



(11) FREMLÆGGELSESSKRIFT 141405

DANMARK

(51) Int. Cl.³ C 07 D 471/04



(21) Ansøgning nr. 5455/77 (22) Indleveret den 8. dec. 1977

(23) Løbedag 28. jun. 1973

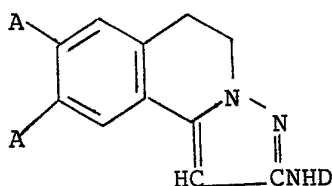
(44) Ansøgningen fremlagt og
fremlæggelsesskriftet offentliggjort den 10. mar. 1980

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(30) Prioritet begæret fra den
30. jun. 1972, CI 1248, HU

-
- (71) CHINOIN GYOGYSZER ES VEGYESZETI TERMEKEK GYARA RT., Budapest IV.,
To u. 1-5, HU.
- (72) Opfinder: Kalman Takacs, Budapest VIII., Vas u. 12., HU: Laszlo Szeke-
res, Szeged, Kaziñczy u. 2., HU: Kalman Harsanyi, Budapest XI., Egy
Jozsef u. 19-21., HU: Gyula Papp, Szeged, Becsi krt. 37-39., HU:
Andras Neszmelyi, Budapest II., Tarogato u. 8., HU: Eva Benedek,
Gyor, Sägvari Endre u. 16., HU.
- (74) Fuldmægtig under sagens behandling:
Kontor for Industriel Eneret v. Svend Schønning.
-
- (54) Fremgangsmåde til fremstilling af aminopyrazolisokinolinderivater
eller salte deraf.

Den foreliggende opfindelse angår en særlig fremgangsmåde
til fremstilling af hidtil ukendte aminopyrazolisokinolinderiva-
ter med den almene formel



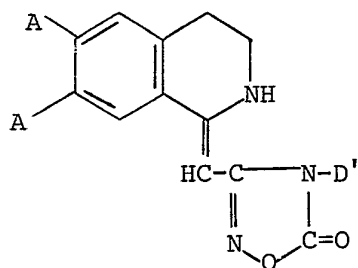
I

eller syreadditionssalte deraf, hvor A og D har de i kravets ind-

ledning angivne betydninger.

Det har vist sig at forbindelserne med den almene formel I formindsker coronargennemløbets modstand, fremmer coronargennemløbet, formindsker hjertemusklens oxygenforbrug, forbedrer kvotienten O_2 -udbud/ O_2 -forbrug der udtrykker hjertets oxygenforsyning og indvirker på gunstig måde på hjertearbejdets virkningsgrad.

Fremgangsmåden til fremstilling af de hidtil ukendte forbindelser med den almene formel I er ejendommelig ved at en forbindelse med den almene formel



hvor A har den ovenfor angivne betydning og D' er et hydrogenatom, en alkylgruppe med 1-4 kulstofatomer eller en fenylalkylgruppe med 1-4 kulstofatomer i alkyl delen, opvarmes i et egnet opløsningsmiddel eller i form af en smelte, eller underkastes en alkalisk hydrolyse, idet man når D' er en alkylgruppe eller fenylalkylgruppe kun kan gå frem på sidstnævnte måde, hvorefter man i en vunden forbindelse med formel I, hvor D er hydrogen, om ønsket acylerer gruppen D til en af de i kravets indledning angivne acylgrupper, eller om ønsket omsætter en vunden forbindelse med formel I, hvor D er hydrogen, med et aldehyd eller en keton og, om ønsket uden isolering af det vundne mellemprodukt, reducerer dette til en forbindelse med formel I, hvor D er en alkylgruppe med 1-4 kulstofatomer eller en fenylalkylgruppe med 1-4 kulstofatomer i alkyl delen, og/eller om ønsket omdanner den vundne forbindelse med den almene formel I til et syreadditionssalt deraf, eller om ønsket frigør basen med den almene formel I fra et vundet salt.

Som opløsningsmiddel anvendes xylen eller tetralin. Reaktionen foregår ved en temperatur på over 100°C. I vandigt alkalimetallhydroxyd foregår reaktionen under kogning. Forbindelserne med den almene formel II kan fremstilles ifølge Bischer-Napieralskyreaktionen, idet man ringslutter de tilsvarende N-(2-fenylætyl)-1,2,4-oxadiazolon-3,5-yl-acetamidderivater.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er i sig selv ejendommelig. Det er således på baggrund af det der er kendt fra Chem. Ber. 2330 (1970) uventet, at man vinder det tilsvarende aminopyrazolisokinolonderivat ved ringslutning af et oxadiazolin-5-on-derivat med den almene formel II under opvarmning til over 100°C, idet det fra det nævnte litteratursted er kendt, at man ved opvarmning af N-substituerede Δ^2 -1,2,4-oxadiazolin-5-on-derivater til en temperatur under 100°C vinder N-substituerede amidoximer.

De farmakologiske undersøgelser gennemføres ved hjælp af følgende metoder på bedøvede hunde (Nembutal 25 mg/kg i.v.).

1. Virkning på arterietryk

Arteriemiddeltrykket målt i hovedarterien hos bedøvede hunde ved hjælp af et måleinstrument med et elektromanometer, og de målte værdier registreredes kontinuerligt på en multiskriver. Resultater for den ifølge eksempel 3 fremstillede forbindelse er vist i tabel 1.

2. Coronarudvidende virkning

Coronargennemløbet målt ved en termodilutionsproces, som fungerer på grundlag af en stationær vedvarende kold væskeinfusion indledt i sinus coronarius (L. Szekeres, J. Gy. Papp og E. Fischer: Acta Physiol. Acad. Sci. Hung, 33, 115, 1969), og blev ved hjælp af et ligeledes i sinus coronarius indført termoelement kontinuerligt registreret på en mikrogram og udtrykt i ml/min/100 g. Coronarmodstanden angives i en selvvalgt enhed på grundlag af arteriemiddeltrykskoefficienten (mm Hg) og coronargennemløbet, målt i sinus coronarius (ml/min/100 g). Resultater for den ifølge eksempel 3 fremstillede forbindelse er vist i tabel 2.

3. Virkning på hjerteoxygenering

Under det omtalte hundeforsøg blev der samtidigt med målingen af coronargennemløbet også til stadighed registreret oxygenmætning i blodprøver, der udsugedes fra sinus coronarius gennem oxymetrets målekuvette med en peristaltisk pumpe med stationær hastighed og tilbageførtes i den brachiale vene. Desuden bestemtes oxygenmætningen af det arteriøse blod og med manometer bestemtes ligeledes blodets hæmoglobinindhold. Ud fra disse resultater beregnedes det venstre hjertekammers oxygenforbrug (ml/100 g/min). For at karakterisere hjertemusklens oxydative stofskifte og den tilstrækkelige oxygenforsyning beregnedes desuden kvotienten O_2 udbud/ O_2 krævet. Videre enkeltheder, se L. Szekeres, J. Gy. Papp og E. Fischer: European J. Pharmacol., 2, 1, 1967. Resultater for den ifølge eksempel 3 fremstillede forbindelse er vist i tabel 3.

4. Virkning på virkningsgraden af venstre hjertekammers arbejde

Efter L. Szekeres, J. Gy. Papp og E. Fischer: Acta Physiol. Acad. Sci. Hung., 33, 115, 1969 registreredes minutrumfanget og arteriemiddeltrykket ved "kold væskeinfusionsmetoden", og heraf beregnedes venstre hjertekammers arbejde. Desuden beregnedes som allerede beskrevet venstre hjertekammers O_2 -forbrug. På grundlag af kvotienten: venstre hjertekammers arbejde (kgm/min.)/venstre hjertekammers O_2 -forbrug (ml/min/100 g) bestemtes også størrelsen på virkningsgraden af venstre hjertekammers arbejde. Resultater for den ifølge eksempel 3 fremstillede forbindelse er vist i tabel 4.

5. Toxicitet

Bestemmelsen af den akutte toxicitet gennemførtes på rotter med en legemsvægt på 150-200 g. Dosen indsprøjtedes i løbet af højst 5 sekunder i et rumfang på 0,2 ml/100 g i halevenen. LD_{50} -værdien og tolerancegrænserne beregnedes ifølge Litchfield og Wilcoxon på grundlag af antallet af døde dyr i løbet af 24 timer (J. Pharmacol. exp. Ther., 96, 99, 1949). Resultat for den ifølge eksempel 3 fremstillede forbindelse er vist i tabel 5.

Tabel 1

Dosis mg/kg i.v.	n	Arterietryk		
		Grundværdi mm Hg	Ændret værdi mm Hg	Differens %
1	5	127	104	-18
2	5	124	92	-26
4	6	105	67	-36

Tabel 2

Dosis mg/kg i.v.	n	Coronargennemløb ml/min/100 g			Coronarmodstand mmHg/ml/min/100 g		
		Grundværdi	Ændret værdi	Diff. %	Grundværdi	Ændret værdi	Diff. %
1	5	24	87	+ 4	1,86	1,46	-22
2	5	82	100	+22	1,90	1,31	-31
4	6	84	108	+29	1,33	0,71	-47

Tabel 3

Dosis mg/kg i.v.	n	O ₂ -forbrug af venstre hjertekammer			O ₂ -udbud/O ₂ -forbrug		
		Grundværdi	Ændret værdi	Diff. %	Grundværdi	Ændret værdi	Diff. %
1	5	9,8	8,0	-18	1,48	1,68	+14
2	5	9,4	7,5	-20	1,51	1,93	+28
4	6	8,7	8,7		1,77	2,12	+20

Tabel 4

Dosis mg/kg i.v.	n	Virkningsgrad af venstre forkammers arbejde		
		Grundværdi	Ændret værdi	Differens, %
1	5	0,35	0,49	+40
2	5	0,36	0,46	+28
4	6	0,27	0,33	+22

Tabel 5

Forbindelsens LD ₅₀ -værdi og 95% tolerancegrænserne:
LD ₅₀ = 70 (34-148) mg/kg.

Det fremgår at den undersøgte forbindelse i en dosis på 1-4 mg/kg i.v. formindsker arterietrykket, forøger coronargennemløbet, formindsker coronarmodstanden, formindsker hjertemusklens oxygenforbrug og forbedrer, dvs. forøger kvotienten O₂-udbud/O₂-forbrug som udtrykker hjertets oxygenforsyning og således påvirker hjertets virkningsgrad på gunstig måde. Disse resultater viser at forbindelsen ved dyreforsøg opfylder de krav der må stilles til et effektivt antianginamiddel.

Ved yderligere forsøg med et udvalg af de omhandlede forbindelser opnåedes følgende resultater.

b) 2-Benzylamino-5,6-dihydro-8,9-dimetoxypyrazolo[5,1-a]-isokinolin.

I en intravenøs dosis på 2-4 mg/kg formindsker denne forbindelse arterietrykket med 10-15%, forøger coronargennemløbet og forbedrer, dvs. forøger kvotienten O₂-udbud/O₂-forbrug, som udtrykker hjertets oxygensforsyning.

c) 2-Acetylamino-5,6-dihydro-8,9-dimetoxypyrazolo[5,1-a]-

isokinolin.

Denne forbindelse formindsker i en intravenøs dosis på 2-4 mg/kg arterietrykket med 15%, forøger coronargennemløber med 15-20% og påvirker på gunstig måde hjertearbejdets virkningsgrad.

d) 2-Benzoylamino-5,6-dihydro-8,9-dimetoxypyrazolo[5,1-a]-isokinolin.

Denne forbindelse formindsker i en intravenøs dosis på 2-4 mg/kg arterietrykket med 15%, forøger coronargennemløbet med 5-20% og påvirker hjertearbejdets virkningsgrad på gunstig måde.

e) 2-Ætylamino-5,6-dihydro-8,9-dimetoxy-pyrazolo[5,1-a]isokinolin.

I en intravenøs dosis på 2-4 mg/kg giver denne forbindelse en formindskelse af arterietrykket på 10-15%, forøger coronargennemløbet og forbedrer, dvs. forøger kvotienten O_2 -udbud/ O_2 -forbrug, der er udtryk for hjertets oxygenforsyning.

Der er desuden foretaget en sammenligning mellem den ifølge opfindelsen fremstillede forbindelse, 2-amino-5,6-dihydro-8,9-dimetoxypyrazolo[5,1-a]isokinolin (TK-916) og forbindelsen korotin, der på dette område er et anerkendt, godt virkende handelsprodukt.

Sammenligningsresultaterne er vist i tabel 6.

Tabel 6

Antianginavirkning.					
	LD ₅₀ i.v. Rotte	Coronargennemløb		O_2 -forbrug	
		relativ virkning	terapeu- tisk index	relativ virkning	terapeutisk index
korotin	11 mg/kg	1,00	3,9	1,00	4,6
TK 916	80 mg/kg	1,3	29,6	0,23	7,6

Det fremgår, at de her omhandlede forbindelser har en fremragende antianginavirkning sammenlignet med korotin.

I sammenligning med den almindeligt kendte forbindelse kинidin er de her omhandlede forbindelser væsentligt mere virksomme ved behandling af forkammer- og hjertekammerarrytmier.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere i det følgende ved hjælp af nogle eksempler.

Eksempel 1

1 ml af en 1% natriumhydroxydopløsning og 4 ml alkohol sættes til 140 mg 3-(6,7-dimetoxy-3,4-dihydro-1-isokinoly1)-metyl-4-ætyl- Δ^2 -1,2,4-oxadiazolin-5-on og reaktionsblandingen koges under tilbagesvaling i 2 timer. Derefter inddampes blandingen til tørhed og der sættes vand til remanensen. Der vindes 81 mg 2-ætyl-amino-5,6-dihydro-8,9-dimetoxypyrazol[5,1-a]isokinolin med smp. 114-116°C.

Beregnet for $C_{15}H_{19}N_3O_2$: C 65,91 H 7,01 N 15,38
 Fundet: C 65,92 H 6,93 N 15,13%.

Eksempel 2

10 ml pyridin og 1,9 g p-toluensulfonsyreklorid sættes til 2,45 g 2-amino-5,6-dihydro-8,9-dimetoxypyrazol[5,1-a]isokinolin og reaktionsblandingen koges under tilbagesvaling i 5 minutter. Efter afkøling hældes reaktionsblandingen i vand. Der vindes 3,3 g 2-(4-toluensulfonylamino)-5,6-dihydro-8,9-dimetoxypyrazol[5,1-a]isokinolin med smp. 259-261°C (fra dioxan).

Beregnet for $C_{20}H_{21}N_3O_4S$: C 60,13 H 5,29 N 10,52
 Fundet: C 59,94 H 5,45 N 10,36%.

Eksempel 3

5 g 3-(6,7-dimetoxy-3,4-dihydro-1-isokinoly1)-metyl- Δ^2 -1,2,4-oxadiazolin-5-on smeltes på et metalbad med en temperatur på 180-200°C. Efter afkøling opløses det stabiliserede produkt i 30 ml 5% vandigt saltsyre under opvarmning, opløsningen filtreres og alkaliseres med 10% natriumhydroxydopløsning. Det krystalliserede produkt filtreres, vaskes med vand og tørres. Der vindes 3 g 2-amino-5,6-dihydro-8,9-dimetoxypyrazol[5,1-a]isokinolin med smp. 216-217°C (fra alkohol).

Beregnet for $C_{13}H_{15}N_3O_2$: C 63,65 H 6,16 N 17,13
 Fundet: C 63,45 H 6,40 N 16,95%.

I produktets kernemagnetiske resonansspektrum fremkommer protonen i stilling 1 ved 5,85 ppm.

Eksempel 4

65 ml xylen sættes til 13 g 3-(6,7-dimetoxy-3,4-dihydro-1-isokinoly1)-metyl- Δ^2 -1,2,4-oxadiazolin-5-on hvorefter reaktionsblandingen koges under tilbagesvaling i 3 timer. Efter afkøling frafiltreres det faste stof og tørres. Der vindes 10 g 2-amino-5,6-dihydro-8,9-dimetoxypyrazol[5,1-a]isokinolin. Produktet er identisk med det i eksempel 3 fremstillede produkt.

Ud fra den 96%ige alkoholiske opløsning af produktet vindes ved tilsætning af alkohol i saltsyre hydrokloridsaltet: 2-amino-5,6-dihydro-8,9-dimetoxypyrazol[5,1-a]isokinolin-hydroklorid-dihydrat i krystalliseret form med smp. 128-130°C.

Beregnet for $C_{13}H_{20}N_3O_4Cl$: C 49,13 H 6,34 N 13,22 Cl 11,16

Fundet: C 49,30 H 6,11 N 12,98 Cl 11,27%.

Eksempel 5

20 ml af en 10% s natriumhydroxydopløsning sættes til 1,6 g 3-(6,7-dimetoxy-3,4-dihydro-1-isokinoly1)-metyl- Δ^2 -1,2,4-oxadiazolin-5-on og reaktionsblandingen koges under tilbagesvaling i 8 timer. Efter afkøling vindes 0,9 g 2-amino-5,6-dihydro-8,9-dimetoxypyrazol[5,1-a]isokinolin i krystallinsk form. Produktet er identisk med det ifølge eksempel 3 fremstillede produkt.

LD₅₀-værdien af dette produkt med de 95% s tolerancegrænser er 70(34-148) mg/kg.

Produktet mindsker arterietrykket i en dosis på 1-4 mg/kg i.v., forøger coronargennemløbet, formindsker coronarmodstanden, formindsker hjertemusklens oxygenforbrug og forbedrer, dvs. forøger, den kvotient der udtrykker hjerteoxygeneringen: O₂ udbud/O₂ krævet, og indvirker derved gunstigt på hjertearbejdets virkningsgrad. De ovennævnte kendsgerninger viser at forbindelsen ved dyreforsøg tilfredsstiller kravene for antianginamidler.

Eksempel 6

70 ml af en 10% s natriumhydroxydopløsning og 400 ml alkohol sættes til 10 g 3-(6,7-dimetoxy-3,4-dihydro-1-isokinoly1)-metyl-4-benzyl- Δ^2 -1,2,4-oxadiazolin-5-on og reaktionsblandingen koges under tilbagesvaling i 1 time. Derefter indampes blandingen til tørhed under vakuum og der sættes vand til remanensen. Der vindes 8 g

2-benzylamino-5,6-dihydro-8,9-dimetoxypyrazol[5,1-a]isokinolin med smp. 156°C (fra alkohol).

Beregnet for $C_{20}H_{21}N_3O_2$: C 71,62 H 6,31 N 12,53

Fundet: C 71,86 H 6,08 N 12,64%.

Eksempel 7

0,6 g benzaldehyd og 10 ml absolut alkohol sættes til 1,2 g 2-amino-5,6-dihydro-8,9-dimetoxypyrazol[5,1-a]isokinolin og reaktionsblandingen koges under tilbagesvaling i 4 timer. Efter afkøling vindes 1,1 g 2-benzylidenamino-5,6-dihydro-8,9-dimetoxypyrazol[5,1-a]isokinolin i krystallinsk form med smp. 163°C.

Beregnet for $C_{20}H_{19}N_3O_2$: C 72,05 H 5,75 N 12,61

Fundet: C 71,88 H 6,01 N 12,50%

0,9 af det ovenfor vundne produkt opløses i 100 ml metanol og der sættes 0,2 g natriumborhydrid til opløsningen. Opløsningen henstår i 1 time hvorefter opløsningsmidlet indampes under vakuum. Til remanensen sættes vand. Der vindes 0,8 g 2-benzylamino-5,6-dihydro-8,9-dimetoxypyrazol[5,1-a]isokinolin. Produktet er identisk med det ifølge eksempel 9 fremstillede produkt.

5,7 af det ovenfor fremstillede produkt opløses i 80 ml acetone og opløsningen gøres sur med absolut alkohol i saltsyre. Der vindes 5,5 g 2-benzylamino-5,6-dihydrodimetoxypyrazol[5,1-a]-isokinolin-hydroklorid i krystallinsk form med smp. 206-208°C.

Beregnet for $C_{20}H_{20}N_3O_2Cl$: C 64,59 H 5,96 N 11,31 Cl 9,53

Fundet: C 64,70 H 6,12 N 11,52 Cl 9,38%

I produktets kernemagnetiske resonansspektrum fremkommer protonen i stilling 1 ved 5,73 ppm.

Eksempel 8

14 ml af en 10% natriumhydroxydopløsning og 80 ml alkohol sættes til 2 g 3-(6,7-diætoxy-3,4-dihydro-1-isokinolyl)-metyl-4-benzyl- Δ^2 -1,2,4-oxadiazolin-5-on og reaktionsblandingen koges under tilbagesvaling i 1 time. Derefter indampes blandingen til tørhed og der sættes vand til remanensen. Der vindes 1,5 g 2-benzylamino-5,6-dihydro-8,9-diætoxypyrazol[5,1-a]isokinolin med smp. 130-131°C (fra butanol).

Beregnet for $C_{22}H_{25}N_3O_2$: C 72,70 H 6,93 N 11,56

Fundet: C 72,51 H 6,86 N 11,80%.

Eksempel 9

5,0 ml eddikesyreanhydrid sættes til 1 g 2-amino-5,6-dihydro-8,9-dimetoxypyrazol[5,1-a]isokinolin og reaktionsblandingen opvarmes på vandbad i 10 minutter hvorefter blandingen henstår en time. Blandingen udhældes på is og der vindes 0,8 g 2-acetylamino-5,6-dihydro-8,9-dimetoxypyrazol[5,1-a]isokinolin i krystallinsk form med smp. 223°C (fra 75 %s alkohol).

Beregnet for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$: C 62,70 H 5,96 N 14,63

Fundet: C 62,56 H 5,78 N 14,60%.

Eksempel 10

20 ml kloroform og 1,4 g kaliumkarbonat sættes til 2,45 g 2-amino-5,6-dihydro-8,9-dimetoxypyrazol[5,1-a]isokinolin og under omrøring sættes 1,15 g kloracetylchlorid dråbevis til blandingen. Blandingen omrøres ved stuetemperatur i 5 timer og der tilsættes 20 ml vand. Kloroformfasen skilles fra, tørres over natriumsulfat og indampes. Der vindes 2 g 2-kloracetylamino-5,6-dihydro-8,9-dimetoxypyrazol[5,1-a]isokinolin med smp. $152-154^{\circ}\text{C}$ (fra alkohol).

Beregnet for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_3\text{Cl}$: C 55,99 H 5,01 N 13,06 Cl 11,02

Fundet: C 56,10 H 4,93 N 12,80 Cl 10,82%.

Eksempel 11

1 g 2-amino-5,6-dihydro-8,9-dimetoxypyrazol[5,1-a]isokinolin blandes med 0,7 g benzoylchlorid og 15 ml vand og reaktionsblandingen pH-værdi holdes under afkøling og omrøring på 10-11 ved tilsætning af 10% natriumhydroxydopløsning. Der vindes 1 g 2-benzoylamino-5,6-dihydro-8,9-dimetoxypyrazol[5,1-a]isokinolin med smp. 185°C (fra alkohol).

Beregnet for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$: C 68,75 H 5,48 N 12,03

Fundet: C 68,52 H 5,65 N 11,83%.

Eksempel 12

Til 0,5 g acetylamino-5,6-dihydro-8,9-dimetoxypyrazol[5,1-a]isokinolin sættes 10 ml 2N saltsyreopløsning hvorefter reaktionsblandingen koges under tilbagesvaling i 1/2 time. Efter afkøling vindes

0,5 g 2-amino-5,6-dihydro-8,9-dimetoxypyrazol[5,1-a]isokinolin-hydroklorid-dihydrat i krystallinsk form. Produktet er identisk med det ifølge eksempel 5 fremstillede produkt. Smp. 128-130°C.

Eksempel 13

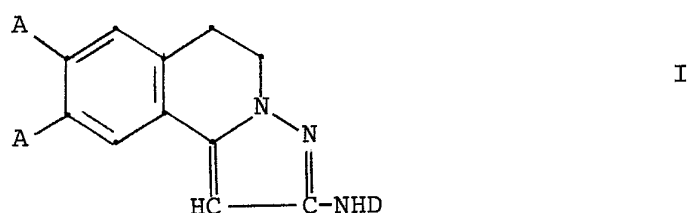
4 ml alkohol og 1 ml af en 10% natriumhydroxydopløsning sættes til 140 mg 3-(6,7-dimetoxy-3,4-dihydro-1-isokinolyl)-metyl-4-ætyl- Δ^2 -1,2,4-oxadiazolin-5-on og reaktionsblandingen koges under tilbagesvaling i 2 timer. Opløsningsmidlet inddampes under vakuum og der sættes vand til remanensen. Der vindes 81 mg 2-ætylamino-5,6-dihydro-8,9-dimetoxypyrazol[5,1-a]isokinolin med smp. 114-116°C (fra benzin/ CCl_4).

Beregnet for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$: C 65,91 H 7,01 N 15,38

Fundet: C 65,92 H 6,93 N 15,13%.

P a t e n t k r a v

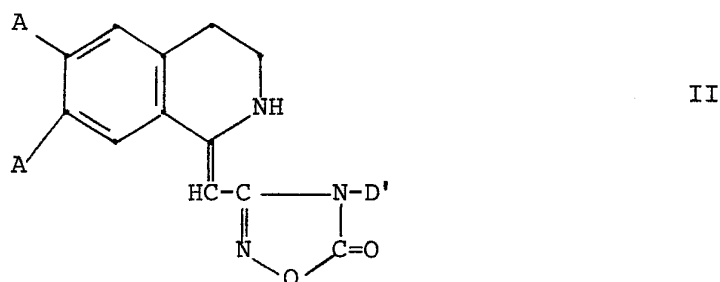
Fremgangsmåde til fremstilling af aminopyrazolisokinolinderivater med den almene formel



eller syreadditionssalte deraf, hvor

A er en alkoxygruppe med 1-4 kulstofatomer og

D er et hydrogenatom, en alkylgruppe med 1-4 kulstofatomer, en fenylalkylgruppe med 1-4 kulstofatomer i alkyl delen, en eventuelt med højst 3 halogenatomer substitueret alkanoylgruppe med 1-4 kulstofatomer, en benzoylgruppe, en fenylalkanoylgruppe med 1-4 kulstofatomer i alkyl delen eller en eventuelt med en alkylgruppe med 1-4 kulstofatomer substitueret benzensulfonylgruppe, k e n d e t e g n e t v e d at en forbindelse med den almene formel



hvor A har den ovenfor angivne betydning og D' er et hydrogenatom, en alkylgruppe med 1-4 kulstofatomer eller en fenylalkylgruppe med 1-4 kulstofatomer i alkyl delen, opvarmes i et egnet opløsningsmiddel eller i form af en smelte, eller underkastes en alkalisk hydrolyse, idet man når D' er en alkylgruppe eller fenylalkylgruppe kun kan gå frem på sidstnævnte måde, hvorefter man i en vunden forbindelse med formel I, hvor D er hydrogen, om ønsket

acylerer gruppen D til en af de ovenfor angivne acylgrupper, eller om ønsket omsætter en vunden forbindelse med formel I, hvor D er hydrogen, med et aldehyd eller en keton og, om ønsket uden isolering af det vundne mellemprodukt, reducerer dette til en forbindelse med formel I, hvor D er en alkylgruppe med 1-4 kulstofatomer eller en fenylalkylgruppe med 1-4 kulstofatomer i alkyl delen, og/eller om ønsket omdanner den vundne forbindelse til et syreadditionssalt eller frigør den frie base fra et vundet syreadditionssalt.

Fremdragne publikationer:
