



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) UTLEGNINGSSKRIFT (11) Nr. 165677

(51) Int. Cl.³ C 07 D 409/12

(83)

(21) Patentsøknad nr. 870162

(22) Inngivelsesdag 15.01.87

(24) Lopedag 15.01.87

(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(71)(73) Søker/Patenthaver CHEMIE LINZ AKTIENGESELLSCHAFT,
St. Peter-Strasse 25,
A-4020 Linz, AT

(86) Internasjonal søknad nr. -

(86) Internasjonal inngivelsesdag -

(85) Videreforingsdag -

(41) Ailment tilgjengelig fra 20.07.87

(44) Utlegningsdag 10.12.90

(72) Oppfinner DIETER BINDER, Wien,
FRANZ ROVENSZKY, Bruck
a.d. Leitha, HUBERT PETEP
FERBER, Ansfelden, AT
KARSTEN SCHRÖR, Frechen-
Königsdorf, DE

(74) Fullmektig Bryns Patentkontor A/S, Oslo.

(30) Prioritet begjært 17.01.86, AT, nr 107/86.

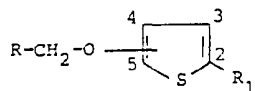
(54) Oppfinnelsens benevnelse ANALOGIFREM GANGSMÅTE FOR FREMSTILLING AV TERAPEUTISK AKTIVE
NITROGENARYLMETOKSY-TIOFENDERIVATER OG SYREADDISJONSSALTER
DERAV.

(57) Sammendrag

Nye nitrogenarylmetoksy-tiofenderivater av den generelle formel

(I) på formelbladet, hvori

- gruppen R-CH₂O- står i posisjon 4 eller 5 på tiofenringen,
- R står for en gruppe 2-pyridinyl eller 2-kinolinyl, og
- R₁ står for en gruppe -COO-lavere-alkyl, -CO-(CH₂)_n-CH₃ eller -CH(OH)-(CH₂)_n-CH₃, hvori n er et helt tall fra 2 til 6, samt hydrater og/eller farmasøytisk tålbare syreaddisjonssalter derav. De nye forbindelsene og deres salter hemmer 5-lipoksygenasen av arachidonsyrestoffskiftet.



(I)

(56) Anførte publikasjoner Europeisk (EP) patentsøknad, publ.nr. 109381.

165677

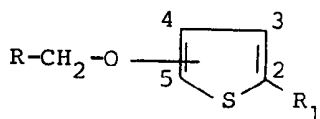
1

Foreliggende oppfinnelse vedrører en analogifremgangsmåte for fremstilling av nye, terapeutisk aktive nitrogenarylmetoksy-tiofenderivater og salter derav, som hemmer 5-lipoksygenasen av arachidonsyrestoffskiftet og følgelig kan anvendes til behandling av reumatisk artritt, allergiske sykdomstilstander og astma.

Fra EP-A 0 109 381 er det kjent 5-(2-(2-imidazolyl)-1-etoksy)-tiofen-2-karboksylysyrer og -karboksylsyreestere som kan anvendes for behandling av betennelser, tromboser, astma, angina pectoris, iskemiske hjertesykdommer og migrene. Den spesifikke hemmevirkningen på 5-lipoksygenasen er imidlertid liten.

Det er nå overraskende funnet at bestemte nye nitrogenarylmetoksy-tiofenderivater bevirker en langt større hemning av 5-lipoksygenasen.

Gjenstanden for foreliggende oppfinnelse er følgelig en analogifremgangsmåte for fremstilling av nye nitrogenarylmetoksy-tiofenderivater med den generelle formelen



I

hvor gruppen R-CH₂-O- står i posisjon 4 eller 5 på tiofenringen,

R betyr en gruppe 2-kinolinyl og

R₁ betyr en gruppe -CO-(CH₂)_n-CH₃ eller -CH(OH)-(CH₂)_n-CH₃, hvor n betyr et helt tall fra 2 til 6,

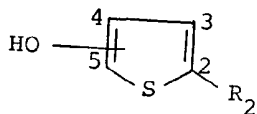
samt hydrater og/eller farmasøytisk godtagbare syreaddisjonssalter derav,

som er kjennetegnet ved at man

165677

2

a) omsetter en forbindelse med generell formel

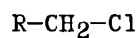


II

hvor

hydroksylgruppen står i posisjon 4 eller 5 på tiofenringen og R₂ betyr en gruppe -CO-(CH₂)_n-CH₃, hvorved n utgjør et helt tall fra 2 til 6,

i nærvær av alkalikarbonat i et lavtkokende, polart organisk oppløsningsmiddel, men en forbindelse med formelen

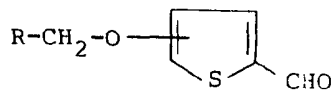


III

hvor

R har den ved formel I angitte betydningen, eller med dens hydroklorid og, dersom R₂ står for en gruppe -CO-(CH₂)_n-CH₃, eventuelt reduserer med et reduksjonsmiddel til en forbindelse med formel I hvor R₁ betyr gruppen -CH(OH)-(CH₂)_n-CH₃ eller

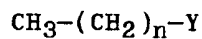
b) omsetter en forbindelse med formelen



IV

hvor

R har den ved formel I angitte betydningen, med en forbindelse med formelen



V

165677

3

hvor

n betyr et helt tall fra 2 til 6 og Y betyr en gruppe Li eller MgX, hvor X betyr brom eller jod, til en forbindelse med formel I hvor R_1 betyr gruppen $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$, og eventuelt oksyderer den derved oppnådde forbindelsen med oksydasjonsmiddel til en forbindelse med formel I hvori R_1 betyr gruppen $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$, og eventuelt overfører en ifølge a) eller b) oppnådd forbindelse med formel I til dens farmasøytisk godtagbare syreadisjonssalt.

Alkyleringen av forbindelsene av formel II med halogenforbindelsene av formel III ifølge framgangsmåte a) kan gjennomføres i et polart, lavtkokende organisk oppløsningsmiddel, f.eks. i aceton eller i butanon, i nærvær av minst 1 mol vannfritt natrium- eller kaliumkarbonat. Fortrinnsvis gjennomføres reaksjonen i kokende 2-butanon. Ved anvendelse av hydrokloridene av forbindelsene av formel III anvendes ytterligere 1 mol alkalikarbonat. Reaksjonstiden utgjør 5-12 timer, men kan også avhengig av de anvendte stoffene, oppløsningsmidlene og temperaturen, være lengere eller kortere.

Den eventuelle reduksjonen av de derved oppnådde forbindelsene av formel I hvori R_1 står for en gruppe $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$, til forbindelser av formel I hvori R_1 står for en gruppe $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$, kan gjennomføres med reduksjonsmidler som er egnet for reduksjon av en ketogruppe til alkoholgruppe, som litiumaluminiumhydrid eller natriumborhydrid. Den foregår eksempelvis problemløst i løpet av ca. 1 time når man anvender NaBH_4 i et lite molart overskudd i en alkohol med 1-4 C-atomer, fortrinnsvis i etanol som oppløsningsmiddel og oppvarmer under tilbakestrømming.

Omsetningen av forbindelsene av formel IV med de metallorganiske forbindelsene av formel V ifølge fremgangsmåte b) kan gjennomføres ved betingelser som er vanlige ved Grignard-

165677

4

reaksjonen. Det har vist seg fordelaktig først å tilveiebringe de metallorganiske forbindelsene, oppløst i eter eller THF, ved en temperatur fra -20 til $+20^{\circ}\text{C}$, fortrinnsvis ved ca. 0°C , og tilsette oppløsningen av aldehydet av formel IV i et inert organisk oppløsningsmiddel som eksempelvis eter eller tetrahydrofuran, fortrinnsvis i THF, dråpevis under avkjøling.

Den eventuelle oksydasjonen av de derved oppnådde forbindelsene av formel I, hvori R_1 står for en gruppe $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$, til ketonene av formel I kan foregå med vanlige oksydasjonsmidler som mangandioksyd eller seksverdige kromforbindelser, fortrinnsvis med forskjellige seksverdige kromforbindelser, eksempel med kromtrioksyd i iseddik eller pyridin eller med pyridiniumklorbromat i metylenklorid.

Forbindelsene av formel I har svakt basiske egenskaper. Følgelig kan de også overføres med tilsvarende sterke protonsyrer til krystallinske, farmasøytisk tålbare syreaddisjonssalter, som lett lar seg rense ved omkrystallisering, som f.eks. hydrokloridene. For dette formålet oppløses den råe basen i et egnet oppløsningsmiddel, f.eks. i en lavere alkohol, det tilsettes minst en ekvivalent mengde sterk protonsyre, oppløsningsmidlet avdampes i vakuum og resten omkrystalliseres eksempelvis fra metanol eller etanol, eventuelt under tilsats av eter. Eksempler på slike farmasøytisk tålbare syreaddisjonssalter er ved siden av saltsyresaltet saltet av svovelsyre, salpetersyre, fosforsyre, samt addisjonssalter med organiske syrer som eddiksyre, sitronsyre, oksalsyre, malonsyre, salicylsyre, metansulfonsyre osv. Disse syreaddisjonssaltene har en like stor farmakologisk virkning som de tilsvarende frie basene av formel I.

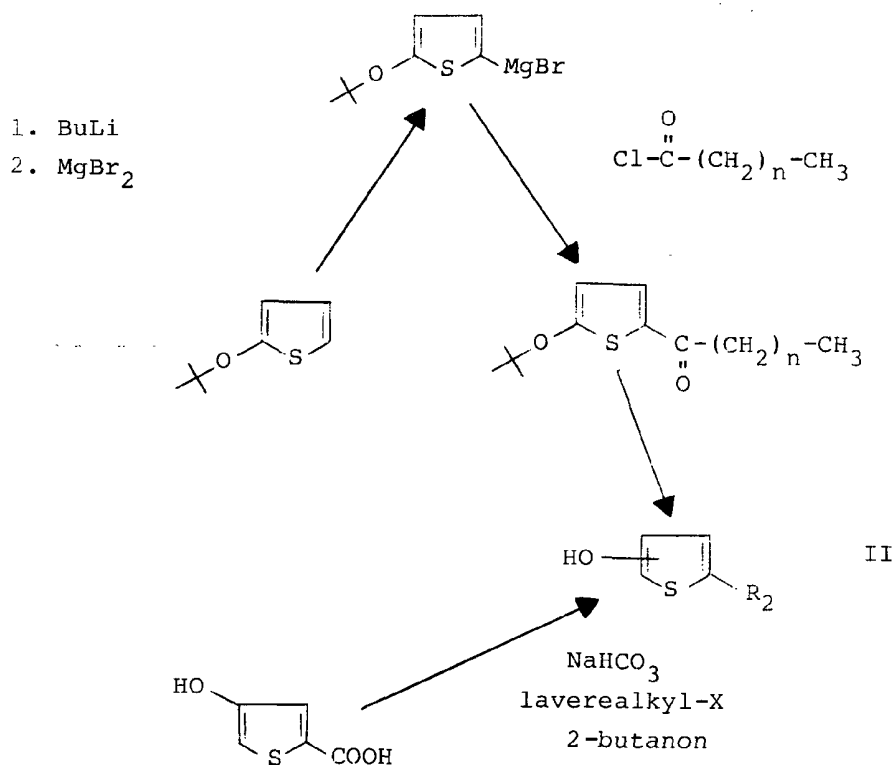
Forbindelsene av formlene III og V er kjente fra litteraturen. Forbindelsene av formlene II og IV kan fremstilles på i og for seg kjent måte med utgangspunkt i kjente produkter.

165677

5

Forbindelsene av formel IV kan fremstilles fra forbindelser av formel I hvori R_1 står for en gruppe -COO-lavere-alkyl. For dette formålet reduserer man disse forbindelsene, eksempel med litiumaluminiumhydrid i THF under avkjøling til en temperatur på under 10°C . Oksydasjon av de derved oppnådde alkoholene til de ønskede aldehydene gjennomføres fortrinnsvis med overskudd av pyridiniumklorkromat i metylenklorid ved romtemperatur.

Forbindelsene av formel II kan spesielt fremstilles ifølge det følgende reaksjonsskjemaet og de spesifikke angivelsene i eksemplene.



+ = tert. butyl

X = $-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{S}}-\text{O}-, \text{Br}, \text{J}$

165677

6

Forbindelsene av formel I og deres farmasøytisk anvendbare syreaddisjonssalter har verdifulle farmakologiske egenskaper. Spesielt har de en spesifikk hemningsvirkning på bestemte enzymer, hvis substrat er arachidonsyre. Disse enzymene regulerer i enzymkaskader biosyntesen av prostaglandiner (PG), tromboksan A_2 (TX A_2) og leukotrien (LT).

Fremfor alt 5-lipoksygenasen, som omvandler arachidonsyren til 5-hydroperoksyekosatetraensyre - et forstadium av leukotrien - hemmes spesifikt av forbindelsene av formel I. Videre hemmer forbindelsene av formel I, hvori R_1 står for resten -CO-lavere-alkyl, også cyklooksygenasen, et enzym som omvandler arachidonsyre til prostaglandin G_2 - et forstadium for andre prostaglandiner og TXA $_2$.

På grunn av disse verdifulle farmakologiske egenskapene kan forbindelsene av formel I, samt deres farmasøytisk tålbare addisjonssalter anvendes innenfor humanmedisinen ved sykdomstilstander som skyldes en forstyrrelse av prostaglandin-, tromboksan A_2 - eller leukotriestoffskiftet. Med slike sykdommer dreier det seg eksempelvis om reumatisk arthritt, allergiske sykdommer og astma.

For undersøkelse av de farmakologiske egenskapene for stoffene fremstilt ifølge oppfinnelsen, ble deres hemningsvirkning målt på den av kalsium-ionofor A 23-187 induserte leukotrien B_4 -(LTB $_4$)-dannelsen. For dette formålet ble humangranulocytter vasket, celletallet ble innstilt på 10^7 celler pr. ml og cellene ble inkubert i 10 minutter ved 37°C med forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen, som f.eks. 1-(5-(2-kinolinylmetoksy)-2-tienyl)-1-heksanon (forbindelse ifølge eksempel 1) eller alfa-pentyl-5-(2-kinolinylmetoksy)-2-tiofenmetanol (forbindelse ifølge eksempel 2) som var oppløst i DMSO til 10^{-2} M og fortynnet med fysiologisk NaCl til den ønskede konsentrasjonen. Deretter ble cellene inkubert i ytterligere 10 minutter etter tilsats av A 23 187 (sluttkonsentrasjon 1 μ M).

165677

7

Reaksjonen ble stoppet ved tilsats av iseddik. Det ble sentrifugert, overvasken ble frapipettert og prostaglandin B₂ ble tilsatt som intern standard.

Lipidfraksjonen ble fraskilt ved hjelp av HPLC, hvorved LTD₄ samt dets 20-OH- og 20-COOH-metabolitter ble bestemt fotometrisk ved 280 nm.

For hver konsentrasjonsverdi for stoffene fremstilt ifølge oppfinnelsen ble det gjennomført to forsøk, og for hvert stoff ble konsentrasjonen som fører til en 50% hemning (IC₅₀) av LTB₄-dannelsen, bestemt. Herved utgjorde eksempelvis IC₅₀ 0,2 µM for forbindelsen ifølge eksempel 1 og 1,0 µM for forbindelsen ifølge eksempel 2.

Som sammenligning med den nærmest liggende teknikkens stand ble det utført et ytterligere forsøk med 5-(2-(1-imidazolyl)-1-etoksy)-tiofen-2-karbonsyresyrehydroklorid, stoffet ifølge eksempel 3 i EP-A 0 109 381. Dette forsøket viste at selv ved en konsentrasjon på 100 µM/l kunne det bare oppnås en 7% hemning av lipoksygenase. Dette betyr at stoffene fremstilt ifølge foreliggende oppfinnelse hemmer lipoksygenase minst 100 ganger bedre enn stoffene ifølge EP-0 0 109 381.

Forbindelsene av den generelle formel I, samt deres salter kan anvendes som legemidler, f.eks. i form av farmasøytiske preparater, som inneholder forbindelsene fremstilt ifølge oppfinnelsen i blanding med et for den enterale eller parenterale tilførselen egnet, farmasøytisk, organisk eller uorganisk bærer materiale, eksempelvis vann, gelatin, gummi arabicum, melkesukker, stivelse, magnesiumstearat, talk, vegetabiliske oljer, polyalkylenglykoler, vaselin eller lignende. De farmasøytiske preparatene kan foreligge i fast form, f.eks. som tabletter, drasjeer, suppositorier, kapsler eller i flytende form, f.eks. som oppløsninger, suspensjoner eller emulsjoner. Eventuelt er de steriliserte og/eller inneholder hjelpestoffer, som konserverings-, stabiliserings-

165677

8

eller emulgeringsmidler, salter for forandring av det osmotiske trykket eller buffere. De kan også administreres i kombinasjon med andre terapeutisk verdifulle stoffer.

Eksempel 1:

1-(-(2-kinolinylmetoksy)-2-tienyl)-1-heksanon

20,0 g (0,101 mol) 1-(5-hydroksy-2-tienyl)-1-heksanon oppvarmes med 13,9 g (0,101 mol) kaliumkarbonat og 17,9 g (0,101 mol) 2-klormetylkinolin i 220 ml abs. 2-butanon i 8 timer under nitrogen under tilbakestrømning. Oppløsningsmidlet avdestilleres i vakuum og resten fordeles mellom eter og mettet natriumbikarbonatoppløsning. Den vandige fasen ekstraheres ytterligere tre ganger, hver gang med 200 ml eter. De samlede organiske fasene vaskes en gang med vann, tørkes over natriumsulfat/aktivt kull, filtreres og inn-dampes. Råproduktet (20,0 g, 58%) digerereres med diisopropyl-eter og omkrystalliseres fra aceton.

Utbytte: 12,2 g fargeløse krystaller (36%)

Smeltepunkt: 86-8°C (aceton)

Utgangsmaterialet kan fremstilles på følgende måte:

1-(5-(1,1-dimetyl-etoksy)-2-tienyl)-1-heksanon

96,0 g (0,614 mol) 2-(1,1-dimetyletoksy)-tiofen oppløses i 600 ml abs. eter og ved en temperatur under 5°C tilsettes dråpevis 280 ml 2,5 molar oppløsning av n-butyllitium i n-heksan (0,700 mol) i løpet av 30 minutter. Det oppvarmes til romtemperatur og ytterligere 2 timer under tilbakestrømning. Deretter avkjøles og magnesiumbromid i eter (fremstilt fra 117,9 g (0,738 mol) brom og 26,8 g (1,102 gramatom) magnesium i 500 ml abs. eter) tilsettes dråpevis ved en temperatur under 10°C. Det omrøres i nok 1 time ved romtemperatur.

Den ovenfor fremstilte oppløsningen tilsettes dråpevis ved 17°C i løpet av 2 timer til en oppløsning av 82,7 g (0,614 mol) kapronsyreklorid i 250 ml abs. eter. Det omrøres i

165677

9

ytterligere en halv time ved romtemperatur og helles på 1 liter mettet natriumbikarbonatopløsning, hvorved et tykt bunnfall oppstår. Den organiske fasen avdekanteres og resten vaskes godt med eter. De samlede organiske fasene vaskes med vann, tørkes over natriumsulfat/aktivt kull, filtreres og inndampes. Resten (141,8 g rød olje, 91%) destilleres i finvakuum.

Utbytte: 59,2 g klart gul olje (38%)

Kokepunkt: 120-130°C/0,12-0,16 mbar

1-(5-hydroksy-2-tienyl)-1-heksanon

55,0 g (0,216 mol) 1-(5-(1,1-dimetyletoksy)-2-tienyl)-1-heksanon oppvarmes i et 400 ml metaol og 24 ml konsentrert saltsyre i 2,5 timer under tilbakestrømning. Deretter inndampes i vakuum, resten optas i 500 ml eter og vaskes to ganger, hver gang med 50 ml vann. Den organiske fasen tørkes over natriumsulfat, filtreres og inndampes. Resten (42,4 g mørkebrune krystaller, 99%) digereres med petroleumseter : diisopropyleter = 7:3.

Utbytte: 27,0 g beige krystaller (63%)

Smeltepunkt: 70-1°C (diisopropyleter/petroleumseter)

Eksempel 2:

Alfa-pentyl-5-(2-kinolinylmetoksy)-2-tiofenmetanol

Til 7,5 g (0,022 mol) 1-(5-(2-kinolinylmetoksy)-2-tienyl)-1-heksanon i 100 ml etanol tilsettes 1,0 g (0,027 mol) NaBH₄ og det oppvarmes i 40 minutter under tilbakestrømning. Reaksjonsblandingen fortynnes med vann og ekstraheres tre ganger, hver gang med 50 ml metylenklorid. De samlede organiske fasene tørkes over natriumsulfat, filtreres og inndampes. Resten omkrystalliseres fra etanol.

Utbytte: 6,5 g fargeløse krystaller (86%)

Smeltepunkt: 87-90°C (etanol).

165677

10

Eksempel 3:

Alfa-pentyl-4-(2-kinolinylmetoksy)-2-tiofenmetanol

Til 1,46 g (0,0601 gramatom) magnesium i 50 ml abs. eter tilsettes det dråpevis 8,20 g (0,0543 mol) 1-brompentan, oppløst i 20 ml eter, på en slik måte at en lett tilbakestrømming opprettholdes. Etter avsluttet tilsats oppvarmes ytterligere 30 minutter under tilbakestrømming. Deretter avkjøles til -5°C og under tørt nitrogen tilsettes dråpevis 7,31 g (27,1 mmol) 4-(2-kinolinylmetoksy)-2-tiofenaldehyd, oppløst i 60 ml abs. THF, på en slik måte at temperaturen ikke overskrider 0°C. Det omrøres i ytterligere 30 minutter ved 0°C og deretter helles reaksjonsblandingen på 100 ml mettett natriumkarbonatoppløsning og 100 g is. Det utfelte bunnfallet frasuges over "Hyflo", fasene adskilles og den vandige fasen ekstraheres ytterligere tre ganger, hver gang med 100 ml eter. De samlede organiske fasene tørkes over natriumsulfat/aktivt kull, filtreres og inndampes. Den oljeformige resten krystalliseres med diisopropyleter og omkrystalliseres fra diisopropyleter.

Utbytte: 5,26 g klart gule krystaller (57%)

Smeltepunkt: 46-8°C (diisopropyleter)

Utgangsmaterialet kan fremstilles på følgende måte:

4-(2-kinolinylmetoksy)-2-tiofenmetanol

25,0 g (83,5 mmol) 4-(2-kinolinylmetoksy)-2-tiofenkarboksylsyremetylester oppløses i 500 ml abs. THF og i nitrogenmotstrøm under avkjøling tilsettes 2,54 g (66,8 mmol) LiAlH₄ porsjonsvis på en slik måte at temperaturen ikke overskrider 5°C. Det omrøres ytterligere 10 minutter ved 5°C og deretter tilsettes dråpevis 10 ml isvann. Det frasuges over "Hyflo" og hydroksydbunnfallet vaskes flere ganger med eter. Fasene adskilles og den vandige mettes med natriumklorid. Det ekstraheres ytterligere tre ganger med eter, de samlede organiske fasene tørkes over natriumsulfat/aktivt kull, filtreres og inndampes.

165677

11

Utbytte: 21,0 g fargeløse krystaller (93%)
Smeltepunkt: 126-8°C (metanol)

4-(2-kinolinylmetoksy)-2-tiofenaldehyd

11,7 g (54,2 mmol) pyridiniumklorkromat suspenderes i 60 ml abs. metylenklorid og under kraftig omrøring tilsettes i en porsjon 9,8 g (36,1 mmol) 4-(2-kinolinylmetoksy)-2-tiofenmetanol i 110 ml abs- metylenklorid ved romtemperatur. Det omrøres i ytterligere 1,5 timer ved romtemperatur, frasuges over "Hyflo" og resten vaskes fire ganger med tørr eter. Filtratet blandes med aktivkull, filtreres og inndampes. Resten utkokes flere ganger med totalt 400 ml diisopropyleter, oppløsningen filtreres med aktivkull, inndampes til 80 ml og avkjøles til -20°C. De utfelte krystallene frasuges og vaskes med litt kald diisopropyleter.

Utbytte: 4,67 g gulaktige krystaller (48%)
Smeltepunkt: 88-91°C (diisopropyleter)

Eksempel 4:

1-(4-(2-kinolinylmetoksy)-2-tienyl)-1-heksanon

2,20 g (6,44 mmol) alfa-pentyl-4-(2-kinolinylmetoksy)-2-tiofenmetanol oppløses i 10 ml iseddik og tilsettes under avkjøling dråpevis til en oppløsning av 1,40 g (14,0 mmol) CrO₃ i 30 ml iseddik ved 20°C. Det omrøres i ytterligere 30 minutter og reaksjonsblandingen inndampes i vakuum. Resten blandes med 50 ml vann og nøytraliseres med kaliumkarbonat. Det ekstraheres tre ganger, hver gang med 30 ml eter. De samlede organiske fasene vaskes en gang med vann, tørkes over natriumsulfat/aktivt kull og inndampes. Den oljeformige resten (1,40 g, 64%) krystalliseres med metanol og omkrystalliseres to ganger fra metanol.

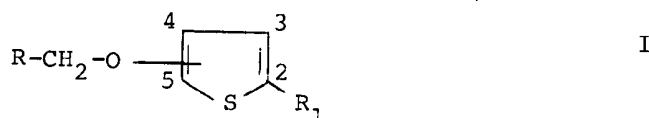
Utbytte: 0,78 g gulaktige krystaller (36%)
Smeltepunkt: 53-5°C (metanol)

165677

12

P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte for fremstilling av nye terapeutisk aktive nitrogenarylmetoksy-tiofenderivater med generell formel



hvor gruppen $R-CH_2-O-$ står i posisjon 4 eller 5 på tiofenringen,

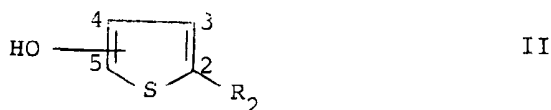
R betyr en gruppe 2-kinolinyl og

R_1 betyr en gruppe $-CO-(CH_2)_n-CH_3$ eller $-CH(OH)-(CH_2)_n-CH_3$, hvorved n utgjør et helt tall 2 til 6,

samt hydrater og/eller farmasøytisk godtagbare syreaddisjonssalter derav,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t m a n

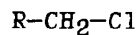
a) omsetter en forbindelse med generell formel



hvor

hydroksylgruppen står i posisjon 4 eller 5 på tiofenringen og R_2 betyr en gruppe $-CO-(CH_2)_n-CH_3$, hvorved n utgjør et helt tall fra 2 til 6,

i nærvær av alkalikarbonat i et lavtkokende, polart organisk oppløsningsmiddel, men en forbindelse med formelen



III

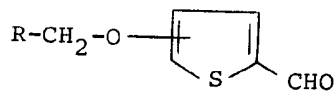
hvor

165677

13

R har den ved formel I angitte betydningen, eller med dens hydroklorid og, dersom R_2 står for en gruppe $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$, eventuelt reduserer med et reduksjonsmiddel til en forbindelse med formel I hvor R_1 betyr gruppen $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$ eller

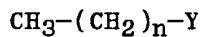
b) omsetter en forbindelse med formelen



IV

hvor

R har den ved formel I angitte betydningen, med en forbindelse med formelen



V

hvor

n betyr et helt tall fra 2 til 6 og Y betyr en gruppe Li eller MgX , hvor X betyr brom eller jod, til en forbindelse med formel I hvor R_1 betyr gruppen $-\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$, og eventuelt oksyderer den derved oppnådde forbindelsen med oksydasjonsmiddel til en forbindelse med formel I hvori R_1 betyr gruppen $-\text{CO}-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_3$, og eventuelt overfører en ifølge a) eller b) oppnådd forbindelse med formel I til dens farmasøytisk godtagbare syreadisjonssalt.