

NORGE



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Utlegningskrift nr. 126323

Int. Cl. C 07 d 53/06 Kl. 12p-10/01

Patentsøknad nr. 840/70 Inngitt 10.3.1970

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 12.9.1970

Søknaden utlagt og utlegningskrift utgitt 22.1.1973

Prioritet begjært fra: 11.3.- og 25.4.1969
Sveits, nr. 3620/69 og 6317/69

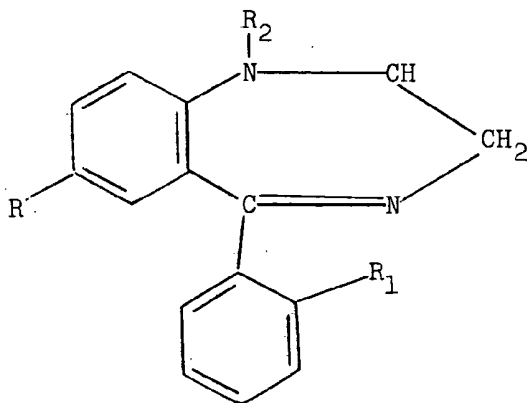
F. Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft,
Grenzacherstrasse 124 - 184, CH-4002 Basel, Sveits.

Oppfinnere: Joseph Hellerbach, 140 Gundeldingerrain,
Basel, Sveits og Armin Walser, 19 Crane Avenue,
West Caldwell, N.J., USA.

Fullmektig: A/S Oslo Patentkontor Dr. ing. K. O. Berg.

Fremgangsmåte for fremstilling av
1,4-benzodiazepinderivater.

Nærværende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for fremstilling av benzodiazepinderivater med den generelle formel



I

126323

2.

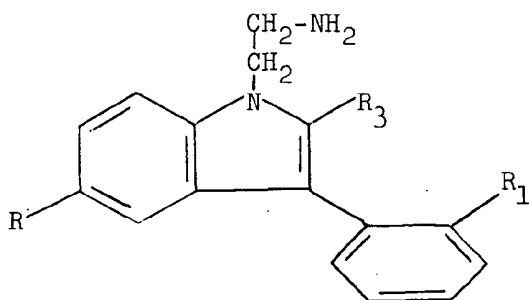
hvor R og R₁ betegner hydrogen eller halogen, og R₂ hydrogen, metyl, lavere alkanoyl, benzoyl eller lavere alkyloksy-(lavere)-alkanoyl, og syreaddisjonssalter av disse forbindelser.

Fra norsk patent nr. 122.309 er det kjent å oksydere med en aminometylgruppe i 2-stilling substituerte 3-fenylindoler til 1,3-dihydro-5-fenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on-derivater. På grunn av de vesentlige forskjeller i substitusjonen av utgangsmaterialene var omsetningen ifølge oppfinnelsen under dannelsen av et 2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin-derivat ikke å vente.

Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen egner seg særlig for fremstilling av 7-klor-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin.

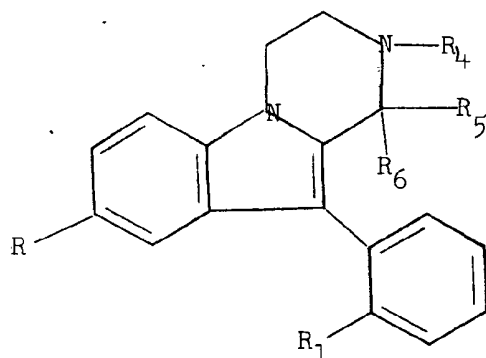
Uttrykket "lavere alkyl" betegner en rettkjedet eller forgrenet, alifatisk hydrokarbongruppe med 1 til 7, fortrinnsvis 1 til 4, karbonatomer, som f.eks. en metyl-, etyl- eller n-propylgruppe. Uttrykket "lavere alkanoyl" betegner resten av en alifatisk karboksylsyre med høyst 8, fortrinnsvis høyst 5 karbonatomer, som f.eks. acetyl, propionyl og liknende. Under betegnelsene "lavere alkoksy-(lavere)-alkyl" og "lavere alkyloksy-(lavere)-alkanoyl" er å forstå en med en lavere alkyloksygruppe substituert lavere alkyl- henh. alkanoylrest (f.eks. en metoksymetyl- henh. metoksyacetylrest), hvorved uttrykket "lavere alkyloksygruppe" betegner en over et oksygenatom bundet lavere alkylgruppe (som f.eks. metoksy). Under betegnelsen "halogen" er å forstå de 4 halogener fluor, klor, brom og jod, forsåvidt ikke annet er angitt.

Fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen er karakterisert ved at man oksyderer en forbindelse med den generelle formel



II

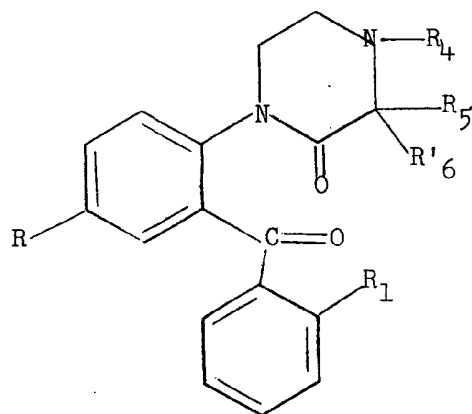
eller



III

hvor R og R_1 har foran angitte betydning, R_3 står for hydrogen, lavere alkyl, fenyl eller lavere alkyloksy-(lavere)-alkyl, og enten betegner R_4 hydrogen og R_5 og R_6 sammen en oksogruppe eller R_4 og R_5 sammen betegner en ytterligere karbon-nitrogenbinding og R_6 hydrogen, lavere alkyl eller fenyl,

eller et salt av disse, med kromsyre, hydrolysere et ved reaksjonen oppstående mellomprodukt med den generelle formel



IV

hvor R og R_1 har foran angitte betydning og enten betyr R_4 hydrogen og R_5 og R'_6 sammen en oksogruppe eller R_4 og R_5 sammen en ytterligere karbon-nitrogenbinding og R'_6 betegner lavere alkyl eller fenyl,

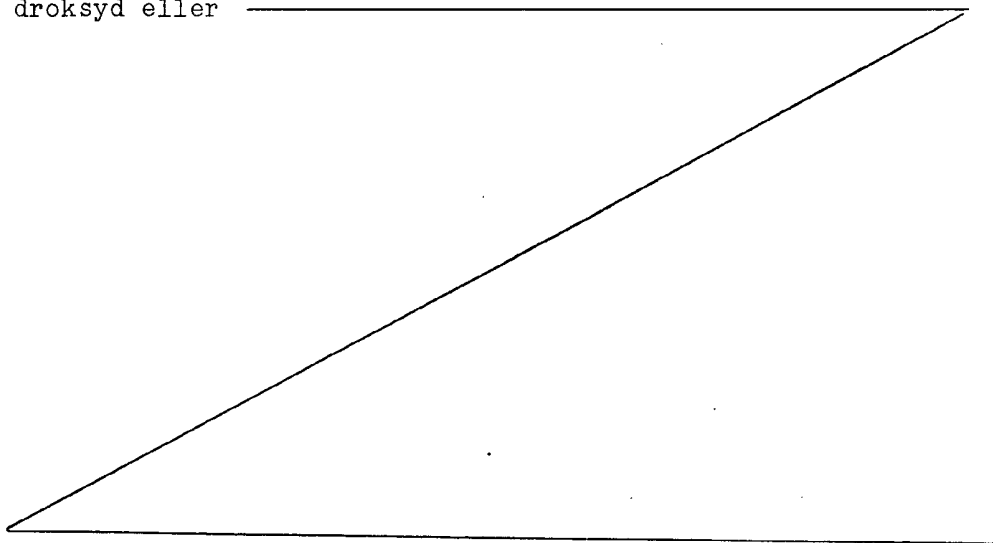
126323

4

hydrolyserer, hvis ønsket, en forbindelse med den generelle formel I, hvor R_2 betegner lavere alkanoyl, benzoyl eller lavere alkyloxy-(lavere)-alkanoyl, på i og for seg kjent måte, metylerer, hvis ønsket, en oppnådd i 1-stilling usubstituert forbindelse på i og for seg kjent måte og overfører eventuelt en oppnådd forbindelse med en syre til et salt.

Ved utførelsen av fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen under anvendelse av utgangsmaterialer med den generelle formel II vil mellomprodukter med foranstående formel IV og/eller disses salter forekomme. Disse mellomprodukter isoleres hensiktsmessig. Den enkleste mulighet for isolering av disse mellomprodukter fra en slik reaksjonssats består i å innstille reaksjonsblandingen alkalisk med en base, fortrinnsvis med konsentrert ammoniakk. Mellomproduktet med formel IV kan ekstraheres med et egnet, organisk oppløsningsmiddel, som f.eks. metylenklorid, tetraklorkarbon, kloroform o.s.v.. Ekstraktene dampes inn og resten, eventuelt efter kromatografisk rensning, krystalliseres på i og for seg kjent måte.

Mellomproduktene med den generelle formel IV kan hydrolyseres ved oppvarmning i et inert (fortrinnsvis i et med vann blandbart) oppløsningsmiddel, som f.eks. etanol, dioksan, tetrahydrofuran o.s.v., i nærvær av et basisk middel som alkalihydroksyd eller

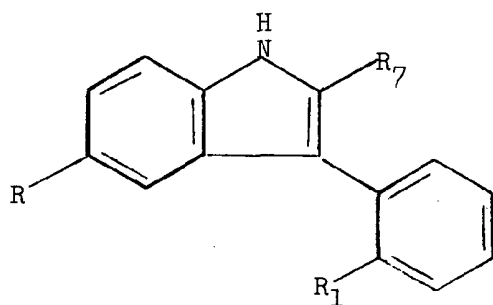


jordalkalihydroksyd o.s.v.) eller et surt middel (som vanddig eller alkoholisk saltsyre, svovelsyre o.s.v.). Under hydrolyse-betingelsene (eller alkoholyse-betingelsene) skjer også spontant sykliseringen til det tilsvarende benzodiazepin med formel I.

Forbindelser med formel I, hvor R_2 betyr lavere alkanoyl, benzoyl eller lavere alkyloksy-(lavere)-alkanoyl, lar seg på i og for seg kjent måte hydrolysere til forbindelser med formel I, hvor R_2 betyr hydrogen. Forbindelser med formel I, hvor R_2 betegner hydrogen, kan metyleres på i og for seg kjent måte i l-stilling.

Forbindelser med formel I, som har basisk karakter, lar seg overføre med uorganiske såvel som organiske syrer til salter. Eksempler på slike syrer er salpetersyre, svovelsyre, saltsyre, bromhydrogensyre, fosforsyre, eddiksyre, sitronsyre, ravsyre, benzoesyre, maursyre, p-toluolsulfonsyre og liknende.

Utgangsmaterialene med de generelle formler II og III er nye forbindelser. De fremstilles idet man går ut fra indoler med den generelle formel



V

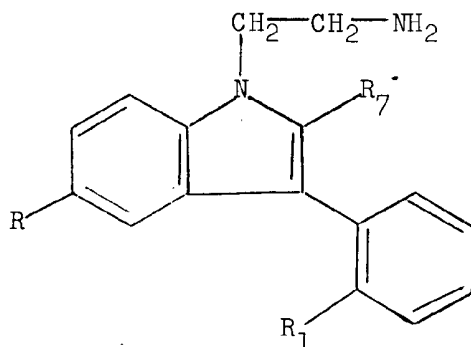
hvor R og R_1 har foranstående betydning og R_7 betegner hydrogen, lavere alkyl, lavere alkyloksy-(lavere)-alkyl, fenyl, lavere alkyloksykarbonyl, lavere alkanoyl eller benzoyl,

som på sin side kan fremstilles i analogi til forskriftene i J. Proc. Roy. Soc. N.S. Wales 71, 475-485 (1938).

Forbindelsene med formel V kan ved innføring av en 2-aminoetyl-gruppe overføres til tilsvarende forbindelser med formel VI

126323

6



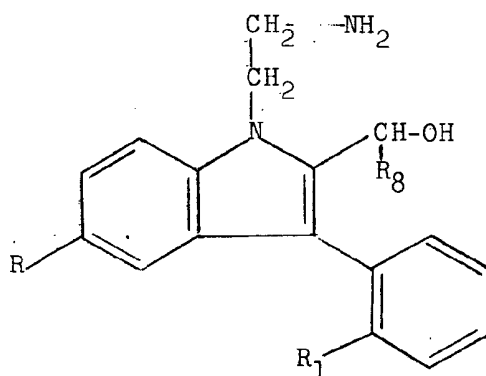
VI

hvor R, R₁ og R₇ har foranstående betydning, f.eks. ved omsetning med kloracetonitril og efterfølgende reduksjon med litiumaluminiumhydrid eller ved behandling med N-(2-brometyl)ftalimid og efterfølgende hydrazinolyse.

Forbindelser med formel VI, hvor R₇ er hydrogen, lavere alkyl, fenyl eller lavere alkyloksy-(lavere)-alkyl, tilsvarer forbindelsene med formel II og kan anvendes direkte som utgangsmateriale ved fremgangsmåten fiölge oppfinnelsen.

Forbindelser med formel III, hvor R₄ og R₅ sammen er en ytterligere karbon-nitrogenbinding, og R₆ betyr hydrogen, lavere alkyl eller fenyl, kan utvinnes fra forbindelser med formel VI, hvor R₇ er lavere alkanoyl eller benzoyl, ved syklisering under vannavspaltning.

De nettopp nevnte forbindelser med formel III, hvor R₄ og R₅ sammen betyr en ytterligere karbon-nitrogenbinding og R₆ hydrogen, lavere alkyl eller fenyl, lar seg også utvinne ved oksydasjon av en forbindelse med formel VII



VII

hvor R og R_1 har foranstående betydning og R_8 betegner hydrogen, lavere alkyl eller fenyl.

Som oksydationsmiddel egner seg for disse formål særlig mangan-dioksyd. Fra alkoholen VII får man som oksydationsprodukt den tilsvarende karbonylforbindelse, som lett sykliserer under vann-avspaltning til den ønskede forbindelse med formel III.

Forbindelser med formel III, hvor R_4 betyr hydrogen og R_5 og R_6 sammen en oksogruppe, lar seg på enkelt måte utvinne ved omsetning av forbindelser med formel V, hvor R_7 betyr alkyloksykarnonyl, med N-(2-brometyl)ftalimid, da efter hydrazinolysen av ftalimidoetylforbindelsen lett en intramolekylær reaksjon av amino-gruppen med esterfunksjonen til det tilstrekte amid inntreffer. Sykliseringen til amidet finner f.eks. sted ved oppvarming i et inert, organisk oppløsningsmiddel.

Fremgangsmåteproduktene har antikonvulsive, muskelrelakserende og beroligende egenskaper.

De efterfølgende eksempler tjener til illustrasjon av oppfinnelsen. Alle temperaturer er angitt i $^{\circ}\text{C}$.

Eksempel 1.

3 g kromsyreanhydrid oppløses i 3 ml vann. Efter fortynning med 30 ml iseddik innføres ved $20-30^{\circ}\text{C}$ 3,2 g 1-(2-aminoetyl)-5-klor-2-metyl-3-fenylindol-hydroklorid porsjonsvis. Man rører om ved romtemperatur i 7 timer, fortynner reaksjonsblandingen med isvann og innstiller alkalisk med konsentrert ammoniakk. Basene

126323

6

ekstraheres flere ganger med eter, ekstraktene tørkes og dampes inn. Etter kromatografi av resten på 60 g silikagel med eddik-ester får man etter krystallisasjon fra eter-heksan 1-acetyl-7-klor-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin med smeltepunkt 165-167°C.

En blanding av 0,5 g 1-acetyl-7-klor-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin, 20 ml etanol og 2 ml 4n natronlut kokes under tilbakeførsbehandling i 2 timer. Etter konsentrering i vakuum tilsetter man vann og suger det utfelte produkt av. Omkrystallisasjon fra eddik-ester-heksan gir 7-klor-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin med smeltepunkt 168-170°C.

Til en oppløsning av 1 g 7-klor-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin i 10 ml dimetylformamid tilsettes 0,3 g natriumhydrid-suspensjon (50 %'s i mineralolje). Reaksjonsblandingen oppvarmes til 60-70°C i løpet av 30 minutter, derefter avkjøles til romtemperatur og det tilsettes 0,4 ml metyljodid. Man rører om i 1 time ved romtemperatur, tilsetter derpå 1 ml metanol, heller reaksjonsblandingen i vann og ekstraherer tre ganger med eter. Ekstraktene tørkes og dampes inn. Kromatografi av resten på 25 g silikagel (0,05-0,2 mm) med eddik-ester gir etter krystallisasjon fra eter-heksan 7-klor-2,3-dihydro-1-metyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin med smeltepunkt 95-97°C.

Utgangsmaterialet kan fremstilles på følgende måte.

En blanding av 67,1 g fenylaceton, 99 g 4-klor-fenylhydrazinhydroklorid, 500 ml etanol og 500 ml 10%'s etanolisk saltsyre kokes under tilbakeførsbehandling i 4 timer. Den etter konsentrering i vakuum tilbakeværende rest fordeles mellom eter og vandig saltsyre. Eterfasen vaskes med fortynnet saltsyre og med vann, tørkes og dampes inn. Den erholdte rest gir etter krystallisasjon fra 70%'s metanol 5-klor-2-metyl-3-fenylindol med smeltepunkt 86-87°C.

36,3 g 5-klor-2-metyl-3-fenylindol tilsettes ved 0°C porsjonsvis til en suspensjon av 7,5 g natriumhydrid i 225 ml dimetylforma-

mid. Efter avsluttet tilsetning røres om i 40 minutter ved 0-5°C. Til den til -30°C avkjølte reaksjonsblanding tilsettes derpå dråpevis 19,5 ml kloracetonitril. Efter avsluttet tilsetning lar man temperaturen stige til 20°C i løpet av 1 time, heller blandingen i 400 ml isvann og ekstraherer flere ganger med eter. Uttrekkene vaskes med vann, tørkes over natriumsulfat og dampes inn. Den erholdte olje oppløses i metanol og krystalliseres i kulden. Man får 5-klor-2-metyl-3-fenylindol-1-acetonitril med smeltepunkt 127-129°C.

Til en suspensjon av 5 g litiumaluminiumhydrid i 200 ml eter tilsettes porsjonsvis 10 g 5-klor-2-metyl-3-fenylindol-1-acetonitril. Efter tilsetningen røres om i 2 timer ved romtemperatur og hydrolyseres med 25 ml vann. Det uorganiske materiale suges av og vaskes godt ut med benzol. Filtratet dampes inn, resten tas opp i etanol og bringes til pH 5 med etanolisk saltsyre. Det utkrystalliserte hydroklorid suges av, vaskes med eter og tørkes. Man får 1-(2-aminoetyl)-5-klor-2-metyl-3-fenylindol-hydroklorid, som smelter under spaltning ved 285-290°C.

Eksempel 2.

1,76 g 1-(2-aminoetyl)-5-klor-2-metoksymetyl-3-fenyl-indol-hydroklorid tilsettes til en omrørt blanding av 1,8 g kromsyreanhydrid, 2,5 ml vann og 20 ml iseddik. Efter å ha rørt om i 4 timer ved romtemperatur fortynnes med isvann, innstilles alkalisk med konsentrert ammoniakk og ekstraheres flere ganger med eter. De med vann vaskede og over natriumsulfat tørkede uttrekk dampes inn. Kromatografi av resten på 50 g silikagel med 10 % etanol i eddikester gir efter krystallisasjon fra eter-heksan 7-klor-2,3-dihydro-1-metoksy-acetyl-5-fenyl-1H-1,4-benzociazepin med smeltepunkt 140-141°C.

Forsåpningen av 7-klor-2,3-dihydro-1-metoksyacetyl-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin som i eksempel 1, avsnitt 2, angitte forskrift gir 7-klor-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin.

Utgangsmaterialet kan fremstilles som følger.

I en suspensjon av 20 g litiumaluminiumhydrid i 400 ml tetrahydrofuran innføres ved 10-20°C 60 g 5-klor-3-fenylindol-2-karbonsyrsylestere. Etter avsluttet tilsetning lar man røre om i 15 minutter og hydrolyserer blandingen ved 10-20°C ved forsiktig tilsetning dråpevis av 100 ml vann. Man fortynner med eter, skiller av fra uorganisk materiale og damper filtratet inn, til slutt under tilsetning av benzol. Krystallisasjon av resten fra benzol-heksan gir 5-klor-3-fenylindol-2-metanol, som omkrystalliseres fra metylenklorid-heksan og derpå smelter ved 123-125°C.

En oppløsning av 12,8 g 5-klor-3-fenylindol-2-metanol i 300 ml metanol tilsettes 10 dråper konsentrert svovelsyre og oppvarmes i 15 minutter på dampbad. Etter nøytralisasjon med trietylamin dampes inn og resten fordeles mellom eter og vann. Den med vann vaskede og over natriumsulfat tørkede eterfase dampes inn, og det erholdte råprodukt krystalliseres fra benzol-heksan. Man får 5-klor-2-metoksymetyl-3-fenylindol. En kromatografisk rensset prøve viser etter krystallisasjon fra benzol-heksan et smeltepunkt på 123-124°C.

En blanding på 13,6 g 5-klor-2-metoksymetyl-3-fenylindol, 3,75 g natriumhydrid og 100 ml dimetylformamid røres om i 30 minutter ved 0-5°C. Derpå kjøler man av til -40°C, tilsetter 7,5 ml kloracetonitril og lar temperaturen stige til romtemperatur i løpet av 1 time. Ved dråpevis tilsetning av 100 ml vann under samtidig avkjøling krystalliserer produktet fra reaksjonsblandingen. Krystallene suges fra, vaskes med vann, tørkes og omkrystalliseres fra metanol-metylenklorid. Man får 5-klor-2-metoksymetyl-3-fenylindol-1-acetonitril med smeltepunkt 126-128°C.

Til en suspensjon av 1 g litiumaluminiumhydrid i 40 ml eter tilsettes 3,1 g 5-klor-2-metoksymetyl-3-fenylindol-1-acetonitril. Etter tilsetningen røres om i 1 time ved romtemperatur. Det etter vanlig opparbeidelse utfallende råprodukt tas opp i eter og overføres ved tilsetning av metanolisk saltsyre til sitt hydroklorid. Man får 1-(2-aminoetyl)-5-klor-2-metoksymetyl-3-fenylindol-hydroklorid, som etter omkrystallisasjon fra vann-metanol smelter ved 207-212°C under spaltning.

Eksempel 3.

Til en med 20 ml iseddik fortynnet oppløsning av 2 g kromsyre i 2 ml vann innføres ved 20-30°C 1 g 8-klor-3,4-dihydro-10-fenyl-pyrazino[1,2-a]indol. Reaksjonsblandingen røres om i 24 timer ved romtemperatur, fortynnes med isvann, gjøres alkalisk med ammoniakk og ekstraheres flere ganger med metylenklorid. Ekstraktene tørkes over natriumsulfat og dampes inn. Resten gir etter krystallisasjon fra metylenklorid-eter 1-(2-benzoyl-4-klorfenyl)-piperazin-2,3-dion med smeltepunkt 198-200°C. Etter omkrystallisasjon fra eddikester stiger smeltepunktet til 199-201°C.

0,1 g av dette produkt kokes under tilbakeløpsbehandling i 24 timer i 10 ml etanol i nærvær av 1 ml 30% svovelsyre. Etter konsentrasjonen fordeles resten mellom 10% sodaoppløsning og metylenklorid. Den med vann vaskede og over natriumsulfat tørkede metylenkloridfase dampes inn, og resten renses med eddikester ved kromatografi på 5 g silikagel. Krystallisasjon fra eter-heksan gir 7-klor-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin med smeltepunkt 168-170°C.

Utgangsmaterialet kan f.eks. oppnåes som følger:

Til en suspensjon av 5 g natriumhydrid i 150 ml dimetylformamid tilsettes ved 0-5°C 30 g 5-klor-3-fenylindol-2-karboksylsyreetyler. Etter avsluttet tilsetning røres videre i 30 minutter ved denne temperatur. Derefter kjøler man til -30°C og tilsetter dråpevis 13 ml kloracetonitril. Etter tilsetningen røres ytterligere om i 30 minutter uten avkjøling. Reaksjonsblandingen helles i 700 ml isvann, hvorved krystallisasjon begynner. Krystallene suges av og omkrystalliseres fra metanol. Man får 5-klor-1-cyanometyl-3-fenylindol-2-karboksylsyreetyler med smeltepunkt 120-123°C.

6,8 g 5-klor-1-cyanometyl-3-fenylindol-2-karboksylsyreetyler innføres porsjonsvis ved 0°C i en suspensjon av 4 g litiumaluminiumhydrid i 150 ml eter. Etter tilsetningen lar man røre om ytterligere i 2 timer uten avkjøling. Ved forsiktig tilsetning dråpevis av 20 ml vann hydrolyseres. Det uorganiske materiale suges

av og vaskes godt med benzol. Den efter inndampningen av filtratet oppnådde rest av rå 1-(2-aminoetyl)-5-klor-3-fenylyndol-2-metanol oppløses i 100 ml benzol, tilsettes 25 g mangandioksyd og røres om i 8 timer ved romtemperatur. Derpå innføres ytterligere 25 g mangandioksyd. Etter 24 timer filtreres, filtratet dampes inn, og resten kromatograferes på 100 g silikagel med eddikester. Man får 8-klor-3,4-dihydro-10-fenyl-pyrazino[1,2-a]indol, som krystalliseres fra eter og smelter derpå ved 141-143°C.

Eksempel 4.

Til en suspensjon av 0,5 g 8-klor-3,4-dihydro-10-fenylpyrazino[1,2-a]indol-1(2H)-on i 20 ml iseddik tilsettes en oppløsning av 1 g kromtrioksyd i 1 ml vann. Blandingen røres om ved romtemperatur i 16 timer. Etter konsentrering i vakuum fordeles resten mellom vann og metylenklorid. Metylenkloridekstraktene vaskes med natriumbikarbonatoppløsning, tørkes over natriumsulfat og dampes inn. Kromatografi av råproduktet på 15 g silikagel med 10% etanol i eddikester gir efter krystallisasjon fra etanol-eddikester 1-(2-benzoyl-4-klor-fenyl)piperazin-2,3-dion med smeltepunkt 199-201°C.

1-(2-benzoyl-4-klorfenyl)piperazin-2,3-dionet overføres i overensstemmelse med den i eksempel 3, avsnitt 2, angitte forskrift i 7-klor-2,3-dihydro-5-fenyl-1H-1,4-benzodiazepin.

Utgangsmaterialet kan fremstilles som følger:

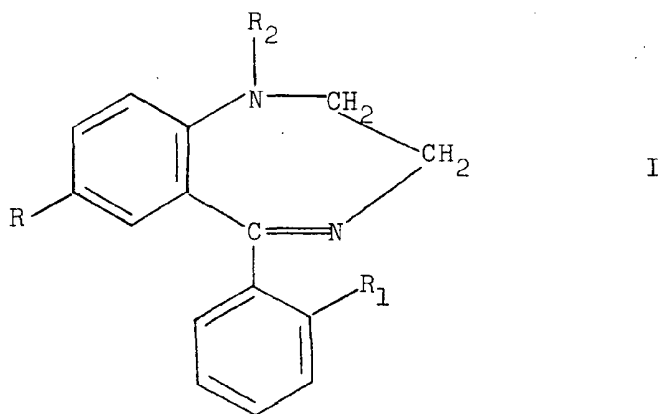
4 g natriumhydrid tilsettes til en oppløsning av 45 g 5-klor-3-fenylyndol-2-karboksylysyreetyler i 200 ml dimetylformamid. Efter omrøring i 30 minutter tilsettes 42 g N-brometylftalimid. Reaksjonsblandingen røres om i 8 timer ved romtemperatur og helles til slutt i 1 liter vann. Det utfelte produkt suges fra, vaskes med vann og oppløses i metylenklorid. Den oppnådde oppløsning vaskes med vann, tørkes over natriumsulfat og dampes inn. Krystallisasjon av resten fra eter/heksan gir utgangsmaterialet tilbake. Kromatografi av det fra moderluten erholdte materiale på silikagel med benzol gir efter krystallisasjon av de rene fraksjoner fra etanol N-[2-(2-karbetoksy-5-klor-3-fenylyndol-1-

yl)etyl7ftalimid med smeltepunkt 133-134°C.

En blanding av 4,7 g N-2-(2-karbetoksy-5-klor-3-fenylindol-1-yl)etyl7ftalimid, 1 ml hydrazinhydrat og 75 ml etanol kokes i 4 timer under tilbakelöp. Efter avkjöling suges det utkrystalliserede materiale fra og suspenderes i metylenklorid. Efter filtrering dampes metylenkloridoplösningen inn, og resten krystalliseres fra etanol. Man får 8-klor-3,4-dihydro-10-fenylpyrazino-1,2-a/indol-1(2H)-on med smeltepunkt 244-245°C.

P a t e n t k r a v

Fremgangsmåte til fremstilling av benzodiazepinderivater med den generelle formel

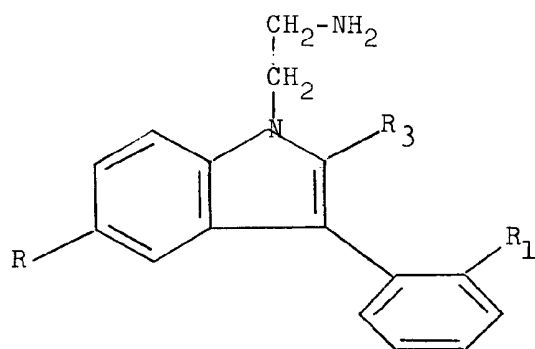


hvor R og R₁ betegner hydrogen eller halogen, og R₂ hydrogen, metyl, lavere alkanoyl, benzoyl eller lavere alkoksyl (lavere)-alkanoyl, og syreaddisjonssalter av disse forbindelser, k a r a k t e r i-

126323

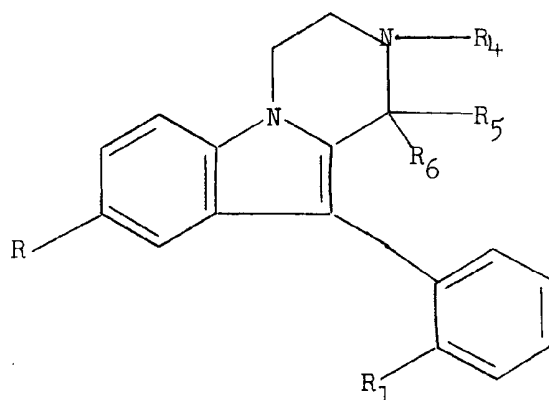
14

s e r t v e d at man oksyderer en forbindelse med den generelle formel



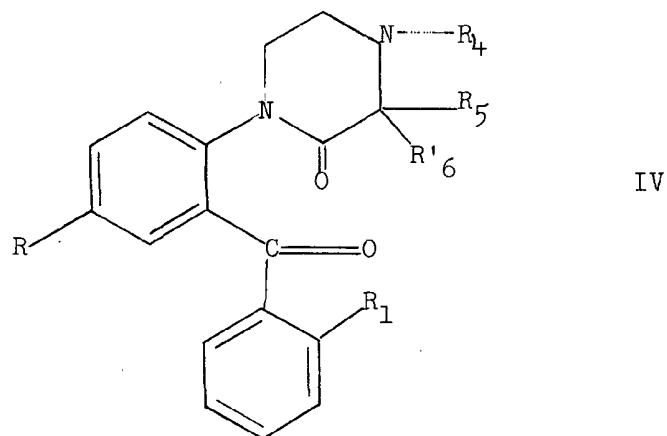
II

eller



III

hvor R og R₁ har foranstående betydning, R₃ står for hydrogen, lavere alkyl, fenyl eller lavere alkyloxy-(lavere) -alkyl, og R₄ betyr hydrogen og R₅ og R₆ sammen en okso-gruppe eller R₄ og R₅ sammen en ytterligere karbon-nitrogenbinding, og R₆ hydrogen, lavere alkyl eller fenyl, eller et salt av disse, med kromsyre, hydrolyserer et ved reaksjonen oppstående mellomprodukt med den generelle formel



hvor R og R_1 har foranstående betydning og enten betyr R_4 hydrogen og R_5 og R'_6 sammen en oksogruppe, eller R_4 og R_5 sammen et ytterligere karbon-nitrogenbinding og R'_6 lavere alkyl eller fenyl,

hydrolyserer, hvis ønsket, en forbindelse med den generelle formel I, hvor R_2 betyr lavere alkanoyl, benzoyl eller lavere alkylloxy-(lavere)-alkanoyl, på i og for seg kjent måte, metylerer, hvis ønsket, en oppnådd i 1-stilling usubstituert forbindelse på i og for seg kjent måte og overfører eventuelt en oppnådd forbindelse med en syre til et salt.

Anførte publikasjoner:

Norsk utl. skrift nr. 122309