



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 12.04.74 (P. 170316)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 01.12.75

Opis patentowy opublikowano: 31.12.1977

MKP C07d 43/32

Int. Cl.²

C07D 221/26

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Sumito Chemical Company, Limited, Osaka (Japonia)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 6,7-benzomorfanu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych 6,7-benzomorfanu o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową lub grupę acylową, R_2 i R_3 oznaczają każdy z osobna niższą grupę alkilową, a A oznacza niższą grupę alkilową, niższą grupę cyjanoalkilową, niższą grupę benzoalkilową, ewentualnie podstawioną jednym lub więcej podstawnikami takim jak atom chlorowca, rodnik alkilowy o 1—3 atomach węgla lub grupa alkoksylowa o 1—3 atomach węgla, niższą grupę aralkilową, niższą grupę alkenylową lub grupę cykloalkilową, oraz ich nietoksycznych soli addycyjnych z kwasami dopuszczonymi do stosowania w farmacji. Związki te wykazują właściwości przeciwbólowe i przeciwkaszlowe.

Określenie „niższa grupa alkilowa” oznacza prostą lub rozgałęzioną grupę węglowodorową, zawierającą od 1 do 5 atomów węgla (np. grupy: metylowa, etylowa, izopropylowa, butylowa).

Określenie „grupa acylowa” oznacza grupę alkanoilową o 2—6 atomach węgla (np. rodniki: acetylowy, propionylowy, butyrylowy), benzoilową, nikotynoilową itp.

Określenie „niższa grupa cyjanoalkilowa” oznacza grupę, której część alkilowa zawiera od 1 do 3 atomów węgla (np. grupa cyjanometylowa, β -cyjanoetylowa, γ -cyjanopropylowa, γ , γ -dwucyjanoopropylowa).

Określenie „niższa grupa benzoalkilowa” ozna-

2

cza grupę benzoalkilową, której część alkilowa zawiera od 1 do 3 atomów węgla, a pierścień benzenowy jest ewentualnie podstawiony jednym lub większą ilością podstawników, taką jak grupa benzoalkilowa, chlorowcobenzoalkilowa, alkilobenzoalkilowa/ w której podstawnik alkilowy zawiera od 1 do 3 atomów węgla/ lub alkoksybenzoalkilowa (w której podstawnik alkoksyłowy zawiera od 1 do 3 atomów węgla). Tak więc określenie „niższa grupa benzoalkilowa” może oznaczać grupy: γ -benzoil-o-n-propylową, β -benzoil-etylową, γ -p-metoksybenzoil-o-n-propylową, γ -p-fluorobenzoil-o-n-propylową, γ -o,p-dwufuorobenzoil-o-n-propylową, β -p-fluorobenzoil-o-etylową, γ -p-chlorobenzoil-o-n-propylową itp.

Określenie „niższa grupa aralkilowa” oznacza grupę fenyloalkilową, której część zawiera od 1 do 3 atomów węgla, a pierścień benzenowy jest ewentualnie podstawiony jednym lub większą ilością podstawników takich jak: grupa fenyloalkilowa (np. benzyłowa, 2-fenyloetyłowa), grupa alkilofenyloalkilowa (w której podstawnik alkilowy zawiera od 1 do 3 atomów węgla), [np. 2/p-metylofenylo/-etyłowy] lub grupa nitrofenyloalkilowa [np. 2/p-nitrofenylo/etyłowy].

Określenie „niższa grupa alkenylowa” oznacza grupę alkenylową zawierającą 3 do 7 atomów węgla (np. grupy: alilowa, γ -metylo- β -butenyłowa, metyloalilowa).

Określenie „grupa cykloalkilowa” oznacza

grupe, której część cykloalkilowa zawiera 3 do 7 atomów węgla, a część alkilowa zawiera od 1 do 3 atomów węgla. Oprócz tego grupa alkilowa o 1—3 atomach węgla może być przyłączona do pierścienia cykloalkanowego. Przykładowo grupami cykloalkilalkilowymi mogą być następujące grupy: cyklopropylometylowa, cyklobutylometylowa, metylocyklobutylometylowa, cyklopentylometylowa itp.

Wiele pochodnych benzomorfanu wykazuje właściwości przeciwbólowe, ale większość z nich powoduje przyzwyczajenie i/lub inne uboczne, niepożądane działanie.

W wyniku badań nad pochodnymi 6,7-benzomorfanu o działaniu znieczulającym i nie powodujących przyzwyczajenia do leku u zwierząt i ludzi, odkryto, że pochodne 6,7-benzomorfanu o wzorze 1 wykazują działanie przeciwbólowe, skojarzone z działaniem uspokajającym, a ponieważ nie powodują przyzwyczajenia do leku mogą być użyteczne jako leki przeciwbólowe i przeciwkaszlowe.

Korzystnymi pochodnymi 6,7-benzomorfanu o ogólnym wzorze 1 są związki o ogólnym wzorze 2, w którym R_2 i R_3 mają poprzednio podane znaczenie, R'_1 oznacza atom wodoru, grupę metylową lub acetylową, a A_1 oznacza niższą grupę alkilową, niższą grupę cyanoalkilową, niższą grupę benzoalkilową, niższą grupę aralkilową lub niższą grupę alkenylową. Szczególnie korzystne są związki o ogólnym wzorze 3, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie, Ar oznacza grupę fenylową, chlorowcofenylową lub niższą grupę alkoksyfenylową, a „n” oznacza liczbę całkowitą 1 lub 2.

Do korzystnych związków o wzorze 3 należą związki, w których R_1 oznacza atom wodoru, grupę metylową lub acetylową, a R_2 , R_3 , Ar i n mają poprzednio podane znaczenie. Szczególnie korzystne są związki o wzorze 3, w którym R_1 oznacza atom wodoru, grupę metylową lub acetylową, n równa się 2, a R_2 , R_3 i Ar mają poprzednio podane znaczenie.

Szczególnie korzystnymi związkami o ogólnym wzorze 1 są związki o ogólnym wzorze 4, w którym zarówno R_2 jak i R_3 oznaczają grupę metylową, A_1 oznacza grupę fenylową ewentualnie podstawioną jednym lub większą ilością atomów fluoru i/lub grupami metoksyłowymi, a R'_1 ma wyżej podane znaczenie.

Sposobem według wynalazku opisane pochodne 6,7-benzomorfanu o wzorze 1 tzn. te, które posiadają podstawniki w pozycji 2, otrzymuje się w reakcji odpowiednich 2-niepodstawionych pochodnych 6,7-benzomorfanu o wzorze 5, w którym R_1 , R_2 , R_3 posiadają znaczenie podane powyżej, z aktywną pochodną alkoholu o wzorze HOA', w którym A' oznacza niższą grupę alkilową, niższą grupę cyanoalkilową, niższą grupę aralkilową, niższą grupę alkenylową, niższą grupę cykloalkilową, niższą grupę benzoalkilową, ewentualnie podstawioną jednym lub więcej podstawnikami, takim jak atom chlorowca, rodnik alkilowy o 1—3 atomach węgla lub grupa alkoksylowa o 1—3 atomach węgla lub grupę benzoalkilową,

w której grupa karbonylowa jest zabezpieczona odpowiednią grupą zabezpieczającą (np. etylenodwuoksy, etylenodwutio-, propylenodwuoksy-), z kolejnym, jeżeli zachodzi konieczność, usunięciem grupy zabezpieczającej z produktu reakcji.

Aktywna pochodna alkoholu HOA' ma analogiczną budowę do alkoholu z tym, że grupę hydroksylową alkoholu zastępuje grupą alkilosulfonyloksylową, (np. metylosulfonyloksylowa), grupa arylosulfonyloksylowa (np. tosyloksylowa) lub atom chlorowca (np. chlor, brom, jod).

Reakcję prowadzi się zazwyczaj w obojętnym rozpuszczalniku takim jak np. n-heksan, toluen, ksylen, benzen, chloroform, dwumetyloformamid, metanol, etanol, izopropanol. Korzystna jest obecność w środowisku reakcji zasady takiej jak np. węglan sodowy, węglan potasowy, kwasny węglan sodowy, wodorotlenek potasowy, III-rz-butanolan sodowy, metanolan sodowy, fenylolit, amidek sodowy, wodorek sodowy, pirydyna, trójetyloamina. Reakcja zachodzi w temperaturze 20—200°C, korzystnie w temperaturze 50—170°C. Produkt reakcji izoluje się z mieszaniny reakcyjnej ogólnie stosowanymi metodami. Późniejsza reakcja usunięcia grupy zabezpieczającej zachodzi pod wpływem hydrolizy kwasem takim jak np. kwas solny.

W celu otrzymania optycznie czynnego izomeru pochodnej 6,7-benzomorfanu o wzorze 1, odpowiedni racemat rozdziela się za pomocą jednej z metod rozdzielania racematów.

Związki wyjściowe o wzorze 5 można otrzymać w sposób analogiczny do metody opisanej w Journal of Medicinal Chemistry, 14, 565 (1971).

Pochodna 6,7-benzomorfanu o wzorze 1 tworzy różne sole addycyjne z następującymi kwasami mineralnymi i organicznymi: kwas mrówkowy, kwas octowy, kwas propionowy, kwas masłowy, kwas jabłkowy, kwas fumarowy, kwas bursztynowy, kwas glutaminowy, kwas winowy, kwas szczawowy, kwas cytrynowy, kwas mlekowy, kwas glukuronowy, kwas maleinowy, kwas hydroksymaleinowy, kwas glikolowy, kwas glikonowy, kwas cukrowy, kwas askorbinowy, kwas fenyl-octowy, kwas benzo-esowy, kwas p-aminobenzo-esowy, kwas ftalowy, kwas salicylowy, kwas antranilowy, kwas p-hydroksybenzoesowy, kwas p-aminosalicylowy, kwas pikolinowy, kwas 3-hydroksy-2-naftoesowy, kwas 3-indoliloctowy, kwas barbiturowy, kwas sulfaminowy, kwas chininowy, kwas tropinowy, kwas metanosulfonowy, kwas etanosulfonowy, kwas benzenosulfonowy, kwas p-toluenosulfonowy, kwas hydroksyetanosulfonowy, kwas fluorowodorowy, kwas chlorowodorowy, kwas bromowodorowy, kwas jodowodorowy, kwas nadchlorowy, kwas azotowy, kwas siarkowy, kwas fosforowy i inne.

Poniżej wymienia się pochodne 6,7-benzomorfanu o wzorze 1 otrzymane sposobem według wynalazku:

2-Hydroksy-2-[γ -p-fluorobenzoilo/-n-propylo]-4,5-dwumetylo-6,7-benzomorfan;

2'-Hydroksy-2-[γ -o,p-dwufluorobenzoilo/-n-propylo]-4,5-dwumetylo-6,7-benzomorfan;

2'-Hydroksy-2-[γ -p-metoksybenzoilo/-n-

-propylo]-4,5-dwumetylo-6,7-benzomorfan;
 2'-Hydroksy-2-[γ -benzoilo-n-propylo]-4,5-
 -dwumetylo-6,7-benzomorfan;
 2'-Hydroksy-2-[β -p-fluorobenzoilo/etylo]-4,5-
 -dwumetylo-6,7-benzomorfan;
 2'-Acetoksy-2-[γ -p-fluorobenzoilo/-n-propylo]-
 -4,5-dwumetylo-6,7-benzomorfan;
 2'-Mwtoksy-2-[γ -p-fluorobenzoilo/-n-propylo]
 -4,5-dwumetylo-6,7-benzomorfan;
 2'-Hydroksy-2,4,5-trójmetylo-6,7-benzomorfan;
 2'-Hydroksy-2-[β -cjanoetylo]-4,5-dwumetylo-
 -6,7-benzomorfan;
 2'-Hydroksy-2-[γ -cjanoopropylo]-4,5-dwumetylo-
 -6,7-benzomorfan;
 2'-Hydroksy-2-[β -fenyloetylo]-4,5-dwumetylo-
 -6,7-benzomorfan;
 2'-Hydroksy-2-[γ -metylo- β -butenylo]-4,5-dwu
 metylo-6,7-benzomorfan;
 2'-Hydroksy-2-cyklopropylometylo-4,5-dwume-
 tylo-6,7-benzomorfan, itp.

Pochodne 6,7-benzomorfanu i ich sole wykazują silne działanie przeciwbólowe nie powodując nałogu. Na przykład u szczurów, którym podawano podskórnie 2'-hydroksy-2-[γ -p-fluorobenzoilo/-n-propylo]-4,5-dwumetylo-6,7-benzomorfan codziennie w ciągu 4 tygodni, nie wykryto żadnej fizycznej zależności od leku, co pokazano w tablicy I.

Tablica I

Związek	Dawka mg/kg/dobę w ciągu 4 ty- godni	Syndrom abstynencji
2'-Hydroksy-2-[γ - -p-fluorobenzoilo/- -n-propylo]-4,5-dwu- metylo-6,7-benzomor- fan	40	—
Morfina. HCL	20	+++

Uwaga: Badany związek podawano dwa razy dziennie w ciągu 4 kolejnych tygodni grupom samiec szczurzych szczepu Wister (waga ciała 150 g), przy czym każda grupa składała się z 20 zwierząt. Pierwszego dnia po odstawieniu leku zważono zwierzęta. Symbole posiadają następujące znaczenie: +++ silny ubytek (około 5%); ++ średni ubytek; + słaby ubytek, — brak ubytku.

Ubytek na wadze świadczy o właściwościach narkotycznych badanego związku. Na przykład 2'-hydroksy-2-[γ -p-fluorobenzoilo/-n-propylo]-4,5-dwumetylo-6,7-benzomorfan i 2'-hydroksy-2-[β -fenyloetylo]-4,5-dwumetylo-6,7-benzomorfan wykazują silniejsze działanie przeciwbólowe od morfiny i znacznie silniejsze od pentazocyny (tzn. 2'-hydroksy-2-[γ -metylo- β -butenylo]-5,9-dwumetylo-6,7-benzomorfanu), która jest najsilniejsza ze stosowanych będących w obrocie środków przeciwbólowych, co pokazano w tablicy II.

Tablica II

	Związek	ED ₅₀ /mg/kg/
5	2'-Hydroksy-2-[γ -p-fluoroben- zoilo/-n-propylo]-4,5-dwumety- lo-6,7-benzomorfan	0,36
10	2'-Hydroksy-2-[β -fenyloetylo]-4,5- -dwumetylo-6,7-benzomorfan	0,23
	Pentazocyna	17,5
15	Morfina	1,2

Uwaga: w teście oparto się na specyficznym antagonizmie badanego związku wobec typowych objawów wywołanych dootrzewniowym wprowadzeniem 0,6% wodnego kwasu octowego.

Objawy te charakteryzują się okresowym kurczeniem brzucha, wykręceniem i tóceniem tułowia i wyciągnięciem tylnych nóg. Każde stężenie związku badano na grupie 5 myszy. Związek badany wstrzykiwano podskórnie po upływie 20 minut od chwili wprowadzenia kwasu octowego. Obliczano liczbę myszy, które nie reagowały na ból. Wartość ED₅₀ obliczono na podstawie metody Litchfielda-Wilcoxon'sa.

Pochodne 6,7-benzomorfanu o wzorze 1 i ich sole przygotowuje się do użycia z dopuszczonych do stosowania w farmacji nośników i rozpuszczalników. Na przykład pochodne 6,7-benzomorfanu o wzorze 1 przygotowuje się rozpuszczając w sterylnych warunkach ich odpowiednią sól w wodzie (lub w równoważnej lub większej ilości dopuszczonego do stosowania w farmacji kwasu, jeżeli stosuje się wolną zasadę zamiast soli), lub w dogodnym fizjologicznym wodnym roztworze, takim jak np. solanka. Roztwory te przechowuje się w ampułkach i stosuje do iniekcji.

Związki otrzymane sposobem według wynalazku wprowadza się podskórnie lub domięśniowo w dawkach około 1—200 mg dziennie. Związki te podaje się również doustnie w jednej 1—15 mg dawce w postaci tabletek lub kapsułek, w postaci czystej lub w mieszance z dogodnymi wypełniającymi takimi jak laktoza, skrobia, węglan wapnia, talk, stearynian magnezu, guma akacjowa.

Przykład I. Mieszaninę 1,09 g 2'-hydroksy-4,5-dwumetylo-6,7-benzomorfanu, 1,10 g 1,1-etylenodwuoksy-1-p-fluorofenylo/-4-chlorobutanu, 0,63 g bezwodnego kwaśnego węgla sodowego i 15 ml bezwodnego dwumetyloformamidu ogrzewa się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin, przy czym rozpuszczalnik odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość rozcieńcza 20 ml wody, ekstrahuje 20 ml chloroformu, fazę organiczną suszy bezwodnym siarczanem sodowym, odsąca i po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymuje olej o barwie brunatnej.

Otrzymaną pozostałość rozpuszcza się w mie-

szanie 10 ml metanolu, 5,2 ml wody, 1,2 ml stężonego kwasu solnego. Roztwór ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu godziny, następnie rozcieńcza wodą, zobojętnia stężonym wodnym roztworem amoniaku i ekstrahuje chloroformem. Ekstrakt chloroformowy przemywa się, suszy i odparowuje rozpuszczalnik otrzymując stały produkt o barwie brunatnej. Produkt ten oczyszcza się na kolumnie chromatograficznej wypełnionej kwasem krzemowym i otrzymuje 2'-hydroksy-2-[γ -p-fluorobenzoilo/-n-propylo]-4,5-dwumetylo-6,7-benzomorfan jako bezpostaciowe białe ciało stałe o temperaturze topnienia 95,0–105,0°C.

W ten sam sposób otrzymuje się: 2'-hydroksy-2-[γ -o,p-dwufluorobenzoilo/-n-propylo]-4,5-dwumetylo-6,7-benzomorfan o temperaturze topnienia 139,0–143,0°C; 2'-hydroksy-2-[γ -benzoilo-n-propylo]-4,5-dwumetylo-6,7-benzomorfan o temperaturze topnienia 60,0–65,0°C; 2'-hydroksy-2-[γ -p-metoksybenzoilo/-n-propylo]-4,5-dwumetylo-6,7-benzomorfan, $n_D^{25} = 1,550$, 2'-hydroksy-2-[γ -p-fluorobenzoilo]-4,5-dwumetylo-6,7-benzomorfan o temperaturze topnienia 185,0–193,0°C (z rozkładem) itp.

Przykład II. Mieszaninę 1,09 g 2'-hydroksy-4,5-dwumetylo-6,7-benzomorfanu, 1,02 g chlorku β -fenyloetylowego, 0,63 g kwaśnego węgla sodowego i 15 ml bezwodnego dwumetyloformamidu ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 4 godzin. Następnie z mieszaniny odparowuje się rozpuszczalnik, pozostałość rozcieńcza wodą, ekstrahuje chloroformem, suszy, odparowuje rozpuszczalnik i pozostałość krystalizuje z eteru, otrzymując krystaliczny produkt, z którego po krystalizacji z octanu etylu otrzymuje się 0,5 g 2'-hydroksy-2-[β -fenyloetylo]-4,5-dwumetylo-6,7-benzomorfanu o temperaturze topnienia 151°C.

W ten sam sposób otrzymuje się: 2'-hydroksy-2,4,5-trójmetylo-6,7-benzomorfan o temperaturze topnienia 207°C; 2'-hydroksy-2-[γ -cyjano-n-propylo]-4,5-dwumetylo-6,7-benzomorfan o temperaturze topnienia 163,5°C; 2'-hydroksy-2-[β -cyjanoetylo]-4,5-dwumetylo-6,7-benzomorfan o temperaturze topnienia 129,0°C; 2'-hydroksy-2-cyklopropylometylo-4,5-dwumetylo-6,7-benzomorfan o temperaturze topnienia 187,0°C; 2'-hydroksy-2-[γ -metylo- β -butenyl]-4,5-dwumetylo-6,7-benzomorfan o temperaturze topnienia 183,0°C. itp.

Otrzymywanie 2'-hydroksy-4,5-dwumetylo-6,7-benzomorfanu.

Mieszaninę 15 g 2'-hydroksy-2,4,5-trójmetylo-6,7-benzomorfanu i 35 g bezwodnika kwasu octowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w temperaturze wrzenia w ciągu godziny. Następnie odparowuje się bezwodnik kwasu octowego, rozpuszcza pozostałość w benzenie i otrzymany roztwór przemywa węglanem sodowym i wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym, przesącza i zateża.

Mieszaninę otrzymanego w opisany sposób związku acetylowego, 14 g bromku cyjanu i 60 ml chloroformu ogrzewa się w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin, po czym od-

destylowuje się chloroform. Do mieszaniny dodaje się 170 ml 6% kwasu solnego i dalej ogrzewa w temperaturze wrzenia pod chłodnicą zwrotną w ciągu 12 godzin. Mieszaninę reakcyjną alkaliczkuje się amoniakiem, ekstrahuje mieszaninę butanolu i benzenem, suszy, przesącza i zateża. Koncentrat krystalizuje pod wpływem acetonu. Otrzymany produkt rekrytalizuje się z metanolu i otrzymuje 6,5 g 2'-hydroksy-4,5-dwumetylo-6,7-benzomorfanu o temperaturze topnienia 221,6°C.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 6,7-benzomorfanu o ogólnym wzorze 1, w którym R_1 oznacza atom wodoru, niższą grupę alkilową lub grupę acylową, R_2 i R_3 każdy oznacza niższą grupę alkilową a A oznacza niższą grupę alkilową, niższą grupę cyjanoalkilową, niższą grupę benzoalkilową, ewentualnie podstawioną jednym lub więcej podstawnikami takim jak atom chlorowca, rodnik alkilowy o 1–3 atomach węgla lub grupa alkoksylowa o 1–3 atomach węgla, niższą grupę aralkilową, niższą grupę alkenylową lub niższą grupę cykloalkilową, ewentualnie w postaci soli addycyjnych z kwasami, **znamienny tym**, że niepodstawioną pochodną 6,7-benzomorfanu o ogólnym wzorze 5, w którym R_1 , R_2 i R_3 mają wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji w środowisku obojętnego rozpuszczalnika z reaktywną pochodną alkoholu o wzorze $A'OH$, w którym A' ma znaczenie podane poprzednio dla A lub oznacza niższą grupę benzoalkilową, której grupa karbonylowa jest chroniona odpowiednią grupą ochronną, a reakcję prowadzi się w obecności środka alkalicznego i otrzymany związek ewentualnie przeprowadza się w sól addycyjną z kwasem.

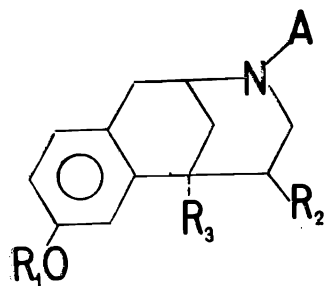
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w środowisku obojętnego rozpuszczalnika takiego jak na przykład n-heksan, benzen, toluen, ksylen, chloroform, metanol, etanol i izopropanol, korzystnie dwumetyloformamid.

3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w obecności środka alkalicznego takiego jak węglan potasu, kwaśny węglan sodu, wodorotlenek potasu, III-rz. butylan sodu, metanolan sodu, fenylolit, amidek sodu, wodorek sodu, pirydyna, trójetyloamina, a korzystnie w obecności bezwodnego węgla sodu.

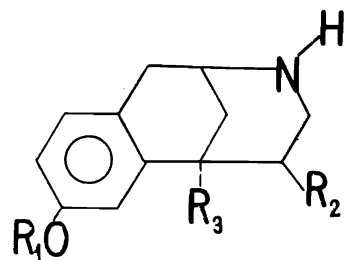
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że reakcję prowadzi się w temperaturze 20–200°C, korzystnie 50–170°C.

5. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że ewentualnie obecną grupę zabezpieczającą grupę karbonylową podstawnika A' odszczepia się drogą kwaśnej hydrolizy, korzystnie przy użyciu kwasu solnego.

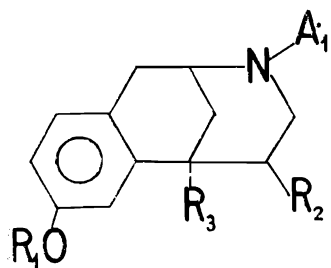
6. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się reaktywną pochodną alkoholu, której grupa hydroksylowa zastąpiona jest grupą alkilosulfonyloksylową, na przykład metylosulfonyloksylową, grupą arylosulfonyloksylową, na przykład tosyloksylową lub korzystnie atomem chlorowca na przykład chlorem, bromem lub jodem.



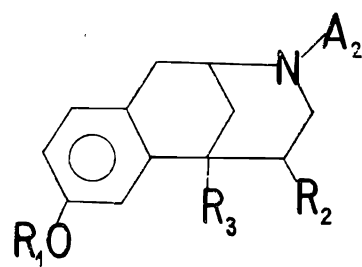
Wzór 1



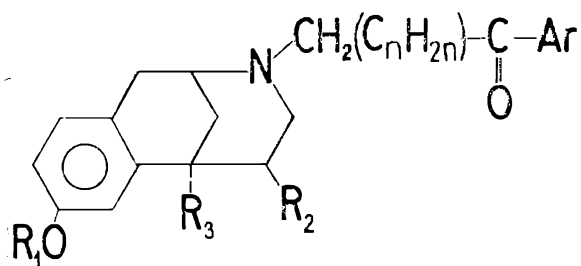
Wzór 5



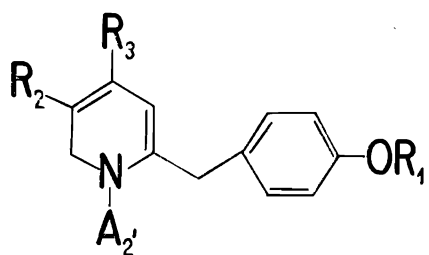
Wzór 2



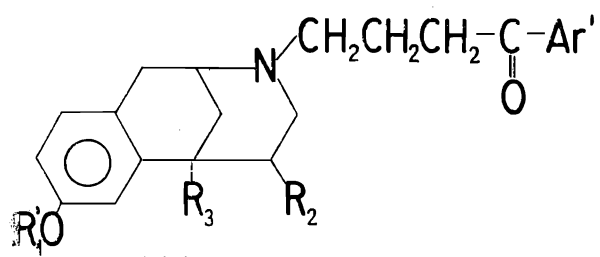
Wzór 6



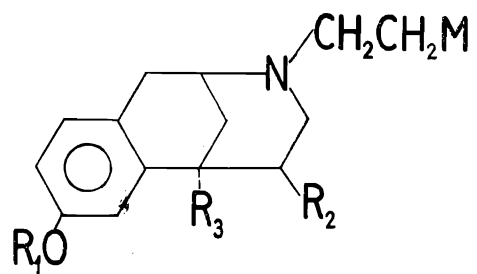
Wzór 3



Wzór 7



Wzór 4



Wzór 8

CZYTELNIA

Urząd Patentowy
Polskiej Rzeczypospolitej