



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(11) 313332

(13) B1

(51) Int Cl⁷ C 07 H 17/08, A 61 K 31/70

Patentstyret

(21) Søknadsnr	19990302	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1997.07.23, PCT/FR97/01372
(22) Inng. dag	1999.01.22	(85) Videreføringsdag	1999.01.22
(24) Løpedag	1997.07.23	(30) Prioritet	1996.07.24, FR, 9609285
(41) Alm. tilgj.	1999.03.23		
(45) Meddelt dato	2002.09.16		

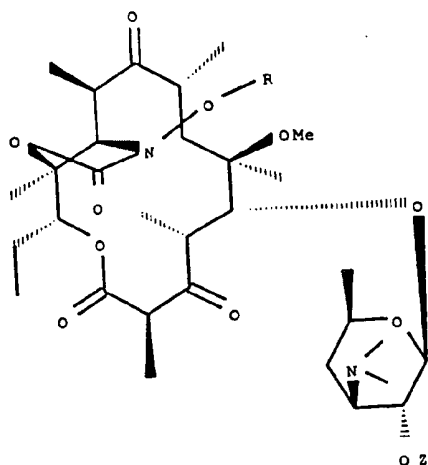
(71) Patenthaver	Hoechst Marion Roussel, 1, terrasse Bellini, F-92800 Puteaux, FR
(72) Oppfinner	Constantin Agouridas, Nogent-sur-Marne, FR Jean-François Chantot, Nogent-sur-Marne, FR Alexis Denis, Paris, FR Jean-Marie Pejac, Bondy, FR
(74) Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, 0306 Oslo

(54) Benevnelse Nye derivater av erytromycin, fremgangsmåte for fremstilling av slike mellomprodukter derfor, og farmasøytiske preparater

(56) Anførte publikasjoner EP A 596802

(57) Sammendrag

Forbindelser med formel (I):



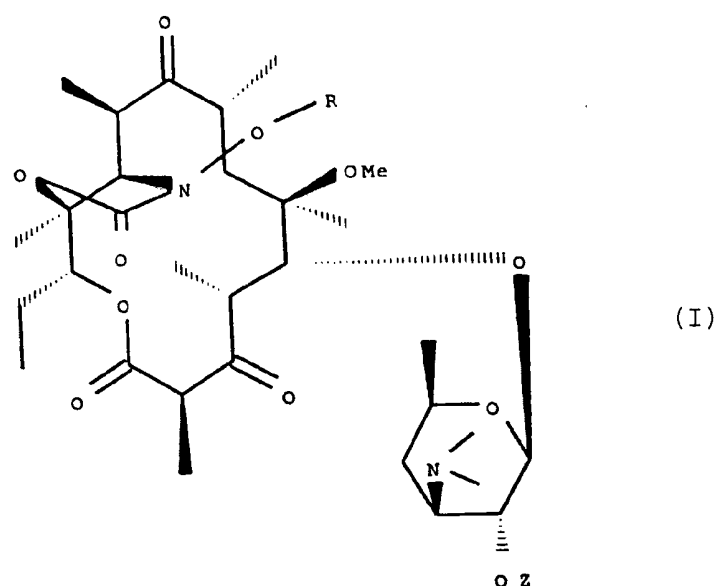
hvor R er et hydrogenatom, en alkylgruppe som eventuelt er substituert med et halogenatom eller et $(CH_2)_m$ Ar-radikal eller et $-(CH_2)_n-(C=C)-(CH_2)_p$ Ar-

A B

radikal, hvor m representerer et helt tall (1-8), n og p, som er identiske eller forskjellige, representerer et helt tall (0-6), A og B, som er identiske eller forskjellige, representerer et hydrogen- eller halogenatom eller en alkylgruppe, og Ar representerer en aryl- eller heteroarylgruppe, og Z representerer et hydrogenatom eller resten av en karboksylsyre; fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsene og anvendelse av disse som medikamenter er også beskrevet.

Foreliggende oppfinnelse angår nye derivater av erytromycin, fremgangsmåte for fremstilling av slike og deres anvendelse som antibiotika.

Et aspekt av oppfinnelsen er forbindelser som er kjennetegnet ved at de har formel (I):

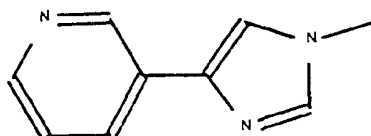


hvor R representerer et hydrogenatom eller et $(CH_2)_m$ Ar-radikal eller et $-(CH_2)_n-(C=C)-(CH_2)_p$ Ar-radikal, hvor m representerer

et helt tall fra 1 til 8, n og p, som er identiske eller forskjellige, representerer et helt tall fra 0 til 6, A og B representerer et hydrogenatom, og Ar representerer en fenyl-, kinolinyl- eller en med pyridyl substituert imidazolygruppe, og Z representerer et hydrogenatom eller lavere alkanoyl med 1-6 karbonatomer.

Et mer spesielt aspekt av oppfinnelsen er forbindelser med formel (I) hvor Z representerer et hydrogenatom, forbindelser med formel (I) hvor R representerer et hydrogenatom, forbindelser med formel (I) hvor R representerer $(CH_2)_m$ Ar, der m og Ar har den samme betydning som angitt ovenfor, og spesielt de hvor R representerer et $(CH_2)_{m'}$ Ar-radikal hvor m' representerer tallet 3, 4, 5 eller 6, eller

også forbindelsene med formel (I) hvori Ar representerer et radikal:



som eventuelt er substituert på den ene og/eller den andre av de to ringer, og mer spesifikt de hvori Ar-radikalet ikke er substituert.

En særlig foretrukket forbindelse er 11,12-dideoksy-3-de((2,6-dideoksy-3-C-metyl-3-O-metyl-alfa-L-riboheksopyranosyl)oksy)-6-O-metyl-3-okso-12,11-(oksy-karbonyl(3-(4-kinoliny)propoksy)imino)erytromycin.

Produktene med generell formel (I) har meget god antibiotisk aktivitet på grampositive bakterier, slik som stafylokokker, streptokokker og pneumokokker.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan derfor anvendes som medikamenter ved behandling av infeksjoner forårsaket av mikrober, og spesielt infeksjoner forårsaket av stafylokokker, slik som stafylokokkseptikemier, malign stafylokokkinfeksjon i ansikt eller hud, pyodermatitt, septiske eller suppurerende sår, byller, antraks, flegmoner, rosen og akne, stafylokokkinfeksjoner som akutt primær angina eller postinfluenzaangina, bronkopneumoni, pulmonal suppurasjon, streptokokkinfeksjoner som akutt angina, otitt, sinusitt, skarlagensfeber, pneumokokkinfeksjoner som lungebetennelse, brucellose, difteri og gonokokkinfeksjon.

Produktene ifølge foreliggende oppfinnelse er også aktive mot infeksjoner forårsaket av mikrober som *Haemophilus influenzae*, *Rickettsia*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia*, *Legionella*, *Ureaplasma*, *Toxoplasma*, eller av mikrober fra slekten *Mycobacterium*.

Et aspekt av foreliggende oppfinnelse er således også som medikamenter, og spesielt antibiotikamedikamenter, produkter med formel (I) som definert ovenfor, så vel som deres addisjonssalter med farmasøytisk akseptable mineralsyrer eller organiske syrer.

Et mer spesifikt aspekt av oppfinnelsen er som medikamenter, og spesielt antibiotikamedikamenter, produktene ifølge eksemplene.

Et aspekt av oppfinnelsen er også de farmasøytiske preparater inneholdende minst ett av medikamentene definert ovenfor som aktiv bestanddel.

Disse preparater kan administreres bukkalt, rektalt, parenteralt eller lokalt som en topisk applisering på huden og slimhinner, men den foretrukne administreringsmåte er bukkal.

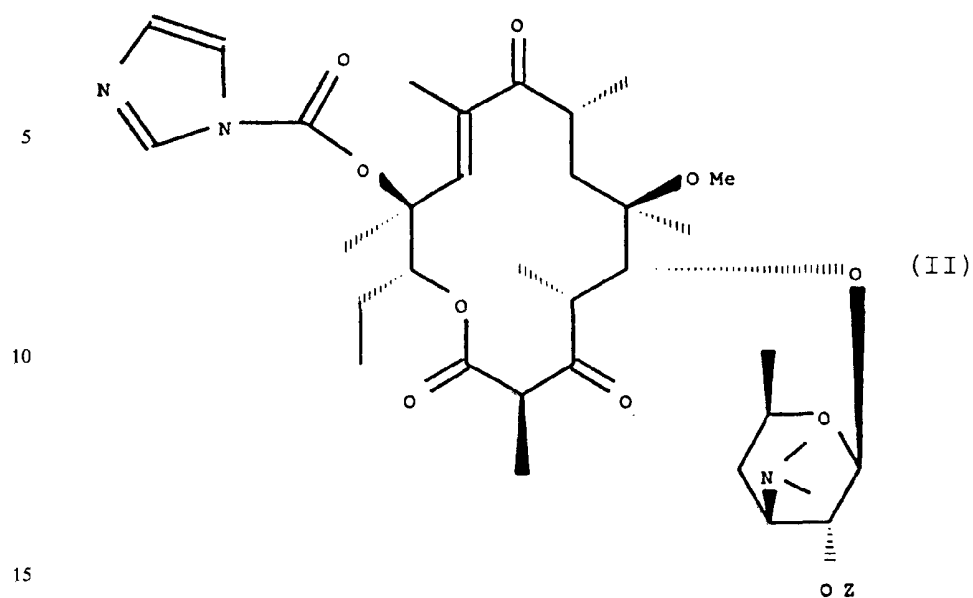
Preparatene kan være faste eller flytende og foreligge i de vanlig anvendte farmasøytiske former i humanmedisin, slik som for eksempel enkle eller sukkerbelagte tabletter, kapsler, granuler, suppositorier, injiserbare preparater, salver, kremer, geler; de fremstilles i overensstemmelse med vanlige metoder. Den aktive bestanddel, eller bestanddeler, kan være inkorporert sammen med eksipienser som vanligvis anvendes i disse farmasøytiske preparater, slik som talkum, gummi arabicum, laktose, stivelse, magnesiumstearat, kakaosmør, vandige eller ikke-vandige vehikler, fettstoffer av animalsk eller vegetabilsk opprinnelse, parafinderivater, glykoler, forskjellige fukte-, dispergerings- eller emulgeringsmidler og konserveringsmidler.

Preparatene kan også foreligge i form av et pulver ment for oppløsning i et egnet vehikkel, for eksempel sterilt vann.

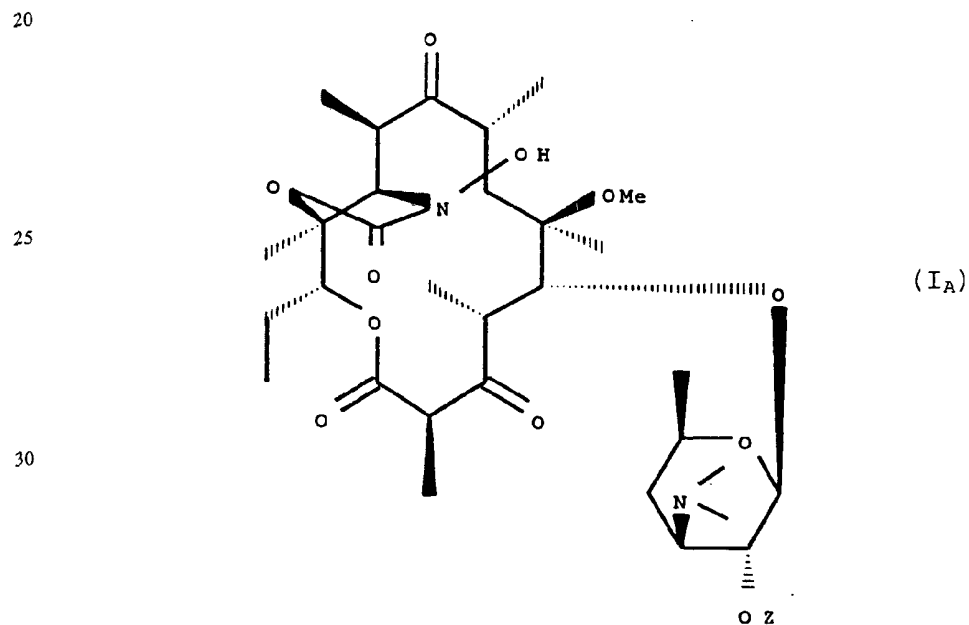
Den administrerte dose varierer i overensstemmelse med sykdommen som behandles, den aktuelle pasient, administreringsmåten og produktet som anvendes. For eksempel for produktet ifølge eksempel 4 kan den orale dose for en voksen person være mellom 50 og 500 mg pr. dag.

Forbindelsene med formel (II) anvendt som startprodukter, er beskrevet i europeisk patentsøknad 0596802.

Et aspekt av oppfinnelsen er også en fremgangsmåte som er kjennetegnet ved at en forbindelse med formel (II):



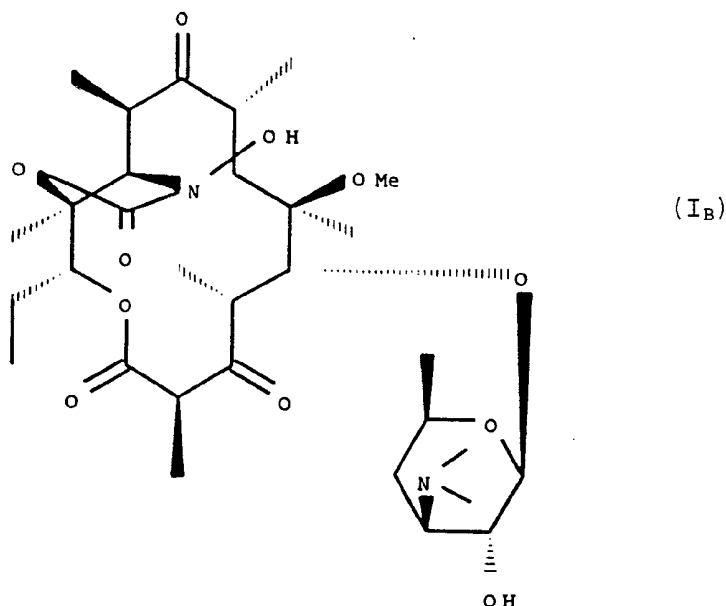
hvor Z har de ovenfor angitte betydninger, omsettes med
hydroksylamin eller et hydroksylaminhydrogenhalogenid, for å
oppnå forbindelsen med formel (I_A):



35 som, hvis ønsket, omsettes med et metanolysemiddel i posisjon
2', for å oppnå den tilsvarende forbindelse med formel (I_B)
hvor Z representerer et hydrogenatom

5

10



15 etterfulgt av at forbindelsen (I_A) eller (I_B) omsettes med en forbindelse med formel (III):



20 hvori R' har den samme betydning som R, med unntak av hydrogenet, og Hal representerer et halogenatom, for å oppnå den tilsvarende forbindelse med formel (I_C), som eventuelt omsettes med et hydrogeneringsmiddel for den dobbeltbinding i R' (CH₂)_n-CH=CH-(CH₂)_pAr-radikalet og/eller omsettes med et

25

middel som frigjør hydroksylfunksjonen i posisjon 2'.

Foreliggende oppfinnelse angår også forbindelser med formel (III), kjennetegnet ved at de er 4-(3-jodpropyl)-kinolin, 3-[1-(3-brompropyl)-1H-imidazol-4-yl]pyridin.

30

En foretrukket utførelsesform av fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse medfører at:

- fremgangsmåten utføres i nærvær av et overskudd av hydroksylamin eller hydroksylaminhydrogenhalogenid, i et løsningsmiddel som acetonitril, dioksan, dimetylformamid, tetrahydrofuran, dimetoksyetan eller dimetylsulfoksid,
- frigjøringen av hydroksylgruppen i posisjon 2' utføres ved metanolyse,

35

- forestringen i posisjon 2' utføres i overensstemmelse med standardprosesser, halogen i forbindelsen med formel (III) er fortrinnsvis brom, klor eller jod,
- reaksjonen mellom forbindelse (I_A) og forbindelse (III) finner sted i nærvær av natriumhydrid,
- den eventuelle reduksjon av kjeden $(CH_2)_n \underset{\substack{| \\ A}}{C} = \underset{\substack{| \\ B}}{C} (CH_2)_p Ar$ utføres ved anvendelse av hydrogen i nærvær av en katalysator som palladium eller platina, og også i nærvær eller ikke nærvær av en syre som saltsyre eller eddiksyre.

De følgende eksempler illustrerer oppfinnelsen.

Eksempel 1

11,12-dideoksy-3-de((2,6-dideoksy-3-C-metyl-3-O-metyl-alfa-L-riboheksopyranosyl)oksy)-6-O-metyl-3-okso-12,11-(oksykarbo-(hydroksylimino))erytromycin

200 cm³ acetonitril og 20 g 11-deoksy-10,11-didehydro-3-de((2,6-dideoksy-3-C-metyl-3-O-metyl-alfa-L-riboheksopyranosyl)oksy)-12-O-(11H-imidazol-1-yl)karbonyl)-6-O-metyl-3-okso-erytromycin-2'-acetat tilsettes til en løsning inneholdende 5,9 g hydroksylaminhydroklorid og 20 cm³ vann. Blandingen omrøres i 3 timer, etterfulgt av inndamping til tørrhet, oppløsning i metanol og omrøring på nytt i 20 timer ved omgivelsestemperatur. Etter fordamping til tørrhet oppløses resten i metylklorid, vaskes med vann, ekstraheres med etylacetat, tørkes og inndampes til tørrhet. Det oppnås 17,4 g produkt som kromatograferes på kisel under eluering med en blanding av AcOEt-TEA-MeOH (98-0,75-0,75). Det oppnås 2,06 g produkt ved kromatografi under eluering med et system av isopropyleter-TEA-MEOH (90-5-5). Det søkte produkt oppnås.

NMR-spektrum (400 MHz i CDCl₃) ppm, 0,88: CH₃CH₂; 1,2: 8 Me; 1,25: 5' Me; 1,31: 4 Me; 1,39: 2 Me; 1,33-1,49: 6 og 12 Me; 1,55 og 1,94: CH₂ i posisjon 13; 1,67 og 1,89: CH₂ i posisjon 7; 1,67: CH₂ i posisjon 3'; 2,27: N(Me)₂; 2,46: H3'; 2,68: 6 OMe; 2,72: H8; 3,04: H4; 3,14: H10; 3,18: H2'; 3,57: H5'; 3,82: H11; 3,84: H2; 4,26: H5; 4,35: H1'; 5,14: H13.

Eksempel 2

(E) 11,12-dideoksy-3-de((2,6-dideoksy-3-C-metyl-3-O-metyl-alfa-L-riboheksopyranosyl)oksy)-6-O-metyl-3-okso-12,11-(oksykarbonyl(((3-fenyl-2-propenyl)oksy)imino))erytromycin

En løsning inneholdende 328 mg av produktet fra eksempel 1 og 4 cm³ DMF avkjøles til 0 °C. 41 mg natriumhydrid i en konsentrasjon på 60 % i olje tilsettes. Blandingen omrøres i 15 minutter ved 0 °C, og 113 mg cinnamylbromid oppløst i 2 ml DMF på siliporitt tilsettes. Reaksjonsmediet helles over på is, ekstraheres med metylenklorid, vaskes med vann, tørkes og inndampes til tørrhet. Det oppnås 420 mg produkt, som renses på kisel under eluering med en blanding av isopropyleter-trietylamin-metanol (9-0,4-0,4). Det søkte produkt oppnås.

NMR-spektrum (300 MHz i CDCl₃) ppm, 0,74: CH₃CH₂; 1,14: 8 og 10 Me; 1,24: 5' Me; 1,31: 4 Me; 1,41 og 1,49: 6 og 12 Me; 1,39: 2 Me; 1,50 og 1,82: CH₂ i posisjon 14; 1,25 og 1,68: CH₂ i posisjon 4'; 2,29: N(Me)₂; 2,48: H3'; 2,80: H8; 2,83: 6 OMe; 3,03: H10; 3,19: H2'; 3,54: H5'; 3,84: H2; 4,18: H11; 4,24: H5; 4,29: H1'; 4,52 og 4,61: OCH₂CH₃; 5,11: H13; 6,40 og 6,76: E etylengrupper; 7,2 til 7,43: aromatiske grupper.

Eksempel 3

11,12-dideoksy-3-de((2,6-dideoksy-3-C-metyl-3-O-metyl-alfa-L-riboheksopyranosyl)oksy)-6-O-metyl-3-okso-12,11-(oksykarbonyl((3-fenylpropoksy)imino))erytromycin

En blanding inneholdende 57 mg av produktet fra eksempel 2, 15 ml etylacetat og 8 mg palladium på karbon plasseres under en hydrogenatmosfære og omrøres i 2 timer, etterfulgt av filtrering, skylling med etylacetat og inndamping til tørrhet. Det oppnås 56 mg av det søkte råprodukt, som renses på kisel under eluering med en blanding av isopropyleter-trietylamin-metanol (9-0,45-0,45). På denne måten oppnås 45 mg av det søkte produkt.

NMR-spektrum (CDCl₃) ppm, 0,89: CH₃CH₂; 1,13-1,15-1,24-1,29-1,36: CH₃-CH; 1,37-1,50: 6 og 12 Me; 1,99: sentralt CH₂; 2,27: N(Me)₂; 2,46: H3'; 2,69: 6 OMe; 2,74: CH₂Ph og H8; 2,97: H10; 3,08: H4; 3,17: H2'; 3,52: H5'; 3,82: H2; 3,90 og

3,98: CH₂O-N; 4,2: H₅; 4,21: H₁₁; 4,26: H_{1'}; 5,12: H₁₃; 7,1 til 7,3: fenyl.

Eksempel 4

11,12-dideoksy-3-de((2,6-dideoksy-3-C-metyl-3-O-metyl-alfa-L-riboheksopyranosyl)oksy)-6-O-metyl-3-okso-12,11-(oksykarbonyl-(3-(4-kinolinyl)propoksy)imino)erytromycin

Fremgangsmåten utføres som i eksempel 2, med start med produktet fra eksempel 1 og produktet fra fremstilling 1, for å fremstille det søkte produkt. Smp. = 224 °C.

NMR-spektrum (CDCl₃) ppm, 0,88: CH₃CH₂; 1,13: 8 Me; 1,18: 10 Me; 1,23: 5' Me; 1,29: 4 Me; 1,35: 2 Me; 1,34-1,51: 6 og 12 Me; 1,25 og 1,69: CH₂ i posisjon 4'; 1,59 og 1,92: CH₂ i posisjon 7; 2,13: sentralt CH₂ i kjeden; 2,28: N(Me)₂; 2,45: H_{3'}; 2,68: 6 OMe; 2,72: H₈; 3,05: H₁₀; 3,07: H₄; 3,17: H_{2'}; 3,28: CH₂C=; 3,52: H_{5'}; 3,89: H₂; 4,01 og 4,08: CH₂ONC=O; 4,16: H₁₁; 4,2: H₅; 4,27: H_{1'}; 5,12: H₁₃; 7,33-7,56-7,69-8,10-8,80: kinolin.

Eksempel 5

11,12-dideoksy-3-de((2,6-dideoksy-3-C-metyl-3-O-metyl-alfa-L-riboheksopyranosyl)oksy)-6-O-metyl-3-okso-12,11-(oksykarbonyl-(3-(4-(3-pyridinyl)-1H-imidazol-1-yl)propoksy)imino)-erytromycin

Fremgangsmåten utføres som i eksempel 2, med start med produktet fra eksempel 1 og produktet fra fremstilling 2, for å fremstille det søkte produkt.

NMR-spektrum (CDCl₃) ppm, 0,88: CH₃CH₂; 1,15: 10 Me; 1,17: 8 Me; 1,24: 5' Me; 1,29: 4 Me; 1,35: 2 Me; 1,37-1,51: 6 og 12 Me; 1,30-1,75: CH₂ i posisjon 4'; 1,62-1,72: CH₂ i posisjon 4'; 1,62-1,72: CH₂ i posisjon 7; 1,60-1,92: CH₂ i posisjon 14; 2,17: sentralt CH₂; 2,29: NMe₂; 2,48: H_{3'}; 2,68: 6 OMe og H₈; 3,06: H₃; 3,08: H₁₀; 3,19: H_{2'}; 3,53: H_{5'}; 2,83: H₂; 3,98: CH₂-N; 4,05: H₁₁; 4,21: H₅; 4,27: H_{1'}; 4,15 til 4,40: NO-CH₂; 5,09: H₁₃; 7,49 og 7,68: imidazol; 7,29-8,1-8,46-8,90: pyridin.

Fremstilling 14-(3-jodpropyl)kinolin

Trinn A: Etyl-4-(3-klorpropyl)-2-(dietoksyfosfinyl)-1(2H)-
5 kinolinkarboksylat

En oppløsning av 7,0 g etyl-2-(dietoksyfosfinyl)-1(2H)-kinolinkarboksylat og 70 ml THF avkjøles til -65 °C. 17,6 ml butyllitium og 4 ml bromklorpropan tilsettes i løpet av 15 minutter. Blandingen omrøres i 3,5 timer, reaksjons-
10 mediet helles over i 50 cm³ isavkjølt vann, etterfulgt av ekstraksjon med etylacetat, vasking med vann, tørking og inndamping til tørrhet. Det søkte råprodukt oppnås og renses ved kromatografi på kisel under eluering med en blanding av sykloheksan-etylacetat (4-6), og på denne måten oppnås 6,541 g av
15 det søkte produkt.

NMR-spektrum (250 MHz i CDCl₃) ppm, 0,98-1,19-1,33: CH₃; 2,01: sentralt CH₂; 2,55 til 2,85: =CH₂; 3,59: CH₂-CH₂-X; 3,71 til 4,14: CH₂ av POEt; 4,30: CH₂ av CO₂Et; 4,30: CH₂ av CO₂Et; 5,57: P-CH; 5,92: =CH-CH-P; 7,11-7,26-7,60: aromatiske
20 grupper.

Trinn B: 4-(3-klorpropyl)kinolin

6,5 g av produktet fra trinn A, 65 cm³ etylalkohol og 65 cm³ 2 N soda omrøres ved 120 °C i 2 timer. Etter inndamping ekstraheres blandingen med eter, etterfulgt av vasking
25 med vann, tørking og inndamping til tørrhet. Det oppnås 1,87 g produkt, som kromatograferes på kisel under eluering med en blanding av metylenklorid-etylacetat (8-2). Det oppnås 0,617 g av det søkte produkt.

30 NMR-spektrum (CDCl₃) ppm, 2,24: sentralt CH₃; 3,27: CH₂-C=; 3,62: CH₂-X; 7,28-7,59-7,72-8,06-8,13-8,83: kinolin.

Trinn C: 4-(3-jodpropyl)kinolin

En blanding av 268 g av produktet fra trinn B, 35 5 ml aceton, 1,042 g natriumjodid og 30 mg tetrabutylammoniumjodid omrøres i 4 timer ved 60 °C. Acetonet avdampes, resten oppløses i metylenklorid, etterfulgt av vask med en 10 % løsning av natriumsulfitt, tørking og inndamping til tørrhet. Det oppnås 3,91 mg av det søkte produkt.

3-[1-(3-bromopropyl)-1H-imidazol-4-yl]pyridin

Eksempel på farmasøytisk preparat

15	Produkt fra eksempel 4	150 mg
	Eksipiens s.q.f.	1 g
	Detaljer for eksipiens: stivelse, talkum, magnesiumstearat	

Fremgangsmåte for fortynninger i flytende medium

Etter inkubasjon i 24 timer i et varmekammer ved 37 °C evalueres vekstinhiberingen ved transilluminering som tillater bestemmelse av de minimale inhibitoriske konsentrasjoner (M.I.C.), uttrykt i mikrogram/cm³.

35 Grampositive bakteriestammer

<i>Staphylococcus aureus</i> 011UC4	0,04
<i>Staphylococcus aureus</i> 011G025I	0,15
<i>Staphylococcus epidermidis</i> 012G011I	0,15

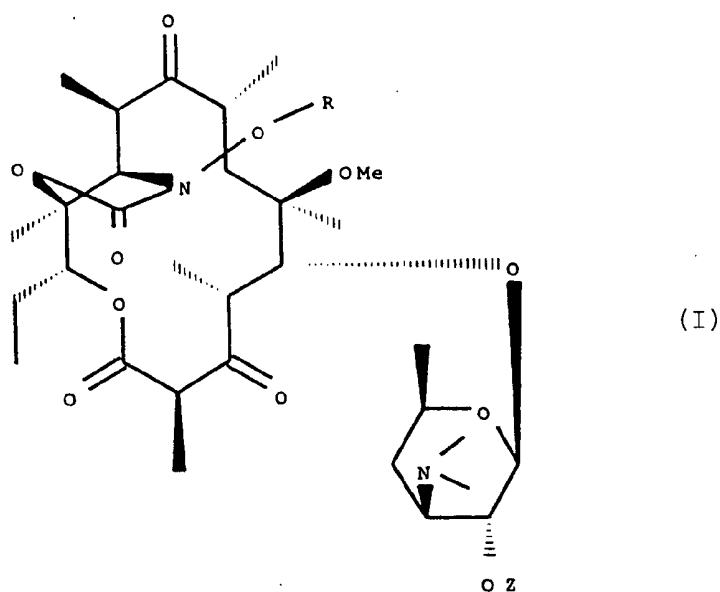
	<i>Streptococcus pyrogenes</i> , gruppe A 02A1UC1	≤ 0,02
	<i>Streptococcus agalactiae</i> , gruppe B 02B1HT1	≤ 0,02
	<i>Streptococcus faecalis</i> , gruppe D 02D2UC1	≤ 0,02
	<i>Streptococcus faecium</i> , gruppe D 02D3HT1	≤ 0,02
5	<i>Streptococcus sp.</i> , gruppe G 02G0GR5	≤ 0,02
	<i>Streptococcus mitis</i> , 02mitCB1	0,04
	<i>Streptococcus agalactiae</i> , gruppe B 02B1SJ1	0,08
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> 032UC1	≤ 0,02
	<i>Streptococcus pneumoniae</i> 030SJ5	0,04

10 Produktet ifølge eksempel 4 har dessuten vist en
nyttig aktivitet på de gramnegative bakteriestammer:
Haemophilus influenzae 351HT3, 351CB12, 351CA1 og 351GR6.

15 P a t e n t k r a v

1. Forbindelser,

20 k a r a k t e r i s e r t v e d at de har formel (I):



hvor R repræsenterer et hydrogenatom eller et $(CH_2)_m$ Ar-radikal
eller et $-(CH_2)_n-(C=C)-(CH_2)_p$ Ar-radikal, hvor m repræsenterer

A B

et helt tall fra 1 til 8, n og p, som er identiske eller forskjellige, representerer et helt tall fra 0 til 6, A og B representerer et hydrogenatom, og Ar representerer en fenyl-, kinolinyl- eller en med pyridyl substituert imidazolygruppe, og Z representerer et hydrogenatom eller lavere alkanoyl med 1-6 karbonatomer.

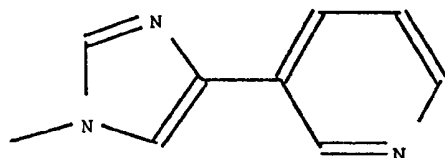
2. Forbindelser med formel (I) ifølge krav 1, karakterisert ved at Z representerer et hydrogenatom.

3. Forbindelser formel (I) ifølge krav 1 eller 2, karakterisert ved at R representerer et hydrogenatom.

4. Forbindelser med formel (I) ifølge krav 1, 2 eller 3, karakterisert ved at R representerer $(CH_2)_m Ar$, der m og Ar har den samme betydning som angitt i krav 1.

5. Forbindelser med formel (I) ifølge krav 4, karakterisert ved at R representerer et $(CH_2)_m, Ar$ -radikal hvori m' representerer tallet 3, 4, 5 eller 6.

6. Forbindelser med formel (I) ifølge krav 5, karakterisert ved at Ar representerer radikalet:



som eventuelt er substituert på den ene og/eller den andre av de to ringer.

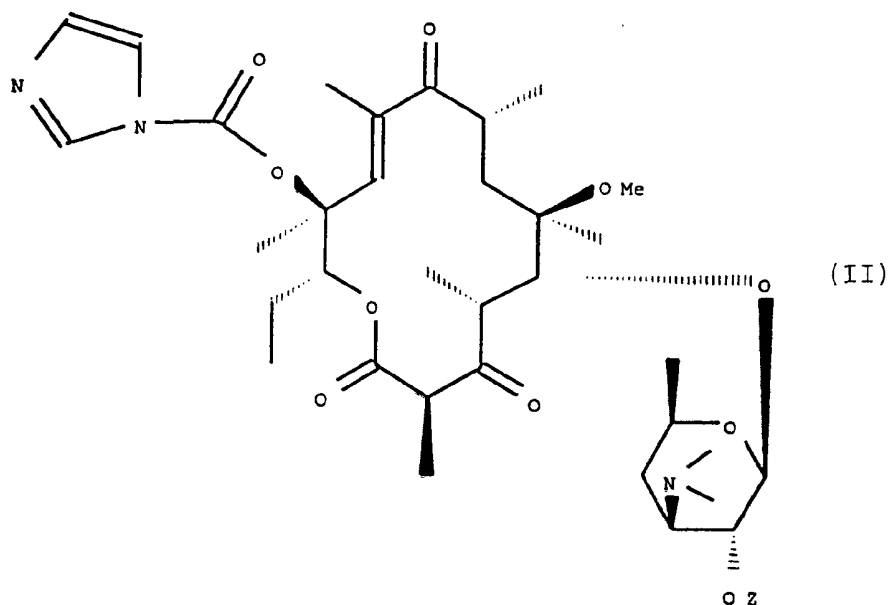
7. Forbindelse med formel (I) ifølge krav 1, karakterisert ved at den er:

11,12-dideoksy-3-de((2,6-dideoksy-3-C-metyl-3-O-metyl-alfa-L-riboheksopyranosyl)oksy)-6-O-metyl-3-okso-12,11-(oksykarbonyl(3-(4-kinolinyl)propoksy)imino)erytromycin.

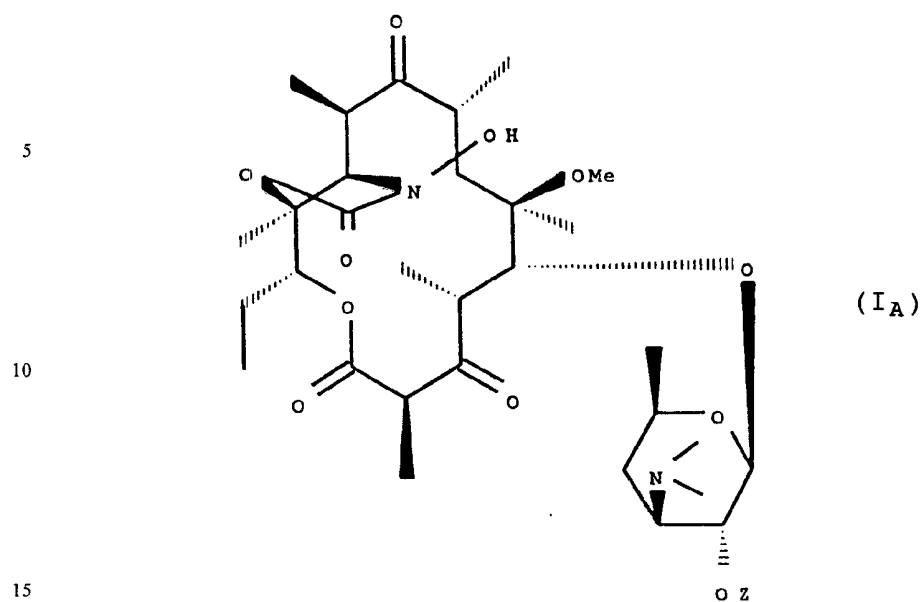
8. Forbindelser med formel (I) ifølge ethvert av kravene 1-7, for anvendelse for fremstilling av medikamenter.

9. Farmasøytiske preparater, karakterisert ved at de inneholder minst ett medikament ifølge krav 8 som aktiv bestanddel.

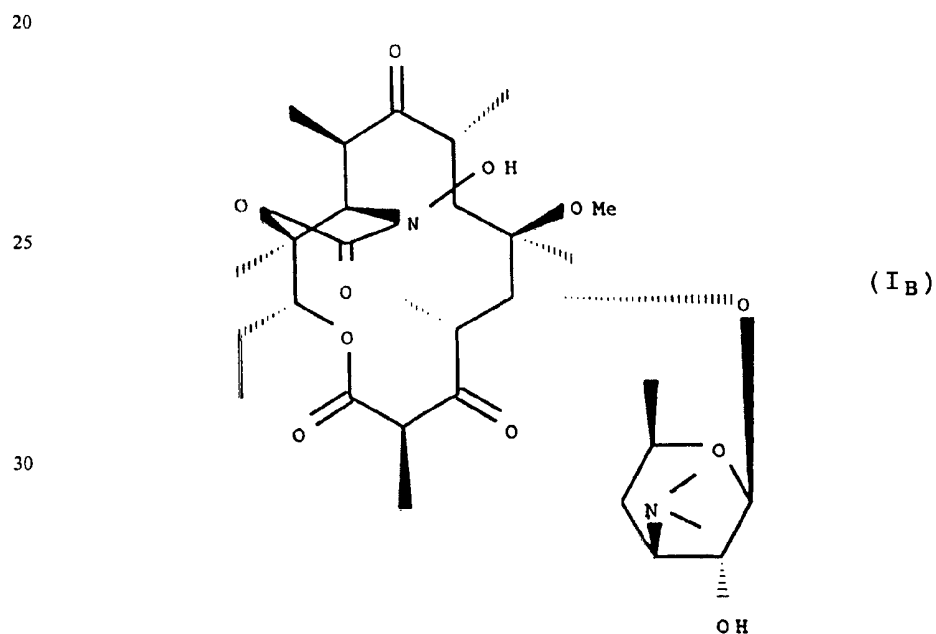
10. Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med formel (I) ifølge ethvert av kravene 1-7, karakterisert ved at en forbindelse med formel (II):



hvor Z er som definert ovenfor, omsettes med hydroksylamin eller et hydroksylaminhydrogenhalogenid, for å oppnå forbindelsen med formel (I_A):



som, hvis ønsket, omsettes med et metanolysemiddel i posisjon 2', for å oppnå den tilsvarende forbindelse med formel (I_B) hvori Z representerer et hydrogenatom



etterfulgt av at forbindelsen (I_A) eller (I_B) omsettes med en forbindelse med formel (III):



hvor R' har den samme betydning som R , med unntak av hydrogenet, og Hal representerer et halogenatom, for å oppnå den tilsvarende forbindelse med formel (Ic), som eventuelt omsettes med et hydrogeneringsmiddel for dobbeltbindingen i

5 $(CH_2)_n - \underset{\substack{| \\ A}}{C} = \underset{\substack{| \\ B}}{C} - (CH_2)_p Ar$ -radikalet og/eller omsettes med et middel

som frigjør hydroksylfunksjonen i posisjon 2'.

11. Forbindelser med formel (III) som nye kjemiske
- 10 produkter,
- k a r a k t e r i s e r t v e d a t d e e r:
- 4-(3-jodpropyl)kinolin,
- 3-[1-(3-brompropyl)-1H-imidazol-4-yl]pyridin.