



(12) **Oversettelse av  
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2487158 B1**

**NORGE**

(19) NO  
(51) Int Cl.  
**C07D 223/16 (2006.01)**  
**C07C 211/00 (2006.01)**

**Patentstyret**

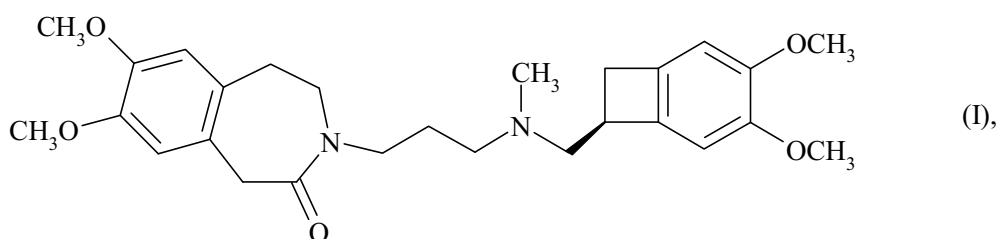
---

|      |                                                                               |                                                                                                                                                                                 |
|------|-------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (21) | Oversettelse publisert                                                        | 2013.07.08                                                                                                                                                                      |
| (80) | Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet | 2013.02.20                                                                                                                                                                      |
| (86) | Europeisk søknadsnr                                                           | 12290050.9                                                                                                                                                                      |
| (86) | Europeisk innleveringsdag                                                     | 2012.02.13                                                                                                                                                                      |
| (87) | Den europeiske søknadens Publiseringsdato                                     | 2012.08.15                                                                                                                                                                      |
| (30) | Prioritet                                                                     | 2011.02.14, FR, 1100446                                                                                                                                                         |
| (84) | Utpekte stater                                                                | AL 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 RS SE SI SK SM TR                                                               |
|      | Utpekte samarbeidende stater                                                  | BA ME                                                                                                                                                                           |
| (73) | Innehaver                                                                     | Les Laboratoires Servier, 35, rue de Verdun, 92284 Suresnes Cedex, FR-Frankrike                                                                                                 |
| (72) | Oppfinner                                                                     | Peglion, Jean-Louis, 5, allée des Bégonias, 78110 Le Vesinet, FR-Frankrike<br>Dessinges, Aimée, Appt. 47, 8 Boulevard du Général de Gaulle, 92500 Rueil-Malmaison, FR-Frankrike |
| (74) | Fullmektig                                                                    | Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua, 0306 OSLO, Norge                                                                                                                 |

---

|      |                       |                                                                                                              |
|------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (54) | Benevnelse            | <b>Ny fremgangsmåte for syntese av ivabradin og dets addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre</b> |
| (56) | Anførte publikasjoner | EP-A1- 2 202 225 B1<br>EP-A1- 2 241 553 B1<br>WO-A1-2005/110993 B1<br>WO-A1-2010/072409 B1                   |

Den foreliggende oppfinnelsen vedrører en prosess for syntese av ivabradin med formel (I):



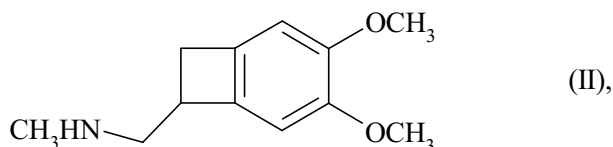
eller 3-{3-[[[(7S)-3,4-dimetoksybisyklo[4.2.0]okta-1,3,5-trien-7-yl]metyl](metyl)amino]-propyl}-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-3-benzazepin-2-on,

- 5 addisjonssalter derav med en farmasøytisk akseptabel syre, og hydrater derav.

Ivabradin, og dets addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre, og nærmere bestemt dets hydroklorid, har svært verdifulle farmakologiske og terapeutiske egenskaper, spesielt bradikardiske egenskaper, som gjør de forbindelser nyttige i behandlingen eller forebyggingen av forskjellige kliniske situasjoner av myokardiskemi slik som angina pectoris, myokardinfarkt og assosierte rytmeforstyrrelser, samt i forskjellige patologier som omfatter rytmeforstyrrelser, spesielt supraventrikulære rytmeforstyrrelser, og i hjertesvikt.

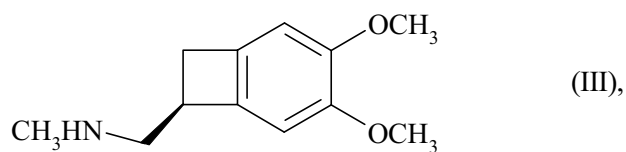
Fremstillingen og den terapeutiske anvendelsen av ivabradin og dets addisjonssalter med en farmasøytisk akseptabel syre, og nærmere bestemt dets hydroklorid har blitt beskrevet i den europeiske patentfremstilling EP 0 534 859.

- 15 Patentfremstillingen beskriver syntesen av ivabradinhydroklorid ved å starte fra forbindelsen med formel (II):

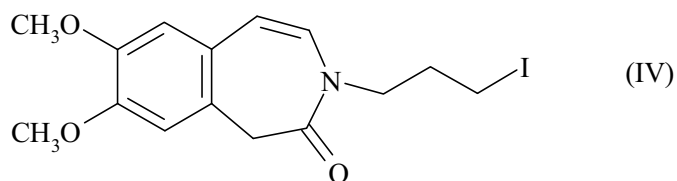


som oppløses for å gi forbindelsen med formel (III):

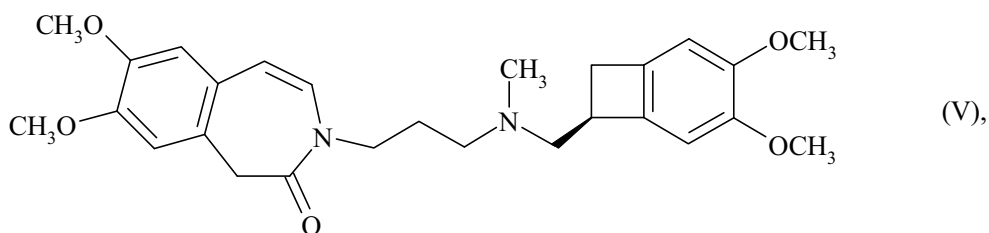
-2-



som reageres med forbindelsen med formel (IV):



for å gi forbindelsen med formel (V):



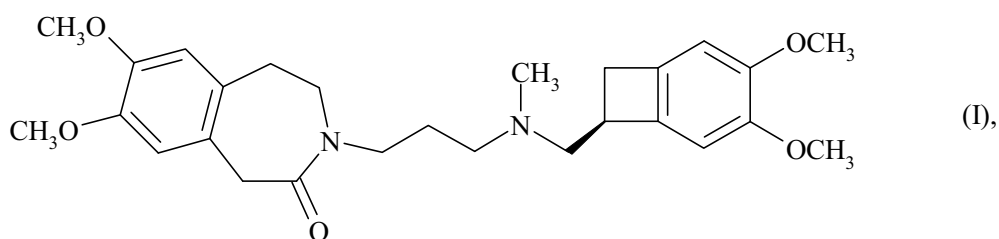
5

hvor den katalytiske hydrogeneringen av denne gir ivabradin, som deretter omdannes til dets hydroklorid.

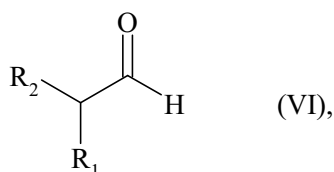
Ulempen med den synteseruten er at den resulterer i ivabradin i et utbytte på bare 1 %.

I lys av den farmasøytiske verdien av denne forbindelsen, har det vært viktig å være i stand til  
10 å oppnå den ved en effektiv syntese prosess som resulterer i ivabradin i et godt utbytte.

Den foreliggende oppfinnelsen vedrører en prosess for syntese av ivabradin med formel (I):

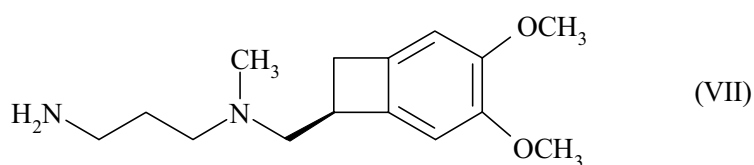


hvor prosessen er karakterisert ved at forbindelsen med formel (VI):



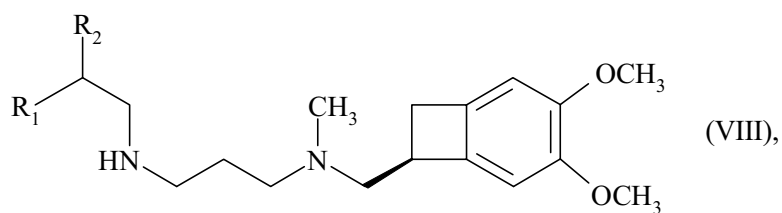
5 hvor  $R_1$  og  $R_2$ , som er samme eller forskjellige, representerer rettkjededede eller forgrenede  $(C_1-C_6)$ alkoksygrupper eller sammen med karbonatomet som bærer dem danner en 1,3-dioksan-, 1,3-dioksolan- eller 1,3-dioksepanring,

utsettes for en reduserende amineringsreaksjon med forbindelsen med formel (VII):



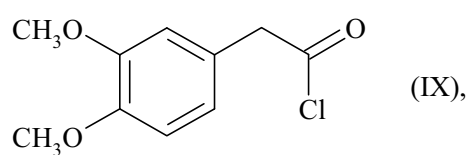
10 i nærværet av et reduksjonsmiddel,  
i et organisk løsningsmiddel, en blanding av organiske løsningsmidler eller en blanding av organisk(e) løsningsmiddel(midler) og vann,

for å gi forbindelsen med formel (VIII):



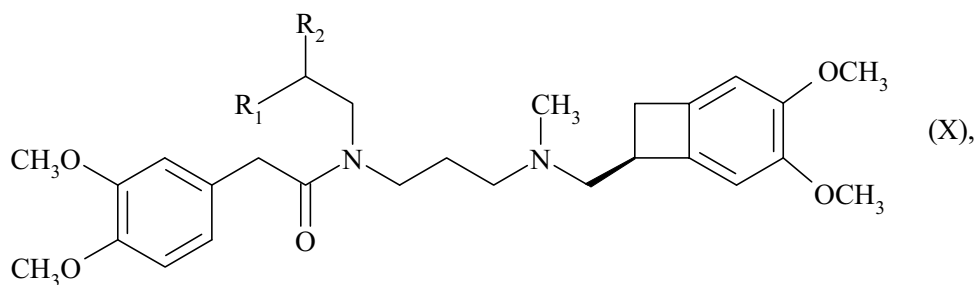
hvor  $R_1$  og  $R_2$  er som definert ovenfor,

som utsettes for en kondensasjonsreaksjon med forbindelsen med formel (IX):



5 i nærværet av en base i et organisk løsningsmiddel,

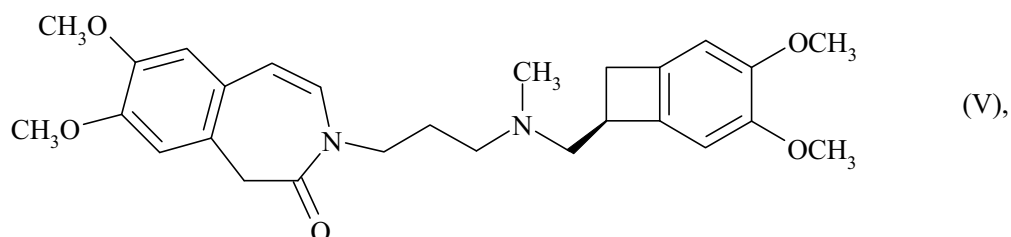
for å gi forbindelsen med formel (X):



hvor  $R_1$  og  $R_2$  er som definert ovenfor,

som utsettes for en sykliseringsreaksjon i et syremedium for å gi forbindelsen med formel

10 (V):



som utsettes for en hydrogeneringsreaksjon for å gi ivabradin med formel (I), som valgfritt kan omdannes til addisjonssalter derav med en farmasøytisk akseptabel syre valgt fra saltsyre, hydrogenbromidsyre, svovelsyre, fosforsyre, eddiksyre, trifluoreddiksyre, melkesyre, pyruvinsyre, malonsyre, ravsyre, glutarsyre, fumarsyre, vinsyre, maleinsyre, sitronsyre, askorbinsyre, oksalsyre, metansulfonsyre, benzensulfonsyre og kamfersyre, og til hydrater derav.

En liste over reduksjonsmidler som kan anvendes for å utføre en reduserende amineringsreaksjon er tilgjengelig i referansearbeidene *Comprehensive Organic Transformations* (Richard C. Larock, VCH Publishers 1989, s. 421-425) og *Advanced Organic Chemistry Fourth Edition* (Jerry March, Wiley Interscience 1992, s. 898-900).

Blant reduksjonsmidlene som kan anvendes for å utføre den reduserende amineringsreaksjon av forbindelsen med formel (VI) med forbindelsen med formel (VII), kan det nevnes, uten å antyde noen begrensning, natriumtriacetoksyborhydrid, natriumcyanoborhydrid, og dihydrogen i nærværet av en katalysator slik som palladium, platina, nikkel, ruthenium, rhodium, og forbindelser derav, spesielt på en bærer eller i formen av oksider.

Preferanse er gitt til reduksjonsmidlet anvendt for å utføre den reduserende amineringsreaksjonen av forbindelsen med formel (VI) med forbindelsen med formel (VII) som er dihydrogen i nærværet av palladium-på-karbon.

Preferanse er gitt til den reduserende amineringsreaksjonen av forbindelsen med formel (VI) med forbindelsen med formel (VII) som utføres ved et dihydrogentrykk på fra 0.5 til 1.5 bar.

Blant løsningsmidlene som kan anvendes for å utføre den reduserende amineringsreaksjonen av forbindelsen med formel (VI) med forbindelsen med formel (VII) kan det nevnes, uten å antyde noen begrensning, tetrahydrofuran, diklormetan, 1,2-dikloreten, acetater, alkoholer, fortrinnsvis etanol, metanol eller isopropanol, toluen og xylen.

Preferanse er gitt til løsningsmidlet anvendt for å utføre den reduserende amineringsreaksjonen av forbindelsen med formel (VI) med forbindelsen med formel (VII) som omfatter en blanding av etanol og vann.

- 5 Den reduserende amineringsreaksjonen av forbindelsen med formel (VI) med forbindelsen med formel (VII) utføres fortrinnsvis ved en temperatur på fra 0°C til 40°C.

Blant de organiske løsningsmidlene som kan anvendes i reaksjonen mellom forbindelsene med formler (VIII) og (IX) kan det nevnes, uten å antyde noen begrensning, toluen, diklormetan, 2-metyltetrahydrofuran, klorbenzen, 1,2-dikloreten, kloroform og dioksan.

- 10 Preferanse er gitt til det organiske løsningsmidlet anvendt i reaksjonen mellom forbindelsene med formler (VIII) og (IX) som er diklormetan.

Reaksjonen mellom forbindelsene med formler (VIII) og (IX) utføres fortrinnsvis ved en temperatur på fra 0 til 40°C.

- 15 Blant basene som kan anvendes i reaksjonene mellom forbindelsene med formler (VIII) og (IX) kan det nevnes, uten å antyde noen begrensning, pyridin, DMAP og tertiære aminer, for eksempel trietylamin, DIEA, *N*-metylpiperidin, DBU, DABCO, DBN og *N*-metylmorfolin.

Preferanse er gitt til basen anvendt i reaksjonen mellom forbindelsene med formler (VIII) og (IX) som er trietylamin.

- 20 Blant syrene som kan anvendes for å utføre syklisering av forbindelsen med formel (X) for å danne forbindelsen med formel (V) kan det nevnes, uten å antyde noen begrensning, konsentrert svovelsyre, polyfosforsyre, konsentrert saltsyre i vandig løsning, konsentrert saltsyre i løsning i eddiksyre, konsentrert hydrogenbromidsyre i løsning i eddiksyre, og metansulfonsyre.

- 25 Preferanse er gitt til syren anvendt for å utføre syklisering av forbindelsen med formel (X) for å danne forbindelsen med formel (V) som er konsentrert saltsyre i løsning i eddiksyre.

Sykliseringsreaksjonen av forbindelsen med formel (X) for å danne forbindelsen med formel (V) i et syremedium utføres fortrinnsvis ved en temperatur på fra 0 til 40°C.

- 5 Forbindelsene med formler (VIII) og (X) er nye produkter som er nyttige som syntese-mellomprodukter i den kjemiske eller farmasøytiske industrien, spesielt i syntesen av ivabradin, addisjonssalter derav med en farmasøytisk akseptabel syre og hydrater derav, og som sådan danner de en integral del av den foreliggende oppfinnelsen.

Liste over anvendte forkortelser:

- DABCO: 1,4-diazabisyklo[2.2.2]oktan
- 10 DBN: 1,5-diazabisyklo[4.3.0]non-5-en
- DBU: 1,8-diazabisyklo[5.4.0]undek-7-en
- DIEA: *N,N*-diisopropyletylamin
- DMAP: 4-dimetylamino-pyridin
- IR: infrarød
- 15 Eksemplene under illustrerer oppfinnelsen.

Infrarødt-spektre ble registrert på et Bruker Tensor 27 infrarødt-apparat med et Golden Gate ATR tilleggsutstyr. Substansene plasseres på platen i ren form.

**EKSEMPEL 1: 2-{3-[[{(7*S*)-3,4-dimetoksybisyklo[4.2.0]okta-1,3,5-trien-7-yl]metyl}-(metyl)amino]propyl}-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dion**

- 20 5.3 g (25.5 mmol) av 1-[(7*S*)-3,4-dimetoksybisyklo[4.2.0]okta-1,3,5-trien-7-yl]-*N*-metyl-metanamin og 6.8 g (25.5 mmol) av 2-(3-brompropyl)-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-dion oppløses i 230 ml av aceton. 13 g (95 mmol, 3.7 ekv.) av kaliumkarbonat tilsettes til den resulterende løsningen. Blandingen oppvarmes deretter ved tilbakestrømming i 24 timer. Etter å ha gått tilbake til omgivelsestemperatur filtreres kaliumkarbonatet bort, og filtratet fordampes til
- 25 tørrhet. Resten tas opp i vann og ekstraheres med diklormetan. Den organiske fasen tørkes over MgSO<sub>4</sub>, filtreres og fordampes til tørrhet. 9.7 g av forventet produkt oppnås i formen av en lysegul olje.



Utbytte = 97 %

IR :  $\nu = 2782, 1770, 1704, 1206, 836, 718 \text{ cm}^{-1}$ .

**EKSEMPEL 2: *N*-{[(7*S*)-3,4-dimetoksybisyklo[4.2.0]okta-1,3,5-trien-7-yl]metyl}-*N*-metylpropan-1,3-diamin**

9.7 g (24.58 mmol) av ftalimidforbindelsen fra det foregående Trinnet oppløses i 100 ml av etanol. 2.7 ml (36.87 mmol, 1.5 ekv.) av hydrazinhydrat tilsettes, og oppvarming ved tilbakestrømming utføres i 4 timer. Etter å ha gått tilbake til omgivelsestemperatur tilsettes 100 ml av vandig saltsyreløsning (4N); blandingen røres i 1 time ved omgivelsestemperatur og filtreres over en fritte. Filtratet fordampes deretter (fjerning av etanolen). Den vandige fasen vaskes deretter to ganger med eter og bringes til pH 9 ved tilsetning av konsentrert natriumhydroksidløsning i den kalde tilstanden. Ekstrahering med diklormetan utføres 3 ganger, og deretter vaskes de kombinerte organiske fasene med vann, tørkes over  $\text{MgSO}_4$ , filtreres og fordampes til tørrhet. 4.9 g av forventet produkt oppnås i formen av en lysegul olje.

15 Utbytte = 75 %

IR:  $\nu = 3366, 3302, 1591 \text{ cm}^{-1}$ .

**EKSEMPEL 3: *N*-{[(7*S*)-3,4-dimetoksybisyklo[4.2.0]okta-1,3,5-trien-7-yl]metyl}-*N'*-(2,2-dimetoksyetyl)-*N*-metylpropan-1,3-diamin**

1 g (3.7 mmol) av *N*-{[(7*S*)-3,4-dimetoksybisyklo[4.2.0]okta-1,3,5-trien-7-yl]metyl}-*N*-metylpropan-1,3-diamin oppløses i 20 ml av etanol. 520 mg (0.45 ml) av en 60 % løsning av glyoksal 1,1-dimetylacetal i vann og deretter 100 mg av Pd/C 10% tilsettes. Reaksjonsblandingens hydrogeneres ved atmosfærisk trykk og omgivelsestemperatur i 12 timer. Katalysatoren filtreres bort og filtratet fordampes til tørrhet. 1.2 g av forventet produkt oppnås i formen av en olje.

25 Utbytte = 90 %

IR:  $\nu = 1207, 1508, 834 \text{ cm}^{-1}$ .

**EKSEMPEL 4: *N*-{3-[[[(7*S*)-3,4-dimetoksybisyklo[4.2.0]okta-1,3,5-trien-7-yl]metyl]-(metyl)amino]propyl}-*N*-(2,2-dimetoksyetyl)-2-(3,4-dimetoksyfenyl)acetamid**

En løsning av 6.3 g (17.9 mmol) av acetalet fra det foregående Trinnet i 80 ml av CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> fremstilles. 5 ml av trietylamin (35.8 mmol, 2 ekv.) tilsettes til den resulterende løsningen, som deretter kjøles til 0°C. En løsning av 3.8 g (17.9 mmol) av homoveratrylklorid i 40 ml av diklormetan tilsettes deretter dertil dråpevis. Røring utføres deretter i 3 timer ved omgivelsestemperatur. Blandingen fortynnes med vann og ekstraheres med diklormetan. Den organiske fasen tørkes over MgSO<sub>4</sub>, filtreres og fordampes til tørrhet. Det oppnås 10 g av en olje som renses på 500 g av silikagel (ekstraksjonsmiddel = CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH: 90/10). 8.5 g av forventet produkt oppnås i formen av en brun olje.

Utbytte = 90 %

IR:  $\nu$  = 1627, 1207, 1124, 1071, 1049, 1027 cm<sup>-1</sup>.

**EKSEMPEL 5: 3-{3-[[[(7*S*)-3,4-dimetoksybisyklo[4.2.0]okta-1,3,5-trien-7-yl]metyl]-(metyl)amino]propyl}-7,8-dimetoksy-1,3-dihydro-2*H*-3-benzazepin-2-on**

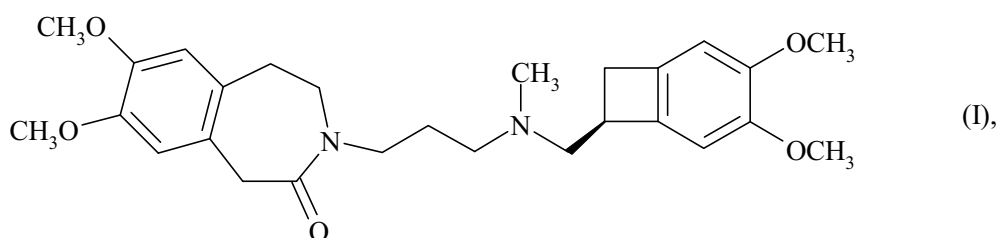
Til en blanding av 10 ml av eddiksyre og 10 ml av konsentrert saltsyre tilsettes det 1 g (1.9 mmol) av acetalet fra det foregående Trinnet ved omgivelsestemperatur. Røring utføres ved 25°C i 1 time. Løsningen bringes til pH 9 ved tilsetning av is og vandig natriumhydroksidløsning (20 %). Blandingen ekstraheres deretter med diklormetan. Den organiske fasen vaskes med vann, tørkes over MgSO<sub>4</sub>, filtreres og fordampes til tørrhet. Det oppnås 1 g av en olje som renses ved flashkromatografi på 40 g av silika (Merck™ kolonne, ekstraksjonsmiddel = CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOH: 95/5). Det oppnås 270 mg av forventet produkt i formen av en olje som har en optisk renhet på mer enn 99 %.

Utbytte = 31 %

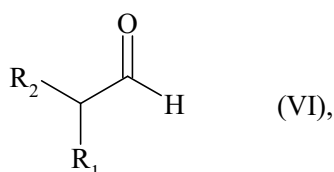
IR:  $\nu$  = 1656, 836, 760 cm<sup>-1</sup>.

**EKSEMPEL 6: 3-{3-[[{(7*S*)-3,4-dimetoksybisyklo[4.2.0]okta-1,3,5-trien-7-yl]metyl}-(metyl)amino]propyl}-7,8-dimetoksy-1,3,4,5-tetrahydro-2*H*-3-benzazepin-2-on**

Tittelforbindelsen oppnås ved å reprodusere trinn D i Eksempel 1 i patentfremstilling EP 0 534 859, ved å starte fra forbindelsen med Eksempel 5.

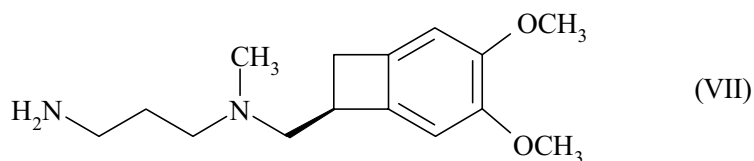
**PATENTKRAV****1. Prosess for syntese av ivabradin med formel (I):**

karakterisert ved at forbindelsen med formel (VI):



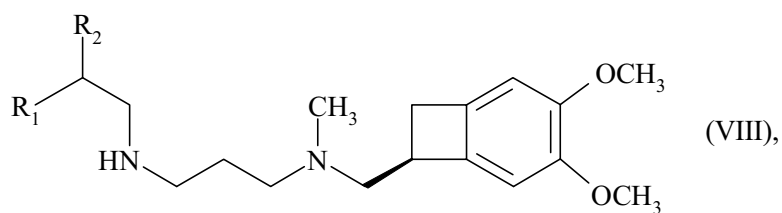
- 5 hvor  $R_1$  og  $R_2$ , som er samme eller forskjellige, representerer rettkjedede eller forgrenede ( $C_1$ - $C_6$ )alkoksygrupper eller sammen med karbonatomet som bærer dem danner en 1,3-dioksan-, 1,3-dioksolan- eller 1,3-dioksepanring,

utsettes for en reduserende amineringsreaksjon med forbindelsen med formel (VII):



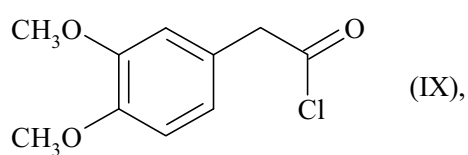
- 10 i nærværet av et reduksjonsmiddel,  
i et organisk løsningsmiddel, en blanding av organiske løsningsmidler eller en blanding av organisk(e) løsningsmiddel(midler) og vann,

for å gi forbindelsen med formel (VIII):



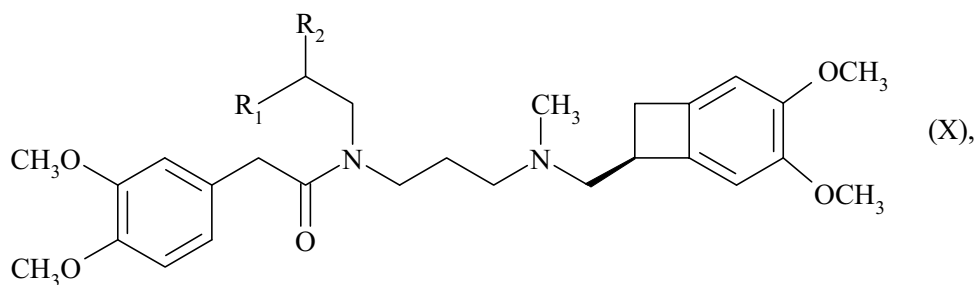
hvor  $R_1$  og  $R_2$  er som definert ovenfor,

som utsettes for en kondensasjonsreaksjon med forbindelsen med formel (IX):



5 i nærværet av en base i et organisk løsningsmiddel,

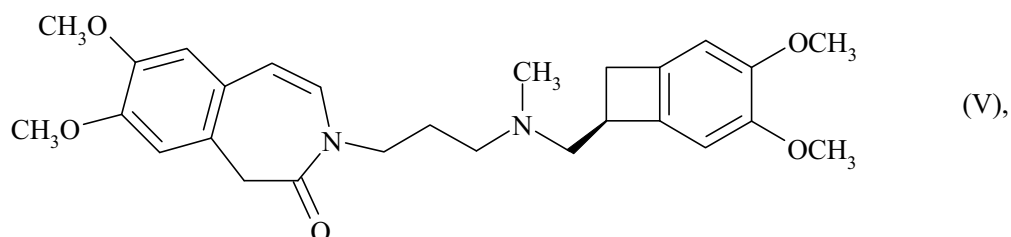
for å gi forbindelsen med formel (X):



hvor  $R_1$  og  $R_2$  er som definert ovenfor,

som utsettes for en sykliseringsreaksjon i et syremedium for å gi forbindelsen med formel

10 (V):



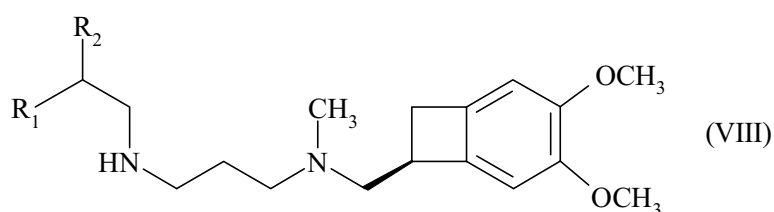
som utsettes for en hydrogeneringsreaksjon for å gi ivabradin med formel (I), som valgfritt omdannes til addisjonssalter derav med en farmasøytisk akseptabel syre valgt fra saltsyre, hydrogenbromidsyre, svovelsyre, fosforsyre, eddiksyre, trifluoreddiksyre, melkesyre, pyruvinsyre, malonsyre, ravsyre, glutarsyre, fumarsyre, vinsyre, maleinsyre, sitronsyre, askorbinsyre, oksalsyre, metansulfonsyre, benzensulfonsyre og kamfersyre, og til hydrater derav.

2. Synteseprosess ifølge krav 1, karakterisert ved at reduksjonsmidlet anvendt for å utføre den reduserende amineringsreaksjonen av forbindelsen med formel (VI) med forbindelsen med formel (VII) velges fra natriumtriacetoksyborhydrid, natriumcyanoborhydrid, og dihydrogen i nærværet av en katalysator slik som palladium, platina, nikkel, ruthenium, rhodium, og forbindelser derav, spesielt på en bærer eller i formen av oksider.
3. Synteseprosess ifølge krav 2, karakterisert ved at reduksjonsmidlet anvendt for å utføre den reduserende amineringsreaksjonen av forbindelsen med formel (VI) med forbindelsen med formel (VII) er dihydrogen i nærværet av palladium-på-karbon.
4. Synteseprosess ifølge krav 3, karakterisert ved at den reduserende amineringsreaksjonen mellom forbindelsen med formel (VI) og forbindelsen med formel (VII) utføres ved et dihydrogentrykk på fra 0.5 til 1.5 bar.
5. Synteseprosess ifølge ethvert av krav 1 til 4, karakterisert ved at løsningsmidlet anvendt for å utføre den reduserende amineringsreaksjonen av forbindelsen med formel (VI) med forbindelsen med formel (VII) velges fra tetrahydrofuran, diklormetan, 1,2-dikloreten, acetater og alkoholer, fortrinnsvis etanol, metanol eller isopropanol, toluen og xylen.
6. Synteseprosess ifølge krav 5, karakterisert ved at løsningsmidlet anvendt for å utføre den reduserende amineringsreaksjonen av forbindelsen med formel (VI) med forbindelsen med formel (VII) omfatter en blanding av etanol og vann.

7. Synteseprosess ifølge ethvert av krav 1 til 6, karakterisert ved at den reduserende amineringsreaksjonen mellom forbindelsen med formel (VI) og forbindelsen med formel (VII) utføres ved en temperatur på fra 0 til 40°C.
8. Synteseprosess ifølge ethvert av krav 1 til 7, karakterisert ved at det organiske løsningsmidlet anvendt i reaksjonen mellom forbindelsene med formler (VIII) og (IX) velges fra toluen, diklormetan, 2-metyltetrahydrofuran, klorbenzen, 1,2-dikloretan, kloroform og dioksan.
9. Synteseprosess ifølge krav 8, karakterisert ved at det organiske løsningsmidlet anvendt i reaksjonen mellom forbindelsene med formler (VIII) og (IX) er diklormetan.
10. 10. Synteseprosess ifølge ethvert av krav 1 til 9, karakterisert ved at reaksjonen mellom forbindelsene med formler (VIII) og (IX) utføres ved en temperatur på fra 0 til 40°C.
11. Synteseprosess ifølge ethvert av krav 1 til 10, karakterisert ved at basen anvendt i reaksjonen mellom forbindelsene med formler (VIII) og (IX) velges fra pyridin, 4-dimetylamino­pyridin (DMAP) og et tertiært amin.
- 15 12. Synteseprosess ifølge krav 11, karakterisert ved at basen anvendt i reaksjonen mellom forbindelsene med formler (VIII) og (IX) er trietylamin.
13. Synteseprosess ifølge ethvert av krav 1 til 12, karakterisert ved at syren anvendt for å utføre syklisering av forbindelsen med formel (X) for å danne forbindelsen med formel (V) velges fra konsentrert svovelsyre, polyfosforsyre, konsentrert saltsyre i vandig løsning, konsentrert saltsyre i løsning i eddiksyre, konsentrert hydrogenbromidsyre i løsning i eddiksyre, og metansulfonsyre.
- 20 14. Synteseprosess ifølge krav 13, karakterisert ved at syren anvendt for å utføre syklisering av forbindelsen med formel (X) for å danne forbindelsen med formel (V) er konsentrert saltsyre i løsning i eddiksyre.

**15.** Synteseprosess ifølge ethvert av krav 1 til 14, karakterisert ved at syklisering av forbindelsen med formel (X) for å danne forbindelsen med formel (V) utføres ved en temperatur på fra 0 til 40°C.

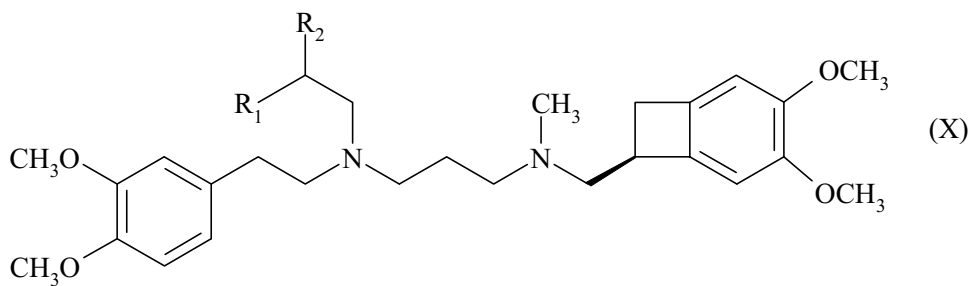
**16.** Forbindelse med formel (VIII):



5

hvor  $R_1$  og  $R_2$ , som er samme eller forskjellige, representerer rettkjedede eller forgrenede ( $C_1$ - $C_6$ )alkoksygrupper eller sammen med karbonatomet som bærer dem danner en 1,3-dioksan-, 1,3-dioksolan- eller 1,3-dioksepanring.

**17.** Forbindelse med formel (X):



10

hvor  $R_1$  og  $R_2$  er som definert i krav 16.