



(12) **Øversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2240456 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 251/10 (2006.01)

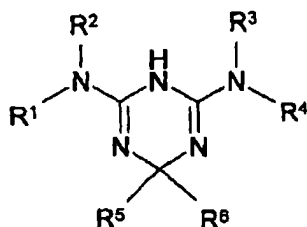
Patentstyret

(21)	Øversettelse publisert	2011.11.07
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet:	2011.08.10
(86)	Europeisk søknadsnr:	09705420.9
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.01.15
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2010.10.20
(30)	Prioritet	2008.02.02 DE 102008007314
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
	Utpekte samarbeidende stater	AL BA RS
(73)	Innehaver	POXEL SAS, 200 Avenue Jean Jaures69007 Lyon, Frankrike
(72)	Oppfinner	HELMREICH, Matthias, Erwin-Rohde-Strasse 1069120 HEIDELBERG, Tyskland BRANDNER, Mike, Amsterdamer Strasse 1364521 GROSS-GERAU, Tyskland
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Fremgangsmåte for fremstilling av 3, 6-dihydro-1,3,5-triazinderivater av metformin- og paral-dehydderivater
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A-01/55122 B1, EP-A- 1 574 503 B1

Fremgangsmåte for fremstilling av 3, 6-dihydro-1,3,5-triazinderivater av metformin- og paraldehydderivater

Oppfinnelsen vedrører en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser av formel I



I

5

hvor

R^1, R^2 , hver enkelt uavhengig av hverandre, betyr H eller A,

R^3, R^4 , hver enkelt uavhengig av hverandre, betyr H, A, alkenyl med 2-6 C-atomer, alkynyl med 2-6 C-atomer, Ar eller Het,

10 R^5 og R^6 sammen også betyr alkyl med 2, 3, 4 eller 5 C-atomer,

R^5, R^6 , hver enkelt uavhengig av hverandre, betyr H, A, $(CH_2)_nAr$, $(CH_2)_mOAr$, $(CH_2)_mOA$ eller $(CH_2)_mOH$,

R^5 og R^6 sammen også betyr alkyl med 2, 3, 4 eller 5 C-atomer, hvor en CH_2 -gruppe kan erstattes av O, NH eller NA og/eller hvor 1 H-atom kan erstattes av OH, Ar betyr usubstituert eller mono-, di- eller trisubstituert, med Hal-, A-, OA-, OH-, COOH-, COOA-, CN-, NH_2 -, NHA-, NA_2 -, SO_2A - og/eller COA-substituert feny, naftyl eller bifeny,

15

Het betyr en mono-, bi- eller trisyklisk mettet, umettet eller aromatisk heterosyklus med 1 til 4 N-, O- og/eller S-atomer som kan være usubstituert eller mono-, di- eller trisubstituert med Hal, A, OH, OA, NH_2 , $(CH_2)_nAr$, NHA, NA_2 , COOH, COOA og/eller =O (karbonyloksygen),

20

A betyr uforgrenet eller forgrenet alkyl med 1-10 C-atomer, hvor 1-7 H-atomer kan erstattes av F eller syklisk alkyl med 3-7 C-atomer,

Hal betyr F, Cl, Br eller I,

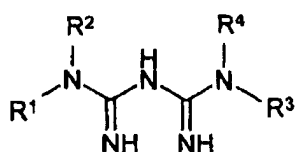
25

m betyr 1, 2, 3, 4, 5 eller 6,

n betyr 0, 1 eller 2,

samt deres syreaddisjonssalter,

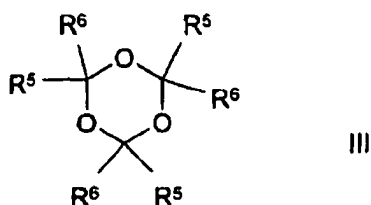
hvilken fremgangsmåte omfatter omsetningen av en forbindelse av formel II



II

hvor

R^1, R^2, R^3, R^4 har de ovenfor angitte betydningene,
med en forbindelse av formel III



5

hvor

R^5, R^6 har de ovenfor angitte betydningene,

Andre fremgangsmåter for å fremstille forbindelser av formel I er kjent fra EP 1 250 328 B1

10

Forbindelsene av formel I er nyttige i behandling av sykdommer forbundet med insulinresistenssyndrom

15

Overraskende har studier innenfor rammen av syntese av dihydro-1,3,5-triazinaminderivater vist at forbindelsene av formel I kan oppnås i minst tilsvarende eller høyere utbytte sammenlignet med kjent teknikk, hvorved betydelig kortere reaksjonstid og mindre avfallsprodukter kan nevnes som avgjørende fordeler. Dette betyr i konsekvens også et betydelig lavere energiforbruk

20

Ved den oppfinneriske fremgangsmåten blir det dermed frigitt ett vannmolekyl per molekyl i den dannede forbindelsen av formel I
I fremgangsmåter ifølge kjent teknikk blir det frigitt to molekyler alkohol per molekyl dannet forbindelse av formel I.

25

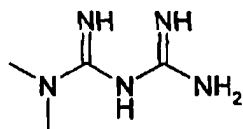
Ifølge den oppfinneriske fremgangsmåten fremstilles især forbindelsen 4-amino-3,6-dihydro-2-dimetylamino-6-metyl-1,3,5-triazin.

I det ovenstående og nedenstående har restene $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6$ de betydningene som er angitt ved formel I, dersom ikke noe annet er uttrykkelig angitt.

30

Formel I omfatter også de optisk aktive formene (stereoisomerer), som enantiomerene

Metformin som foretrukket reagens har strukturen



- A betyr alkyl, dette er uforgrenet (lineært) eller forgrenet, og har 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 eller 10 C-atomer. A betyr fortrinnsvis metyl, enn videre etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sek.-butyl eller tert.-butyl, videre også pentyl, 1-, 2- eller 3-metylbutyl, 1,1-, 1,2- eller 2,2-dimetylpropyl, 1-etylpropyl, heksyl, 1-, 2-, 3- eller 4-metylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- eller 3,3-dimetylbutyl, 1- eller 2-etylbutyl, 1-etyl-1-metylpropyl, 1-etyl-2-metylpropyl, 1,1,2- eller 1,2,2-trimetylpropyl, enn videre fortrinnsvis for eksempel trifluormetyl.
- 5 A betyr enn videre fortrinnsvis alkyl med 1, 2, 3, 4, 5 eller 6 C-atomer, foretrukket metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sek.-butyl, tert.-butyl, pentyl, heksyl, trifluormetyl, pentafluoretyl eller 1,1,1-trifluoretyl.
- 10 A betyr spesielt foretrukket metyl.
- Syklisk alkyl (cykloalkyl) betyr fortrinnsvis syklopropyl, syklobutyl, cylopentyl, cykloheksyl eller cykloheptyl.
- 15 Alkenyl har 2, 3, 4, 5 eller 6 C-atomer og er fortrinnsvis vinyl eller propenyl.
- Alkynyl har 2, 3, 4, 5 eller 6 C-atomer og betyr fortrinnsvis $C\equiv CH$ eller $C\equiv C-CH_3$.
- Ar betyr for eksempel o-, m- eller p-tolyl, o-, m- eller p-etylfenyl, o-, m- eller p-propylfenyl, o-, m- eller p-isopropylfenyl, o-, m- eller p-tert.-butylfenyl, o-, m- eller p-hydroksyfenyl, o-, m- eller p-aminofenyl, o-, m- eller p-(n-metylamino)-fenyl, o-, m- eller p-(n-metylamino-karbonyl)-fenyl, o-, m- eller p-metoksyfenyl, o-, m- eller p-etoksyfenyl, o-, m- eller p-etoksykarbonylfenyl, o-, m- eller p-(n,n-dimetylamino)-fenyl, o-, m- eller p-(n-etylamino)-fenyl, o-, m- eller p-(n,n-dietylamino)-fenyl, o-, m- eller p-fluorfenyl, o-, m- eller p-bromfenyl, o-, m- eller p-klorfenyl, o-, m- eller p-(metylsulfonyl)-fenyl, o-, m- eller p-cyanfenyl, o-, m- eller p-karboksyfenyl, o-, m- eller p-metoksykarbonylfenyl, o-, m- eller p-acetylfenyl videre foretrukket 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- eller 3,5-difluorfenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- eller 3,5-diklorfenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- eller 3,5-dibromfenyl, 2,4- eller 2,5-dinitrofenyl, 2,5- eller 3,4-dimetoksyfenyl, 3-amino-4-klor-, 2-amino-3-klor-, 2-amino-4-klor-, 2-amino-5-klor- eller 2-amino-6-klorfenyl, 2,3-diaminofenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- eller 3,4,5-triklorfenyl, 2,4,6-trimetoksyfenyl, 2-hydroksy-3,5-diklorfenyl, p-iodfenyl, 3,6-diklor-4-aminofenyl, 4-fluor-3-klorfenyl, 2-fluor-4-bromfenyl, 2,5-difluor-4-bromfenyl, 3-brom-6-metoksyfenyl, 3-klor-6-metoksyfenyl, 3-fluor-4-metoksyfenyl, 3-amino-6-metylfenyl eller 2,5-dimetyl-4-klorfenyl.
- 20 Ar betyr særlig foretrukket fenyl, hydroksyfenyl eller metoksyfenyl.
- 25
- 30

- Het betyr, uten hensyn til ytterligere substitusjoner, f eks 2- eller 3-furyl, 2- eller 3-tienyl, 1-, 2- eller 3-pyrrolyl, 1-, 2, 4- eller 5-imidazolyl, 1-, 3-, 4- eller 5-pyrazolyl, 2-, 4- eller 5-oksazolyl, 3-, 4- eller 5-isoksazolyl, 2-, 4- eller 5-tiazolyl, 3-, 4- eller 5-isotiazolyl, 2-, 3- eller 4-pyridyl, 2-, 4-, 5- eller 6-pyrimidinyl, videre foretrukket 1,2,3-triazol-1-, -4- eller -5-yl, 1,2,4-triazol-1-, -3- eller -5-yl, 1- eller 5-tetrazolyl, 1,2,3-oksadiazol-4- eller -5-yl, 1,2,4-oksadiazol-3- eller -5-yl, 1,3,4-tiadiazol-2- eller -5-yl, 1,2,4-tiadiazol-3- eller -5-yl, 1,2,3-tiadiazol-4- eller -5-yl, 3- eller 4-pyridazinyl, pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- eller 7-indolyl, 4- eller 5-isoindolyl, indazolyl, 1-, 2-, 4- eller 5-benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- eller 7-benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- eller 7-benzoksazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- eller 7-benzisoksazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- eller 7-benzotiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- eller 7-benzisotiazolyl, 4-, 5-, 6- eller 7-benz-2,1,3-oksadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- eller 8-kinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- eller 8-isokinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- eller 8-cinnolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- eller 8-kinazolyl, 5- eller 6-kinoksalinyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- eller 8-2h-benzo[1,4]oksazinyl, videre foretrukket 1,3-benzodioksol-5-yl, 1,4-benzodioksan-6-yl, 2,1,3-benzotiadiazol-4- eller -5-yl, 2,1,3-benzoksadiazol-5-yl eller dibenzofuranyl.
- De heterosykliske restene kan også være helt eller delvis hydrogenert
- Uten hensyn til ytterligere substitusjoner kan Het dermed også bety for eksempel 2,3-dihydro-2-, -3-, -4- eller -5-furyl, 2,5-dihydro-2-, -3-, -4- eller 5-furyl, tetrahydro-2- eller -3-furyl, 1,3-dioksolan-4-yl, tetrahydro-2- eller -3-tienyl, 2,3-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- eller -5-pyrrolyl, 2,5-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- eller -5-pyrrolyl, 1-, 2- eller 3-pyrrolidinyl, tetrahydro-1-, -2- eller -4-imidazolyl, 2,3-dihydro-1-, -2-, -3-, -4- eller -5-pyrazolyl, tetrahydro-1-, -3- eller -4-pyrazolyl, 1,4-dihydro-1-, -2-, -3- eller -4-pyridyl, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- eller -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- eller 4-piperidinyl, 2-, 3- eller 4-morfolinyl, tetrahydro-2-,3- eller -4-pyranyl, 1,4-dioksanyl, 1,3-dioksan-2-, -4- eller -5-yl, heksahydro-1-, -3- eller -4-pyridazinyl, heksahydro-1-, -2-, -4- eller -5-pyrimidinyl, 1-, 2- eller 3-piperazinyl, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- eller -8-kinolyl, 1,2,3,4-tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- eller -8-isokinolyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- eller 8-3,4-dihydro-2h-benzo[1,4]oksazinyl, videre foretrukket 2,3-metylendioksyfenyl, 3,4-metylendioksyfenyl, 2,3-etylendioksyfenyl, 3,4-etylendioksyfenyl, 3,4-(difluormetylendioksy)fenyl, 2,3-dihydro-benzofuran-5- eller 6-yl, 2,3-(2-okso-metylendioksy)-fenyl eller også 3,4-dihydro-2h-1,5-benzodioksepin-6- eller -7-yl, enn videre foretrukket 2,3-dihydrobenzofuranyl, 2,3-dihydro-2-okso-furanyl, 3,4-dihydro-2-okso-1h kinazolyl, 2,3-dihydro-benzoksazolyl, 2-okso-2,3-dihydro-benzoksazolyl, 2,3-dihydro-benzimidazolyl, 1,3-dihydroindol, 2-okso-1,3-dihydro-indol eller 2-okso-2,3-dihydro-benzimidazolyl
- Het betyr fortrinnsvis usubstituert eller mono-, di- eller trisubstituert med A-, COOA-, Hal- og/eller =O (karbonyloksygen)-substituert piperidinyl, piperazinyl, pyrrolidinyl, morfolinyl, furyl, tienyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, oksazolyl, isoksazolyl, tiazolyl, isotiazolyl, pyridyl,

pyrimidinyl, triazolyl, tetrazolyl, oksadiazolyl, tiadiazolyl, pyridazinyl, pyrazinyl, benzimidazolyl Benzotriazolyl, indolyl, benzo [1,3] dioksolyl, indazolyl eller benzo [2,1,3] tiadiazolyl.

- 5 R¹, R² betyr fortrinnsvis A
 R³, R⁴ betyr fortrinnsvis H
 R⁵ betyr fortrinnsvis H.
 R⁶ betyr fortrinnsvis A

- 10 Spesielt foretrukket betyr
 R¹, R² metyl,
 R³, R⁴ H
 R⁵ H
 R⁶ metyl.

- 15 Forbindelsene av den generelle formelen (II) er biguanider, hvis syntese beherskes av en
 gjennomsnittlig fagmann. Det finnes for eksempel siterte publikasjoner hvor syntese av slike
 forbindelser er beskrevet (FR1 537 604:FR 2 132 396; K H. Slotta og R Tschesche, Ber.,
 1929(62b), 1398; S.L. Shapiro, V.A. Parrino, E Rogow og L Freedman, J. Org Chem ,
 1959(81), 3725, S L. Shapiro, V.A. Parrino og L. Freedman, J Org. Chem., 1959(81), 3728
 20 og S.L. Shapiro, V.A. Parrino og L. Freedman, J. Org Chem , 1959(81), 4636

- Omsetningen av forbindelsene II og III foregår i et egnet polart løsemiddel, som for eksempel
 alkoholer som metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol, iso-butanol eller tert-
 butanol, etere, som dietyleter, diisopropyleter, tetrahydrofuran (THF) eller dioksan,
 25 glykoleter, som etylenglykolmonometyl eller monoetyleter (metylglykol eller etylglykol),
 etylenglykoldimetyleter (diglyme), ketoner, som aceton eller butanon, amider, som acetamid,
 dimetylacetamid eller dimetylformamid (DMF), nitriler, som acetonitril, sulfoksider, som
 dimetylsulfoksid (DMSO), estere, som etylacetat eller blandinger av nevnte løsemidler.
 Spesielt foretrukket er isobutanol, enn videre etanol og isopropanol.

- 30 Reaksjonstiden ligger, alt etter de anvendte betingelsene, mellom et par minutter og 14 da-
 ger, særlig foretrukket mellom 3 og 12 timer, reaksjonstemperaturen mellom ca 50° og 150°,
 vanligvis mellom 90° og 120°

- 35 Omsetningen foregår i nærvær av en organisk eller uorganisk syre. Dermed kan det brukes
 uorganiske syrer, for eksempel svovelsyre, salpetersyre, hydrogenhalider, som saltsyre eller
 bromsyre, fosforsyrer, som ortofosforsyre, sulfaminsyrer, enn videre organiske syrer, især
 alifatiske, alisykliske, aralifatiske, aromatiske og heterosykliske monobasiske eller flerbasis-

ke karboksyl-, sulfon- eller svovelsyrer, f.eks maursyre, eddiksyre, propionsyre, pivalinsyre, dietyllediksyre, malonsyre, ravsyre, pimelinsyre, fumarsyre, maleinsyre, melkesyre, vinsyre, eplesyre, sitronsyre, glukonsyre, askorbinsyre, nikotinsyre, isonikotinsyre, metan- eller etan-sulfonsyre, etandisulfonsyre, 2-hydroksyetansulfonsyre, benzensulfonsyre, p-

5 toluensulfonsyre, naftalin-mono- og disulfonsyrer, laurylsvovelsyre. Enn videre er sure katio-niske ionebytterharpikser, slik som kommersielt tilgjengelig Dowex[®] - eller Amberlyst[®] - harpiks, egnet

Spesielt foretrukket er p-toluensulfonsyre, enn videre saltsyre, metansulfonsyre, svovelsyre eller kamfersulfonsyre eller sure kationiske ionebytterharpikser, f.eks Dowex[®] 50, Amberlyst[®] 15 eller Dowex[®] DR-2030

10

En base av formel I kan konverteres med en syre til det tilsvarende syreaddisjonssaltet, for eksempel ved omdannelse med ekvivalente mengder base og syre i et inert løsemiddel som etanol og påfølgende inndamping. Ved denne omdannelsen gjelder det især å anvende sy-rer som gir fysiologisk akseptable salter. For denne omdanningen kan det brukes uorganiske

15 syrer, for eksempel svovelsyre, salpetersyre, hydrogenhalider, som saltsyre eller bromsyre, fosforsyrer, som ortofosforsyre, sulfaminsyrer, enn videre organiske syrer, især alifatiske, alisykliske, aralifatiske, aromatiske og heterosykliske monobasiske eller flerbasiske karbok-syl-, sulfon- eller svovelsyrer, f.eks maursyre, eddiksyre, propionsyre, pivalinsyre, dietyled-diksyre, malonsyre, ravsyre, pimelinsyre, fumarsyre, maleinsyre, melkesyre, vinsyre, eplesy-

20 re, sitronsyre, glukonsyre, askorbinsyre, nikotinsyre, isonikotinsyre, metan- eller etansulfon-syre, etandisulfonsyre, 2-hydroksyetansulfonsyre, benzensulfonsyre, p-toluensulfonsyre, naftalin-mono- og disulfonsyrer, laurylsvovelsyre. Salter som ikke er fysiologisk akseptable, for eksempel pikrater, kan brukes til isolering og/eller rensing av forbindelser av formel I.

25 Både i det ovenstående og nedenstående er alle temperaturer angitt i °C. I de følgende ek-semplene betyr "vanlig bearbeiding" Om nødvendig setter man til vann, justerer om nød-vendig, avhengig av det endelige produktets beskaffenhet, til pH-verdier mellom 2 og 10 og ekstraherer med etylacetat eller diklormetan, skiller ut, tørker den organiske fasen over nat-riumsulfat, damper inn og renser ved kromatografi på silikagel og/eller ved krystallisering.

30 **Fremstilling av 4-amino-3,6-dihydro-2-dimetylamino-6-metyl-1,3,5-triazinhydroklorid**

Sammenligningseksempel

En blanding av 250,2 g metforminhydroklorid, 213,6 g acetaldehyddietylacetal og 12,5 g toluen-4-sulfonsyremonohydrat i 500 ml isobutanol varmes i 40 timer under tilbakeløp. En del av løsemiddelet destillerer av. Det avkjøles til 10°, og det hvite bunnfallet skilles ut

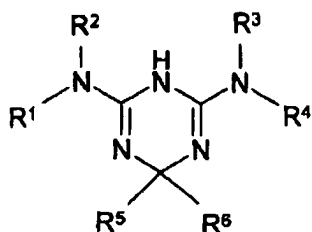
35 Dette gir 224,7 g (77,4 %) 4-amino-3,6-dihydro-2-dimetylamino-6-metyl-1,3,5-triazinhydroklorid.

Eksempel 1

En blanding av 1002,6 g metforminhydroklorid, 359,1 g paraldehyd og 51,6 g toluen-4-sulfonsyremonohydrat i 2405,9 g isobutanol varmes i 6 timer under tilbakeløp. En del av løsemiddelet destillerer av. Avkjøles til 12°, og det hvite bunnfallet skilles ut. Dette gir 953,8 g (81,4 %) 4-amino-3,6-dihydro-2-dimetylamino-6-metyl-1,3,5-triazinhydroklorid.

Eksempel 2

En blanding av 100,1 g metforminhydroklorid, 36,5 g paraldehyd og 4 g Dowex DR-2030 i 237,8 isobutanol varmes i 6 timer under tilbakeløp. Deretter filtreres katalysatoren av og en del av løsemiddelet destillerer av. Resten av løsningen avkjøles til 10-15 °C, og det hvite bunnfallet skilles ut. Dette gir 93,5 g (80,7 %) 4-amino-3,6-dihydro-2-dimetylamino-6-metyl-1,3,5-triazinhydroklorid

Patentkrav**1. Fremgangsmåte for fremstilling av forbindelser med formel I**

I

5

hvor

R^1 , R^2 , hver enkelt uavhengig av hverandre, betyr H eller A,

R^3 , R^4 , hver enkelt uavhengig av hverandre, betyr H, A, alkenyl med 2-6 C-atomer, alkynyl med 2-6 C-atomer, Ar eller Het,

10

R^5 og R^6 , sammen også betyr alkyl med 2, 3, 4 eller 5 C-atomer,

R^5 , R^6 , hver enkelt uavhengig av hverandre, betyr H, A, $(CH_2)_nAr$, $(CH_2)_mOAr$, $(CH_2)_mOA$ eller $(CH_2)_mOH$,

R^5 og R^6 sammen også betyr alkyl med 2, 3, 4 eller 5 C-atomer, hvor en CH_2 -gruppe kan erstattes av O, NH eller NA og/eller hvor 1 H-atom kan erstattes av OH,

15

Ar betyr usubstituert eller mono-, di- eller trisubstituert med Hal-, A-, OA-, OH-, COOH-, COOA-, CN-, NH_2 -, NHA-, NA_2 -, SO_2A - og/eller COA substituert fenyl, naftyl eller bifenyl,

Het er en mono-, bi- eller trisyklisk mettet, umettet eller aromatisk heterosyklus med 1 til 4 N-, O- og/eller S-atomer som kan være usubstituert eller mono-, di- eller trisubstituert med Hal, A, OH, OA, NH_2 , $(CH_2)_nAr$, NHA, NA_2 , COOH, COOA og/eller =O (karbonyloksygen),

20

A betyr uforgrenet eller forgrenet alkyl med 1-10 C-atomer, hvor 1-7 H-atomer kan være erstattet med F eller syklisk alkyl med 3-7 C-atomer,

Hal betyr F, Cl, Br eller I,

25

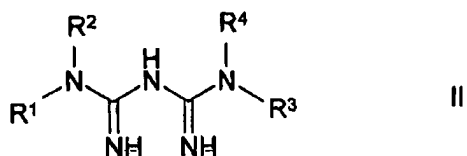
m betyr 1, 2, 3, 4, 5 eller 6,

9

n betyr 0, 1 eller 2,

samt deres syreaddisjonssalter,

hvilken fremgangsmåte omfatter omsetningen av en forbindelse av formel II

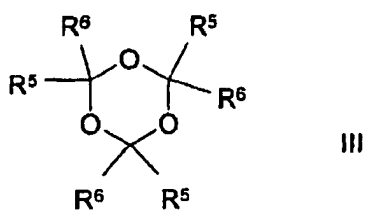


5

hvor

R^1 , R^2 , R^3 , R^4 har de ovenfor angitte betydningene,

med en forbindelse av formel III



10

hvor

R^5 , R^6 har de ovenfor angitte betydningene.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, hvor omsetningen foregår i nærvær av en organisk eller uorganisk syre eller en sur kationisk ionebytterharpiks.

15

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1 eller 2, hvor omsetningen foregår i nærvær av para-toluensulfonsyre eller en sur kationisk ionebytterharpiks.

4. Fremgangsmåte ifølge ett eller flere av krav 1-3, hvor omsetningen foregår i et polart løsemiddel.

20

5. Fremgangsmåte ifølge ett eller flere av krav 1-4, hvor omsetningen foregår i isobutanol.

6. Fremgangsmåte ifølge ett eller flere av kravene 1-5, for fremstilling av forbindelser av formel I, hvor

25

R^1 , R^2 betyr A.

7 Fremgangsmåte ifølge ett eller flere av kravene 1-6, for fremstilling av forbindelser av formel I,
hvor

5 R^3, R^4 betyr H.

8 Fremgangsmåte ifølge ett eller flere av kravene 1-7, for fremstilling av forbindelser av formel I,
hvor

R^5 betyr H,

10 R^6 betyr A.

9 Fremgangsmåte ifølge ett eller flere av kravene 1-8, for fremstilling av forbindelser av formel I,
hvor

R^1, R^2 betyr metyl,

15 R^3, R^4 betyr H,

R^5 betyr H,

R^6 betyr metyl.