

NORGE

Utlegningskrift nr. 125977

Int. Cl. C 07 d 99/06 Kl. 12p-4/01



STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN

Patentsøknad nr. 166.898 Inngitt 17.2.1967

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 1.7.1968

Søknaden utlagt og utlegningskrift utgitt 4.12.1972

Prioritet begjært fra: 17.2.1966 Japan,
nr. 9728/66, 9729/66,
9730/66, 9731/66

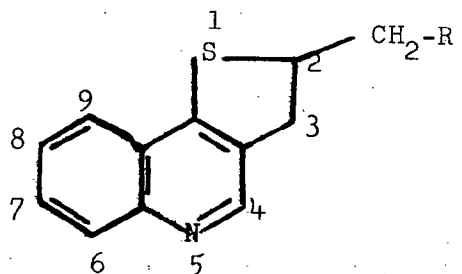
Shionogi & Co. Ltd.,
12, 3-chome, Dosho-machi, Higashi-ku, Osaka, Japan.

Oppfinner: Yasuo Makisumi, Japanese, 1-82, Satonaka-cho,
Nishinomiya-shi, Hyogo Pref., Japan.

Fullmektig: Siv.ing. Karsten B. Halvorsen.

Analogifremgangsmåte for fremstilling av nye,
terapeutisk aktive 2-lavere alkyl-2,3-
dihydro-**[3,2-c]**kinoliner.

Den foreliggende oppfinnelse angår en analogifremgangsmåte for
fremstilling av nye, terapeutisk aktive 2-lavere alkyl-2,3-
dihydro-**[3,2-c]**kinoliner med den generelle formel I



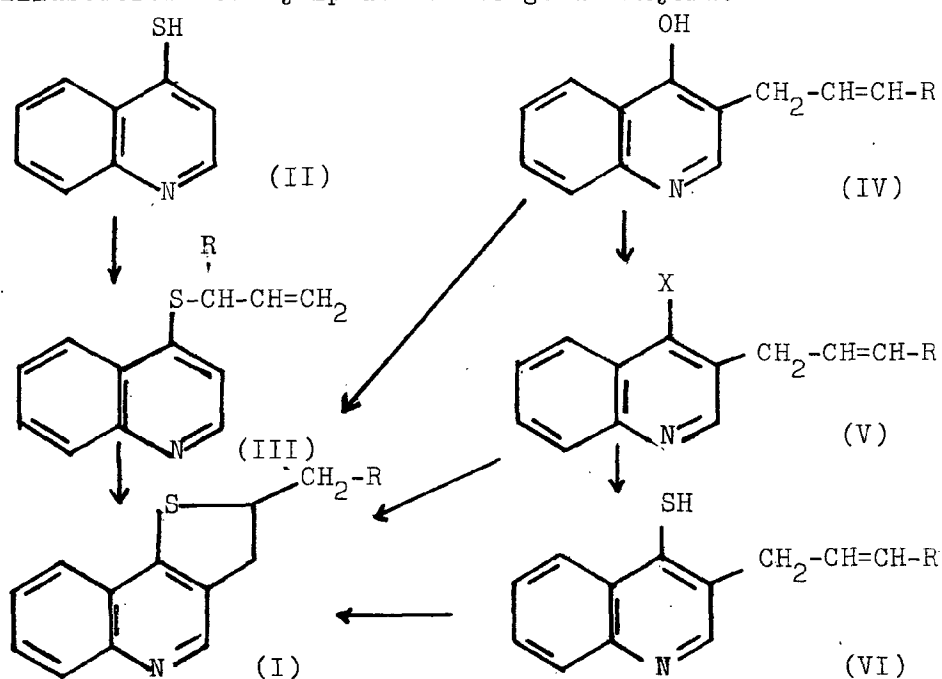
(I)

125977

hvor R betyr hydrogen eller en lavere alkylgruppe, og farmasøytisk tålbare salter derav.

Tidligere har H. Andersag et al syntetisert noen 4-metyltieno- $[3,2-c]$ kinolin-derivater og funnet at de er nyttige i kjemoterapien på grunn av analgetiske og analeptiske egenskaper (U.S. patent-skrift 2.650.226). De 2-lavere alkyl-2,3-dihydrotieno $[3,2-c]$ -kinoliner med formel I som fremstilles er strukturmessig karakterisert ved at de ikke har substituenten på kinolin-kjernen, i sammenligning med de tidligere kjente tienokinolin-derivater. Det er nå funnet at 2-lavere alkyl-2,3-dihydrotieno $[3,2-c]$ kinoliner med formel I har uventede gode antipyretiske, analgetiske og anti-inflammatoriske egenskaper, som er bemerkelsesverdig overlegne sammenlignet med den tidligere forbindelse som var fremstilt av H. Andersag et al, dette til tross for den strukturmessige likhet. Egenskapene er også bedre enn egenskapene for en forbindelse som fås i handelen, nemlig aminopyrin. Videre skal det bemerkes at toksisiteten av forbindelsene med formel I ligger på et meget lavt nivå.

De 2-lavere alkyl-2,3-dihydro-tieno- $[3,2-c]$ kinoliner med formel I kan fremstilles på en rekke forskjellige måter, som generelt kan illustreres ved hjelp av det følgende skjema:

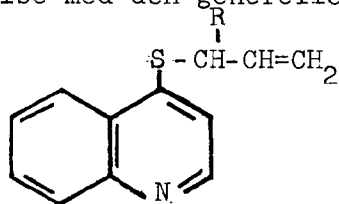


hvor R har den ovennevnte betydning og X er et halogenatom.

125977

Det særegne ved analogifremgangsmåten i henhold til oppfinnelsen er at

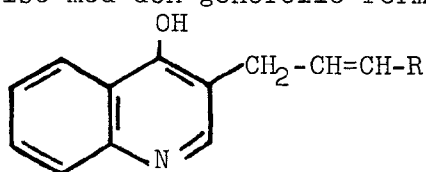
a) en forbindelse med den generelle formel III



(III)

hvor R har den ovennevnte betydning, oppvarmes ved en temperatur fra 150° til 300°C, eller

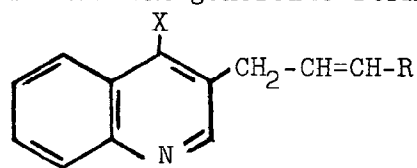
b) en forbindelse med den generelle formel IV



(IV)

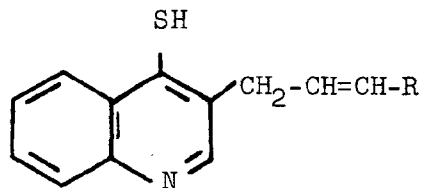
hvor R har den ovennevnte betydning, oppvarmes ved en temperatur fra 50° til 300°C i nærvær av fosforpentasulfid, eller

c) en forbindelse med den generelle formel V



(V)

hvor R har den ovennevnte betydning og X er et halogenatom, oppvarmes ved en temperatur fra 50° til 300°C i nærvær av et merkaptogruppe-innførende middel, idet omsetningen eventuelt foretas i to trinn hvor omsetningen med det merkaptogruppe-innførende middel utføres ved en temperatur fra 0° til 50°C i et første trinn, hvorefter den erholdte forbindelse med den generelle formel VI



(VI)

hvor R har den ovennevnte betydning, oppvarmes ved en temperatur fra 100° til 300°C i et annet trinn,

hvorefter de erholdte forbindelsene med formel I eventuelt overføres i sine farmasøytisk tålbare salter.

125977

Fremstillingen av forbindelsene med formel I skal i det følgende beskrives mer detaljert.

1) Fremstilling fra 4-merkaptokinolin med formel II:

4-merkaptokinolin med formel II bringes først til å reagere med et allylhalogenid eller et α -lavere alkyl-allylhalogenid for fremstilling av det tilsvarende 4-allyl- eller 4-(α -lavere alkyl-allyl)-tiokinolin med formel III. Eksempler på halogenider er allyl-klorid, allyl-bromid, allyl-jodid, α -metyl-allyl-klorid, α -etyl-allyl-bromid, α -n-propyl-allyl-bromid, α -isopropyl-allyl-bromid og lignende. Omsetningen utføres vanligvis i nærvær av en basisk substans som f.eks. et alkalimetallhydroksyd, et alkalimetallalkoksyd, et alkalimetallkarbonat, et alkalimetallhydrogenkarbonat, et jordalkalimetallhydroksyd, en pyridinbase som pyridin, picolin, collidin, eller et tertiært amin som trietylamin, dimetylanilin etc. Et passende inert løsningsmiddel kan anvendes i denne omsetning, som f.eks. en lavere alkanol som metanol, etanol, propanol, et lavere alifatisk keton som aceton, metyl-etyl-keton og lignende. Omsetningen utføres fortrinnsvis i en laverealkanol inneholdende et alkalimetallalkoksyd under oppvarming.

Deretter underkastes det således fremstilte 4-allyl- eller 4-(α -lavere alkyl-allyl)-tiokinolin med formel III en ringslutningsreaksjon for å oppnå 2-lavere alkyl-2,3-dihydrotieno[3,2-c]kinolin med formel I. Denne ringslutningsreaksjon antas å foregå via et tilsvarende 3-allyl- eller 3-(γ -lavere alkyl-allyl)-4-merkaptokinolin med formel VI som dannes ved vandring av allyl-type-substituenten, forbundet til svovelatomet i forbindelsen med formel III, til ortostillingen, dvs. 3-stillingen. Ved denne reaksjon kan mellomproduktet med formel VI vanligvis ikke isoleres på grunn av dets sterke tendens til å danne tiofenringen. For ringslutningsreaksjonen oppvarmes 4-allyl- eller 4-(α -lavere alkyl-allyl)-tiokinolin med formel III ved en temperatur fra 150° til 300°C, fortrinnsvis mellom 200° og 250°C. Selv om omsetningen kan utføres uten løsningsmiddel for reaksjonen, kan det anvendes et inert løsningsmiddel med høyt kokepunkt som f.eks. difenyl-eter, nitrobenzen, naftalen, metylnaftalen, dimetylanilin, kinolin eller collidin.

125977

Utgangsmaterialet for denne prosess, 4-merkaptokinolin med formel II kan f.eks. fremstilles fra det velkjente 4-hydroksykinolin ved å underkaste det halogenering med fosforoksyhalogenid og behandle det resulterende 4-halogenkinolin med tiourea eller et alkali-metallhydrogensulfid.

4-hydroksy eller 4-merkaptokinolin-derivater betegnes i den foreliggende beskrivelse som enolforbindelser for enklere illustrering, idet det ses bort fra deres tautomeri.

2) Fremstilling fra 3-allyl- eller 3-(γ -lavere alkyl-allyl)-4-hydroksykinolin med formel IV:

3-allyl eller 3-(γ -lavere alkyl-allyl)-4-hydroksykinolin med formel IV kan omdannes til det ønskede 2-lavere alkyl-2,3-dihydrotieno[3,2-c]kinolin med formel I. Omsetningen utføres ved å oppvarme forbindelsen med formel IV med fosfor-pentasulfid som et merkaptogruppe-innførende middel, fortrinnsvis i et passende inert løsningsmiddel som f.eks. benzen, toluen, xylen, decalin, naftalen, pyridin, collidin, kinolin eller dioksan. Reaksjonstemperaturen kan velges i området fra 50° til 300°C, fortrinnsvis fra 100 til 200°C. Omsetningen antas å foregå via forbindelsen med formel VI, men denne kan vanligvis ikke isoleres av samme grunn som nevnt ovenfor.

Utgangsmaterialet, 3-allyl- eller 3-(γ -lavere alkyl-allyl)-4-hydroksykinolin med formel IV kan f.eks. fremstilles fra det velkjente 4-hydroksykinolin ved å behandle dette med et tilsvarende allyl-halogenid og underkaste det resulterende 4-allyl- eller 4-(α -lavere alkyl-allyl)-oksykinolin for den såkalte orto-Claissen-omleiring under oppvarming.

3) Fremstilling fra 3-allyl- eller 3-(γ -lavere alkyl-allyl)-4-halogenkinolin med formel V:

3-allyl- eller 3-(γ -lavere alkyl-allyl)-4-halogenkinolin med formel V kan også omdannes til det ønskede 2-lavere alkyl-2,3-dihydrotieno[3,2-c]kinolin med formel I ved oppvarming i nærvær av et merkaptogruppe-innførende middel som f.eks. tiourea eller et

125977

alkalimetallhydrogensulfid som natrium-hydrogensulfid, kalium-hydrogensulfid ved en temperatur fra 50° til 300°C . Omsetningen kan utføres i et inert løsningsmiddel og det foretrekkes å anvende et løsningsmiddel med et høyt kokepunkt som amylalkohol, etylen-glykol, propylenglykol, nitrobenzen, xylen, naftalen, metyl-naftalen, dimetylanilin, kinolin eller collidin. Hvis omsetningen utføres ved en lav temperatur av f.eks. 50° til 100°C kan det fremstilles en betraktelig mengde av mellomproduktet merkapt-forbindelsen med formel VI ved siden av den ønskede forbindelse med formel I. Men i dette tilfellet kan mellomproduktet med formel VI lett omdannes til den ønskede forbindelse med formel I ved videre oppvarming.

Følgelig kan fremstillingen utføres i to trinn, dvs. forbindelsen med formel V bringes først til å reagere med et merkaptogruppe-innførende middel under forholdsvis milde betingelser og det resulterende mellomprodukt med formel VI underkastes ringslutningsreaksjonen. For dette formål foretrekkes det å utføre det første reaksjonstrinn ved en temperatur fra 0 til 50°C , særlig ved romtemperatur av omtrent 20°C i et passende inert løsningsmiddel som en lavere alkanol (f.eks. metanol, etanol), et lavere alifatisk keton (f.eks. aceton, metyl-etyl-keton), pyridin eller picolin. Idet annet trinn oppvarmes mellomproduktet med formel VI ved en temperatur fra 100° til 300°C , fortrinnsvis fra omtrent 150° til 250°C , hovedsakelig på samme måte som fremstillingen (1), dvs. anvendelse av reaksjonsløsning og/eller katalysator foretrekkes.

Utgangsmaterialet, 3-allyl- eller 3-(γ -lavere alkyl)-4-halogenkinolin med formel V kan f.eks. fremstilles ved å behandle en tilsvarende 4-hydroksy-forbindelse med formel IV med fosforoksyhalogenid.

Ved de ovennevnte ringslutningsreaksjoner kan en katalysator som f.eks. Lewis-syre (f.eks. sink-klorid, bortrifluorid, bortriklorid, aluminiumklorid), hydrogenhalogenid, eddiksyre eller pyridinhydroklorid anvendes for å forbedre utbyttet og/eller senke reaksjonstemperaturen.

125977

Testmetoder

(1) Toksisitet:

Albinomus som veier mellom 18 og 21 g ble delt inn i fire eller fem grupper med ti mus i hver. Hver gruppe ble behandlet subkutan med doser av en test-forbindelse, som ble tilført med logaritmiske mellomrom, og observert i 24 timer. LD₅₀, d.v.s. den dose som er dødelig for 50% av de behandlede dyr, ble beregnet ved metoden til Bliss.

(2) Analgetisk aktivitet:

Albinomus ble delt inn i fire eller fem grupper med ti i hver gruppe. Hver gruppe ble behandlet oralt med doser av testforbindelsen, tilført med logaritmiske mellomrom. 60min senere tilføres en løsning av 2-fenyl-1,4-benzokinin som injiseres intraperitonealt. Reaksjon i form av vridningsrespons, periodevis mavekramper, vridning og vending av kroppen og utstrekking av baklemmer ble observert i en periode på 15 min fra like etter injiseringen. ED₅₀, d.v.s. den dose som er nødvendig for å undertrykke vridningsresponsen hos 50% av de behandlede dyr, ble beregnet ved metoden til Bliss.

(3) Antipyretisk aktivitet:

Albinomus som veier mellom 18 og 21 g ble benyttet i dette eksperiment. Ti dyr, som var innesperret i et bur plassert i et rom med air-condition (24-25°C) i en time før eksperimentet, ble behandlet med en subkutan dose på 100 mg pr. kilo kroppsvekt av en test-forbindelse. Senkning i kroppstemperatur ble målt ved innføring av et termoelement i rektum.

(4) Anti-inflamatorisk aktivitet:

Hunrotter av Wistar-stammen ble anvendt for dette eksperiment. Prøveforbindelsen ble tilført oralt idet en dose på 100 mg pr. kg kroppsvekt ble tilført 30 min. før subkutan injeksjon av 0,05 ml av en 1% karragenin-løsning i bakpoten. Inhibering av det ødem som induseres av karrageninet ble bestemt ved å måle volumet av den

125977

ødemateuse fot ved hjelp av et nytt fotoelektrisk apparat og sammenligning av verdiene for 5 behandlede dyr med verdiene for 5 kontroll dyr som ikke var tilført medikament.

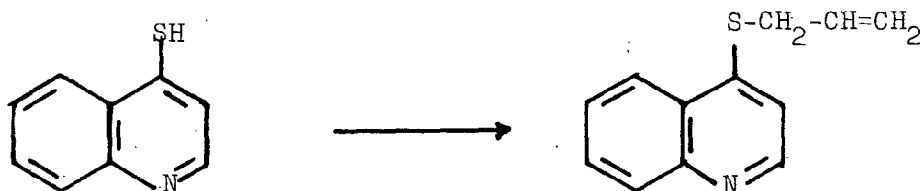
Fra de forsøksdata som er angitt i den ovenstående tabell fremgår det at de antipyretiske, analgetiske og anti-inflammatoriske virkninger av 2-metyl-2,3-dihydrotieno[3,2-c]kinolin hydroklorid er bemerkelsesverdig bedre enn tilsvarende virkninger for 4-metyl-2,3-dihydrotieno[3,2-c]kinolin hydroklorid, 2,4-dimetyl-2,3-dihydrotieno[3,2-c]kinolin hydroklorid og aminopyrin. Videre er toksisiteten av 2-metyl-2,3-dihydrotieno[3,2-c]kinolin hydroklorid omtrent 1/3 av toksisiteten for 4-metyl-2,3-dihydrotieno[3,2-c]kinolin hydroklorid og aminopyrin.

Også de andre 2-lavere alkyl-2,3-dihydrotieno[3,2-c]-kinoliner og ikke giftige syreaddisjonssalter derav viser lignende utmerkede farmakologiske egenskaper. Følgelig er forbindelsene med formel I og farmasøytisk tålbare ikke giftige salter derav nyttige som anti-pyretiske, analgetiske og anti-inflammatoriske midler med lav toksisitet. Forbindelsene kan tilføres i passende dose-enheter sammen med passende farmasøytiske bærere, til mennesker, særlig for å fjerne feber og smerte.

I de følgende eksempler har vektdeler samme forhold til volumdeler som gram til milliliter.

Eksempel 1

a) Fremstilling av 4-allyltiokinolin:



Til en løsning av 4-merkaptokinolin (3,7 vektdeler) i etanol (70 volumdeler) inneholdende metallisk natrium (0,76 vektdeler) tilsettes allylbromid (4,0 vektdeler) og blandingen oppvarmes i

125977

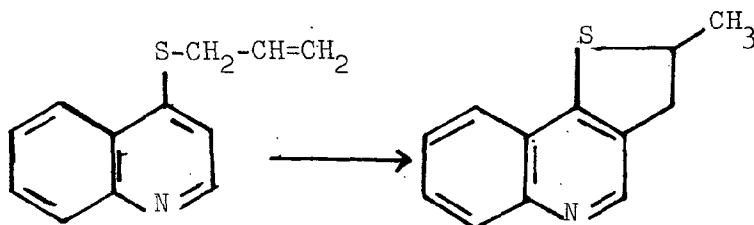
5 timer under tilbakelöp. Etter fjernelse av utfelt natriumbromid ved filtrering konsentreres filtratet under redusert trykk og resten ekstraheres med kloroform. Ekstrakten vaskes med eter, tørres over vannfritt magnesiumsulfat og løsningsmidlet fjernes. Den oljeaktige rest fjernes ved destillering under redusert trykk og gir 4-allyltiokinolin (3,95 vektdeler) som en blek orange-gul oljeaktig substans som koker ved $129 - 130^{\circ}\text{C} / 0.3 \text{ mm Hg}$.

Analyse beregnet for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NS}$: C=71.60, H=5.88, N=6.95.

Funnet: C=71.41, H=5.61, N=6.85.

Pikratet utgjøres av gule prizmer som smelter ved $191 - 192^{\circ}\text{C}$ etter omkrystallisasjon fra metanol. Analyse beregnet for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NS} \cdot \text{C}_6\text{H}_3\text{N}_3\text{O}_7$: C=50.22, H=3.27, N=13.01. Funnet: C=50.11, H=3.47, N=13.21.

b) Fremstilling av 2-metyl-2,3-dihydrotieno[3,2-c]kinolin fra 4-allyltiokinolin:



(1) 4-allyltiokinolin (2.0 vektdeler) oppvarmes ved 200°C i en time. Den resulterende rød-orange oljeaktige substans kromatograferes på aluminiumoksyd og produktet elueres med en blanding av benzen og etylacetat (7 : 1 volumdeler), som renses videre ved destillering under redusert trykk og gir 2-metyl-2,3-dihydrotieno[3,2-c]kinolin (1,4 vektdeler) som en blekgul oljeaktig substans som koker ved $141 - 142^{\circ}\text{C} / 0.05 \text{ mm Hg}$. UV-spektrum, $\lambda_{\text{maks}}^{\text{EtOH}}$ μ

(log ϵ): 227.5 (4.48), 243 (4.36), 320 (3.95), 333.5 (3.92).

Analyse beregnet for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NS}$: C=71.60, H=5.58, N=6.95. Funnet: C=71.60, H=5.74, N=7.07.

Hydrokloridet utgjøres av farveløse prizmer som smelter ved $196 - 197^{\circ}\text{C}$ når de omkrystalliseres fra en blanding av etanol og aceton.

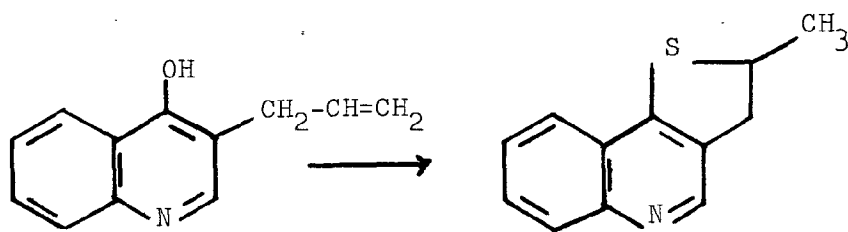
125977

Ved omsetningen fås også bis(4-kinolyl)-sulfid (0.77 vektdeler) som farveløse prizmer som smelter ved 145 - 146°C. Analyse beregnet for $C_{18}H_{12}N_2S$: C= 74.97, H=4.19, N=9.41. Funnet: C=74.81, H=4.23, N=9.48.

2) En løsning av 4-allyltiokinolin (10 vektdeler) i nydestillert kinolin (30 volumdeler) oppvarmes i 6 timer under redusert trykk (badtemperatur 260°C). Etter fjerning av kinolin under redusert trykk kromatograferes resten på aluminiumoksyd og produktet elueres med en blanding av petroleter og benzen, som renses ved destillering under redusert trykk og gir 2-metyl-2,3-dihydrotieno[3,2-c]kinolin (8.98 vektdeler) identisk med den autentiske prøve.

Eksempel 2.

Fremstilling av 2-metyl-2,3-dihydrotieno[3,2-c]kinolin fra 3-allyl-4-hydroksykinolin:

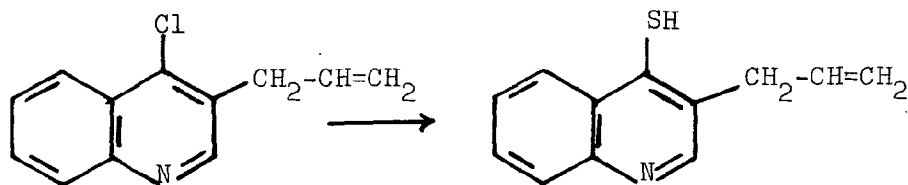


En løsning av 3-allyl-4-hydroksykinolin (2.0 vektdeler) og pulverisert fosforpentasulfid (2.2 vektdeler) i dioksan (25 volumdeler) oppvarmes i 12 timer under tilbaketilbake. Etter avkjøling gjøres reaksjonsblandingen alkalisk med 20% natriumhydroksydsløsning og ekstraheres med eter. Ekstrakten vaskes med vann, tørres over vannfritt magnesiumsulfat og inndampes. Resten kromatograferes på aluminiumoksyd, produktet elueres med benzen og renses ytterligere ved destillering under redusert trykk og gir 2-metyl-2,3-dihydrotieno-[3,2-c]kinolin (0.5 vektdeler) identisk med den autentiske prøve.

Eksempel 3

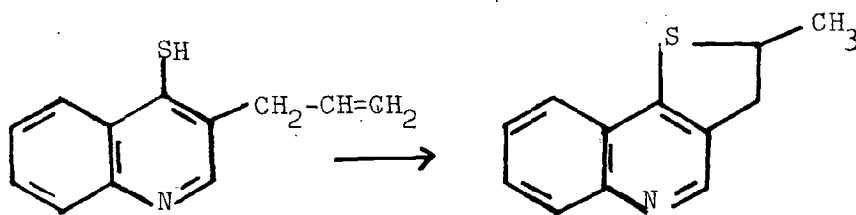
a) Fremstilling av 3-allyl-4-merkaptokinolin:

125977



Til en løsning av 3-allyl-4-klorkinolin (2.5 vektdeler) i vannfri etanol (10 volumdeler) tilsettes en annen løsning av tiourea (1.1 vektdel) i vannfri etanol (35 volumdeler), og blandingen får stå ved romtemperatur i 3 døgn. Etter fjerning av løsningsmidlet under redusert trykk løses resten i vann som inneholder en ekvivalent mengde natriumkarbonat og oppvarmes ved 40°C . Bunnfallet samles ved filtrering, behandles med 10% natriumhydroksyd-løsning og de uløselige substanser ekstraheres med kloroform. Det vandige skikt surgjøres med 20% eddiksyre, bunnfallene samles ved filtrering, vaskes med vann og tørres. Omkrystallisering fra etylacetat gir 3-allyl-4-mercaptokinolin (1.9 vektdeler) som blekgule prizmer som smelter ved $170 - 171^{\circ}\text{C}$. Analyse beregnet for $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{NS}$: C=71.60, H=5.58, N=6.95. Funnet: C=71.52, H=5.57 N=7.24.

- b) Fremstilling av 2-metyl-2,3-dihydrotieno[3,2-c]kinolin fra 3-allyl-4-mercaptokinolin:



- 1) En løsning av 3-allyl-4-mercaptokinolin (17.5 vektdeler) i 48% bromhydrogensyre (53 volumdeler) og eddiksyre (175 volumdeler) oppvarmes i 2 timer under tilbaketilbake. Etter konsentrering fortynnes resten med vann, gjøres alkalisk med 20% natriumhydroksyd-løsning og ekstraheres med kloroform. Ekstrakten vaskes med vann,

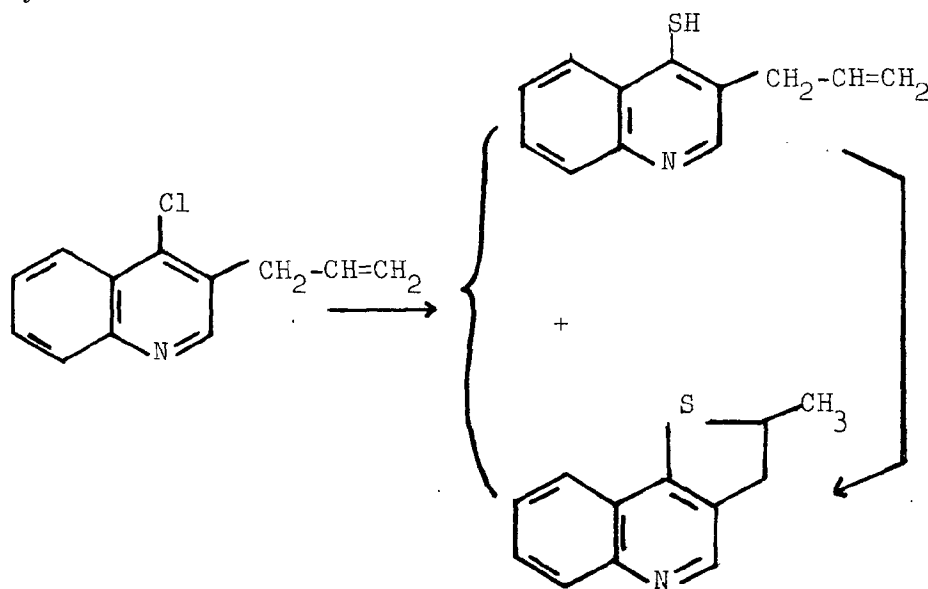
törres over vannfritt magnesiumsulfat og inndampes. Kromatografisk rensing etterfulgt av destillering under redusert trykk gir 2-metyl-2,3-dihydrotieno[3,2-c]kinolin (15.6 vektdeler) identisk med den autentiske prøve.

2) En løsning av 3-allyl-4-merkaptokinolin (10 vektdeler) i nydestillert kinolin (30 volumdeler) oppvarmes i 6 timer under tilbaketilbake. Etter fjerning av løsningsmidlet under redusert trykk behandles resten på en måte som beskrevet tidligere og gir 2-metyl-2,3-dihydrotieno[3,2-c]kinolin (9,75 vektdeler) identisk med den autentiske prøve.

3) 3-allyl-4-merkaptokinolin (20.1 vektdeler) oppvarmes i 10 minutter ved 180°C (badtemperatur) og kromatograferes på aluminium-oksyd. Produktet elueres med benzen og renses ved destillering under redusert trykk og gir 2-metyl-2,3-dihydrotieno[3,2-c]kinolin (19.1 vektdeler) identisk med den autentiske prøve.

Eksempel 4

Fremstilling av 2-metyl-2,3-dihydrotieno[3,2-c]kinolin fra 3-allyl-4-klorkinolin:



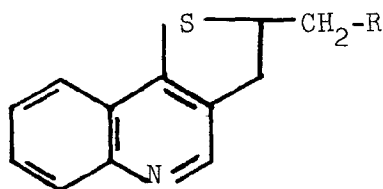
125977

En løsning av 3-allyl-4-klorkinolin (4.1 vektdeler) og tiourea (1.6 vektdeler) i etanol (40 volumdeler) oppvarmes i en time under tilbakelöp. Etter fjerning av løsningsmidlet fortynnes resten med vann, gjøres alkalisk med en fortynnet natriumhydroksydlösning og ekstraheres med eter. Ekstrakten vaskes med vann, tørres over vannfritt magnesiumsulfat og inndampes. Kromatografisk rensing etterfulgt av destillering under redusert trykk gir 2-metyl-2,3-dihydrotieno[3,2-c]kinolin (1.3 vektdeler) identisk med den autentiske prøve.

Det vandige skikt fra eterekstraksjonen surgjøres med 10% eddiksyre og bunnfallet samles ved filtrering. Bunnfallene vaskes med vann og tørres og gir 3-allyl-4-merkaptkinolin (2,3 vektdeler) identisk med den autentiske prøve. Dette kan lett omdannes til 2-metyl-2,3-dihydrotieno[3,2-c]kinolin ved en lignende fremgangsmåte som omhandlet i det foregående eksempel 3.

PATENTKRAV

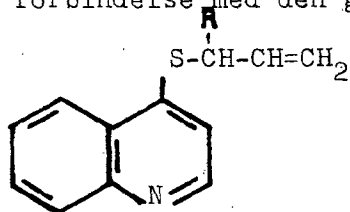
Analogifremgangsmåte for fremstilling av nye, terapeutisk aktive 2-lavere alkyl-2,3-dihydrotieno[3,2-c]kinoliner med den generelle formel I



(I)

hvor R betyr hydrogen eller en lavere alkylgruppe, og farmasøytisk tålbare salter derav, k a r a k t e r i s e r t v e d a t

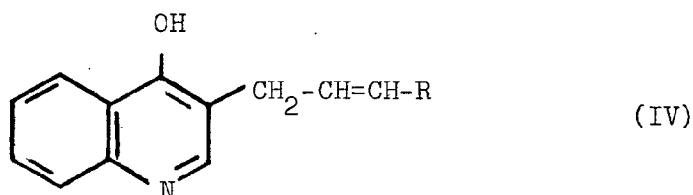
a) en forbindelse med den generelle formel III



(III)

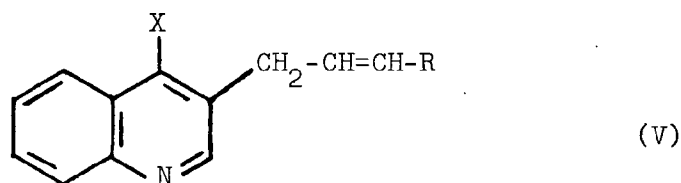
hvor R har den ovennevnte betydning, oppvarmes ved en temperatur fra 150° til 300°C, eller

b) en forbindelse med den generelle formel IV

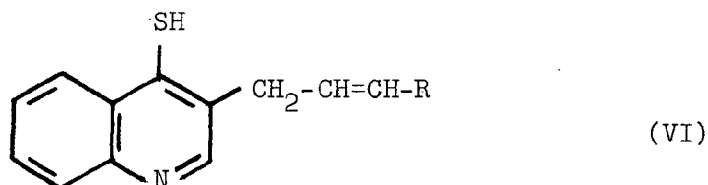


hvor R har den ovennevnte betydning, oppvarmes ved en temperatur fra 50° til 300°C i nærvær av fosforpentasulfid, eller

c) en forbindelse med den generelle formel V



hvor R har den ovennevnte betydning og X er et halogenatom, oppvarmes ved en temperatur fra 50° til 300°C i nærvær av et merkaptogruppe-innførende middel, idet omsetningen eventuelt foretas i to trinn hvor omsetningen med det merkaptogruppe-innførende middel utføres ved en temperatur fra 0° til 50°C i et første trinn, hvorefter den erholdte forbindelse med den generelle formel VI



hvor R har den ovennevnte betydning, oppvarmes ved en temperatur fra 100° til 300°C i et annet trinn,

hvorefter de erholdte forbindelsene med formel I eventuelt overføres i sine farmasøytisk tålbare salter.

Anførte publikasjoner:

Britisk patent nr. 703277