



(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) **NO**

(11) **172575**

(13) **B**

(51) Int Cl⁵ C 07 C 275/30, 275/26,
C 07 D 311/04, 333/12, 335/06

Styret for det industrielle rettsvern

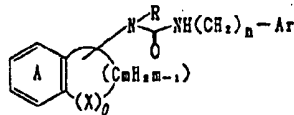
(21) Søknadsnr	902279	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	23.05.90	(85) Videreføringdag	
(24) Løpedag	23.05.90	(30) Prioritet	25.05.89, JP, 134321/89
(41) Alm. tilgj.	26.11.90		17.01.90, JP, 9264/90
(44) Utlegningsdato	03.05.93		
(71) Patentsøker	Takeda Chemical Industries Ltd, 3-6, Doshomachi 2-chome, Chuo-ku, Osaka 541, JP		
(72) Oppfinner	Hiroyuki Tawada, Takatsuki, Osaka, JP Kanji Meguro, Nishinomiya, Hyogo, JP Hitoshi Ikeda, Higashiosaka, Osaka, JP		
(74) Fullmektig	Jan Helgerud, Bryns Patentkontor AS, Oslo		

(54) **Benevnelse** Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive benzocykloalkanderivater

(56) **Anførte publikasjoner** Ingen

(57) **Sammendrag**

Benzocykloalkanderivat med formelen



der

R er et hydrogenatom eller en hydrokarbonrest, som eventuelt kan ha én eller flere substituerter;

Ar er en aromatisk gruppe;

X er et oksygen- eller svovelatom;

l er 0 eller 1;

m er 3 til 6; og

n er 0 til 2, der

ringen A og gruppen Ar hver eventuelt kan ha én eller flere substituerter, eller farmasøytisk akseptable salter derav.

Forbindelsene rapporteres å ha terapeutisk virkning og finner anvendelse som inhibitorer for acyl-CoA:kol-esterolacyltransferase.

Forbindelsenes fremstilling beskrives.

Foreliggende oppfinnelse angår en analogifremgangsmåte for fremgangsmåte for fremstilling av nye benzocykloalkan-derivater med potent acyl-CoA:kolesterolacyltransferase-(ACAT)-inhiberende aktivitet.

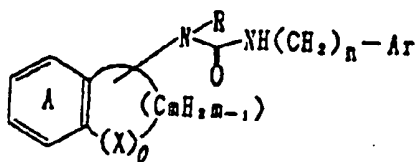
Forbindelsene ifølge oppfinnelsen viser i pattedyr absorpsjon av kolesterol gjennom fordøyelsestrakten og akkumulering av kolesterolestere på arterieveggen og er derfor brukbare som profylaktiske og terapeutiske midler for hyperkolesterolemi, aterosklerose og forskjellige sykdommer som stammer fra disse (for eksempel iskemiske kardiiske sykdommer som myokardialinfarkt, cerebrovaskulære forstyrrelser som cerebral infarkt og cerebral apopleksi, og så videre).

Ureaderivater med en ACAT-inhiberende aktivitet er beskrevet i japansk KOKAI nr. 316 761/1988 og 93 569/1989 og 4 623 662. Imidlertid er ureaderivater med en benzocykloalkylalkylsubstituent direkte på et ureanitrogenatom, enda ikke syntetisert.

Ingen ureaforbindelser med en benzocykloalkylgruppe som en direkte substituent på et ureanitrogenatom, har vært kjent for å ha god ACAT-inhibering og blodkolesterolreduserende aktivitet eller, med andre ord, vist seg å være brukbare som middel for aterosklerose.

Foreliggende oppfinnere har syntetisert forskjellige nye ureaderivater med en benzocykloalkylgruppe som direkte substituent på et nitrogenatom, og intenst søkt etter deres aktiviteter og, som et resultat, funnet at de nye forbindelser har utmerket ACAT-inhiberende aktivitet og er brukbare som medikament mot aterosklerose.

I henhold til dette angår oppfinnelsen en analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive benzocykloalkan-derivater med formel (I):



(I)

5 der

ringen A er benzen som eventuelt kan være substituert med 1 til 4 grupper valgt blant hydrogen, laverealkyl, laverealkoksy eller halogen,

10 R er C₄₋₇cykloalkyl laverealkyl, tienyl laverealkyl, pyridyl laverealkyl, difenyl laverealkyl, fenyl eller fenyl laverealkyl som eventuelt er substituert med en eller flere grupper valgt blant laverealkyl, laverealkoksy, tio, halogen, hydroksy, trifluormetyl eller laverealkyltio,

15 Ar er fenyl substituert med en eller flere grupper valgt blant halogen eller lavere alkyl,

X er et oksygen- eller svovelatom,

20 l er 0 eller 1,

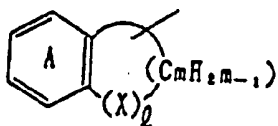
m er fra og med 3 til og med 6, og

n er 0 til og med 2, eller

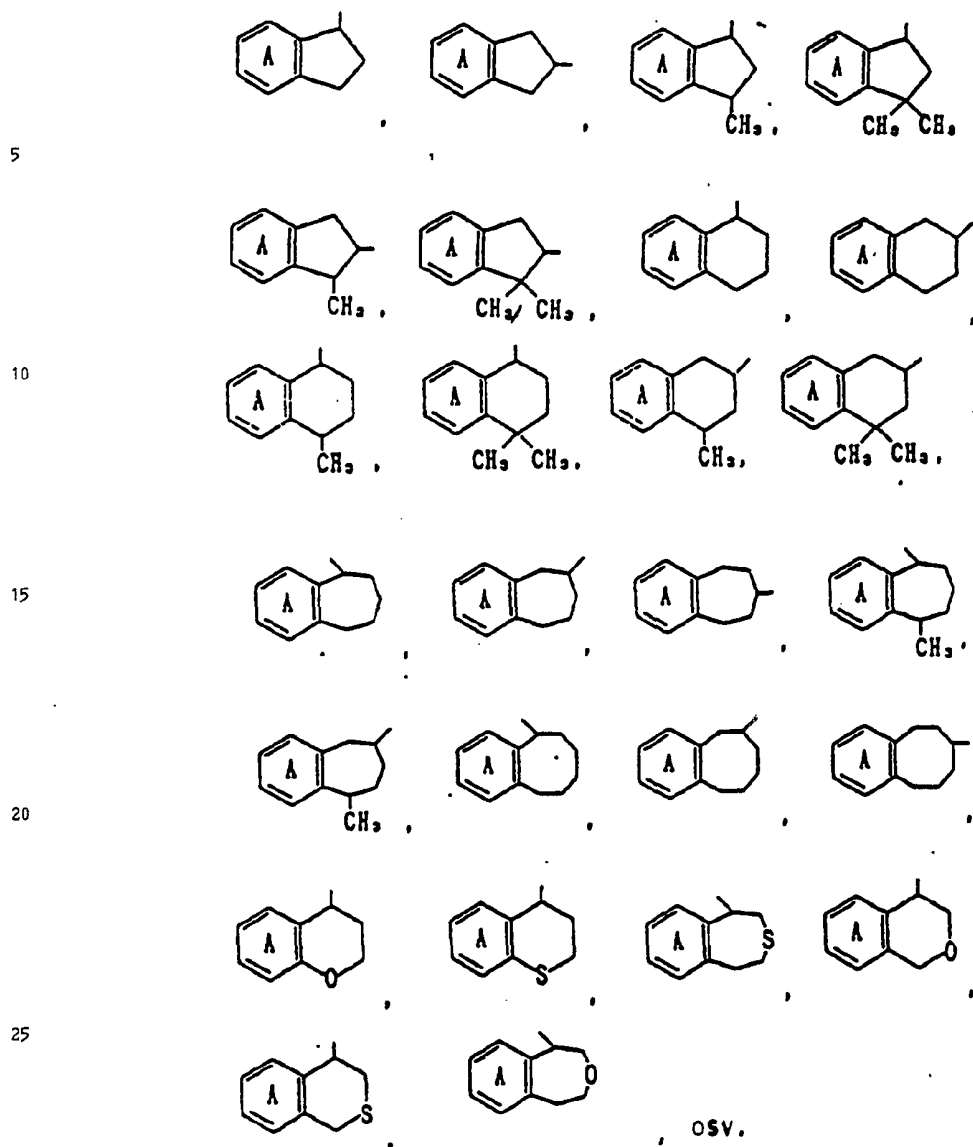
et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

25 Foretrukne eksempler på Ar er mono- eller di-halogen(f.eks. F)-substituerte fenylgrupper. Ringen A er fortrinnsvis usubstituert. Fortrinnsvis er n lik 0, l lik 0 eller 1, og m et helt tall 3 til 6.

30 Således omfatter gruppen



35 spesielt de følgende:



Den ovenfornevnte forbindelse (I) kan foreligge i form av sitt farmasøytisk akseptable salt, for eksempel et alkali-metallsalt med karboksygruppen i forbindelse (I), for eksempel natrium- eller kaliumsaltet.

Benzocykloalkanderivatet med formel (I) kan for eksempel fremstilles ved omsetning av en forbindelse med formel (II):



der substituenten har den ovenfor angitte betydning,
eller et salt derav, med en forbindelse med formel (III).



der substituentene har den ovenfor angitte betydning.

15 Salter av aminobenzocykloalkanderivatet (II) er blant andre
salter med uorganiske eller organiske syrer som saltsyre,
hydrobrom-, svovel-, fosfor-, metansulfon-, benzensulfon-, p-
toluensulfon-, fumar-, malein-, sitron- og vinsyre. Denne
reaksjon gjennomføres generelt i et egnet oppløsningsmiddel.
20 Et hvilket som helst oppløsningsmiddel som er inert ved
reaksjonen, kan benyttes. Således kan man benytte etere som
etyleter, isopropyleter, dimetoksyetan, tetrahydrofuran og
dioksan, aromatiske hydrokarboner, som benzen, toluen og
xylen, estere som metylacetat og etylacetat, ketoner som
25 acetone og metyletylketon, halogenerte hydrokarboner som
diklormetan og kloroform, pyridin, N,N-dimetylformamid og
dimetylsulfoksyd. I tilfeller der (II) underkastes reaksjonen
i form av et salt, vil reaksjonen generelt skje i betydelig
grad hvis den gjennomføres i nærvær av en base som trimetyl-
30 amin, trietylamin, pyridin, picolin, natriummetylat,
natriummetylat, natriumhydroksyd, kaliumhydroksyd, natrium-
karbonat, kaliumkarbonat for effektiv avsalting. Slik base
benyttes i en mengde av 1 til 3 og fortrinnsvis 1 til 1,5 mol
pr. mol (II). Reaksjonen gjennomføres generelt ved -10 til
35 +150°C, fortrinnsvis 0 til +80°C. (III) benyttes i en mengde
av ca. 1 til 5 ekvivalenter, fortrinnsvis 1 til 2 ekvi-
valenter i forhold til (II). Reaksjonstiden som er nødvendig

kan variere avhengig av utgangsstoffer, oppløsningsmiddel, reaksjonstemperatur og andre faktorer. Generelt blir imidlertid reaksjonen gjennomført i et tidsrom på 5 minutter til 24 timer, og fortrinnsvis 10 minutter til 6 timer.

5

Blant forbindelsene med formel (I) som således fremstilles, kan de der ringen A, gruppen Ar og/eller gruppen R har minst en laverealkoksygruppe som en substituent på benzenringen deri, omdannes til de tilsvarende forbindelser med en hydroksylgruppe i stedet for den laverealkoksygruppe, ved omsetning av forbindelsene (I) enten som de er i de respektive reaksjonsblandinger eller etter isolering, ved kjente prosedyrer som nevnt nedenfor, for eksempel med bortribromid. Denne reaksjon gjennomføres generelt i et oppløsningsmiddel, for eksempel et halogenert hydrokarbon, som diklormetan, kloroform eller karbontetraklorid, aromatiske hydrokarboner som benzen eller toluen, ved ca. -20 til +80°C, fortrinnsvis -5 til +30°C. Bortribromid benyttes i en mengde av ca. 1 til 10 ekvivalenter, fortrinnsvis 1 til 5 ekvivalenter, pr. laverealkoksygruppe.

10

15

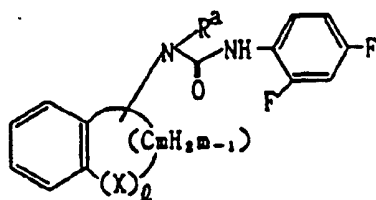
20

25

De ønskede forbindelser (I) som fremstilles på denne måte kan renses og gjenvinnes ved bruk av i og for seg kjente separerings- eller renseprosedyrer som konsentrasjon, oppløsningsmiddelekstrahering, kolonnekromatografi eller omkrystallisering.

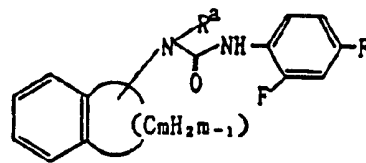
Foretrukket blant forbindelsene (I) som kan fremstilles på denne måte, er for eksempel forbindelser med formel (I^a):

30

(I^a)

35

der R^a er en benzylgruppe som eventuelt kan ha én eller flere substituenten, X er et oksygen- eller svovelatom og l og m er som angitt ovenfor, samt forbindelser med formel (I^b):



10 der R^a og m er som angitt ovenfor. I de ovenfor angitte formler kan benzylgruppen som representeres ved R^a , ha én eller flere av de samme substituenten som nevnt ovenfor for R.

15 Forbindelsene (I) har potent acyl-CoA:kolesterolacyltransferase(ACAT)-inhiberende aktivitet så vel som svak akutt toksisitet og svak kronisk toksisitet. ACAT er et enzym som katalyserer forestringen av kolesterol med høyere fettsyrer.

20 Det er kjent at ACAT spiller en viktig rolle ved absorpsjon av kolesterol i tynntarmen og den intracellulære akkumulering av kolesterolestere. Derfor kan en ACAT-inhibitor inhibere absorpsjon av dietærkolesterol gjennom fordøyelseskanalen for å hindre at blodkolesterolnivået øker, og samtidig inhibere intracellulær kolesterolesterakkumulering i arteriosklerotiske foci for derved å redusere fremskridelsen av aterosklerose. I henhold til dette er forbindelsene (I) ifølge oppfinnelsen brukbare som sikre profylaktiske og terapeutiske midler mot hyperkolesterolemi, aterosklerose og sykdommer som

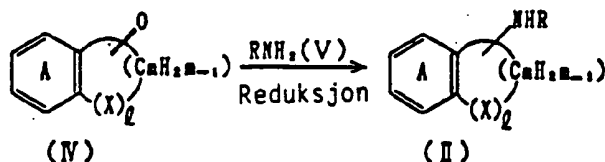
25 stammer fra disse (for eksempel iskemiske hjertesykdommer som myokardialinfarkt, cerebrovaskulære sykdommer som cerebralinfarkt og cerebralapopleksi), i pattedyr som mus, rotter, hamstere, kaniner, katter, hunder, hester, kveg, sauer, aper eller mennesker).

35 Ut fra de ovenfornevnte medisinske aspekter kan forbindelsen med formel (I) blandes med farmakologisk aksepterbare egnede

bærere, -midler eller fortynningsmidler for å gi doseringsformer som pulvere, granulater, tabletter, kapsler eller injeksjonspreparater, som skal administreres enten oralt eller ikke-oralt. For å inhibere kolesterolabsorpsjon er den orale administreringsmåte foretrukket. Dosen kan variere avhengig av typen forbindelse (I), administreringsvei, symptom, pasientens alder og andre faktorer. Når det gjelder oral administrering til voksne hyperkolesterolemiske pasienter kan for eksempel den daglige dose pr. kg kroppsvekt ligge innen området 0,005 til 100 mg, spesielt 0,05 til 50 mg og aller helst 0,5 til 10 mg, og slike daglige doser administreres fortrinnsvis som en enkelt dose eller i to eller tre oppdelte doser.

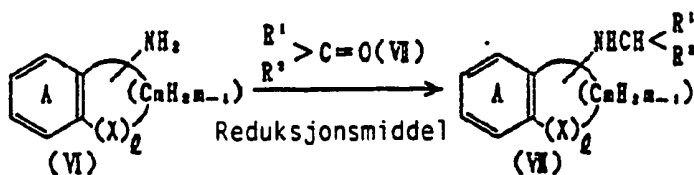
Utgangsforbindelsene for fremstilling av forbindelsene (I) som fremstilles ifølg oppfinnelsen, kan fremstilles ved en i og for seg kjent metode, for eksempel på følgende måte:

Prosess A



Symbolene i disse formler er som angitt ovenfor.

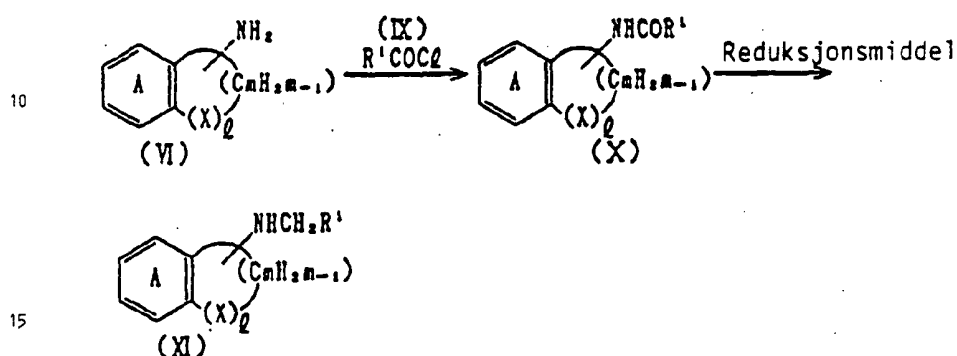
Prosess B



I disse formler er R^1 og R^2 hver et hydrogenatom eller en hydrokarbongruppe, som eventuelt kan ha én eller flere substituentter, og der de andre symboler er som angitt ovenfor.

5

Prosess C



Symbolene i disse formler er som angitt ovenfor.

20

Prosess A:

25

30

35

Den reductive alkylering av aminet (V) med benzocykloalkanonet (IV) kan generelt gjennomføres i et oppløsningsmiddel. Oppløsningsmidlet som benyttes kan være et hvilket som helst oppløsningsmiddel hvis det er inert ved reaksjonen. Således kan man for eksempel benytte alkoholer som metanol, etanol og isopropanol, etere som etyleter, isopropyleter, dimetoksyetan, tetrahydrofuran og dioksan, aromatiske hydrokarboner som benzen, toluen og xylen, samt dimetylformamid og dimetylsulfoksyd. Blandede oppløsningsmidler bestående av disse kan også benyttes. Reduksjonsmidlet som benyttes i denne fremgangsmåte er f.eks. natriumborhydrid, litiumborhydrid, natriumcyanoborhydrid, litiumaluminiumhydrid eller lignende. Generelt blir et slikt reduksjonsmiddel benyttet i en mengde av 0,5 til 5 mol, fortrinnsvis 0,5 til 2 mol pr. mol (IV). Reduksjonen kan gjennomføres generelt ved 10 til +150°C, fortrinnsvis -5 til +100°C. Reaksjonsperioden

er generelt 15 minutter til 24 timer, fortrinnsvis 30 minutter til 8 timer.

5 Reduksjonsreaksjonen kan gjennomføres ikke bare ved bruk av de reduksjonsmidler som er nevnt ovenfor, men også som katalytisk reduksjon ved bruk av en egnet katalysator. Som slik katalysator skal for eksempel nevnes palladiumkatalysatorer, som sort palladium, palladium på trekull og 10 palladiumklorid, platinakatalysatorer som platinaoksyd og sort platina, samt Raney-nikkel. Katalysatoren benyttes generelt i en mengde av 0,001 til 2 mo, fortrinnsvis 0,01 til 1 mol pr. mol (IV). Reaksjonstrykket er 1 til 100 atmosfærer/cm², fortrinnsvis 1 til 20 atmosfærer/cm². En slik reduksjonsreaksjon kan generelt gjennomføres ved -10 til 15 +150°C, fortrinnsvis ved -5 til +100°C. Reaksjonsperioden er generelt 30 minutter til 12 timer, fortrinnsvis 30 minutter til 5 timer.

20 Den ovenfornevnte reduksjonsreaksjon og katalytiske reduksjon kan gjennomføres i nærvar av en sur katalysator for å fremme reaksjonen. Brukbar som slik sur katalysator er organiske syrer som maur-, eddik-, propion-, trifluoreddik-, metansulfon-, benzensulfon-, p-toluensulfon- og kamfersulfonsyre, samt videre organiske syrer som saltsyre, svovel- eller 25 fosforsyre. Generelt benyttes syren i en mengde av 0,5 til 20 ml, fortrinnsvis 1 til 10 mol pr. mol (IV).

Prosess B:

30 Utgangsmaterialet (VIII) kan fremstilles ved reduktiv alkylering av aminobenzocykloalkanet (VI) med karbonylforbindelsen (VII) idet vesentlige på samme måte som under prosess A som beskrevet ovenfor.

Prosess C:

35 Reaksjonen (acyleringen) av forbindelsen (VI) med syrekloridet (IX) gjennomføres generelt i et oppløsningsmiddel. Brukbar som slike oppløsningsmidler er ethvert oppløsnings-

middel som er inert ved reaksjonen, for eksempel halogenerte hydrokarboner som karbontetraklorid, kloroform, diklormetan og 1,1,2,2-tetrakloreten, estere som etylacetat og metylacetat, ketoner som aceton og metyletylketon, etere som etyleter, isopropyleter, tetrahydrofuran og dioksan, aromatiske hydrokarboner som benzen, toluen og xylen, samt dimetylformamid og dimetylsulfoksyd såvel som blandinger derav. Når reaksjonen gjennomføres som en Schotten-Baumann-acylering, kan vann og blandinger av vann og de ovenfornevnte oppløsningsmidler også benyttes. Reaktive derivater (for eksempel blandede syreanhydrider, aktive estere) for de tilsvarende syrer kan benyttes i stedet for (IX). Denne acyleringsreaksjon kan gjennomføres i nærvær av et deacidifiserende middel eller en syreakseptor. Som eksempler på slike deacidifiserende midler skal nevnes organiske baser som trimetylamin, trietylamin, pyridin, picolin, dimetylanilin og dietylanilin, og uorganiske baser som natriumhydroksyd, kaliumhydroksyd, natriumkarbonat, kaliumkarbonat, natriumhydrogenkarbonat og kaliumhydrogenkarbonat. Generelt blir deacidifiseringsmidlet benyttet i en mengde av 1 til 5 mol, fortrinnsvis 1 til 2 mol pr. mol (IX). Reaksjonstemperaturen er generelt -20 til $+100^{\circ}\text{C}$, fortrinnsvis 10 til 50°C . Reaksjonsperioden er generelt 15 minutter til 24 timer, fortrinnsvis 30 minutter til 8 timer. Acylaminoforbindelsen (X) som oppnås på denne måte omsettes med et reduksjonsmiddel for derved å gi (XI). Som eksempler på slike reduksjonsmidler skal nevnes de som er nevnt ovenfor under henvisning til prosess A, så vel som blandinger av en Lewis-syre som aluminiumklorid, sinkklorid, bortrifluorideterat og litiumaluminiumhydrid, og en blanding av en organisk syre, som eddik- eller trifluoreddiksyre, og natriumborhydrid, blant andre. Ethvert oppløsningsmiddel som er inert ved reaksjonen kan benyttes. Som eksempler skal nevnes de oppløsningsmidler som kan benyttes under prosess A. Reaksjonen gjennomføres generelt ved en temperatur på -10 til $+150^{\circ}\text{C}$, fortrinnsvis -5 til $+100^{\circ}\text{C}$, i et tidsrom på 30 minutter til 20 timer, fortrinnsvis 30 minutter til 8 timer. Utgangsforbindelsen

(II) så vel som forbindelsene (VIII) og (XI) [idet hver er specier av (II)], benyttes som materialer for fremstilling av forbindelsene ifølge oppfinnelsen, enten etter isolasjon derav ved kjente prosedyrer som nevnt ovenfor, eller i form av reaksjonsblandinger.

Utgangsforbindelsene (IV) og (VI) kan syntetiseres ved kjente prosesser som for eksempel beskrevet av Miyake et al. i "Journal of the Takeda Research Laboratories", 44, 171 (1985) og idem., 45, 122 (1985) eller modifiseringer derav. Forbindelsene (V), (VII) og (IX) kan syntetiseres ved per se kjente prosesser.

Aktivitet:

De følgende farmakologiske prøveresultater antyder at benzocykloalkanderivatene (I) ifølge oppfinnelsen er av stor brukbarhet.

1. Acyl-CoA:kolesterolacyltransferase (ACAT)-inhiberende aktivitet

Prøvemetode:

Et ACAT-enzympreparat ble oppnådd fra tynntarm-mucosa-mikrosomfraksjonen fra 6 uker gamle Sprague-Dawley hannrotter som var fastet i 20 timer slik det beskrives av Heider et al. i "Journal of Lipid Research", 24, 1127 (1982).

ACAT-aktiviteten ble beregnet ved å bestemme utbyttet av merket kolesterolester fra $[1-^{14}\text{C}]$ oleoyl-CoA og endogen kolesterol ved bruk av metoden til Helgerud et al. i "Journal of Lipid Research", 22, 271 (1981).

Resultater:

Inhiberingsprosentandelene av den merkede kolesterolesterdannelsen ved 10^{-6} M for prøveforbindelsene er vist i tabell I som ACAT-inhiberende aktivitetsindekser.

TABELL 1

	Prøveforbindelse (Eksempel nr.)	% ACAT- inhibering	Prøveforbindelse (Eksempel nr.)	% ACAT- inhibering
5	1	84	35	58
	2	65	36	72
	5	76	37	93
	6	80	39	89
	7	72	40	83
10	9	53	41	95
	10	72	42	62
	11	64	44	63
	12	77	45	96
	13	86	46	77
15	15	88	49	89
	16	86	50	85
	17	75	56	79
	19	55	57	84
	20	72	58	94
20	22	55	59	80
	23	57	60	83
	26	60	61	53
	27	58	62	69
	28	56	66	66
25	33	57	67	73

De data som er gitt i tabell 1 viser at forbindelsene (I) som fremstilles ifølge oppfinnelsen slik de representeres ved de respektive eksempler, har en potent ACAT-inhiberende aktivitet.

2. Plasmakolesterolreduserende aktivitet i kolesterolfylte rotter.

Prøvemethode:

7 uker gamle Sprague-Dawley hannrotter ble matet med 1 % kolesteroldiett (inneholdende 0,5 % kolinsyre og 5 % olivenolje) i 3 dager, og derefter gruppert etter plasmakolesterolnivå og ytterligere matet med den samme diett inneholdende 0,01 % prøveforbindelse i 4 dager. Blodprøver ble samlet 8:30 a.m. til 10:00 a.m. mens dyrene var satinert, og plasmakolesterolnivåene ble bestemt enzymatisk. Inntak av forbindelsen ble beregnet fra næringsmiddelinntaksdata.

Resultater:

Slik man ser i tabell 2, forårsaker prøveforbindelsen en signifikant reduksjon av plasmakolesterolnivået i kolesterol-anrikede dyr.

TABELL 2

Prøveforbindelse (Eksempel nr.)	Dose mg/kg/dag	Plasmakolesterol mg/dl
Kontrollgruppe	0	266 + 46
1	8,5	128 + 47*

* $p < 0,01$

De data som er gitt i tabell 2 viser at forbindelsene (I) ifølge oppfinnelsen, som representert ved forbindelsen i eksempel 1, har potent plasmakolesterolreduserende aktivitet.

Eksempler

De følgende referanseeksempler og arbeidseksempler skal illustrere oppfinnelsen uten imidlertid å begrense oppfinnelsens ramme.

I referanseeksemplene og eksemplene ble eluering etter kolonnekromatografi gjennomført under observasjon ved tynnsjiktskromatografi (TLC). Ved TLC-observasjonen ble det benyttet silikagel 60 F₂₅₄, TLC-plater fra Merck og frem-

kallingsoppløsningsmidlet var det samme som ble benyttet som elueringsmiddel ved kolonnekromatografi, og en UV-detektor ble benyttet som detekteringsmiddel. Silikagel 60 (Merck; 70-230 mesh) ble benyttet som kolonnepaknings-silikagel.

5

I eksempler og referanseeksempler er de følgende forkortelser benyttet: mg for milligram; g for gram; ml for milliliter; smp. for smeltepunkt.

10

Uttrykket "romtemperatur" betyr en temperatur innen det omtrentlige området 15 til 25°C.

Eksempel 1

15

Trietylamin (0,28 ml) ble satt til en suspensjon av 2-(2-klorbenzylamino)indan-hydroklorid (0,59 g) i diklormetan (6,0 ml), og blandingen ble omrørt i 10 minutter hvorefter 2,4-difluorfenylisocyanat (0,26 ml) ble tilsatt dråpevis. Den resulterende blanding ble omrørt i 30 minutter, og derefter vasket med vann og tørket over vannfri MgSO₄. Oppløsningsmidlet ble destillert av og resten krystallisert ved tilsetning av eter:heksan, hvorved man oppnådde N-(2-klorbenzyl)-N'-(2,4-difluorfenyl)-N-(2-indanyl)urea (0,78 g, 94,0 %). Omkrystallisering fra etanol gav farveløse prismer (0,59 g, 71,7 %).

20

25

smp. 119-120°C

Elementanalyse for C₂₃H₁₉ClF₂N₂O:

Beregnet: C, 66,91; H, 4,64; N, 6,79;

Funnet: C, 66,83; H, 4,66; N, 6,73.

30

Forbindelsene fra eksempel 2 til 51 ble oppnådd ved å omsette de tilsvarende aminobenzocykloalkanderivater med de tilsvarende isocyanater på samme måte som ovenfor.

Eksempel 2

35

N-benzyl-N'-(2,4-difluorfenyl)-N-(2-indanyl)urea: smp. 67-68°C (omkrystallisert fra etanol:heksan). Utbytte 94,0 %.

Elementanalyse for C₂₃H₂₀F₂N₂O:

Beregnet: C, 73,00; H, 5,33; N, 7,40;

Funnet: C, 72,87; H, 5,30; N, 7,36.

Eksempel 3

5 N-(2,4-difluorfenyl)-N'-(2-indanyl)-N'-fenylurea: smp. 122-123°C (omkrystallisert fra etanol). Utbytte 91,7 %.

Elementanalyse for $C_{22}H_{18}F_2N_2O$:

Beregnet: C, 72,52; H, 4,98; N, 7,69;

Funnet: C, 72,25; H, 4,98; N, 7,61.

10

Eksempel 4

N-(2,4-difluorfenyl)-N'-(2-indanyl)-N'-(2-fenyletyl)urea: smp. 82-84°C (omkrystallisert fra etanol:eter). Utbytte 76,5 %.

15 Elementanalyse for $C_{24}H_{22}F_2N_2O$:

Beregnet: C, 73,45; H, 5,65; N, 7,14;

Funnet: C, 73,09; H, 5,60; N, 6,80.

Eksempel 5

20 N-(4-klorbenzyl)-N'-(2,4-difluorfenyl)-N-(2-indanyl)urea: smp. 98-99°C (omkrystallisert fra etanol). Utbytte 88,0 %.

Elementanalyse for $C_{23}H_{19}ClF_2N_2O$:

Beregnet: C, 66,91; H, 4,64; N, 6,79;

Funnet: C, 66,82; H, 4,63; N, 6,74.

25

Eksempel 6

N-(2,4-difluorfenyl)-N'-(2-indanyl)-N'-(1-fenyletyl)urea: smp. 119-120°C (omkrystallisert fra etanol). Utbytte 90,6 %.

Elementanalyse for $C_{24}H_{22}F_2N_2O$:

30 Beregnet: C, 73,45; H, 5,65; N, 7,14;

Funnet: C, 73,47; H, 5,67; N, 7,04.

Eksempel 7

35 N-(2,4-difluorfenyl)-N'-(2-indanyl)-N'-(1-fenylpropyl)urea: smp. 118-119°C (omkrystallisert fra etanol). Utbytte 99,0 %.

Elementanalyse for $C_{25}H_{24}F_2N_2O$:

Beregnet: C, 73,87; H, 5,95; N, 6,89;

Funnet: C, 74,06; H, 5,98; N, 6,82.

Eksempel 8

5 N-(2,4-difluorfenyl)-N'-(2-indanyl)-N'-(2-metyl-1-fenyl-propyl)urea: smp. 172-173°C (omkrystallisert fra etanol). Utbytte 96,4 %.

Elementanalyse for $C_{26}H_{26}F_2N_2O$:

Beregnet: C, 74,27; H, 6,23; N, 6,66;

10 Funnet: C, 74,26; H, 6,27; N, 6,57.

Eksempel 9

N-(2,4-difluorfenyl)-N'-(2-indanyl)-N'-difenylmetylurea:

smp. 141-142°C (omkrystallisert fra etanol). Utbytte 92,3 %.

15 Elementanalyse for $C_{29}H_{24}F_2N_2O$:

Beregnet: C, 76,63; H, 5,32; N, 6,16;

Funnet: C, 76,64; H, 5,37; N, 6,01.

Eksempel 10

20 N-(2,4-difluorfenyl)-N'-(2-indanyl)-N'-(2-metylbenzyl)urea:

smp. 94-95°C (omkrystallisert fra isopropyleter). Utbytte 57,5 %.

Elementanalyse for $C_{24}H_{22}F_2N_2O$:

Beregnet: C, 73,45; H, 5,65; N, 7,14;

25 Funnet: C, 73,50; H, 5,70; N, 7,09.

Eksempel 11

N-(2,4-difluorfenyl)-N'-(2-indanyl)-N'-(3-metylbenzyl)urea:

smp. 72-73°C (omkrystallisert fra isopropyleter:heksan).

30 Utbytte 91,0 %.

Elementanalyse for $C_{24}H_{22}F_2N_2O$:

Beregnet: C, 73,45; H, 5,65; N, 7,14;

Funnet: C, 73,46; H, 5,65; N, 7,10.

Eksempel 12

N-(2,4-difluorfenyl)-N'-(2-indanyl)-N'-(4-metylbenzyl)urea:
smp. 91-92°C (omkrystallisert fra isopropyleter). Utbytte
76,9 %.

5 Elementanalyse for $C_{24}H_{22}F_2N_2O$:
Beregnet: C, 73,45; H, 5,65; N, 7,14;
Funnet: C, 73,68; H, 5,62; N, 7,14.

Eksempel 13

10 N-(4-isopropylbenzyl)-N'-(2,4-difluorfenyl)-N-(2-indanyl)-
urea: smp. 119-120°C (omkrystallisert fra isopropyleter).
Utbytte 97,6 %.

Elementanalyse for $C_{26}H_{26}F_2N_2O$:
Beregnet: C, 74,27; H, 6,23; N, 6,66;
15 Funnet: C, 74,21; H, 6,22; N, 6,59.

Eksempel 14

N-(4-tert-butylbenzyl)-N'-(2,4-difluorfenyl)-N-(2-indanyl)-
urea: smp. 114-115°C (omkrystallisert fra etanol). Utbytte
20 94,3 %.

Elementanalyse for $C_{27}H_{28}F_2N_2O$:
Beregnet: C, 74,63; H, 6,49; N, 6,45;
Funnet: C, 74,96; H, 6,54; N, 6,38.

Eksempel 15

25 N-(2,4-difluorfenyl)-N'-(2-indanyl)-N'-(2,4-dimetylbenzyl)-
urea: smp. 101-102°C (omkrystallisert fra isopropyleter).
Utbytte 80,2 %.

Elementanalyse for $C_{25}H_{24}F_2N_2O$:
30 Beregnet: C, 73,87; H, 5,95; N, 6,89;
Funnet: C, 74,82; H, 5,94; N, 6,91.

Eksempel 16

35 N-(2,4-difluorfenyl)-N'-(2-indanyl)-N'-(2,5-dimetylbenzyl)-
urea: smp. 127-128°C (omkrystallisert fra isopropyleter).
Utbytte 91,5 %.

Elementanalyse for $C_{25}H_{24}F_2N_2O$:

Beregnet: C, 73,87; H, 5,95; N, 6,89;

Funnet: C, 73,97; H, 6,00; N, 6,81.

Eksempel 17

5 N-(2,4-difluorfenyl)-N'-(2-indanyl)-N'-(2,4,6-trimetyl-
benzyl)urea: smp. 133-134°C (omkrystallisert fra isopropyl-
eter). Utbytte 80,5 %.

Elementanalyse for $C_{26}H_{26}F_2N_2O$:

Beregnet: C, 74,27; H, 6,23; N, 6,66;

10 Funnet: C, 74,22; H, 6,17; N, 6,55.

Eksempel 18

N-(2,4-difluorfenyl)-N'-(2-indanyl)-N'-[1-(4-isopropylfenyl)-
15 etyl]urea: smp. 145-146°C (omkrystallisert fra etanol).
Utbytte 93,1 %.

Elementanalyse for $C_{27}H_{28}F_2N_2O$:

Beregnet: C, 74,63; H, 6,49; N, 6,45;

Funnet: C, 74,71; H, 6,58; N, 6,38.

20 Eksempel 19

N-(2,4-difluorfenyl)-N'-(2-indanyl)-N'-(2-metoksybenzyl)urea:
smp. 106-107°C (omkrystallisert fra etanol). Utbytte 95,1 %.

Elementanalyse for $C_{24}H_{22}F_2N_2O_2$:

Beregnet: C, 70,58; H, 5,43; N, 6,86;

25 Funnet: C, 70,88; H, 5,40; N, 6,91.

Eksempel 20

N-(2,4-difluorfenyl)-N'-(2-indanyl)-N'-(2,4-dimetoksybenzyl)-
30 urea: smp. 114-115°C (omkrystallisert fra etanol). Utbytte
96,6 %.

Elementanalyse for $C_{25}H_{24}F_2N_2O_3$:

Beregnet: C, 68,48; H, 5,52; N, 6,39;

Funnet: C, 68,34; H, 5,55; N, 6,31.

Eksempel 21

N-(2,4-difluorfenyl)-N'-(2-indanyl)-N'-(3,4-dimetoksybenzyl)-
urea: smp. 147-148°C (omkrystallisert fra etanol). Utbytte
92,4 %.

5 Elementanalyse for $C_{25}H_{24}F_2N_2O_3$:

Beregnet: C, 68,48; H, 5,52; N, 6,39;

Funnet: C, 68,42; H, 5,51; N, 6,36.

Eksempel 22

10 N-(2,4-difluorfenyl)-N'-(2-indanyl)-N'-(3,4,5-trimetoksy-
benzyl)urea: smp. 126-127°C (omkrystallisert fra etanol).
Utbytte 78,7 %.

Elementanalyse for $C_{26}H_{26}F_2N_2O_4$:

Beregnet: C, 66,66; H, 5,59; N, 5,98;

15 Funnet: C, 66,63; H, 5,58; N, 5,91.

Eksempel 23

N-(2,4-difluorfenyl)-N'-(2-indanyl)-N'-(2-tienylmetyl)urea:
smp. 66-67°C (omkrystallisert fra isopropyleter). Utbytte
20 97,4 %.

Elementanalyse for $C_{21}H_{18}F_2N_2OS$:

Beregnet: C, 65,61; H, 4,72; N, 7,29;

Funnet: C, 65,56; H, 4,71; N, 7,23.

Eksempel 24

25 N-(2,4-difluorfenyl)-N'-(2-indanyl)-N'-(2-pyridylmetyl)urea:
smp. 105-106°C (omkrystallisert fra etanol). Utbytte 96,5 %.

Elementanalyse for $C_{22}H_{19}F_2N_3O$

Beregnet: C, 69,65; H, 5,05; N, 11,08;

30 Funnet: C, 69,32; H, 5,08; N, 10,95.

Eksempel 25

N-(2,4-difluorfenyl)-N'-(2-indanyl)-N'-(3-pyridylmetyl)urea:
smp. 130-131°C (omkrystallisert fra etanoleter). Utbytte
35 90,8 %.

Elementanalyse for $C_{22}H_{19}F_2N_3O$

Beregnet: C, 69,65; H, 5,05; N, 11,08;

Funnet: C, 69,47; H, 5,17; N, 10,79.

Eksempel 26

5 N-cykloheksylmetyl-N'-(2,4-difluorfenyl)-N-(2-indanyl)-urea:
smp. 124-125°C (omkrystallisert fra isopropyleter). Utbytte
85,7 %.

Elementanalyse for $C_{23}H_{26}F_2N_2O$:

Beregnet: C, 71,85; H, 6,82; N, 7,29;

Funnet: C, 72,15; H, 6,86; N, 7,30.

10

Eksempel 27

N-benzyl-N'-(2,4-difluorfenyl)-N-(4,6-dimetyl-2-indanyl)urea:
smp. 81-82°C (omkrystallisert fra isopropyleter). Utbytte
88,0 %.

15 Elementanalyse for $C_{25}H_{24}F_2N_2O$:

Beregnet: C, 73,87; H, 5,95; N, 6,89;

Funnet: C, 74,02; H, 5,99; N, 6,91.

Eksempel 28

20 N-benzyl-N'-(2,4-difluorfenyl)-N-(4,7-dimetoksy-2-indanyl)-
urea: smp. 110-111°C (omkrystallisert fra etanol). Utbytte
87,4 %.

Elementanalyse for $C_{25}H_{24}F_2N_2O_3$:

Beregnet: C, 68,48; H, 5,52; N, 6,38;

25 Funnet: C, 68,31; H, 5,37; N, 6,30.

Eksempel 29

30 N-benzyl-N'-(2,4-difluorfenyl)-N-(5,6-dimetoksy-2-indanyl)-
urea: smp. 116-117°C (omkrystallisert fra etanol). Utbytte
68,2 %.

Elementanalyse for $C_{25}H_{24}F_2N_2O_3$:

Beregnet: C, 68,48; H, 5,52; N, 6,39;

Funnet: C, 68,21; H, 5,52; N, 6,43.

Eksempel 30

35 N-benzyl-N'-(2,4-difluorfenyl)-N-(4,5,6-trimetoksy-2-inda-
nyl)-urea: Utbytte 74,4 % (pulver).

Elementanalyse for $C_{26}H_{26}F_2N_2O_4$:

Beregnet: C, 66,66; H, 5,59; N, 5,98;

Funnet: C, 66,74; H, 5,61; N, 5,94.

5 Eksempel 31

N-benzyl-N'-(2,4-difluorfenyl)-N-(4,7-dimetoksy-5,6-dimetyl-2-indanyl)urea: smp. 127-128°C (omkrystallisert fra etanol).
Utbytte 89,6 %.

Elementanalyse for $C_{27}H_{28}F_2N_2O_3$:

10 Beregnet: C, 69,51; H, 6,05; N, 6,00;

Funnet: C, 69,35; H, 6,15; N, 5,89.

Eksempel 32

15 N-(2,4-difluorfenyl)-N'-(2-hydroksy-4-metoksybenzyl)-N'-(2-indanyl)urea: smp. 165-166°C (omkrystallisert fra etanol).
Utbytte 87,8 %.

Elementanalyse for $C_{24}H_{22}F_2N_2O_3$:

Beregnet: C, 67,92; H, 5,22; N, 6,60;

Funnet: C, 67,70; H, 5,20; N, 6,67.

20 Eksempel 33

N-(2,4-difluorfenyl)-N'-(4-hydroksy-3-metoksybenzyl)-N'-(2-indanyl)urea: smp. 130-131°C (omkrystallisert fra isopropyleter). Utbytte 76,5 %.

25 Elementanalyse for $C_{24}H_{22}F_2N_2O_3$:

Beregnet: C, 67,92; H, 5,22; N, 6,60;

Funnet: C, 67,86; H, 5,21; N, 6,59.

Eksempel 34

30 N-(2,4-difluorfenyl)-N'-(4-hydroksy-3,5-dimetoksybenzyl)-N'-(2-indanyl)urea: smp. 163-164°C (omkrystallisert fra isopropyleter). Utbytte 70,9 %.

Elementanalyse for $C_{25}H_{24}F_2N_2O_4$:

Beregnet: C, 66,07; H, 5,32; N, 6,16;

35 Funnet: C, 65,83; H, 5,35; N, 5,96.

Eksempel 35

N-(2,4-difluorfenyl)-N'-(2-indanyl)-N'-(2,5-dimetoksy-3,4-dimetylbenzyl)urea: smp. 116-117°C (omkrystallisert fra etanol). Utbytte 98,7 %.

5 Elementanalyse for $C_{27}H_{28}F_2N_2O_3$:

Beregnet: C, 69,51; H, 6,05; N, 6,00;

Funnet: C, 69,34; H, 6,06; N, 5,97.

Eksempel 36

10 N-(2,4-difluorfenyl)-N'-(2-indanyl)-N'-(4-metoksy-2,5-dimetylbenzyl)urea: smp. 140-141°C (omkrystallisert fra etanol). Utbytte 96,9 %.

Elementanalyse for $C_{26}H_{26}F_2N_2O_2$:

Beregnet: C, 71,54; H, 6,00; N, 6,42;

15 Funnet: C, 71,53; H, 6,05; N, 6,39.

Eksempel 37

20 N-(2,4-difluorfenyl)-N'-(4-hydroksy-2,5-dimetylbenzyl)-N'-(2-indanyl)urea: smp. 199-200°C (omkrystallisert fra etylacetat). Utbytte 52,1 %.

Elementanalyse for $C_{25}H_{24}F_2N_2O_2$:

Beregnet: C, 71,08; H, 5,73; N, 6,63;

Funnet: C, 71,25; H, 5,76; N, 6,59.

Eksempel 38

25 N-(2,4-difluorfenyl)-N'-(4-hydroksy-3,5-dimetylbenzyl)-N'-(2-indanyl)urea: smp. 170-171°C (omkrystallisert fra etylacetat:heksan). Utbytte 29,1 %.

Elementanalyse for $C_{25}H_{24}F_2N_2O_2$:

30 Beregnet: C, 71,08; H, 5,73; N, 6,63;

Funnet: C, 70,83; H, 5,62; N, 6,55.

Eksempel 39

35 N-(2,4-difluorfenyl)-N'-(4-hydroksy-2,3,5-trimetylbenzyl)-N'-(2-indanyl)urea: smp. 184-185°C (omkrystallisert fra etanol). Utbytte 80,3 %.

Elementanalyse for $C_{26}H_{26}F_2N_2O_2$:

Beregnet: C, 71,54; H, 6,00; N, 6,42;

Funnet: C, 71,53; H, 6,05; N, 6,37.

Eksempel 40

5 N-(2,4-difluorfenyl)-N'-(4-hydroksy-3,5-diisopropylbenzyl)-
N'-(2-indanyl)urea: smp. 161-162°C (omkrystallisert fra
etanol). Utbytte 75,5 %.

Elementanalyse for $C_{29}H_{32}F_2N_2O_2$:

Beregnet: C, 72,78; H, 6,74; N, 5,85;

10 Funnet: C, 62,61; H, 6,79; N, 5,80.

Eksempel 41

15 N-(5-tert-butyl-4-hydroksy-2-metylbenzyl)-N'-(2,4-difluor-
fenyl)-N-(2-indanyl)urea: smp. 117-119°C (omkrystallisert fra
etanol). Utbytte 82,3 %.

Elementanalyse for $C_{28}H_{30}F_2N_2O_2 \cdot 1/2C_2H_5OH$:

Beregnet: C, 71,44; H, 6,82; N, 5,75;

Funnet: C, 71,74; H, 6,84; N, 5,69.

20 Eksempel 42

N-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroksybenzyl)-N'-(2,4-difluorfenyl)-
N-(2-indanyl)urea: smp. 125-126°C (omkrystallisert fra
heksan). Utbytte 70,0 %.

Elementanalyse for $C_{31}H_{36}F_2N_2O_2$:

25 Beregnet: C, 73,49; H, 7,16; N, 5,53;

Funnet: C, 73,29; H, 7,17; N, 5,53.

Eksempel 43

30 N-[1-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroksyfenyl)etyl]-N'-(2,4-
difluorfenyl)-N-(2-indanyl)urea: smp. 183-185°C (omkrystal-
lisert fra etanol). Utbytte 67,6 %.

Elementanalyse for $C_{32}H_{38}F_2N_2O_2$:

Beregnet: C, 73,82; H, 7,36; N, 5,38;

Funnet: C, 74,00; H, 7,42; N, 5,53.

Eksempel 44

N-benzyl-N'-(2,4-difluorfenyl)-N-(1,2,3,4-tetrahydro-2-naftyl)urea: smp. 103-104°C (omkrystallisert fra etanol:heksan). Utbytte 91,6 %.

5 Elementanalyse for $C_{24}H_{22}F_2N_2O$:

Beregnet: C, 73,45; H, 5,65; N, 7,14;

Funnet: C, 73,26; H, 5,57; N, 7,18.

Eksempel 45

10 N-(2,4-difluorfenyl)-N'-(4-hydroksy-5-isopropyl-2-metylbenzyl)-N'-(2-indanyl)urea: smp. 198-199°C (omkrystallisert fra etanol). Utbytte 96,7 %.

Elementanalyse for $C_{27}H_{28}F_2N_2O_2$:

Beregnet: C, 71,98; H, 6,26; N, 6,22;

15 Funnet: C, 71,78; H, 6,27; N, 6,20.

Eksempel 46

20 N-(2,4-difluorfenyl)-N'-(4-hydroksy-2-isopropyl-5-metylbenzyl)-N'-(2-indanyl)urea: smp. 196-197°C (omkrystallisert fra etanol). Utbytte 99,6 %.

Elementanalyse for $C_{27}H_{28}F_2N_2O_2$:

Beregnet: C, 71,98; H, 6,26; N, 6,22;

Funnet: C, 72,04; H, 6,21; N, 6,28.

Eksempel 47

25 N-(5-tert-butyl-4-hydroksy-2-metyl-3-propylbenzyl)-N'-(2,4-difluorfenyl)-N-(2-indanyl)urea: smp. 157-158°C (omkrystallisert fra etanol). Utbytte 99,4 %.

Elementanalyse for $C_{31}H_{36}F_2N_2O_2$:

30 Beregnet: C, 73,49; H, 7,16; N, 5,53;

Funnet: C, 73,63; H, 7,10; N, 5,53.

Eksempel 48

35 N-(2,4-difluorfenyl)-N'-(2-indanyl)-N'-(4-metyltiobenzyl)urea: smp. 102-103°C (omkrystallisert fra etanol). Utbytte 92,0 %.

Elementanalyse for $C_{24}H_{22}F_2N_2OS$:

Beregnet: C, 67,90; H, 5,22; N, 6,60;

Funnet: C, 68,15; H, 5,19; N, 6,63.

Eksempel 49

5 N-benzyl-N'-(2,4-difluorfenyl)-N-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-6-benzocykloheptenyl)urea: smp. 78-80°C (omkrystallisert fra isopropyleter:heksan). Utbytte 79,3 %.

Elementanalyse for $C_{25}H_{24}F_2N_2O$:

Beregnet: C, 73,87; H, 5,95; N, 6,89;

10 Funnet: C, 74,06; H, 5,95; N, 6,92.

Eksempel 50

N-(5-tert-butyl-4-hydroksy-2-metylbenzyl)-N'-(2,4-difluorfenyl)-N-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-6-benzocykloheptenyl)urea: smp. 188-189°C (omkrystallisert fra aceton:isopropyleter). Utbytte 94,5 %.

Elementanalyse for $C_{30}H_{34}F_2N_2O_2$:

Beregnet: C, 73,15; H, 6,96; N, 5,69;

Funnet: C, 73,38; H, 7,13; N, 5,64.

Eksempel 51

N-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroksybenzyl)-N'-(2,4-difluorfenyl)-N-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-6-benzocykloheptenyl)urea: smp. 175-176°C (omkrystallisert fra etanol). Utbytte 91,6 %.

25 Elementanalyse for $C_{33}H_{40}F_2N_2O_2$:

Beregnet: C, 74,13; H, 7,54; N, 5,24;

Funnet: C, 74,13; H, 7,61; N, 5,11.

Eksempel 52

30 En blanding av 2-isopropyl-6-metylanilin (0,2 g), triklormetylchlorformat (10 % toluenoppløsning, 3,6 ml) og toluen (5 ml) ble oppvarmet til 80°C i 4 timer, hvorefter oppløsningsmidlet ble destillert av for å gi 2-isopropyl-6-metylphenylisocyanat. Isosyanatet ble oppløst i diklormetan (4,0 ml) fulgt av tilsetning av 2-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroksybenzylamino)indan (0,35 g). Blandingen ble omrørt ved 35 romtemperatur i 1 time, vasket med vann og tørket over

vannfri $MgSO_4$. Oppløsningsmidlet ble destillert av og resten krystallisert fra heksan hvorved man oppnådde N-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroksybenzyl)-N-(2-indanyl)-N'-(2-isopropyl-6-metylfenyl)urea (0,42 g, 79,8 %). Omkrystallisering fra isopropyleter gav farveløse nåler (0,25 g, 47,5 %).

smp. 149-150°C

Elementanalyse for $C_{35}H_{46}N_2O_2$:

Beregnet: C, 79,81; H, 8,80; N, 5,32;

Funnet: C, 79,68; H, 8,78; N, 5,18.

Eksempel 53

Til en oppløsning av 2,4,6-trimetylbenzosyre (328 mg) og difenylfosforylsyre (DPPA, 660 mg) i benzen (8,0 ml) ble det dråpevis satt trietylamin (0,28 ml) og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 20 minutter og oppvarmet under tilbakeløp i 30 minutter hvorved man oppnådde 2,4,6-trimetylfenylisocyanat. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur, fulgt av tilsetning av 2-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroksybenzylamino)indanhydroklorid (580 m) og derefter trietylamin (0,21 ml). Blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 4 timer, vasket suksessivt med vann, en mett vandig oppløsning av $NaHCO_3$ og vann, og derefter tørket over vannfri $MgSO_4$. Oppløsningsmidlet ble destillert av og resten krystallisert fra heksan hvorved man oppnådde N-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroksybenzyl)-N-(2-indanyl)-N'-(2,4,6-trimetylfenyl)urea (702 mg, 91,3 %). Omkrystallisering fra isopropyleter gav farveløse nåler (496 mg, 64,6 %).

smp. 104-106°C

Elementanalyse for $C_{34}H_{44}N_2O_2$:

Beregnet: C, 79,65; H, 8,65; N, 5,46;

Funnet: C, 79,36; H, 8,73; N, 5,31.

Eksempel 54

N-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroksybenzyl)-N-(2-indanyl)-N'-(2,4-dimetylfenyl)urea ble oppnådd på samme måte som i eksempel 53. smp. 173-174°C (omkrystallisert fra isopropylalkohol). Utbytte 61,7 %.

Elementanalyse for $C_{33}H_{42}N_2O_2$:

Beregnet: C, 79,48; H, 8,49; N, 5,62;

Funnet: C, 79,33; H, 8,55; N, 5,47.

5 Eksempel 55

N-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroksybenzyl)-N-(2-indanyl)-N'-(2,6-dimetylfenyl)urea ble oppnådd på samme måte som i eksempel 53. smp. 179-180°C (omkrystallisert fra isopropylalkohol). Utbytte 97,8 %.

10 Elementanalyse for $C_{33}H_{42}N_2O_2$:

Beregnet: C, 79,48; H, 8,49; N, 5,62;

Funnet: C, 79,48; H, 8,54; N, 5,60.

Eksempel 56

15 N-(2,4-difluorfenyl)-N'-(4-hydroksy-3,5-dimetoksybenzyl)-N'-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-6-benzocykloheptenyl)urea ble oppnådd som farveløse prizmer på samme måte som i eksempel 1.

Utbytte 84,4 %. Smp. 187-188°C (omkrystallisert fra etanol).

Elementanalyse for $C_{27}H_{28}F_2N_2O_4$:

20 Beregnet: C, 67,21; H, 5,85; N, 5,81;

Funnet: C, 66,93; H, 5,80; N, 5,74.

Eksempel 57

25 N-(2,4-difluorfenyl)-N'-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-6-benzocykloheptenyl)-N'-(4-trifluormetylbenzyl)urea ble oppnådd som et farveløst pulver på samme måte som i eksempel 1. Utbytte 75,5 %.

Elementanalyse for $C_{26}H_{23}F_5N_2O$:

Beregnet: C, 65,82; H, 4,89; N, 5,90;

30 Funnet: C, 66,05; H, 4,93; N, 5,83.

Eksempel 58

35 N-(2,4-difluorfenyl)-N'-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-6-benzocykloheptenyl)-N'-(2,5-dimetylbenzyl)urea ble oppnådd som et farveløst pulver på samme måte som i eksempel 1. Utbytte 83,4 %.

Elementanalyse for $C_{27}H_{28}F_2N_2O$:

Beregnet: C, 74,63; H, 6,49; N, 6,45;

Funnet: C, 74,72; H, 6,48; N, 6,52.

Eksempel 59

5 N-benzyl-N'-(2,4-difluorfenyl)-N-(1-indanyl)urea ble oppnådd som farveløse prizmer på samme måte som i eksempel 1. Utbytte 80,5 %.

Elementanalyse for $C_{23}H_{20}F_2N_2O$:

Beregnet: C, 73,00; H, 5,33; N, 7,40;

10 Funnet: C, 72,78; H, 5,35; N, 7,34.

Eksempel 60

15 N-benzyl-N'-(2,4-difluorfenyl)-N-(1,2,3,4-tetrahydro-1-naftyl)urea ble oppnådd som farveløse prizmer på samme måte som i eksempel 1. Utbytte 83,1 %. Smp. 149-150°C (omkrystallisert fra etanol).

Elementanalyse for $C_{24}H_{22}F_2N_2O$:

Beregnet: C, 73,45; H, 5,65; N, 7,14;

20 Funnet: C, 73,44; H, 5,79; N, 7,19.

Eksempel 61

25 N-benzyl-N'-(2,4-difluorfenyl)-N-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-5-benzocycloheptenyl)urea ble oppnådd som farveløse nåler på samme måte som i eksempel 1. Utbytte 64,2 %. Smp. 120-121°C (omkrystallisert fra etanol:heksan).

Elementanalyse for $C_{25}H_{24}F_2N_2O$:

Beregnet: C, 73,87; H, 5,95; N, 6,89;

Funnet: C, 73,93; H, 6,00; N, 6,80.

30 Eksempel 62

N-(2,4-difluorfenyl)-N'-(4-hydroksy-3,5-dimetoksybenzyl)-N'-(1-indanyl)urea ble oppnådd som farveløse nåler på samme måte som i eksempel 1. Utbytte 70,3 %. Smp. 133-134°C (omkrystallisert fra etanol).

35 Elementanalyse for $C_{25}H_{24}F_2N_2O_4$:

Beregnet: C, 66,07; H, 5,32; N, 6,16;

Funnet: C, 66,02; H, 5,32; N, 6,17.

Eksempel 63

N-(2,4-difluorfenyl)-N'-(4-hydroksy-3,5-dimetoksybenzyl)-N'-(1,2,3,4-tetrahydro-1-naftyl)urea ble oppnådd som farveløse
5 prismer på samme måte som i eksempel 1. Utbytte 48,3 %. Smp. 96-98°C (omkrystallisert fra eter).

Elementanalyse for $C_{26}H_{26}F_2N_2O_4$:

Beregnet: C, 66,66; H, 5,59; N, 5,98;

Funnet: C, 66,43; H, 5,69; N, 5,88.

Eksempel 64

N-(2,4-difluorfenyl)-N'-(6,7,8,9-tetrahydro-5H-5-benzocyklo-
heptenyl)-N'-(4-hydroksy-3,5-dimetoksybenzyl)urea ble oppnådd
15 som farveløse nåler på samme måte som i eksempel 1. Utbytte 61,5 %. Smp. 91-93°C (omkrystallisert fra etanol:heksan).

Elementanalyse for $C_{27}H_{28}F_2N_2O_4$:

Beregnet: C, 67,21; H, 5,85; N, 5,81;

Funnet: C, 67,14; H, 5,79; N, 5,81.

Eksempel 65

N-(4-kromanyl)-N'-(2,4-difluorfenyl)-N-(4-hydroksy-3,5-
20 dimetoksybenzyl)urea ble oppnådd som farveløse nåler på samme
måte som i eksempel 1. Utbytte 41,7 %. Smp. 122-123°C
(omkrystallisert fra etanol:heksan).

Elementanalyse for $C_{25}H_{25}F_2N_2O_5$:

Beregnet: C, 63,82; H, 5,14; N, 5,95;

Funnet: C, 63,75; H, 5,11; N, 5,95.

Eksempel 66

N-benzyl-N-(7-klor-4-kromanyl)-N'-(2,4-difluorfenyl)urea ble
30 oppnådd som farveløse prismar på samme måte som i eksempel 1.
Utbytte 64,7 %. Smp. 148-149°C (omkrystallisert fra etanol).

Elementanalyse for $C_{23}H_{19}ClF_2N_2O_2$:

Beregnet: C, 64,41; H, 4,47; N, 6,53;

35 Funnet: C, 64,39; H, 4,49; N, 6,47.

Eksempel 67

N-benzyl-N'-(2,4-difluorfenyl)-N-(1-tiokroman-4-yl)urea ble oppnådd som farveløse nåler på samme måte som i eksempel 1. Utbytte 80,0 %. Smp. 143-144°C (omkrystallisert fra etanol).

5 Elementanalyse for $C_{23}H_{20}F_2N_2OS$:

Beregnet: C, 67,30; H, 4,91; N, 6,82;

Funnet: C, 67,43; H, 4,96; N, 6,74.

Referanseeksempel 1

10 Til en blanding av 2-indanon (1,32 g), 2-klorbenzylamin (1,42 g), eddiksyre (1,8 ml) og metanol (20 ml) ble det dråpevis satt en oppløsning av natriumcyanoborhydrid (0,6 g) i metanol (3,0 ml) under konstant omrøring. Blandingen ble omrørt videre ved romtemperatur i 3 timer hvorefter 6 N-HCl
15 (4,0 ml) ble tilsatt. Blandingen ble ytterligere omrørt i 30 minutter etter hvilket tidsrom den ble gjort alkalisk med 6 N-NaOH, fortynnet med vann og ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med vann og tørket over vannfri $MgSO_4$. Oppløsningsmidlet ble så destillert av og resten oppløst i
20 etanol (5,0 ml) fulgt av tilsetning av 5 N-HCl-etanol (4,0 ml) hvorefter man oppnådde 2-(2-klorbenzylamino)-indanhydroklorid som krystaller (2,0 g, 68,0 %).

Omkrystallisering fra etanol gav farveløse plater (1,37 g, 46,6 %). Smp. 230-232°C.

25 Elementanalyse for $C_{16}H_{16}ClN \cdot HCl$:

Beregnet: C, 65,32; H, 5,82; N, 4,76;

Funnet: C, 65,32; H, 5,83; N, 4,68.

30 Forbindelsene i referanseeksemplene 2 til 28 ble fremstilt på samme måte som ovenfor.

Referanseeksempel 2

2-benzylaminoindan-hydroklorid: smp. 230-235°C.

Referanseeksempel 3

35 2-fenylaminoindan-p-toluensulfonat: smp. 224-225°C.

Referanseeksempel 4

2-(2-fenyletylamino)indan-hydroklorid: smp. 255-256°C.

Referanseeksempel 5

2-(4-klorbenzylamino)indan-hydroklorid: smp. 256-258°C.

Referanseeksempel 6

2-(1-fenyletylamino)indan-hydroklorid: smp. 240-241°C.

Referanseeksempel 7

2-(1-fenylpropylamino)indan-hydroklorid: smp. 218-220°C.

Referanseeksempel 8

2-(2-metyl-1-fenylpropylamino)indan: smp. 73-74°C.

Referanseeksempel 9

2-difenylmetylaminoindan: smp. 74-75°C.

Referanseeksempel 10

2-(2-metylbenzylamino)indan-hydroklorid: smp. 250-252°C.

Referanseeksempel 11

2-(3-metylbenzylamino)indan-hydroklorid: smp. 259-260°C.

Referanseeksempel 12

2-(4-metylbenzylamino)indan-hydroklorid: smp. 250-251°C.

Referanseeksempel 13

2-(4-isopropylbenzylamino)indan-hydroklorid: smp. 235-238°C.

Referanseeksempel 14

2-(4-tert-butylbenzylamino)indan-hydroklorid: smp. 276-278°C.

Referanseeksempel 15

2-(2,4-dimetylbenzylamino)indan-hydroklorid: smp. 253-254°C.

Referanseeksempel 16

2-(2,5-dimetylbenzylamino)indan-hydroklorid: smp. 265-266°C.

Referanseeksempel 17

5 2-[1-(4-isopropylfenyl)etylamino]indan-hydroklorid: smp. 263-265°C.

Referanseeksempel 18

2-(2-metoksybenzylamino)indan-hydroklorid: smp. 192-193°C.

Referanseeksempel 19

10 2-(2,4-metoksybenzylamino)indan-hydroklorid: smp. 215-216°C.

Referanseeksempel 20

15 2-(3,4-dimetoksybenzylamino)indan-hydroklorid: smp. 231-232°C.

Referanseeksempel 21

20 2-(3,4,5-trimetoksybenzylamino)indan-hydroklorid: smp. 235-236°C.

Referanseeksempel 22

2-(2-tienylmetylamino)indan-hydroklorid: smp. 214-215°C.

Referanseeksempel 23

25 2-(2-pyridylmetylamino)indan-dihydroklorid: smp. 202-205°C.

Referanseeksempel 24

2-(3-pyridylmetylamino)indan-dihydroklorid: smp. 225-227°C.

Referanseeksempel 25

30 2-cykloheksylmetylaminoindan-hydroklorid: smp. 251-253°C.

Referanseeksempel 26

35 2-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroksybenzylamino)indan-hydroklorid: smp. 228-231°C.

Referanseeksempel 27

2-[1-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroksyfenyl)etyl-amino]indanhydroklorid: oljeaktig substans.

Referanseeksempel 28

2-(2-benzylamino)-1,2,3,4-tetrahydronaftalenhydroklorid: smp. 242-245°C.

Referanseeksempel 29

En oppløsning av natriumcyanoborhydrid (0,6 g) i metanol (3 ml) ble tilsatt dråpevis til en blanding av 2-aminoindan (1,33 g), 2,4,6-trimetylbenzaldehyd (1,48 g), eddiksyre (1,8 ml) og metanol (15 ml) og den resulterende blanding ble omrørt ved romtemperatur i 3 timer fulgt av tilsetning av 6N-HCl (6,0 ml). Blandingen ble ytterligere omrørt i 30 minutter, så gjort alkalisk med 6N-NaOH og, etter tilsetning av vann, ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med vann og tørket over vannfri MgSO₄. Oppløsningsmidlet ble destillert av og resten oppløst i 3 ml etanol. Tilsetning av 5N etanolisk HCl til oppløsningen gav 2-(2,4,6-trimetylbenzylamino)-indanhydroklorid som krystaller (2,2 g, 73,1 %).

Omkrystallisering fra etanol gav farveløse plater (2,01 g, 66,8 %). Smp. 282-283°C.

Elementanalyse for C₁₉H₂₃N·HCl:

Beregnet: C, 75,60; H, 8,01; N, 4,64;

Funnet: C, 75,64; H, 8,14; N, 4,63.

Forbindelsene i referanseeksemplene 30 til 46 ble fremstilt på samme måte som referanseeksempel 29.

Referanseeksempel 30

2-benzylamino-5,6-dimetoksyindanhydroklorid: smp. 273-275°C (dekomponering).

Referanseeksempel 31

2-(4-hydroksy-3,5-dimetoksybenzylamino)indan-hydroklorid:
smp. 199-200°C.

Referanseeksempel 32

2-(4-hydroksy-3,5-dimetylbenzylamino)indan: smp. 171-172°C
(monohidrat).

Referanseeksempel 33

2-(2,5-dimetoksy-3,4-dimetylbenzylamino)indan-hydroklorid:
smp. 212-213°C.

Referanseeksempel 34

2-(4-hydroksy-2,5-dimetylbenzylamino)indan-hydroklorid: smp.
267-268°C.

Referanseeksempel 35

2-(4-metoksy-2,5-dimetylbenzylamino)indan-hydroklorid: smp.
253-254°C.

Referanseeksempel 36

2-(4-hydroksy-3,5-diisopropylbenzylamino)indan-hydroklorid:
smp. 180-182°C.

Referanseeksempel 37

2-(4-hydroksy-2,3,5-trimetylbenzylamino)indan: smp. 146-
147°C.

Referanseeksempel 38

2-(4-hydroksy-3-metoksybenzylamino)indan: smp. 118-119°C.

Referanseeksempel 39

2-(2-hydroksy-4-metoksybenzylamino)indan: smp. 105-106°C.

Referanseeksempel 40

2-(5-tert-butyl-4-hydroksy-2-metylbenzylamino)indan: smp.
169-170°C.

Referanseeksempel 41

2-(4-hydroksy-5-isopropyl-2-metylbenzylamino)indan: smp. 150-151°C.

5

Referanseeksempel 42

2-(4-hydroksy-2-isopropyl-5-metylbenzylamino)indan: smp. 223-225°C.

10

Referanseeksempel 43

2-(5-tert-butyl-4-hydroksy-2-metyl-3-propylbenzylamino)indan: smp. 110-111°C.

Referanseeksempel 44

15

2-(4-metyltiobenzylamino)indan-hydroklorid: smp. 245-248°C.

Referanseeksempel 45

6-benzylamino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyklohepten-hydroklorid: smp. 220-221°C.

20

Referanseeksempel 46

2-(5-tert-butyl-4-hydroksy-2-metylbenzylamino)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyklohepten: smp. 152-153°C.

25

Referanseeksempel 47

Benzoylklorid (0,62 ml) ble dråpevis satt til en blanding av 2-amino-4,6-dimetyllindanhydroklorid (1,0 g), kaliumkarbonat (0,84 g), etylacetat (10 ml) og vann (10 ml) under omrøring og isavkjøling. Den resulterende blanding ble omrørt under isavkjøling i 1 time. Det organiske sjikt ble så separert, vasket med vann og tørket over vannfri MgSO₄, og oppløsningsmidlet ble destillert av hvorved man oppnådde 2-benzoylamino-4,6-dimetyllindan som krystaller (1,2 g, 89,6 %).

30

35

Omkrystallisering fra isopropylalkohol gav farveløse nåler (1,1 g, 82,1 %).

Smp. 119-120°C.

En blanding av 1 g av de ovenfor angitte krystaller, litium-aluminiumhydrid (0,21 g) og tørt tetrahydrofuran (10 ml), ble oppvarmet under tilbakeløp i 9 timer. 1 ml vann ble dråpevis
5 tilsatt til reaksjonsblandingen under isavkjøling og precipitatet ble filtrert av. Oppløsningsmidlet ble destillert av fra filtratet og 5N etanolisk HCl ble satt til resten, hvorved 2-benzylamino-4,6-dimetyllindan-hydroklorid ble oppnådd som krystaller (0,4 g, 37,0 %).

10 Omkrystallisering fra etanol gav farveløse nåler (0,3 g, 27,8 %).
Smp. 267-268°C.

15 Elementanalyse for $C_{18}H_{21}N \cdot HCl$:
Beregnet: C, 75,11; H, 7,70; N, 4,87;
Funnet: C, 74,85; H, 7,73; N, 4,66.

Forbindelsene i referanseeksemplene 48 til 50 ble fremstilt
20 på samme måte som referanseeksempel 47.

Referanseeksempel 48

2-benzoylamino-4,7-dimetoksyindan: smp. 216-217°C.
2-benzylamino-4,7-dimetoksyindan-hydroklorid: smp. 237-239°C.

25 Referanseeksempel 49

2-benzoylamino-4,5,6-trimetoksyindan: smp. 125-126°C.
2-benzylamino-4,5,6-trimetoksyindan-hydroklorid: smp. 206-
207°C.

30 Referanseeksempel 50

2-benzoylamino-4,7-dimetoksy-5,6-dimetyllindan: smp. 173-
174°C.
2-benzylamino-4,7-dimetoksy-5,6-dimetyllindan-hydroklorid:
35 smp. 230-231°C.

Referanseeksempel 51

Til en oppløsning av 4,7-dimetoksy-1-indanon (5,8 g) i etylacetat (60 ml) ble det dråpevis satt isoamylnitritt (4,85 ml) og 4N-HCl-etylacetat (6 ml), og blandingen ble omrørt ved romtemperatur i 5 timer hvorved man oppnådde 2-oksylimino-4,7-dimetoksy-1-indanon som krystaller (5,3 g; 79,9 %).

OmkrySTALLISERING fra metanol:kloroform gav gule nåler.
Smp. 156-157°C.

5 g av de ovenfor angitte krystaller ble blandet med 80 % eddiksyre (100 ml) og konsentrert svovelsyre (5,0 ml), og den resulterende blanding ble underkastet hydrogenering i nærvær av 2,5 g 5 %-ig palladium på trekull under atmosfærisk trykk og ved romtemperatur i 3 dager. Katalysatoren ble så filtrert av og etter at oppløsningsmidlet var destillert av, ble resten fortynnet med vann, nøytralisert med kaliumkarbonat og ekstrahert med kloroform. Ekstraktet ble tørket over vannfri MgSO₄ og oppløsningsmidlet ble destillert av. Resten ble oppløst i 30 ml etylacetat fulgt av tilsetning av 5N HCl:etanol for derved å oppnå 2-amino-4,7-dimetoksyindanhydroklorid som krystaller (3,8 g; 73,2 %).

OmkrySTALLISERING fra etanol gav farveløse nåler.
Smp. 253-255°C

Elementanalyse for C₁₁H₁₅NO₂·HCl:
Beregnet: C, 57,52; H, 7,02; N, 6,10;
Funnet: C, 57,49; H, 7,04; N, 6,08

Forbindelsene i referanseeksemplene 52 til 54 ble fremstilt på samme måte som referanseeksempel 51.

Referanseeksempel 52

2-oksylimino-1-benzosuberone: smp. 137-138°C.
6-amino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocykloheptenhydroklorid:
smp. 224-226°C.

Referanseeksempel 53

2-oksyimino-4,6-dimetyl-1-indanon: smp. 237-239°C.

2-amino-4,6-dimetyllindan-hydroklorid: smp. 280-283°C (de-
komponering).

Referanseeksempel 54

2-oksyimino-4,7-dimetoksy-5,6-dimetyl-1-indanon: smp. 244-
245°C.

2-amino-4,7-dimetoksy-5,6-dimetyllindan-hydroklorid: smp. 292-
296°C (dekomponering).

Forbindelsene i referanseeksemplene 55 til 61 ble fremstilt
på samme måte som referanseeksempel 29.

Referanseeksempel 55

6,7,8,9-tetrahydro-6-(4-trifluormetylbenzylamino)-5H-benzo-
cyklohepten-hydroklorid: smp. 241-243°C.

Referanseeksempel 56

6-(4-hydroksy-3,5-dimetoksybenzylamino)-6,7,8,9-tetrahydro-
5H-benzocyklohepten: smp. 140-141°C.

Referanseeksempel 57

6-(2,5-dimetylbenzylamino)-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzo-
cyklohepten-hydroklorid: smp. 238-240°C.

Referanseeksempel 58

5-(4-hydroksy-3,5-dimetoksybenzylamino)-6,7,8,9-tetrahydro-
5H-benzocyklohepten-p-toluensulfonat: smp. 98-103°C.

Referanseeksempel 59

1-(4-hydroksy-3,5-dimetoksybenzylamino)indanoksalat: smp.
204-205°C

Referanseeksempel 60

1-(4-hydroksy-3,5-dimetoksybenzylamino)-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-p-toluensulfonat: smp. 198-200°C.

Referanseeksempel 61

4-(4-hydroksy-3,5-dimetoksybenzylamino)kromanoksalat: smp. 189-190°C.

Referanseeksempel 62

En blanding av 1-indanon (2,64 g), benzylamin (2,36 g), p-toluensulfonsyrehydrat (0,6 g) og benzen (60 ml) ble kokt under tilbake ved bruk av en Dean-Stark-apparatur i 7 timer. Etter avkjøling ble uoppløselige stoffer filtrert av og filtratet ble destillert for derved å fjerne oppløsningsmidlet. Resten ble oppløst i 40 ml metanol og 1 g NaBH₄ ble forsiktig tilsatt under isavkjøling. Blandingen ble omrørt under isavkjøling i 1 time og ved romtemperatur i 15 timer. Den ble derefter fortynnet med vann og ekstrahert med etylacetat. Ekstraktet ble vasket med vann og tørket over MgSO₄, og oppløsningsmidlet ble destillert av. Resten ble behandlet med 5N HCl-AcOEt og man oppnådde 1-benzylamino-indanhydroklorid som krystaller.

OmkrySTALLISERING fra etanol:eter gav farveløse prismer (2,48 g; 47,7 %).

Smp. 183-184°C.

Elementanalyse for C₁₆H₁₇N·HCl):

Beregnet: C, 73,98; H, 6,98; N, 5,39;

Funnet: C, 74,02; H, 7,04; N, 5,04.

Forbindelsene i referanseeksemplene 63 til 66 ble fremstilt på samme måte som referanseeksempel 62.

Referanseeksempel 63

1-benzylamino-1,2,3,4-tetrahydronaftalen-hydroklorid: smp. 175-179°C.

Referanseeksempel 64

5-benzylamino-6,7,8,9-tetrahydro-5H-benzocyklohepten-hydroklorid: smp. 199-210°C.

Referanseeksempel 65

4-benzylamino-1-tiokroman-hydroklorid: smp. 143-144°C.

Referanseeksempel 66

4-benzylamino-7-klorkroman-hydroklorid: smp. 193-196°C.

10

15

20

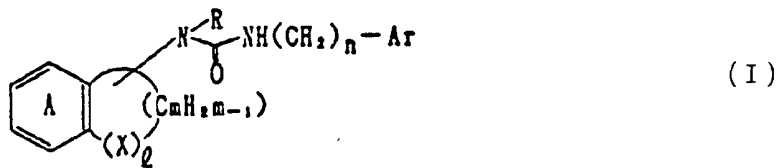
25

30

35

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive benzocykloalkanderivater med formel (I):



der

ringen A er benzen som eventuelt kan være substituert med 1 til 4 grupper valgt blant hydrogen, laverealkyl, laverealkoksy eller halogen,

15

R er C₄₋₇cykloalkyl laverealkyl, tienyl laverealkyl, pyridyl laverealkyl, difenyl laverealkyl, fenyl eller fenyl laverealkyl som eventuelt er substituert med en eller flere grupper valgt blant laverealkyl, laverealkoksy, tio, halogen, hydrokso, trifluormetyl eller laverealkyltio,

20

Ar er fenyl substituert med en eller flere grupper valgt blant halogen eller lavere alkyl,

X er et oksygen- eller svovelatom, l er 0 eller 1,

m er fra og med 3 til og med 6, og

25

n er 0 til og med 2, eller

et farmasøytisk akseptabelt salt derav,

k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter omsetning av en forbindelse med formel (II)

30



der substituenten har den ovenfor angitte betydning,
eller et salt derav, med en forbindelse med formel (III)



5

der substituentene har den ovenfor angitte betydning.

10

15

20

25

30

35