

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

53596

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12 p, 1/01

Zgłoszono: 08.III.1965 (P 107 816)

MKP C 07 d 29/10

Pierwszeństwo:

Opublikowano: 10.VII.1967

UKD

Właściciel patentu: J. R. Geigy A.G., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych piperydyny i jej homologów

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania pochodnych piperydyny i jej homologów o wartościowych właściwościach farmakologicznych.

Nieoczekiwanie stwierdzono, że pochodne piperydyny i jej homologów, o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza resztę keto, $(-OH)_2$, $(-OR_1)_2$; i grupy o wzorze 2, 3 i 4, w których R_1 oznacza jednowartościową, zawierającą najwyżej 7 atomów węgla, resztę węglowodorową, a R_2 oznacza dwuwartościową, zawierającą 2—10 atomów węgla, resztę węglowodorową, Y oznacza resztę keto, $(-OR_3)_2$ lub grupę o wzorze 5, w których to wzorach R_3 oznacza jednowartościową, a R_4 — dwuwartościową resztę węglowodorową, przy czym obie te reszty są przede wszystkim resztami nasyconymi i zawierają najwyżej 5 atomów węgla, R oznacza wodór lub niższą resztę alkilową, o 1—5 atomach węgla, n oznacza zero, 1 lub 2 i ich sole z nieorganicznymi i organicznymi kwasami, wykazują wartościowe właściwości farmakologiczne.

Zwłaszcza działają one przytłumiająco na centralny system nerwowy ciepłokrwiistych, potęgują działanie preparatów takich jak heksobarbital i N,N-dwuetyloamid kwasu 2-metoksy-4-allilofenoksyoctowego, zmniejszają toksyczność amfetaminy, zmniejszają również ruchliwość popęd do walki u zwierząt. Można również stwierdzić farmakologiczne antagonistyczne działanie w stosunku do apomorfiny. Nowe związki wykazują korzystny wskaźnik terapeutyczny i nie odzna-

2

czają się zewnętrznym i wegetatywnym działaniem ubocznym.

Nowe związki o wzorze ogólnym 1 odpowiednie więc są do stosowania jako środki uspokajające i psychoregulatory, na przykład w leczeniu zaburzeń psychicznych, następnie jako środki uśmierzające, przy czym można je stosować doustnie, doodbytniczo lub pozajelitowo, w tym ostatnim przypadku w postaci wodnych zawiesin lub roz-
10 tworów soli tych związków. Dawki dzienne wynoszą 10—250 mg w odniesieniu do pacjentów dorosłych.

W związkach o wzorze ogólnym 1 i w ich pochodnych, w niżej wymienionych związkach wyj-
15 ściowych, w występujących ugrupowaniach ketalowych, tioketalowych lub w mieszanych ugrupowaniach ketalowych występują następujące reszty jednowartościowe, oznaczone symbolami R_4 i R_3 , na przykład: metylowa, etylowa, n-propylowa, izopropylowa, n-butylo-
20 wowa lub izobutylo- wowa. Jako reszta R_1 może dalej występować np. reszta allilowa, krotylowa, metyloallilowa, cyklopentylowa, cykloheksylowa, fenylo-
25 wowa, p-tolilowa, p-izopropylfenylowa, benzylo-
30 wowa, β -fenyloetylowa, γ -fenylopropylowa lub cynamylowa. Jako reszty dwuwartościowe R_2 i R_4 można wymienić na przykład reszty: etylenową, propylenową, 1,2-dwumetyloetylenową, trójmetylenową, 1-metylotrójmetylenową, 1,3-dwumetylotrójmetylenową, 2,2-dwumetylotrójmetylenową, 2,2-dwuetylotrójmetylenową lub te

trametylenową, R_2 może jeszcze oznaczać na przykład resztę 1,2-cykloheksylenową, o-fenilenodwumetylenową, 2-fenylotrójmetylenową, 2-metylo-2-fenylotrójmetylenową lub 2,4-dwumetylotetrametylenową.

W celu wytworzenia nowych związków o wzorze ogólnym 1 wprowadza się w reakcję związek o wzorze ogólnym 6, w którym X , R i n mają wyżej podane znaczenie ze zdolnym do reakcji estrem związku o wzorze ogólnym 7, w którym Y ma wyżej podane znaczenie, w obecności środka wiążącego kwas i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 dzięki zdolnemu do przemiany podstawnikowi X i (albo) Y , przez odszczepienie lub wprowadzenie ugrupowania ketalowego, tioketalowego lub mieszanego ketalowego o wzorze $(-OR)_2$, o wzorach 2, 3 lub o wzorze 4, ewentualnie o wzorze $(-OR)_2$ lub o wzorze 5, przy czym we wzorach tych R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, ewentualnie przeprowadza w związek o odmiennej postaci, odpowiadający również wzorowi ogólnemu 1. Związki o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza się w sole z nieorganicznymi i organicznymi kwasami.

Jako zdolne do reakcji estry związków o wzorze ogólnym 7 stosuje się zwłaszcza estry kwasów chlorowcowodorowych, takie jak chlorki i bromki, estry kwasów sulfonowych, na przykład ester kwasu p-toluenosulfonowego i ester kwasu metanosulfonowego. Jako środki wiążące kwas stosuje się zwłaszcza węglany metali alkalicznych, następnie trzyczorędowo zasady organiczne takie jak trójetyloamina lub pirydyna. Jako rozpuszczalniki organiczne można stosować takie rozpuszczalniki, jak na przykład dwumetyloformamid, octan etylu, ketony takie jak aceton, metyloetyloketon lub dwuetyloketon, lub węglowodory, jak na przykład benzen. Reakcję prowadzi się w granicach temperatur od temperatury pokojowej do temperatur stosunkowo wysokich, np. w temperaturze wrzenia danego rozpuszczalnika, ewentualnie reakcję można przyspieszyć przez dodanie małej ilości jodku metalu alkalicznego.

W trakcie głównej reakcji mogą występować zmiany wynikające ze zmienności podstawników X i Y . Modyfikacje te mogą następować albo przez odszczepienie ugrupowań ketalowych, tioketalowych lub mieszanych ketalowych za pomocą hydrolizy, zachodzącej w czasie pozostawiania produktów lub ogrzewania ich w środowisku kwaśnym, zawierającym wodę, na przykład w wodno-alkoholowym kwasie solnym lub w acetonie zawierającym kwas solny i wodę lub przez transketalizację, przeprowadzaną np. przez pozostawienie lub ogrzewanie w łatwo ketalizującym ketonie, takim jak aceton, wolnym od wody, w obecności małej ilości kwaśnego katalizatora, na przykład kwasu p-toluenosulfonowego, kwasu mineralnego lub kwasu Lewis'a.

W umiarkowanych warunkach reakcji mogą występować również częściowo odszczepienia, przy czym w przypadku występowania jednakowych ugrupowań ketalowych atakowane jest najpierw ugrupowanie związane aralifatycznie, odpowiadające Y , lecz może również zostać odszczepione

ugrupowanie ketalowe X różne od Y , łatwiej odszczepialne, podczas gdy ugrupowanie ketalowe Y zostaje utrzymane. Z drugiej strony można związki o wzorze ogólnym 1 ketalizować w znany sposób, na przykład przez traktowanie związkiem hydroksylowym $R_1 - OH$ lub $R_3 - OH$ lub związkiem dwuhydroksylowym $R_2(OH)_2$ lub $R_4(OH)_2$, przy czym we wzorach tych R_1 , R_2 , R_3 i R_4 mają wyżej podane znaczenie, w obecności środka odciągającego wodę, takiego jak na przykład kwas p-toluenosulfonowy lub chlorowódor.

Stosuje się wówczas nadmiar wprowadzonego w reakcję związku hydroksylowego lub obojętny, wolny od wody rozpuszczalnik organiczny, na przykład benzen jak środowisko reakcyjne. Reakcję prowadzi się na zimno lub w razie potrzeby na gorąco i uwolnioną wodę odprowadza się ewentualnie za pomocą azeotropowej destylacji. Reszta keto X zostaje zastąpiona przez ugrupowanie ketalowe przed resztą keto Y , można więc łatwo w ten sposób zrealizować częściowo ketalizowanie.

Związki wyjściowe o wzorze ogólnym 6 jak i zdolne do reakcji estry związków o wzorze ogólnym 7 są znane. Odpowiednimi do tworzenia acetalu związkami hydroksylowymi i dwuhydroksylowymi są, na przykład niższe alkanole, alkenole, cykloalkanole, alkohol benzytowy, β -fenyloetanol, γ -fenylopropanol, alkohol cynamonowy lub 1,2-, 1,3- lub 1,4-alkanodiole, podstawione alkanodiole, jak 2-fenyl-1,3-propanodiol, 2-etylo-2-fenyl-1,3-propanodiol, 2,2-dwuetyl-1,3-propandiol, cis-1,2-cykloheksandiol i alkohol o-hydroksymetylobenzytowy, hydroksyalkanotiole i alkilenodwutiole, jak na przykład 2-hydroksyetanotiol, 1,2-etylenodwutiol i 1,3-propylenodwutiol.

Związki o wzorze ogólnym 1 tworzą z nieorganicznymi i organicznymi kwasami sole. Do wytwarzania soli szczególnie odpowiednie są farmaceutycznie dopuszczalne kwasy, to znaczy kwasy, które przy wchodzących w grę w stosowaniu terapeutycznym dawkowaniach soli nie wywołują szkodliwego działania.

Jako odpowiednie do wytwarzania soli kwasy można wymienić przykładowo: kwas solny, kwas bromowodorowy, kwas siarkowy, kwas fosforowy, kwas metanosulfonowy, kwas etanosulfonowy, kwas etanodwusulfonowy, kwas β -hydroksyetasulfonowy, kwas octowy, kwas bursztynowy, kwas cytrynowy, kwas fumarowy, kwas maleinowy, kwas mlekowy, kwas jabłkowy, kwas winowy, kwas benzoowy, kwas salicylowy, kwas migdałowy i inne reagujące kwaśno związki, jak na przykład 8-chloroteofilina. Sole związków o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza resztę keto, można wytrącać na przykład z wolnych od wody roztworów zasad za pomocą roztworów kwasów w bezwodnych rozpuszczalnikach i wyosobniać, na przykład przez odparowanie utworzonych zawiesin lub przez odsączenie w warunkach wykluczających wilgoć.

O ile związki te są rozpuszczalne w bezwodnych, wolnych od grup hydroksylowych rozpuszczalnikach, np. w chlorku metylenu, można je przekryształizować. W zetknięciu z zawierającymi wodę rozpuszczalnikami lub z wilgotnością powietrza

powstają z soli wodziany, to znaczy związki, w których zamiast reszty keto X występuje (OH)₂. Tak, że łatwo można otrzymać zarówno sole związków o wzorze 1, w których X oznacza resztę keto, jak i sole związków, w których X oznacza (OH)₂, przy czym te ostatnie odznaczają się większą trwałością postaci krystalicznej i wielkością cząstek.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej wytwarzanie nowych związków, bez ograniczenia zakresu wynalazku. Temperatury podane są w stopniach Celsjusza.

Przykład I. 3 g 4,4-etylenodwooksypiperydyny i 6 g fluoro-γ-chlorobutyrofenonu ogrzewa się do wrzenia z 5,5 g bezwodnego węglanu potasowego i 100 mg jodku potasowego w 50 ml bezwodnego acetonu, pod chłodnicą zwrotną, w ciągu 20 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną odsadza się i przemywa acetonem. Po odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość rozpuszcza się w eterze i ekstrahuje trzykrotnie 10% kwasem octowym. Połączone ekstrakty alkalizuje się roztworem węglanu sodowego i ekstrahuje eterem. Roztwór eterowy suszy się bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostałą w postaci oleju 1-[4'-(p-fluorofenilo)-4'-keto-butylo]-4,4-etylenodwooksypiperydynę (=γ-(4,4-etylenodwooksypiperydino)-p-fluorobutyrofenon) przeprowadza się ze stechiometryczną ilością eterowego roztworu kwasu chlorowodorowego w chlorowodorek i przekrystalizowuje z acetonu. Temperatura topnienia 167—170°.

W analogiczny sposób wytwarza się: chlorowodorek 1-[4'-(p-fluorofenilo)-4'-keto-butylo]-4,4-tetrametylenodwooksypiperydyny, o temperaturze topnienia 207—208°;

chlorowodorek 1-[4'-(p-fluorofenilo)-4'-keto-butylo]-4,4-(1'-metylotrójmetylenodwooksy)-piperydyny, o temperaturze topnienia 201—203°;

chlorowodorek 1-[4'-(p-fluorofenilo)-4'-keto-butylo]-4,4-(2'-fenylotrójmetylenodwooksy)-piperydyny, o temperaturze topnienia 231—233°;

chlorowodorek 1-[4'-(p-fluorofenilo)-4'-keto-butylo]-4,4-(2',2'-dwuetylotrójmetylenodwooksy)-piperydyny, o temperaturze topnienia 215°;

chlorowodorek 4-(7,16-dwuoksa-3-azadwuspiro[5,2,5,2]heksadecylo-3)-4'-fluorobutyrofenonu, o temperaturze topnienia 229—236°;

chlorowodorek 4-(1,4-dwutia-8-azaspiro[4,5]decylo-8)-4'-fluorobutyrofenonu,

4-(1,5-dwutia-9-azaspiro[5,5]undecylo-9)-4'-fluorobutyrofenon,

4-(6,10-dwumetylo-1,4-dwuoksa-8-azaspiro[4,5]decylo-8)-4'-fluorobutyrofenon i

4-(2-metylo-1,4-dwuoksa-8-azaspiro[4,5]decylo-8)-4'-fluorobutyrofenon, o temperaturze topnienia 174—176°.

Przykład II. a) 10 g p-fluoro-γ-chlorobutyrofenonu (wytworzonego z fluorobenzenu i chlorku kwasu γ-chloromasłowego za pomocą reakcji Friedel-Crafts'a) ogrzewa się do wrzenia z 6,2 g glikolu etylenowego i 200 mg kwasu p-tolueno-sulfonowego w 100 ml benzenu silnie mieszając, z zastosowaniem oddzielacza wody. Po około 24 godzinach, woda już się zupełnie nie oddziela. Oziębioną emulsję wytrząsa się z roztworem węglanu sodowego

i przemywa trzykrotnie wodą. Następnie fazę organiczną suszy się nad siarczanem sodowym, odparowuje benzen i pozostałość destyluje w wysokiej próżni. 1-(p-fluorofenilo)-1,1-etylenodwooksy-4-chlorobutan przechodzi przy ciśnieniu 0,01 mm Hg w temperaturze 88—92°.

W podobny sposób otrzymuje się 2-(p-fluorofenilo)-2-(3-chloropropilo)-4-metylo-m-dioksan, o temperaturze wrzenia 93—96° przy 0,001 mm Hg.

b) Otrzymany sposobem opisanym pod a) 1-(p-fluorofenilo)-1,1-etylenodwooksy-4-chlorobutan wprowadza się w reakcję z 4,4'-etylenodwooksypiperydyną, w sposób opisany w poprzednim przykładzie, przy czym otrzymuje się 1-[4'-(p-fluorofenilo)-4',4'-etylenodwooksybutylo]-4,4-etylenodwooksypiperydynę. Temperatura topnienia chlorowodoru wynosi 188—190°.

W analogiczny sposób otrzymuje się: chlorowodorek 1-[4'-(p-fluorofenilo)-4',4'-etylenodwooksybutylo]-4,4-dwumetoksypiperydyny, o temperaturze topnienia 171°;

chlorowodorek 1-[4'-(p-fluorofenilo)-4',4'-(1'-metylotrójmetylenodwooksy)-1'-butylo]-4,4-etylenodwooksypiperadyny, o temperaturze topnienia 197—198°;

chlorowodorek 1-[4'-(p-fluorofenilo)-4',4'-etylenodwooksy-1'-butylo]-4,4-(1'',2''-dwumetyloetylenodwooksy)-piperydyny, o temperaturze topnienia 206—208°;

chlorowodorek 1-[4'-(p-fluorofenilo)-4',4'-etylenodwooksy-1'-butylo]-4,4-tetrametylenodwooksy-piperydyny, o temperaturze topnienia 207—208°;

chlorowodorek 8-[4'-(p-fluorofenilo)-4',4'-etylenodwooksy-1'-butylo]-1-oksa-4-tia-8-aza-spiro[4,5]dekanu, o temperaturze topnienia 190°;

chlorowodorek 1-[4'-(p-fluorofenilo)-4',4'-etylenodwooksy-1'-butylo]-4,4-trójmetylenodwooksypiperydyny, o temperaturze topnienia 174—175°;

chlorowodorek 1-[4'-(p-fluorofenilo)-4',4'-etylenodwooksy-1'-butylo]-4,4-(1'-metylotrójmetylenodwooksy)-piperydyny, o temperaturze topnienia 200—201°;

chlorowodorek 1-[4'-(p-fluorofenilo)-4',4'-etylenodwooksy-1'-butylo]-4,4-dwutoksypiperydyny, o temperaturze topnienia 170—171°;

chlorowodorek 1-[4'-(p-fluorofenilo)-4',4'-etylenodwooksy-1'-butylo]-4,4-(2'',2''-dwuetylotrójmetylenodwooksy)-piperydyny, o temperaturze topnienia 177°;

chlorowodorek 1-[4'-(p-fluorofenilo)-4',4'-etylenodwooksy-1'-butylo]-4,4-(2''-fenylotrójmetylenodwooksy)-piperydyny, o temperaturze topnienia 222—225° i

chlorowodorek 1-[4'-(p-fluorofenilo)-4',4'-etylenodwooksy-1'-butylo]-4-[(3'',3''-pentametyleno)-trójmetylenodwooksy]-piperydyny, o temperaturze topnienia 222—224°, o wzorze 8.

Przykład III. 200 mg otrzymanego sposobem opisanym w przykładzie II pod b) dwuketalu i 200 mg kwasu p-tolueno-sulfonowego pozostawia się w 20 ml acetonu w temperaturze pokojowej w ciągu około 14 godzin. Następnie roztwór acetonu wlewa się do 200 ml 2n roztworu węglanu sodowego i mieszaninę ekstrahuje się kilkakrotnie eterem. Połączone roztwory eterowe przemywa się do reakcji

obojętnej, suszy siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostałą surową zasadę zadaje się eterowym roztworem kwasu solnego, przy czym otrzymuje się już opisany w przykładzie I chlorowoderek 4-(4'-(p-fluorofenilo)-4'-keto-butylo]-4,4-etylenodwuoksypiperydyny.

W analogiczny sposób wytwarza się:

chlorowoderek 1-[4'-(p-fluorofenilo)-4'-keto-1'-butylo]-4,4-dwuometoksypiperydyny, o temperaturze topnienia 134°,

chlorowoderek 1-[4'-(p-fluorofenilo)-4'-keto-1'-butylo]-4,4-(1',2'-dwumetyloetylenodwuoksy)-piperydyny, o temperaturze topnienia 200—202°,

chlorowoderek 8-[4'-(p-fluorofenilo)-4'-keto-1'-butylo]-1-oksa-4-tia-8-aza-spiro[4,5]dekanu, o temperaturze topnienia 206—208°,

chlorowoderek 1-[4'-(p-fluorofenilo)-4'-keto-1'-butylo]-4,4-trójmetylenodwuoksypiperydyny, o temperaturze topnienia 184—185°,

chlorowoderek 1-[4'-(p-fluorofenilo)-4'-keto-1'-butylo]-4,4-(2'-butylenodwuoksy)-piperydyny, o temperaturze topnienia 205° i

chlorowoderek 1-[4'-(p-fluorofenilo)-4'-keto-1'-butylo]-4,4-(1',4'-dwumetylotetrametylenodwuoksy)-piperydyny, o temperaturze topnienia 190°.

Przykład V. 200 mg otrzymanego sposobem opisanym w przykładzie IV wodnian chlorowodoru rozpłaszcza się w 10 ml absolutnego alkoholu etylowego i zakwasza 1 kroplą etanolowego roztworu kwasu solnego. Roztwór zatęża się w próżni mniej więcej do połowy objętości. Po dodaniu eteru i eteru naftowego krystalizuje chlorowoderek 1-[4'-(p-fluorofenilo)-4'-keto-butylo]-4,4-dwuotoksypiperydyny (=γ-(4,4-dwuotoksypiperydino)-p-fluorobutyrofenon), o temperaturze topnienia 168°.

Przykład VI. a) 30 g chlorowodoru 4,4-dwuhydroksypiperydyny, 20 g 2,3-butanodiolu i 1 g kwasu p-toluenosulfonowego w 50 ml benzenu ogrzewa się do wrzenia przy energicznym mieszaniu i zastosowaniu oddzielnika wody. Gdy już woda więcej nie przechodzi, benzen dekantuje się, a do pozostałości dodaje się 100 ml 50% roztworu węgla-nu potasowego i 200 ml chloroformu, podczas energicznego mieszania. Po oddzieleniu warstwy chloroformowej fazę wodną trzykrotnie ekstrahuje się chloroformem. Połączone roztwory chloroformowe przemywa się wodą, suszy siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostałość w postaci 4,4-(1',2'-dwumetyloetylenodwuoksy)-piperydyny oddestylowuje się w próżni utworzonej za pomocą pompy wodnej. Temperatura wrzenia 86—97° przy ciśnieniu 11 mm Hg.

W podobny sposób można wytwarzać przez reakcję 4,4-dwuhydroksypiperydyny

z 1,4-butanodiolem 4,4-tetrametylenodwuoksypiperydyny o temperaturze wrzenia 113—115° przy ciśnieniu 11 mm Hg,

z cis-1,2-cykloheksandiolem 4,4-(1,2-cis-cykloheksy-

lenodwuoksy)-piperydyny, o temperaturze wrzenia 128—130° przy ciśnieniu 10 mm Hg i

z brenckatechiną 4,4-(p-fenylenodwuoksy)-piperydyny, 4,4-dwuometoksypiperydyny, o temperaturze wrzenia 75° przy 10 mm Hg,

2-metylo-1,5-dwuoksa-9-azaspiro[5,5]undekan, o temperaturze wrzenia 107° przy ciśnieniu 10 mm Hg,

1,5-dwuoksa-9-azaspiro[5,5]undekan, o temperaturze wrzenia 114° przy ciśnieniu 12 mm Hg,

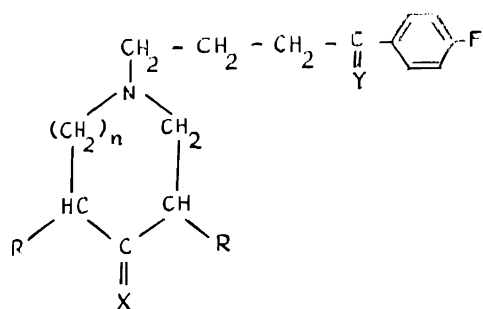
7,12-dwuoksa-3-azaspiro[5,6]dodecen-9, o temperaturze wrzenia 127° przy ciśnieniu 12 mm Hg, 8,11-dwuometylo-7,12-dwuoksa-3-azaspiro[5,6]dodekan, o temperaturze wrzenia 119—120° przy ciśnieniu 12

mm Hg.

b) Przez reakcję opisanych pod a) ketali ze stechiometryczną ilością p-fluoro-γ-chlorobutyrofenonu otrzymuje się w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I 1-[4'-(p-fluorofenilo)-4'-keto-butylo]-4,4-1",2"-dwumetyloetylenodwuoksypiperydyny, 1-[4'-(p-fluorofenilo)-4'-keto-butylo]-4,4-tetrametylenodwuoksypiperydyny, 1-[4'-(p-fluorofenilo)-4'-keto-butylo]-4,4-(1",2"-cis-cykloheksylenodwuoksy)-piperydyny ewentualnie 1-[4'-(p-fluorofenilo)-4'-keto-butylo]-4,4-(o-fenylenodwuoksy)-piperydyny i ich chlorowodorki.

Zastrzeżenie patentowe

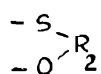
Sposób wytwarzania nowych pochodnych piperydyny i jej homologów, o wzorze ogólnym 1, w którym X oznacza resztę keto, grupy o wzorach —(—OH)₂, (—OR₁)₂, grupę o wzorze 2, o wzorze 3 lub 4, przy czym R₁ oznacza jednowartościową, zawierającą najwyżej 7 atomów węgla resztę węglowodorową, a R₂ oznacza dwuwartościową, zawierającą 2—10 atomów węgla resztę węglowodorową, Y oznacza resztę keto, grupę o wzorze (—OR₃)₂ lub grupę o wzorze 5, przy czym we wzorach tych R₃ oznacza jednowartościową, a R₄ dwuwartościową resztę węglowodorową, które to reszty korzystnie są resztami węglowodorowymi nasyconymi i zawierają najwyżej 5 atomów węgla, R oznacza wodór lub niższą resztę alkilową o 1—5 atomach węgla, n oznacza zero lub 1 albo 2 **znamienny tym, że związek o wzorze ogólnym 6, w którym X, R i n mają wyżej podane znaczenie wprowadza się w reakcję ze zdolnym do reakcji estrem związku o wzorze ogólnym 7, w którym Y ma wyżej podane znaczenie, w obecności środka wiążącego kwas otrzymany związek o wzorze ogólnym 1 ewentualnie przeprowadza w inne związki o wzorze 1 przez odszczepienie lub wprowadzenie ugrupowania ketalowego, tioketalowego lub mieszanego ugrupowania ketalowego, o wzorze (—OR₁)₂, o wzorze 2, 3 lub 4 ewentualnie o wzorze (—OR₃)₂ lub o wzorze 5, w których to wzorach R₁, R₂, R₃ i R₄ mają wyżej podane znaczenie i otrzymany produkt końcowy ewentualnie przeprowadza w sól z nieorganicznym lub organicznym kwasem.**



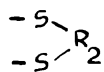
wzór 1



wzór 2



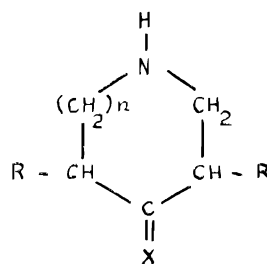
wzór 3



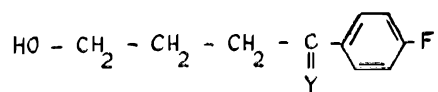
wzór 4



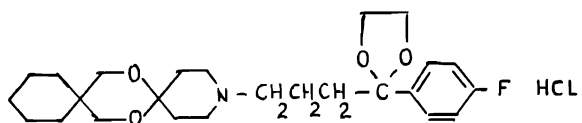
wzór 5



wzór 6



wzór 7



wzór 8