

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 145627 B

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN



(21) Ansøgning nr. 3855/79

(51) Int.Cl.³ C 07 D 473/30

(22) Indleveringsdag 14. sep. 1979

(24) Løbedag 14. sep. 1979

(41) Alm. tilgængelig 16. mar. 1980

(44) Fremlagt 3. jan. 1983

(86) International ansøgning nr. -

(86) International indleveringsdag -

(85) Videreførelsesdag -

(62) Stamansøgning nr. -

(30) Prioritet 15. sep. 1978, 942804, US

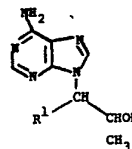
(71) Ansøger NEWPORT PHARMACEUTICALS INTERNATIONAL INC., Newport Beach,
US: SLOAN-KETTERING INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH, New York, US.

(72) Opfinder Alfredo Giner-Sorolla, US.

(74) Fuldmægtig Firmaet Chas. Hude.

(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af 9-substituerede hypoxanthinderivater.

delse med formelen



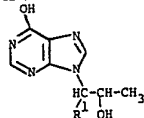
under sure betingelser.

Forbindelserne I og deres komplekser med dialkyl-G₂-4'-hydroxyalkylaminsalte af en syre, især p-acetamidbenzoesyre er immunsmodulatorer, har anti-viral virkning og anti-tumorstyrkning og er ligeledes encyminhibitorer.

SAMMENDRAG

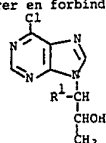
3855-79

Forbindelser med formelen



I

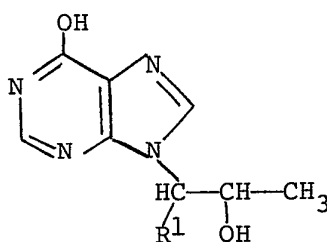
hvor R¹ er alkyl med 1-8 carbonatomer, fremstilles på en række forskellige måder, fortrinsvis ved at man hydrolyserer en forbindelse med formelen



under alkaliske betingelser eller diazoterer en forbindelse

DK 145627 B

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte 9-substituerede hypoxanthinderivater med den almene formel



- 5 hvor R^1 er alkyl med 1-8 carbonatomer, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del angivne. Forbindelserne er immunomodulatorer, har anti-viral virkning og anti-tumorigen virkning og er også enzyminhibitorer.

- 10 Immunoregulerende virkninger viser sig at stige med voksende kædelængde for R^1 i det mindste fra methyl til hexyl. R^1 er fortrinsvis n-alkyl, dvs. methyl, ethyl, n-propyl, n-butyl, n-amyl, n-hexyl, n-heptyl eller n-octyl.

I den efterfølgende tabel I antages forbindelsen at være ren.

- 15 En immunomodulator er en forbindelse, som regulerer immunreaktionen. Den dækker således både immunostimulering (immunopotentiering) og immunoinhibering. Immunostimulering er naturligvis nyttig ved opbygning af immunitet. Immunoinhibering er også af betydning på en række områder. Immunoinhibering er f.eks. nyttig ved organtransplantationer, f.eks. nyre- eller hjertetransplantationer for at hindre organudstødning.
- 20

Et mitogen er et stof, som inducerer celleproliferation, som optræder under immunisering.

Tabel I angiver en ifølge opfindelsen fremstillet forbindelse.

- 5 Forbindelserne fremstillet ifølge opfindelsen er nyttige til behandlingen af pattedyr (og celler fra pattedyr) inklusive mennesker, svin, hunde, katte, kvæg, heste, får, geder, mus, kaniner, rotter, marsvin, hamstere, aber, etc.

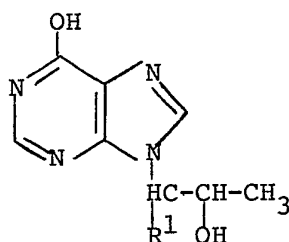
- 10 Med mindre andet er anført, er alle dele og procenter vægtdele og vægtprocenter.

Alle temperaturer er angivet i °C, med mindre andet er anført.

- 15 Forbindelserne kan administreres til pattedyr på sædvanlig måde, f.eks. oralt, nasalt, rektalt, vaginalt eller parenteralt. De kan anvendes som injicerbare opløsninger, f.eks. i vand eller som tabletter, piller, kapsler, etc.

OVERSIGT OVER KEMISKE EGENSKABER

Forbindelsen af formelen:



5 hvori R^1 betegner $-C_6H_{13}$, kaldes nr. 15392, og dens kemiske egenskaber er angivet i den efterfølgende tabel I. R^1 er en n-hexylgruppe.

TABEL I

10

Nr.	UV-spekt.				Elementær analyse					
	Smp.	°C	$\lambda_{max.}$	$\lambda_{min.}$	Koncentra- tion 10^{-3}	pH	C	H	N	
15392	202		250	224	12,1	7	Beregnet	60,41	7,97	20,13
			248	222	13,3	1	Fundet	60,47	7,86	20,08
			254	220	14,1	10				

ERYTHRO-9-(2-HYDROXY-3-NONYL)HYPOXANTHIN (NPT 15392)

En oversigt over synteserækken til fremstillingen af erythro-9-(2-hydroxy-3-nonyl)hypoxanthin (Nonylhypoxanthin VIII) er vist i rutediagrammerne 1 og 2. Fordelen i forhold til fremgangsmåden ifølge H.J. Schaeffer og C.F. Schwender, J. Med. Chem., 17, 6 (1974) i reaktionsrækken, som fører til erythro-9-(2-hydroxy-3-nonyl)-6-chlorpurin (VII), er angivet. Det sidste trin, hydrolysen af 6-chlorpurinderivatet (VII) til dannelse af nonylhypoxanthin (VIII), er en tilpasning af fremgangsmåden, der er beskrevet af A.Giner-Sorolla, C. Gryte, A. Bendich og G.B. Brown, J. Org. Chem. 34, 2157 (1969) vedrørende hydrolysen af halogenpuriner.

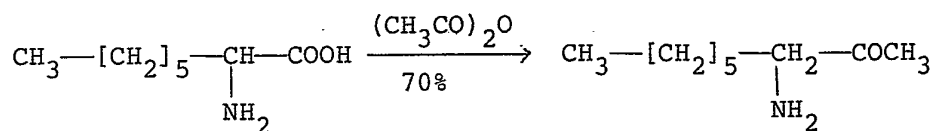
En alternativ vej, dvs. nitrosering af erythro-9-(2-hydroxy-3-nonyl)adenin (EHNA) (IX), til dannelse af nonylhypoxanthin (VIII) (vist på rutediagram 2) består af omdannelse ved ammonolyse af chlorderivatet (VII) til aminopyrinet (IX, EHNA) efterfulgt af dets nitrosering til dannelse af nonylhypoxanthin (VIII).

Rutediagram 1

OVERSICHT OVER SYNTESEN AF ERYTHRO-9-(2-HYDROXY-3-NONYL)-HYPOXANTHIN (VIII)

Trin 1 ACETAMIDNONAN-2-ON (II)

Acylering af 2-amino-octansyre

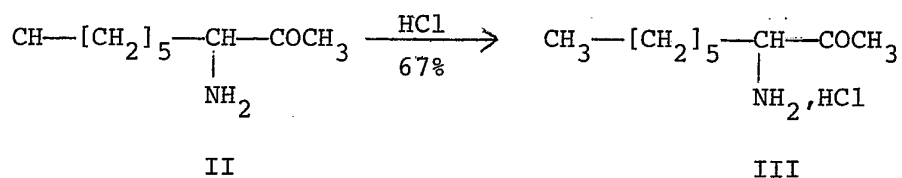


I

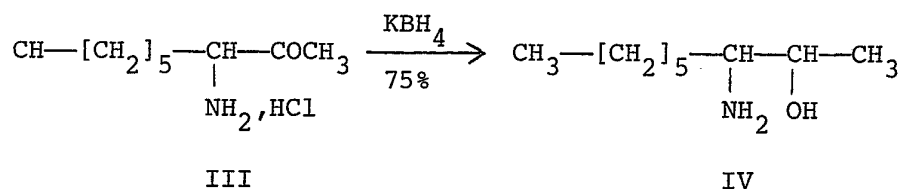
II

Trin 2 ACETAMIDNONAN-2-ON-HYDROCHLORID (III)

Dannelse af acetamidnonan-2-on-hydrochloridet

Trin 3 ERYTHRO-3-AMINO-2-NONANOL (IV)

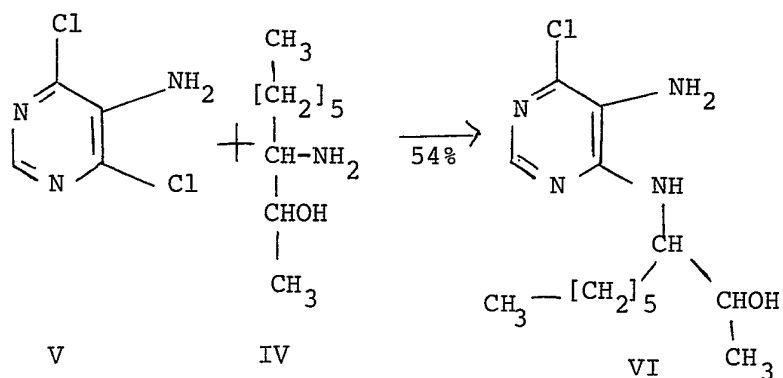
Reduktion af acetamidnonan-2-on-hydrochloridet



(Tallene under pilen refererer til udbyttet i %).

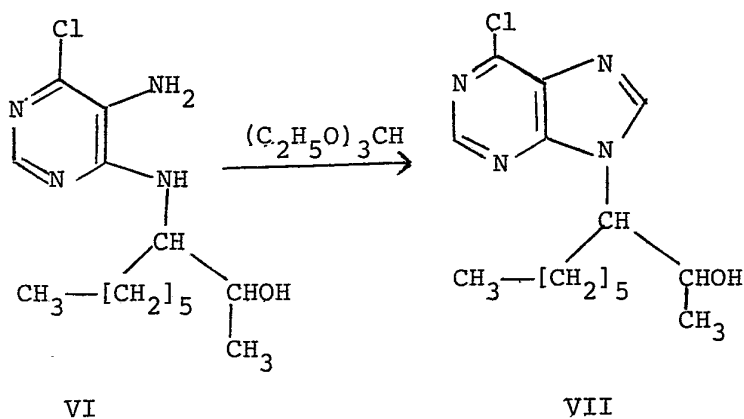
Trin 4 ERYTHRO-5-AMINO-4-CHLOR-6-(2-HYDROXY-3-NONYLAMINO)PYRIMIDIN (VI)

Kondensation af erythro-3-amino-2-nonanol med 5-amino-4,6-dichlorpyrimidin

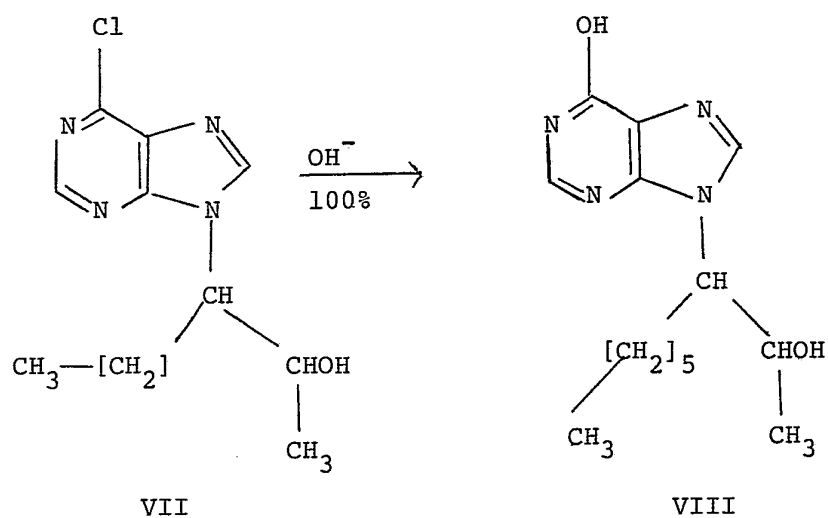
Trin 5 ERYTHRO-9-(2-HYDROXY-3-NONYL)-6-CHLORPURIN (VII)

Ringslutning af erythro-5-amino-4-chlor-6-(2-hydroxy-3-nonylamino)pyrimidin (VI)

6



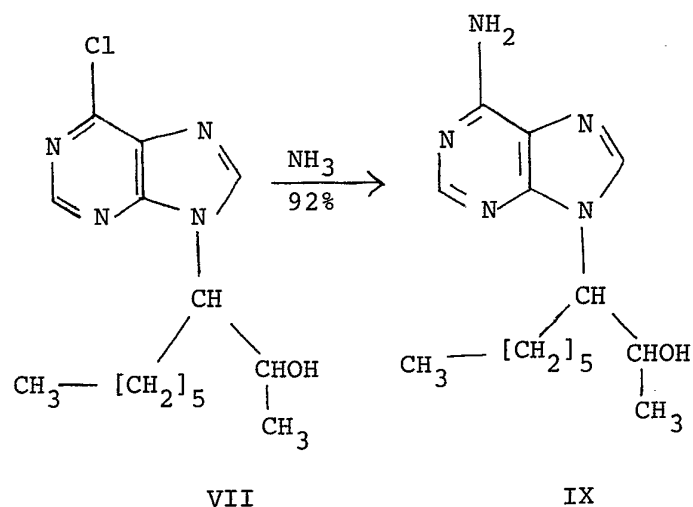
Trin 6 ERYTHRO-9-(2-HYDROXY-3-NONYL)HYPOXANTHIN (VIII)
(Ved hydrolyse af 6-chlorpurinderivatet)



5 Rutediagram 2

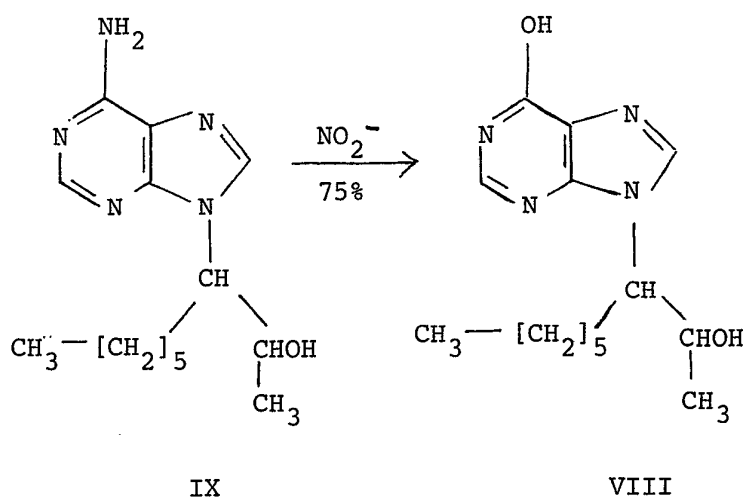
ALTERNATIV VEJ TIL FREMSTILLINGEN AF ERYTHRO-9-(2-HYDROXY-3-NONYL)HYPOXANTHIN (VIII)

Trin 1a ERYTHRO-9-(2-HYDROXY-3-NONYL)ADENIN (IX)
Ammonolyse af erythro-9-(2-hydroxy-3-nonyl)-6-chlorpurin (VII)

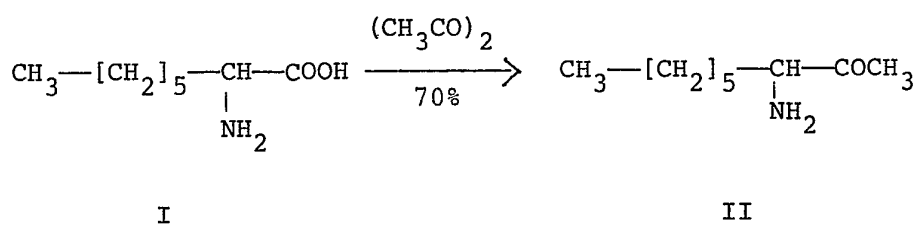


Trin 2b ERYTHRO-9-(2-HYDROXY-3-NONYL)HYPOXANTHIN (VIII)
 Nitrosierung af erythro-9-(2-hydroxy-3-nonyl)adenin
 (IX)

5

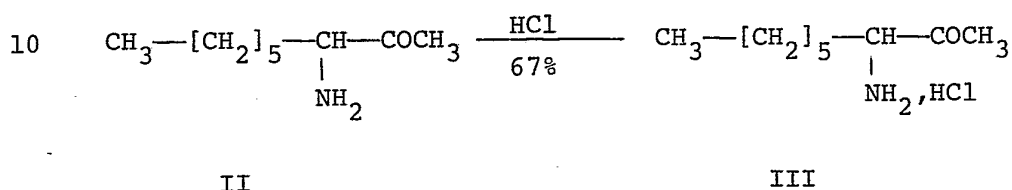


3-ACETAMIDNONAN-2-ON (II)



En blanding af 2-amino-1-octansyre (I, 200 g, 1,26 mol) i eddikesyreanhydrid (960 ml) og pyridin (640 ml) blev opvarmet på et kogende vandbad i 4 timer. Reaktionsblandingen blev indampet i vakuum, og resten blev fordelt 6-8 gange mellem 5% vandig opløsning af NaHCO_3 (400 ml) og ether (400 ml). De forenede etheriske ekstrakter blev tørret med vandfri MgSO_4 og indampet til tørhed til opnåelse af rå 3-acetamidnonan-2-on 154 g (70%).

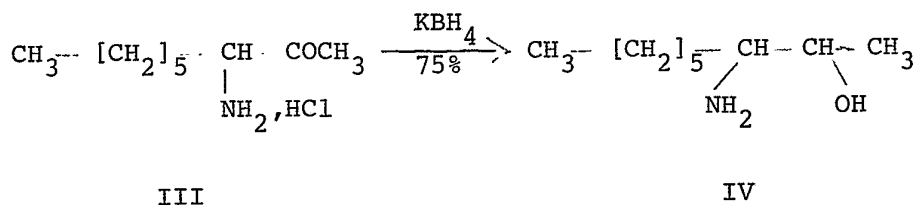
3-AMINO-2-NONANONHYDROCHLORID (III)



Det overfor opnåede råprodukt (II) (154 g) blev opløst i koncentreret vandig HCl (1.540 ml) og tilbagesvalet i 2 timer og derpå indampet til tørhed i vakuum. Det resulterende faste stof blev omkrystalliseret fra en varm opløsning i EtOH (200 ml) og derpå afkølet til 25°C. Til denne opløsning blev der sat ether (600 ml). Der dannes et hvidt krystallinsk bundfald. Suspensionen holdes ved 5°C natten over. Bundfaldet isoleres og vaskes med ether (1 gang med 100 ml) til opnåelse af 125 g (67%) hvidt krystallinsk produkt, smp. 112°C, dekomponering.

Hvis det krystallinske stof ikke er hvidt eller har et lavere smp., omkrystalliseres det med aktiv carbon fra tetrahydrofuran. Ved én gentagelse af denne fremgangsmåde blev der anvendt 150 ml hydrofuran til 100 g af det rå hydrochlorid (III).

ERYTHRO-3-AMINO-2-NONANOL (IV)



3-amino-2-nonanolhydrochlorid (43,8 g, 0,226 mol) blev opløst i absolut methanol (150 ml) og afkølet til -10°C i et is-saltbad. 1/kaliumborhydrid (24,4 g, 0,45 mol) 2/ blev tilsat i små portioner i løbet af en periode på 2 til 3 timer. Blandingen holdes så ved -10°C til -15°C i 3 timer 3,4/ og får langsomt lov til at antage stuetemperatur (22°C), omrøres derpå natten over (20 timer) ved stuetemperatur. Blandingen inddampes så til tørhed (sirup) i vakuum og fordeles mellem H_2O (150 ml) og chloroform (150 ml). H_2O -laget blev yderligere ekstraheret (3 gange) med chloroform (100 ml hver gang). Chloroformlaget blev tørret med MgSO_4 og inddampet i vakuum til opnåelse af et svagt gulligt olieagtigt produkt. Denne væske blev destilleret i højvakuum ved $95-100^{\circ}\text{C}$ (0,15 mm Hg) til opnåelse af ren erythro-3-amino-2-nonanol, 26,4 g, 75% udbytte, smp. $81-86^{\circ}\text{C}$.

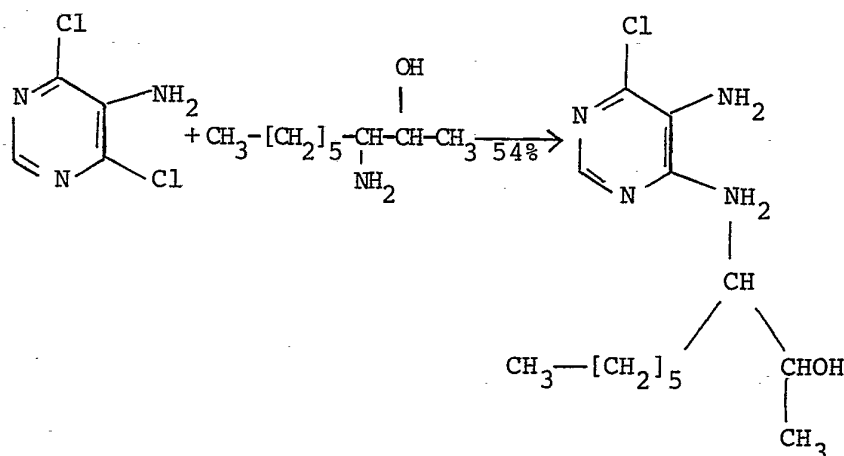
1. Ved afkøling af opløsningen af III udfældes noget materiale. Dette har ikke nogen indvirkning på reaktionsresultatet.

20 2. På dette punkt adskiller den foreliggende fremgangsmåde sig fra fremgangsmåden ifølge Schaeffer et al. Schaeffer tilsætter eddikesyre på samme tidspunkt som KBH_4 , idet pH-værdien holdes på 5-6. Det har vist sig, at neutralisering medfører tab af KBH_4 , og at en pH-værdi over 5 kan anvendes. Vigtigere er den kendsgerning, at den samtidige tilsætning af eddikesyre og 25 KBH_4 (som foreslået af Schaeffer) gør det meget vanskeligt at styre reaktionen. Temperaturen stiger væsentligt, og der sker udbyttetab og/eller forringelse af produktkvaliteten.

3. Det anbefales at anvende en effektiv omrøring for at sikre en god reaktion, som vil være afsluttet, når alle de små klumper og portioner af kaliumborhydrid er forsvundet.

4. Afkøling til 0°C som beskrevet af Schaeffer et al (metode D, linie 4 og ff.) er utilstrækkelig. Det er en forbedring at holde reaktionen væsentligt under 0°C. Det er bedst at holde temperaturen under -10°C hele tiden. Hvis temperaturen får lov til at komme over -10°C, kan der ske et væsentligt udbyttetab.

10 ERYTHRO-5-AMINO-4-CHLOR-6-(2-HYDROXY-3-NONYLAMINO)PYRIMIDIN (VI)



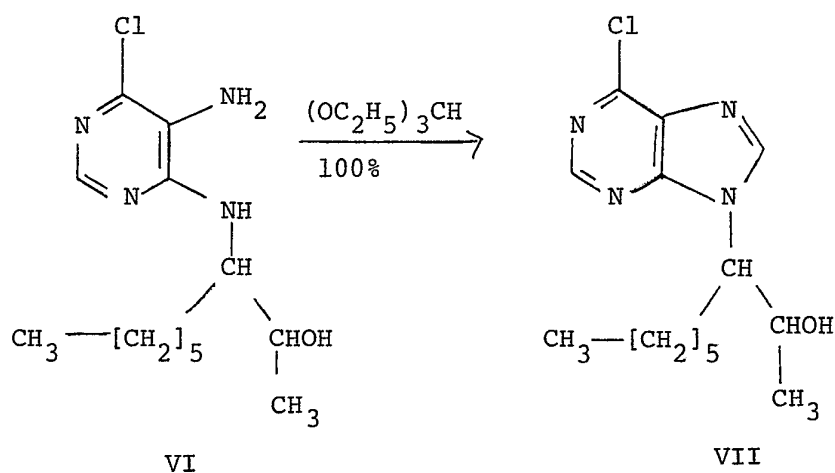
En blanding af 4,6-dichlor-5-aminopyrimidin (V, 24,6, 0,15 mol) og erythro-3-amino-2-nonanol (IV, 26,2 g, 0,164 mol) i 1-pentanol (1,080 ml) og tributylamin (350 ml) blev fremstillet ved omrøring ved 25°C. Den resulterende suspension blev opvarmet til tilbagesvaling under nitrogenatmosfære i 28 timer (opløsningen fandt sted i løbet af ca. 1/2 time). På dette tidspunkt viste en prøve af reaktionsproduktet et uv $\lambda_{\max}$ 267 og 297 nm (H₂O, pH 5,5).

20 Den resulterende opløsning blev koncentreret i et varmt vand-

bad ved et tryk på 10 mm Hg til en sirup og yderligere ind-
dampet i et oliebad ved 0,1 mm Hg og 100°C til opnåelse af
en viskos væske, hvortil der blev sat n-hexan (450 ml). Blan-
dningen blev tilbagesvalet i 1 time, og den varme gullige hexan-
5 væske foroven blev skilt fra væsken forneden i den rundbunde-
de kolbe.

Den resulterende lysebrune olie, hvorfra eventuelt hexanrest
blev afdampet i vakuum, blev opløst i chloroform (150 ml). Den-
ne chloroformopløsning blev ekstraheret 8 gange med en vandig
10 mættet opløsning af NaHCO₃ (250 ml hver gang). Chloroformla-
get blev skilt fra, tørret (med natrium- eller magnesiumsulfat)
og indampet under højvakuum (0,1 mm Hg) ved 40°C (vandbad)
til opnåelse af en lysebrun olie, som størknede ved afkøling.
Dette stof kan anvendes direkte i det næste trin eller renses
15 på følgende måde: Den resulterende olie blev opløst i 75-100
ml chloroform og n-hexan (ca. 300 ml) tilsat til udfældning
af et hvidt krystallinsk fast stof, som blev filteret fra den
afkølede opløsning. (Ekstraktion gennemføres 4-8 gange, indtil
der ikke længere udvikles carbondioxid). Denne behandling blev
20 gentaget yderligere 2 gange. Udbytte: 23,3 g (54%), uv λ_{max}
267, 297 (H₂O, pH 5,5), smp. 113-116°C.

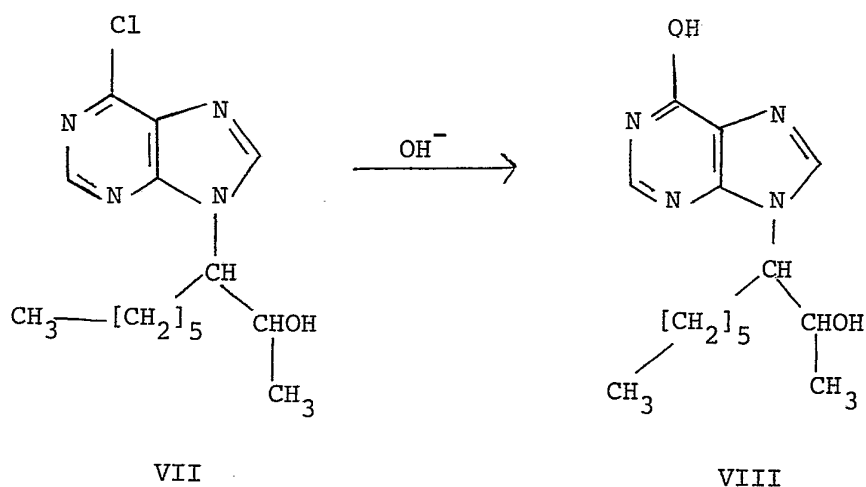
ERYTHRO-9-(2-HYDROXY-3-NONYL)6-CHLORPURIN (VII)



Den rå sirup, som blev opnået ovenfor, bestående af erythro-5-amino-4-chlor-6-(2-hydroxy-3-nonylamino)pyrimidin (11,48 g, 40 mmol) blev opløst i triethylorthoformiat (106 ml) og chloroform (34 ml); ethansulfonsyre (10 dråber) blev tilsat for at
 5 bevirke opløsning. Efter henstand natten over ved 25°C blev opløsningen inddampet til en sirup under vakuum. Udbytte 11,7 g (kvantitativt). Denne sirup bestående af rå erythro-9-(2-hydroxy-3-nonyl)-6-chlorpurin (VII) blev anvendt i det næste trin. $\lambda_{\max}$ 264 nm.

10 ERYTHRO-9-(2-HYDROXY-3-NONYL)HYPOXANTHIN (VIII)

(Ved hydrolyse af 6-chlorpurinderivatet)



En suspension af erythro-6-chlor-9-(2-hydroxy-3-nonyl)purin
 15 (VII, 4,0 g, 13,4 mmol) i 0,5 N NaOH (40 ml) blev tilbagesvalet i 2 timer og afkølet. Neutralisation med iseddikesyre og afkøling gav et krystallinsk bundfald af erythro-9-(2-hydroxy-3-nonyl)hypoxanthin (VIII), som blev filtreret og tørret. Udbytte: 3,8 g (kvantitativt), smp. 196°C, uv $\lambda_{\max}$
 20 (pH 5,5) 251 nm.

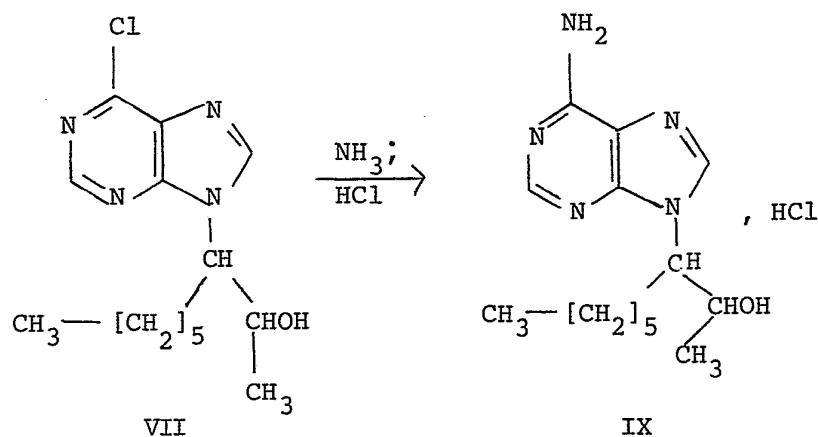
Det således opnåede råprodukt (VIII) var homogent ifølge papirkromatografi (3 opløsningsmidler) og gav negativ prøve for Cl^- (kobbertråd og flamme; natriumsmeltning, syring og sølvnitrat).

- 5 Omkrystallisation af en prøve af det rå stof 3 gange fra vandig ethanol (se rensning) gav farveløse krystaller. Smp. 202°C . Beregnet for $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$ (VIII): C, 60,41; H, 7,97; N, 20,13. Fundet: C, 60,47; H, 7,86; N, 20,08.

RENSNING AF ERYTHRO-9-(2-HYDROXY-3-NONYL)HYPOXANTHIN (VIII)

- 10 Det rå nonylhypoxanthin (VIII) renses ved omkrystallisation. Det rå stof opløses ved opvarmning i ca. 6-10 gange dets vægt i ethylalkohol, og derpå tilsættes en tilsvarende vandmængde. Opløsningen behandles med aktiv carbon i en Erlenmeyerkolbe og filtreres varmt gennem celite. Opløsningen inddampes under vedvarende omrøring på en varm plade. Vand tilsættes i små portioner til erstatning af det afdampede volumen, indtil der viser sig et rigeligt bundfald. Afdampningen af opløsningsmidlet fortsættes til fjernelse af alt ethylalkoholet, medens der gentagne gange tilsættes vand for at opnå et volumen, 15 som er 8-12 gange stoffets vægt. Materialetabet er ca. 10% pr. omkrystallisation. 2 omkrystallisationer hævede smp. til 202°C og gav et farveløst krystallinsk produkt, medens det rå materiale var noget gult eller lyserødt og smeltede ved 192°C . 20

ERYTHRO-9-(2-HYDROXY-3-NONYL)-ADENIN, HCl (IX)

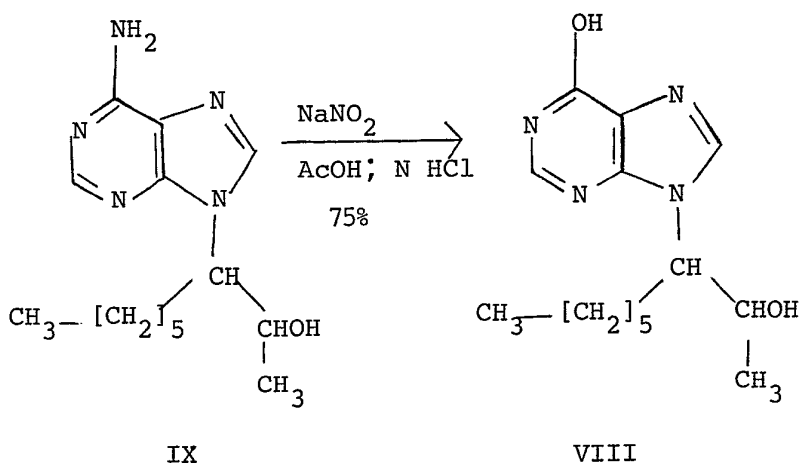


Det rå olieagtige erythro-9-(2-hydroxy-3-nonyl)-6-chlorpurin (VII) (6,15 g) fra de foregående fremgangsmåder opløses i mættet methanolisk ammoniak (300 ml) og ammoniumchlorid (1 g) ved 80-100°C i 1 time i en rustfri stålrebombe (Parr Instruments). Efter afkøling blev opløsningen inddampet til tørhed i vakuum. Methanol blev tilsat og igen inddampet (3 gange) for at fjerne ammoniakoverskuddet.

Sirupresten blev opløst i absolut methylalkohol, og tør HCl-gas blev tilbøblet, idet temperaturen blev holdt under 20°C (med et is-vand-bad). Efter tilbøbbling af HCl i 1/2 time blev blandingen afkølet til 5°C. Bundfaldet blev isoleret ved hjælp af en sintret glastragt, vasket med kold methylalkohol og tørret i luften. Udbytte 6,0 g (92%), smp. 173-175°C, dekomponering, uv λ_{max} 260 nm (i H₂O, pH 5,5).

ALTERNATIV VEJ TIL FREMSTILLINGEN AF ERYTHRO-9-(2-HYDROXY-3-NONYL)HYPOXANTHIN (VIII)

Ved deaminering af (IX)



5 Natriumnitrit (5,6 g, 71 mmol) blev langsomt sat til en opløsning af erythro-9-(2-hydroxy-3-nonyl)-adenin (IX, 4,0 g, 14 mmol) i 50% eddikesyre (20 ml) og N HCl (3,2 ml) ved 25°C under omrøring. Blandingen blev omrørt i 2 timer ved 25°C.

Efter dette tidspunkt bestemmes det ultraviolette spektrum. Når λ_{max} nåede 250 nm, blev opløsningen neutraliseret med 2 N NaOH. Det resulterende bundfald blev filtreret og vasket med H₂O. Udbytte = 3,03 g (75%), smp. = 195°C.

10 En analyseprøve blev omkrystalliseret (3 gange) fra vand, hvilket giver et produkt med smp. 202°C. Analyse beregnet for C₁₄H₂₂N₄O₂: C, 60,40; H, 7,96; N, 20,13. Fundet: C 60,40; H, 7,90; N, 20,12.

15 IN VIVO BEHANDLING AF MUS MED NPT 15392:
VIRKNING PÅ IN VITRO STIMULERINGEN AF MILTCELLE PROLIFERATION VED HJÆLP AF CONCAVALIN A

20 Formålet med denne undersøgelse var at bestemme virkningen af in vivo behandling af mus med forbindelse NPT 15392 på den efterfølgende aktivitet af miltceller isoleret fra disse dyr og undersøgt in vitro med hensyn til deres proliferative reaktion på mitogenet, Concanavalin A (Con A).

FREM GANGSMÅDE

In vivo behandling

5 9-han-Balp/c mus, 8-9 uger gamle, som vejede 18-20 g, blev delt i tre grupper. En gruppe blev behandlet to gange dagligt (i 1 dag) om morgenen og aftenen med en oral dosis af NPT 15392 i en mængde på 10 mg/kg. Den anden gruppe, der blev doseret med saltvand, tjente som en placebo kontrol.

In vitro miltcelleprøve: Cellepræparation

10 Den efterfølgende dag blev hver gruppe aflivet og miltene udtaget og samlet. Miltene blev pakket og cellerne vasket i RPMI-1640 medium (Grand Island Biologicals) suppleret med 2 mm glutamin og antibiotika. Cellekoncentrationen af hvert præparat blev bestemt ved hjælp af en Coulter tæller og indstillet til 5×10^6 celler/ml med RPMI-medium.

15 Mikrotiterpladeprøve

20 Mikrotiterprøver blev gennemført i 0,2 ml inkubationer indeholdende 5×10^5 celler og Con A eller Con A og forbindelser ved de anførte koncentrationer. Alle prøver blev gennemført med 6 replikater og sammenlignet med en blindprøve kun indeholdende celler. Prøvepladerne blev inkuberet ved 37°C i 5% CO_2 i 4 dage. I de sidste 18-20 timers inkubation blev der sat 0,5 ml $^3\text{HTdR}$ (10 $\mu\text{Ci/ml}$, 6 Ci/m mol) til hver kultur. Kulturerne blev høstet med en multi elautomatisk prøvehøster (MASH) enhed, og det inkorporerede $^3\text{HTdR}$ bestemt med en Beckman LS 8000
25 væskescintillationstæller som et mål for celleproliferation. Resultaterne er angivet som forholdet af aktiviteten i kulturer behandlet med Con A eller Con A og forbindelse over for blindkulturerne.

30 In vivo behandling med forbindelse 15392 forøger miltcellernes efterfølgende reaktion in vitro over for Con A stimulering

ved en suboptimal mitogenkoncentration (5 µg/ml). Et stimuleringsforhold på 120:1 blev observeret i miltceller isoleret fra mus behandlet med 15392 i sammenligning med et forhold på 40:1 i miltceller isoleret fra mus behandlet med placebo.

5 Der opnås ingen signifikant forskel med forbindelse 15392-behandling, når cellerne stimuleres med en mere optimal koncentration af Con A (10 µg/ml).

Virkningen af efterfølgende in vitro-behandling af Con A stimulerede celler med NPT 15392 ved 1 µg/ml blev også af-

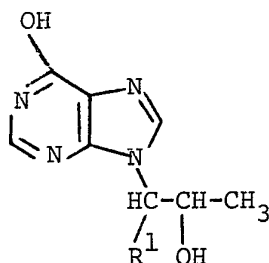
10 prøvet. Forbindelsen viste en udpræget evne til at forøge Con A stimuleringen, specielt ved den suboptimale mitogenkoncentration (5 µg/ml) og i mindre udstrækning ved 10 µg/ml. Ved 5 µg/l Con A er stimuleringen ved hjælp af NPT 15392 2,8 gange Con A's alene.

15 Disse resultater viser en immunomodulerende virkning af forbindelse 15392 på miltcelle-proliferation. Forbehandling af dyr med forbindelsen vil sensibilisere cellerne til efterfølgende mitogenisk stimulering, hvorimod cellerne, hvis de in vitro udsættes for forbindelsen efter mitogenisk

20 stimulering, vil forøge den proliferative reaktion.

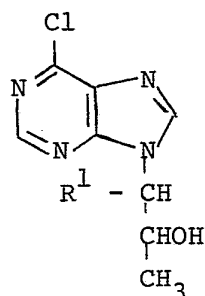
P a t e n t k r a v .

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af 9-substituerede hypoxanthinderivater med den almene formel:



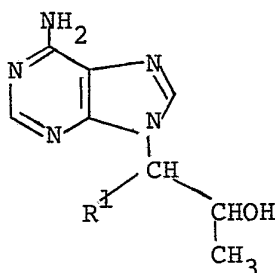
hvor R^1 er alkyl med 1-8 carbonatomer, kendet ved, at man enten

a) hydrolyserer en forbindelse med formlen



5 under alkaliske betingelser, eller

b) diazoterer en forbindelse med formlen



under sure betingelser, i hvilke forbindelser R^1 har den ovennævnte betydning.

- 10 2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, kendet ved, at R^1 er normalt alkyl.
3. Fremgangsmåde ifølge krav 2, kendet ved, at R^1 er normalt alkyl med 1-7 carbonatomer.
- 15 4. Fremgangsmåde ifølge krav 3, kendet ved, at R^1 er normalt alkyl med 1-6 carbonatomer.
5. Fremgangsmåde ifølge krav 4, kendet ved, at R^1 er n-hexyl.
6. Fremgangsmåde ifølge krav 4, kendet ved, at R^1 er methyl.

Fremdragne publikationer:

Langkjær København