



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤ Int. Cl.³: C 07 D 213/38
C 07 D 213/30

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENT SCHRIFT** A5

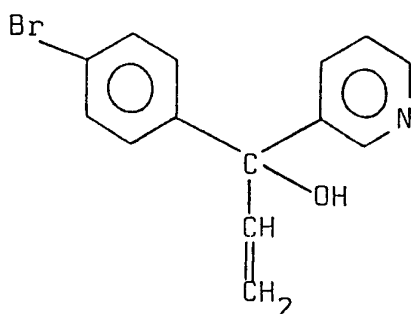
⑪

642 354

⑳ Gesuchsnummer:	3300/79	㉓ Inhaber:	Astra Läkemedel Aktiebolag, Södertälje (SE)
㉒ Anmeldungsdatum:	26.06.1978	㉗ Erfinder:	Peter Bamberg, Oetwil am See Emil Hardegger, Gockhausen Ladislav Janos Sandor Vegh, Thalwil
㉔ Priorität(en):	04.07.1977 SE 7707708	㉙ Vertreter:	Dr. A.R. Egli & Co., Patentanwälte, Zürich
㉖ Patent erteilt:	13.04.1984	㉛ Internationale Anmeldung:	PCT/SE 78/00010 (En)
㉘ Patentschrift veröffentlicht:	13.04.1984	㉝ Internationale Veröffentlichung:	WO 79/00024 (En) 25.01.1979

⑤④ **Neues chemisches Verbindungszwischenprodukt für die Herstellung von therapeutisch aktiven Verbindungen.**

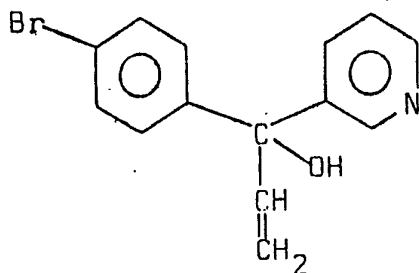
⑤⑦ Das neue Verbindungs-Zwischenprodukt der Formel



ist für die Herstellung von therapeutisch aktiven Verbindungen nützlich. Die erhaltenen Verbindungen wirken vor allem als Antidepressiva. Zur Herstellung der genannten Zwischenverbindungen wird ein Verfahren angegeben. Ebenso wird ein Verfahren zur Herstellung von therapeutisch wirksamen Verbindungen beschrieben, welches über die beschriebene Zwischenverbindung verläuft.

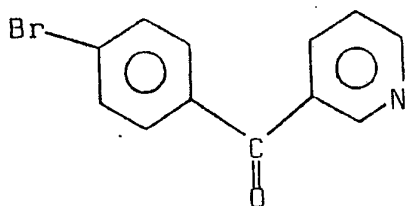
PATENTANSPRÜCHE

1. Chemisches Verbindungs-Zwischenprodukt für die Herstellung von therapeutisch aktiven Verbindungen, gekennzeichnet durch die Strukturformel



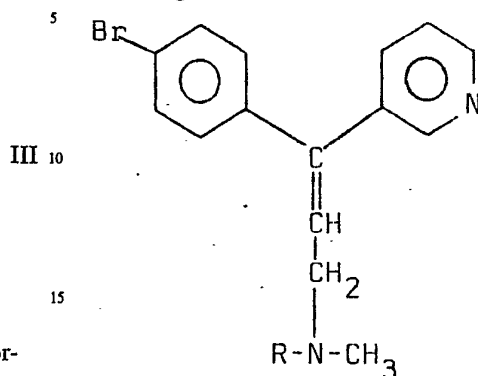
oder eines seiner Säureadditionssalze.

2. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel III, dadurch gekennzeichnet, dass ein Keton der Formel



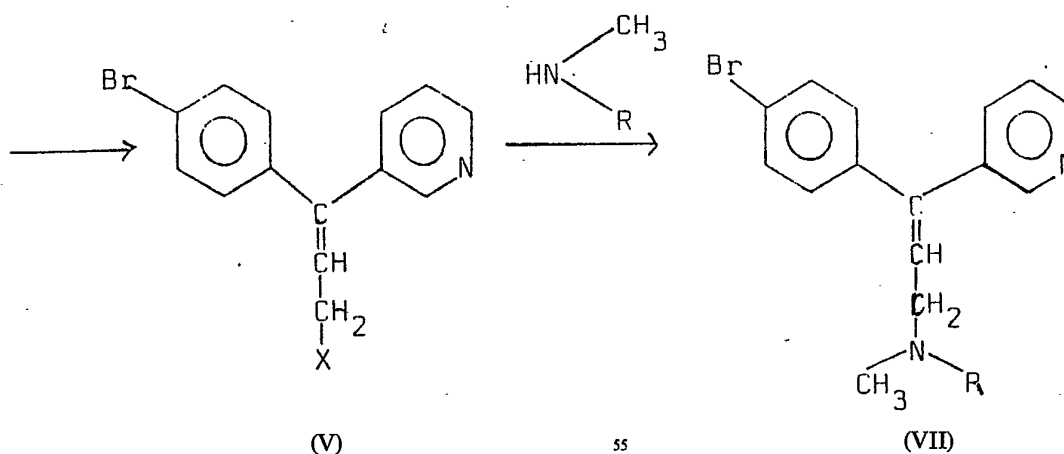
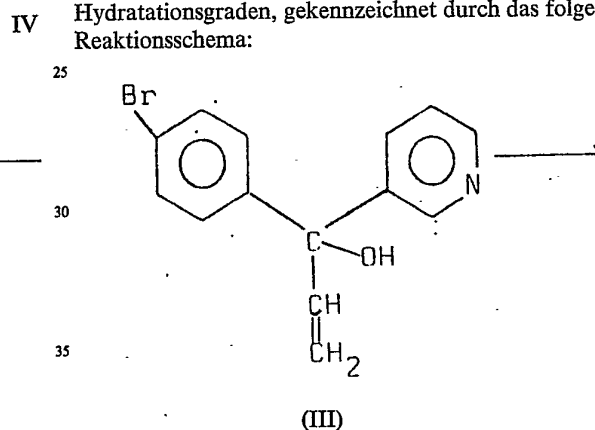
oder eines seiner Säureadditionssalze mit einem Vinylmagnesiumhalogenid umgesetzt wird.

3. Verfahren zur Herstellung einer therapeutisch aktiven Verbindung der Formel



VII

mit R Methyl oder Wasserstoff, eines geometrischen Isomeren der Verbindung oder eines therapeutisch annehmbaren Salzes der Verbindung oder des Isomeren, alle in beliebigen Hydratationsgraden, gekennzeichnet durch das folgende Reaktionsschema:



in dem X für Halogen, Methylsulfonyl oder Toluolsulfonyl steht und R wie oben definiert ist, wobei die Verbindung der Formel (III) durch Umsetzung mit einem Halogenierungsmittel oder mit Methylsulfon- oder Toluolsulfonsäure in die Verbindung der Formel (V) übergeführt wird.

4. Verfahren gemäss Patentanspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass es in Lösung und ohne Abtrennung des Verbindungs-Zwischenproduktes der Formel (V) ausgeführt wird.

5. Verfahren gemäss Patentansprüchen 3 und 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung der Formel (III) in 1,2-Dichloräthan gelöst wird und dass anschliessend die erhaltene Lösung zu einer Suspension von Phosphorpen-

chlorid in 1,2-Dichloräthan bei einer Temperatur von 0 bis 5°C gegeben wird.

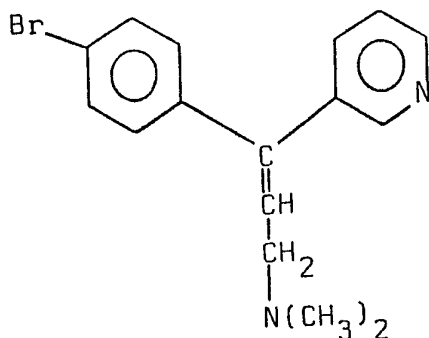
Technisches Gebiet

Die vorliegende Erfindung betrifft eine neue Verbindung, ein Verfahren zur Herstellung derselben und die Verwendung der Zwischenverbindung bei der Herstellung von therapeutisch aktiven Verbindungen.

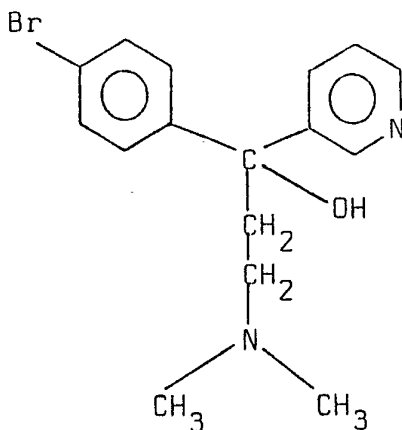
Zweck dieser Erfindung ist es, eine Zwischenverbindung zu schaffen, welche die Herstellung von therapeutisch aktiven Verbindungen mit verbesserter Wirtschaftlichkeit ermöglicht. Ein weiterer Zweck der Erfindung ist es, ein Verfahren zur Herstellung von therapeutisch aktiven Verbindungen zu schaffen, welches über ein neues Reaktionsschema und unter Verwendung der neuen Zwischenverbindung verläuft.

Stand der Technik

Die SE-Patentschrift 361-663 beschreibt u.a. eine Verbindung der Formel



von der angenommen wird, dass sie antidepressive Wirkungen zeigt. Ebenso wird im genannten Patent eine Methode zur Herstellung der Verbindung genannt, in der ein Zwischenprodukt der Formel



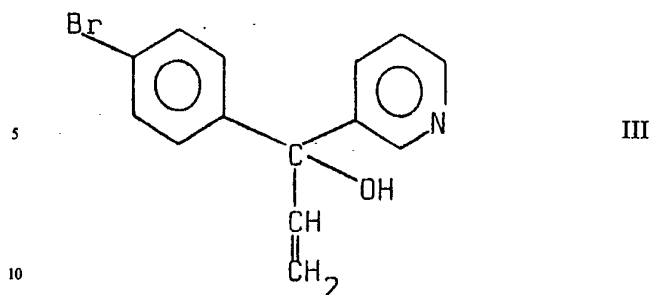
dehydratisiert wird.

Die wichtigsten Nachteile der bekannten Methode sind die Kompliziertheit der Herstellung der Zwischenverbindung und die tiefe Ausbeute über das gesamte Verfahren.

Die vorliegende Erfindung schafft eine neue Verbindung, die sehr einfach hergestellt werden kann. Zudem ergibt die genannte Verbindung, wenn sie bei der Herstellung von therapeutisch aktiven Verbindungen der Formel I als Zwischenverbindung eingesetzt wird, erhöhte Ausbeuten. Die Verbindung gemäss dieser Erfindung weist die Strukturformel III auf:

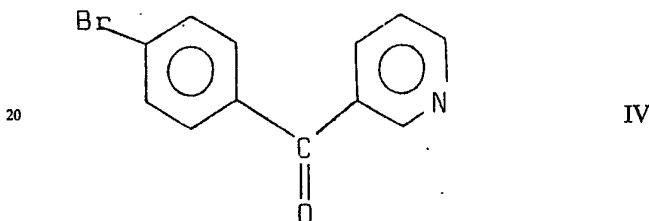
3

642 354



Ebenso fallen unter die beanspruchten Verbindungen die Säureadditionssalze der Verbindung der Formel III.

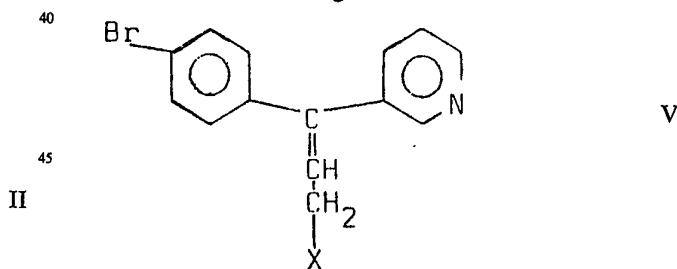
Die erfindungsgemässe Verbindung kann durch Umsetzung eines Ketons der Formel



25 mit Vinylmagnesiumchlorid oder Vinylmagnesiumbromid erhalten werden. Die Umsetzung wird vorteilhafterweise durch Vermengung einer Lösung des Vinylmagnesiumhalogenids mit dem Keton entweder unter Kühlung oder bei Raumtemperatur ausgeführt.

30 Die therapeutisch aktive Verbindung kann gemäss dem folgenden Vorgehen erhalten werden.

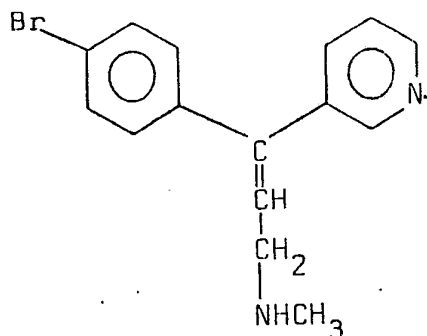
Die erfindungsgemässe Verbindung wird durch eine allylische Umsetzung mit einem halogenisierenden Agens oder einer Sulfonsäure in die Verbindung V überführt. Dazu wird sie mit einem der folgenden Reagenzien umgesetzt: wässrige Salzsäure, wässrige Bromwasserstoffsäure, Phosphortrichlorid, Thionylchlorid, Phosphorpentachlorid oder anderes Halogenierungsmittel, Methylsulfon- oder Toluolsulfonsäure. Erhalten wird eine Verbindung der Formel



50 in der X eine abspaltbare Gruppe ist, ausgewählt aus Halogenen wie Brom oder Chlor, oder Methylsulfonyl oder Toluolsulfonyl. Diese Reaktion wird ausgeführt, indem eine Lösung der Verbindung der Formel III mit einem der oben genannten Halogenierungsmittel kombiniert wird. Das letztere kann dabei in einem organischen Lösungsmittel gelöst sein. Die erhaltene Verbindung kann anschliessend mit Dimethylamin umgesetzt werden, wodurch die Endverbindung erhalten wird. Eine analoge, therapeutisch aktive Verbindung der Formel

60

65



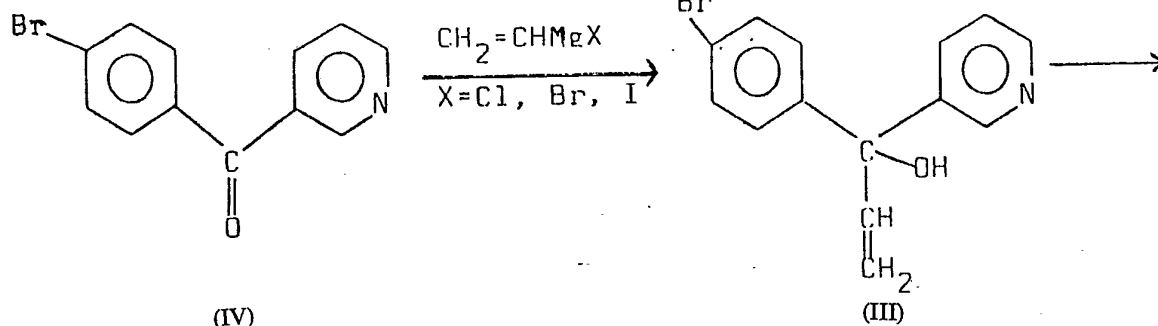
VI 5

10

kann durch Substitution des Dimethylamins durch Monoäthylamin im letzten Reaktionsschritt erhalten werden.

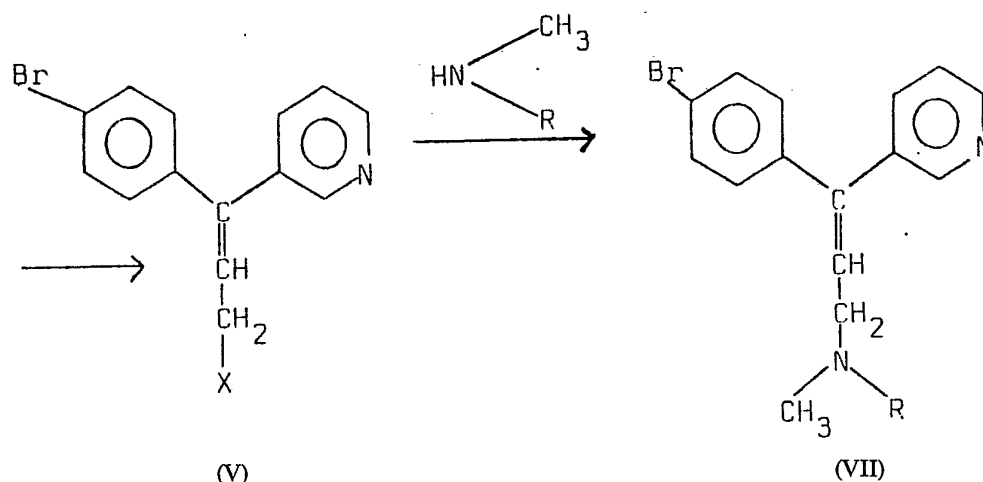
Diese Reaktion kann mit oder ohne äussere Kühlung ausgeführt werden.

Das neue Reaktionsschema für die Herstellung der therapeutisch aktiven Verbindung gemäss dem unten angegebenen Verlauf stellt einen weiteren Aspekt dieser Erfindung dar:



(IV)

(III)



(V)

(VII)

In den obigen Formeln steht R für Methyl oder Wasserstoff und X entspricht der weiter oben gegebenen Definition.

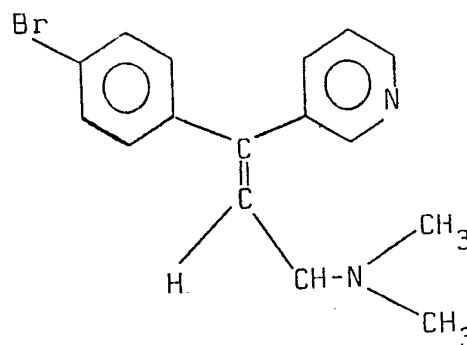
Die Reaktionsfolgen können in Lösung und ohne Abtrennung der Zwischenverbindungen III und V ausgeführt werden. Die Reaktionsfolge kann aber vorteilhafterweise mit Isolation der erfindungsgemässen Verbindung der Formel III ausgeführt werden.

Bester Weg zur Ausführung der Erfindung

In einer bevorzugten Art der Ausführung der Erfindung wird die Verbindung der Formel III in 1,2-Dichloräthan aufgelöst. Diese Lösung wird anschliessend zu einer Suspension von Phosphorpentachlorid im gleichen Lösungsmittel bei einer Temperatur zwischen 0 und 5°C gegeben.

Die therapeutisch aktive Endverbindung der Formel I — wie auch die analoge Verbindung der Formel VI —

existiert in zwei stereoisomeren Formen, einer Z-Form und einer E-Form gemäss der IUPAC-Nomenklatur. Das bevorzugte Isomer beider Verbindungen ist das Z-Isomer, das, 55 für die Verbindung I, die folgende Konfiguration aufweist:



60

65

Das bevorzugte Isomer kann mittels Isolierung einer Isomermischung der Endverbindung der Formel I erhalten werden. Ebenso kann vorerst das entsprechende Z-Isomer der Zwischenverbindung der Formel III isoliert werden und dieses reine Isomer zur Fortsetzung der Umsetzung verwendet werden.

Die Erfindung wird weiter durch die folgenden Beispiele illustriert.

Beispiel 1

Verfahrensschritt 1: Herstellung von Vinylmagnesiumchlorid

Zu 24,3 g (1,0 Mol) Magnesium, bedeckt mit 40 ml trockenem Tetrahydrofuran, wurden 20 ml einer Vinylchloridlösung gegeben. Die letztere Lösung war durch Auflösen von 66,5 g (1,08 Mol) Vinylchlorid in 200 ml Tetrahydrofuran und Zugabe von 2-3 Jodkristallen, das ganze bei 50°C, erhalten worden. Es setzte eine Grignard-Reaktion ein. Die restliche Vinylchloridlösung wurde in 10-20 ml Portionen zugegeben. Die Zugabe war nach ca. 2,5 Stunden beendet. Die Umsetzung wurde durch Rühren der Mischung bei 55°C während einer Stunde abgeschlossen. Das überschüssige Vinylchlorid wurde abgedampft. Die braune Vinylmagnesiumchloridlösung wurde in einem Kühlschrank aufbewahrt.

Verfahrensschritt 2: Herstellung von 3-(4-Bromphenyl)-3-(3-pyridyl)-3-hydroxyprop-(1)-en

26,2 g (0,1 Mol) 4-Bromphenyl-3-pyridylketon wurden bei ca. 35°C in 160 ml Tetrahydrofuran aufgelöst. Diese Lösung wurde tropfenweise zu ca. 45 ml der im Verfahrensschritt 1 erhaltenen Vinylmagnesiumchloridlösung in Tetrahydrofuran gegeben. Die letztere Lösung erhielt demnach ca. 0,13 Mol. Die Zugabe geschah bei ca. 0-5°C unter Argon. Die Zugabe dauerte ca. 0,5 Stunden, wobei Voraussetzung war, dass die Badtemperatur ca. -5°C betrug. Die Lösung wurde nach Abschluss der Zugabe weitere 0,75 Stunden lang gerührt. Anschliessend wurden 20 ml 20%ige wässrige Ammoniumchloridlösung dazu gegeben, wobei die Temperatur wieder auf 0 bis 5°C gehalten wurde. Der Filtrerrückstand wurde anschliessend mit 5 × 25 ml Methylenchlorid gewaschen und das Filtrat zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in 100 ml Toluol aufgenommen und noch einmal eingedampft. Der zweite Rückstand, der aus dem gesuchten tertiären Alkohol bestand, wurde in 100 ml 1,2-Dichloräthan gelöst. Es bildete sich eine dunkelbraune Lösung.

Verfahrensschritt 3: Herstellung von 3-(4-Bromphenyl)-3-(3-pyridyl)-allylchlorid

Der im Verfahrensschritt 2 erhaltene tertiäre Alkohol wurde zu 26 g (0,125 Mol) Phosphorpentachlorid zugetropft; die zuletztgenannte Verbindung war in 25 ml 1,2-Dichloräthan in Suspension gehalten. Die Temperatur bei der Zugabe lag zwischen 0 und 5°C und die Zugabe dauerte ca. 30 Minuten. Die Badtemperatur betrug -5 bis -10°C. Nach Abschluss der Zugabe wurde die Reaktionslösung im gleichen Bad weitere 45 Minuten lang gerührt. Während 20 Minuten wurden anschliessend 60 ml Wasser zugetropft. Auch diese Zugabe verlief bei Temperaturen zwischen 0 und 5°C und unter Rühren. Nach Abschluss des Rührens wurde die überliegende, wässrige Phase abgetrennt. Dasselbe wurde noch einmal mit 60 ml Wasser wiederholt. Schliesslich wurde noch einmal mit 30 ml Wasser und 15 ml 25%ige Ammoniaklösung extrahiert. Der letztere Extraktionsschritt wurde noch einmal wiederholt und dies unter starkem Rühren. Die zusammengelegten wässrigen Phasen wurden mit 30 ml Methylenchlorid gewaschen. Das Methylenchlorid wurde wieder zur Reaktionslösung gegeben.

Verfahrensschritt 4: Herstellung von N,N-Dimethyl-3-(4-bromphenyl)-3-(3-pyridyl)-allylamin

Die braune Lösung des im Verfahrensschritt 3 erhaltenen Chlorids (herrührend von 0,1 Mol Keton) in ca. 160 ml Lösungsmittel wurde bei 0°C gerührt. Zur Lösung wurden — auf einmal — 26 g Dimethylamin gegeben. Die Reaktionslösung wurde anschliessend 2 Stunden lang bei Temperaturen zwischen 0 und 5°C gerührt. Das Lösungsmittel wurde anschliessend abgedampft. Erhalten wurde ein braunes Öl als Rohprodukt für die angegebene Endverbindung.

Beispiel 2

Das in Beispiel 1 erhaltene braune, ölige Rohprodukt wurde in 100 ml n-Butanol aufgelöst. Unter Rühren wurden 100 ml Wasser und 20 g (0,2 Mol) konz. Salzsäure zugegeben. Bei der Zugabe wurde darauf geachtet, dass die Temperatur zwischen 0 und 5°C lag. Ebenfalls unter Rühren wurden anschliessend 15 g Aktivkohle zugegeben. Die Mischung wurde anschliessend abfiltriert. Der Filtrerrückstand wurde mit 30 und dann mit 20 ml Wasser gewaschen. Die wässrige Phase wurde abgetrennt und mit 40 ml n-Butanol extrahiert. Das n-Butanol wiederum wurde mit 40 ml Wasser gewaschen. Die kombinierten wässrigen Phasen wurden über 4 g Aktivkohle filtriert. Der Filtrerrückstand wurde mit 40 ml Wasser gewaschen. Die schwachgelbe wässrige Lösung (ca. 250 ml) wurde zur Trockne eingedampft. Restliches Wasser wurde mit Äthanol-Toluol-Destillation eliminiert. Das übrige bleibende, ölige Produkt wurde in 125 ml technischem Isopropanol aufgenommen. Die Auflösung geschah unter Aufwärmen und Rühren. Das Öl löste sich leicht auf und kristallisierte aus. Diese Suspension wurde nun 1,5 Stunden lang rückflusiert, bis das ganze Produkt aufgelöst war. Beim Abkühlen kristallisierte das Z-N,N-Dimethyl-3-(4-bromphenyl)-2-(3-pyridyl)-allylaminhydrochlorid aus. Die kristalline Masse wurde bei Raumtemperaturen 2 Stunden lang stehen gelassen und anschliessend eine Stunde lang in den Kühlschrank (6°C) gegeben. Die Kristalle wurden abfiltriert und der Filtrerrückstand mit 3 × 30 ml kaltem Isopropanol gewaschen. Dann wurde der Rückstand über Nacht vorerst bei Raumtemperatur und 100 Torr getrocknet und ergab 23,7 g Produkt. Nach weiterer Trocknung während 8 Stunden bei 80°C und 100 Torr wurden schliesslich 19,6 g eines farblosen Pulvers erhalten, das einen Schmelzpunkt zwischen 186 und 194°C aufwies. Das Filtrat wurde eingedickt, nicht jedoch vollständig getrocknet. Gemäss NMR-Analyse lagen darin die Z- und E-Formen von N,N-Dimethyl-3-(4-bromphenyl)-3-(3-pyridyl)-allylaminhydrochlorid in einem Verhältnis von 1:2.

Reinigung:

2,0 g des kristallisierten Z-N,N-Dimethyl-3-(4-bromphenyl)-3-(3-pyridyl)-allylaminhydrochlorids wurden zu 10 ml 98%igem Isopropanol gegeben. Die Suspension konnte durch Rückflussierung nicht aufgelöst werden. Auch durch weitere Zugabe von Isopropanol und nochmaliges Rückflusieren konnte die Verbindung nicht in Lösung gebracht werden. Mittels Filtration und Trocknung wurden schliesslich 1,92 g Z-N,N-Dimethyl-3-(4-bromphenyl)-3-(3-pyridyl)-allylaminhydrochlorid erhalten.

Beispiel 3

Zur Illustration einer anderen Methode, um das Endprodukt aus dem Beispiel 2 weiter aufzubereiten, wurden das Filtrat zusammen mit 15,3 g des Endproduktes aus dem Beispiel 2 und weitere 4,3 g Z-N,N-Dimethyl-3-(4-bromphenyl)-3-(3-pyridyl)-allylaminhydrochlorid kombiniert und in Wasser aufgelöst. Die Lösung wurde durch Zugabe von Natriumhydroxyd auf einen pH von 9 bis 10 eingestellt. Extrahiert wurde die Lösung mit Methylenchlorid (leichte Emul-

sion). Das Methylenchlorid wurde anschliessend getrocknet und abgedampft. Der Trockenrückstand (ca. 23 g ölige Substanz) wurde in 75 ml technischem Isopropanol gelöst und auf beinahe Rückflusstemperatur gebracht. Daneben wurden 5,4 g gasförmiges Chlorwasserstoff in 50 ml Isopropanol (Kalk) aufgenommen. Diese Salzsäurelösung wurde zur oben angegebenen Lösung zugetropft. Nach Zugabe von ca. $\frac{2}{3}$ bis $\frac{3}{4}$ der Isopropanol/Salzsäurelösung bildete sich eine kristalline Masse, und das Rühren wurde sehr schwierig. Die Masse wurden nun bei Raumtemperatur während ca. 2 Stunden stehen gelassen. Anschliessend wurde die Lösung eine Stunde lang bei -10°C gehalten. Die Kristallmasse wurde abfiltriert und der Filtrierückstand mit 4×30 ml kaltem Isopropanol gewaschen. Der Rückstand wurde vorerst über Nacht bei Raumtemperatur bei 100 Torr getrocknet und anschliessend 8 Stunden lang bei 80°C und 100 Torr. Erhalten wurden 20,9 g Z-N,N-Dimethyl-3-(4-bromphenyl)-3-(3-pyridyl)-allylaminhydrochlorid, das als farbloses Pulver vorlag und einen Schmelzpunkt zwischen 188 und 196°C aufwies. Das Filtrat wurde abgedampft und über Nacht bei 80°C und 100 Torr getrocknet. Nochmals wurden 5,8 g dunkelgelbes Pulver erhalten, das eine ölige Konsistenz aufwies. Gemäss NMR-Analyse enthielt es die Z- und die E-Form des N,N-Dimethyl-3-(4-bromphenyl)-3-(3-pyridyl)-allylaminhydrochlorids in einem Verhältnis von ca. 1:6.

Reinigung:

6,0 g des kristallisierten Z-N,N-Dimethyl-3-(4-bromphenyl)-3-(3-pyridyl)-allylaminhydrochlorids wurden zu 30 ml 98%igem Isopropanol gegeben. Die Verbindung war nicht in Lösung zu bringen, auch nicht bei Rückflusstemperatur. Nach Stehenlassen bei Raumtemperatur und dann im Kühlschrank wurden mittels Filtration 5,81 g trockenes Z-N,N-Dimethyl-3-(4-bromphenyl)-3-(3-pyridyl)-allylaminhydrochlorid erhalten.

Beispiel 4

Verfahrensschritt 1: Herstellung von 3-(4-Bromphenyl)-3-(3-pyridyl)-3-hydroxyprop-(1)-en

1,281 g (0,0525 Mol) Magnesium in 10 ml Tetrahydrofuran wurden unter trockenem Argon oder Stickstoff gerührt. Dazu wurden 3-5 Tropfen einer Lösung von 5,35 g Vinylbromid (0,005 Mol) in 15 ml Tetrahydrofuran gegeben. Die Reaktion wurde ausgelöst durch Zugabe eines Jodkristalls und durch vorsichtiges Erwärmen. Anschliessend wurde die Temperatur der Reaktionsmischung zwischen 45 und 50°C gehalten, was durch tropfenweise Zugabe von Vinylbromidlösung geschah. Nach Zugabe der gesamten Menge Vinylbromid wurde die Reaktionsmischung auf 60 bis 70°C erwärmt. Zur so erhaltenen Lösung von Vinylmagnesiumbromid wurden 10,1 g 4-Bromphenyl-3-pyridylketon (0,0385 Mol) in 65 ml Tetrahydrofuran gegeben. Die Zugabe geschah bei ungefähr 15°C . Nach Stehenlassen der Reaktionsmischung während 45 Minuten bei Raumtemperatur wurden 10 ml einer 20%igen wässrigen Ammoniumchloridlösung zugegeben und die gesamte Mischung abfiltriert. Das Filtrat

wurde abgedampft, wobei ein gelbliches Öl erhalten wurde. Diese ölige Substanz wurde direkt für den nächsten Verfahrensschritt verwendet. Eine Probe der öligen Substanz wurde aus Äther-Hexan kristallisiert und ergab ein reines Produkt mit einem Schmelzpunkt zwischen 68 und 70°C .

Verfahrensschritt 2: Herstellung von 3-(4-Bromphenyl)-3-(3-pyridyl)-allylchlorid

Zu einer Suspension von 16,2 g Phosphorpentachlorid (0,078 Mol) in 18 ml 1,2-Dichloräthan wurden 17,4 g Allylalkohol (0,05 Mol; 85%ige Reinheit) in 60 ml des gleichen Lösungsmittels gegeben. Die Zugabe geschah bei Temperaturen zwischen 0 und 5°C , unter Rühren, in einer inerten Gasatmosphäre und dauerte ca. 20 Minuten. Anschliessend wurde die Reaktionsmischung noch einmal 70 Minuten lang bei ungefähr 0°C gehalten. Dann wurden langsam 15 ml Wasser dazugegeben, wobei darauf geachtet wurde, dass die Temperatur nie über 7°C stieg. Die wässrige Phase wurde entfernt und dasselbe Vorgehen wurde noch einmal mit 15 ml Wasser wiederholt. Dann wurden 15 ml Wasser und konzentrierter Ammoniak zugegeben, bis die Reaktionsmischung einen leicht basischen pH aufwies. Die wässrige Phase wurde wiederum entfernt und dasselbe noch einmal mit Wasser und Ammoniak wiederholt. Die zusammengeführten wässrigen Phasen wurden mit Ammoniak basisch gemacht und einmal mit einer kleinen Menge Methylenchlorid extrahiert. Die organischen Phasen wurden kombiniert und einmal mit einer kleinen Menge Wasser gewaschen, getrocknet und schliesslich bei einer Badtemperatur von 35°C gestrippt. Der dunkelbraune Rückstand wurde in 60 ml Isopropanol aufgenommen und es bildete sich ein kleiner Niederschlag aus Unreinheiten. Die Mischung wurde mit Aktivkohle behandelt und auf ein totales Volumen von 27 ml eingedampft. Die dunkle Lösung wurde in einem Eisbad abgekühlt und mit Chlorwasserstoff versetzt. Dabei wurde gerührt, bis die Lösung leicht sauer war. Bei Raumtemperatur wurde nun die Reaktionslösung gerührt. Nach Kratzen an der Gefässwand begann das Produkt auszukristallisieren. Nach 2 Stunden bei Raumtemperatur, 12 Stunden im Kühlschrank und 2 Stunden im Tiefgefrierfach (-15°C) konnte das kristalline Produkt mittels Filtration abgetrennt werden. Erhalten wurden 10,5 g Produkt mit einem Schmelzpunkt zwischen 156 und 159°C . Dies entspricht einer Ausbeute von 59,4%. Nach Rekristallisation aus Isopropanol erhielt man ein Produkt mit einem Schmelzpunkt zwischen 162 und 164°C . Dieses Produkt wurde mit Dimethylamin versetzt gemäss dem Vorgehen des Verfahrensschrittes 4 in Beispiel 1. Das Rohprodukt wurde mit GLC analysiert und enthielt 95,5% des Z-Isomeren und 3,5% des E-Isomeren des gesuchten Produktes.

Gewerbliche Verwertbarkeit

Die Verbindung und die Verfahren gemäss der Erfindung sind nützlich in der pharmazeutischen Industrie, speziell bei der Herstellung einer Verbindung der Formel VII. Sowohl Verbindung wie auch Verfahren können in technischen Massstab eingesetzt bzw. ausgeführt werden.