



**SUOMI—FINLAND**  
**(FI)**

**Patentti- ja rekisterihallitus**  
**Patent- och registerstyrelsen**

[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU** 68221  
**UTLÄGGNINGSSKRIFT**

C (45) Patentti myönnetty 12 08 1985  
Patent meddelat

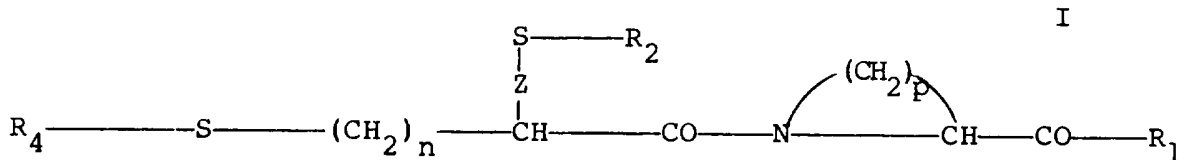
(51) Kv.lk./Int.Cl.<sup>4</sup> C 07 D 207/16, 211/60, C 07 C 149/14

(21) Patentihakemus — Patentansökning 773639  
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag 01.12.77  
(23) Alkuperäpäivä — Giltighetsdag 01.12.77  
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig 04.06.78  
(44) Nähtävöksiapanon ja kuul.julkaisun pvm. —  
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 30.04.85

(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 03.12.76  
USA(US) 747280

- (71) E.R. Squibb & Sons, Inc., Lawrenceville-Princeton Road, Princeton, New Jersey 08540, USA(US)  
(72) Miguel Angel Ondetti, Princeton, New Jersey, Frank Lee Weisenborn, Titusville, New Jersey, USA(US)  
(74) Oy Kolster Ab  
(54) Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten proliini- ja pipekoliini-happojohdannaisten valmistamiseksi - Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara derivat av prolin och pipekolinsyra

Keksinnön kohteena on menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten proliini- ja pipekoliinihappojohdannaisten valmistamiseksi, joiden kaava on I

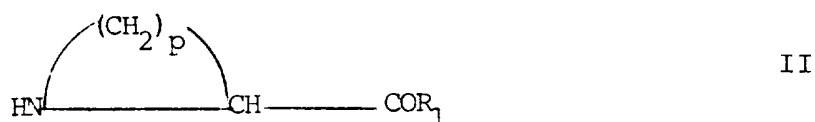


jossa R on hydroksiryhmä tai enintään 7 hiiliatomia sisältävä alkoksiiryhmä, R<sub>2</sub> ja R<sub>4</sub> tarkoittavat vetyatomia tai enintään 7 hiiliatomia sisältävää alkanoyyliryhmää; Z on CH<sub>2</sub> tai sidos; n on 0 tai 1; ja p on 3 tai 4; sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi.

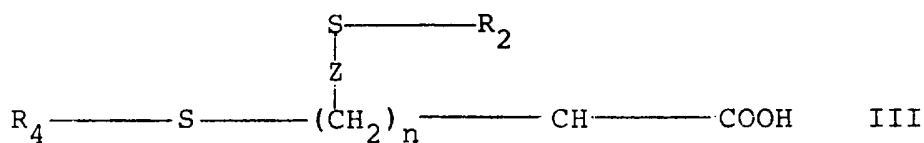
Alemmilla alkoksiryhmillä tarkoitetaan vastaavia happipitoisia ryhmiä, joita ovat esim. metoksi, etoksi, propoksi, isopropoksi, butoksi, isobutoksi, tert.-butoksi tms. Kaikista näistä ovat C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ryhmät, ja varsinkin C<sub>1</sub>- ja C<sub>2</sub>-ryhmät, edullisia. Fenyyli- ja metoxy-ryhmät on edullinen fenyyli- ja metoxy-ryhmä ja metoksi ja tert.-butoksi ovat edullisia alempialkoksiryhmiä.

Alemmat alkanoyyliryhmät tarkoittavat alempien (enintään 7 hiiliatomia) rasvahappojen asyyliradikaaleja, joita ovat esim. asetyyli, propionyyli, butyryyli tms. asetyylin ollessa etusijalla.

Kaavan I mukaisia yhdisteitä ja niiden alaryhmiä voidaan syntetisoida useilla menetelmillä. Edullisessa menetelmässä asyloidaan aminohappo, jonka kaava on II



jossa R<sub>1</sub> ja p tarkoittavat samaa kuin edellä, kaavan III mukaisella hapolla tai sen reaktiokykyisellä johdannaisella

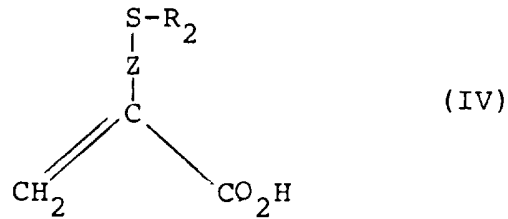


jossa R<sub>1</sub> ja p tarkoittavat samaa kuin edellä, käyttämällä jotakin tunnettua menetelmää, jossa ennen aminohapon III kanssa tapahtuvaa reaktiota happo aktivoidaan muodostamalla seka-anhydridi, symmetrinen anhydridi, happokloridi, aktiivinen esteri, Woodward-reagenssi K, N,N'-karbonylibisimidatsoli, EEDQ (N-etoksikarbonyyli-2-etoksi-1,2-dihydrokinoliini) tai vastaava. (Näistä menetelmistä on esitetty yhteenveto teoksessa Methoden der Organischen Chemie (Houben-Weyl) Vol. XV, osat 1 ja 2 (1974)).

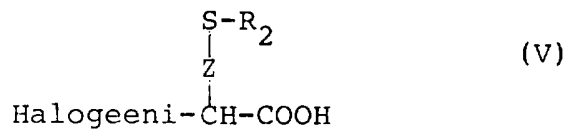
Jos saatu yhdiste on esteri, esim. R<sub>1</sub> on tert.-butoksi, esteri voidaan muuttaa vapaaksi karboksiryhmäksi käsittelemällä trifluorietikkahapolla ja anisililla ja sen jälkeen emäksellä kuten natriumbikarbonaatilla. Vapaa happo voidaan puolestaan esteröidä tavanomaisilla menetelmillä.

Kaavan III mukaiset hapot, joissa n on 1, voidaan synteti-

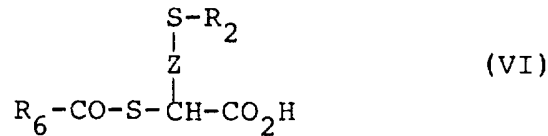
soida useilla menetelmillä. Edullisessa menetelmässä lisätään tiolietikkahappoa substituoituun akryylihappoon, jonka kaava on



Kun n on O, kaavan III mukaiset hapot syntetisoidaan saattamalla kaavan V mukainen  $\alpha$ -halojohdannainen

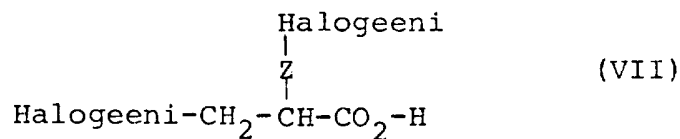


reaktioon tiolietikkahapon tai tiobentsoehapon kanssa kaavan (VII) mukaisen hapon saamiseksi

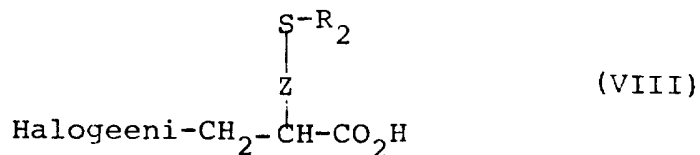


jossa  $\text{R}_6$  on alempi alkyyli, edullisesti metyyli tai fenyyli.

Kaavan III mukaisten happojen vaihtoehtoinen valmistusmenetelmä on saattaa halogeenijohdannainen, jonka kaava on

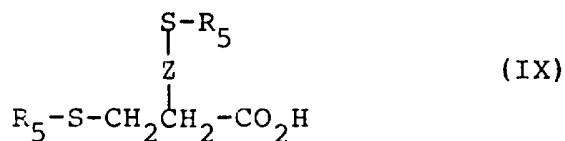


tai



reagoimaan tiolietikkahapon tai p-metoksibentsyylimerkaptaanin

kanssa yhdisteen saamiseksi, jonka kaava on



jossa  $R_5$  on alempi alkanoyyli, esim. asetyyli. Sen jälkeen kun happo IX on liitetty aminohappoon II, alempi alkanoyyliryhmä poistetaan ammonolyysillä, esim. väkevällä ammoniakilla.

Kaavan I mukaisissa yhdisteissä on kaksi tai kolme asymmetristä hiiliatomia. Näin ollen yhdisteet esiintyvät diastereoisomeerisinä muotoina tai näiden raseemisina seoksina. Nämä kaikki kuuluvat keksinnön kattamaan alaan. Edellä kuvatuissa synteeseissä voidaan käyttää lähtöaineena rasemaattia tai enantiomeeriä. Jos synteessin lähtöaineena käytetään rasemaattia, stereoisomeerit voidaan erottaa tuotteesta tavanaomaisilla kromatografisilla tai jakokiteytysmenetelmillä. Edullinen isomeerimuoto on yleensä L-isomeeri aminohapon hiilen suhteen.

Keksinnön kattamaan alaan kuuluvat myös ne emäksiset suolat, jotka keksinnön yhdisteet muodostavat erilaisten epäorgaanisten ja orgaanisten emästen kanssa. Tällaisia suoloja ovat mm. ammoniumsuolat, alkalimetallisuolat kuten natrium- ja kaliumsuolat (jotka ovat edullisia), maa-alkalimetallisuolat kuten kalsium- ja magnesiumsuolat, orgaanisten emästen kanssa muodostuneet suolat kuten disykloheksyyliamiinisuolet, bentsatiini-, N-metyyli-D-glukamiini- ja hybrabamiinisuolet, ja aminohappojen kuten arginiinin, lysiinin tms. kanssa muodostuneet suolat. Myrkkyyvaikutuksettomat, fysiologisesti hyväksyttävät suolat asetetaan etusijalle, mutta myös muut suolat ovat hyödyllisiä esim. tuotetta eristettäessä tai puhdistettaessa.

Suolat muodostetaan tavanomaisesti saattamalla tuote vapaana hapon reaktioon yhden tai useamman ekvivalentin kanssa tarvittavan emästä liuottimeissa tai väliaineissa, johon suola ei liukene, tai vedessä ja poistamalla vesi kylmäkuivauksella. Kun suola neutraloidaan liukenemattomalla hapolla kuten vetymuodossa olevalla kationinvaihtohartsilla (esim. polystyreenisulfonihappoharts "Dowex 50" (Mikes, Laboratory Handbook of Chromatographic.

Methods (Van Nostrand, 1961) s. 256) tai hapon vesiliuoksella ja uutetaan orgaanisella liuottimella, esim. etyyliasetaatilla, dikloorimetaanilla tms., saadaan vapaa happomuoto, joka haluttaessa voidaan muuntaa toiseksi suolaksi.

Lisää yksityiskohtia löytyy esimerkeistä, joissa on selostettu edullisia valmistustapoja ja yhdisteryhmän muiden jäsenten valmistusmalleja.

Keksinnön yhdisteet estävät dekapeptidityyppisen angiotensiini I:n muuttumisen angiotensiini II:ksi ja ovat siitä syystä hyödyllisiä alennettaessa tai helpotettaessa angiotensiinin yhteydessä olevaa liiallista verenpainetta. Angiotensiini I syntyy, kun reniinientsyymi vaikuttaa angiotensinogeeniin, joka on veriplasmasa oleva pseudoglobuliini. Angiotensiiniä muuntava entsyymi (ACE) muuntaa angiotensiini I:n angiotensiini II:ksi. Viimeksi mainittu on aktiivinen painetta aiheuttava aine, josta eri nisäkäslajien, esim. rotat, koirat jne., eri tyyppisten korkeiden verenpaineiden on arveltu johtuvan. Tämän keksinnön yhdisteet häiritsevät siirtymäketjua angiotensinogeeni  $\longrightarrow$  angiotensiini I  $\longrightarrow$  angiotensiini II inhiboimalla angiotensiiniä muuntavaa entsyymiä ja siten vähentäen painetta aiheuttavan angiotensiini II:n muodostumista tai eliminoiden sen.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden angiotensiiniä muuntavan entsyymin inhibitiota voidaan mitata in vitro kaniinin keuhkoista saadulla angiotensiiniä muuntavalla entsyymillä noudattamalla Cushmanin ja Cheungin menetelmää (Biochem. Pharmacol., 20, 1637 (1971)) ja jännittyneen sileän lihaksen mittauksella (E. O'Keefe, et al., Federation Proc. 31, 511 (1972)), jolloin keksinnön yhdisteet ovat osoittautuneet voimakkaiksi angiotensiini I:n supistavan vaikutuksen inhibiittoreiksi ja bradykiniinin supistavan vaikutuksen tehostajiksi.

Angiotensiinistä riippuvaista nisäkkään korkeata verenpainetta voidaan lievittää antamalla seosta, joka sisältää yhtä tai useampaa kaavan I mukaista yhdistettä tai sen fysiologisesti hyväksyttävää suolaa. Sopiva verenpainetta alentava vaikutus saavutetaan, jos vuorokaudessa annetaan yksi annos tai edullisesti 2-4 annosta niin, että koko vuorokausiannokseksi kertyy 5-1000 mg/kg, edullisesti 10-5000 mg/kg. Hyödyllisenä ohjeena voidaan käyttää

eläinlääkkeitä, joita on selostettu julkaisussa S.L. Engel, T.R. Schaeffer, M.H. Waugh ja B. Rubin, Proc. Exp. Biol. Med. 1343, 483 (1973).

Yhdiste on edullista antaa oraalisesti, mutta parenteraalisia antotapoja, kuten ihon sisäistä, lihaksen sisäistä, laskimon sisäistä tai vatsaontelon sisäistä, voidaan myös käyttää.

Verenpaineen aleneminen voidaan saavuttaa käyttämällä tämän keksinnön yhdisteitä oraalisesti annettaessa tablettien, kapselien tai eliksiirien muodossa ja parenteraalisesti annettaessa steriilien liuosten tai suspensioiden muodossa. Noin 10-500 mg kaavan I mukaista yhdistettä tai niiden seosta tai fysiologisesti hyväksyttävää suolaa sekoitetaan fysiologisesti hyväksyttävään apuaineeseen, kantimeen, laimentimeen, sideaineeseen, säilöntäaineeseen, stabilisaattoriin, maksuaineeseen jne., niin, että saadaan farmaseuttisen tavan mukainen yksikköannos. Näiden seosten tai valmisteiden sisältämä aktiivinen määrä on sellainen, että saavutetaan mainittu sopiva annos.

Määritettiin esimerkeissä 4,7 ja 8 valmistettujen yhdisteiden kyky estää angiotensiini I:n konversio angiotensiini II:ksi, mikä tuloksena on angiotensiiniin liittyvän hypertension aleneminen. Tulokset on ilmoitettu arvona  $I_{50}$ , joka on pitoisuus, joka 50-%:isesti estää angiotensiiniä muuttavan entsyymin aktiviteetin, sekä arvona  $EC_{50}$ , joka on väkevyys, joka vaaditaan estämään 50-%:isesti angiotensiini I:n sykkyräsuolta supistava vaikutus marsulla.

Tulokset olivat seuraavat:

Yhdiste	$I_{50}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )	$EC_{50}$ ( $\mu\text{g/ml}$ )
esim. 4	0,75	0,003
" 7	3,1	0,52
" 8	1,5	0,058

Keksintöä valaistetaan seuraavilla esimerkeillä. Kaikki lämpötilat ovat Celsius-asteita.

#### Esimerkki 1

2-(asetyyylitiometyyli)-3-(asetyyylitio)propanihappo (väliaine)

Liuos, jossa on 3,36 g (40 mmoolia) tiolietikkahappoa 40 ml:ssa 1N kaliumhydroksidia, lisätään tipoittain liuokseen, jossa on 2-bromimetyyli-3-bromipropanihappoa 1N kaliumhydroksidissa (20 ml). Seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa yön yli ja sen jälkeen se

tehdään happamaksi väkevällä suolahapolla ja uutetaan etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros kuivataan ja väkevöidään tyhjöissä. Jäännös muunnetaan disykloheksyyliammoniumsulaksi (sp. 116-118<sup>o</sup>) ja suola muunnetaan takaisin vapaaksi hapoksi, 2-(asetyylietiometri)-3-(asetyylietiometri)propanihapoksi, jakamalla etyyliasetaatin ja 10 % kaliumbisulfaattiliuoksen välille.

#### Esimerkki 2

1- $\bar{2}$ -(asetyylietiometri)-3-(asetyylietiometri)propanoyyli]-L-proliinin tert.-butyyliesteri

2-(asetyylietiometri)-3-(asetyylietiometri)propanihappoa (2,36 g) lisätään jäähauteessa jäähdyttäen liuokseen, jossa on L-proliinin tert.-butyyliesteriä (1,71 g), hydroksibentsotriatsolia (1,35 g) ja disykloheksyylikarbodi-imidiä (2,06 g) dikloorimetaanissa (15 ml). Reaktioseosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa yön yli, disykloheksyyliurea suodatetaan pois ja suodos pestään neutraaliksi. Kun orgaaninen kerros kuivataan ja haihdutetaan kuiviin tyhjöissä, saadaan 3,7 g 1- $\bar{2}$ -(asetyylietiometri)-3-(asetyylietiometri)-propanoyyli]-L-proliinin tert.-butyyliesteriä raskaana öljynä.

Rf: 0,7 (silikageeli, bentseeni-etikkahappo 7:1).

#### Esimerkki 3

1- $\bar{2}$ -(asetyylietiometri)-3-(asetyylietiometri)propanoyyli]-L-proliini

A) 1- $\bar{2}$ -(asetyylietiometri)-3-(asetyylietiometri)propanoyyli]-L-proliinin tert.-butyyliesteriä (2,7 g) liuotetaan trifluorietikkahapon ja anisolin seokseen ja näin saatua seosta pidetään 1 tunti huoneen lämpötilassa. Liuotin poistetaan tyhjöissä ja jäännös liuotetaan kyllästettyyn natriumbikarbonaattiliuokseen. Näin saatu vesiliuos uutetaan etyyliasetaatilla, tehdään happamaksi väkevällä suolahapolla ja uutetaan uudelleen etyyliasetaatilla. Näin saatu orgaaninen kerros kuivataan ja haihdutetaan kuiviin tyhjöissä. Jäännös kromatografoidaan silikageelipylväessä bentseenietikkahaposeoksella (7:1). Kun haluttua materiaalia sisältävät jakeet yhdistetään ja haihdutetaan kuiviin, saadaan 1,3 g öljymäistä 1- $\bar{2}$ -(asetyylietiometri)-3-(asetyylietiometri)propanoyyli]-L-proliinia. Rf: 0,3 (silikageeli, bentseeni-etikkahappo 76:25).

B) Jäähauteessa jäähdytettyyn liuokseen, jossa on L-proliinia (1,44 g) ja natriumkarbonaattia (2,7 g) vedessä (25 ml), lisätään 2-(asetyylietiometri)-3-(asetyylietiometri)propanihappokloridia (3,9 g) (valmistettu 2-(asetyylietiometri)-3-(asetyylietiometri)-propanihaposta

ja tionyylikloridista) ja näin saatua seosta sekoitetaan voimakkaasti huoneen lämpötilassa 2 tuntia. Uutetaan etyyliasetaatilla, vesikerros tehdään happamaksi ja uutetaan etyyliasetaatilla. Organinen kerros kuivataan ja haihdutetaan kuiviin. Jäännökseksi saatu 1-(2-asetyyylitiometyyli)-3-(asetyyylitio)propanoyyli]-L-proliini kromatografoidaan kohdassa (A) esitetyllä tavalla.

#### Esimerkki 4

1-(2-merkaptometyyli-3-merkaptopropanoyyli)-L-proliini

1-(2-asetyyylitiometyyli-3-(asetyyylitio)propanoyyli]-L-proliini (1,2 g) liuotetaan argonilmakehässä seokseen, jossa on vettä (12 ml) ja väkevää ammoniakkia (12 ml). 20 minuutin kuluttua seos tehdään happamaksi väkevällä suolahapolla. Kun kiteinen 1-(2-merkaptometyyli-3-merkaptopropanoyyli)-L-proliinisakka suodatetaan ja kuivataan, saadaan 0,63 g tuotetta, jonka sp. on 138-140°C.

#### Esimerkki 5

2,3-(diasetyylitio)propaanihappo (välituote)

Kun noudatetaan esimerkin 1 menettelyä, mutta 2-bromimetyyli-3-bromipropaanihappo korvataan 2,3-dibromipropaanihapolla, saadaan öljymäistä 2,3-(diasetyylitio)propaanihappoa. Rf: 0,4 (silikageeli, bentseeni-etikkahappo 7:1).

#### Esimerkki 6

1-(2,3-(diasetyylitio)propanoyyli]-L-proliinin tert.-butyyli-esteri

Kun noudatetaan esimerkin 2 menettelyä, mutta 2-(asetyyylitiometyyli)-3-(asetyyylitio)propaanihappo korvataan 2,3-(diasetyylitio)propaanihapolla, saadaan öljymäistä 1-(2,3-(diasetyylitio)propanoyyli]-L-proliinin tert.-butyyliesteriä. Rf: 0,5 (silikageeli, kloroformi-metaani 98:2).

#### Esimerkki 7

1-(2,3-(diasetyylitio)propanoyyli]-L-proliini

Kun noudatetaan esimerkin 3A menettelyä, mutta 1-(2-asetyyylitiometyyli)-3-asetyyylitiopropanoyyli]-L-proliinin tert.-butyyliesteri korvataan 1-(2,3-(diasetyylitio)propanoyyli]-L-proliinin tert.-butyyliesterillä, saadaan 1-(2,3-(diasetyylitio)propanoyyli]-L-proliinia. Rf: 0,45 (silikageeli, bentseeni-etikkahappo 75:25).

#### Esimerkki 8

1-(2,3-dimerkaptopropanoyyli]-L-proliini

Kun noudatetaan esimerkin 4 menettelyä, mutta 1-(2-asetyyylitiometyyli)-3-(asetyyylitio)propanoyyli]-L-proliini korvataan 1-(2,3-(diasetyylitio)propanoyyli]-L-proliinilla, saadaan 1-(2,3-dimerkap-



topropanoyyli]-L-proliini. Kun reaktioseos tehdään happamaksi ja uutetaan etyyliasetaatilla, saadaan öljymäinen tuote. Rf: 0,43 (silikageeli, ilman indikaattoria, bentseeni-etikkahappo 75:25).

Esimerkki 9

2-asetoksimetyyli-3-(asetyyilitio)propanihappo

A) Kun noudatetaan esimerkin 15 menettelyä, mutta 2-(metyylitiometyyli)akryylihappo korvataan 2-(asetoksimetyyli)akryylihapolla (J.Org.Chem., 28, 2835 (1963)), saadaan 2-asetoksimetyyli-3-(asetyyilitio)propanihappoa.

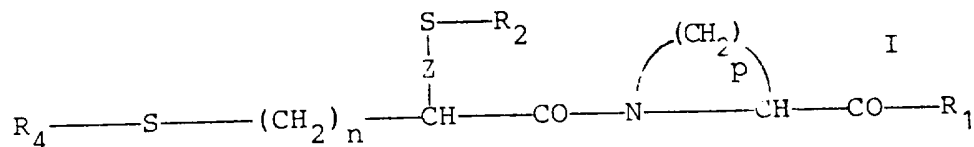
B) Kun noudatetaan esimerkin 15 menettelyä, mutta 2-(metyylitiometyyli)akryylihappo korvataan 2-(hydroksimetyyli)akryylihapolla (J.Org.Chem., 28, 2835 (1963)) ja sen jälkeen tuote asetyloidaan etikkahappoanhydridillä, saadaan 2-hydroksimetyyli-3-(asetyyilitio)propanihappoa ja 2-asetoksimetyyli-3-(asetyyilitio)propanihappoa.

Esimerkki 10

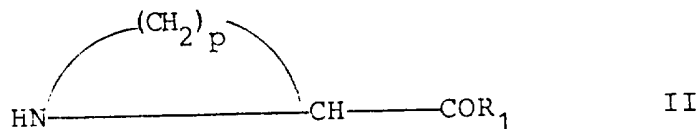
1-[2-merkaptometyyli-3-merkaptopropanoyyli]pipekoliinihappo

Kun noudatetaan esimerkin 2 menettelyä, mutta L-proliinin tert.-butyyliesteri korvataan pipekoliinihapon tert.-butyyliesterillä ja sen jälkeen tuote käsitellään esimerkkien 3 ja 4 menetelmillä, saadaan 1-[2-(asetyyliitiometyyli)-3-(asetyyilitio)propanoyyli]pipekoliinihapon tert.-butyyliesteri, 1-[2-(asetyyliitiometyyli)-3-(asetyyilitio)propanoyyli]pipekoliinihappoa ja 1-[2-merkaptometyyli-3-merkaptopropanoyyli]pipekoliinihappoa.

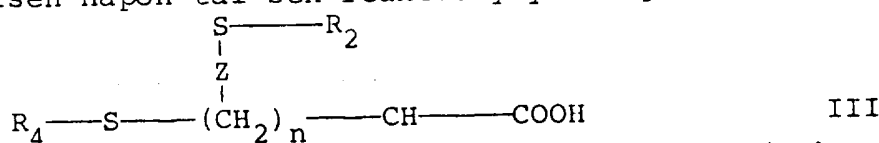
1. Menetelmä terapeuttisesti käyttökelpoisten proliini- ja pipekoliinihappojohdannaisten valmistamiseksi, joiden kaava on I



jossa  $R_1$  on hydroksiryhmä tai enintään 7 hiiliatomiä sisältävä alkoksiiryhmä,  $R_2$  ja  $R_4$  tarkoittavat vetyatomeja tai enintään 7 hiiliatomiä sisältävää alkanoyyliryhmää;  $Z$  on  $CH_2$  tai sidos;  $n$  on 0 tai 1; ja  $p$  on 3 tai 4; sekä niiden farmaseuttisesti hyväksyttävien suolojen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että yhdiste, jonka kaava on II

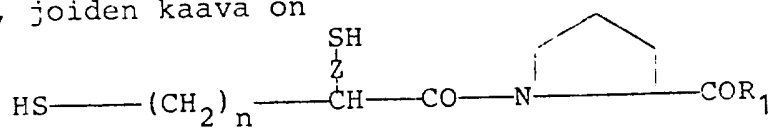


jossa  $R_1$  ja  $p$  tarkoittavat samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan kaavan III mukaisen hapon tai sen reaktiokykyisen johdannaisen kanssa

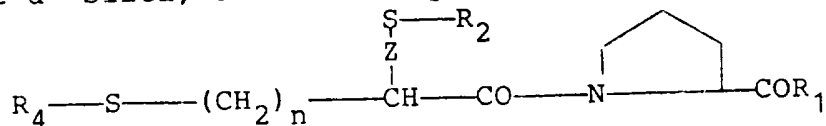


jossa  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $Z$  ja  $n$  tarkoittavat samaa kuin edellä, ja kun  $R_2$  ja  $R_4$  tarkoittavat alempaa alkanoyyliä, mainitut ryhmät mahdollisesti poistetaan ammonolyysillä, ja että saatu happo haluttaessa muutetaan farmaseuttisesti hyväksyttäväksi suolaksi.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä yhdisteiden valmistamiseksi, joiden kaava on

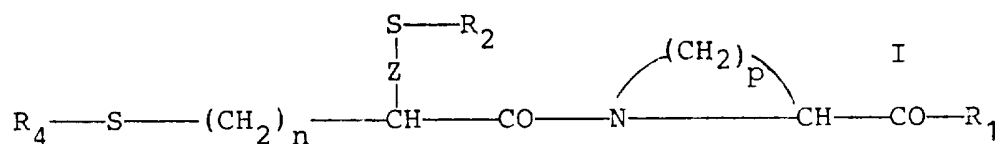


jossa  $R_1$ ,  $Z$  ja  $n$  tarkoittavat samaa kuin patenttivaatimuksessa 1, t u n n e t t u siitä, että ammonolysoidaan yhdiste, jonka kaava on

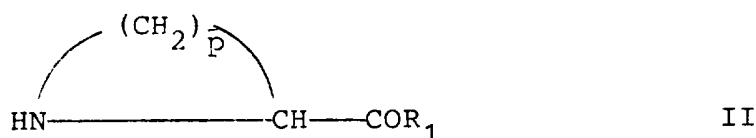


jossa  $R_2$  ja  $R_4$  tarkoittavat korkeintaan 7 hiiliatomiä sisältävää alkanoyyliä ja  $R_1$  tarkoittaa samaa kuin edellä.

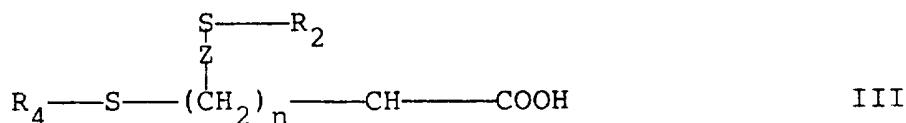
1. Förfarande för framställning av terapeutiskt användbara derivat av prolin och pipekolinsyra med formeln I



vari  $R_1$  är en hydroxigrupp eller en alkoxygrupp med högst 7 kolatomer;  $R_2$  och  $R_4$  betecknar en väteatom eller en alkanoylgrupp med högst 7 kolatomer;  $Z$  är  $\text{CH}_2$  eller en bindning;  $n$  är 0 eller 1; och  $p$  är 3 eller 4; samt farmaceutiskt godtagbara salter därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att man omsätter en förening med formeln II

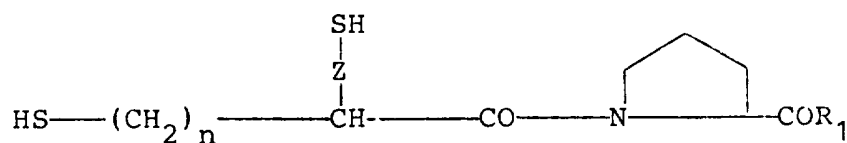


vari  $R_1$  och  $p$  har ovan angiven betydelse, med en syra med formeln III eller med ett reaktivt derivat därav

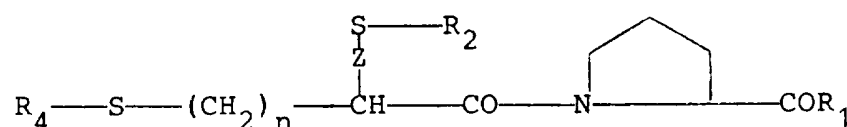


vari  $R_2$ ,  $R_4$ ,  $Z$  och  $n$  har ovan angiven betydelse och när  $R_2$  och  $R_4$  betecknar lägre alkanoyl, eventuellt avlägsnar nämnda grupper genom ammonolys och, att om så önskas, omvandlar en erhållen syra till ett farmaceutiskt godtagbart salt.

2. Förfarande enligt patentkravet 1 för framställning av föreningar med formeln



vari  $R_1$ ,  $Z$  och  $n$  har den i patentkravet 1 angivna betydelsen, k ä n n e t e c k n a t därav, att man ammonolyserar en förening med formeln



vari  $R_4$  och  $R_2$  betecknar alkanoyl med högst 7 kolatomer och  $R_1$  har ovan angiven betydelse.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer