



(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 147301 B

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(21) Patentansøgning nr.: 1125/79

(51) Int.Cl.³: C 07 D 457/02

(22) Indleveringsdag: 19 mar 1979

(41) Alm. tilgængelig: 21 sep 1979

(44) Fremlagt: 12 jun 1984

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 20 mar 1978 HU GO 1394

(71) Ansøger: *RICHTER GEDEON VEGYESZETI GYAR RT; Budapest X., HU.

(72) Opfinder: Tivadar *Rettegli; HU, Erzsebet *Mago; HU, Lajos *Toldy; HU, Jozsef *Borsi; HU, Laszlo *Tardos; HU.

(74) Fuldmægtig: Ingeniørfirmaet Budde, Schou & Co

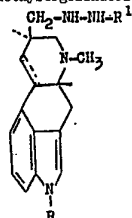
(54) Fremgangsmåde til fremstilling af 8beta-hydrazinomethylergolinderivater eller -ergolenderivater eller syreadditionssalte deraf

(57) Sammen drag:

Forbindelserne I og deres syreadditionssalte har antiserotonin-virkning samt antidepressiv og hypotensiv virkning. De kan endvidere anvendes som udgangsforbindelser ved fremstillingen af andre biologisk aktive ergolinderivater.

1125-79

6-Methyl-8β-hydrazinomethylergolinderivater med formelen



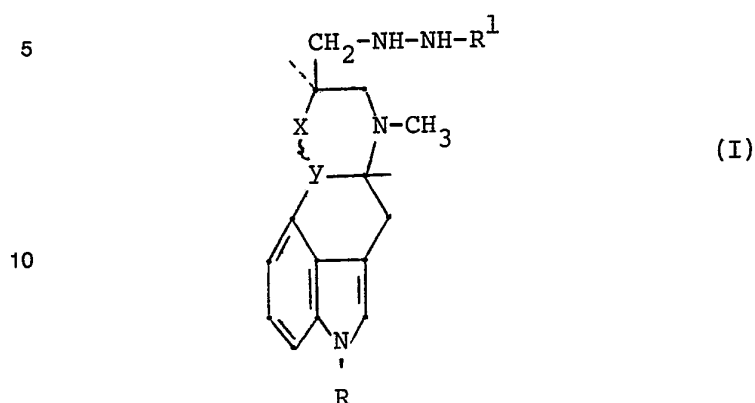
hvor R betyder hydrogen eller methyl, og R¹ betyder hydrogen, alkanoyl, eventuelt substitueret benzoyl, dialkylcarbamoyl eller alkyl-, allyl- eller phenylthiocarbamoyl, fremstilles ved om-sætning af de tilsvarende 6-methyl-8β-mesyloxymethyl- eller -tosyl-oxymethylergolinderivater med tørt hydrazin, eventuelt efterfulgt af om-sætning med et acyleringsmiddel eller med et isothiocyanat.

DK 147301 B

0

Den foreliggende opfindelse angår en hidtil ukendt fremgangsmåde til fremstilling af 8 β -hydrazinomethylergo-
linderivater eller -ergolenderivater med den almene formel

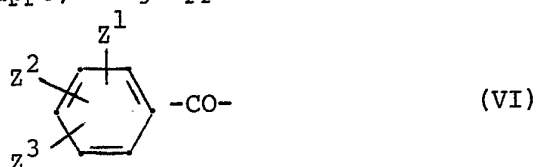
5



10

15 hvor $x \sim y$ betyder en $-\text{CH}_2-\overset{|}{\text{CH}}-$ eller $-\text{CH}=\overset{|}{\text{C}}-$ gruppe, R betyder hydrogen eller en methylgruppe, og R^1 betyder hydrogen, en lavere alkylcarbonylgruppe, en di-(lavere alkyl)-amino-carbonylgruppe, en gruppe med den almene formel.

20



25 hvor Z^1 , Z^2 og Z^3 hver betyder hydrogen, halogen eller en trifluormethylgruppe, eller R^1 betyder en gruppe med den al-
me formel



30 hvor Y betyder en lavere alkylgruppe, allylgruppe eller phenylgruppe, eller syreadditionssalte deraf.

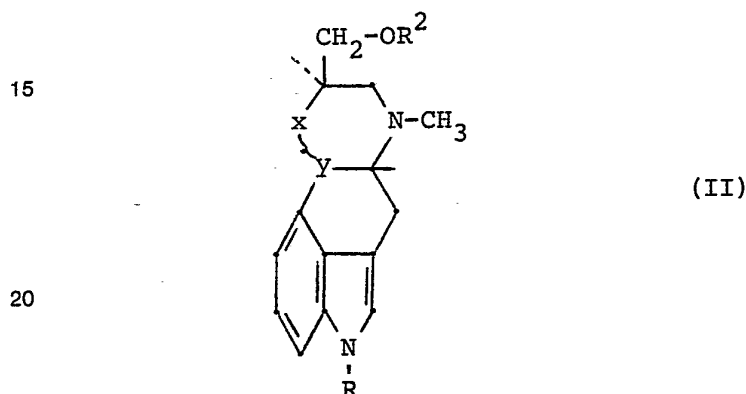
Som det er kendt, er adskillige semisyntetiske forbindelser med ergolen- eller ergolinskelet i de seneste få år blevet syntetiseret og indført i terapien ved siden af
35 de naturlige ergotalkaloider [H.G. Floss: Tetrahedron 32, 873-912 (1976)]. Eksempler på disse semisyntetiske forbindelser er 1-methyl-lysergysyre-butanolamid ("Deseryl"),

0

lysergsyre-butanolamid ("Metegrine"), 1,6-dimethyl-8 β -carbo-
benzyloxyaminomethyl-10 α -ergolin ("Metergoline"), 1-methyl-
-10 α -methoxy-dihydrolysergol-5'-brom-nicotinat ("Nicerg-
oline"), 6-methyl-8 β -acetylaminomethyl-ergolin ("Uterdina")
5 og 2-chlor-6-methyl-8 β -cyanomethyl-ergolin ("Lergotril").

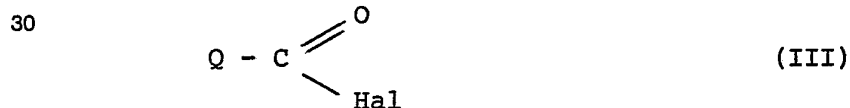
8 β -Hydrazinomethylergolinderivater har imidlertid
hidtil ikke været beskrevet i litteraturen.

Ifølge opfindelsen fremstilles de hidtil ukendte
forbindelser med den almene formel (I) ved en kemisk egen-
10 artet fremgangsmåde, som er ejendommelig ved, at en for-
bindelse med den almene formel



hvor $x \sim y$ og R har den ovenfor angivne betydning, og R²
25 betyder en tosyl- eller mesylgruppe, omsættes med tørt (vand-
frit) hydrazin, og, om ønsket,

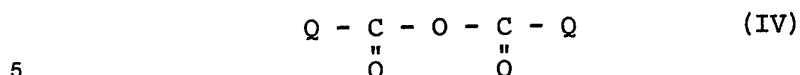
(a) den fremkomne forbindelse omsættes med et acyl-
halogenid med den almene formel



hvor Hal betyder halogen, og Q betyder en lavere alkylgruppe
eller en di-(lavere alkyl)-aminogruppe, eller Q-CO betyder
en gruppe med den almene formel (VI), og Z¹, Z² og Z³ i

0

sidstnævnte formel har den ovenfor angivne betydning, eller med et syreanhydrid med den almene formel



5

hvor Q har den ovenfor angivne betydning til opnåelse af en forbindelse med den almene formel (I), hvor R^1 betyder en lavere alkylcarbonylgruppe, en di-(lavere alkyl)-amino-carbonylgruppe eller en gruppe med den almene formel (VI),
10 eller

(b) den fremkomne forbindelse omsættes med et isothiocyantatderivat med den almene formel



15

hvor Y betyder en lavere alkylgruppe, allylgruppe eller phenylgruppe, til opnåelse af en forbindelse med den almene formel (I), hvor R^1 betyder en gruppe med den almene formel (VII), og, om ønsket, de fremkomne forbindelser omdannes
20 til et syreadditionssalt deraf.

Hovedprocessen ved den her omhandlede fremgangsmåde, nemlig hydrazinolyse af en mesyloxy- eller tosyl-oxygruppe, er tidligere beskrevet i den kendte teknik, men ikke i sammenhæng med forbindelser indeholdende et ergolin- eller ergolenskelet. Ifølge den kendte teknik kræves undertiden kogning i 3-4 døgn, før hydrazinolysen er opnået.
25 Det må derfor betegnes som overraskende, at den her omhandlede fremgangsmåde bevirker hydrazinolyse i løbet af relativt kort tid (minutter, jfr. nedenstående eksempel 1), og det er endvidere overraskende, at ergolin- og ergolenskelettet bevares intakt under hydrazinolysen, da det er kendt, at netop disse skeletter er meget følsomme og labile, således at det ikke kunne forudses, at de ville kunne tåle den ved fremgangsmåden anvendte opvarmning.

30

Ved en foretrukken fremgangsmåde ifølge opfindelsen

0

gås der frem på nedenstående måde:

Udgangsforbindelsen med den almene formel (II) suspenderes i tørt hydrazin, suspensionen koges på et oliebad, der er opvarmet til 150°C i 30 minutter under nitrogenatmosfære, hvorefter de fraskilte krystaller filtreres fra og tørres i vakuum. Den fremkomne forbindelse opløses i chloroform, en tertiær base tilsættes, og acylchloridet med den almene formel (III) ledes til blandingen under afkøling. Acyleringens fremadskriden overvåges ved tyndtlagschromatografi. Det fremkomne produkt kan renses ved krystallisation eller ved søjlechromatografi. Om ønsket kan produktet omdannes til et syreadditionssalt deraf. Som saltdannende middel anvendes fortrinsvis maleinsyre eller saltsyre.

Ved en anden metode omsættes den hensigtsmæssige syre med den almene formel Q-COOH først med isobutylchlorformiat i nærværelse af N-methyl-morpholin, og det fremkomne blandede anhydrid med den almene formel (IV) omsættes dernæst med en dimethylformamidopløsning af en forbindelse med den almene formel (I), hvor R¹ betyder hydrogen.

De forbindelser med den almene formel (I), hvor R¹ betyder en gruppe med den almene formel (VII), fremstilles fortrinsvis på den måde, at en forbindelse med den almene formel (I), hvor R¹ betyder hydrogen, opløses i tørt tetrahydrofuran, og opløsningen behandles med et isothiocyant med den almene formel (V).

De forbindelser med den almene formel (II), der anvendes som udgangsforbindelser ved den her omhandlede fremgangsmåde, kan fremstilles som beskrevet i HU-patentskrift nr. 170.271.

De ved den her omhandlede fremgangsmåde fremstillede forbindelser har som sådanne eller som farmaceutisk acceptable syreadditionssalte værdifulde, terapeutiske virkninger, idet repræsentanter for disse hidtil ukendte forbindelser modvirker serotonin-receptorerne.

Antiserotoninvirkningen af de hidtil ukendte forbindelser undersøges under in vitro- og in vivo-betingelser. In vitro-forsøgene gennemføres på en isoleret rotte-uterus,

der er sensibiliseret med diethylstilboestrol (jvf. J.H. Gaddum: Brit. J. Pharmacol. 9, 240 (1954)]. In vivo-forsøgene gennemføres ved metoden ifølge I.L. Bonta (Arch. Int. Pharmacodyn. 132, 147 (1961)] ved injektion af 50 µg serotonin i rotters plantarregion og måling af de ødem-inhiberende virkninger af de forbindelser, der afprøves. Ved disse forsøg anvendes "Methysergide" (1-methyl-lysergisyre-butanolamid) som referenceforbindelse. Forsøgsresultaterne er opsummeret i tabel I.

Tabel I

Antiserotonin-virkning

Forbindelse (Eks. nr.)	In vitro-forsøg ED ₅₀ g/ml	In vivo-forsøg ED ₅₀ (50% inhibering af ødem) mg/kg	
		subcutant	peroralt
4	10 ⁻⁶ til 10 ⁻⁹	0,3	3,0
6	10 ⁻⁶ til 10 ⁻⁹	0,05	3,0
7	10 ⁻⁶ til 10 ⁻⁹	0,03	3,0-10,0
8	10 ⁻⁹	0,160	3,0
9	10 ⁻⁹	0,055	0,780
"Methysergide"	5 x 10 ⁻⁹	0,026	0,640

De i tabel I angivne data indikerer, at alle de afprøvede forbindelser på konkurrencedygtig måde blokerer serotoninens glatmuskel-kontraherende virkning på isolerede organer og udøver denne blokerende virkning i særdeles små koncentrationer. Endvidere inhiberer forbindelserne stærkt de serotonin-inducerede ødemer efter såvel parenteral som oral indgift. Det konstateres, at 6-methyl-8β-[(N'-acetylhydrazino)-methyl]-ergol-9-en, den forbindelse, der fremstilles ifølge eksempel 9, har en fremragende virkning.

Ved terapi kan de hidtil ukendte forbindelser med den almene formel (I) og deres farmaceutisk acceptable syre-additionssalte anvendes enten som sådanne eller i form af

0 farmaceutiske præparater, såsom tabletter, overtrukne tabletter, kapsler, suppositorier og injicerbare opløsninger, der er egnede til enteral eller parenteral indgift. Af saltene foretrækkes de vandopløselige. De farmaceutiske præparater
5 fremstilles ved konventionelle metoder under anvendelse af konventionelle, indifferente, organiske eller mineralske bærere, såsom lactose, stivelse, talkum, stearinsyre, vand, alkoholer, naturlige og hærde olier og voks, og/eller hjælpestoffer, såsom konserveringsmidler, stabiliseringsmidler, fugtemidler, opløsningshjælpemidler, sødemidler,
10 farvestoffer og smagsforbedrende midler.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses detaljeret ved nedenstående eksempler.

15 Eksempel 1

6-Methyl-8 β -hydrazinomethylergolin

5 g (0,0146 mol) 6-methyl-8 β -mesyloxymethylergolin
20 suspenderes i 25 ml tørt hydrazin, der er destilleret fra natriumhydroxid. Suspensionen tilbagesvales under nitrogenatmosfære på et oliebad, der er opvarmet til 150°C, i 20 minutter efter endt opløsning af faststofferne. Ved denne operation bør atmosfærisk fugt være omhyggeligt udelukket.
25 Blandingen afkøles og får lov at henstå i køleskab. De udskilte krystaller filtreres fra, vaskes med vand og tørres dernæst i vakuum. Der fås 2,8 g (71%) 6-methyl-8 β -hydrazinomethylergolin, smp.: 171-172°C,
[α]_D²⁰ = -62,8° (c = 0,2, i tetrahydrofuran).

30 Eksempel 2

6-Methyl-8 β -hydrazinomethylergol-9-en

35 Der gås frem som beskrevet i eksempel 1 med den forskel, at der anvendes 5 g 6-methyl-8 β -mesyloxymethylergol-9-en som udgangsforbindelse. Der fås 2,7 g (68%) 6-methyl-

0 -8 β -hydrazinomethylergol-9-en, smp.: 162-163°C,
[α]_D²⁰ = 0° (c = 0,2, i tetrahydrofuran).

Eksempel 3

5 1,6-Dimethyl-8 β -hydrazinomethylergolin

Der gås frem som beskrevet i eksempel 1 med den for-
skel, at der anvendes 5,4 g 1,6-dimethyl-8 β -tosyloxymethyl-
ergolin som udgangsmateriale. Der fås 2,2 g (56%) 1,6-di-
10 methyl-8 β -hydrazinomethylergolin, smp.: 102-103°C,
[α]_D²⁰ = -60,4° (c = 0,2, i tetrahydrofuran).

Eksempel 4

15 6-Methyl-8 β -[(N'-acetylhydrazino)-methyl]-ergolin

Under kraftig omrøring ledes 0,6 g (0,0021 mol)
6-methyl-8 β -hydrazinomethylergolin, fremstillet som angivet
i eksempel 1, til en opløsning af 0,28 ml (0,0025 mol)
20 N-methylmorpholin i 60 ml tørt chloroform. Når faststoffet
er fuldstændig opløst, sættes en opløsning af 0,184 g (0,0023
mol) acetylchlorid i 2 ml acetonitril dråbevis til blandingen
i løbet af 5 minutter. Efter tilsætningen kontrolleres
25 blandingens pH-værdi, og når den er lavere end 6, tilledes
N-methylmorpholin. Reaktionsblandingen omrøres ved stuetem-
peratur i 1 time, hvorefter den fortyndes med 30 ml vand, og
blandingens pH-værdi indstilles på 8 med vandig ammoniak.
Blandingen omrystes, faserne skilles fra hinanden, og den
organiske fase vaskes to gange med vand, tørres og inddam-
30 pes til tørhed i vakuum. Den tørre remanens krystalliseres
fra ethanol. De udskilte krystaller filtreres fra, vaskes
med en ringe mængde kold (5°C) ethanol og tørres i vakuum.
Der fås 0,5 g (72,4%) 6-methyl-8 β -[(N'-acetylhydrazino)-
35 -methyl]-ergolin, smp.: 213-215°C, [α]_D²⁰ = -38,7° (c = 1,
i 96% ethanol).

0

Eksempel 5

5 6-Methyl-8 β -[(N'-(4'-fluorbenzoyl)-hydrazino)-methyl]-
-ergolin-hydrogenmaleat

Der gås frem som beskrevet i eksempel 4 med den for-
skel, at der anvendes 1,1 g (0,0039 mol) 6-methyl-8 β -hydra-
zinomethylergolin, fremstillet som angivet i eksempel 1,
10 og 0,68 g (0,0047 mol) 4-fluorbenzoylchlorid som udgangs-
forbindelser. Den fremkomne base behandles med en alkoho-
lisk opløsning af maleinsyre til dannelselse af saltet. Der
fås 0,7 g (45,6%) 6-methyl-8 β -[(N'-(4'-fluorbenzoyl)-
-hydrazino)-methyl]-ergolin-hydrogenmaleat, smp.: 215-217°C,
15 $[\alpha]_D^{20} = -27,5^\circ$ (c = 1, i 96% ethanol).

Eksempel 6

20 6-Methyl-8 β -[(N'-dimethylcarbamoyl-hydrazino)-
-methyl]-ergolin

Der gås frem som beskrevet i eksempel 4 med den for-
skel, at der anvendes 0,6 g (0,00213 mol) 6-methyl-8 β -
-hydrazinomethylergolin, fremstillet som angivet i eksem-
25 pel 1, og 0,25 g (0,00234 mol) dimethylcarbamoylchlorid
som udgangsforbindelser. Der fås 0,5 g (69%) 6-methyl-
-8 β -[(N'-dimethylcarbamoyl-hydrazino)-methyl]-ergolin,
smp.: 205-206°C, $[\alpha]_D^{20} = -36,2^\circ$ (c = 1, i 96% ethanol).

30

35

0

Eksempel 7

1,6-Dimethyl-8 β -[(N'-acetyl-hydrazino)-methyl]-erg-
5 olin

0,6 g eddikesyre opløses i 25 ml acetonitril under
omrøring. Opløsningen afkøles til -15°C, og 1,39 ml iso-
butylchlorformiat og 1,1 ml N-methylmorpholin tilsættes.
10 Efter 5 minutters omrøring sættes en opløsning af 2,8 g
1,6-dimethyl-8 β -hydrazinomethylergolin, fremstillet som
angivet i eksempel 3, i 10 ml acetonitril til blandingen.
Blandingen opvarmes langsomt (i løbet af 30 minutter)
til stuetemperatur, omrøres ved stuetemperatur i 2 timer
15 og indampes dernæst i vakuum. Remanensen opløses i
200 ml chloroform, og 100 ml vand tilsættes. Den vandige
fases pH-værdi indstilles på 8 med 10% vandig ammoniak, og
blandingen omrystes. Den organiske fase fraskilles, og den
vandige fase ekstraheres tre gange med 100 ml chloroform.
20 Chloroformfraktionerne kombineres og indampes til tørhed i
vakuum. Remanensen underkastes søjlechromatografi til fjer-
nelse af de forekommende urenheder. Der anvendes 60 g silica-
gel som adsorbent, og søjlen elueres med en blanding i for-
holdet 30:0,3:9 af chloroform, vand og methanol. Afgangs-
25 strømmen analyseres ved tyndtlagschromatografi. Fraktionerne
indeholdende en forbindelse med en R_f-værdi på 0,75 kombine-
res, indampes i vakuum, og remanensen krystalliseres fra
alkohol. Der fås 1,9 g (60,4%) 1,6-dimethyl-8 β -[(N'-acetyl-
-hydrazino)-methyl]-ergolin, smp.: 190-192°C,
30 $[\alpha]_D^{20} = -29,7^\circ$ (c = 1, i 96% ethanol).

Eksempel 8

6-Methyl-8 β -[(N'-dimethylcarbamoyl-hydrazino)-methyl]-
35 -ergol-9-en

Der gås frem som beskrevet i eksempel 4 med den for-
skel, at der anvendes 1,2 g (0,0043 mol) 6-methyl-8 β -hydra-

0 zinomethylergol-9-en, fremstillet som angivet i eksempel 2,
og 0,51 g (0,0047 mol) dimethylcarbamoylchlorid som ud-
gangsforbindelser. Der fås 0,75 g (49,5%) 6-methyl-8 β -
-[(N'-dimethylcarbamoyl-hydrazino)-methyl]-ergol-9-en,
5 smp.: 185-187°C.

Eksempel 9

6-Methyl-8 β -[(N'-acetyl-hydrazino)-methyl]-ergol-
10 -9-en

Der gås frem som beskrevet i eksempel 7 med den for-
skel, at der anvendes 1,2 g (0,0043 mol) 6-methyl-8 β -hydra-
zinomethylergol-9-en, fremstillet som angivet i eksempel 2,
15 og 0,25 ml eddikesyre som udgangsforbindelser, og den
chromatografiske rensning udelades. Den tørre remanens,
der er fremkommet efter inddampning af chloroformopløs-
ningen, krystalliseres fra alkohol. Der fås 0,6 g (43,4%)
6-methyl-8 β -[(N'-acetyl-hydrazino)-methyl]-ergol-9-en,
20 smp.: 158-160°C, $[\alpha]_D^{20} = +116^\circ$ (c = 1, i 96% ethanol).

Eksempel 10

6-Methyl-8 β -[(N'-<3'-trifluormethyl-benzoyl>-hydra-
25 zino)-methyl]-ergol-9-en-hydrogenmaleat

Der gås frem som beskrevet i eksempel 4 med den for-
skel, at der anvendes 1,5 g (0,0054 mol) 6-methyl-8 β -hydra-
zinomethylergol-9-en, fremstillet som angivet i eksempel 2,
30 og 1,13 g (0,0059 mol) 3-trifluormethyl-benzoylfluorid som
udgangsforbindelser. Den fremkomne base behandles med en
alkoholisk opløsning af maleinsyre til dannelsen af saltet.
Der fås 1,3 g (53%) 6-methyl-8 β -[(N'-<3'-trifluormethyl-
-benzoyl>-hydrazino)-methyl]-ergol-9-en-hydrogenmaleat,
35 smp.: 159-160°C, $[\alpha]_D^{20} = +81^\circ$ (c = 1, i 96% ethanol).

0

Eksempel 11

6-Methyl-8 β -[(N'-methylthiocarbamoyl-hydrazino)-
5 -methyl]-ergolin

1,2 g (0,0043 mol) 6-methyl-8 β -hydrazinomethylerg-
olin, fremstillet som angivet i eksempel 1, opløses i 120 ml
tørt tetrahydrofuran, opløsningen afkøles til 0,5°C, og
10 0,38 g (0,0052 mol) methylisothiocyanat tilsættes under
omrøring. Reaktionsblandingen omrøres i 1 time, og op-
løsningsmidlet afdestilleres i vakuum. Remanensen under-
kastes chromatografi på en søjle, der er pakket med
40 g silicagel. Der anvendes en blanding i forholdet
15 100:0,3:20 af chloroform, vand og methanol som eluerings-
middel. Afgangsstrømmene indeholdende en enkelt forbindelse
med en R_F -værdi på 0,45 kombineres og inddampes, og den
tørre remanens krystalliseres fra ethanol. Der fås 1,1 g
(76,8%) 6-methyl-8 β -[(N'-methylthiocarbamoyl-hydrazino)-
20 -methyl]-ergolin, smp.: 220-221°C, $[\alpha]_D^{20} = -45,7^\circ$ (c = 1, i
96% ethanol).

Eksempel 12

25 6-Methyl-8 β -[(N'-phenylthiocarbamoyl-hydrazino)-
-methyl]-ergolin

Der gås frem som beskrevet i eksempel 11 med den for-
skel, at der anvendes 0,7 g (0,0025 mol) 6-methyl-8 β -hydra-
30 zinomethylergolin, fremstillet som angivet i eksempel 1, og
0,38 g (0,0028 mol) phenylisothiocyanat som udgangsforbindel-
ser. Fraktionerne indeholdende en enkelt forbindelse med en
 R_F -værdi på 0,60 kombineres og inddampes, og den tørre
remanens krystalliseres fra ethanol. Der fås 0,85 g
35 (81,5%) 6-methyl-8 β -[(N'-phenylthiocarbamoyl-hydrazino)-
-methyl]-ergolin, smp.: 205-206°C, $[\alpha]_D^{20} = -54,5^\circ$ (c = 1,
i 96% ethanol).

0

Eksempel 13

5 6-Methyl-8 β -[(N'-allylthiocarbamoyl-hydrazino)-
-methyl]-ergolin

10 Der gås frem som beskrevet i eksempel 11 med den
forskkel, at der anvendes 4 g (0,0142 mol) 6-methyl-8 β -hydra-
zinomethylergolin, fremstillet som angivet i eksempel 1,
og 1,68 g (0,0170 mol) allylisothiocyanat som udgangs-
forbindelser. De fraktioner, der indeholder en enkelt
forbindelse med en R_f -værdi på 0,70, kombineres og
inddampes, og den tørre remanens krystalliseres fra alkohol.
Der fås 3,8 g (72,6%) 6-methyl-8 β -[(N'-allylthiocarbamoyl-
15 -hydrazino)-methyl]-ergolin, smp.: 207-208°C,
[α]_D²⁰ = -53,2° (c = 1, i 96% ethanol).

Eksempel 14

20 6-Methyl-8 β -[(N'-methylthiocarbamoyl-hydrazino)-
-methyl]-ergol-9-en

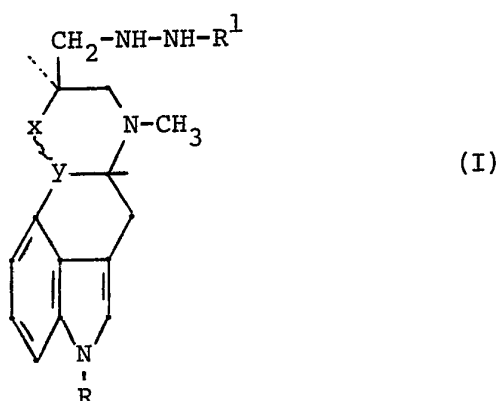
25 Der gås frem som beskrevet i eksempel 11 med den for-
skel, at der anvendes 1,0 g (0,0036 mol) 6-methyl-8 β -hydra-
zinomethyl-ergol-9-en, fremstillet som angivet i eksempel 2,
og 0,31 g (0,0043 mol) methylisothiocyanat som udgangs-
forbindelser. Der fås 0,9 g (70,7%) 6-methyl-8 β -[(N'-methyl-
thiocarbamoyl-hydrazino)-methyl]-ergol-9-en, smp.: 218-220°C.

0

P a t e n t k r a v .

Fremgangsmåde til fremstilling af 8β-hydrazino-methylergolinderivater eller -ergolenderivater med den almene formel

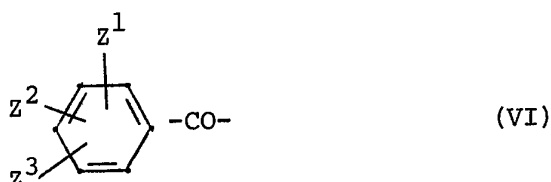
5



10

15 hvor x y betyder en $-\text{CH}_2-\overset{|}{\text{CH}}-$ eller $-\text{CH}=\overset{|}{\text{C}}-$ gruppe, R betyder hydrogen eller en methylgruppe, og R^1 betyder hydrogen, en lavere alkylcarbonylgruppe, en di-(lavere alkyl)-aminocarbonylgruppe, en gruppe med den almene formel

20



25 hvor Z^1 , Z^2 og Z^3 hver betyder hydrogen, halogen eller en trifluormethylgruppe, eller R^1 betyder en gruppe med den almene formel

30



hvor Y betyder en lavere alkylgruppe, allylgruppe eller phenylgruppe, eller syreadditionssalte deraf, k e n d e t e g - n e t ved, at en forbindelse med den almene formel

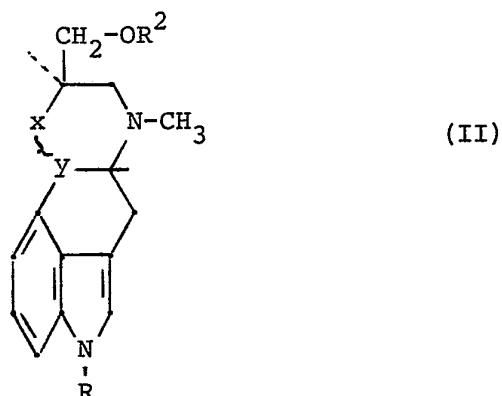
35

0

5

10

15



hvor x og y og R har den ovenfor angivne betydning, og R^2 betyder en tosyl- eller mesylgruppe, omsættes med tørt hydrazin, og, om ønsket,

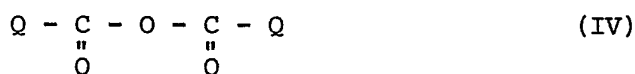
(a) den fremkomne forbindelse omsættes med et acyl-halogenid med den almene formel



20

hvor Hal betyder halogen, og Q betyder en lavere alkyl-gruppe eller en di-(lavere alkyl)-aminogruppe, eller Q-CO betyder en gruppe med den almene formel (VI), og Z^1 , Z^2 og Z^3 i sidstnævnte formel har den ovenfor angivne betydning, eller med et syreanhydrid med den almene formel

25



30

hvor Q har den ovenfor angivne betydning, til opnåelse af en forbindelse med den almene formel (I), hvor R^1 betyder en lavere alkylcarbonylgruppe, en di-(lavere alkyl)-amino-carbonylgruppe eller en gruppe med den almene formel (VI), eller

(b) den fremkomne forbindelse omsættes med et iso-thiocyanatderivat med den almene formel

35

0

Y - NCS

(V)

5 hvor Y betyder en lavere alkylgruppe, allylgruppe eller
phenylgruppe, til opnåelse af en forbindelse med den almene
formel (I), hvor R^1 betyder en gruppe med den almene for-
mel (VII), og, om ønsket, de fremkomne forbindelser omdan-
nes til et syreadditionssalt deraf.

Fremdragne publikationer:
