznie dopuszczalnych soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że odwadnia się kwasem alkanol o wzorze 2, w którym R¹, R², R³ i n mają wyżej podane znaczenia, R⁴ oznacza atom wodoru lub rodnik dający się usunąć kwasem, a R⁷ ma znaczenie wyżej podane dla R⁴, po czym wytworzoną pochodną alkenową ewentualnie rozdziela się na izomery cis i trans i ewentualnie pochodną alkenową w postaci wolnej zasady przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem.



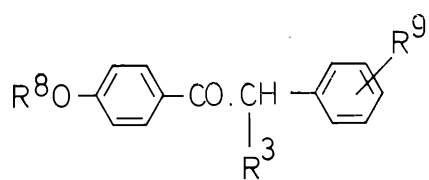
WZOR 1



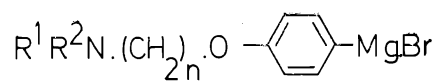
WZOR 2



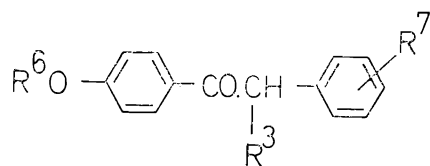
WZOR 3



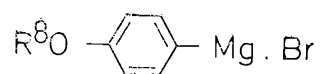
WZOR 4



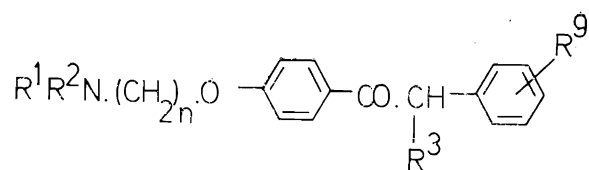
WZOR 5



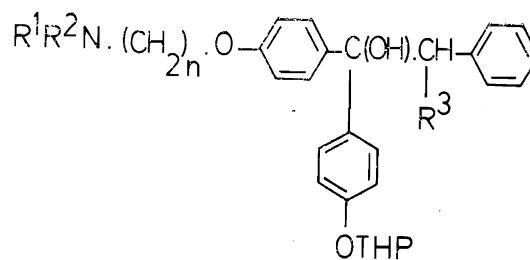
WZÓR 6



WZÓR 7

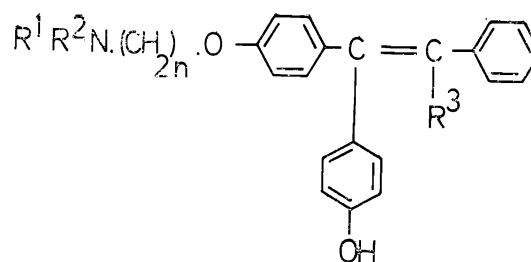


WZÓR 8

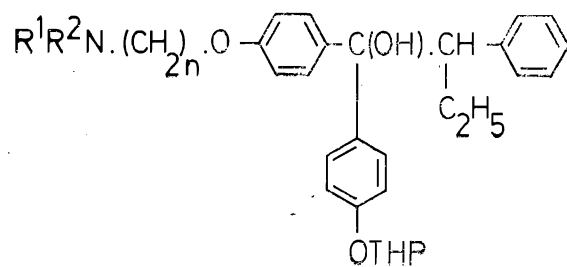


THP = 2-tetrahydropiranyl

WZÓR 9

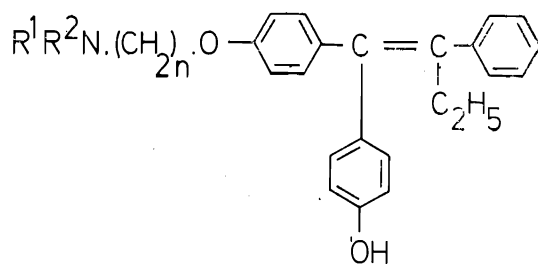


WZÓR 10



THP = 2-tetrahydropiranyl

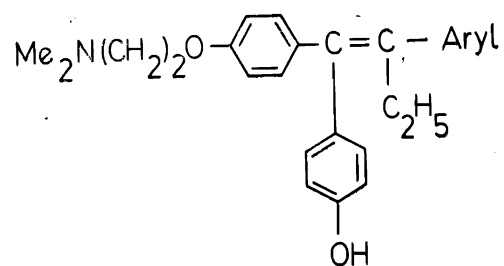
WZOR 11



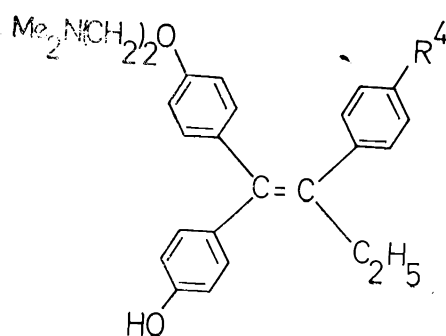
WZOR 12



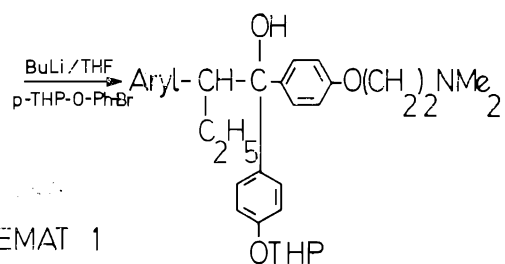
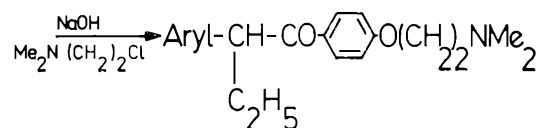
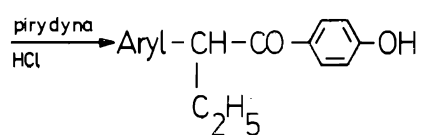
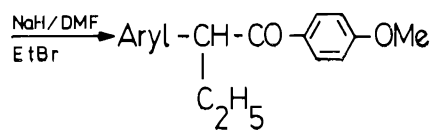
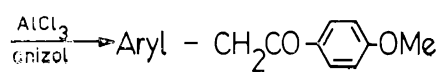
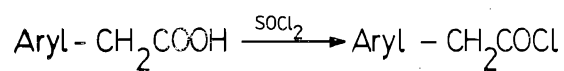
WZOR 13



WZOR 14



WZOR 15



SCHEMAT 1

