



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

227047

(11) (B2)

(22) Přihlášeno 10 04 79

(21) [PV 6106-82]

(32) (31) (33) Právo přednosti od 13 04 78

[P 28 15 926.4]

Německá spolková republika

(40) Zveřejněno 26 08 83

(45) Vydáno 15 06 86

(51) Int. Cl.³

C 07 D 209/88

C 07 C 93/187

C 07 C 93/20

//A 61 K 31/40

(72)
Autor vynálezu

WIEDEMANN FRITZ dr., WEINHEIM-LÜTZELSACHSEN, KAMPE
WOLFGANG dr., HEDDESHEIM, THIEL MAX dr., MANNHEIM,
SPONER GIBERT dr., HEMSBAACH, ROESCH EGON dr., MANNHEIM,
DIETMANN KARL prof. dr., MANNHEIM-VOGELSTANG
(NSR)

(73)
Majitel patentu

BOEHRINGER MANNHEIM GMBH, MANNHEIM (NSR)

(54) Způsob výroby derivátů karbazol-4-yloxypropanolaminu

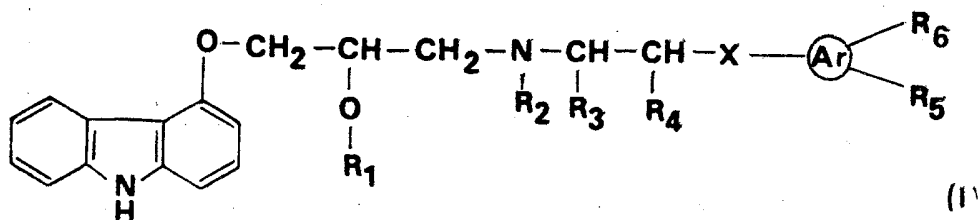
1

Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů karbazol-4-yloxypropanolaminu obecného vzorce I, jejich solí s farmakologicky použitelnými kyselinami, kteréžto sloučeniny mají cenné farmakologické vlastnos-

2

ti a mohou se používat jako účinné složky léčiv.

Nové deriváty karbazol-4-yloxypropanolaminu odpovídají obecnému vzorci I



v němž

R₁ znamená vodík, alkanoylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, benzoylovou skupinu nebo naftoylovou skupinu,

R₂ znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části,

R₃ znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

R₄ znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

X znamená valenční čáru, skupinu -CH₂-, atom kyslíku nebo atom síry,

Ar znamená fenylový, naftylový, indanylový, tetrahydronaftylový nebo pyridinový zbytek a

R₅ a R₆, které mohou být stejné nebo navzájem rozdílné, znamenají vodík, halogen, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, aminokarbonylovou skupinu, hydroxyskupinu, alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenalkyloxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkylmerkaptoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo ta-

ké společně znamenají methylenedioxykupinu, přičemž v případě, že X znamená atom kyslíku, může R₄ a R₅ společně znamenat také skupinu —CH₂—O—;

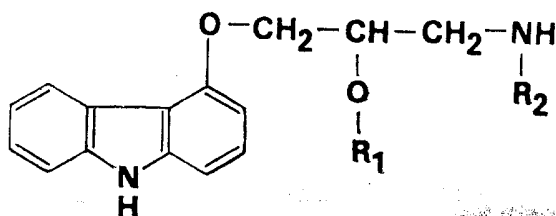
Alkylové zbytky ve významu symbolů R₂, R₃, R₄, R₅ a R₆ obsahují 1 až 6 atomů uhlíku, výhodně 1 až 4 atomy uhlíku a mohou mít řetězec přímý nebo rozvětvený. Jako výhodné lze uvést skupinu methylovou, ethylovou, isopropylovou, terc.butylovou.

Alkanoylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku znamenají zejména skupinu formylovou, acetylovou, propionylovou a pivaloylovou.

Fenalkylová skupina znamená výhodně skupinu benzylovou, avšak v úvahu může přicházet také skupina fenylethylová nebo fenylpropylová.

Halogenem se rozumí fluor, chlor a brom.

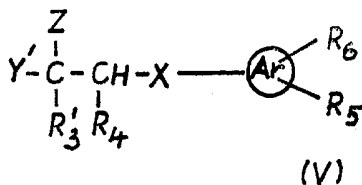
Alkoxykupina s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylmerkaptoskupina s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylsulfinylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku nebo alkylsulfonylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku obsahují ve výhodných případech 1 až 4 atomy uhlíku. Výhodnými jsou



(IV)

v němž

R₁ a R₂ mají shora uvedený význam, působí sloučeninou obecného vzorce V



(V)

v němž

R₄, X, Ar, R₅ a R₆ mají shora uvedený význam,

Y' znamená zbytek kyseliny nebo společně se zbytkem Z znamenají kyslík,

R₃' znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo společně se zbytkem Z znamenají kyslík,

Z znamená vodík nebo společně s Y' nebo R₃' znamenají kyslík,

a takto získané sloučeniny se popřípadě hydrogenují v přítomnosti katalyzátorů na bázi vzácných kovů nebo se redukuje komplexními hydridy kovů, načež se popřípadě získané sloučeniny obecného vzorce I přemění na jiné sloučeniny obecného vzorce I v roz-

methoxykupina a ethoxykupina, methylmerkaptoskupina, methylsulfinylová skupina a methylsulfonylová skupina.

Fenalkoxykupina s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylovém zbytku znamená výhodně benzyloxykupinu.

Jako příklad pro zbytek, při němž symboly R₄ a R₅ tvoří společně skupinu —CH₂—O—, jestliže X znamená kyslík, lze uvést zbytek 1,4-benzodioxan-2-ylmethylový.

Sloučeniny vzorce I a jejich farmakologicky použitelné soli vykazují při farmakologickém testu vasodilatační účinky a dále působí jako blokátory β-receptorů. Uvedené sloučeniny jsou tudíž vhodné k léčení a profylaxi oběhových a srdečních chorob, jako například hypertenze a anginy pectoris.

Z německého patentu č. 2 240 599 jsou známy deriváty karbazolu, které blokují aktivitu β-receptorů sympatiku.

Sloučeniny obecného vzorce I se podle vynálezu vyrábějí tím, že se na sloučeninu obecného vzorce IV

sahu významu pro výše uvedené substituenty a popřípadě se získané sloučeniny obecného vzorce I převedou na své farmakologicky použitelné soli.

Reaktivními skupinami Y ve sloučeninách vzorce V jsou zejména zbytky kyselin, například halogenovodíkových kyselin nebo sulfonových kyselin.

Postup podle vynálezu se provádí účelně v organickém rozpouštědle, které je inertní za reakčních podmínek, například v toluenu, dioxanu, ethylenglykoldimethyletheru, isopropylalkoholu nebo dimethylformamidu, popřípadě v přítomnosti činidla, které váže kyselinu.

Amin vzorce IV se spolu s karbonylovou sloučeninou vzorce V hydrogenuje ve vhodném rozpouštědle (například v methanolu) v přítomnosti katalyzátoru (například Raneyova niklu).

Redukce amidů získaných postupem podle vynálezu se provádí působením komplexních hydridů kovů, například lithiualuminiumhydridu. Esterifikace sloučenin vzorce I s R₁ = H působením halogenidu kyseliny nebo anhydridu kyseliny, probíhá popřípadě v přítomnosti činidla, které váže kyselinu (jako je například pyridin, triethylamin). Odstranění případně přítomné benzylové chránicí skupiny se potom provádí katalytickou hydrogenací za použití katalyzátorů na bázi vzácných kovů.

Výchozí sloučeniny používané při postupu podle vynálezu jsou zpravidle sloučeninami známými z literatury. Nové sloučeniny se získávají obecně analogicky postupy popsanými pro výrobu těchto známých sloučenin.

Aminy obecného vzorce IV se mohou získat ze známého 4-(2,3-epoxypropoxy)karbazolu (srov. německý patent č. 2 240 599) reakcí s kapalným amoniakem.

Reaktivní sloučeniny obecného vzorce V, například estery p-toluensulfonové kyseliny, se vyrábějí zpravidla z příslušných fenolů, naftolů nebo arylderivátů reakcí s halogenalkoholy a následující esterifikací kyselinou p-toluensulfonovou.

Karbonylové sloučeniny a chloridy kyseliny obecného vzorce V se získávají z příslušných fenolů, naftolů a arylderivátů přes reakce s vhodnými halogenalkylderiváty.

Následující přeměna sloučeniny obecného vzorce I na jinou sloučeninu obecného vzorce I se může provádět například oxidací, například převedením alkylmerkaptoskupiny na alkylsulfinylovou skupinu nebo na alkylsulfonylovou skupinu. Dále se mohou hydroxyskupiny známými metodami etherifikovat nebo esterifikovat, popřípadě obráceně se mohou esterové a etherové skupiny převádět na hydroxyskupiny.

Za účelem převedení sloučenin vzorce I na jejich farmakologicky použitelné soli se uvádějí tyto sloučeniny, výhodně v organickém rozpouštědle, v reakci s ekvivalentním množstvím anorganické nebo organické kyseliny, například chlorovodíkové kyseliny, bromovodíkové kyseliny, fosforečné kyseliny, sírové kyseliny, octové kyseliny, citrónové kyseliny, maleinové kyseliny nebo benzoové kyseliny.

Sloučeniny vzorce I podle vynálezu se mohou ze svých racemických směsí rozdělit o sobě známými metodami přes diastereomerní soli na opticky aktivní formy. Ke štěpení racemátu se mohou používat například vinná kyselina, jablečná kyselina, kafrová kyselina a kafrsulfonová kyselina.

K přípravě léčiv se sloučeniny vzorce I mísí o sobě známým způsobem s vhodnými farmaceutickými nosnými látkami, aromatickými látkami, chuťovými přísadami a barvivy a z těchto směsí se připravují například tablety nebo dražé nebo se za přídavku příslušných pomocných látek suspendují nebo rozpouští ve vodě nebo v oleji, jako například v olivovém oleji.

Nové sloučeniny vzorce I podle vynálezu a jejich soli se mohou aplikovat v kapalné nebo pevné formě enterálně nebo parenterálně. Jako injekční prostředí přichází v úvahu výhodně voda, která pro injekční roztoky obsahuje přísady jako stabilizátory, pomocná rozpouštědla nebo pufr. Takovými přísadami jsou například tartrátový a citrátový pufr, ethanol, komplexotvorné látky (jako ethylendiamintetraoctová kyselina a její netoxické soli), vysokomolekulární po-

lymery (jako kapalný polyethylenoxid) k regulaci viskozity. Pevnými nosnými látkami jsou například škroby, laktóza, mannitol, methylcelulóza, mastek, vysokodisperzní kyseliny křemičité, vysokomolekulární mastné kyseliny (jako stearová kyselina), želatina, agar-agar, fosforečnan vápenatý, hořečnatý sůl stearové kyseliny, živočišné a rostlinné tuky a pevné vysokomolekulární polymery (jako polyethylenglykoly). Pro orální aplikaci mohou vhodné přípravky obsahovat popřípadě látky zlepšující chuť a sladidla.

Vynález blíže objasňují, avšak jeho rozsah nikterak neomezuje následující příklady.

Příklad 1

1-[karbazol-4-yloxy]-3-[2-(5-fluor-2-methoxyfenoxy)ethylamino]-2-propanol

7,0 g 1-amino-3-[karbazol-4-yloxy]propan-2-olu, 9,2 g 2-(5-fluor-2-methoxyfenoxy)ethylsteru p-toluensulfonové kyseliny a 3,8 mililitrů triethylaminu se míchá ve 20 ml dimethylformamidu 20 hodin při teplotě 70 stupňů Celsia. Směs se vylije do zředěného roztoku hydroxidu sodného, extrahuje se methylenchloridem, vysuší se a čistí se chromatograficky na sloupci silikagelu (500 ml) za použití methylenchloridu, směsí methylenchloridu a ethylacetátu (9:1 a 7:3), ethylacetátu a směsí ethylacetátu a methanolu (9:1) jako elučního činidla. Po překrystalování z ethylacetátu za použití aktivního uhlí a bělicí hlinky se získá 2,7 g (23 procenta teorie) bezbarvých krystalů o teplotě tání 146 až 147 °C.

Výchozí látky se mohou vyrobit tímto způsobem:

1-amino-3-[karbazol-4-yloxy]-2-propanol

40 g 4-(2,3-epoxypropoxy)karbazolu se míchá s 500 ml kapalného amoniaku ve 2 litrech methanolu 24 hodin při teplotě 50 °C (v autoklávu). Po zahuštění a překrystalování z ethanolu se získá 31 g bezbarvých krystalů, teplota tání 141 až 143 °C.

2-(5-fluor-2-methoxyfenoxy)ethylster p-toluensulfonové kyseliny

40,4 g 5-fluor-2-methoxyfenolu, 24,6 ml 2-chlorethanolu a 20,7 g hydroxidu draselného se míchá ve 100 ml dimethylformamidu 2 hodiny při teplotě 70 °C. Potom se reakční směs vylije do vody, provede se extrakce methylenchloridem, zbytek po extrakci se destiluje v mírném vakuu a získá se 11,3 g 2-(5-fluor-2-methoxyfenoxy)ethanolu ve formě bezbarvého oleje, který při stání ztuhne, teplota tání 43 až 45 °C. Další reakcí s chlorem p-toluensulfonové kyseliny se získá tosylát o teplotě tání 66 až 68 °C (z ethanolu).

Analogickým způsobem, jak je popsán v příkladu 1, se mohou vyrobit dále uvedené sloučeniny:

1-[karbazol-4-yloxy]-3-[2-(2-methoxyfenyl)ethylamino]-2-propanol, teplota tání 135 až 136 °C,

1-[karbazol-4-yloxy]-3-[2-(3,4-dimethoxyfenyl)ethylamino]-2-propanol, teplota tání 129 až 130 °C,

sůl s kyselinou octovou, teplota tání 180 až 183 °C,

1-[karbazol-4-yloxy]-3-[2-(2-pyridyl)ethylamino]-2-propanol, teplota tání 105 až 107 stupňů Celsia,

1-[karbazol-4-yloxy]-3-[2-(4-pyridyl)ethylamino]-2-propanol, teplota tání 86 až 88 °C,

1-[karbazol-4-yloxy]-3-(3-fenylpropylamino)-2-propanol, sůl s jantarovou kyselinou taje při 98 až 99 °C,

1-[karbazol-4-yloxy]-3-[4-fenylbut-2-ylamino]-2-propanol, teplota tání 124 až 125 stupňů Celsia,

1-[karbazol-4-yloxy]-3-[2-(2-methoxyfenoxi)ethylamino]-2-propanol, teplota tání 114 až 115 °C,

1-[karbazol-4-yloxy]-3-(2-fenoxiethylamino)-2-propanol, teplota tání 105 až 107 °C,

1-[karbazol-4-yloxy]-3-[1-fenoxi-2-propylamino]-2-propanol, hydrochlorid taje při 116 až 119 °C,

1-[karbazol-4-yloxy]-3-[1,4-benzodioxan-2-ylmethylamino]-2-propanol, teplota tání 129 až 131 °C,

1-[karbazol-4-yloxy]-3-[2-(4-karmamoylfenoxi)ethylamino]-2-propanol, teplota tání 120 až 122 °C,

1-[karbazol-4-yloxy]-3-[2-(2-ethoxyfenoxi)ethylamino]-2-propanol, teplota tání 127,5 až 128,5 °C,

1-[karbazol-4-yloxy]-3-[2-(4-fluorfenoxi)ethylamino]-2-propanol, teplota tání 145 až 146 °C,

1-[karbazol-4-yloxy]-3-[2-(4-terc.butylfenoxi)ethylamino]-2-propanol, teplota tání 127 až 128 °C,

1-[karbazol-4-yloxy]-3-[2-(2,3-dimethylfenoxi)ethylamino]-2-propanol, teplota tání 128 až 129 °C,

1-[karbazol-4-yloxy]-3-[2-(indan-5-yloxy)-

ethylamino]-2-propanol, teplota tání 143 až 145 °C,

1-[karbazol-4-yloxy]-3-[2-(naft-1-yloxy)ethylamino]-2-propanol, teplota tání 116 až 119 °C,

1-[karbazol-4-yloxy]-3-[2-(3,4-methylen-dioxyfenoxi)ethylamino]-2-propanol, teplota tání 142 až 143 °C,

1-[karbazol-4-yloxy]-3-[2-(2,6-dimethoxyfenoxi)ethylamino]-2-propanol, teplota tání 136 až 138 °C,

1-[karbazol-4-yloxy]-3-[2-(2-methoxyfenoxi)propylamino]-2-propanol, teplota tání 137 až 157 °C, (surová směs diastereomerů, ze které se dvojnásobným překrystalováním z ethylacetátu získá produkt o teplotě tání 173 až 175 stupňů Celsia)

1-[karbazol-4-yloxy]-3-[2-(2-methylmerkaptofenoxi)ethylamino]-2-propanol, teplota tání 83 až 85 °C a

1-[karbazol-4-yloxy]-3-[2-(2-benzylfenoxi)ethylamino]-2-propanol, teplota tání 138 až 139 °C.

Příklad 2

1-[karbazol-4-yloxy]-3-[1-(2-methoxyfenoxi)-2-propylamino]-2-propanol

Směs 8,1 g 1-amino-3-[karbazol-4-yloxy]-2-propanolu a 6,0 g (2-methoxyfenoxi)acetonu ve 250 ml methanolu se hydrogenuje v přítomnosti 1,0 g 10% paládía na uhlí (0,5 MPa, 38 °C) a získaný surový produkt se čistí chromatograficky, jak uvedeno v příkladu 1. Po rozetření zbytku hlavní frakce se získá 5,5 g (41 % teorie) bezbarvých krystalů o teplotě tání 113 až 117 °C ve formě surové směsi diastereomerů. Překrystalováním z ethylacetátu a ethanolu se z této směsi získá produkt s konstantní teplotou tání 140 až 141 °C.

Analogickým způsobem jako je popsán shora se získají tyto sloučeniny:

1-[karbazol-4-yloxy]-3-[2-(2-methylfenoxi)ethylamino]-2-propanol, teplota tání 125 až 126 °C,

1-[karbazol-4-yloxy]-3-[2-(3-methylfenoxi)ethylamino]-2-propanol, teplota tání 129 až 130 °C,

1-[karbazol-4-yloxy]-3-[2-(2-chlorfenoxi)ethylamino]-2-propanol, teplota tání 111 až 112 °C,

1-[karbazol-4-yloxy]-3-[2-(3-methoxyfenoxi)ethylamino]-2-propanol, teplota tání 111 až 113 °C,

1-[karbazol-4-yloxy]-3-[2-(4-methoxyfenyloxy)ethylamino]-2-propanol, teplota tání 106 až 108 °C,

1-[karbazol-4-yloxy]-3-[2-(2-methoxyfenylmerkaptó)ethylamino]-2-propanol, teplota tání 108 až 109 °C,

1-[karbazol-4-yloxy]-3-[1-(2-methoxyfenyloxy)prop-2-ylamino]-2-propanol, teplota tání 112 až 125 °C (surová směs diastereomerů, ze které se po překrystalování z ethanolu, ethylacetátu a směsi toluenu a isopropylalkoholu získají bezbarvé krystaly o teplotě tání 140 až 141 °C a z matečného louhu se získá další produkt), teplota tání produktu 121,5 až 122,5 °C,

1-[karbazol-4-yloxy]-3-[2-(2-methylsulfonylfenoxy)ethylamino]-2-propanol, oxalát se rozkládá od 126 °C,

1-[karbazol-4-yloxy]-3-[N-benzyl-2-(2-methoxyfenyloxy)ethylamino]-2-propanol, teplota tání 97 až 99 °C,

1-[karbazol-4-yloxy]-3-[N-methyl-2-(2-methoxyfenyloxy)ethylamino]-2-propanol, bezbarvý olej, hydrochlorid taje při 109 °C (mírný vývin plynu),

1-[karbazol-4-yloxy]-3-[N-butyl-2-(2-methoxyfenyloxy)ethylamino]-2-propanol, bezbarvý olej, hydrochlorid, teplota tání 169 až 170 °C a

1-[karbazol-4-yloxy]-3-[N-benzyl-2-(5-karbamoyl-2-pyridyloxy)ethylamino]-2-propanol, teplota tání 165 až 167 °C.

Příklad 3

1-[karbazol-4-yloxy]-3-[3-(2-methoxyfenyl)propylamino]-2-propanol

K roztoku 6,0 g 1-amino-3-[karbazol-4-yloxy]-2-propanolu a 3,3 ml triethylaminu v 50 ml methylenchloridu se při teplotě místnosti přikape roztok 4,4 g chloridu 3-(2-methoxyfenyl)propionové kyseliny v 50 mililitrech methylenchloridu za míchání. Směs se ponechá v klidu přes noc a potom se protřepává s vodou, organická fáze se vysuší, zahustí se, zbytek se rozmíchá s e-

therem a získá se 8,2 g (84 % teorie) 1-[karbazol-4-yloxy]-3-[3-(2-methoxyfenyl)propionylamino]-2-propanolu o teplotě tání 142 až 144 °C; 7,7 g tohoto meziproduktu se redukuje působením 1,5 g lithiualuminiumhydridu ve 100 ml absolutního tetrahydrofuranu (20 hodin za varu pod zpětným chladičem). Po obvyklém zpracování se získaný olej čistí chromatograficky přes sloupec silikagelu (srov. příklad 1). Překrystalováním z toluenu za použití aktivního uhlí a bělicí hlínky se získá 2,1 g (28 % teorie) bezbarvých krystalů o teplotě tání 102 až 104 °C.

Analogickým způsobem se získají tyto sloučeniny:

1-[karbazol-4-yloxy]-2-formyloxy-3-[N-benzyl-2-(2-methoxyfenyloxy)ethylamino]-propanhydrochlorid, bezbarvé krystaly jihnou od 85 °C, od 120 °C je patrný vznik bublin,

1-[karbazol-4-yloxy]-2-pivaloyloxy-3-[N-benzyl-2-(2-methoxyfenyloxy)ethylamino]-propanhydrochlorid, bezbarvé krystaly, jihnou od 102 °C, teplota tání 120 °C (mírný vývin plynu),

1-[karbazol-4-yloxy]-2-benzoyloxy-3-[N-benzyl-2-(2-methoxyfenyloxy)ethylamino]-propanhydrochlorid, teplota tání 113 °C (mírný vývin plynu),

1-[karbazol-4-yloxy]-2-formyloxy-3-[2-(2-methoxyfenyloxy)ethylamino]propanhydrochlorid, teplota tání 62 °C (tvoření bublin),

1-[karbazol-4-yloxy]-2-pivaloyloxy-3-[2-(2-methoxyfenyloxy)ethylamino]propanhydrochlorid, teplota tání 199 až 201 °C (mírný vývin plynu),

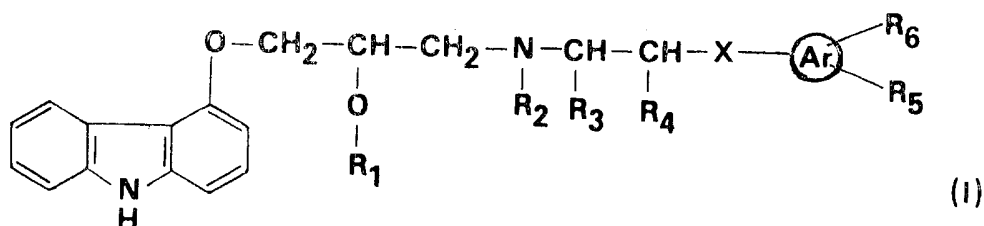
1-[karbazol-4-yloxy]-2-benzoyloxy-3-[2-(2-methoxyfenyloxy)ethylamino]propanhydrochlorid, teplota tání 102 °C (vývin plynu),

1-[karbazol-4-yloxy]-3-[2-(5-karbamoyl-2-pyridyloxy)ethylamino]-2-propanol, teplota tání 176 až 178 °C a

1-[karbazol-4-yloxy]-3-[2-(2-hydroxyfenyloxy)ethylamino]-2-propanol, teplota tání 214 až 215 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby derivátů karbazol-4-yloxypropanolaminu obecného vzorce I



v němž

R₁ znamená vodík, alkanoylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, benzoylovou skupinu nebo naftoylovou skupinu,

R₂ znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo fenaalkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části,

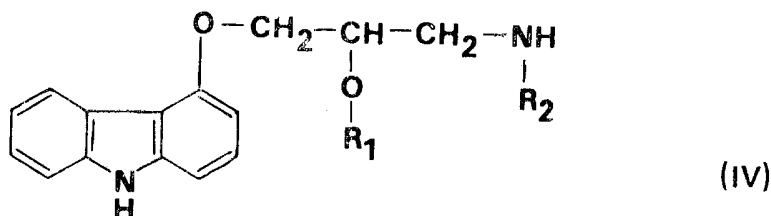
R₃ znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

R₄ znamená vodík nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

X znamená valenční čáru, skupinu $-\text{CH}_2-$, atom kyslíku nebo atom síry,

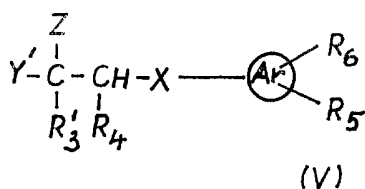
Ar znamená fenylový, naftylový, indanylový, tetrahydronaftylový nebo pyridinový zbytek a

R₅ a R₆, které mohou být stejné nebo navzájem rozdílné, znamenají vodík, halogen, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, aminokarbonylovou skupinu, hydroxyskupinu, alkoxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, fenaalkyloxyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku v alkylové části, alkylmerkaptoskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylsulfinylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, alkylsulfonylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo také společně znamenají methylenedioxyskupinu, přičemž v případě, že X znamená atom kyslíku, může R₄ a R₅ společně znamenat také skupinu $-\text{CH}_2-\text{O}-$, jakož i jejich farmakologicky použitelných solí, vyznačující se tím, že se na sloučeninu obecného vzorce IV



v němž

R₁ a R₂ mají shora uvedené významy, působí sloučeninou obecného vzorce V



v němž

R₄, X, Ar, R₅ a R₆ mají shora uvedený význam,

Y' znamená zbytek kyseliny nebo společně se Z znamenají kyslík,

R₃' znamená vodík, alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo společně se Z znamenají kyslík,

Z znamená vodík nebo společně s Y' nebo s R₃' znamenají kyslík,

a takto získané sloučeniny se popřípadě hydrogenují v přítomnosti katalyzátorů na bázi vzácných kovů, nebo se redukují působením komplexních hydridů kovů, načež se popřípadě získané sloučeniny obecného vzorce I přemění na jiné sloučeniny obecného vzorce I v rozsahu významu pro výše uvedené substituenty a popřípadě se získané sloučeniny obecného vzorce I převedou na své farmakologicky použitelné soli.