

(12) PATENTSKRIFT

Patent- og
Varemærkestyrelsen

(51) Int.Cl.: C 07 D 495/04

(21) Patentansøgning nr: PA 1994 00044

(22) Indleveringsdag: 1994-01-11

(24) Løbedag: 1987-04-08

(41) Alm. tilgængelig: 1994-01-11

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 2002-08-26

(30) Prioritet: 1986-04-09 US 849647 1987-02-17 US 010858

(73) Patenthaver: Ortho Pharmaceutical Corporation, U.S. Route 202, Raritan, N.J. 08869-0602, USA

(72) Opfinder: John H. Dodd, RD 3 Box 244 Wayside Lane, Lebanon, N.J. 08833, USA
Charles F. Schwender, Box 297C Philhower Road, Califon, N.J. 07830, USA

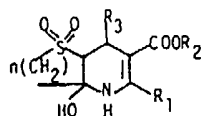
(74) Fuldmægtig: Budde, Schou & Ostenfeld A/S, Vester Søgade 10, 1601 København V, Danmark

(54) Benævnelse: Dioxothiacycloalkenohydroxypyridinforbindelser, fremgangsmåde til fremstilling deraf og farmaceutiske præparater indeholdende forbindelserne

(56) Fremdragne publikationer:

(57) Sammendrag:

Dioxothiacycloalkenohydroxypyridinforbindelser med den almene
formel (VIII)



VIII

hvor n er et heltal fra 2-6, R_1 er alkyl, R_2 er ligekædet eller forgrenet alkyl med 1-8 carbonatomer, benzyl, cycloalkyl med 3-7 carbonatomer eller alkylen-X med mindst 2 carbonatomer, hvor X er alkoxy, hydroxy, pyridyl eller $-NR_4R_5$, hvor R_4 og R_5 er ens eller forskellige og er udvalgt blandt hydrogen, alkyl, cycloalkyl, phenyl, benzyl, phenylethyl, eller R_4 , R_5 og nitrogenatomet, hvortil de er bundet, danner en 5- eller 6-leddet heterocyklisk ring, der eventuelt indeholder et oxygen- eller svovlatom eller et yderligere nitrogenatom, eller den heterocykliske ring kan være kondenseret med en benzenring, R_3 er 3-pyridyl, 3-pyridyl substitueret i 2-, 4-, 5- eller 6-stillingen med en eller flere grupper eller atomer udvalgt blandt halogen, nitro, alkoxy, alkylthio, cyano, carbalkoxy, difluormethoxy, difluormethylthio eller alkylsulfonyl; eller phenyl, der eventuelt er substitueret i 2- til 6-stillingen med en eller flere grupper eller atomer udvalgt blandt hydrogen, alkyl, alkoxy, cyano, carbalkoxy, alkylthio, difluormethoxy, difluormethylthio, alkylsulfonyl, halogen, nitro eller trifluormethyl, de optiske antipoder eller farmaceutisk acceptable syre- eller baseadditionssalte deraf, er nyttige calcium-kanalantagonister og er endvidere mellemprodukter ved fremstilling af de fra DK patentansøgning nr. 1804/87 kendte thiacycloalkeno[3,2-b]pyridiner med formel (I).

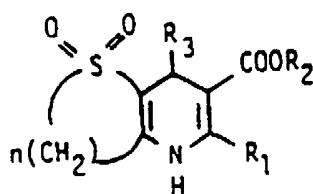
Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte dioxothiacyclo-
 alkenohydroxypyridinforbindelser samt en fremgangsmåde til fremstilling
 deraf. Disse forbindelser er dels nyttige mellemprodukter ved fremstil-
 lingen af de calciumkanal-antagonistiske forbindelser med formel (I) i
 5 DK 167.021 B1, dels i sig selv nyttige som calciumkanal-antagonister med
 cardiovascular, antiastmatisk, anti-bronkospastisk, gastrisk antisekreto-
 risk, cytoprotektiv og blodplade-aggregeringsinhibitorisk aktivitet.
 Ydermere er forbindelserne nyttige til behandling af hypermotilitet af
 fordøjelsessystemet og til behandling af diarré. Opfindelsen angår end-
 10 videre farmaceutiske præparater indeholdende disse forbindelser.

US-patentskrift nr. 4.285.955 og US-patentskrift nr. 4.483.985 om-
 handler acyklisk sulfonsubstitution på enkle dihydropyridiner, der udvi-
 ser calciumkanal-antagonistisk aktivitet. De pågældende forbindelser er
 imidlertid kemisk forskellige fra forbindelserne ifølge opfindelsen.

15 I G.P.A. Paganò, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 1392-7(1974) om-
 handles 10-phenyl-2H-thiopyrano[3,2-b]quinoliner. Disse forbindelser er
 imidlertid ikke calcium-kanalantagonister.

US-patentskrift nr. 4.532.248 omhandler et bredt udvalg af dihydro-
 pyridiner omfattende cykliske sulfoner, der er kondenseret med en di-
 20 hydropyridinkerne. Hele gruppen tilskrives cardiotonisk aktivitet. I
 modsætning hertil er forbindelserne ifølge den foreliggende opfindelse
 stærke calciumantagonister med en farmakologisk aktivitet, der er modsat
 den i US-patentskrift nr. 4.532.248 beskrevne.

De substituerede thiacycloalkeno[3,2-b]pyridiner ifølge DK 167.021
 25 B1 har følgende almene formel



30

hvor n er et helt tal fra 2-6, R_1 er alkyl, R_2 er lige-kædet eller for-
 grenet alkyl med 1-8 carbonatomer, benzyl, cycloalkyl med 3-7 carbon-
 atomer eller alkylen-X med mindst 2 carbonatomer, hvor X er alkoxy,
 hydroxy, pyridyl eller $-NR_4R_5$, hvor R_4 og R_5 er ens eller forskellige
 35 og er udvalgt blandt hydrogen, alkyl, cycloalkyl, phenyl, benzyl,
 phenylethyl, eller R_4 , R_5 og nitrogenatomet, hvortil de er bundet, dan-
 ner en 5- eller 6-leddet heterocyklisk ring, der eventuelt indeholder et
 oxygen- eller svovlatom eller et yderligere nitrogenatom, eller den

heterocykliske ring kan være kondenseret med en benzenring, R_3 er 3-pyridyl, 3-pyridyl substitueret i 2-, 4-, 5- eller 6-stillingen med en eller flere grupper udvalgt blandt halogen, nitro, alkoxy, alkylthio, cyano, carbalkoxy, difluormethoxy, difluormethylthio eller alkylsulfonyl, eller phenyl, der eventuelt er substitueret i 2- til 6-stillingen med en eller flere grupper udvalgt blandt alkyl, alkoxy, cyano, carbalkoxy, alkylthio, difluormethoxy, difluormethylthio, alkylsulfonyl, halogen, nitro eller trifluormethyl, eller farmaceutisk acceptable syreadditionssalte deraf.

10 Forbindelserne ifølge opfindelsen er ejendommelige ved det i krav 1's kendetegnende del angivne og har et asymmetrisk carbonatom i pyridinringen, hvor R_3 er bundet til ringen, og eksisterer således som optiske antipoder, der som sådanne er omfattet af den foreliggende opfindelse. Antipoderne kan adskilles ved for fagmanden kendte metoder, såsom fx. fraktioneret omkrystallisering af diastereomere salte af enantiomert rene syrer. Alternativt kan antipoderne adskilles ved kromatografi på en Pirkle-kolonne.

Den foreliggende opfindelse omfatter endvidere en fremgangsmåde til fremstilling af forbindelserne med formel VIII, hvilken fremgangsmåde vil blive beskrevet mere detaljeret i det følgende.

Forbindelserne ifølge opfindelsen er kraftige inhibitorer af calciumoptagelse i glat muskelvæv og har den virkning, at de afslapper eller modvirker sammentrækning af væv medieret ved calciummekanismer. Forbindelserne ifølge opfindelsen kan finde terapeutisk anvendelse ved behandlingen af kardiovaskulære sygdomme, herunder hypertension, iskæmi, angina, arrytmi, kongestiv hjertelammelse, perifere vaskulære sygdomme såsom claudicatio intermittens, migræneanfald, myocardial infarkt, blodpladeaggregering og slagtilfælde. Forbindelserne ifølge opfindelsen kan desuden anvendes over for andre sygdomme, såsom hypersensitivitet, allergi, astma, dysmenorrhea, bronkokonstriktion, oesophageal spasme, præmature veer samt urinvejslidelser, gastrisk hypersekretion og forstyrrelser i membranintegriteten. Forbindelsen, præparatet og fremgangsmåden ifølge opfindelsen vil blive beskrevet mere detaljeret i det følgende.

35 De i det foreliggende anvendte udtryk har følgende betydninger:

Medmindre andet er anført, betegner udtrykket "alkyl" en mættet, ligekædet eller forgrenet substituent, der kun består af carbon og hydrogen og indeholder fra 1-8 carbonatomer. Udtrykket "lavere alkoxy"

refererer til en lavere alkylkæde som ovenfor beskrevet med ikke flere end 4 carbonatomer. Udtrykket "halogen" betyder fluor, chlor, brom og iod.

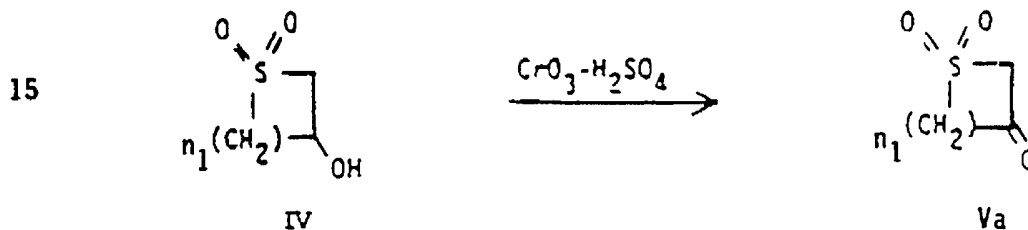
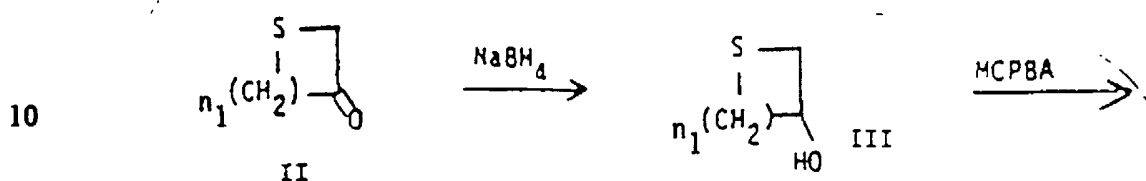
Udtrykket "farmaceutisk acceptable salte" betegner salte af den frie base, der udviser den ønskede farmakologiske aktivitet af den frie base og hverken er biologisk eller på anden måde uønsket. Disse salte kan afledes fra uorganiske eller organiske syrer. Eksempler på uorganiske syrer er saltsyre, salpetersyre, brombrintesyre, svovlsyre eller phosphorsyre. Eksempler på organiske syrer er eddikesyre, propionsyre, glycol-
10 syre, mælkesyre, pyrodruesyre, malonsyre, ravsyre, æblesyre, maleinsyre, fumarsyre, vinsyre, citronsyre, benzoesyre, kanelisyre, mandelsyre, methansulfonsyre, ethansulfonsyre, p-toluensulfonsyre, salicylsyre o.l.

Farmaceutiske præparater, der indeholder en forbindelse ifølge opfindelsen som den aktive bestanddel i intim blanding med en farmaceutisk bærer, kan fremstilles iht. konventionelle farmaceutiske fremstillings-
15 teknikker. Bæreren kan antage et stort antal former i afhængighed af den til administrering ønskede præparatform, fx aerosol, intravenøs, sublingual, oral eller topisk administrering. Ved fremstilling af præparaterne på oral dosisform kan et hvilket som helst af de sædvanlige farmaceutiske medier anvendes, såsom fx. vand, glycoler, olier, alkoholer, aromamidler, konserveringsmidler, farvestoffer o.l. i tilfælde af orale flydende præparater, såsom fx. suspensioner, eliksirer og opløsninger, eller bærere, såsom stivelses, sukkerarter, fortyndingsmidler, granuleringsmidler, smøremidler, bindemidler, desintegreringsmidler o.l. i til-
25 fælde af orale faste præparater, såsom fx. pulvere, kapsler og tabletter. P.g.a. den lette administrering repræsenterer tabletter og kapsler den mest fordelagtige orale enhedsdosisform, i hvilket tilfælde der naturligvis anvendes faste farmaceutiske bærere. Om ønsket kan tabletter sukker-overtrækkes eller overtrækkes enterisk ved standardmetoder. Til
30 parenteral administrering omfatter bæreren sædvanligvis sterilt vand, selvom andre bestanddele, fx. for at fremme opløselighed eller til konserveringsformål, kan inkluderes. Der kan også fremstilles injicerbare suspensioner, i hvilket tilfælde passende flydende bærere, suspensionsmidler o.l. kan anvendes. Til aerosolbrug kan der anvendes suspensioner eller opløsninger. De farmaceutiske præparater indeholder almindeligvis per dosisenhed, fx. tablet, kapsel, pulver, injektion, teskefuld o.l., fra ca. 0,001 til ca. 100 mg/kg og fortrinvis fra ca. 0,001 til ca. 20 mg/kg aktiv bestanddel.

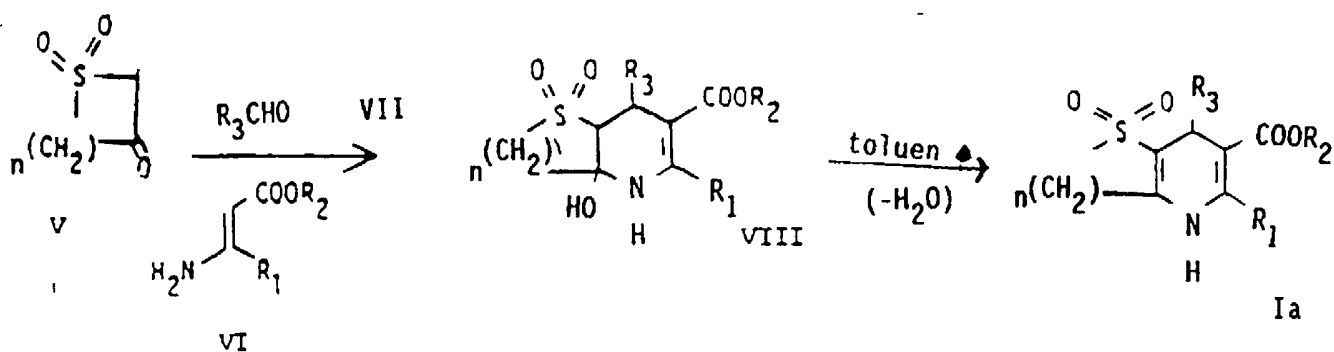
De hidtil ukendte forbindelser ifølge opfindelsen kan syntetiseres iht. følgende reaktionsskema, hvor R_1 , R_2 , R_3 , R_4 og R_5 har de ovenfor anførte betydninger, MCPBA betyder m-chlorperoxybenzoesyre og Y betegner p-methylphenyl eller alkyl.

5

Sulfosyntese ($n_1 = 2$ eller 3)



20 Syntese af dioxothiacycloalkeno[3,2-b]pyridiner med formel VIII
og deres videre anvendelse til fremstilling af forbindelserne med formel I i DK 167.021 B1



Under henvisning til det ovenfor anførte reaktionsskema syntetiseres forbindelserne ifølge opfindelsen som følger:

De cykliske 3-ketosulfoner med formel V kan fremstilles iht. den i B. Listert, P. Kuffner og T.J. Arackel, Chem. Ber. 110, 1069-1085 (1977) beskrevne fremgangsmåde.

I tilfælde af 3-oxotetrahydrothiophen-1,1-dioxid, dvs. hvor n er 2, er den i ovennævnte reference beskrevne fremgangsmåde imidlertid temmelig arbejdskrævende. I henhold til den foreliggende opfindelse har det vist sig, at forbindelserne med formel Va, hvor n er 2 eller 3, kan opnås i højt udbytte på ukompliceret måde ud fra de respektive 3-cykliske sulfider med formel II. Forbindelserne med formel II kan fremstilles iht. den i E.A. Fehnel, J. Amer. Chem. Soc., 74, 1569-74 (1952) beskrevne fremgangsmåde.

3-ketodelen af forbindelse II reduceres til en alkohol (forbindelse III), fortrinsvis med natriumborhydrid, selvom et antal andre reduktionsmidler, såsom diboran, lithiumaluminiumhydrid eller natriumcyanoborhydrid kan anvendes. Derefter oxideres forbindelse III til forbindelse IV, fortrinsvis med m-chlorperoxybenzoesyre. Andre egnede oxideringsmidler er hydrogenperoxid eller natriumperiodat. Endelig reoxideres hydroxydelen af forbindelse IV til den tilsvarende ketodel af forbindelse Va, fortrinsvis under anvendelse af Jones-reagens (kromsyreanhydrid i fortyndet svovlsyre, der sættes til en opløsning af alkoholen i acetone). Andre egnede oxidationsmidler er kaliumdichromat eller Collins reagens (kromsyreanhydrid i pyridin).

Forbindelser ifølge DK 167.021 B1 med formel I, hvor n er 2-6 (kaldet forbindelse Ia i ovenstående reaktionsskema), kan fremstilles ved omrøring af ækvimolare dele af fx 3-oxotetrahydrothiophen-1,1-dioxid, det passende substituerede aldehyd med formel VII og den substituerede 3-aminoester med formel VI i ethanol i 2 til 24 timer ved stuetemperatur (se eksempel 1). Hver opnås forbindelsen med formel VIII ifølge opfindelsen. Omhandlede forbindelse med formel VIII opvarmes dernæst i toluen under tilbagesvaling i 1 til 24 timer for at tilvejebringe dehydrering, hvorved førnævnte forbindelse Ia fremstilledes (se eksempel 2)

De forskellige, ovenfor beskrevne reaktionsskemaer omhandles yderligere i følgende referencer:

G.A. Paganò, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 1392-7 (1974),
K.G. Mason, M.A. Smith og E.S. Stern, J. Chem. Soc. (C) 2171-76 (1967),

samt japansk patentskrift nr. 58201764 (1984, Maruko Seiyaku).

De følgende eksempler skal tjene til belysning, men ikke til begrænsning af den foreliggende opfindelse.

5 Eksempel 1

Methyl-2,3,3a,4,7,7a-hexahydro-3a-hydroxy-5-methyl-7-(2-nitrophenyl)-1,1-dioxothieno[3,2-b]pyridin-6-carboxylat

En opløsning af tetrahydrothiophen-3-oxo-1,1-dioxid (1,3 g, 0,01 mol), 2-nitrobenzaldehyd (1,5 g, 0,01 mol) og methyl-3-aminocrotonat
10 (1,1 g, 0,01 mol) i ethanol (20 ml) omrørtes natten over. De resulterende krystaller isoleredes ved filtrering og vaskedes 2 gange med ethanol og 2 gange med diethylether. Efter tørring under højvakuum i 24 timer opnåedes 2,54 g produkt, smp. 175-179°C (dek.).

15 Eksempel 2

Methyl-2,3,4,7-tetrahydro-5-methyl-7-(2-nitrophenyl)-1,1-dioxothieno[3,2-b]pyridin-6-carboxylat (forbindelse med formel Ia ifølge DK 167.021 B1)

En blanding af methyl-2,3,3a,7,7a-hexahydro-3a-hydroxy-5-methyl-7-
20 (2-nitrophenyl)-1,1-dioxothieno[3,2-b]pyridin-6-carboxylat (2,5 g, 0,0065 mol) og toluen (60 ml) tilbagesvæledes i 24 timer. Opløsningsmidlet fjernedes i vakuum og det resulterende faste stof omkrystalliseredes fra ethanol. Krystallerne vaskedes 2 gange med diethylether og tørredes ved 65°C under højvakuum i 48 timer. Dette gav 1,78 g produkt, smp. 215-
25 217°C.

De biologiske egenskaber af forbindelserne ifølge opfindelsen undersøgte. Herved viste det sig, at forbindelserne ifølge opfindelsen påvirkede calcium-medierede processer inklusive inhibering af kontrak-
30 tionen af den glatte muskulatur i luftrørs- og karvæv. Den til bedømmelse af disse forbindelser anvendte screeningssystemmodel viste følgende:

- 1) Inhibering af nitrendipinbinding til calciumkanaler.
- 2) Evne til at modulere aktiviteten af væv, der er afhængige af
35 calciumudnyttelse, som i tilfælde af luftrørs- og karvæv
- 3) Anvendelse af forbindelserne som antihypertensive og/eller bronkodilatoriske midler til pattedyr.

På basis af de ovenfor anførte resultater antages det, at forbind-

delserne vil kunne anvendes ved hypertension, myocardiale sygdomme, iskæmia, angina, kongestiv hjertelammelse, migræne, myocardial infarkt, blodpladeaggrerering, slagtilfælde, hypersensitivitet, allergi, astma, gastrisk sekretorisk dysmenorrhea, oesophageal spasme, præmature veer og

5 urinvejslidelser.

Forsøget til inhibering af nitrendipinbinding gennemføres som følger:

Hvide New Zealand hun-kaniner (1-2 kg) aflives ved cervikal dislokation og hjertet fjernes øjeblikkeligt, renses og hakkes i småstykker.

10 Vævet homogeniseres i 5X volumen 0,05M Hepes-puffer, pH 7,4. Homogenisatet centrifugeres ved 4000 xg i 10 minutter, supernatanten recentrifugeres ved 42.000 xg i 90 minutter. Den resulterende membranpellet resuspenderes (0,7 ml/g vægt) i 0,05M Hepes, pH 7,4, og opbevares ved -70°C, indtil den skal anvendes. Hvert bindingsprøveglass indeholder ³H-nitren-

15 dipin (0,05-0,50 nM), puffer, membraner (0,10 ml) og testforbindelse i et samlet volumen på 1,0 ml. Efter 90 minutter ved 4°C fraskilles den bundne nitrendipin fra den ubundne ved filtrering på "Whatman GF/C"-fibre. Efter skylning tørres filtrene og tælles i en væske-scintillationstæller.

20 Ikke-specifik binding af ³H-nitrendipin (mængden, der bindes i nærvær af overskydende ikke-mærket nitrendipin) trækkes fra den samlede binding til opnåelse af specifikt bundet radiomærket nitrendipin. Mængden af specifikt bundet nitrendipin i nærvær af en testforbindelse sammenlignes med den i fravær af en forbindelse bundne mængde. Herefter kan

25 den procentvise fortrængning (eller inhibering) opnås.

Testen for inhibering af calcium-afhængig kontraktion af glat muskulatur gennemføres på følgende måde:

Trachea fra hunde, der blev aflivet ved injektion af en overdosis KCl, opbevares natten over ved 4°C i oxygeneret Krebs-Henseleit-puffer.

30 Trachealringe med en bredde på ét brussegment (5-10 mm) udskæres fra bronkialenden. Efter udskæring af brusken suspenderes trachealmuskelvævet i oxygeneret Krebs-Henseleit-puffer ved 37°C i et 25 ml vævsbad. Efter en ækvilibreringstid på 60 minutter behandles vævet med 10 µM carbachol. Efter 5 minutter skylles vævet og henstår i 50 minutter. Væ-

35 vet behandles dernæst med 50 mM KCl og efter 30 minutter vurderes kontraktionsomfanget. Dernæst skylles vævet og re-ækvilibreres i 50 minutter. Derpå tilsættes testforbindelser i 10 minutter og vævet behandles atter med 50 mM KCl. Efter 30 minutter registreres kontraktionen og an-

vendes til bestemmelse af den procentvise kontrolinhibering.

Den procentvise inhibering af kontraktionen af den glatte muskulatur beregnes ud fra reaktionsdata før og efter lægemiddelbehandling.

$$5 \quad \% \text{ inhibering} = 100 - 100 \frac{(\text{maksimal reaktion efter lægemiddelbehandling})}{(\text{maksimal reaktion før lægemiddelbehandling})}$$

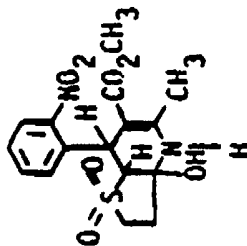
Forbindelsen klassificeres i afhængighed af den opnåede procentvise inhibering.

10 Den efterfølgende tabel I viser inhibering af nitrendipinbinding samt inhibering af calcium-afhængig kontraktion i den glatte muskulatur udtrykt som procent inhibering for et antal repræsentative forbindelser ifølge opfindelsen.

Tabel I

Forbindelse	Smp. °C	Inhibering af nitrendopon-binding	IC ₅₀ (μM)	Inhibering af Ca ²⁺ -afhængig kontraktion af glat muskel	
				% inhibering	(μM) koncentration

9



175-179 dek

56% 8,0

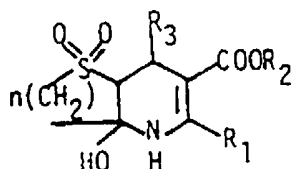
26

2 0

PATENTKRAV

1. Dioxothiacycloalkenohydroxypyridinforbindelse med den almene formel (VIII)

5



10

VIII

hvor n er et helt tal fra 2-6, R_1 er alkyl, R_2 er ligeådet eller forgrenet alkyl med 1-8 carbonatomer, benzyl, cycloalkyl med 3-7 carbonatomer eller alkylen- X med mindst 2 carbonatomer, hvor X er alkoxy, hydroxy, pyridyl eller $-NR_4R_5$, hvor R_4 og R_5 er ens eller forskellige og er udvalgt blandt hydrogen, alkyl, cycloalkyl, phenyl, benzyl, phenylethyl, eller R_4 , R_5 og nitrogenatomet, hvortil de er bundet, danner en 5- eller 6-leddet heterocyklisk ring, der eventuelt indeholder et oxygen- eller svovlatom eller et yderligere nitrogenatom, eller den heterocykliske ring kan være kondenseret med en benzenring, R_3 er 3-pyridyl, 3-pyridyl substitueret i 2-, 4-, 5- eller 6-stillingen med en eller flere grupper eller atomer udvalgt blandt halogen, nitro, alkoxy, alkylthio, cyano, carbalkoxy, difluormethoxy, difluormethylthio eller alkylsulfonyl; eller phenyl, der eventuelt er substitueret i 2- til 6-stillingen med en eller flere grupper eller atomer udvalgt blandt hydrogen, alkyl, alkoxy, cyano, carbalkoxy, alkylthio, difluormethoxy, difluormethylthio, alkylsulfonyl, halogen, nitro eller trifluormethyl, de optiske antipoder eller farmaceutisk acceptable syre- eller baseadditionssalte deraf.

30

2. Forbindelse ifølge krav 1, KENDETEGNET ved, at den er methyl-2,3,3a,4,7,7a-hexahydro-3a-hydroxy-5-methyl-7-(2-nitrophenyl)-1,1-dioxo-thieno[3,2-b]pyridin-6-carboxylat.

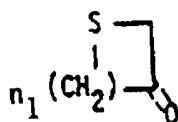
3. Fremgangsmåde til fremstilling af en forbindelse med formel (VIII) ifølge krav 1-2, KENDETEGNET ved, at

35

11

a) en forbindelse med formel (II)

5



hvor n_1 er 2 eller 3, reduceres med NaBH_4 , til fremstilling af en forbindelse med formel (III)

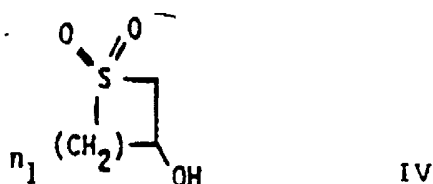
10



15

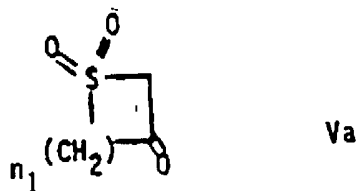
hvor n_1 er 2 eller 3, efterfulgt af oxidation af forbindelse (III) med m-chlorbenzoesyre til fremstilling af en forbindelse med formel (IV)

20



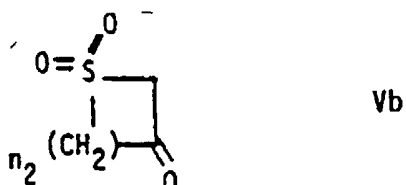
hvor n_1 er 2 eller 3, hvorefter forbindelse (IV) reoxideres med Jones-reagens til fremstilling af forbindelse (Va)

25



30 hvor n_1 er 2 eller 3, eller at
b) en forbindelse med formel (Vb)

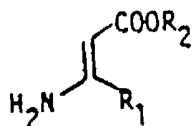
35



hvor n_2 er 3-6, fremstilles på 1 og for sig kendt måde, hvorefter

c) forbindelsen med formel (Va) eller (Vb) omsættes med en forbindelse med formel (VI)

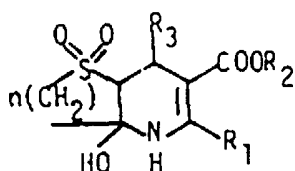
5



VI

og en forbindelse med formelen $R_3\text{CHO}$ (VII), til fremstilling af en forbindelse med formel (VIII)

10



VIII

15

hvor n er 2-6, hvorefter om ønsket en opnået forbindelse med formel (VIII) opspaltes i optiske antipoder deraf eller omdannes til et farmaceutisk acceptabelt syre- eller baseadditionssalt deraf

20

4. Farmaceutisk præparat, **KENDETEGNET** ved, at det som aktiv bestanddel indeholder en forbindelse med formel (VIII) ifølge krav 1 foruden en konventionel farmaceutisk bærer