

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 149429 B



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

- (21) Patentsøgning nr.: 5825/78
- (22) Indleveringsdag: 27 dec 1978
- (41) Alm. tilgængelig: 30 jun 1979
- (44) Fremlagt: 09 jun 1986
- (86) International ansøgning nr.: -
- (30) Prioritet: 29 dec 1977 FR 7739559 24 nov 1978 FR 7833244

(51) Int.Cl.⁴: C 07 D 277/34
// C 07 D 513/04

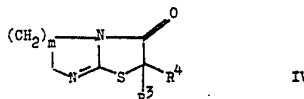
- (71) Ansøger: *SYNTHELABO S.A.; Paris, FR.
- (72) Opfinder: Dennis Claude *Bigg; FR.

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af thiazolidin-2,4-dionderivater eller syreadditionssalte deraf

(57) Sammendrag:

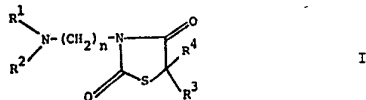
hvor m er 1 eller 2, påfølgende hydrolyse af den vundne forbindelse IV



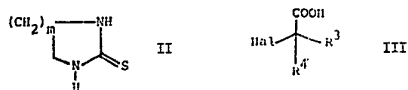
eventuelt indførelse af R¹ og/eller R² ≠ H og eventuelt omdannelse af R⁴ = H til R⁴ ≠ H. Forbindelserne I samt saltene og de isomere deraf har antikrampevirkning og for nogles vedkommende antidepressiv virkning.

5825-78

Thiazolidin-2,4-dion-derivater med formlen



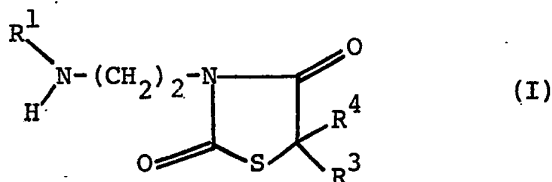
hvor n = 2 eller 3, R¹ = H, alkyl, benzoyl, acetyl eller eventuelt substitueret benzyl, R² = H eller alkyl, R³ = naphthyl eller eventuelt med halogen, alkyl, alkoxy, NO₂, CF₃ eller CF₂S substitueret phenyl, og R⁴ = H, alkyl, phenyl, benzyl eller allyl, eller syreadditionssalte eller optisk aktive isomere deraf fremstilles ved omsætning af en forbindelse II med en forbindelse III



149429 B

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte thiazolidin-2,4-dionderivater, i form af racemater eller optisk aktive isomere, med den almene formel (I):

5



10

hvor:

R¹ er et hydrogenatom, en alkylgruppe med 1-4 C-atomer eller en benzylgruppe, der eventuelt kan bære en substituent, der er valgt blandt methyl- og methoxygrupper og halogenatomer,

R³ er enten en phenylgruppe, der eventuelt bærer én eller flere substituent, der er valgt blandt halogenatomer, alkyl- og alkoxygrupper med 1-4 C-atomer og grupperne CF₃ og CF₃S, eller er en naphthylgruppe, og

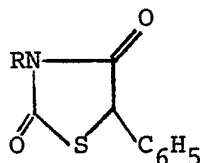
R⁴ er et hydrogenatom, en alkylgruppe med 1-4 C-atomer, en phenylgruppe eller en benzylgruppe, eller deres syreadditionssalte med farmaceutisk acceptable syrer.

Disse forbindelser har et asymmetrisk carbonatom og kan derfor foreligge som to optisk aktive isomere, der kan adskilles ved en hvilken som helst egnet metode eller fremstilles ved stereospecifik syntese.

De omhandlede forbindelser er terapeutisk anvendelige, idet de udviser en antikonvulsiv virkning og for nogle af forbindelsernes vedkommende en antidepressiv virkning.

I Chemical Abstracts (1963), bind 58, spalte 7951 c, er beskrevet thiazolidin-dioner med formlen:

2



5

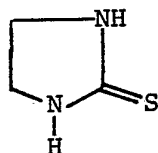
hvor R er $(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_2)_3$, $(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$, 2-morpholinoethyl eller 2-piperidinoethyl, og der er for disse forbindelser blandt andet angivet en antispasmodisk virkning.

10 Som nedenfor påvist, har disse kendte forbindelser ved sammenligning med de omhandlede forbindelser vist sig mindre aktive i henseende til både antikonvulsiv virkning og antidepressiv virkning.

De foretrukne forbindelser blandt de omhandlede 15 er dem, hvor R^1 er H.

Alkyl- og alkoxygrupperne er fortrinsvis methyl og methoxy.

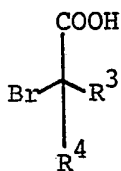
Fremgangsmåden ifølge opfindelsen til fremstilling af de omhandlede forbindelser er ejendommelig ved, 20 at en forbindelse med formlen (II):



(II)

25

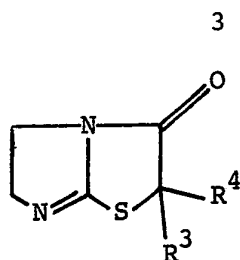
omsættes med en bromeret syre med formlen (III):



(III)

30

hvor R^3 og R^4 har den ovenfor angivne betydning, 35 hvorefter den vundne forbindelse med formlen (IV):



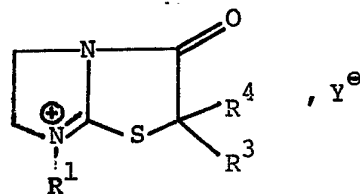
(IV)

5

hvor R^3 og R^4 har den ovenfor angivne betydning,

- (a) hydrolyseres, og den herved vundne forbindelse med formelen (I), hvor R^1 er hydrogen, om ønsket, ved alkylering eller benzylering overføres i en tilsvarende forbindelse med formelen (I), hvor R^1 har den ovenfor angivne betydning bortset fra hydrogen, eller
- (b) kvaterniseres til en forbindelse med formelen:

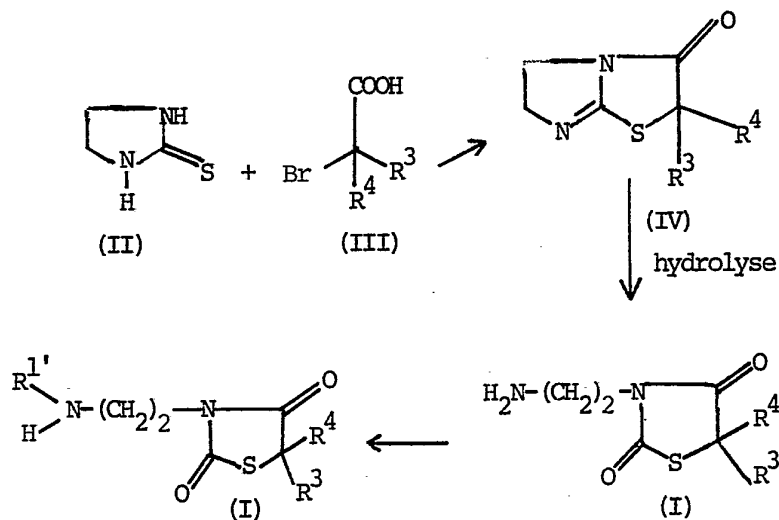
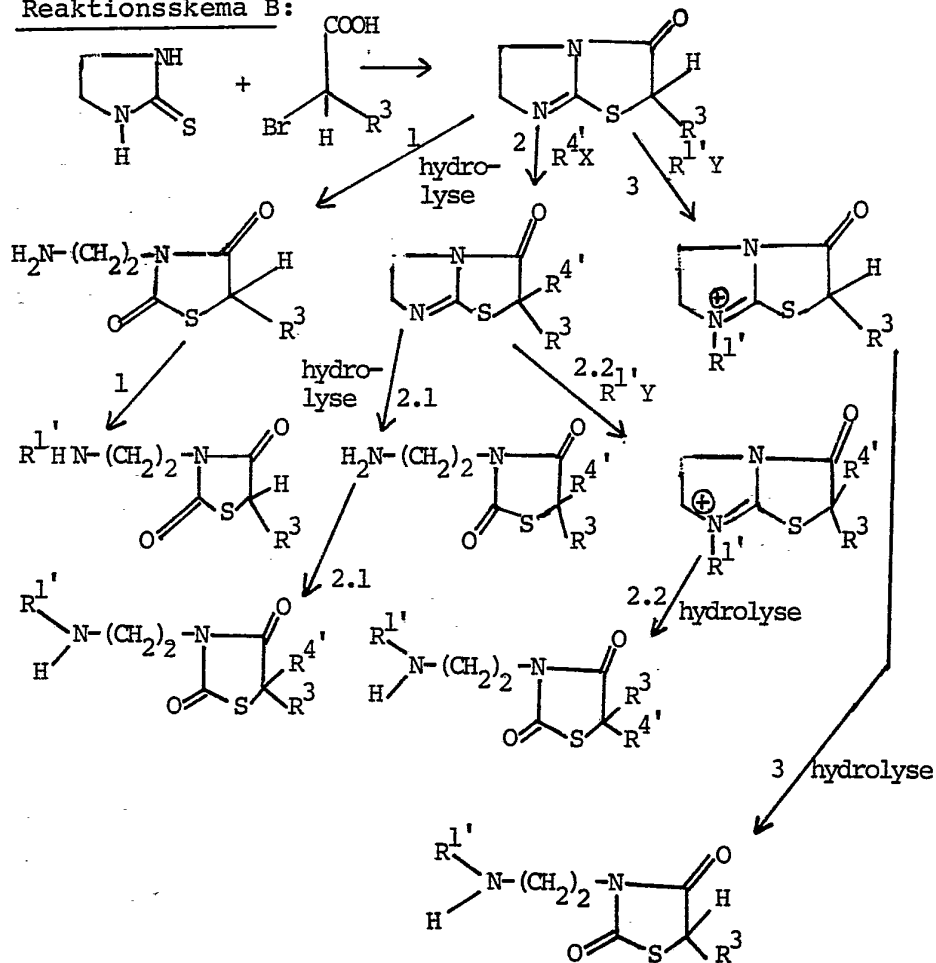
15



hvor Y^{\ominus} er et halogenatom, R^1 har den ovenfor angivne betydning bortset fra hydrogen, og R^3 og R^4 har den ovenfor angivne betydning, hvorefter der hydrolyseres til dannelse af en forbindelse med formelen (I), eller

- (c) en vunden forbindelse med formelen (IV), hvor R^4 betyder hydrogen, ved behandling med en forbindelse med formelen $R^{4'}X$, hvor $R^{4'}$ er en alkylgruppe med 1-4 C-atomer, en phenylgruppe eller en benzylgruppe, og X er et halogenatom, overføres i en forbindelse med formelen (IV), hvor R^4 har den ovenfor angivne betydning bortset fra hydrogen, og derefter underkastes en af de under (a) og (b) angivne omsætninger,
- 30 hvorefter en opnået forbindelse med formelen (I) eventuelt omdannes til et farmaceutisk acceptabelt salt deraf.

De forskellige mulige veje for fremstillingen af de omhandlede forbindelser er illustreret i de nedestående reaktionsskemaer A og B, hvor $R^{4'}$ har samme betydning som R^4 bortset fra hydrogen, $R^{1'}$ har samme betydning som R^1 bortset fra hydrogen, og X og Y hver betyder et halogenatom.

Reaktionsskema A:Reaktionsskema B:

Kondensationen af forbindelserne (II) og (III) gennemføres fortrinsvis i surt miljø ved en temperatur på fra 60° til 80°C.

Udgangsforbindelserne (III) ($R^4 = H$) er kendte.
5 Mellemprodukterne (IV) er hidtil ukendte.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen beskrives nærmere gennem følgende eksempler.

Analyser og IR- og NMR-spektre bekræftede forbindelsernes struktur.

10

Eksempel 1

3-(2-Amino-ethyl)-5-methyl-5-(4-fluor -phenyl)-thiazolidin-2,4-dion-hydrobromid.

$[R^1 = H, R^3 = 4-F-C_6H_4, R^4 = CH_3]$.

15

1.1 2-(p-fluor -phenyl)-2-methyl-5,6-dihydro-imidazo-[2,1-b]thiazol[2H]-3-on-hydrobromid.

I en beholder på 1 liter indførtes 18,9 g (0,185 mol) ethylen-thiourinstof og 45,8 g (0,185 mol) α -brom-
20 α -methyl-p-fluor -phenyleddikesyre i 110 cm³ eddikesyre.

Der blev opvarmet til 65-75°C i 4 timer, indtil der var opnået en klar opløsning. Der blev henstillet til afkøling og koncentreret. Der vandtes en orangefarvet olie, som blev optaget i acetone. Der vandtes et fast
25 stof, som blev frafiltreret, vasket med acetone, skyllet og tørret.

Efter omkrystallisation af ethanol vandtes et hvidt fast stof, smp. 227-229°C.

30 1.2 3-(2-amino-ethyl)-5-methyl-5-(4-fluor -phenyl)-thiazolidin-2,4-dion-hydrobromid.

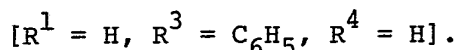
I en beholder på 250 ml indførtes 9,6 g af det ovenfor vundne hydrobromid, 40 ml vand og 4 ml koncentreret hydrogenbromidsyre.

35 Der blev bragt til tilbagesvaling i 6 timer. Der vandtes en klar meget lysegul opløsning. Vandet blev af-

dampet i vakuum, og der vandtes et hvidt fast stof, smp. 227-228,5°C.

Eksempel 2

5 3-(2-Amino-ethyl)-5-phenyl-thiazolidin-2,4-dion-hydrobromid.



1. 2-Phenyl-5,6-dihydro-imidazo[2,1-b]thiazol[2H]-3-on-
10 hydrobromid.

I en beholder på 250 cm³ indførtes 10 g (0,098 mol) ethylen-thiourinstof og 21,05 g (0,098 mol) α -bromphenyleddikesyre i 50 cm³ eddikesyre.

Der blev opvarmet ved 65-75°C i 4 timer. Der blev
15 henstillet til afkøling. Bundfaldet blev frafiltreret og tørret, hvorefter det blev omkrystalliseret af methanol.

Der vandtes et hvidt fast stof, smp. 245-247°C (dek.).

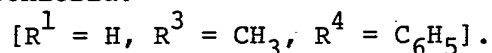
20 2. 3-(2-Amino-ethyl)-5-phenyl-thiazolidin-2,4-dion-hydrobromid.

I en beholder på 100 cm³ indførtes 15 g af det ovenfor vundne hydrobromid, 20 cm³ vand og 4 cm³ koncentreret hydrogenbromidsyre. Der blev bragt til tilbagesvaling i 4 timer, og derefter blev vandet fjernet
25 under reduceret tryk. Der vandtes et hvidt fast stof, som blev vasket og omkrystalliseret af ethanol, smp. 220-222°C.

30

Eksempel 3

3-(2-Amino-ethyl)-5-methyl-5-phenyl-thiazolidin-2,4-dion-hydrochlorid.



3.1 2-Phenyl-2-methyl-5,6-dihydro-imidazo[2,1-b]thiazol-
[2H]-3-on.

En opløsning af den under 2.1 vundne forbindelse i form af den fri base (32,7 g, 0,15 mol) i tør DMF (400 ml) blev sat til natriumhydrid, der var forvasket med pentan, idet der blev afkølet i isbad. Tilsætningen foregik over 30 minutter under nitrogenatmosfære. Suspensionen blev omrørt 1 time ved stuetemperatur, hvorefter den blev afkølet i isbad, og der blev tilsat methylodid (21,3 g, 0,15 mol) dråbevis over 5 minutter. Reaktionsblandingen blev omrørt i 3 timer, og den lyserøde opløsning blev hældt i vand. Der blev ekstraheret med ethylacetat, indtil ekstrakterne var farveløse, der blev vasket med vand og tørret over $MgSO_4$. Der blev filtreret og inddampet, hvorved vandtes et gult fast stof. Efter omkrystallisation af en blanding af isopropylether/ethylacetat havde det faste stof smp. 102-103,5°C.

3.2 3-(2-Amino-ethyl)-5-methyl-5-phenyl-thiazolidin-
2,4-dion-hydrochlorid.

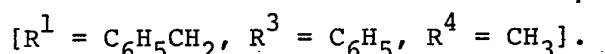
En suspension af den ovenfor vundne frie base (se 3.1) (9,2 g, 0,04 mol) i 80 ml vand blev syret til pH 1-2 med 2N saltsyre.

Den farveløse opløsning blev opvarmet med tilbagesvaling i 6 timer. Reaktionsblandingen blev koncentreret under reduceret tryk. Der vandtes et hvidt fast stof, som blev omkrystalliseret af ethanol, smp. 223-224,5°C.

30

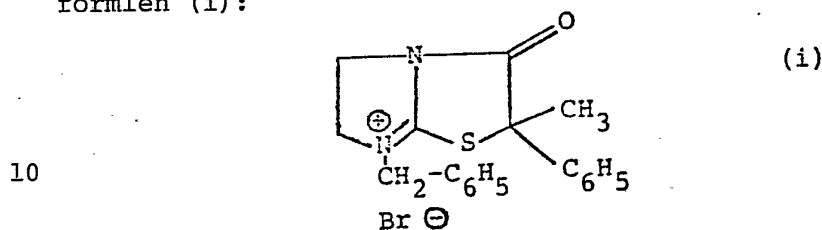
Eksempel 4

3-(2-Benzylamino-ethyl)-5-methyl-5-phenyl-thiazolidin-
2,4-dion-hydrobromid.



Benzylbromid (5,13 g, 0,013 mol) blev sat til en opløsning af den under 3.1 vundne forbindelse (6,96 g, 0,03 mol) i C_2H_5OAc (250 ml).

Blandingen blev opvarmet under tilbagesvaling i 5 dage, og der blev frafiltreret bundfaldet (A) med formelen (i):



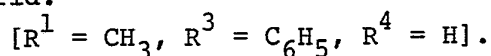
Der kunne vindes mere af forbindelsen A ved at opvarme filtratet i 5 dage med 0,03 mol benzylbromid.

15 Forbindelsen A (9,3 g) blev optaget i en blanding af ethanol/vand (25/25 ml), og der blev opvarmet under tilbagesvaling i 4 timer. Den lyserøde opløsning blev afkølet, behandlet på kul og inddampet.

20 Det ved triturering vundne hvide faste stof blev omkrystalliseret af en blanding af ethanol/petroleums-ether og derefter af en blanding af isopropanol/ethanol, smp. 169-170,5°C.

Eksempel 5

25 3-(2-Methylamino-ethyl)-5-phenyl-thiazolidin-2,4-dionhydrochlorid.



30 Dimethylsulfat (6,3 g, 0,05 mol) blev sat til en suspension af den under 2.1 vundne forbindelse (10,9 g, 0,05 mol) i ethylacetat (250 ml), og blandingen blev opvarmet under tilbagesvaling.

Reaktionsblandingen blev efter 6 timer afkølet og filtreret.

35 Methylsulfatet havde smp. 161-164°C.

Det hvide krystallinske produkt blev opløst i

vand (50 ml), og der blev opvarmet under tilbagesvaling i 6 timer. Den lysegule opløsning blev bragt til pH 2-3 og ekstraheret med chloroform. De over $MgSO_4$ tørrede ekstrakter blev indampet, og den herved vundne olie blev optaget i acetone. Den blev omdannet til hydrochlorid.

Efter omkrystallisation af isopropanol og derefter af en blanding af ethanol/petroleumsether vandtes et hvidt fast stof, smp. 226,5-228,5°C.

10

Eksempel 6

3-(2-Amino-ethyl)-5-(naphthyl-1)-thiazolidin-2,4-dionhydrobromid.

6.1 2-(naphthyl-1)-5,6-dihydro-imidazo[2,1-b]thiazol-
[2H]-3-on-hydrobromid.

15

I en beholder på 1 liter indførtes 42,4 g (0,415 mol) ethylenthioninstof og 110 g (0,415 mol) α -brom-(naphthyl-1)-eddikesyre.

Der blev opvarmet ved 65-75°C i 4 timer. Det vundne faste stof blev frafiltreret og omkrystalliseret af en blanding af methanol/vand, smp. 304-306°C.

20

6.2 3-(2-Amino-ethyl)-5-(naphthyl-1)-thiazolidin-2,4-dionhydrobromid.

25

I en beholder på 250 ml indførtes 12 g af det under 6.1 vundne hydrobromid, 80 ml vand og 8 ml HBr. Der blev bragt til tilbagesvaling i 6 timer. Den vundne opløsning blev koncentreret i vakuum. Det vundne faste stof blev omkrystalliseret af isopropylalkohol, smp. 142-144°C.

30

Eksempel 7

3-(2-Amino-ethyl)-5-(3,4-dichlor-phenyl)-thiazolidin-2,4-dionhydrobromid.

35

$[R^1 = H, R^3 = 3,4-Cl_2-C_6H_3, R^4 = H]$.

7.1 2-(3,4-Dichlor - phenyl)-5,6-dihydro-imidazo[2,1-b]-thiazol[2H]-3-on-hydrobromid.

I en beholder på 250 cm³ indførtes 2,0 g (0,02 mol) ethylen-thiourinstof og 6,5 g (0,023 mol) α -brom-
5 3,4-dichlorphenyleddikesyre i 15 cm³ eddikesyre. Der blev opvarmet ved 65-75°C i 4 timer. Efter 1/2 time blev opløsningen klar og størknede derefter. Der vandtes et fast stof, der blev skyllet med acetone, smp. 265-267°C (dek.).

10

7.2 3-(2-Amino-ethyl)-5-(3,4-dichlor -phenyl)-thiazolidin-2,4-dion-hydrobromid.

I en beholder på 250 cm³ indførtes 6,2 g (0,0168 mol) af det under 7.1 fremstillede hydrobromid, 60 cm³ vand og 3
15 cm³ koncentreret hydrogenbromidsyre. Der blev bragt til tilbagesvalingstemperatur i 6 timer, indtil der var opnået en farveløs klar opløsning. Der blev koncentreret i vakuum ved 90°C. Der vandtes et hvidt fast stof. Det blev skyllet i varmen med ethylacetat, og der blev filtreret. Det vundne
20 hvide faste stof blev omkrystalliseret af en blanding af acetone/ethanol (2:1) og derefter endnu en gang af ethanol, smp. 226-228°C.

I nedenstående tabel I er samlet en række forbindelser, der er fremstillet ved fremgangsmåden ifølge op-
25 findelsen.

Tabel I

Forbindelse		R ¹	R ³	R ⁴	salt	Smp. (°C)
nr.						
5	1	H	C ₆ H ₅	H	HBr	220-222
	2	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅ CH ₂	(CO ₂ H), 1H ₂ O	149-150
	3	H	C ₆ H ₅	CH ₃	HCl	223-224,5
	4	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	HCl	205-206,5
	5	H	4-ClC ₆ H ₄	H	HBr	184-185,5
10	6	H	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	H	HBr	176-177,5
	7	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅	H	(CO ₂ H) ₂	227-228
	8	CH ₃	C ₆ H ₅	H	HCl	226,5-228,5
	9	CH ₃	C ₆ H ₅	CH ₃	HCl	162-163,5
	10	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅	CH ₃	HBr	169-170,5
15	11	H	4-FC ₆ H ₄	H	HBr	200-201,5
	12	H	4-BrC ₆ H ₄	H	HBr	213-214,5
	13	H	4-ClC ₆ H ₄	CH ₃	HCl	204-205
	14	H	4-ClC ₆ H ₄	C ₂ H ₅	HCl	248,5-250
	15	H	4-ClC ₆ H ₄	n-C ₃ H ₇	HCl	250-252
20	16	H	4-FC ₆ H ₄	CH ₃	HBr	227-228,5
	17	H	1-naphthyl	H	HBr	142-144
	18	H	2-ClC ₆ H ₄	H	HBr	226-227,5
	19	H	4-CH ₃ C ₆ H ₄	H	HCl, 1/2H ₂ O	190-192,5
	20	H	3-CF ₃ C ₆ H ₄	H	HCl	185-186,5
25	21	H	3-MeOC ₆ H ₄	H	HCl	218,5-220
	22	H	C ₆ H ₅	C ₂ H ₅	HCl	202-203,5
	23	H	C ₆ H ₅	iso-C ₃ H ₇	HCl, 1/2H ₂ O	144-145,5
	24	H	C ₆ H ₅	n-C ₃ H ₇	HCl	217-218,5
	25	H	1-naphthyl	CH ₃	HCl, 1/2H ₂ O	167,5-169
30	26	C ₆ H ₅ CH ₂	1-naphthyl	H	HBr, 1/4H ₂ O	190-191
	27	H	3-Cl-C ₆ H ₄	H	HBr	189-190,5
	28	C ₆ H ₅ CH ₂	3-CF ₃ C ₆ H ₄	H	HBr	136-138
	29	H	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	H	HBr	216,5-218
	30	H	3,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	H	HBr	226-228
35	31	H	3-CF ₃ S-C ₆ H ₄	H	HBr	162-163,5
	32	2-CH ₃ -C ₆ H ₄ CH ₂	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄	H	HBr	145,5-147

Tabel I (fortsat)

Forbindelse		R ¹	R ³	R ⁴	salt	Smp. (°C)
5	nr.					
	33	H	4-F,3-CF ₃ - C ₆ H ₃	H	HBr	122-124
	34	CH ₃	3,4-Cl ₂ - C ₆ H ₃	H	HCl	249-251
10	35	CH ₃	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	H	HCl	181-183
	36	H	2-Br-4,5- di-CH ₃ O- C ₆ H ₂	H	HCl	216-218
	37	C ₂ H ₅	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	H	HCl	147,5-149
15						

De omhandlede forbindelser har været underkastet farmakologiske prøver, der som nævnt har vist en antikonvulsiv virkning og for nogle af forbindelserne en anti-
20 depressiv virkning.

Den akutte toxicitet er blevet bestemt på mus ad intraperitoneal vej. Den varierer fra 200 til 1000 mg/kg.

Den antikonvulsive virkning er blevet bestemt ved prøven for antagonisme over for kramper induceret med bi-
25 cucullin på mus (M. Perez de la Mora, (1973) og R. Tapia, Biochem. Pharmacol. 22, 2635-2639).

Forsøgsforbindelserne blev injiceret ad intraperitoneal vej 30 minutter før bicucullin (0,9 mg/kg i.v.). Da kriteriet for denne prøve er dødeligheden, blev den
30 procentuelle dødelighed noteret for hver gruppe, 2 timer efter indgift af bicucullin (kontrolgruppe: 100% dødelighed).

For hver forbindelse blev den 50% effektive dosis (ED50 eller den dosis, der beskytter 50% af dyrene mod
35 de dødelige virkninger af bicucullin) bestemt grafisk.

ED50 for de omhandlede forbindelser varierer mel-

lem 20 og 60 mg/kg ad i.p. vej.

Den antidepressive virkning er blevet bestemt ved prøven for antagonisme over for reserpin-ptosis [C.Gouret et al., J. Pharmacol, (Paris) 8, 333-350 (1977)].

5 Musene (hanmus, CD1 Charles River, Frankrig, 18-22 g) fik samtidigt forsøgsforbindelserne eller opløsningsmidlet (i.p.) og reserpinet (4 mg/kg, s.c.).

60 Minutter senere bestemtes for hver mus graden af øjenlågs-ptosis ved hjælp af en talskala (0 til 4).

10 Ved hver dosis blev der beregnet det gennemsnitlige skalatal og den procentuelle variation i forhold til kontrolgruppen.

For hver forbindelse blev der grafisk bestemt ED50 eller den dosis, der formindsker gennemsnitstallet
15 for ptosis sammenlignet med kontroldyrene med 50%.

ED50 for de omhandlede forbindelser ligger fra 1,5 til 10 mg/kg. Forsøgsresultaterne viser, at de omhandlede forbindelser er antikonvulsive midler, der er nyttige ved behandlingen af forskellige typer epilepsi,
20 og antidepressive midler, der er nyttige ved behandling af depression.

Til sammenligning med de ovenfor omtalte, fra Chemical Abstracts (1963), bind 58, spalte 7951 c, kendte thiazolidin-dioner blev den af de kendte forbindelser,
25 hvor R er $(\text{CH}_3)_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$, syntetiseret og undersøgt farmakologisk i lighed med de omhandlede forbindelser.

Det viste sig, at den kendte forbindelse hverken er så aktiv som antikonvulsivt middel (ED50 >100 mg/kg) eller som antidepressivt middel (ED50 >10 mg/kg) som de
30 omhandlede forbindelser.

De omhandlede forbindelser kan foreligge i enhver form, der er egnet for indgift ad oral, parenteral eller endorectal vej, f.eks. i form af tabletter, dragée, geller, drikkelige eller injicerbare opløsninger, og sammen
35 med ethvert egnet excipients.

Den daglige dosering kan ligge fra 200 til 1500

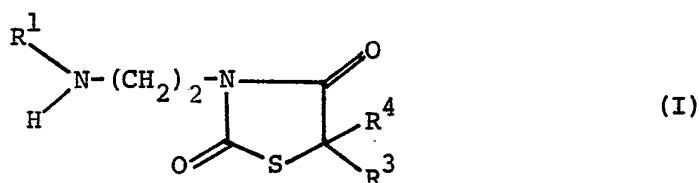
mg/kg for de antikonvulsive midler og fra 5 til 200 mg for de antidepressive midler.

5

P A T E N T K R A V

Analogifremgangsmåde til fremstilling af thiazolidin-2,4-dionderivater, i form af racemater eller optisk aktive isomere, med den almene formel (I):

10



15

hvor:

R¹ er et hydrogenatom, en alkylgruppe med 1-4 C-atomer eller en benzylgruppe, der eventuelt bærer en substituent, der er valgt blandt methyl- og methoxygrupper og halogenatomer,

20

R³ er enten en phenylgruppe, der eventuelt bærer én eller flere substituent, der er valgt blandt halogenatomer, alkyl- og alkoxygrupper med 1-4 C-atomer og grupperne CF₃ og CF₃S,

25

eller er en naphthylgruppe, og

R⁴ er et hydrogenatom, en alkylgruppe med 1-4 C-atomer, en phenylgruppe eller en benzylgruppe, eller deres additionssalte med farmaceutisk acceptable syrer,

30

kendetegnet ved, at en forbindelse med formelen (II):



35

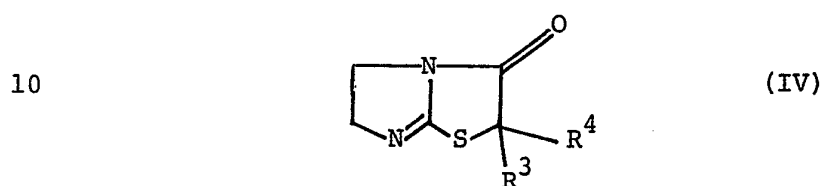
omsættes med en bromeret syre med formelen (III):

15



5

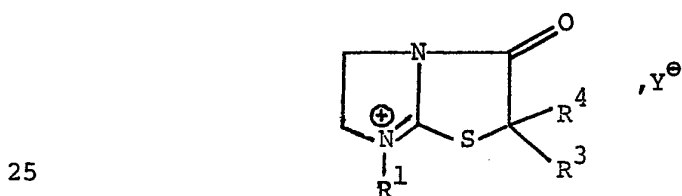
hvor R^3 og R^4 har den ovenfor angivne betydning, hvorefter den vundne forbindelse med formelen (IV):



10

hvor R^3 og R^4 har den ovenfor angivne betydning,

- 15 (a) hydrolyseres, og den herved vundne forbindelse med formelen (I), hvor R^1 er hydrogen, om ønsket, ved alkylering eller benzylering overføres i en tilsvarende forbindelse med formelen (I), hvor R^1 har den ovenfor angivne betydning bortset fra hydrogen, eller
- 20 (b) kvaterniseres til en forbindelse med formelen:



25

hvor Y^\ominus er et halogenatom, R^1 har den ovenfor angivne betydning bortset fra hydrogen, og R^3 og R^4 har den ovenfor angivne betydning, hvorefter der

30 hydrolyseres til dannelsen af en forbindelse med formelen (I), eller

- (c) en vunden forbindelse med formelen (IV), hvor R^4 betyder hydrogen, ved behandling med en forbindelse med formelen $R^{4'}X$, hvor $R^{4'}$ er en alkylgruppe med 1-4
- 35 C-atomer, en phenylgruppe eller en benzylgruppe, og

X er et halogenatom, overføres i en forbindelse med formlen (IV), hvor R^4 har den ovenfor angivne betydning bortset fra hydrogen, og derefter underkastes en af de under (a) og (b) angivne omsætninger,

5

hvorefter en opnået forbindelse med formlen (I) eventuelt omdannes til et farmaceutisk acceptabelt salt deraf.

Fremdragne publikationer:

FR patent nr. 1435004
Chemical Abstracts (1963), bind 58, sp. 7951 c.