



NORGE

(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) NO

(11) **174667**

(13) B

(51) Int Cl⁵ C 07 D 213/74, 239/42, 401/04

Styret for det industrielle rettsvern

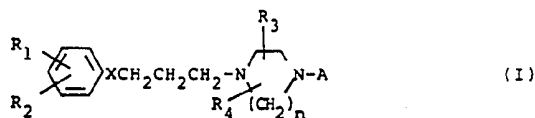
(21) Søknadsnr	893853	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	27.09.89	(85) Videreføringsdag	
(24) Løpedag	27.09.89	(30) Prioritet	28.09.88, SE, 8803429
(41) Alm. tilgj.	29.03.90		
(44) Utlegningsdato	07.03.94		

(71) Patentsøker Kabi Pharmacia AB, Rapskatan 7, S-751 82 Uppsala, SE
(72) Oppfinner Knut Gunnar Olsson, Malmö, SE
Aina Lisbeth Abramo, Bjärred, SE
Erik Torbjörn Lundstedt, Löddeköpinge, SE
Curt Nordvi, Malmö, SE
(74) Fullmektig Oslo Patentkontor AS, Oslo

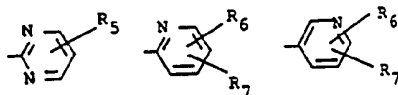
(54) Benevnelse **Analogifremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk aktive pyridyl- og pyrimidylderivater**

(56) Anførte publikasjoner EP 279598, EP 175541, EP 21368, DE 3507983, DK 158515, FR 2533M, US 4748240

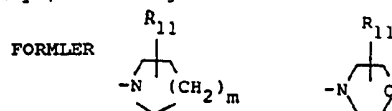
(57) Sammendrag **Nye forbindelser med generell formel :**



hvor R_1 er halogen eller hydrogen og R_2 er halogen, X er enten oksygen, svovel eller metylen, R_3 og R_4 er samme eller forskjellige og valgt fra hydrogen og lavere alkyl, n er 2 eller 3, A er valgt fra følgende pyrimidyl eller pyridyl-grupper :



hvor R_5 er valgt fra hydrogen, lavere alkyl eller halogen, R_6 og R_7 er samme eller forskjellige og valgt fra hydrogen, halogen, lavere alkyl, elektron donor-grupper som lavere alkoksy eller hydroksy, elektron akseptor-grupper som cyano, nitro, trifluormetyl, COOR_8 , $\text{CONR}_9\text{R}_{10}$ eller CO-B , hvor R_8 er hydrogen eller lavere alkyl, R_9 og R_{10} er samme eller forskjellige og valgt fra hydrogen, lavere alkyl og cykloalkyl, B er valgt fra :



hvor m er 1, 2, 3 eller 4, R_{11} er valgt fra hydrogen eller lavere alkyl, og de farmakologiske aktive salter derav.

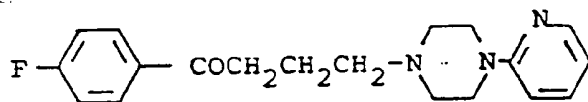
De nye forbindelsene kan brukes ved behandling av mentale forstyrrelser.

Foreliggende oppfinnelse vedrører fremstilling av nye pyridyl- og pyrimidylderivater av den art som er angitt i krav 1's ingress.

- 5 Det er et betydelig behov for effektive medikamenter for behandling av mentale lidelser, medikamenter som er mer effektive og har færre bivirkninger enn de medikamenter som er i klinisk bruk idag. Antipsykotiske medikamenter som er i bruk, medfører en rekke brysomme ekstrapyramidale be-
 10 gelsesforstyrrelser (dvs. akutte dystoniske reaksjoner og tardiv dyskinesia), og de har liten innvirkning på de negative symptomer (dvs. begrenset eller sløvede emosjonelle følelser) ved schizofreni. Den største ulempe med anti-depressiva er at de ikke lindrer depresjonene hos 30 til 40
 15 % av pasientene. Anxiolytika er vanligvis assosiert med avhengighet.

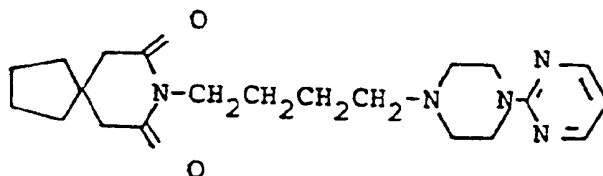
Det er kjent forskjellige pyridyl- og pyrimidylpiperazin-derivater som er farmakologisk aktive i sentralnervesys-
 20 temet. Det kan nevnes noen representative eksempler. Azaperone, et neuroleptisk medikament i butyrfenon-serien, er et sedativ for griser. Buspirone er et anxiolytisk middel. Den anxiolytiske effekt er antatt å formidles via innvirkning på 5HT-reseptorene.

25



Azaperone

30



35

Buspirone

Forskjellige andre pyridyl- og pyrimidinylpiperazinderiva-
ter med aktivitet i sentralnervesystemet er kjent, f.eks.
fra:

- (1) FR 2 533 (særlig eks. 4)
- 5 (2) DK utl.skr. 158 515
- (3) EP publ.pat.søknad 21 368
- (4) EP publ.pat..søknad 175 541
- (5) EP publ.pat.søknad 279 598
- (6) US pat. 4 748 240
- 10 (7) DE off.skr. 3 507 983

Av disse må (1), særlig eks. 4, anses å representere den
nærmest beslektede teknikkens stand.

- 15 Pyridyl- og pyrimidyl-piperaziner substituert i 4-posisjon
på piperazin-ringene med en fenyl-butyl eller en fenoksy-
propyl-gruppe har uventet vist seg å ha farmakologiske
egenskaper som er overlegne i forhold til kjente forbin-
delser. 5-HT₂-reseptoraffinitets-tester ble anvendt for å
20 vise overlegenheten hos foreliggende oppfinnelse forbin-
delser sammenlignet med forbindelsen beskrevet i eks. 4 i
(1) samt med Buspirone. De representative forbindelser fra
foreliggende oppfinnelse var:

- 25 2:4 4-[3-(p-fluorfenoksy)propyl]-1-[2-pyridyl]piperazin,
- 1:1 4-[4-(p-fluorfenyl)butyl]-1-(2-pyridyl)piperazin,
- 2:19 4-[3-(p-fluortiofenoksy)propyl]-1-[3-karbamyl-2-pyridyl]piperazin,
- 2:20 4-[3-(p-fluortiofenoksy)propyl]-1-[2-pyridyl]piper-
- 30 azin,
- 2:9 4-[4-(p-fluorfenyl)butyl]-1-[6-klor-2-pyridyl]piper-
- azin,
- 2:12 4-[4-(p-fluorfenyl)butyl]-2-[3-etoksy-2-pyridyl]piper-
- azin,
- 35 2:17 4-[3-(p-fluorfenoksy)propyl]-1-[3-hydroksey-2-pyridyl]-
- piperazin,

2:22 4-[4-(p-fluorfenyl)butyl]-1-[3-piperidinokarbonyl-2-pyridyl]piperazin.

5 Forbindelsen fra eks. 4 i (1) er: N-(fenyl-1-butyl-4)N'-(pyridyl-2)piperazin.

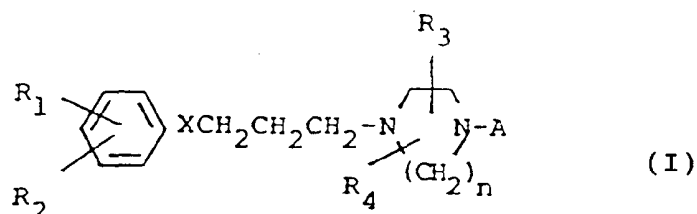
TABELL 1

	Forbindelse i fore- liggende søknad, eks.	5HT ₂ -affinitet
	2:4	12,0
	1:1	14,0
	2:19	7,0
15	2:20	6,0
	2:9	7,0
	2:12	1,6
	2:17	6,0
	2:22	5,0
20	Eks. 4 fra (1)	106,0
	Buspirone	812,0

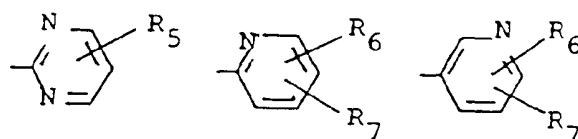
25 Azaperone er sterkt sedativt, mens forbindelsene fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse ikke viser noen sedativ virkning i trappetrinn-testen.

30 Som det fremgår av Tabell 1, har forbindelsene fra foreliggende oppfinnelse vesentlig høyere affinitet for 5HT₂-reseptoren enn forbindelsen fra eks. 4 i (1), idet de fleste har minst ti ganger bedre verdier.

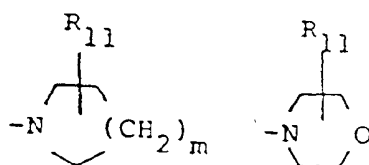
35 Foreliggende oppfinnelse vedrører analogifremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk aktive forbindelser med den generelle formel (I)



hvor R_1 er fluor eller hydrogen, og R_2 er fluor, X er enten oksygen, svovel eller metylen, R_3 og R_4 er like eller forskjellige og valgt fra hydrogen og lavere alkyl, n er 2 eller 3, A er valgt fra følgende pyrimidyl eller pyridyl-grupper :



hvor R_5 er valgt fra hydrogen, lavere alkyl eller halogen, R_6 og R_7 er like eller forskjellige og valgt fra hydrogen, halogen, lavere alkyl, lavere alkoksy, hydroksy, cyano, nitro, trifluormetyl, $CONR_9R_{10}$ eller $CO-B$, R_9 og R_{10} er like eller forskjellige og valgt fra hydrogen og lavere alkyl; B er valgt fra



hvor m er 1, 2, 3 eller 4, R_{11} er valgt fra hydrogen eller lavere alkyl, og de farmakologisk aktive salter derav.

Begrepet "lavere alkyl" er ment å inkludere rettkjededede og forgrenede, mettede hydrokarbongrupper med 1 - 5 karbon-

atomer, begrepet "cykloalkyl" er ment å inkludere cykliske hydrokarbon-grupper med 3 - 8 karbonatomer, begrepet "lave-
re alkoksy" er ment å inkludere rettkjedede eller forgrene-
de, mettede hydrokarbon-grupper med 1 - 5 karbonatomer,
5 begrepet "halogen" er ment å inkludere fluor, klor og brom.

Det er foretrukket at R_1 er hydrogen og R_2 er halogen,
hvorav fluor er foretrukket.

10 Med hensyn til R_3 og R_4 er hydrogen eller metyl foretruk-
ket, spesielt hydrogen.

Med hensyn til R_5 er hydrogen, alkyl eller halogen, spesi-
elt fluor, foretrukket.

15 Med hensyn til R_6 er hydrogen, alkyl, alkoksy, amid, nitro,
karboksy, trifluormetyl, halogen, hydroksy eller cyano
foretrukket.

20 Det er foretrukket at R_7 er hydrogen, alkyl, alkoksy,
nitro, karboksy, halogen, hydroksy, cyano eller an amid-
gruppe.

25 Forbindelser hvor A er 2-substituert pyridyl er av spesiell
interesse, spesielt de som har en alkoksy-, hydroksy-,
alkyl-, amid-, cyano- eller hydrogensubstituent i 3-posi-
sjonen.

30 Forbindelsene med formel (I) har basiske egenskaper og de
kan derfor omdannes til sine terapeutisk aktive syre-addi-
sjonssalter ved behandling med syre eller organiske syrer
som eddiksyre, propansyre, glykolsyre, melkesyre, malon-
syre, oksalsyre, ravsyre, fumarsyre, vinsyre, sitronsyre
eller embonsyre.

35 I motsatt fall kan saltformen omdannes til den frie base-
form ved behandling med et alkali.

Forbindelsene med formel (I) og deres farmakologisk akseptable salter har verdifulle farmakologiske egenskaper som gjør dem anvendelige ved behandling av mentale forstyrrelser som f.eks. psykoser, depresjoner og nervøsitet.

- 5 Stress og nervøsitet hos dyr kan også behandles. Forbindelsene i foreliggende oppfinnelsen utviser psykotropiske egenskaper. De viser for eksempel affinitet for 5-HT₂ og D₂ bindingssteder i hjernen. I atferdsmodellforsøk utviser forbindelsene en limbisk virkningsprofil, dvs. de har
- 10 kraftig virkning i forsøk med undersøkende atferd, dvs. trappe-testen.

- Forbindelser med en kombinert 5-HT₂/D₂ affinitet, f.eks. clozapin, har anti-psykotisk effekt med en lav grad av
- 15 ekstrapyramidale bivirkninger. Videre har forbindelsene med affinitet for 5-HT₂-bindingssteder vist seg å påvirke depressive lidelser og også nervøse tilstander.

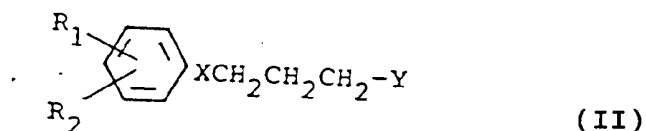
- Effektive mengder av de tidligere nevnte farmakologisk
- 20 aktive forbindelsene med formel (I) kan administreres til mennesker eller dyr for terapeutiske formål i henhold til vanlige administreringsmåter og i vanlige former, såsom oralt i løsninger, emulsjoner, suspensjoner, piller, tabletter og kapsler, i farmasøytisk akseptable bærere og
- 25 parentalt i form av sterile løsninger. Ved parental administrering av den aktive substans må bæreren av eksipienset være en steril, parentalt akseptabel væske, f.eks. vann, eller en parentalt akseptabel olje f.eks. arachidinolje.

- 30 Selv om meget små mengder av de aktive materialene fremstilt i foreliggende oppfinnelse er effektiv når mindre terapi er involvert eller i tilfeller med administrering til individer med forholdsvis lav kroppsvekt, er enhetsdosene vanligvis fra 2 mg og oppover, fortrinnsvis 19, 25
- 35 eller 50 mg og til og med høyere, avhengig av forholdet som skal behandles, pasientens alder og vekt samt respons på medisineringsen.

Enhetsdosen kan være fra 0.1 til 100 mg, fortrinnsvis fra 10 til 50 mg. Daglig dose bør fortrinnsvis være i området 10 til 200 mg. Den eksakte individuelle dose vil selvfølgelig bli bestemt i henhold til vanlige medisinske prinsipper under veiledning av lege eller veterinær.

Forbindelsene med generell formel (I) kan fremstilles ved at

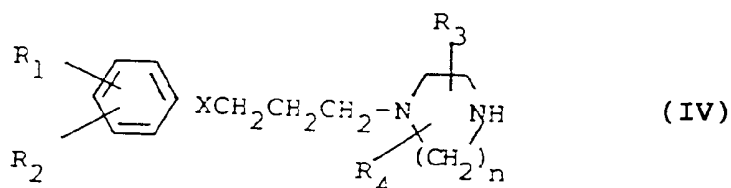
(i) en forbindelse med den generelle formel (II)



hvor R_1 og R_2 er som definert ovenfor, og Y er en avspaltbar gruppe, omsettes med en forbindelse med den generelle formel (III)

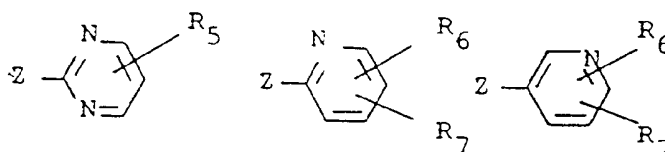


hvor R_3 , R_4 , n og A er som definert ovenfor, eller
(ii) en forbindelse med den generelle formel (IV)



hvor R_1 , R_2 , R_3 , R_4 og n er som tidligere definert,

omsettes med en forbindelse med den generelle formel (V),
(VI) eller (VII):



(V)

(VI)

(VII)

hvor R_5 , R_6 og R_7 er som tidligere definert, og Z
er en avspaltbar gruppe.

I det følgende illustreres oppfinnelsen ved noen eksempler.
Disse forbindelser er betegnet med kodenummer, a:b, hvor a
betyr eksempelets nummer, hvori fremstillingen av forbindelsen
det gjelder er beskrevet, og b refererer til de fremstilte
forbindelsenes orden i henhold til det eksempelet. Forbindelse
1:2 betyr den andre forbindelsen fremstilt i henhold til
eksempel 1.

Forbindelsenes struktur er bekreftet ved hjelp av NMR,
massespektra og elementanalyse. Når smeltepunktene er
angitt, er disse ukorrigert.

Eksempel 1

4-[4-(p-fluorfenyl)butyl]-1-(2-pyridyl)piperazinfumarat.

6.0 g (0.0323 mol) 4(p-fluorfenyl)butylklorid, 5.3 g (0.0323 mol) pyridyl-piperazin, 5.2 g natriumkarbonat og 0.1 g jod ble oppvarmet sammen med 25 ml xylen til 150 °C (temperatur på oljebad) i 20 timer.

Etter avkjøling av reaksjonsblandingen til ca. 100 °C, ble 50 ml toluen tilsatt og blandingen ble filtrert. 25 ml eter ble tilsatt til filtratet. Den organiske løsningen ble vasket tre ganger med 25 ml vann og til slutt en gang med 25 ml mettet natriumkloridløsning.

Fordamping av løsningsmidler ga et råprodukt som ble krystallisert fra cykloheksan. Smeltepunktet for den frie base var 57 - 58 °C.

Den frie basen ble oppløst i etanol/eter og fumaratet ble utfelt med overskudd av fumarsyre i etanol.

OmkrySTALLISASJON fra etanol ga 4.8 g av tittelforbindelsen (1:1), smp. 160 - 161 °C.

Eksempel 2

4-[4-(p-fluorfenyl)butyl]-1-[2-(3-karbamyl-pyridyl)]piperazin dihydroklorid.

5.9 g (0.025 mol) 1-[4-(p-fluorfenyl)butyl]-piperazin, 3.9 g (0.025 mol) 2-klor-icotonsyre amid og 3.1 g natriumkarbonat ble refluxert sammen med 20 ml toluen i 20 timer.

Etter kjøling ble det erholdt en fast blanding som ble løst i etylacetat og vann. Toluene/etylacetat-fasen ble separert og vasket med vann og natriumklorid-løsning og deretter tørket med natriumsulfat.

Fordamping av løsningsmidlene ga en fri base som råprodukt, som ble omkrySTALLISERT fra toluen. Den frie base hadde et smeltepunkt på 135 - 136 °C.

5 g av den frie base ble løst i etanol og dihydrokloridet ble utfelt med et overskudd av saltsyre i etanol. OmkrySTALLISASJON ga 3.0 g av tittelforbindelsen (2:1), smp.

210 - 213 °C.

Ved å bruke en lignende prosedyre ble følgende forbindelser fremstilt (isolert og renset ved flash-kromatografi som den rene base eller tilsvarende salter) fra de tilsvarende utgangsmaterialer:

- 5
- 2:2 4-[3-(p-Fluorfenoksy)propyl]-1-[6-klor-2-pyridyl]-piperazin hydroklorid, smp. 185 - 186 °C.
- 10
- 2:3 4-[3-(p-fluorfenoksy)propyl]-1-[2-pyrimidyl]piperazinhydroklorid hemihydrat. smp. 208 - 210 °C.
- 15
- 2:4 4-[3-(p-fluorfenoksy)propyl]-1-[2-pyridyl]piperazindihydroklorid, smp. 233 - 235 °C.
- 20
- 2:5 4-[3-(p-fluorfenoksy)propyl]-1-[3-karbamyl-2-pyridyl]piperazin dihydroklorid, smp. 240 - 242 °C.
- 25
- 2:6 4-[4-(p-fluorfenyl)butyl]-1-[2-pyrimidyl]piperazinhydroklorid, smp. 197 - 198 °C.
- 2:7 4-[4-(p-fluorfenyl)butyl]-1-[2-pyridyl]piperazinfumarat, smp. 160 - 161 °C.
- 30
- 2:8 4-[3-(p-fluorfenoksy)propyl]-1-[3-nitro-2-pyridyl]piperazin hydroklorid, smp. 182 - 182 °C.
- 2:9 4-[4-(p-fluorfenyl)butyl]-1-[6-klor-2-pyridyl]piperazinhydroklorid, smp. 150 - 151 °C.
- 2:10 4-[3-(p-fluorfenoksy)propyl]-1-[6-metoksy-2-pyridyl]piperazinfumarat, smp. 185 - 186 °C.
- 35
- 2:11 4-[3-(p-fluorfenoksy)propyl]-1-[3-karbamyl-2-pyridyl]-[1,4-diazacykloheptan]oksalat, smp. 148 - 150 °C (Base smp. 140 - 141 °C).

- 2:12 4-[4-(p-fluorfenyl)butyl]-1-[3-etoksy-2-pyridyl]piper-
azindihydroklorid, hemiisopropanolhemihydrat, smp. 168
- 169 °C.
- 5 2:13 4-[3-(p-fluorfenoksy)propyl]-1-(3-karbamyl-2-pyridyl)
2,5-trans-dimetylpiperazin- 1,5-fumarat, smp. 172 -
172 °C (Base smp. 115 - 116 °C).
- 10 2:14 4-[4-(p-fluorfenyl)butyl]-1-[6-metyl-2-pyridyl]piper-
azinfumarat, smp. 172 - 173 °C.
- 2:15 4-[3-(3,4-difluorfenoksy)propyl]-1-[6-metyl-2-pyri-
dyl]piperazin-dihydroklorid, d. 230 °C.
- 15 2:16 4-[3-(3,4-difluorfenoksy)propyl]-1-[3-(N-metyl-karbam-
yl)-2-pyridyl]piperazin-1,5-hydroklorid, smp. 211 -
213°C.
- 20 2:17 4-[3-(p-fluorfenoksy)propyl]-1-[3-hidroksy-2-pyridyl]-
piperazin-dihydroklorid, smp. 240 °C (Base smp 105°C).
- 2:18 4-[3-(p-fluorfenoksy)propyl]-1-[3-trifluormetyl-6-
klor-2-pyridyl]piperazin hydroklorid, smp. 190 °C.
- 25 2:19 4-[3-(p-fluortiofenoksy)propyl]-1-[3-karbamyl-2-pyrid-
yl]piperazin-dihydroklorid, smp. 205 °C.
- 2:20 4-[3-(p-fluortiofenoksy)propyl]-1-[2-pyridyl]piper-
azindihydroklorid, smp. 150 °C.
- 30 2:21 4-[3-(p-fluorfenoksy)propyl]-1-[5-morfolinokarbonyl-2-
pyridyl]piperazin.
- 35 2:22 4-[4-(p-fluorfenyl)butyl]-1-[3-piperidinokarbonyl-2-
pyridyl]piperazin.

Eksempel 3Affinitet til 5-HT₂ reseptorer

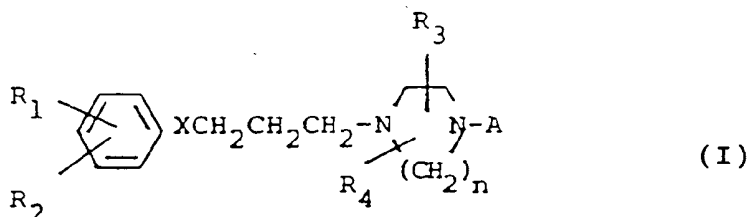
5 Bindingsforsøket er i hovedsak utført som beskrevet av
Leysen et al. (Mol. Pharmacol. 21, 301-14, 1982) ved å
bruke ³H-ketanserin som ligand.

TABELL 2

10	<u>Forbindelse</u>	<u>K₁ (nM)</u>
	2:9	7
	2:10	11
	2:19	7

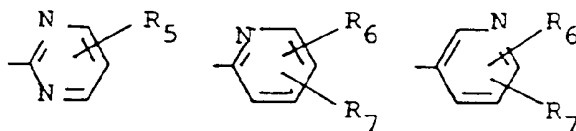
P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåte ved fremstilling av terapeutisk aktive forbindelser med den generelle formel (I)



hvor R_1 er fluor eller hydrogen, og R_2 er fluor, X er enten oksygen, svovel eller metylen, R_3 og R_4 er like eller forskjellige og valgt fra hydrogen og lavere alkyl, n er 2 eller 3, A er valgt fra følgende pyrimidyl eller pyridyl-grupper :

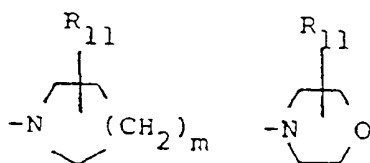
15



hvor R_5 er valgt fra hydrogen, lavere alkyl eller halogen, R_6 og R_7 er like eller forskjellige og valgt fra hydrogen, halogen, lavere alkyl, lavere alkoksy, hydroksy, cyano, nitro, trifluormetyl, $\text{CONR}_9\text{R}_{10}$ eller CO-B , R_9 og R_{10} er like eller forskjellige og valgt fra hydrogen og lavere alkyl; B er valgt fra

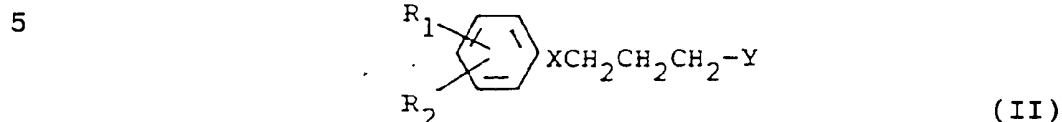
25

30

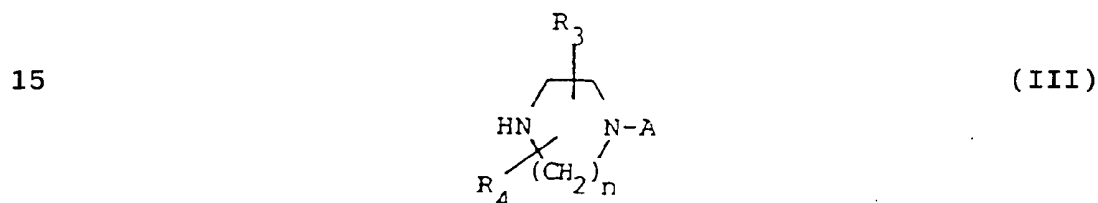


hvor m er 1, 2, 3 eller 4, R_{11} er valgt fra hydrogen eller lavere alkyl,

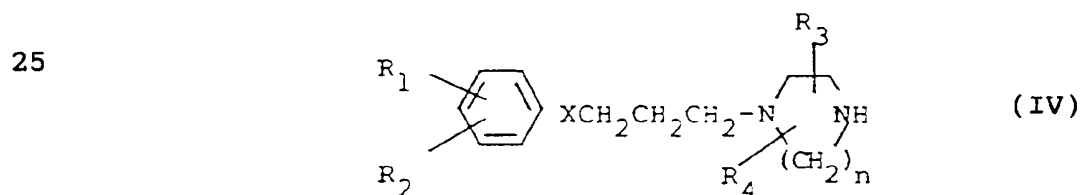
og de farmakologisk aktive salter derav,
 k a r a k t e r i s e r t v e d a t
 (i) en forbindelse med den generelle formel (II)



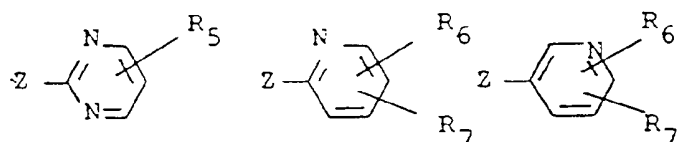
hvor R_1 og R_2 er som definert ovenfor, og Y er en
 10 avspaltbar gruppe,
 omsettes med en forbindelse med den generelle formel (III)



20 hvor R_3 , R_4 , n og A er som definert ovenfor, el-
 ler
 (ii) en forbindelse med den generelle formel (IV)



30 hvor R_1 , R_2 , R_3 , R_4 og n er som tidligere defi-
 nert,
 omsettes med en forbindelse med den generelle formel (V),
 (VI) eller (VII):



(V)

(VI)

(VII)

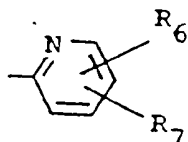
hvor R₅, R₆ og R₇ er som tidligere definert, og Z er en avspaltbar gruppe.

2. Fremgangsmåte i henhold til krav 1 ved fremstilling av forbindelser hvor R₁ er hydrogen, karakterisert ved å anvende tilsvarende substituerte utgangsmaterialer.

3. Fremgangsmåte i henhold til krav 1 og 2 ved fremstilling av forbindelser hvor n = 2, karakterisert ved å anvende tilsvarende substituerte utgangsmaterialer.

4. Fremgangsmåte i henhold til krav 1 og 2 ved fremstilling av forbindelser hvor R₃ og R₄ er hydrogen eller metyl, fortrinnsvis hydrogen, karakterisert ved å anvende tilsvarende substituerte utgangsmaterialer.

5. Fremgangsmåte i henhold til krav 1, 2 eller 3 ved fremstilling av forbindelser hvor A er



karakterisert ved å anvende tilsvarende substituerte utgangsmaterialer.

6. Fremgangsmåte i henhold til krav 4 ved fremstilling av forbindelser hvor R₆ er hydrogen, lavere alkyl, trifluor-metyl, lavere alkosy, CONR₉R₁₀ eller CO-B, R₉ og R₁₀ er som

angitt i krav 1, hydroksy, nitro eller cyano og R_7 er hydrogen, lavere alkyl, lavere alkoksy, hydroksy, nitro, halogen, cyano eller $\text{CONR}_9\text{R}_{10}$ eller CO-B, hvor B, R_9 og R_{10} er som angitt i krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d å anvende tilsvarende substituerte utgangsmaterialer.

7. Fremgangsmåte i henhold til krav 1 - 6 ved fremstilling av forbindelser hvor X er oksygen eller metylen, k a r a k t e r i s e r t v e d å anvende tilsvarende substituerte utgangsmaterialer.

8. Fremgangsmåte i henhold til krav 5 ved fremstilling av forbindelser hvor R_6 er hydrogen, lavere alkyl eller trifluormetyl, og R_7 er lavere alkoksy, hydrogen, hydroksy, nitro, halogen, cyano eller $\text{CONR}_9\text{R}_{10}$ eller CO-B, hvor B, R_9 og R_{10} er som angitt i krav 1, og R_7 er plassert i 3-posisjon, k a r a k t e r i s e r t v e d å anvende tilsvarende substituerte utgangsmaterialer.

9. Fremgangsmåte i henhold til krav 1 - 8 ved fremstilling av forbindelser hvor X er oksygen, k a r a k t e r i s e r t v e d å anvende tilsvarende substituerte utgangsmaterialer.

10. Fremgangsmåte i henhold til krav 6 ved fremstilling av forbindelser hvor R_6 er hydrogen og R_7 er hydrogen, cyano, nitro, lavere alkoksy, lavere alkyl, hydroksy eller $\text{CONR}_9\text{R}_{10}$ eller CO-B, hvor B, R_9 og R_{10} er som angitt i krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d å anvende tilsvarende substituerte utgangsmaterialer.

11. Fremgangsmåte i henhold til krav 7 ved fremstilling av forbindelser hvor R_7 er $\text{CONR}_9\text{R}_{10}$ eller CO-B, hvor B, R_9 og R_{10} er som angitt i krav 1, hydroksy, metyl, cyano eller metoksy, k a r a k t e r i s e r t v e d å anvende tilsvarende substituerte utgangsmaterialer.