



(11) FREMLÆGGELSESSKRIFT 141699

DANMARK

(51) Int. Cl.³ C 07 C 103/50



(21) Ansøgning nr. 5732/72 (22) Indleveret den 17. nov. 1972

(23) Løbedag 26. nov. 1968

(44) Ansøgningen fremlagt og
fremlæggelsesskriftet offentliggjort den 27. maj 1980

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENEN

(30) Prioritet begæret fra den

27. nov. 1967, 42/76005, JP
27. nov. 1967, 42/76007, JP
27. nov. 1967, 42/76008, JP
1. jul. 1968, 43/45722, JP
31. aug. 1968, 43/62699, JP
31. aug. 1968, 43/62700, JP
18. okt. 1968, 43/76012, JP
18. okt. 1968, 43/76013, JP
24. okt. 1968, 43/77498, JP
24. okt. 1968, 43/77499, JP
29. okt. 1968, 43/78768, JP

(71) SANKYO COMPANY LIMITED, 1-6, 3-chome, Nihonbashi Hon-cho, Chyou-ku, Tokyo, JP.

(72) Opfinder: Ryuji Tachikawa, c/o Shinagawa Factory, Sankyo Company Limited, 58-2, 1-chome, Hiro-machi, Shinagawa-ku, Tokyo, JP: Hiromu Takagi, c/o Shinagawa Factory, Sankyo Company Limited, 58-2, 1-chome, Hiro-machi, Shinagawa-ku, Tokyo, JP: Tetsuo Miyadera, c/o Shinagawa Factory, Sankyo Company Limited, 58-2, 1-chome, Hiro-machi, Shinagawa-ku, Tokyo, JP: Toshiharu Kamioka, c/o Shinagawa Factory, Sankyo Company Limited, 58-2, 1-chome, Hiro-machi, Shinagawa-ku, Tokyo, JP: Mitsunobu Fukanaga, c/o Shinagawa Factory, Sankyo Company Limited, 58-2, 1-chome, Hiro-machi, Shinagawa-ku, Tokyo, JP: Yoichi Kawano, c/o Shinagawa Factory, Sankyo Company Limited, 58-2, 1-chome, Hiro-machi, Shinagawa-ku, Tokyo, JP.

(74) Fuldmægtig under sagens behandling:
Ingeniørfirmaet Hofman-Bang & Boutard.

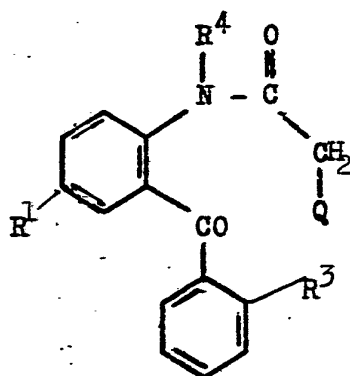
(54) Aminoacetylaminobenzophenon-forbindelser til anvendelse som mellemprodukt ved fremstilling af terapeutisk aktive 5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on-forbindelser.

Opfindelsen angår hidtil ukendte aminoacetylaminobenzophenon-forbindelser til anvendelse som mellemprodukt ved fremstilling af terapeutisk aktive 5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on-forbindelser med den i kravets indledning angivne formel (I), hvilke aminoacetylaminobenzophenon-forbindelser er ejendommelige ved, at de har den i kravets kendetegnende del angivne formel (II).

Forbindelserne med den almene formel I er alle hidtil ukendte forbindelser, som har overraskende høj psychosedativ aktivitet.

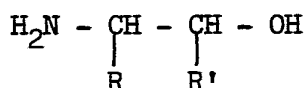
Nærmere bestemt udøver de en både beroligende og antidepressiv virkning på centralnervesystemet og frembringer rolighed og afslappelse. Foruden at have sådanne fordelagtige psycholeptiske egenskaber har disse benzodiazepin-forbindelser en yderst lav toxicitet for mennesker og ringe tendens til at frembringe bivirkninger. Således er de nyttige som underordnede beroligelsesmidler til lettelse af forskellige former for psycho-neurotisk depression.

Mellemproduktet ifølge opfindelsen med formelen (II) kan fremstilles ved, at en forbindelse med den almene formel



III

hvor R^1 , R^3 og R^4 har den i kravet angivne betydning, og Q er syreresten af en reaktiv ester, omsættes med en forbindelse med formelen:



IV

hvor R og R' har den i kravet angivne betydning, ved en temperatur under ca. 50°C til dannelsen af forbindelsen med formelen (II), eventuelt sammen med en forbindelse med den tidligere angivne formel (I), hvorefter forbindelsen (II) isoleres fra reaktionsblandingen på konventionel måde, f.eks. ved fraktioneret krystallisation eller chromatografi.

I den angivne formel (III) skal gruppen Q, dvs. "syreresten af en reaktiv ester", omfatte syreresten af sådanne estere som hydrogengalogenidsyreestere, sulfonsyreestere og phosphorsyreestere. Repræsentative for sådanne syrerester er chlor, brom, iod, en p-toluensulfonyloxygruppe, en methansulfonyloxygruppe og en diphenylphosphorylgruppe.

Reaktionen kan fortrinsvis udføres i nærvær af et syrebindende middel under anvendelse af et inert organisk opløsningsmiddel som reaktionsopløsningsmiddel.

Som reaktionsopløsningsmiddel kan tilfredsstillende anvendes ethvert organisk opløsningsmiddel, som ikke vil have en skadelig virkning på reactionen. Som repræsentative eksempler på disse inerte organiske opløsningsmidler kan nævnes lavere alkanoler, såsom methanol, ethanol, propanol, isopropanol eller butanol, dialkylketoner, såsom acetone, methylethylketon eller diethylketon, cycliske ethere, såsom tetrahydrofuran eller dioxan, halogenerede carbonhydrider, såsom chloroform eller dichlorethan, alifatiske carboxylsyreestere, såsom ethylacetat, acetonitril, dialkylformamider, såsom dimethylformamid eller diethylformamid. Af disse foretrækkes lavere alkanoler og cycliske ethere.

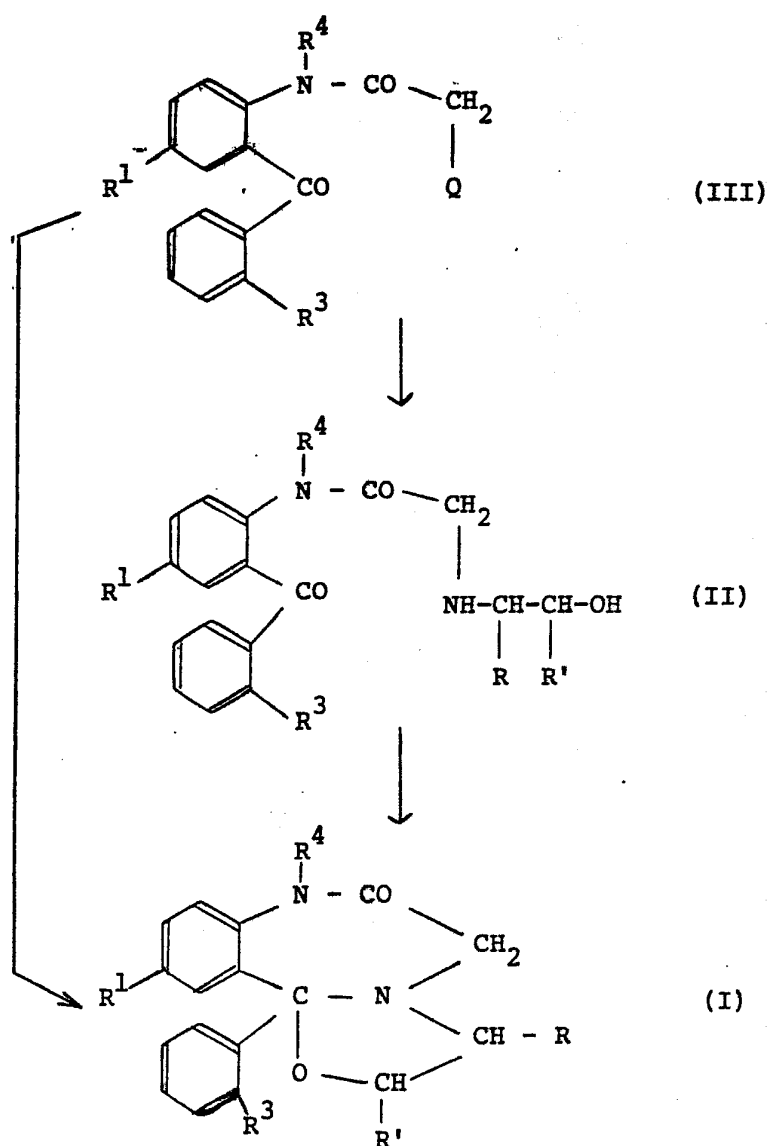
Reaktionen kan som nævnt ovenfor fortrinsvis udføres i nærvær af et syrebindende middel. Da aminderivatet med den angivne formel (IV) også kan virke som et syrebindende middel, er det ikke absolut nødvendigt yderligere at indføre et andet syrebindende middel i reaktionssystemet. Når aminderivatet anvendes med det formål både at virke som reagens og som syrebindende middel, er det ikke kritisk, men praktisk ønskeligt at anvende aminderivatet i et overskud på et ækvivalent eller mere. Når der anvendes et andet syrebindende middel i reactionen, kan som repræsentative eksempler på sådanne syrebindende midler nævnes organiske og uorganiske baser, hvor den organiske base f.eks. kan være en tertiær amin, såsom trimethylamin, triethylamin, tributylamin, N-methylmorpholin, N-methylpiperidin, N,N'-dimethylpiperazin eller dimethylanilin, eller en umættet heterocyclisk base, såsom pyridin, picolin eller quinolin, og den uorganiske base f.eks. kan være en basisk alkalimetallforbindelse, såsom et alkalimetallhydroxid, f.eks. natriumhydroxid, lithiumhydroxid eller kaliumhydroxid, et alkalimetallcarbonat eller -hydrogencarbonat, f.eks. natriumcarbonat, kaliumcarbonat, natriumhydrogencarbonat eller kaliumhydrogencarbonat eller et alkalimetalsalt af en svag carboxylsyre, f.eks. natriumacetat eller kaliumacetat. Alkalimetalsaltene af svage carboxylsyrer foretrækkes ved fremgangsmåden.

Reaktionen skal udføres ved en relativt lav temperatur, f.eks. under ca. 50°C, og fortrinsvis i en kort reaktionstid for at op-

nå et bedre udbytte af benzophenon-mellemproduktet (II). Reaktions tiden er ikke kritisk og kan varieres afhængigt af arten og typen af udgangsmaterialet og det anvendte reaktionsopløsningsmiddel og af den anvendte reaktionstemperatur, men det foretrækkes at gennemføre reaktionen i et tidsrum fra ca. 10 minutter til ca. 20 timer. Efter fuldførelse af reaktionen kan reaktionsproduktet udvindes fra reaktionsblandingen på konventionel måde. F.eks. kan reaktionsproduktet let udvindes og renses ved fjernelse af opløsningsmidlet ved destillation, ekstraktion af remanensen med et egnet opløsningsmiddel, fjernelse af ekstraktionsopløsningsmidlet ved destillation og omkrystallisation eller chromatografi af remanensen.

Benzophenon-mellemproduktet ifølge opfindelsen med formlen (II) omdannes til den terapeutisk aktive benzodiazepin-forbindelse ved dehydratisering under ringslutning. Denne reaktion kan udføres ved at underkaste mellemproduktet (II) en termisk behandling (herunder opvarmning til en forhøjet temperatur, fortrinsvis over ca. 50°C, f.eks. tilbagesvalingstemperaturen for det anvendte opløsningsmiddel, i forholdsvis kort tid, eller holden ved omgivelsernes temperatur, f.eks. stuetemperatur, i forholdsvis lang tid), fortrinsvis i nærvær af en katalytisk mængde af en syre. Reaktionen kan udføres tilfredsstillende i nærvær eller fravær af et inert organisk opløsningsmiddel. Som inert organisk opløsningsmiddel kan nævnes ethvert af de, som er anført ovenfor under fremstillingen af mellemproduktet (II). Repræsentative eksempler på de syrer, der kan anvendes som katalysatorer i dette trin, er mineralsyrer, f.eks. saltsyre, hydrogenbromidsyre, svovlsyre og phosphorsyre, organiske syrer, f.eks. eddikesyre, propionsyre, citronsyre og vinsyre, Lewis-syrer, f.eks. bortrifluorid, idet eddikesyre er den mest foretrukne. Reaktions tiden kan varieres over et bredt område, afhængigt af varmebehandlingen og arten og typen af udgangsmaterialet og det eventuelt anvendte reaktionsopløsningsmiddel. Sædvanligvis, hvor der anvendes opvarmning, er reaktionstiden fra ca. 5 til ca. 30 timer, og hvor der anvendes en relativt lavere temperatur, f.eks. stuetemperatur, er reaktionstiden over ca. 20 timer, fortrinsvis fra ca. 100 til ca. 200 timer. Efter fuldførelse af reaktionen kan reaktionsproduktet, benzodiazepin-forbindelsen (I), let udvindes fra reaktionsblandingen. F.eks. kan reaktionsproduktet udvindes og renses ved fjernelse af opløsningsmidlet ved destillation og efterfølgende omkrystallisation af remanensen fra et egnet opløsningsmiddel.

Fremstillingen af mellemprodukterne ifølge opfindelsen med den almene formel (II) og omdannelsen af disse til de terapeutisk aktive benzodiazepin-forbindelser med den almene formel (I) kan illustreres ved det følgende reaktionsskema, hvori R^1 , R^3 , R^4 , R og R' har den i kravet angivne betydning, og Q har den ovenstående betydning. Ved reaktionen mellem benzophenon-udgangsforbindelsen (III) og aminoderivatet (IV) kan mellemproduktet (II) under visse reaktionsbetingelser, især ved temperaturer på omkring 50°C eller højere og i nærvær af en katalytisk mængde af syre, omdannes til benzodiazepinforbindelsen (I) in situ.



De følgende eksempler tjener til at belyse opfindelsen.

Eksempel 1 - 6 belyser fremstillingen af benzophenon-mellemprodukterne (II) ud fra benzophenon-forbindelserne (III).

Eksempel 7 - 10 belyser fremstillingen af benzodiazepin-forbindelserne (I) ud fra benzophenon-mellemprodukterne (II).

EKSEMPEL 1

5-Chlor-2-(2-hydroxyethylamino)-acetylaminobenzophenon

En blanding af 3,5 g 5-chlor-2-chloracetylaminobenzophenon, 0,7 g 2-aminoethanol, 1,4 g triethylamin og 60 ml tetrahydrofuran blev omrørt ved stuetemperatur i 5 timer. Efter fuldførelse af reaktionen blev opløsningsmidlet afdestilleret under formindsket tryk, og remanensen blev ekstraheret med dichlormethan. Ekstrakten blev vasket med vand, tørret over vandfrit natriumsulfat, og opløsningsmidlet derpå afdestilleret. Remanensen blev omkrystalliseret fra ethanol, hvorved der blev opnået 3,15 g af det ønskede produkt, som smeltede ved 121-122°C.

EKSEMPEL 2

5-Chlor-2-(2-hydroxy-n-propylamino)-acetylaminobenzophenon

En blanding af 6,0 g 5-chlor-2-chloracetylaminobenzophenon, 1,6 g isopropanolamin, 2,5 g natriumacetat og 120 ml ethanol blev omrørt ved stuetemperatur i 14 timer. Efter fuldførelse af reaktionen blev reaktionsblandingen behandlet på samme måde som i eksempel 1 med undtagelse af, at der blev omkrystalliseret fra ether, hvorved der blev opnået 6,2 g af det ønskede produkt, som smeltede ved 92-94°C.

EKSEMPEL 35-Nitro-2-(2-hydroxy-n-propylamino)-acetylaminobenzophenon

En blanding af 7,3 g 5-nitro-2-bromacetylaminobenzophenon, 1,6 g isopropanolamin, 2,4 g triethylamin og 80 ml dioxan blev omrørt ved stuetemperatur i 5 timer. Efter fuldførelse af reaktionen blev reaktionsblandingen behandlet på samme måde som i eksempel 1 med undtagelse af, at der blev omkrystalliseret fra ether, hvorved der blev opnået 6,2 g af det ønskede produkt, som smeltede ved 106 - 108,5° C.

EKSEMPEL 45-Brom-2-(2-hydroxy-n-propylamino)-acetylaminobenzophenon

En blanding af 7,9 g 5-brom-2-bromacetylaminobenzophenon, 3,3 g isopropanolamin og 100 ml dichlormethan blev omrørt ved stuetemperatur i 2 timer. Efter fuldførelse af reaktionen blev reaktionsblandingen vasket med vand, tørret over vandfrit natriumsulfat, og opløsningsmidlet derpå afdestilleret. Residualen blev omkrystalliseret fra ethanol, hvorved der blev opnået 6,5 g af det ønskede produkt, som smeltede ved 93 - 96° C.

På i det væsentlige samme måde som anført ovenfor blev der opnået følgende benzophenon-derivater:

5-chlor-2-(2-hydroxy-n-propylamino)-acetylamin-o-chlorbenzophenon
(smp. 108 - 110° C, dekom.);

5-chlor-2-(2-hydroxyethylamino)-acetylamin-o-chlorbenzophenon
(smp. 107 - 109° C, dekom.);

5-nitro-2-(2-hydroxy-n-propylamino)-acetylamin-o-chlorbenzophenon
(smp. 125 - 127° C);

5-nitro-2-(2-hydroxyethylamino)-acetylamin-o-chlorbenzophenon
(smp. 129 - 132° C);

5-brom-2-(2-hydroxyethylamino)-acetylamino-o-chlorbenzophenon (smp. 125 - 127° C);
5-brom-2-(2-hydroxy-n-propylamino)-acetylamino-o-chlorbenzophenon (smp. 93 - 96° C);
5-chlor-2-(2-hydroxy-1-methylethylamino)-acetylamino-o-chlorbenzophenon (smp. 116 - 119° C under dekomponering); og
5-chlor-2-(2-hydroxy-1-methyl-n-propylamino)-acetylaminobenzophenon (smp. 92 - 94° C).

EKSEMPEL 5

5-Chlor-2-(2-hydroxyethylamino)-acetylaminobenzophenon

En blanding af 8,9 g 5-chlor-2-tosyloxyacetylaminobenzophenon, 2,7 g 2-aminoethanol og 100 ml tetrahydrofuran blev omrørt ved ca. 40° C i 12 timer. Efter fuldførelse af reaktionen blev opløsningsmidlet afdestilleret, og remanensen derpå ekstraheret med dichlormethan. Ekstrakten blev vasket med vand, tørret over vandfrit natriumsulfat, og opløsningsmidlet derpå afdestilleret. Remanensen blev omkrystalliseret fra ethanol, hvorved man opnåede det ønskede produkt, som smeltede ved 121 - 122,5° C.

EKSEMPEL 6

5-Chlor-2-(2-hydroxy-n-propylamino)-acetylaminobenzophenon

En blanding af 6,6 g 5-chlor-2-tosyloxyacetylaminobenzophenon, 2,5 g isopropanolamin og 100 ml tetrahydrofuran blev omrørt ved 40° C i 16 timer. Efter fuldførelse af reaktionen blev reaktionsblandingen behandlet på samme måde som i eksempel 29, hvorved der blev opnået 4,6 g af det ønskede produkt, som smeltede ved 92,5 - 94° C.

Ved i det væsentlige samme procedure som beskrevet ovenfor blev der fremstillet følgende benzophenon-derivater:

5-nitro-2-(2-hydroxy-n-propylamino)-acetylaminobenzophenon (smp. 106 - 108° C);
5-brom-2-(2-hydroxy-n-propylamino)-acetylaminobenzophenon (smp. 93 - 95,5° C);

- 5-brom-2-(2-hydroxyethylamino)-acetylaminobenzophenon (smp. 140 - 142° C);
- 5-nitro-2-(2-hydroxyethylamino)-acetylaminobenzophenon (smp. 135,5 - 137° C);
- 5-chlor-2-(2-hydroxy-n-propylamino)-acetylaminobenzophenon (bleggul olie, analyse beregnet for $C_{19}H_{21}N_2O_3Cl$: C 63,30, H 5,87, N 7,77, Cl 10,17 fundet: C 63,17, H 5,71, N 7,83, Cl 10,06);
- 5-chlor-2-(2-hydroxy-n-propylamino)-acetylamin-o-chlorbenzophenon (smp. 107,5 - 110° C, dekom.);
- 5-chlor-2-(2-hydroxyethylamino)-acetylamin-o-chlorbenzophenon (smp. 107 - 109° C, dekom.);
- 5-brom-2-(2-hydroxyethylamino)-acetylamin-o-chlorbenzophenon (smp. 125 - 127,5° C); og
- 5-brom-2-(2-hydroxy-n-propylamino)-acetylamin-o-chlorbenzophenon (smp. 92 - 96° C).

EKSEMPEL 7

7-Chlor-5-phenyl-tetrahydrooxazol[5,4-b]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

Til en opløsning af 10 g 5-chlor-2-(2-hydroxyethylamino)-acetylaminobenzophenon i 80 ml xylene sættes 2 dråber eddikesyre. Den resulterende blanding blev opvarmet under tilbagesvaling i 12 timer. Efter fuldførelse af reaktionen blev opløsningsmidlet afdestilleret fra reaktionsblandingen, og remanensen derpå omkrystalliseret fra methanol, hvorved der blev opnået 5,6 g af det ønskede produkt, som smeltede ved 175 - 176° C.

EKSEMPEL 8

7-Chlor-5-phenyl-5'-methyltetrahydrooxazol[5,4-b]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

Til en opløsning af 10 g 5-chlor-2-(2-hydroxy-n-propylamino)-acetylaminobenzophenon i 100 ml ethanol sættes nogle dråber eddi-

kesyre. Den resulterende blanding blev opvarmet under tilbagesvaling i 16 timer. Efter fuldførelse af reaktionen blev reaktionsblandingen koncentreret til et lille rumfang, hvorved der udskiltes et krystallinsk stof, som derpå blev udvundet ved filtrering, hvorved der blev opnået 7,8 g af det ønskede produkt, som smelteue ved $186 - 188,5^{\circ} \text{C}$.

Ved i det væsentlige samme procedure som beskrevet ovenfor blev der fremstillet følgende benzodiazepin-derivater:

7-nitro-5-phenyl-5'-methyltetrahydrooxazol[5,4-b]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (smp. 209°C);

7-brom-5-phenyl-5'-methyltetrahydrooxazol[5,4-b]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (smp. 180°C);

7-brom-5-phenyl-tetrahydrooxazol[5,4-b]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (smp. $190 - 191^{\circ} \text{C}$);

7-nitro-5-phenyl-tetrahydrooxazol[5,4-b]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (smp. $218 - 220^{\circ} \text{C}$);

7-chlor-5-(2-chlorphenyl)-5'-methyltetrahydrooxazol[5,4-b]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (smp. 192°C , decomp.);

7-chlor-5-(2-chlorphenyl)-tetrahydrooxazol[5,4-b]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (smp. 204°C , decomp.);

7-nitro-5-(2-chlorphenyl)-tetrahydrooxazol[5,4-b]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (smp. $230 - 235^{\circ} \text{C}$, decomp.); og

7-nitro-5-(2-chlorphenyl)-5'-methyltetrahydrooxazol[5,4-b]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (smp. $223 - 226^{\circ} \text{C}$, decomp.).

EKSEMPEL 9

7-Chlor-5-phenyl-tetrahydrooxazol[5,4-b]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

Til en opløsning af 10 g 5-chlor-2-(2-hydroxyethylamino)-acetylaminobenzophenon i 80 ml xylen sættes 2 dråber eddikesyre. Den resulterende blanding blev omrørt ved stuetemperatur i 100 timer. Efter fuldførelse af reaktionen blev opløsningsmidlet afdestille-

ret under formindsket tryk, og remanensen blev omkrystalliseret fra methanol, hvorved man opnåede det ønskede produkt, som smeltede ved $175 - 176^{\circ} \text{C}$.

EKSEMPEL 10

7-Chlor-5-phenyl-5'-methyltetrahydrooxazol[5,4-b]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

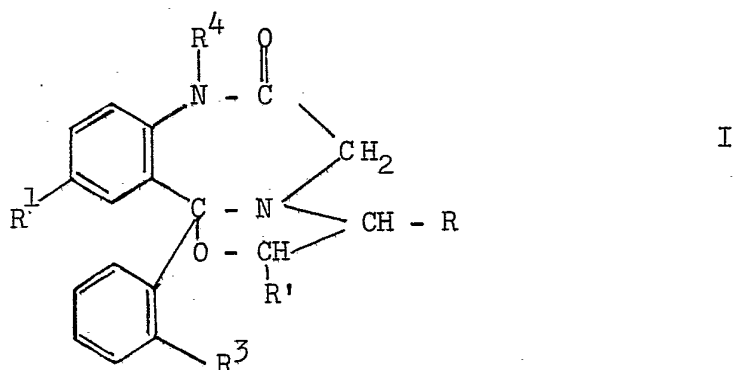
Til en opløsning af 10 g 5-chlor-2-(2-hydroxy-n-propylamino)-acetylaminobenzophenon i 100 ml ethanol sættes nogle dråber eddikesyre. Den resulterende blanding blev omrørt ved stuetemperatur i 160 timer. Efter fuldførelse af reaktionen blev reaktionsblandingen koncentreret til et lille rumfang, og koncentratet fik lov at henstå ved omgivelsernes temperatur, hvorved der udskiltes et krystallinsk stof, som derpå blev udvundet ved filtrering, hvorved man opnåede det ønskede produkt, som smeltede ved $186 - 188,5^{\circ} \text{C}$.

Ved i det væsentlige samme procedure som beskrevet ovenfor blev der opnået følgende benzodiazepin-derivater:

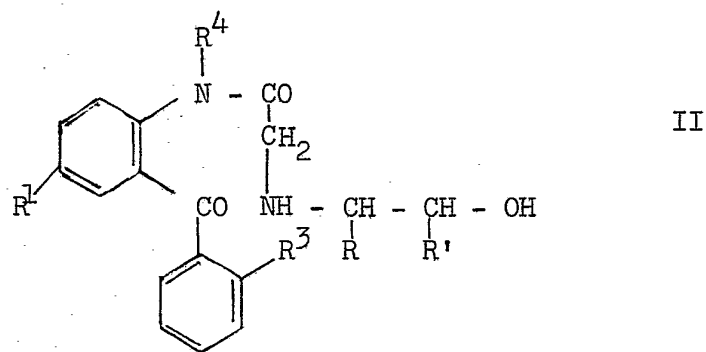
- 7-nitro-5-phenyl-5'-methyltetrahydrooxazol[5,4-b]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (smp. 209°C);
- 5-brom-5-phenyl-5'-methyltetrahydrooxazol[5,4-b]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (smp. $180 - 183,5^{\circ} \text{C}$);
- 7-brom-5-phenyl-tetrahydrooxazol[5,4-b]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (smp. $190 - 191,5^{\circ} \text{C}$);
- 7-nitro-5-phenyl-tetrahydrooxazol[5,4-b]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (smp. $218 - 220^{\circ} \text{C}$);
- 7-chlor-5-(2-chlorphenyl)-5'-methyltetrahydrooxazol[5,4-b]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (smp. 192°C , decomp.);
- 7-chlor-5-(2-chlorphenyl)-tetrahydrooxazol[5,4-b]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on (smp. 204°C , decomp.).

P a t e n t k r a v :

Aminoacetylaminobenzophenon-forbindelser til anvendelse som mellemprodukt ved fremstilling af terapeutisk aktive 5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on-forbindelser med den almene formel



hvor R^1 betyder hydrogen, halogen eller nitro, R^3 betyder hydrogen eller halogen, R^4 betyder hydrogen eller alkyl med 1 - 4 carbonatomer, og R og R' hver for sig betyder hydrogen eller alkyl med 1 - 4 carbonatomer, k e n d e t e g n e t ved, at de har den almene formel



hvor R^1 , R^3 , R^4 , R og R' har den ovennævnte betydning.

Fremdragne publikationer: