

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGESESSKRIFT

(11) 156055 B



(21) Patentansøgning nr.: 3651/76

(51) Int.Cl.⁴ C 07 D 207/273

(22) Indleveringsdag: 12 aug 1976

(41) Alm. tilgængelig: 14 feb 1977

(44) Fremlagt: 19 jun 1989

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 13 aug 1975 IT 26326/75

(71) Ansøger: *I S F S.P.A.; Via Leonardo da Vinci, 1; 20090 Trezzano S/N; Milano, IT

(72) Opfinder: Giorgio *Pifferi; IT, Mario *Pinza; IT

(74) Fuldmægtig: Ingeniørfirmaet Lehmann & Ree

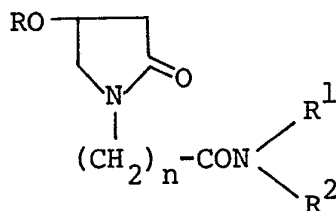
(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af pyrrolidin-2-onderivater

(56) Fremdragne publikationer

DK ans. nr. 595/71 (freml.skrift nr. 137451)
DK pat. nr. 121174

Den foreliggende opfindelse angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte pyrrolidin-2-enderivater med formlen:

5



hvor R betegner hydrogen, et acylradikal, der indeholder fra 2 til 7 carbonatomer, og som kan være substitueret med carboxy, eller alkyl, alkenyl eller alkynyl indeholdende fra 1 til 3 carbonatomer, R^1 og R^2 er ens eller forskellige og hver betegner hydrogen eller et alkylradikal indeholdende fra 1 til 3 carbonatomer, og n er 0, 1 eller 2.

15

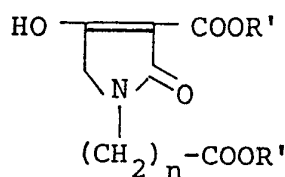
Udtrykket acylradikal omfatter bl.a. acyldelen af en aromatisk eller alifatisk mono- eller dicarboxylsyre, såsom eddikesyre, propionsyre, smørsyre, n-valerianesyre, capronsyre, malonsyre, benzoesyre, ravsyre og lignende.

20

Udtrykket alkyl, alkenyl eller alkynyl omfatter bl.a. methyl, ethyl, propyl, allyl, propargyl, vinyl, ethynyl og lignende.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at en forbindelse med formlen:

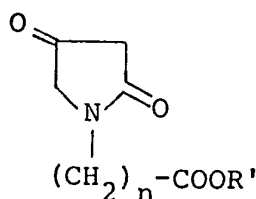
25



30

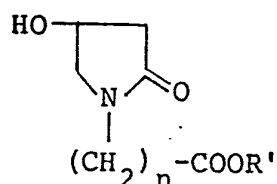
hvor R' betegner et alkylradikal indeholdende fra 1 til 3 carbonatomer, og n har den ovenfor angivne betydning, opvarmes i et aprot opløsningsmiddel i nærværelse af vand, og at den korresponderende decarboalkoxylerede forbindelse med formlen:

35



hvor R' og n har den ovenfor angivne betydning, hydrogeneres med et komplekst hydrid i et aprot opløsningsmiddel, og at den således fremkomne korresponderende 4-hydroxyforbindelse:

5

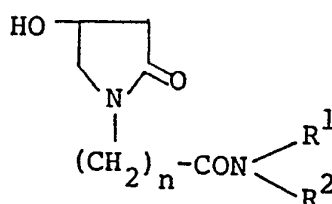


10 hvor R' og n har de ovenfor angivne betydninger,

a) behandles med ammoniak eller mono- eller disubstitueret amin med formelen HNR^1R^2 , hvor R^1 og R^2 har de ovenfor angivne betydninger, og at, hvis dette ønskes, det korresponderende amid med

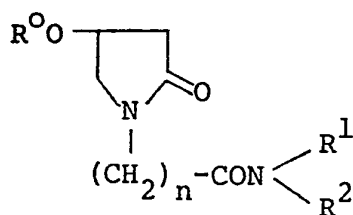
15 formelen:

20



hvor R^1 og R^2 og n har de ovenfor angivne betydninger, omdannes på kendt måde til de korresponderende 4-derivater

25

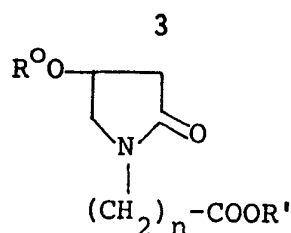


30

hvor R^0 betegner et acylradikal, der indeholder fra 2 til 7 carbonatomer, og som kan være substitueret med carboxy, eller alkyl, alkenyl eller alkynyl med fra 1 til 3 carbonatomer, og R^1 , R^2 og n har de ovenfor angivne betydninger, eller

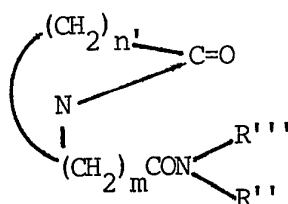
35

b) omdannes på kendt måde til det korresponderende 4-derivat med formelen:



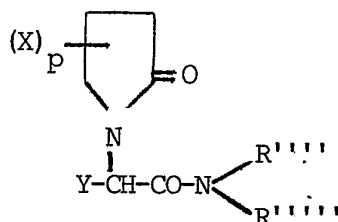
- 5 hvor R^0 betegner et acylradikal, der indeholder fra 2 til 7 carbonatomer, og som kan være substitueret med carboxy, eller alkyl, alkenyl eller alkynyl med fra 1 til 3 carbonatomer, og R' og n har de ovenfor angivne betydninger, og derpå behandles med ammoniak eller mono- eller disubstitueret amin HNR^1R^2 , hvor R^1 og R^2 har de
10 ovenfor angivne betydninger og eventuelt adskilles i optisk aktive enantiomerer, til opnåelse af det ønskede produkt.

Fra beskrivelsen til dansk patent nr. 121.174 kendes N-substituerede lactamer med den almene formel:



- 15 hvori n' er et helt tal på fra 3 til 5, m er 0, 1 eller 2, og R'' og R''' hver især betegner et hydrogenatom, en alkyl-, alkenyl- eller alkynylgruppe med højst 4 carbonatomer, en cycloalkylgruppe med 3-6 carbonatomer eller en phenylgruppe eller sammen med
20 amidnitrogenatomet danner en 5- eller 6-leddet, mættet heterocyclisk ring.

- 30 Fra beskrivelsen til dansk patentansøgning nr. 595/71 kendes 2-oxo-pyrrolidinderivater med den almene formel:



i hvilken X betegner et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1 til 2 carbonatomer, p er et helt tal på fra 1 til 3, Y betegner et

hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1 til 4 carbonatomer, og R'''' og R'''''' hver især betegner et hydrogenatom, en alkyl-, alkenyl- eller alkynylgruppe med 1 til 6 carbonatomer eller sammen med amidnitrogenatomet danner en 5- eller 6-leddet, mættet heterocyclisk gruppe, som desuden kan indeholde et oxygenatom, dog således at

5 gruppe, som desuden kan indeholde et oxygenatom, dog således at mindst en af substituenterne X og Y ikke betegner et hydrogenatom.

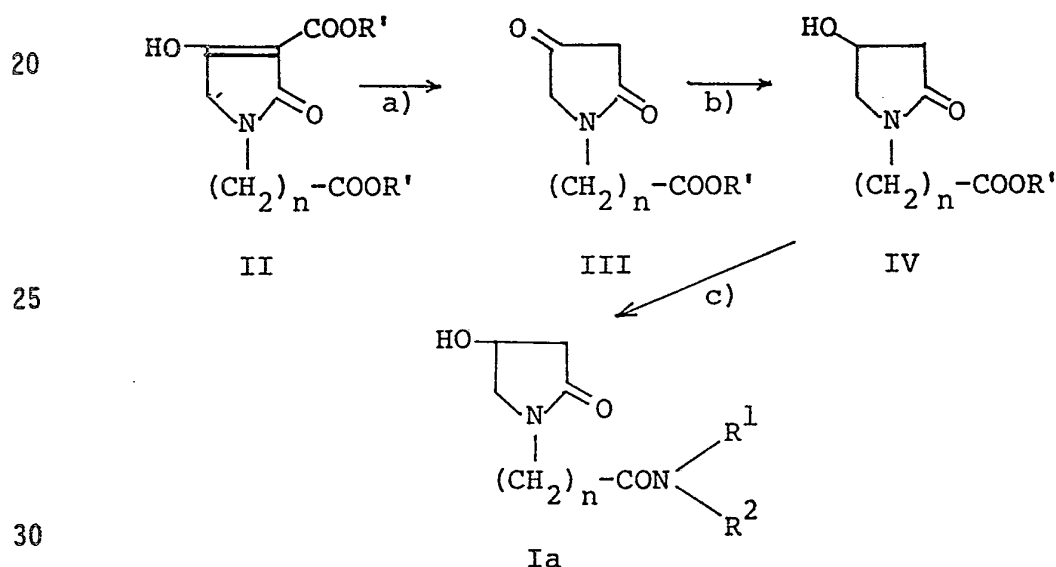
Disse kendte forbindelser indvirker på centralnervesystemet (CNS) og kan anvendes til behandling af bevægelseslidelser, hyperkinesi,

10 hypertoni og epilepsi.

Som det vil fremgå af de efterfølgende tabeller har forbindelserne fremstillet ifølge den foreliggende opfindelse imidlertid en mere effektiv virkning på CNS og kan således fremkalde den samme eller

15 endog en større virkning indgivet i væsentligt mindre doser.

Fremgangsmåde til fremstilling af de omhandlede forbindelser kan skematisk gengives på følgende måde:

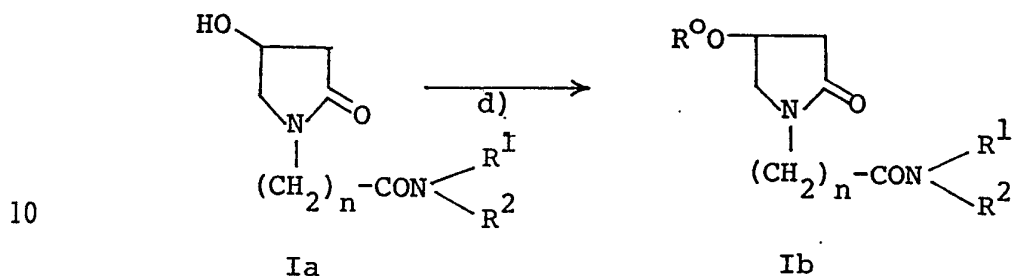


hvor R' er et alkylradikal indeholdende fra 1 til 3 carbonatomer, og R¹, R² og n har samme betydning som ovenfor.

35 For at opnå de forbindelser, som er indbefattet i formel I, hvori R betegner et acylradikal, der indeholder fra 2 til 7 carbonatomer, og som kan være substitueret med carboxy, eller alkyl, alkenyl eller alkynyl, der indeholder fra 1 til 3 carbonatomer, behandles forbindelser med formel Ia, som kommer fra reaktionsvejen

c) på kendt måde med et egnet middel, som er i stand til at ændre hydroxygruppen i 4-stillingen til den ønskede gruppe.

5 Skematisk kan dette gengives ved:



15 hvor R^0 betegner et acylradikal, der indeholder fra 2 til 7 carbonatomer, og som kan være substitueret med carboxy, eller alkyl, alkenyl eller alkynyl med fra 1 til 3 carbonatomer, og R^1 , R^2 og n har de ovenfor angivne betydninger.

20 Som alternativ kan rækkefølgen i det ovenfor viste reaktionsskema ændres, hvad angår ammonolyseringen c) og indføringen d) af gruppen R^0 ved hydroxygruppen i 4-stillingen. Indføringen af R^0 -gruppen kan således, særligt i de derivater, hvori R^0 er alkenyl eller alkynyl, som indeholder fra 1 til 3 carbonatomer, udføres direkte på esterforbindelsen IV, og derpå kan det således fremkomne derivat underkastes ammonolyse til fremstilling af forbindelserne Ib.

25 Decarboalkoxyleringsreaktionen a) af den nye forbindelse med formlen II, som forekommer i sin keto/enol-form, udføres ved opvarmning, f.eks. til tilbagesvaling, i et aprot opløsningsmiddel under tilstedeværelse af vand, hvilket er nødvendigt for hydrolysen af estergruppen i udgangsproduktet.

30

Det således fremkomne produkt med formlen III underkastes hydrogenering b) med komplekse hydrider i aprot opløsningsmidler.

35 I en foretrukken udførelsesform for fremgangsmåden behandles forbindelsen III i en etheropløsning eller i tetrahydrofuran med omtrent støkiometrisk mængde af natriumborhydrid. Ammonolysereaktionen c) af forbindelsen IV udføres i overensstemmelse med de kendte metoder med ammoniak eller en egnet amin med formlen HNR^1R^2 , hvor R^1 og R^2 har samme betydning som ovenfor.

Forbindelserne fremstillet ifølge opfindelsen indvirker meget aktivt på hukommelsesfunktionen i CNS. De blev afprøvet i sammenligning med kontroller og med et kendt produkt, som besidder den med dem nærmest beslægtede kemiske struktur og har lignende farmakologiske egenskaber, nemlig "piracetam", 2-(pyrrolidin-2-on-1-yl)acetamid, der tilhører gruppen af forbindelser kendt fra det ovennævnte danske patentskrift nr. 121.174 (eksempel 5). Forbindelserne blev afprøvet i overensstemmelse med en indlærings- og hukommelsesundersøgelse, som blev udført på følgende måde:

10

a) Pælkravlingstest.

Wistar-hanalbinorotter fra eget opdræt, som var 60 dage gamle ved forsøgenes start, blev anvendt.

15

Forsøgsmetoderne var basalt de samme som de, der er beskrevet af Cook, L. og Weidley, E.F., (Ann. N.Y. Acad. Sci., 66, 740, 1957). Det forventede betingede respons (CR_2), som er beskrevet af Maffii, G. (J. Pharm. Pharmacol., 11, 129, 1959) blev også taget i betragtning. Efter at rotterne var blevet anbragt i en konditioneringskasse, blev følgende skema fulgt: 15 sekunder uden nogen som helst form for stimulering, 15 sekunder med akustisk stimulering og 30 sekunder med akustisk stimulering og elektriske fodchok (1,3 m A). For opkravling på pælen de første 15 sekunder uden stimulering er det forventede respons CR_2 , medens det betingede respons er CR_1 for opkravling på pælen under akustisk stimulering.

20

25

Dyrene blev behandlet ved intraperitoneal eller oral indgivelse hver dag i 3 på hinanden følgende dage en time før hver træningsøvelse. Hver dag blev der gennemført to træningsøvelser: kl. 9 om formiddagen og kl. 4 om eftermiddagen.

30

Indlæringshastigheden for både CR_2 og CR_1 blev observeret.

35

b) Passiv undgåelse fulgt af maksimalt elektrochok.

Schweizer-hanalbinomus fra eget opdræt blev anvendt. Musene var 25 dage gamle.

Fremgangsmåden og apparaturerne var identiske med dem, der er beskrevet af Essman, W.B. i Psychopharmacologia (Berl) 9, 426, 1966.

5 Passage fra en lys kasse ind i en mørk blev straffet med fodchok (1,3 m A - 5 sec.).

10 Umiddelbart efter forsøget blev der med cornealelektroder givet musen et maksimalt elektrokonvulsivchok (E.C.S.) 30 m A - 150 msec., 50 Hz. Forbindelserne blev indgivet intraperitonealt eller oralt en time før forsøget. Forsøget blev gentaget 24 timer efter E.C.S.. Mus, som ikke i løbet af 30 sekunder løb fra den lyse kasse ind i den mørke, blev anset for ikke påvirkede af E.C.S.'s retrogradamnesivirkning.

15 Kontrolldyrene blev underkastet E.C.S. eller skærmet E.C.S.

20

25

30

35

Tabel 1Indlæringshastighed af det betingede undgåelsesrespons CR₁

5

	Forbindelse	Dosis mg/kg	Indgivel- sesvej	Antal dyr	Konditionerede dyr %			
					Øvelse			
					1	2	3	4
10	Kontrol (saltvand)	-	i.p.	200	0	25	62	88
15	2-(4-hydroxy- pyrrolidin-2- on-1-yl)acet- amid	10	i.p.	20	0	50*	75	90
		30	i.p.	20	0	60*	95*	100*
		10	os	20	0	65*	80	100*
		30	os	20	0	75*	85*	100*
20	2-(4-acetoxy- pyrrolidin-2- on-1-yl)acet- amid	10	i.p.	20	0	45*	70	90
		30	i.p.	20	0	65*	95*	100*
		10	os	20	0	55*	70	95
		30	os	20	0	55*	85*	100*
25	Piracetam	10	i.p.	20	0	40	70	80
		30	i.p.	20	0	50*	80	95
		100	i.p.	20	0	40*	85*	95
		30	os	20	0	30	60	90
		100	os	20	0	60*	90*	100*

30

* Signifikant for $P < 0,05$ (χ^2 test)

35

Tabel 2

Indlæringshastighed af det forventede betingede undgåelsesrespons5 CR₂

	Forbindelse	Dosis	Indgivel- sesvej	Antal dyr	<u>Konditionerede dyr %</u> øvelse					
					1	2	3	4	5	6
10	Kontrol (saltvand)	-	i.p.	200	0	10	20	40	60	72
15	2-(4-hydroxy- pyrrolidin- 2-on-1-yl)	10	i.p.	20	0	15	40*	60	80*	85
	acetamid	30	i.p.	20	0	25*	65*	75*	80*	95*
	2-on-1-yl)	10	os	20	0	20	60*	90*	75	90*
	acetamid	30	os	20	0	15	60*	70*	90*	100*
20	2-(4-acetoxy- pyrrolidin-2- on-1-yl)acet- amid	10	i.p.	20	0	5	40*	55	70	90
		30	i.p.	20	0	25*	60*	65*	80*	80
		10	os	20	0	20*	35	80*	85*	85
		30	os	20	0	30*	55*	90*	85*	90
25	Piracetam	10	i.p.	20	0	10	20	60	70	70
		30	i.p.	20	0	20	40*	65*	80*	85
		100	i.p.	20	0	40*	65*	75*	80*	85
30		10	os	20	0	15	35	50	80*	85
		30	os	20	0	20	55*	80*	90*	85
		100	os	20	0	30*	50*	80*	90*	85*

35

* Signifikant for $P < 0,05$ (χ^2 test)

Tabel 3Passiv undgåelse + E.C.S.

5

	Forbindelse	Dosis mg/kg	Indgivel- sesvej	Antal dyr	Amnesi %
10	Kontrol + E.C.S.	Saltvand	i.p.	125	70
15	Kontrol + skærmet E.C.S.	Saltvand	i.p.	100	12*
20	2-(4-hydro- xypyrroli-	30	i.p.	39	69
	din-2-on-1-	60	i.p.	68	58*
	yl)acetamid	100	i.p.	48	44*
	+ E.C.S.	60	os	30	57*
		100	os	30	50*
25	2-(4-acetoxy- pyrrolidin-	60	i.p.	30	67
	2-on-1-yl)	100	i.p.	40	52*
	acetamid +	60	os	40	55*
	E.C.S.	100	os	35	48*
30	Piracetam	60	i.p.	30	67
	+ E.C.S.	100	i.p.	30	50*
		60	os	30	63
		100	os	30	57*

35

* Signifikant for $P < 0,05$ (χ^2 test)

Tabel 4

Virkningen af 2-(4-hydroxypyrrolidin-2-on-1-yl)acetamid på "rygmarvsfikseringstiden" (S.F.T. = Spinal cord Fixation Time) i rotter evalueret ifølge Chamberlain T.J., Mallick P., Gerard R.W.: J. Neurophysiol., 26, 662, 1963.

<u>Forbindelse</u>	<u>Dosis</u> <u>mg/kg</u>	<u>Indgivel-</u> <u>sesmåde</u>	<u>Antal</u> <u>dyr</u>	<u>Interval i minutter mellem</u> <u>opvågen og spinal sektion</u>	<u>% Antal dyr udvisende</u> <u>vedvarende asymmetri</u>	<u>P</u>
Saltvand	-	i.p.	26	35	7,69	
2-(4-hydroxy- pyrrolidin-2- on-1-yl)acet- amid	5	i.p.	10	35	40	< 0,05
	10	i.p.	10	35	60	< 0,05
	30	i.p.	10	35	90	< 0,01
	5	os	10	35	30	n.s.
	10	os	10	35	60	< 0,05
	10	i.v.	10	35	60	< 0,05
Piracetam	30	i.p.	10	35	40	< 0,05
	100	i.p.	10	35	70	< 0,01
	30	os	10	35	40	< 0,05

i.p. = Intraperitonealt
i.v. = Intravenøst
os = oralt

Den foreliggende opfindelse illustreres nærmere af følgende eksempler.

Eksempel 1

5

2-(4-Hydroxypyrrolidin-2-on-1-yl) acetamid

10 Til en blanding, som indeholder 648 g ethyliminodiacetat i 3600 ml vandfrit methylenchlorid og 572 ml triethylamin ved 0°C sættes dråbevis en opløsning af 619 g 2-carbethoxyacetylchlorid i 1100 ml methylenchlorid under omrøring, idet det kontrolleres, at reaktionstemperaturen ikke overstiger 10-15°C. Blandingen holdes under omrøring i 2 timer ved stuetemperatur og får lov til at henstå natten over, hvorefter den vaskes med vand, gøres vandfri og ind-

15 dampes i vakuum, og ethyl-N-(2-carbethoxyacetyl)-iminodiacetat i form af olie opløses i vandfri benzen og sættes ved stuetemperatur til en opløsning af 75,6 natrium i 2700 ml absolut ethylalkohol. Opløsningen refluxes i 6 timer, afkøles til stuetemperatur, ekstraheres gentagne gange med vand, de vandige ekstrakter sammenføjes og

20 gøres sur med saltsyre til pH 1, og der opnås et bundfald, som indeholder 2-(3-carbethoxy-4-hydroxy- Δ^3 -pyrrolidin-2-on-1-yl)-ethylacetat, der renses ved omkrystallisation smelter ved 175-179°C.

20 g 2-(3-Carbethoxy-4-hydroxy- Δ^3 -pyrrolidin-2-on-1-yl)-ethylacetat

25 tilsættes varmt til 200 ml vandfri acetonitril og 1,8 ml vand. Blandingen refluxes i ca. 20 minutter, hvorefter der afkøles på isbad og inddampes under vakuum til opnåelse af 2-(pyrrolidin-2,4-dion-1-yl)-ethylacetat, som smelter ved 87-91°C. Til 22,25 g 2-(pyrrolidino-2,4-dion-1-yl)-ethylacetat i 445 ml vandfrit dimethoxyethan, som er afkølet til 0°C, sættes 1,52 g natriumborhydrid; blandingen får lov til at henstå 10 minutter på isbad og derpå 30 minutter ved stuetemperatur. Opløsningen gøres sur med 20% saltsyre, filtreres i vakuum, indampes i vakuum, ekstraheres med methylenchlorid og gøres vandfri over magnesiumsulfat; ved filtrering og indampning i vakuum og successiv kromatografi fraskilles

35 2-(4-hydroxy-pyrrolidin-2-on-1-yl)-ethylacetat, som har et kogepunkt på 180°C (med dekomponering).

En opløsning af 8,9 g 2-(4-hydroxypyrrolidin-2-on-1-yl)-ethylacetat

i 300 ml methylalkohol tilsættes ved 0°C gasformig ammoniak og får derefter lov til at henstå natten over. Opløsningsmidlet afdrives i vakuum, resten ekstraheres med methylalkohol, filtreres over kul og tilsættes langsomt 200 ml isopropylether. Der udfældes
5 2-(4-hydroxy-pyrrolidin-2-on-1-yl)-acetamid, som smelter ved 161-163°C.

Eksempel 2

10 2-(4-Acetoxypyrrolidin-2-on-1-yl)-acetamid

En blanding af 5,53 g 2-(4-hydroxypyrrolidin-2-on-1-yl)-acetamid og 44,3 ml acetylchlorid refluxes i 15 minutter. Derpå afkøles, opløsningsmidlet afdrives i vakuum, og den olieagtige rest ekstraheres
15 med en lille mængde vandig natriumbicarbonat, og fast natriumbicarbonat tilsættes under omrøring indtil neutralitetspunktet. Det meste af det vand, som indeholdes i blandingen, fjernes ved behandling i vakuum med methyloisobutylketon, resten ekstraheres med methylenchlorid, gøres vandfri over natriumsulfat og inddampes i vakuum. Den
20 olieagtige rest opslættes i isopropylalkohol/ethylether og udkrystalliseres fra isopropylalkohol/isopropylether (20:80) til opnåelse af 2-(4-acetoxypyrrolidin-2-on-1-yl)-acetamid, som renses ved kromatografi smelter ved 84-86,5°C.

25 Eksempel 3-7

Følgende forbindelser blev fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen:

30 2-(4-Methoxypyrrolidin-2-on-1-yl)-acetamid, som smelter ved 104-105°C.

2-(4-Allyloxypyrrolidin-2-on-1-yl)-acetamid, som smelter ved 111-112°C.

35

2-(4-Benzoyloxypyrrolidin-2-on-1-yl)-acetamid, som smelter ved 155-156°C.

N-Ethyl-(4-benzoyloxypyrrolidin-2-on-1-yl)-carboxyamid, som smelter

ved 79-80°C.

3-(4-Hydroxypyrrolidin-2-on-1-yl)-propionamid, som smelter ved 98-100°C.

5

Eksempel 8

4-Methoxy-2-oxo-1-pyrrolidinacetamid

10 Til en omrørt, iskold blanding af ethyl-4-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinacetat (2 g, 10,7 mmol) og vandfrit aluminiumchlorid (0,2 g, 1,5 mmol) i 50 ml tør ethylether blev der sat en etheropløsning af diazomethan (50 ml, 30 mmol). Blandingen blev omrørt natten over, filtreret og indampet i vakuum. Remanensen blev opløst i methanol
15 (50 ml), og opløsningen blev mættet med gasformig ammoniak og overladt til henstand natten over. Inddampning til tørhed og krystallisation (actone) gav 1,1 g (60%) af ovennævnte forbindelse, smeltepunkt 104-105°C.

20 Eksempel 9

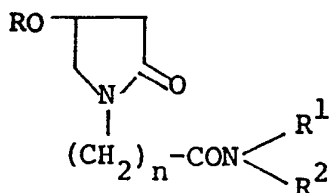
4-Allyloxy-2-oxo-1-pyrrolidinacetamid

Til en omrørt opløsning af 4-hydroxy-2-oxo-1-pyrrolidinethylacetat
25 (16 g, 85 mmol) og allylbromid (67,5 ml, 780 mmol) i HMPA (240 ml) blev der portionsvis sat natriumhydrid (4,14 g, 86 mmol, 50% olie-dispersion). Blandingen blev omrørt natten over, fortyndet med 0,1 N HCl (500 ml) og blev ekstraheret med ethylether. De forenede organiske lag blev vasket med vand, tørret med Na₂SO₄ og indampet i
30 vakuum. Remanensen blev opløst i methanol (100 ml), og opløsningen blev mættet med gasformig ammoniak og overladt til henstand natten over. Inddampning til tørhed og kromatografering af remanensen (SiO₂-ethylacetat) gav 3,3 g (20%) af ovennævnte forbindelse; smeltepunkt 97-98°C.

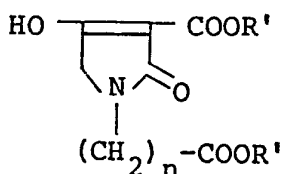
35

P a t e n t k r a v

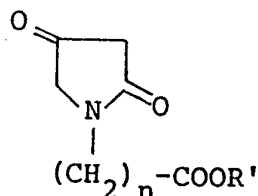
1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af pyrrolidin-2-enderivater med formlen:



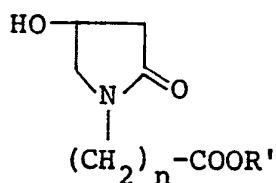
hvor R betegner hydrogen, et acylradikal, der indeholder fra 2 til 7 carbonatomer, og som kan være substitueret med carboxy, eller alkyl, alkenyl eller alkynyl indeholdende fra 1 til 3 carbonatomer, R^1 og R^2 er ens eller forskellige og hver betegner hydrogen eller et alkylradikal indeholdende fra 1 til 3 carbonatomer, og n er 0, 1 eller 2, k e n d e t e g n e t ved, at en forbindelse med formlen:



hvor R' betegner et alkylradikal indeholdende fra 1 til 3 carbonatomer, og n har den ovenfor angivne betydning, opvarmes i et aprot opløsningsmiddel i nærværelse af vand, og at den korresponderende decarboalkoxylerede forbindelse med formlen:

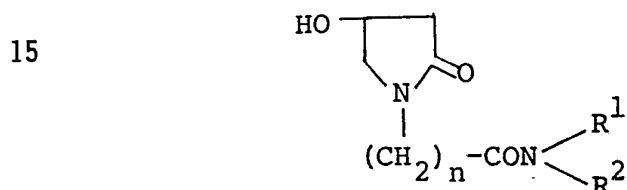


hvor R' og n har den ovenfor angivne betydning, hydrogeneres med et komplekst hydrid i et aprot opløsningsmiddel, og at den således fremkomne korresponderende 4-hydroxyforbindelse:

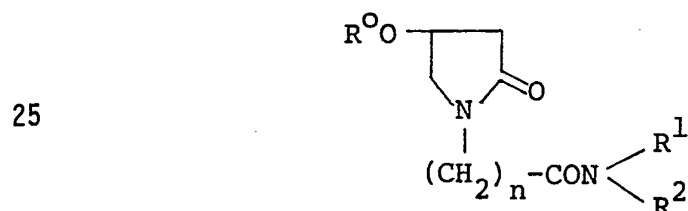


5

10 a) behandles med ammoniak eller mono- eller disubstitueret amin med formelen HNR^1R^2 , hvor R^1 og R^2 har de ovenfor angivne betydninger, og at, hvis dette ønskes, det korresponderende amid med formelen:

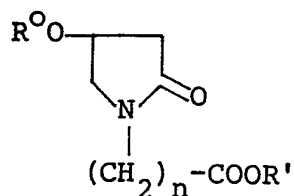


20 hvor R^1 , R^2 og n har de ovenfor angivne betydninger, omdannes på
kendt måde til de korresponderende 4-derivater



30 hvor R^0 betegner et acylradikal, der indeholder fra 2 til 7
carbonatomer, og som kan være substitueret med carboxy, eller alkyl,
alkenyl eller alkynyl med fra 1 til 3 carbonatomer, og R^1 , R^2 og n
har de ovenfor angivne betydninger, eller

b) omdannes på kendt måde til det korresponderende 4-derivat med
35 formlen:



hvor R^0 betegner et acylradikal, der indeholder fra 2 til 7 carbonatomer, og som kan være substitueret med carboxy, eller alkyl, alkenyl eller alkynyl med fra 1 til 3 carbonatomer, og R' og n har de ovenfor angivne betydninger, og derpå behandles med ammoniak eller mono- eller disubstitueret amin med formelen HNR^1R^2 , hvor R^1 og R^2 har de ovenfor angivne betydninger, og eventuelt adskilles i optisk aktive enantiomerer, til opnåelse af det ønskede produkt.

10

15

20

25

30

35