



SUOMI-FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT

88297

C (45) Patentti myönnetty
Patent meddelat 20 01 1993

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07D 277/82

(21) Patentihakemus - Patentansökning	872719
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	18.06.87
(24) Alkuperäinen - Löpdrag	18.06.87
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	22.12.87
(44) Nähtävöksiäminen ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	15.01.93
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
21.06.86 DE 3620813 P	

(71) Hakija - Sökande

1. Boehringer Ingelheim KG, 6507 Ingelheim am Rhein, BRD, (DE)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Schneider, Claus, Albrecht-Dürer-Strasse 19, 6507 Ingelheim am Rhein, BRD, (DE)
2. Merz, Herbert, Rotweinstrasse 53, 6507 Ingelheim am Rhein, BRD, (DE)
3. Sobotta, Rainer, Ludwig Richter Strasse 6, 6507 Ingelheim am Rhein, BRD, (DE)
4. Bauer, Rudolf, Aarstrasse 4, 6200 Wiesbaden, BRD, (DE)
5. Hierau, Joachim, An den Weiden 3, 6500 Mainz 33, BRD, (DE)
6. Schingnitz, Günter, Unter den Gärten 18, 6550 Bad Kreuznach 14, BRD, (DE)

(74) Asiamies - Ombud: Leitzinger Oy

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

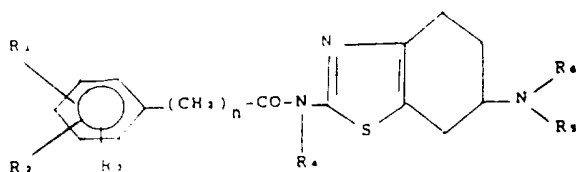
Menetelmä valmistaa farmakologisesti vaikuttavia tetrahydro-bentsotiazoleja
Förfarande för framställning av farmakologiskt verksamma tetrahydro-benzotiazoler

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

FI A 855102 (C 07D 277/82) (PL 2 § 2. mom. 3 virke), EP A 207696 (C 07D 277/82)

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

Keksinnön kohteena on menetelmä valmistaa farmakologisesti käyttökelpoisia tetrahydro-bentsotiazoleja, joiden kaava (I) on



jossa

n on 1, 2 tai 3,

R₁ on H, F, Cl, Br, CH₃, C₂H₅, OCH₃,

OC₂H₅, OH, CF₃,

R₂ on H, Cl, CH₃, OCH₃, OC₂H₅, OH,

R₃ on H, CH₃, C₂H₅,

R₅ ja R₆ ovat H, C₁-C₄-alkyyli, fenyyli-substituoitu C₁-C₃-alkyyli, allyyli, propargyyli, ja niiden happoadditiosuoloja.

Uppfinningen avser ett förfarande för framställning av farmakologiskt användbara tetrahydro-benzotiazoler med formeln (I) där

n är 1, 2 eller 3,

R₁ är H, F, Cl, Br, CH₃, C₂H₅, OCH₃, OC₂H₅, OH, CF₃,

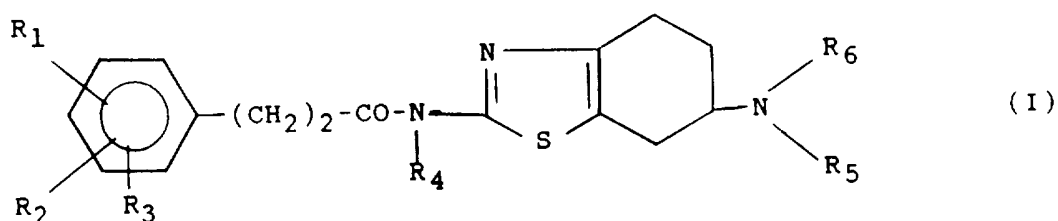
(I). R₂ är H, Cl, CH₃, OCH₃, OC₂H₅, OH,

R₃ är H, CH₃, C₂H₅,

R₅ och R₆ är H, C₁-C₄-alkyl, fenylsubstituerad C₁-C₃-alkyl, allyl, propargyl, och deras syraadditionssalter.

Menetelmä valmistaa farmakologisesti vaikuttavia tetrahydro-bentsotiatsoleja - Förfarande för framställning av farmakologiskt verksamma tetrahydro-benzotiazoler

Keksinnön kohteena on menetelmä valmistaa farmakologisesti vaikuttavia tetrahydro-bentsotiatsoleja, joiden kaava (I) on



jossa

R_1 on H, CH_3 , C_2H_5 , OCH_3 , OC_2H_5 , OH, CF_3 ,

R_2 on H, OCH_3 , OC_2H_5 , OH,

R_3 on H, CH_3 , C_2H_5 ,

R_5 ja R_6 ovat H, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyyli, allyyli,

jolloin ainakin yksi ryhmistä R_1 , R_2 ja R_3 ei ole vety, ja niiden happoadditiosuolat.

Mikäli ainakin yksi ryhmistä R_1 - R_3 on jokin muu kuin vety, niin 4-asema on substituoitu, kun taas mahdollisesti mukana oleva toinen substituentti on parhaiten 3-asemassa.

Tyypillisiä kaavan II mukaisia ryhmiä

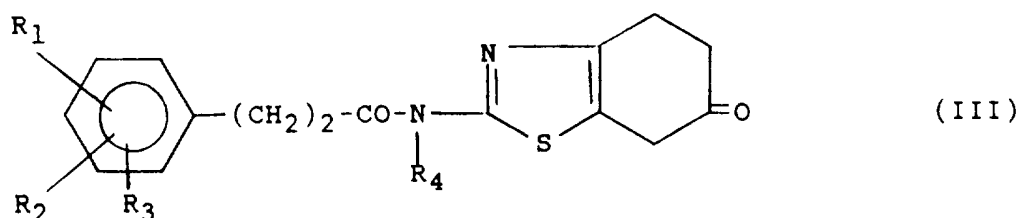


ovat esimerkiksi 4-metoksifenyyli, 4-kloorifenyyli, 4-hydroksifenyyli, 3,4-dimetoksifenyyli, 4-hydroksi-3-metoksifenyyli, 4-metyylifenyyli, 3,5-dikloori-4-aminofenyyli.

Uudet yhdisteet voivat esiintyä rasemaatteina tai puhtaina enantiomeereinä ja myös enantiomeerien seoksina mielivaltaisissa suhteissa. Yleensä rasemaatin toinen enantiomeeri on vaikutukseltaan voimakkaampi kuin toinen.

Uusien yhdisteiden valmistaminen voi tapahtua sinänsä tunnetuilla menetelmillä siten, että

a) kaavan (III) mukainen yhdiste



saatetaan reagoimaan kaavan (IV)



mukaisen yhdisteen kanssa pelkistävän aminoinnin olosuhteissa.

Pelkistimenä voidaan käyttää vetyä ja hydrauskatalyyttejä, esimerkiksi Raney-nikkeliä, platinaa, palladiumia tai kompleksisia hydridejä, esimerkiksi natriumboorihydridiä. Reaktio-mediumiksi sopivat reaktio-olosuhteissa inertit polaariset orgaaniset liuottimet, esimerkiksi alemmat alifaattiset alkoholit, kuten metanoli, etanoli. Reaktio tapahtuu parhaiten lievästi jäähdyttäen (esimerkiksi, kun käytetään pelkistimenä natriumboorihydridiä), vety/katalyyttiä käytettäessä mahdollisesti lämmittäen ja paineessa.

b) Kaavan I mukaisten yhdisteiden, joissa on fenolinen OH-ryhmä, valmistamiseksi voidaan myös vastaavalle eetterille, esimerkiksi metyylietteri, suorittaa tavanomainen eetterilohkaisu, esimerkiksi käyttämällä booribromidia. Liuottimiksi

sopivat esimerkiksi halogenoidut hiilivedyt, kuten metyleenikloridi tai etyleenikloridi. Reaktio suoritetaan tarkoituksenmukaisesti huoneen lämpötilassa.

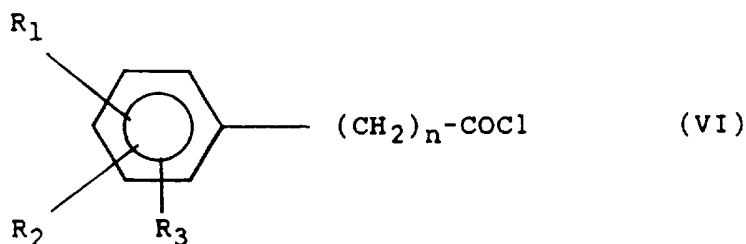
c. Kaavan I mukaisten yhdisteiden, joissa molemmat ryhmät R_5 ja R_6 eivät tarkoita vetyä, valmistamiseksi voidaan vastaava yhdiste, jossa R_6 on vety, saattaa reagoimaan kaavan V mukaisen yhdisteen kanssa



jossa R'_6 tarkoittaa samaa kuin R_6 lukuunottamatta vetyä, ja x on liittämällä R'_6 aminoryhmään lohkaistavissa oleva ryhmä, esimerkiksi halogeeniatomi.

Mikäli lähtöaineet eivät ole tunnettuja, ne voidaan valmistaa sinänsä tavanomaisilla menetelmillä.

Kaavan III mukaiset yhdisteet voidaan esimerkiksi valmistaa saattamalla kaavan VI mukaiset happokloridit



jossa n , R_1 , R_2 ja R_3 tarkoittavat samaa kuin edellä, reagoimaan 6-okso-2-aminotetrahydrobentsotriatsolin kanssa lämmönssä, parhaiten tertiäärisen alifaattisen amiinin, kuten trietyyliamiinin läsnäollessa, inertissä orgaanisessa liuottimessa.

Kaavan I mukaiset lopputuotteet, jotka ensin saadaan emäksinä, voidaan muuntaa tavalliseen tapaan happoadditiosuoloiksi, ensiksi saadut happoadditiosuolat voidaan muuntaa emäksiksi tai muiden happojen suoloiksi.

Hapoiksi sopivat kaikki epäorgaaniset tai orgaaniset hapot, joista keksinnön mukaisten emästen kanssa saadaan riittävän pysyviä suoloja.

Suoraan lääkeainekäyttöön käyvät fysiologisesti hyvin siedettävien happojen suolat, esimerkiksi hyrokloridi, hydrobromidi, sulfaatti, metaanisulfonaatti, sukkinaatti, fumaraatti, maleinaatti, sitraatti, formiaatti.

Keksinnön mukaiset yhdisteet sisältävät kiraalisuuskeskuksen, ja ne esiintyvät siten yleensä rasemaatteina, jotka tämän jälkeen haluttaessa voidaan erottaa enantiomeereiksi tavanomaisilla optisesti aktiivisilla hapoilla, esimerkiksi viinihapolla, O,O-dibentsoyyliviinihapolla, kamferisulfonihapolla, α -metoksifenyylietikkahapolla.

Jos esimerkiksi menetelmissä 2 tai 3 käytetään optisesti aktiivista lähtötuotetta, voidaan enantiomeerit saada myös suoraan.

Uudet yhdisteet sopivat lääkeaineiksi, erityisesti Parkinsonin taudin tai täristyshalvauksen hoitoon. Niitä voidaan lisäksi käyttää prolaktiinin estämiseen ja skitsofrenian hoitoon.

Keksinnön mukaisilla yhdisteillä on erityisen suotuisa vaikutusprofiili. Huomattavaa on, että

- vaikutus kestää pitkään (noin 20 tuntiin asti),
- terapeuttisella annostusalueella ei esiinny lainkaan oksentamista ja
- mitään adrenergiinistä vaikutusta ei ole havaittavissa.

Vaikutusprofiililtaan tällaisia yhdisteitä ei ole tähän

mennessä kuvattu.

Vaikutus voidaan osoittaa apinoilla (MPTP-malli).

Täristyshalvauksen vastaisen vaikutuksen tai Parkinsonin taudin vastaisen vaikutuksen määrittäminen

MPTP-neurotoksiinin (1-metyyli-4-fenyyli-1,2,3,6-tetrahydro-pyridiini)= löytäminen Langston et al., Science 219, 979 (1983)) on asettanut Parkinsonin taudin tutkimuksen käyttöön eläinmallin.

MPTP:llä ihmisissä ja apinoissa laukaistu, irreversiibeli, neurologinen sairauskuva muistuttaa kliiniseltä, patologiselta, biokemialliselta ja farmakologiselta ilmenemismuodoltaan suuresti idiopaattista Parkinsonin tautia (Markey et al., nature 311, 464 (1984)). tämän yhtäläisyyden syynä on, että MPTP tuhoaa selektiivisesti aivojen mustatumakkeessa samoja dopamiiniergisten hermosolujen pieniä ryhmiä, jotka myös luonnollisesti esiintyvässä Parkinsonin taudissa tuhoutuvat rappeutumisprosessien kautta. Keskustelun kohteena on myös, onko idiopaattisen Parkinsonin taudin syynä organismissa muodostuva MPTP tai samantapainen kemiallinen yhdiste Snyder, S.H. Nature 311, 514 (1984)). Ihmisten lisäksi on tähän mennessä vain apinoilla voitu osoittaa MPTP-Parkinson taudin kliininen ilmenemismuoto, mahdollisesti MPTP:n spesifisen metabolian asettamasta edellytyksestä johtuen.

Rhesusapinoilla toteutettava MPTP-malli sopii sen vuoksi erinomaisesti Parkinsonin taudin vastaisten lääkkeiden vaikutuksen tutkimiseen. Rhesusapinoille annettiin MPTP:tä (3 päivää 1 x 0,15 mg/kg i.m. päivässä 3 päivän tauko, 3 päivää 1 x 0,30-0,40 mg/kg päivässä); apinoilla esiintyi seuraavia oireita: Eläimet olivat liikuntakyvyttömiä eivätkä kyenneet ottamaan vettä ja ravintoa.

Niillä oli tyypillinen kumara asento; aika ajoin esiintyi kataleptisia tiloja. Raajoissa oli jäykkyyttä, jonka passiivisessa liikkeessä katkaisivat nykivät kouristukset. Voimakkaimmillakaan, kivuliailla ärsytyksillä ei yleensä voitu laukaista vartalon ja raajojen tahdonalaisia liikkeitä.

Keksinnön mukaisen yhdisteen lihaksensisäisen antamisen jälkeen tapahtuvat ensimmäiset tahdonalaiset liikkeet muutaman minuutin kuluessa ja tätä seuraa motoriikan vähitellen tapahtuva lähes täydellinen normalisoituminen. Eläimet kykenevät tällöin ottamaan ravintoa. Ne käyttäytyvät häkeissään normaalisti. Tämä koskee myös valppautta ja lajispesifistä käyttäytymistä. Jäännösoireina havaitaan ajoittaista ohimenevää lievää lepovapinaa ja lihasvoiman heikkenemistä.

Yhdisteiden vaikutus lakkaa osittain vasta noin 20 tunnin kuluttua, ja eläimillä alkaa jälleen esiintyä edellä kuvattuja Parkinsonin taudin oireita. Kliiniset patologiset ilmenemismuodot voidaan jälleen parantaa tai suurelta osalta estää antamalla yhdistettä uudelleen. Yhdisteiden edullinen vaikutus on siten toistettavissa.

Uusien yhdisteiden terapeuttista käyttöä varten valmistetaan tavanomaisia galeenisia valmisteita, esimerkiksi tabletteja, lääkerakeita, lääkepuikkoja, jauheita, suspensioita, liuoksia.

Annos päivää kohti on 0,1 - 10 mg/kg, parhaiten 0,5 - 5 mg/painokiloa kohti; tämä annetaan yhdessä tai useammassa yksittäisannoksessa.

Esimerkkejä keksinnön mukaisista lääkeaineivalmisteista (luvut paino-osina):

Lääkerakeet

5,0 osaa keksinnön mukainen tehoaine
33,5 osaa maitosokeri
10,0 osaa maissitärkkelys
1,0 osaa gelatiini
0,5 osaa magnesiumstearaatti

Jauhetut tehoaineet, maitosokeri ja maissitärkkelys rakeistetaan vesipitoisen gelatiiniliuoksen kanssa ja kuivataan. Rakeet sekoitetaan magnesiumstearaatin kanssa ja puristetaan 50 mg painaviksi lääkerakeen ytimiksi ja päällystetään tunnetuilla menetelmillä.

Lääkepuikot

10 osaa keksinnön mukainen tehoaine
1690 osaa puikkomassa (esim. Witepsol W 45)

Hienoksi jauhettu aine jaetaan tasaisesti homogenisaattorin avulla sulatettuun, 40°C jäädytettyyn puikkomassaan. Seoksesta muovataan puikkoja, joiden paino on 1,7 g.

Seuraavat esimerkit selventävät keksintöä lähemmin:

Esimerkki 1

2-(4-metoksifenyyli)propionyyli)amino-6-n-propyyliamino-4,5,6,7-tetrahydrobentsotiatsoli

a) Rasemaatin valmistaminen

15,1 g (0,09 moolia) 6-okso-2-amino-tetrahydrobentsotiatsolia ja 20,5 g (0,1 moolia) 4-metoksifenyylipropionihappokloridia kuumennetaan 2 tuntia refluksoiden seoksessa,

jossa on 450 ml tetrahydrofuraania ja 0,1 moolia trietyyliamiinia. Tämän jälkeen kaadetaan jäiden päälle ja uutetaan etikkahappoesterillä. Kuivaamisen jälkeen kiteytyy haihdutettaessa 2-(4-metoksifenyyli)propionyyli)amino-6-okso-tetrahydrobentsotiatsolia (17,5 g), joka enempää puhdistamatta liuotetaan metanoliin, aminoidaan pelkistävästi propyyliamiinilla autoklaavissa (Raney-nikkeli, 5 bar, 60°C). katalyytti erotetaan imulla, minkä jälkeen liuotin tislataan pois. Jäännös kiteytyy i-propyylietteristä.

Saanto: 12,5 g (63 % teoreettisesat)

Emäs: Sp. 105-106°C (kiteytetty uudelleen etikkahappoesteristä)

dihydrokloridi: Sp. 259-261°C.

b) Rasemaatin erottaminen

Suspensioon, jossa on kohdan a) saatu tuote (0,3 g, 0,025 moolia) 200 ml:ssa vettä, lisätään 3,75 g (0,025 moolia) L-(+)-viinihappoa (Aldrich: $[\alpha]_D^{20}/+ 12^\circ$ (c = 20 H₂O)). Seosta kuumennetaan 15 minuuttia refluksoiden ja suodatetaan. Päivän kuluttua saostuneet värittömät kiteet erotetaan imulla. Tämä L-(+)-viinihapposuola kiteytetään viisi kertaa uudelleen 75 ml:sta vettä. Vapautetun emäksen kääntökyky $[\alpha]_D^{20} - 45,5^\circ$ (c = 1, CH₃OH) ei enää muutu edelleen kiteytettäessä. Puhtaasta L-(+)-viinihapposuolasta vapautetaan emäs väkellä ammoniakilla ja uutetaan etikkahappoesterillä. Pesun ja kuivaamisen (magnesiumsulfaatti) jälkeen liuotin poistetaan tyhjössä. (-)-enantiomeerin dihydrokloridi kiteytyy käsittelemällä eetteripitoisella suolahapolla.

Saanto: 0,9 g, sp. 261 - 262°C

$[\alpha]_D^{20} - 41,1^\circ$ (c = 1, CH₃OH)

Esimerkki 22-(4-hydroksifenyyli)propyyli)amino-6-n-propyyliamino-
4,5,6,7-tetrahydrobentsotiatsoli

9,6 g (0,026 moolia) esimerkin 1 mukaisesti saatua yhdistettä liuotetaan 300 ml:aan metyleenikloridia ja sekoitetaan 3 tuntia 15°C:ssa yhdessä 90 ml kanssa booritribromidia. Reaktioseokseen lisätään vettä ja tehdään alkaliseksi väkevällä ammoniakilla. Orgaaninen faasi uutetaan metyleenikloridilla, kuivataan ja haihdutetaan. Otsikkoyhdisteen dihydrobromidi saadaan jäännöksestä käyttämällä etanolipitoista bromivetyä.

Saanto: 4,95 g (49 % teoreettisesta)

Sp. 228-229°C.

Lisäesimerkkejä

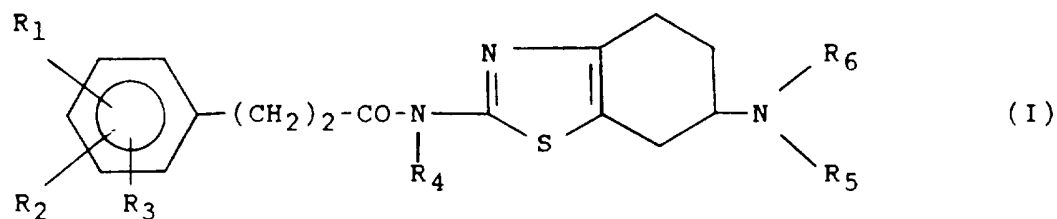
N:o	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	n	Sp./°C/
3	4-OCH ₃	H	H	H	C ₂ H ₅	H	2	224-225 (fumaraatti)
4	4-OCH ₃	H	H	H	CH ₃	H	2	202-204 (fumaraatti)
5	4-OH	H	H	H	C ₂ H ₅	H	2	164-165 (dihydrobromidi)
6	4-OH	H	H	H	CH ₃	H	2	239-240 (enäs)
7	4-CH ₃	H	H	H	n-C ₃ H ₇	H	2	>260 (fumaraatti)
8	2-OCH ₃	H	H	H	n-C ₃ H ₇	H	2	215-217 (oksalaatti)
9	3-OCH ₃	H	H	H	n-C ₃ H ₇	H	2	
10	4-OCH ₃	H	H	CH ₃	n-C ₃ H ₇	H	2	

N:o	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	n	Sp./°C/
11	4-OCH ₃	H	H	H	n-C ₃ H ₇	C ₆ H ₅ C ₂ H ₅	2	
12	4-OCH ₃	H	H	H	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	2	
13	4-Cl	H	H	H	n-C ₃ H ₇	H	2	
14	3-Cl	4-Cl	H	H	n-C ₃ H ₇	H	2	
15	H	H	H	H	n-C ₃ H ₇	H	2	>260 (fumaraatti)
16	4-OH	H	H	H	CH ₃	CH ₃	2	259-260 (dihydro- bromidi)
17	4-CF ₃	H	H	H	n-C ₃ H ₇	H	2	
18	4-OCH ₃	H	H	H	CH ₃	CH ₃	2	>260 (monohydro- kloridi)
19	4-OCH ₃	H	H	H	H	H	2	115-117 (emäs)
20	4-OCH ₃	3-OCH ₃	H	H	n-C ₃ H ₇	H	2	
21	4-C ₂ H ₅	H	H	C ₂ H ₅	CH ₂ =CH CH ₃	CH ₂ =CH CH ₃	2	
22	3-Cl	5-Cl	4-NH ₂	H	n-C ₃ H ₇	H	2	
23	4-CF ₃	H	H	H	CH ₃	C ₂ H ₅	2	
24	2-F	4-OCH ₃	H	H	1-C ₃ H ₇	H	2	
25	4-OH	2-CH ₃	H	H	n-C ₄ H ₉	H	1	
26	4-OCH ₃	H	H	H	n-C ₃ H ₇	H	3	93-94 (dihydro- kloridi)

N:o	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	n	Sp./°C/
27	4-Br	H	H	CH ₃	t-C ₄ H ₉	H	2	
28	3-OH	H	H	H	1-C ₃ H ₇	H	3	
29	4-OCH ₃	H	H	H	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	3	
30	4-OC ₂ H ₅	H	H	H	n-C ₄ H ₉	H	2	
31	4-C ₂ H ₅	H	H	H	n-C ₄ H ₉	H	2	
32	4-C ₂ H ₅	H	H	H	<u>1-C₄H₉</u>	H	3	
33	3-OC ₂ H ₅	4-OC ₂ H ₅	H	H	n-C ₄ H ₉	H	3	
34	3-OH	5-OH	H	H	C ₂ H ₅	CH ₃	2	
35	4-OCH ₃	H	H	H	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	2	
36	n-OCH ₃	H	H	H	n-C ₃ H ₇	H	1	167-168 (difuma- raatti)
37	3-OCH ₃	4-OCH ₃	H	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	3	

Patenttivaatimus

Menetelmä valmistaa farmakologisesti vaikuttavia tetrahydrobentsotiatsoleja, joiden kaava (I) on



jossa

R_1 on H, CH_3 , C_2H_5 , OCH_3 , OC_2H_5 , OH, CF_3 ,

R_2 on H, OCH_3 , OC_2H_5 , OH,

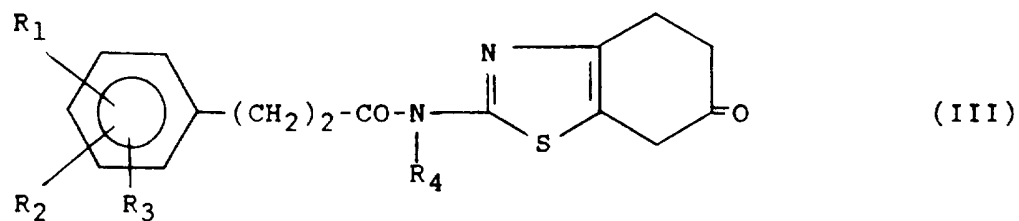
R_3 on H, CH_3 , C_2H_5 ,

R_5 ja R_6 ovat H, C_1 - C_4 -alkyyli, allyyli,

jolloin ainakin yksi ryhmistä R_1 , R_2 ja R_3 ei ole vety,

ja niiden happoadditiosuolat, t u n n e t t u siitä, että

a) kaavan (III) mukainen yhdiste



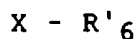
saatetaan reagoimaan kaavan (IV)



mukaisen yhdisteen kanssa pelkistävän aminoinnin olosuhteissa tai että

b) kaavan (I) mukaisen yhdisteen, jossa on fenolinen OH-ryhmä, valmistamiseksi vastaavalle yhdisteelle, jossa on eetteriryhmä, suoritetaan eetterilohkaisu tai että

c) kaavan (I) mukaisten yhdisteiden, joissa molemmat ryhmät R_5 ja R_6 eivät tarkoita vetyä, valmistamiseksi kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa R_6 on vety, saatetaan reagoimaan ryhmän R'_6 (R'_6 on sama kuin R_6 vetyä lukuunottamatta) liittämiseen sopivan kaavan (V) mukaisen yhdisteen kanssa

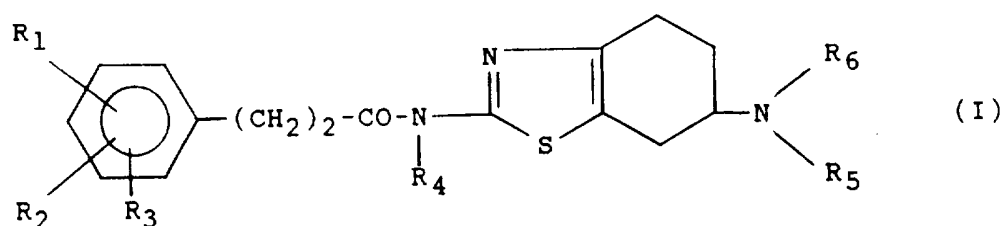


(V)

jossa R'_6 tarkoittaa samaa kuin edellä ja X on ryhmä, joka voidaan lohkaista pois liittämällä ryhmä R'_6 aminoryhmään, ja että haluttaessa saadut rasemaatit erotetaan enantiomeeriksi ja/tai saadut emäkset muunnetaan happoadditiosuoloiksi, saadut happoadditiosuolat muunnetaan vapaiksi emäksiksi tai muiden happojen suoloiksi.

Patentkrav

Förfarande för framställning av farmakologiskt verksamma tetrahydro-bensotiazoler med formeln (I)



där

R_1 är H, CH_3 , C_2H_5 , OCH_3 , OC_2H_5 , OH, CF_3 ,

R_2 är H, OCH_3 , OC_2H_5 , OH,

R_3 är H, CH_3 , C_2H_5 ,

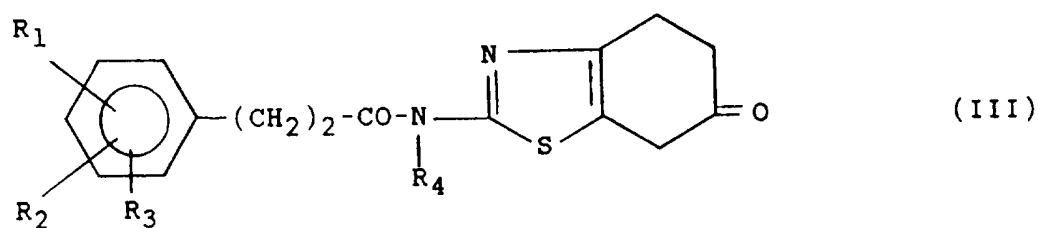
R_5 och R_6 är H, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alkyl, allyl,

varvid åtminstone en av grupperna R_1 , R_2 och R_3 inte är väte,

och deras syraadditionssalter, k ä n n e t e c k n a t

därav, att

a) en förening med formeln (III)



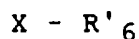
omsätts med en förening med formeln (IV)



i förhållanden för reducerande aminering eller att

b) för framställning av en förening med formeln (I) uppvisande en fenolisk OH-grupp, motsvarande förening med en etergrupp, utsätts för eteravspjälkning eller att

c) för framställning av en förening med formeln (I), där båda grupperna R_5 och R_6 inte avser väte, en förening med formeln (I), där R_6 är väte, omsätts med en för införning av gruppen R'_6 (R'_6 är samma som R_6 förutom väte) lämplig förening med formeln (V)



(V)

där R'_6 avser det samma som ovan och X är en grupp, som kan avspjälkas genom att ansluta gruppen R'_6 till aminogruppen, och att vid behov de erhållna racematerna separeras till enantiomerer och/eller de erhållna baserna omvandlas till syraadditionssalter, de erhållna syraadditionssalterna omvandlas till fria baser eller andra syrors salter.