



NORGE

[NO]

**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

[B] (11) UTLEGNINGSSKRIFT Nr. 135468

(51) Int. Cl.² C 07 C 93/08

(21) Patentsøknad nr. 891/73

(22) Inngitt 06.03.73

(23) Løpedag 06.03.73

(41) Alment-tilgjengelig fra 10.09.73

(44) Søknaden utlagt, utlegningsskrift utgitt 03.01.77

(30) Prioritet begjært 07.03.72, Storbritannia, nr. 10543/72

(54) Oppfinnelsens benevnelse Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive difenylmetoksyetylaminer.

(71)(73) Søker/Patenthaver GIST-BROCADES N.V.,
Wateringseweg 1,
Delft,
Nederland.

(72) Oppfinner JOHAN GOOTJES,
Heerhugowaard,
Nederland.

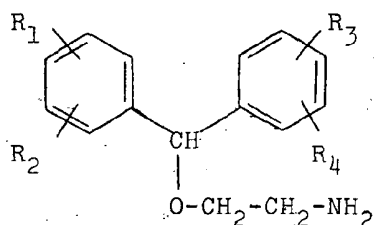
(74) Fullmektig Bryns Patentkontor A/S, Oslo.

(56) Anførte publikasjoner Ingen.

135468

Foreliggende oppfinnelse angår en analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive difenylmetoksyetylaminer.

Etrene ifølge oppfinnelsen er substituerte difenylmetoksyetylaminer. Denne type forbindelser er kjent fra bl.a. britisk patent nr. 1.219.609, fransk patent nr. 1.377.277 og US-patent nr. 3.032.556. Nevnte patenter beskriver forbindelser som omfattes av den generelle formel:



I

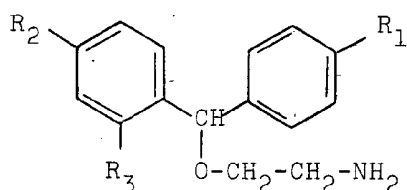
hvor symbolene R_1 - R_4 er like eller forskjellige og hver betyr et hydrogen- eller halogenatom eller en lavere alkylgruppe.

Etrene med formelen I er beskrevet som brukbare kun som mellomprodukter for terapeutisk aktive forbindelser. Det er nå imidlertid uventet funnet at visse forbindelser som dekkes av formel I har terapeutiske egenskaper i seg selv.

Foreliggende oppfinnelse angår således en analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive difenylmetoksyetylaminer med den generelle formel:

135468

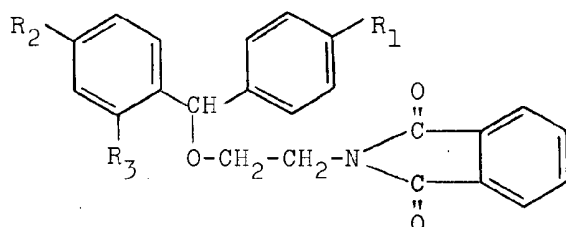
2



II

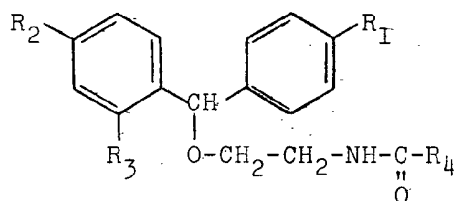
der R_1 angir et fluor-, brom- eller kloratom, R_2 angir et hydrogen- eller fluoratom og R_3 angir et hydrogen-, fluor- eller kloratom, forutsatt at R_3 er et hydrogenatom når R_2 er et fluoratom, R_1 er et fluoratom når R_3 er et kloratom og R_1 er et fluor- eller bromatom når R_2 og R_3 begge er hydrogenatomer; samt syreaddisjons-salter av disse, og oppfinnelsen karakteriseres ved at

(a) ftaloylgruppen i et ftalimidderivat med den generelle formel:



III

der R_1 , R_2 og R_3 er som angitt ovenfor, avspaltes eller
(b) et amid med den generelle formel:

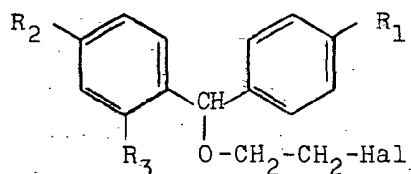


V

der R_1 , R_2 og R_3 er som angitt ovenfor og R_4 angir et hydrogenatom eller en alkyl-, aryl- eller aralkylgruppe, hydrolyseres, eller

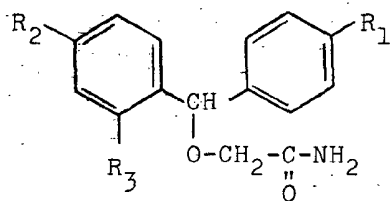
135468

(c) en eter med formelen:



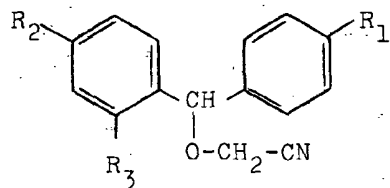
der R_1 , R_2 og R_3 er som angitt ovenfor og Hal betyr et halogenatom, omsettes med ammoniakk, eller

(d) et amid med den generelle formel:



der R_1 , R_2 og R_3 er som angitt ovenfor, reduseres, eller

(e) et nitril med den generelle formel:



der R_1 , R_2 og R_3 er som angitt ovenfor, reduseres, og at en fri base som oppnås ved en av fremgangsmåtene (a) - (e) hvis ønskelig, omdannes til et syreaddisjonssalt.

Etrene med formelen II viser verdifulle biologiske virkninger og disse virkninger antyder at forbindelsene har dopaminergiske egenskaper. Forbindelsene induserer såkalte bisarre sosilale oppførsler i rotter (A.J.J.C. Lammers og J.M. van Rossum, "Eur.J.Pharmacol." 5, 103-106, 1968). De har resperin og α -metyl-p-tyrosinantagoniserende egenskaper, og de forårsaker "turning" oppførsel i rotter med ensidige striatale lesjoner (N.E. Anders et al. "Acta Pharmacol. et Toxicol.", 23, 263-274 (1969)). Den haloperidolinduserte katalapse, hvilken er av dopa-

135468

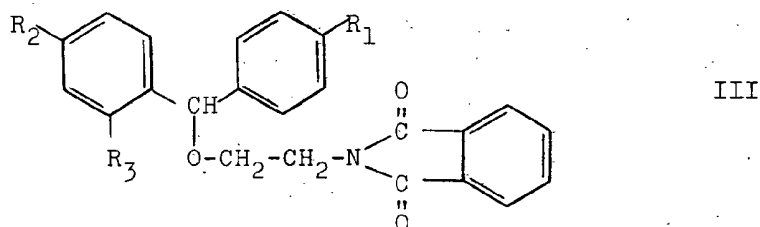
minergisk opprinnelse, antagoniseres sterkere enn den katalapase som forårsakes av klorpromazin, hvilken er av mer adrenergisk type. Disse virkninger er typiske for forbindelser som L-dopa og apomorfin. Etrene med formelen II, forårsaker imidlertid ikke brekninger når de administreres til hunder. Etrene med formel II er derfor brukbare midler ved bekjempelse av Parkinson sykdom.

De mest aktive og derfor også mest foretrukne etere er de med formelen II, hvori R_2 og R_3 betyr et fluoratom og R_1 betyr et fluor- eller kloratom og spesielt forbindelsene 2-[bis(p-fluorfenyl)metoksy]etylamin, 2-[[p-klor- α -(p-fluorfenyl)-benzyl]oksy]etylamin og 2-[[o-fluor- α -(p-fluorfenyl)-benzyl]oksy]etylamin og deres syreaddisjonssalter.

For bruk som terapeutika kan etrene med formel II benyttes som baser eller som syreaddisjonssalter inneholdende farmasøytisk akseptable ikke-toksiske anioner, f.eks. hydrogenhalogenider, sulfater, oksalater, tartrater, fumarater, citrater, maleater, succinater og lactater.

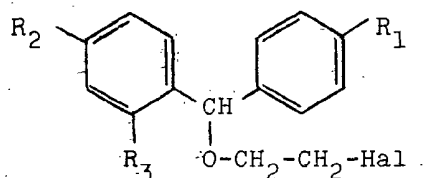
Basene eller de ikke-toksiske syreaddisjonssalter derav kan administreres oralt eller parenteralt i en farmakologisk akseptabel bærer i henhold til godtatt farmasøytisk praksis. I voksne vil den orale dose være fra 10-100 mg daglig.

Ifølge et trekk ved oppfinnelsen, blir etrene med formel II som angitt ovenfor fremstilt ved å fjerne ftaloyl-gruppen fra et ftalimidderivat med den generelle formel:



hvori R_1 , R_2 og R_3 er som angitt ovenfor. Helst omsettes ftalimidderivatet med hydroksylamin eller et syreaddisjonssalt derav ved romtemperatur i nærvær av et alkoksyd, slik som natriummetoksyd, oppløst i alkohol, f.eks. metanol eller etanol.

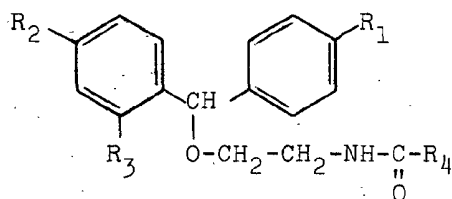
Utgangsstoffene med formel III kan fremstilles ved å omsette en eter med den generelle formel:



IV

hvor Hal betyr et halogenatom og R_1 , R_2 og R_3 er som angitt ovenfor, med kaliumftalimid, helst ved koking under tilbakesløp av reaktantene i et polart oppløsningsmiddel som er i stand til å oppløse kaliumftalimid, slik som dimetylformamid.

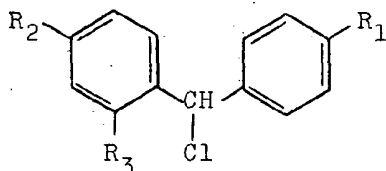
Ifølge et annet trekk ved oppfinnelsen fremstilles etrene med formel II som angitt ovenfor ved hydrolysering av et amid med den generelle formel:



V

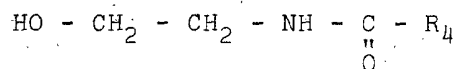
hvor R_4 betyr et hydrogenatom eller en alkyl, aryl eller aralkylgruppe, og R_1 , R_2 og R_3 er som angitt ovenfor. Reaksjonen gjennomføres helst ved koking under tilbakesløp av amidet i alkohol, slik som etanol, med en base, slik som natriumhydroksyd.

Utgangsstoffet med forbindelsene V kan fremstilles ved å omsette en egnet difenylmetylklorid med den generelle formel:



VI

hvor symbolene er som angitt ovenfor med en forbindelse med den generelle formel:



VII

135468

6

hvor R_4 er som beskrevet ovenfor. Reaksjonen gjennomføres helst ved koking under tilbaketilgang av reaktantene i et inert organisk oppløsningsmiddel som benzen eller toluen i nærvær av en base som kaliumkarbonat eller et tert. amin (f.eks. trietylamin).

Forbindelsene med formel VII kan oppnås ved å erstatte et hydrogenatom i aminogruppen i aminoetanol med en gruppe $-C-R_4$ på i og for seg kjent måte for acylering av primære aminer.

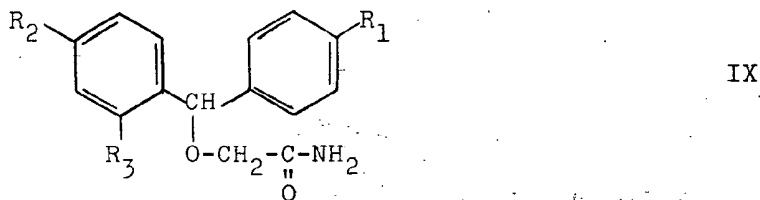
Aminoalkohol kan f.eks. omsettes med en ester eller et syrehalogenid med den generelle formel:



hvor R_5 betyr et halogenatom eller en alkoksygruppe. Reaksjonen kan gjennomføres ved koking under tilbaketilgang av en blanding av reaktantene, hvis nødvendig oppløst i et inert organisk oppløsningsmiddel som benzen eller toluen.

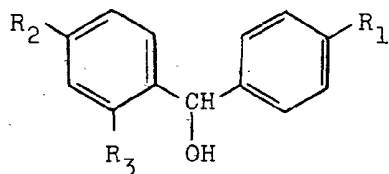
Ifølge et annet trekk ved fremgangsmåten kan etrene med formel II som angitt ovenfor fremstilles ved omsetning av en eter med formelen IV med ammoniakk. Reaksjonen gjennomføres helst ved oppvarming av forbindelsen med formelen IV oppløst i en lavere alkohol (f.eks. metanol) med et stort overskudd av ammoniakk i en lukket beholder.

Ifølge et annet trekk ved oppfinnelsen fremstilles etrene med formel II ved reduksjon av et amid med den generelle formel:



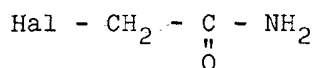
hvor R_1 , R_2 og R_3 er som angitt ovenfor. Reaksjonen gjennomføres helst oppløst i dietyleter eller tetrahydrofuran, med lithium-aluminiumhydrid, fulgt av dekomponering av den komplekse forbindelse som oppnås med vann.

Utgangsstoffene med formelen IX kan fremstilles ved å omsette et substituert benzhydrol med den generelle formel:



X

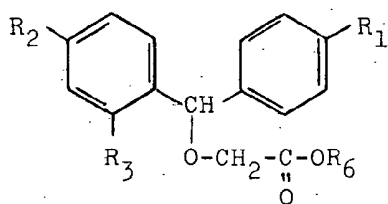
hvor R_1 , R_2 og R_3 er som angitt ovenfor med en forbindelse med formelen:



XI

hvor Hal er som angitt tidligere, helst ved å oppvarme reaktantene i et inert organisk oppløsningsmiddel, slik som benzen eller toluen, i nærvær av en base slik som natriumkarbonat eller et tert. amin (f.eks. trietylamin).

Amidene med formelen IX kan fremstilles ved å omsette en ester med formelen:

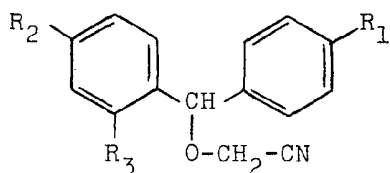


XII

hvor R_6 betyr en lavere alkylgruppe og R_1 , R_2 og R_3 er som beskrevet ovenfor, med ammoniakk. Eteren kan f.eks. settes hen i lengere tid, (f.eks. 10-20 timer) med et overskudd av ammoniakk, oppløst i en lavere alkohol slik som metanol.

Ifølge et ytterligere trekk ved oppfinnelsen kan etrene med formelen II som angitt ovenfor, fremstilles ved å redusere et nitril med den generelle formel:

135468



XIII

hvor R_1 , R_2 og R_3 er som angitt ovenfor, til et primært amin. Reduksjonen gjennomføres helst ved koking under tilbaketilgang av nitril i et organisk oppløsningsmiddel, slik som dietyleter eller tetrahydrofuran, med lithium-aluminiumhydrid, fulgt av dekomponering av den komplekse forbindelse som oppnås med vann.

Utgangsstoffene med formelen XIII kan fremstilles ved å omsette et difenylmetylchlorid med formelen VI med hydroksyacetonitril, helst ved koking under tilbaketilgang av reaktantene i et inert organisk oppløsningsmiddel, (f.eks. benzen eller xylen) i nærvær av en base slik som natriumkarbonat eller trietylamin.

Utgangsstoffene med formel XIII kan også oppnås ved dehydratisering av et amid med formelen IX, f.eks. ved koking under tilbaketilgang av amidet i et inert organisk oppløsningsmiddel slik som toluen eller xylen med fosforpentoksyd.

Syreaddisjonssalter av etrene med formelen II kan fremstilles på i og for seg kjent måte. For eksempel kan basen behandles med den ekvivalente mengde av syren i et inert organisk oppløsningsmiddel, slik som dietyleter.

De følgende eksempler skal nærmere beskrive fremstillingen av etere med den generelle formel II ved hjelp av de ovenfor angitte fremgangsmåter ifølge oppfinnelsen.

Eksempel I

En blanding av 28,2 g (0,1 mol) 2-[bis(p-fluorfenyl) metoksy]etylchlorid og 17 g (1 mol) ammoniakk i 187,5 ml metanol rystes i en autoklav i seks timer ved 135°C. Reaksjonsblandingen helles i vann og ekstraheres med dietyleter. Ekstraktet gjøres

surt med 2N hydroklorsyre. Det sure vandige sjikt separeres av, gjøres alkalisk med 2N natriumhydroksyd og ekstraheres med dietyl-eter. Ekstraktet tørkes over kaliumkarbonat og eteren destilleres av. Resten destilleres og gir 15,4 g 2-[bis(p-fluorfenyl)-metoksy]etylamin, med et kokepunkt på 130°C ved 0,2 mm Hg. Basen oppløses i dietyleter og en eterisk oppløsning av maleinsyre tilsettes. Bunnfallet filtreres av og krystalliseres fra en blanding av etanol og dietyleter. Det oppnås 2-[bis(p-fluorfenyl)metoksy]etylamin-hydrogenmaleat. Smeltepunktet er 126-127°C.

Eksempel II

En oppløsning av 16,1 g (0,057 mol) 2-[bis(p-fluorfenyl)metoksy]etyl-klorid og 10,5 g (0,057 mol) kaliumftalimid i 55 ml dimetylformamid kokes under tilbakelep i to timer. Blandingen avkjøles og det tilsettes vann. Det vandige sjikt ekstraheres med toluen, og ekstraktet tørkes over kaliumkarbonat og konsentreres ved fordampning av oppløsningsmidlet. Resten består av N-{2-[bis(p-fluorfenyl)metoksy]-etyl}ftalimid, med et smeltepunkt på 109,6-111°C.

En oppløsning av 12,5 g (0,18 mol) hydroksylamin-hydroklorid i 180 ml etanol tilsettes 90 ml 4N natrium-metoksyd. Det dannede natriumklorid filtreres av og en oppløsning av 22 g (0,056 mol) av det tidligere nevnte ftalimid-derivat i 120 ml etanol tilsettes. Blandingen omrøres i 30 minutter. Alkohol destilleres av og resten rystes med dietyleter og vann. Den eteriske fase separeres av, tørkes over kaliumkarbonat og konsentreres ved fordampning av oppløsningsmidlet. Resten destilleres og det oppnås 2-[bis(p-fluorfenyl)metoksy]-etylamin, med et kokepunkt på 120-126°C ved 0,15 mm Hg. Basen oppløses i dietyleter og eterisk hydrogenklorid tilsettes, hvorpå hydrokloridet felles ut. Saltet krystalliseres fra etanol og smeltepunktet er 170-172°C.

Eksempel III

Ved bruk av den fremgangsmåte som er angitt i Eksempel II, men ved å erstatte 2-[bis(p-fluorfenyl)metoksy]etylchlorid med den egnede forbindelse med formelen IV (med hal = Cl) oppnås de følgende

forbindelser med den generelle formel II:

R ₁	R ₂	R ₃	Salt	Krystalliserings- oppløsnings- middel	Smeltepunkt
Cl	F	H	Hmal	a	134-136°C
F	H	F	HCl	b	108-110°C
Br	F	H	Hmal	a	133-135°C
Br	H	H	Hmal	a	134-135°C
F	H	H	Hmal	c	130-132°C
Cl	H	F	Hmal	d	127-129°C
Cl	H	H	HCl	e	147-149°C

I den foregående tabell er "Hmal" en forkortelse for hydrogenmaleat og krystalliseringsoppløsningsmidlene er som følger:

a = etanol, dietyleter

b = metanol, dietyleter, petroleumeter (kokeområde 28-40°C)

c = isopropanol, dietyleter

d = dietyleter, etanol, petroleter (kokeområde 28-40°C)

e = etanol, dietyleter, petroleter (kokeområde 40-60°C).

Eksempel IV

En blanding av 5 g (0,016 mol) N-{2-[bis(p-fluorfenyl)metoksyletyl]acetamid og 4 g (0,1 mol) natriumhydroksyd, oppløst i 25 ml etanol, kokes under tilbakeløp i 17 timer. Reaksjonsblandingen avkjøles og etanol destilleres av. Resten tas opp i vann og ekstraheres med dietyleter. Ekstraktet gjøres surt med 2N hydroklorsyre og det vandige sjikt gjøres alkalisk med natriumhydroksyd og ekstraheres med dietyleter. Ekstraktet tørkes over kaliumkarbonat og eteren destilleres av. Resten oppløses i dietyleter og eterisk hydrogenklorid tilsettes. Utfellingen som dannes krystalliseres fra etanol. Det oppnås 2[bis(p-fluorfenyl)metoksyletylamin hydroklorid med et smeltepunkt på 170-172°C.

N-{2-[bis(p-fluorfenyl)metoksyletyl]-acetamid som benyttes som utgangsstoff, fremstilles som følger:

En blanding av 25,4 g (0,1 mol) bis(p-fluorfenyl)metyl-klorid, 10,3 g (0,1 mol) N-(2-hydroksyetyl)acetamid (fremstilt ifølge F.J. McQuillin et al., "J.Chem.Soc. 1955, 2966), 14 g kaliumkarbonat og 100 ml benzen kokes under tilbaketilgang i fem timer. Etter avkjøling helles reaksjonsblandingen i vann. Det vandige sjikt ekstraheres med diklormetan og det kombinerte organiske sjikt tørkes over kaliumkarbonat og konsentreres ved fordampning av oppløsningsmidlet. Resten krystalliseres fra toluen. Det oppnås N-{2-[bis(p-fluorfenyl)metoksy]etyl}-acetamid, med et smeltepunkt på 112-113,5°C.

Eksempel V.

Ved bruk av den fremgangsmåte som er beskrevet i Eksempel IV, men ved å benytte en ekvivalent mengde N-{2-[o-klor- α -(p-fluorfenyl)benzyloksy]etyl}acetamid i stedet for N-{2-[bis(p-fluorfenyl)metoksy]etyl}acetamid og maleinsyre i stedet for hydrogengklorid oppnås det 2-[o-klor- α -(p-fluorfenyl)benzyloksy]etylaminhydrogenmaleat, som krystalliseres fra etanol. Smeltepunktet er 123-123,5°C.

Amid-utgangsstoffer fremstilles på samme måte som beskrevet for amid-utgangsstoffet i Eksempel IV.

Eksempel VI

En oppløsning av 1,2 g (0,0043 mol) 2-[bis-(p-fluorfenyl)metoksy]acetamid i 10 ml vannfri tetrahydrofuran ble tilsatt ved romtemperatur til en suspensjon av 0,2 g (0,0043 mol) lithiumaluminiumhydrid i 15 ml vannfri tetrahydrofuran. Reaksjonsblandingen ble kokt under tilbaketilgang i tre timer. Blandingen ble deretter avkjølt, dekomponert med vann og ekstrahert med dietyleter. Den eteriske fase ble ekstrahert med 0,5 N hydroklorsyre og ekstraktet ble gjort alkalisk igjen med natriumhydroksyd og ekstrahert med dietyleter. Ekstraktet ble tørket over natriumsulfat og konsentrert. En oppløsning av maleinsyre i dietyleter ble tilsatt og det utfelte stoff bestående av 2-[bis(p-fluorfenyl)metoksy]etylaminhydrogenmaleat ble filtrert av og krystallisert fra en blanding av metanol og dietyleter. Smeltepunktet var 126-127°C.

Amid-utgangsstoffet ble fremstilt som følger. 23 g (0,083 mol) 2-[bis(p-fluorfenyl)metoksy]eddiksyre ble rystet med 4,47 g (0,083 mol) natriummetoksyd i 200 ml metanol. Metanolen ble destillert av og resten, bestående av natriumsalt av 2-[bis(p-fluorfenyl)metoksy]eddiksyre ble suspendert i en liten mengde dimetylsulfoksyd, hvorefter 38 g metyljodid ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble satt hen i 17 timer ved romtemperatur og deretter ble vann tilsatt. Blandingen ble ekstrahert med dietyl-eter. Ekstraktet ble tørket over natriumsulfat og eteren ble destillert av. Resten besto av 2-[bis(p-fluorfenyl)metoksy]eddiksyremetylester. Produktet ble oppløst i 200 ml metanol og et stort overskudd av ammoniakk i metanol ble tilsatt. Reaksjonsblandingen ble satt hen i 18 timer ved romtemperatur, hvorefter oppløsningsmidlet ble destillert av. Den faste rest ble vasket med en liten mengde dietyleter og krystallisert to ganger fra toluen. Det ble oppnådd 2-[bis(p-fluorfenyl)metoksy]eddiksyre med et smeltepunkt på 110-111,5°C.

Eksempel VII

En oppløsning av 7,5 g (0,027 mol) 2-[bis(p-fluorfenyl)-metoksy]acetonitril i 10 ml vannfri tetrahydrofuran ble tilsatt dråpevis ved romtemperatur til en suspensjon av 1g (0,027 mol) lithiumaluminiumhydrid i 60 ml vannfri tetrahydrofuran. Reaksjonsblandingen ble kokt under tilbakesløp i åtte timer og den ble dekomponert og ytterligere behandlet slik som beskrevet i Eksempel VI. Det ble oppnådd 2-[bis(p-fluorfenyl)metoksy]-etylamin-hydrogenmaleat med et smeltepunkt på 126-127°C.

Nitril-utgangsstoffet ble fremstilt som følger. En blanding av 20 g (0,14 mol) fosforpentoksyd og 15 g kalcinert diatome-jord (kommersielt oppnåelig under betegnelsen "Hyflo") i 100 ml vannfri toluen ble tilsatt dråpevis til en omrørt og under tilbakesløp kokende blanding av 14 g (0,05 mol) 2-bis(p-fluorfenyl)-metoksy acetamid, 70 ml toluen og 34 ml trietylamin (tørket over fosforpentoksyd). Reaksjonsblandingen som ble oppnådd ble kokt under tilbakesløp i 30 minutter, avkjølt og rystet med en vandig natriumklorid-oppløsning. Den organiske fase ble tørket og konsentrert og den oljeaktige rest ble destillert. Kokepunktet var 138-145°C ved 0,65 mm Hg.

Innenfor rammen av oppfinnelsen ligger også farmasøytiske sammensetninger som som aktive bestanddeler inneholder minst en av de terapeutisk aktive etere med den generelle formel II, eller et ikke-toxisk syreaddisjonssalt derav i forbindelse med en farmasøytisk akseptabel bærer.

Preparatene kan ha en hvilken som helst av de former som vanligvis benyttes for administrering av terapeutiske stoffer. Tabletter og piller kan formuleres på vanlig måte med en eller flere farmasøytisk akseptable fortynningsmidler eller tilsetningsstoffer, f.eks. laktose eller stivelse, og inkludere stoffer av smørende art, f.eks. kalsium eller magnesiumstearat. Kapsler som er laget av absorberbare materialer slik som gelatin, kan inneholde aktive stoffer alene eller i blanding med et fast eller flytende fortynningsmiddel. Flytende preparater kan foreligge i form av suspensjoner, emulsjoner, sirup eller eleksirer av de aktive stoffer i vann eller et annet flytende middel som vanligvis benyttes til fremstilling av oralt akseptable farmasøytiske formuleringer slik som flytende parafin eller en sirup eller eleksirbase. Det aktive stoff kan også foreligge i en egnet form for parenteral administrering, f.eks. som en suspensjon eller emulsjon i sterilt vann eller en organisk væske som vanligvis benyttes for injiserbare preparater, f.eks. en vegetabilsk olje som olivenolje eller en steril oppløsning i vann med et organisk oppløsningsmiddel.

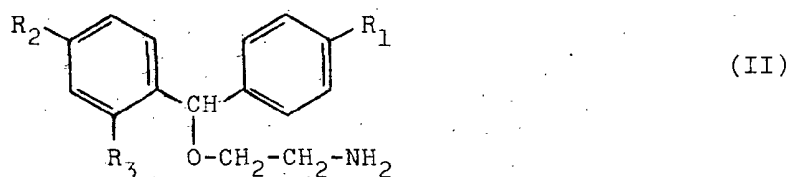
Det følgende eksempel illustrerer farmasøytiske sammensetninger ifølge oppfinnelsen.

Eksempel VIII

50 g 2-[bis(p-fluorfenyl)metoksy]etylamin hydroklorid, 33 g saccharis lactis, 87 g amylum og 10 g polyvinylpyrrolidon blandes og granuleres med etanol. Granulatet tørkes og blandes med 14 g amylum og 6 g av en blanding av 8 deler talkum, 1 del "Aerosil" og 1 del magnesiumstearat. Blandingen presses deretter til tabletter på 200 mg, hver inneholdende 50 mg av det aktive stoff.

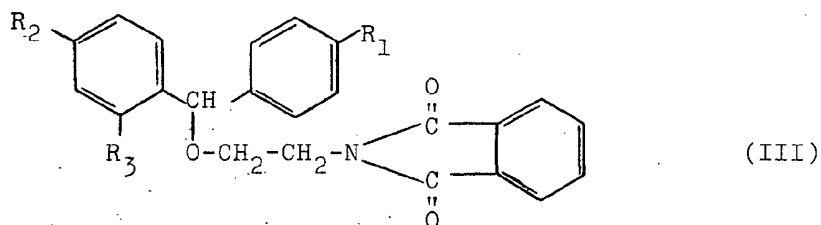
P a t e n t k r a v

Analogifremgangsmåte for fremstilling av terapeutisk aktive difenylmetoksyetylaminer med den generelle formel:



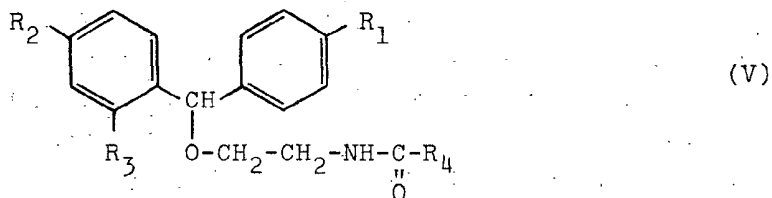
der R_1 angir et fluor-, brom- eller kloratom, R_2 angir et hydrogen- eller fluoratom og R_3 angir et hydrogen-, fluor- eller kloratom, forutsatt at R_3 er et hydrogenatom når R_2 er et fluoratom, R_1 er et fluoratom når R_3 er et kloratom og R_1 er et fluor- eller bromatom når R_2 og R_3 begge er hydrogenatomer, samt syreaddisjonssalter av disse, k a r a k t e r i s e r t v e d a t

(a) ftaloylgruppen i et ftalimidderivat med den generelle formel:



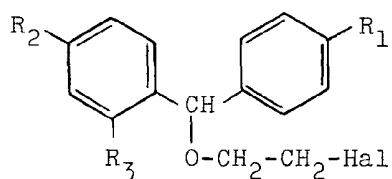
der R_1 , R_2 og R_3 er som angitt ovenfor, avspaltes, eller

(b) et amid med den generelle formel:



der R_1 , R_2 og R_3 er som angitt ovenfor og R_4 angir et hydrogenatom eller en alkyl-, aryl- eller aralkylgruppe, hydrolyseres eller

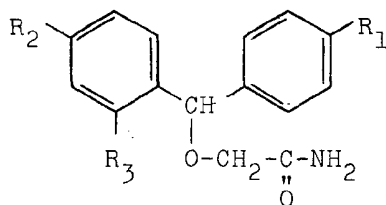
(c) en eter med formelen:



(IV)

der R_1 , R_2 og R_3 er som angitt ovenfor og Hal betyr et halogenatom, omsettes med ammoniakk, eller

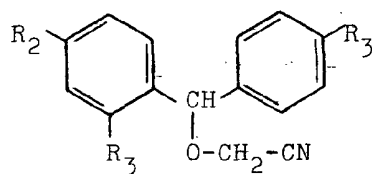
(d) et amid med den generelle formel:



(IX)

der R_1 , R_2 og R_3 er som angitt ovenfor, reduseres, eller

(e) et nitril med den generelle formel:



(XIII)

der R_1 , R_2 og R_3 er som angitt ovenfor, reduseres, og at en fri base som oppnås ved en av fremgangsmåtene (a) - (e), hvis ønskelig omdannes til et syreaddisjonssalt.