



NORGE

(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) NO

(11) 178396

(13) B

(51) Int Cl⁶ C 07 D 209/34, A 61 K 31/40

Styret for det industrielle rettsvern

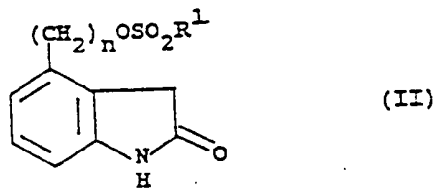
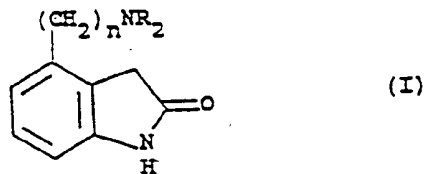
(21) Søknadsnr	924028	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	15.04.91, PCT/GB91/00587
(22) Inng. dag	16.10.92	(85) Videreføringdag	16.10.92
(24) Løpedag	15.04.91	(30) Prioritet	17.04.90, GB, 9008605
(41) Alm. tilgj.	16.10.92		
(44) Utlegningsdato	11.12.95		

(71) Patentsøker	SmithKline & French Laboratories Ltd, Mundells, Welwyn Garden City, Hertfordshire AL7 1EY, England, GB
(72) Oppfinner	Robert Giles, Tonbridge, Kent, England, GB Timothy Charles Walsgrove, Tonbridge, Kent, England, GB
(74) Fullmektig	Dag Dawes, Bryn & Aarflot AS, Oslo

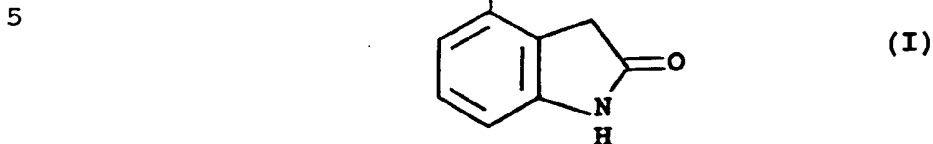
(54) Benevnelse **Forbedret fremgangsmåte for fremstilling av substituerte indolonderivater og mellomprodukter i fremstillingen derav**

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag En forbedret fremgangsmåte for fremstillingen av substituerte indolonderivater.



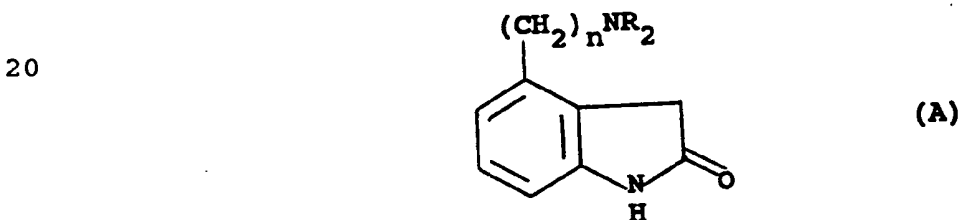
Den foreliggende oppfinnelse vedrører en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelse med formelen (I)



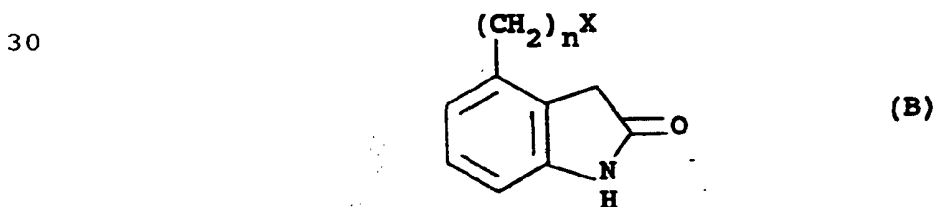
10 hvori n er 1 til 3 og hver gruppe R er hydrogen eller C₁-4alkyl, og mellomprodukter i fremstillingen derav.

Slike forbindelser er spesielt beskrevet i EP-0113964-B som anvendelige ved kardiovaskulær terapi, og i EP-299602-A som anvendelige midler ved behandling av Parkinson's sykdom.

15 Fremgangsmåter for fremstilling av substituerte indolon-derivater er tidligere beskrevet, f.eks. i EP-113964-B og i EP-300614-A1. Spesielt beskriver EP-300614-A1 en rekke trinn som muliggjør fremstilling av forbindelser med formelen



25 hvor R blant annet er hydrogen eller C₁-4alkyl og n er 1 til 3, hvis siste trinn omfatter fortrenkning av en halogen-avgangsgruppe med et amin fra forløperforbindelsene med formelen

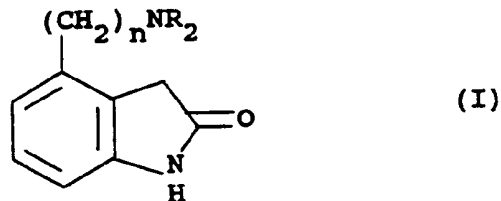


35 hvor X er halogen.

Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en forbedring i forhold til fremgangsmåten som er beskrevet i EP-300614-A1,

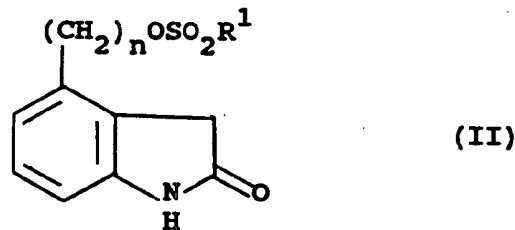
idet en forbindelse med formelen (I)

5



10 hvori n er 1 til 3, og hver gruppe R er hydrogen eller C₁₋₄alkyl, ifølge oppfinnelsen fremstilles ved omsetning av en forbindelse med formel (II)

15



20 hvori R¹ er C₁₋₄alkyl, fenyl eller substituert fenyl, og n er 1 til 3, med et amin med struktur HNR₂ hvor R er som beskrevet for formel (I), og eventuelt deretter dannelse av et salt. Fortrinnsvis er begge grupper R C₁₋₄alkyl, spesielt propyl. Fortrinnsvis er n 2. Fortrinnsvis er R¹ p-metylfenyl.

25 Hensiktsmessig utføres reaksjonen i et utvalg av løsningsmidler ved høyere temperatur, fortrinnsvis i vann ved en temperatur mellom ca. 80 og ca. 90°C.

Forbindelsene med struktur (II) er nye og utgjør derfor i seg selv et videre aspekt av oppfinnelsen.

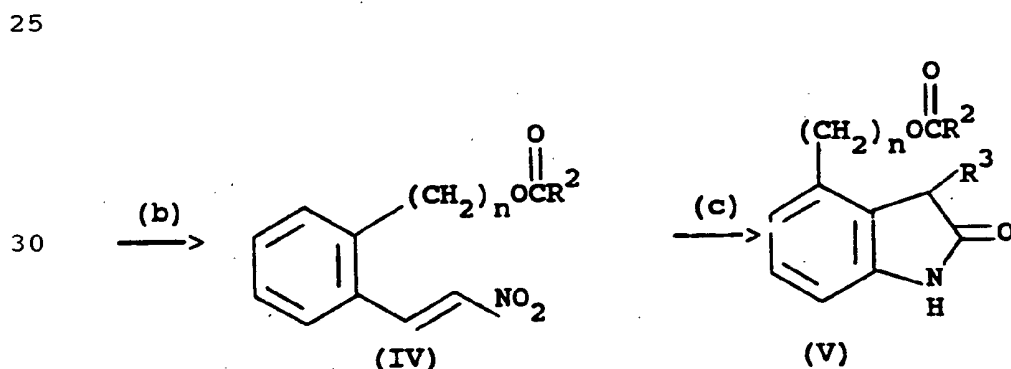
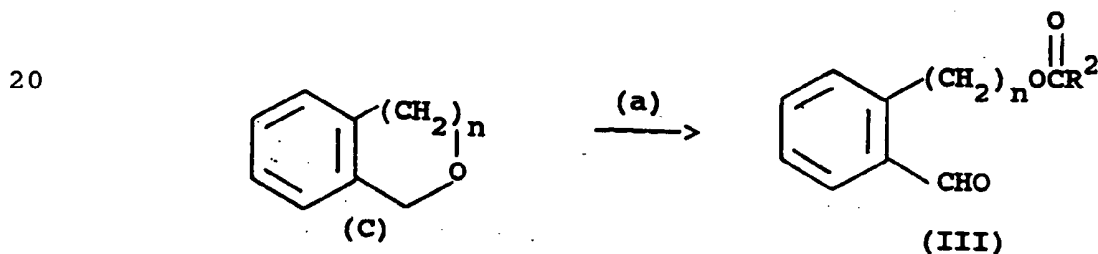
30 Overraskende er det funnet at omsetningen som her er beskrevet gir det ønskede produkt i meget høyere utbytter enn tidligere oppnådd ved bruk av den tidligere kjente fremgangsmåte som er beskrevet i EP-300614-A, hvori en halogen-avgangsgruppe fortrenses av et amin.

35 Nærmere bestemt er det funnet at f.eks ved bruk for å fremstille forbindelsen 4-[2-(di-n-propylamino)etyl]-1,3-dihydro-2H-indol-2-en, hydrokloridsalt ((I), n=2, R=n-propyl)

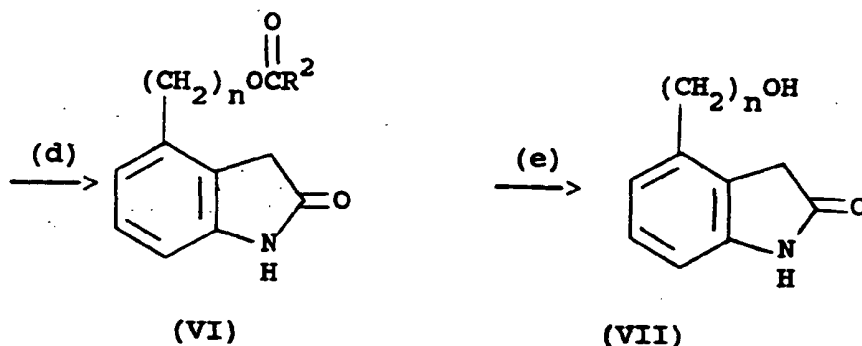
fra den tilsvarende forløper (II) hvori avgangsgruppen er brom (istedenfor OSO_2R^1), oppnås isolert utbytte på ca. 60%, mens utbytte på opptil 87% har blitt oppnådd fra forbindelser med struktur (II) hvori det foreligger en oksygen-avgangsgruppe.

5 Denne betydelige økning i utbytte kunne ikke ha vært forutsagt utfra den beskrevne teknikkens stand i EP-300614-A eller fra tidligere generell kunnskap på området.

Som nevnt ovenfor er fremgangsmåten spesielt anvendelig for fremstilling av forbindelsen 4-[2-di-n-propylamino)etyl]-1,3-dihydro-2H-indol-2-en, hydrokloridsalt (INN:ropinirol), en forbindelse som er anvendelig for behandling av Parkinson's sykdom (EP-299-602-A). I tillegg, ved anvendelse for å fremstille forbindelsene i oppfinnelsen (og spesielt ropinirol), forløper fremgangsmåtene som anvendes for å fremstille 15 forbindelsene (II) over viktige mellomprodukter som i seg selv utgjør et videre aspekt av oppfinnelsen. Spesielt kan forbindelsene (II) fremstilles ad den følgende vei:



35 $\text{R}^3 = \text{halogen, f.eks. klor}$



15 (a) R^2COCl , $ZnCl_2$, CH_2Cl_2 , $-10-0^\circ$; $C_6H_{12}N_4$,
IMS, Δ ; 50%aq. AcOH, Δ ; $Na_2S_2O_5$, IMS, H_2O , CH_2Cl_2 ,
 $NaHCO_3$, $5-12^\circ C$;

(b) NaOMe, $MeNO_2$, MeOH, 0° ; MeOH/ H_2O , HCl;

20 (c) $FeCl_3$, AcCl, CH_2Cl_2 ;

(d) NaH_2PO_2 , 10% Pd/C, EtOAc/ H_2O ;

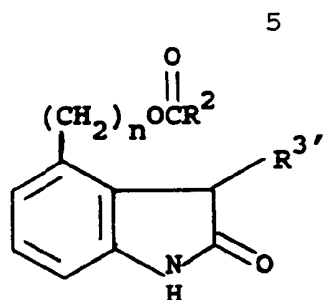
(e) NaOH, MeOH/ H_2O , Δ ;

25 (f) R^1SO_2Cl /Pyridin

I skjemaet ovenfor er R^1 og n som beskrevet for formel (II),
og R^2 kan f.eks. være C_{1-4} alkyl, spesielt metyl, fenyl, eller
30 substituert fenyl. Utgangsforbindinger (C) er kjente eller kan
fremstilles ved standardmetoder. Ved f.eks. bruk for å frem-
stille de foretrukne forbindelser med strukturen (II) hvori n
er 2, er utgangsmaterialet (C) hvori n er 2, dvs. isokroman,
handelsvare.

35 Et videre aspekt av oppfinnelsen er derfor forbindelser
med strukturen (VII) som vist ovenfor, hvor n er 1 til 3, og
forbindelser med formel (VIA):

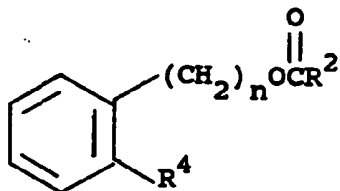
178396



(VIA)

5 hvori n er 1 til 3, R² er C₁₋₄alkyl, fenyl eller substituert fenyl, og R^{3'} er hydrogen eller halogen.

10 Forbindelser med formel (III) og (IV) kan vises ved den følgende kombinerte formel (IVA):



(IVA)

15 hvori n og R² er som beskrevet for strukturen (VIA) og R⁴ er CHO eller CH=CHNO₂.

20 De følgende eksempler tjener til å illustrere oppfinnelsen. Temperaturer er angitt i grader Celcius.

Eksempel 1:

25 Fremstilling av 4-[2-(di-n-propylamino)etyl]-1,3-dihydro-2H-indol-2-en hydroklor

A. Fremstilling av 2-formyl-fenetyl-benzoat.

30 Til en omrørt oppslemming av ZnCl₂ (61 g, 1,2 ekv.) i CH₂Cl₂ (250 ml) ved 5°C satte man en løsning av PhCOCl (63 g, 1,2 ekv.) i CH₂Cl₂ (50 ml) etterfulgt av isokroman (50 g, 1 ekv.). [Max temperatur under tilsetningen ca. 12°C]. Den resulterende blanding ble rørt ved 5°C i en time, på hvilket tidspunkt isokromanet hadde reagert.

Reaksjonsblandingen ble helt på is (300 g), og det organiske sjiktet ble fjernet og vasket med vann (2 x 300 ml).

35 Det organiske sjiktet ble så satt til heksametylen-tetramin (105 g, 2 ekv.) i 94% IMS (375 ml), og reaksjonsblandingen ble oppvarmet for å fjerne CH₂Cl₂ ved destillasjon

(ca. 90 minutter). 50% vandig eddiksyre (375 ml) ble deretter tilsatt, og reaksjonsblandingen ble videre oppvarmet for å fjerne tilstedeværende IMS ved destillasjon. Reaksjonsblandingen ble deretter avkjølt og ekstrahert med CH_2Cl_2 (375 ml). Det organiske sjikt ble deretter vasket med vann (300 ml), 7% vandig natriumbikarbonatløsning (300 ml) og igjen med vann (300 ml).

Til metylenkloridsjiktet som inneholdt råprodukt sattes natriummetabisulfit (77 g), IMS (65 ml) og vann (110 ml). Reaksjonsblandingen ble deretter oppvarmet for å fjerne CH_2Cl_2 [maksimum badtemperatur ca. 50°C , maksimum destillattemperatur ca. 45°C] og deretter avkjølt til -10°C , på hvilket tidspunkt en tykk hvit felling ble dannet. CH_2Cl_2 (375 ml) ble deretter tilsatt, og det hvite faste stoffet ble vakuumfiltrert og vasket ved kald, frisk CH_2Cl_2 (75 ml).

Det fuktige bisulfat-addisjonskompleks ble i porsjoner satt til en 7% vandig natriumbikarbonatløsning (1000 ml) ved $20-25^\circ\text{C}$.

Det rå aldehyd ble deretter ekstrahert over i CH_2Cl_2 (375 ml), og det organiske sjikt ble deretter vasket med vann (2 x 300 ml). Etter tørking (MgSO_4) og filtrering ble den organiske løsning konsentrert i vakuum til en grunntemperatur på 70°C og levnet en lysegrønn bevegelig olje (61 g, 64%).

Ved å utføre denne reaksjonen i 29 kilos skala på pilotplant anlegg oppnåddes 26,6 kilo (70% utbytte) av 2-formylfenetylbenzoat.

B. Fremstilling av 2-(2'-benzoyloksyetyl)- β -nitrostyren.

Til en omrørt løsning av 2-formylfenetylbenzoat (10 g, 1 ekv.) i metanol (40 ml) inneholdende en liten mengde på 30 vekt-% natriummetoksyd i metanolløsning (0,5 g) ved -10°C sattes nitrometan (3,6 g, 1,5 ekvi.) og natriummetoksyd i metanol (30 vekt-%, 8,85 g, 1,2 ekv. totalt) over et temperaturområde på -10 til 0°C .

Reaksjonsblandingen ble så rørt ved 10°C i 50 minutter før den ble tilsatt over et ti minutters tidsrom til en hurtig omrørt metanol/konsentret saltsyre (60/60 ml) løsning over temperaturområdet -10 til 0°C . Den avkjølte reaksjonsblanding

ble så rørt ved 0°C i ti minutter før den ble oppvarmet til 30°C, og vann (60 ml) ble langsomt tilsatt over et 30 minutters tidsrom. Det gule faste stoffet som ble dannet, ble vakuumfiltrert og vasket med 50% vandig metanol (50 ml) og tørket ved 40-50°C natten over. Utbyttet av tittelforbindelsen i området 85-88% oppnåddes ved å bruke denne fremgangsmåten, hvilke inneholder forurensninger i området 1-4 vekt-%. Omkrystallisering fra isopropanol (3 ml løsningsmiddel pr. gram produkt, gjenvinnig ca. 80%) ga den rene tittel-

C. Fremstilling av 4-(2'-benzoyloxyetyl)-3-klor-1,3-dihydro-2H-indol-2-en.

Til en omrørt oppslemming av jern(III)klorid (54,6 g, 4 ekv.) i CH₂Cl₂ (250 ml) ved 5°C sattes acetylchlorid (13,2 g, 2 ekv.), etterfulgt av en løsning av produktet fra (B) (25 g, 1 ekv.) i CH₂Cl₂ (125 ml) over temperaturområdet 5-10°C. Kjølekilden ble deretter fjernet, og reaksjonsblandingen steg til 27°C over et 30 minutters tidsrom, og etter ytterligere 30 minutter oppnåddes en reaksjonstemperatur på 23°C.

Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 5°C, og vann ble tilsatt med slik hastighet at temperaturen ble holdt under 15°C. Etter tilsetningen av vann var ferdig, ble den avkjølte blanding oppvarmet til 30°C, og det organiske sjikt ble isolert. Det organiske sjikt ble deretter vasket med vann (3 x 300 ml) ved en temperatur på 30°C for hver vask. Det organiske sjiktet ble filtrert og deretter konsentrert ned til et volum på ca. 150 ml, på hvilket tidspunkt utfelling av produktet hadde begynt å opptre. Petroleter (60/80) (100 ml) ble så satt til den varme CH₂Cl₂ blandingen, og den resulterende utfelling ble avkjølt til -5°C i 30 minutter. Produktet ble vakuumfiltrert og vasket med CH₂Cl₂/petroleter (60/80) (3:2,50 ml) og deretter tørket. Dette gav tittelforbindelsen 16,12 g, 61% utbytte i form av et gråhvitt fast stoff.

D. Fremstilling av 4-(2'-benzoyloxyetyl)-1,3-dehydro-2H-indol-2-en.

Produktet fra C (46,7 g, 1 ekv.) og 10% Pd/C 60 vekt-% H₂O, 0,011 ekv. Pd) ble rørt i etylacetat (600 ml) og

oppvarmet til tilbakeløp. Til denne blandingen sattes en vandig løsning av natriumhypofosfit-hydrat (40 g, 2,55 ekv.) i vann (100 ml) over et tidsrom på 20 minutter. Reaksjonsblandingens ble oppvarmet i 30 minutter til, og den varme blandingen ble deretter filtrert gjennom Celite og fortynnet med varmt vann (100 ml). Det resulterende vannsjiktet ble fjernet, og etylacetatløsningen ble konsentrert til et volum på ca. 250 ml og avkjølt til 0°C. Den resulterende felling ble vakuumbfiltrert og tørket ved 60°C natten over. Dette gav tittelforbindelsen, 36 g, 86% i form av et hvitt fast stoff.

E. Fremstilling av 4-(2'-hydroksyetyl)-1,3-dihydro-2H-indol-2-en.

Produktet fra D (10,25 g, 1 ekv.) og fast natriumhydroksyd (1,56 g) ble rørt i vann (50 ml) og metanol (20 ml) og oppvarmet til tilbakeløp i to timer. Metanol ble deretter fjernet gjennom destillasjon, og reaksjonsblandingens ble deretter avkjølt. Reaksjonsblandingens pH ble justert til 7, og den kremaktige hvite felling ble vakuumbfiltrert, vasket med vann (20 ml) og tørket ved 80°C natten over, hvilket gav tittelforbindelsen, 5,56 g, 89%.

F. Fremstilling av 2-(2'-okso-2,3-dihydro-4-indolyl)etyl toluensulfonat.

Til en omrørt løsning av produktet fra E (20 g, 1 ekv.) i pyridin (90 ml, 10 ekv.) ved 5-10°C sattes en løsning av p-toluensulfonylchlorid (30,2 g, 1,4 ekv.) i CH₂Cl₂ (90 ml) ved slik hastighet at reaksjonstemperaturen ble holdt under 10°C. Reaksjonsblandingens ble så rørt ved 5-10°C i 2 timer før den ble satt til en omrørt løsning omfattende konsentrert saltsyre (110 ml), vann (100 ml) og CH₂Cl₂ (90 ml) ved en temperatur under 15°C. Det organiske sjiktet ble fjernet, og den vandige fasen ekstrahert med CH₂Cl₂ (50 ml). De samlede organiske ekstrakter ble vasket med vann (2 x 100 ml) deretter filtrert. CH₂Cl₂ (150 ml) ble fjernet ved destillasjon, og restløsningen ble fortynnet med 94% IMS (100 ml). Destillasjonen ble fortsatt for å fjerne CH₂Cl₂ fullstendig. Vann (50 ml) ble deretter tilsatt, og løsningen ble så avkjølt til 0°C. Produktet ble vakuumbfiltrert og vasket med kaldt 33% vandig

IMS (60 ml), hvilket gav tittelforbindelsen, 34 g, 91% utbytte som et gråhvitt fast stoff.

G. Fremstilling av 4-[2-(di-n-propylamino)etyl]-1,3-dihydro-2H-indol-2-en hydroklorid.

5 Vann (420 ml) og di-n-propylamin (124 ml) ble blandet og grundig spylt med N₂ ved 40°C i 10 minutter. Produktet fra F (30 g) ble deretter tilsatt, og blandingen ble varmet til 80-85°C, under en N₂ atmosfære i 2 timer. Etter denne tiden fikk to-fase blandingen skille seg, og vannsjiktet ble fjernet og
10 erstattet med frisk vann (210 ml) som hadde blitt spylt med nitrogen i 10 minutter ved romtemperatur. Overskudd di-n-propylamin ble fjernet gjennom azeotropvakuumdestillasjon før blandingen ble avkjølt og surgjort ved bruk av konsentrert saltsyre (22 ml). Den sure vannfasen ble ekstrahert to ganger
15 med CH₂Cl₂ (100 ml og 50 ml), og disse ekstraktene ble kastet.

Vannfasen ble deretter gjort basisk til pH 12-14 ved bruk av 50% vandig natriumhydroksydøsning før den ble ekstrahert med CH₂Cl₂ (100 ml og 50 ml). Det organiske sjiktet ble vasket
20 to ganger med vann (2 x 100 ml) og deretter fortynnet med isopropanol (240 ml) og surgjort ved bruk av konsentrert saltsyre (17,5 ml). CH₂Cl₂ ble deretter fjernet ved atmosfærisk destillasjon til en maksimum damptemperatur på 75°C. Etter kjøling oppstod en gråvit felling, og denne ble avkjølt til 0°C før faststoffet ble vakuumfiltrert og vasket
25 med kald isopropanol. Etter tørking ble tittelforbindelsen (23,3 g) isolert i et 87% utbytte som et gråhvitt fast stoff.

Eksempel 2:

Fremstilling av 4-[2-(di-n-propylamino)etyl]-1,3-dihydro-2H-indol-2-en hydroklorid fra 2-(2'-okso-2,3-dihydro-4-indolyl)etyl-metansulfonat.

30 (A) Fremstilling av 2-(2'-okso-2,3-dihydro-4-indolyl)etyl-metansulfonat.

Til en oppslemming av produktet fra 1(E) (10 g, 1 ekv.) i pyridin (60 ml) ble det ved 0°C små porsjoner satt metansulfonylchlorid (7,1 g, 1,1 ekv.) i det man passet på at
35 temperaturen ikke steg over 5°C. Blandingen ble deretter rørt ved 0°C i en time. Tynnsjikt-kromatografianalyse viste at

reaksjonen hadde forløpt fullstendig.

Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 2,5M saltsyre (250 ml) ved 0-10°C og ble deretter ekstrahert med etylacetat (2 x 200 ml). De samlede ekstrakter ble vasket med vann (2 x 100 ml), tørket, filtrert og konsentrert i vakum, hvilket gav tittelforbindelsen som et hvitt fast stoff. Dette ble omkrystallisert fra 94% IMS og gav et isolert utbytte på 9,5 g, 66%.

(B) Fremstilling av 4-[2-(di-n-propylamino)etyl]-1,3-dihydro-2H-indol-2-en-hydroklorid.

Metansulfonat-derivatet fra (A) (8,3 g, 1 ekv.) ble rørt med di-n-propylamin (32,4 g, 10 ekv.) og vann (120 ml) ved 80°C i to timer. HPLC analyse viste at reaksjonen hadde forløpt fullstendig.

Overskudd di-n-propylamin ble fjernet ved azeotrop vakumdestillasjon. Blandingen ble deretter avkjølt og gjort basisk til pH 14 ved bruk av fast natriumhydroksyd. Den basiske vandige blanding ble deretter ekstrahert med diklorometan (3 x 50 ml), og de samlede ekstrakter ble vasket med vann (2 x 100 ml). Etter tørking og filtrering ble den organiske løsningen fullstendig inndampet i vakum og levnet en purpurfarget olje.

Oljen ble oppløst i isopropanol (200 ml) og avkjølt til 0°C før konsentrert saltsyre ble tilsatt. Den resulterende felling ble samlet ved filtrering, vasket med kald isopropanol (10 ml) og tørket, hvilket gav tittelforbindelsen, 7,1 g, 75%.

Eksempel 3:

Fremstilling av 4-[2-(di-n-propylamino)etyl]-1,3-dihydro-2H-indol-2-en hydroklorid fra 2-(2'-okso-2,3-dihydro-4-indolyl)etyl benzen-sulfonat.

(A) Fremstilling av 2-(2'-okso-2,3-dihydro-4-insolyl)etyl benzensulfonat.

Til en oppslemming av produktet fra 1(E) (5 g, 1 ekv.) i pyridin (30 ml) ved -30°C sattes benzensulfonylchlorid (5,5 g, 1,1 ekv.) i det man passet på at temperaturen forble under -20°C. Blandingen ble deretter rørt ved -30°C i 5 timer.

Reaksjonsblandingen ble avkjølt i 2,5M saltsyre (125 ml)

ved -10 til -50C, og den sure vandige fasen ble deretter ekstrahert med i etylacetat (200 og 100 ml) De samlede organiske ekstrakter ble vasket med vann (150 ml), tørket, filtrert og deretter konsentrert i vakuum, hvilket gav et
 5 beige fast stoff. Dette ble omkrystalisert fra IMS og gav tittelforbindelsen, 6,1 g, 69%.

(B) Fremstilling av 4-[2-(di-n-propylamino)etyl]-1,3-dihydro-2H-indol-2-en-hydroklorid.

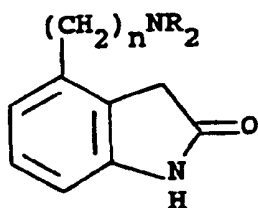
Benzensulfonyl-derivatet fra (A) (5 g, 1 ekv.) ble rørt
 10 med di-n-propylamin (16 g, 10 ekv.) og vann (100 ml) ved 80°C i 2½ time. Overskudd di-n-propylamin ble fjernet gjennom azeotrop vakuum-destillasjon. Den gjenværende vandige fase ble deretter gjort basisk til pH 14 ved bruk av fast natriumhydroksyd og deretter ekstrahert ved bruk av diklormetan (2 x
 15 50 ml). De samlede ekstrakter ble vasket med vann (2 x 100 ml), tørket og konsentrert i vakuum, hvilket gav en purpurfarget olje.

Oljen ble oppløst i isopropanol (100 ml) og løsningen avkjølt til 0°C før konsentrert saltsyre ble tilsatt (5 ml).
 20 Isopropanol (40 ml) ble deretter fjernet gjennom destillasjon ved atmosfærisk trykk før blandingen ble avkjølt til 0°C, hvilket gav en fin felling.

Det ønskede produkt ble samlet ved filtrering, vasket med
 25 kald isopropanol (10 ml) og tørket, hvilket gav det ønskede produkt (3,3 g, 70%).

Patentkrav

1. Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelse med
 30 formelen (I)

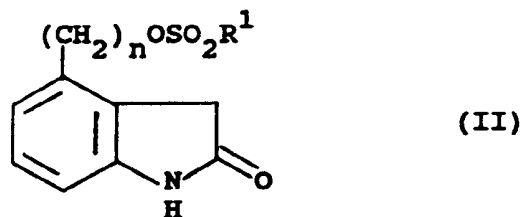


(I)

35 hvori n er 1 til 3 og hver gruppe R er hydrogen eller

C₁₋₄alkyl,
 karakteriseret ved omsetning av en
 forbindelse med formelen (II)

5



10 hvori R¹ er C₁₋₄alkyl, fenyl eller substitueret fenyl, og n er
 1 til 3, med et amin HNR₂ hvor R er som beskrevet for formel
 (I), og eventuelt deretter dannelse av et salt.

15 2. Fremgangsmåte i følge krav 1,
 karakteriseret ved at R¹ er p-metylfenyl.

3. Fremgangsmåte i følge krav 2,
 karakteriseret ved at begge grupper er
 C₁₋₄alkyl og n er 2.

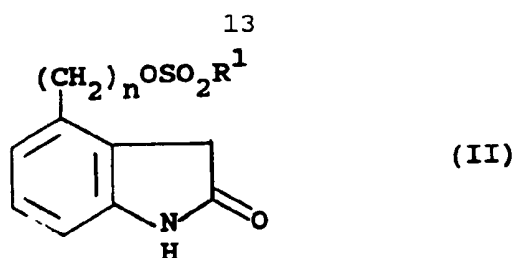
20

4. Fremgangsmåte i følge krav 1,
 karakteriseret ved at forbindelsen med formel
 (I) som fremstilles er:
 4-[2-(di-n-propylamino)etyl]-1,3-dihydro-2H-indol-2-en
 25 hydroklorid (INN: ropinirole).

5. Fremgangsmåte i følge krav 2,
 karakteriseret ved at forbindelsen med formel
 (I) som fremstilles er:
 30 4-[2-(di-n-propylamino)etyl]-1,3-dihydro-2H-indol-2-en
 hydroklorid (INN: ropinirole).

6. Forbindelse
 karakteriseret ved formelen (II):

35

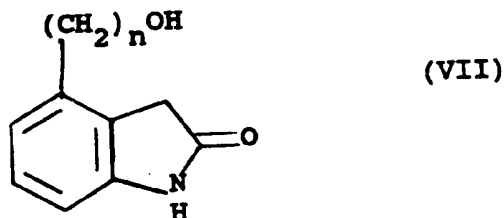


5

hvor n er 1 til 3 og R^1 er C_{1-4} alkyl, fenyl eller substitueret fenyl.

7. Forbindelse

10 karakteriseret ved formelen (VII):

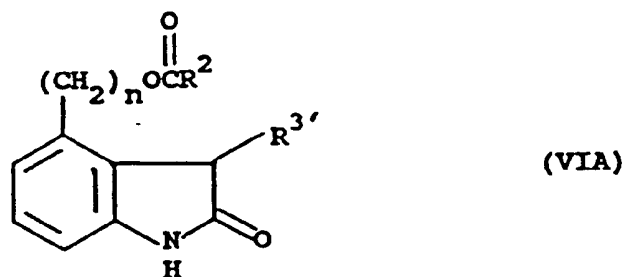


15

hvor n er 1 til 3.

8. Forbindelse

20 karakteriseret ved formelen (VIA):



25

hvor n er 1 til 3, R^2 er C_{1-4} alkyl, fenyl eller substitueret fenyl og $R^{3'}$ er hydrogen eller halogen.

30