



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑪ CH 651 541 A5

⑯ Int. Cl. 4: C 07 C 87/28
C 07 C 91/00
C 07 C 149/32
C 07 C 103/375

// A 61 K 31/135

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑯ Gesuchsnummer: 7800/81

⑯ Inhaber:
Dr. Karl Thomae Gesellschaft mit beschränkter
Haftung, Biberach/Riss (DE)

⑯ Anmeldungsdatum: 07.12.1981

⑯ Erfinder:
Keck, Johannes, Dr., Biberach 1/Riss (DE)
Pieper, Helmut, Dr., Biberach 1/Riss (DE)
Krüger, Gerd, Dr., Biberach 1/Riss (DE)
Noll, Klaus, Dr., Warthausen 1 (DE)
Dämmgen, Jürgen, Dr., Warthausen 1 (DE)
Diederer, Willi, Dr., Biberach 1/Riss (DE)
Kadatz, Rudolf, Prof. Dr., Biberach 1/Riss (DE)

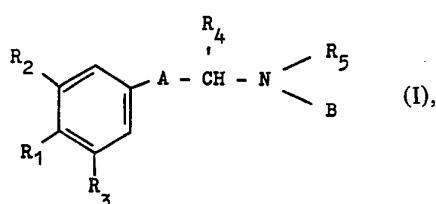
⑯ Patent erteilt: 30.09.1985

⑯ Patentschrift
veröffentlicht: 30.09.1985

⑯ Vertreter:
Schmauder & Wann, Patentanwaltsbüro, Zürich

⑤ Phenylalkylamine und diese enthaltende Arzneimittel.

⑥ Phenylalkylamine der Formel I



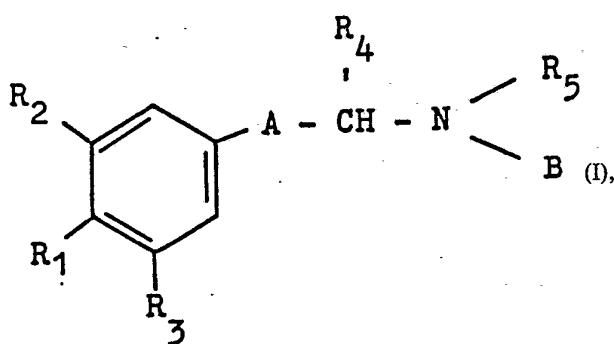
bedeuten, deren optisch aktive Antipoden, deren diastereomere Racemate und ihre optischen Antipoden, sowie deren Säureadditionssalze, welche wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen, insbesondere eine Wirkung auf das Herz und den Kreislauf. Die Verbindungen der Formel I können nach für analoge Verbindungen üblichen Verfahren hergestellt werden.

in der

- R₁ eine Hydroxygruppe oder eine gegebenenfalls substituierte Aminogruppe,
- R₂ und R₃ Halogenatome, Trifluormethyl-, Cyan- oder Nitrogruppen oder einer der Reste R₂ oder R₃ auch ein Wasserstoffatom,
- R₄ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe,
- R₅ ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl- oder Aralkylgruppe,
- A die Methylen-, Athylen- oder Hydroxymethylengruppe und
- B eine gegebenenfalls substituierte Aralkylgruppe, wobei die mit dem Phenylkern verbundene Methylengruppe durch ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt sein kann,

PATENTANSPRÜCHE

1. Phenylalkylamine der Formel I



in der

R₁ eine Hydroxygruppe, eine gegebenenfalls durch eine Alkanoylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Alkoxy-carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Aminogruppe, eine Alkylamino- oder Dialkylamino-gruppe, wobei jeder Alkylteil 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten und jeweils durch eine Phenylgruppe substituiert sein kann, wobei die beiden Alkylgruppen der Dialkylaminogruppe zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen gesättigten heterocyclischen Ring mit bis zu 7 Ringgliedern bilden können,

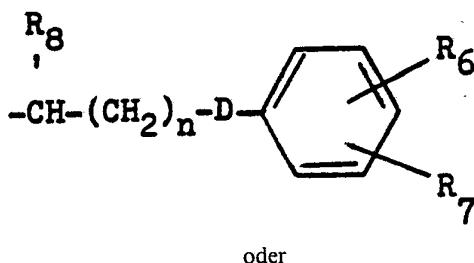
R₂ und R₃, die gleich oder verschieden sein können, Halogenatome, Trifluormethyl-, Cyan- oder Nitrogruppen oder einer der Reste R₂ oder R₃ auch ein Wasserstoffatom,

R₄ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

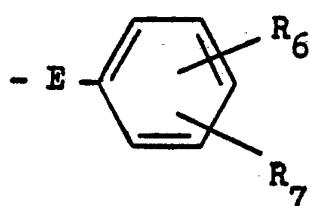
R₅ ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Aralkylgruppe mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen,

A die Methylen-, Äthylen- oder Hydroxymethylengruppe und

B eine Gruppe der Formel



oder



wobei

R₆ ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Hydroxygruppe, eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkylsulfonyl- oder Alkylsulfinylgruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

R₇ ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe oder eine Alk-

oxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder R₆ und R₇ zusammen die Methylendioxygruppe,

R₈ ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

D ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe,

n die Zahl 1 oder 2 und

E eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte geradkettige

Alkylengruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen oder, wenn

A eine Methylen- oder Äthylengruppe und/oder

R₁ eine durch eine Alkanoylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Alkoxy-carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Aminogruppe, eine Hydroxy-,

Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe, wobei jeder Alkylteil 1 bis 3 Kohlenstoffatomen enthalten und jeweils durch eine Phenylgruppe substituiert sein kann, und/oder

R₂ eine Trifluormethyl-, Cyan- oder Nitrogruppe und/oder

R₃ ein Fluoratom und/oder

20 R₄ eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und/oder R₅ eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Aralkylgruppe mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen und/oder

25 R₆ ein Fluor- oder Chloratom, eine Alkylsulfonyl- oder Alkylsulfinylgruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen darstellen, eine Äthylengruppe oder auch, wenn A die Methylengruppe darstellt,

eine Gruppe der Formel

30 R₉

— CH — CH₂ — bedeuten, in der R₉ eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen darstellt, deren optisch aktive Antipoden, deren diastereomere Racemate und ihre optischen Antipoden und deren Säureadditionssalze.

35 2. Phenylalkylamine der Formel I gemäss Anspruch 1, in der

R₁ eine gegebenenfalls durch eine Benzylgruppe oder eine Alkoxy-carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Aminogruppe, eine Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe, wobei jeder Alkylteil 1 bis 3 Kohlenstoffatomen enthalten kann,

R₂ ein Wasserstoff-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine Trifluormethyl-, Cyan- oder Nitrogruppe,

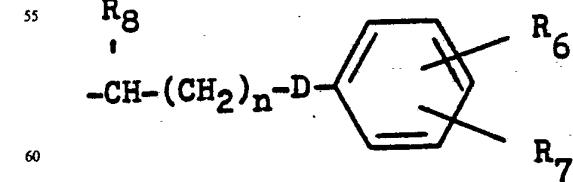
40 R₃ ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Cyangruppe,

R₄ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

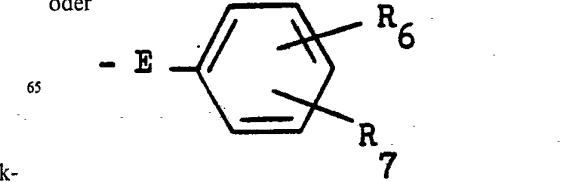
R₅ ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Allyl- oder Cyclopropylgruppe,

45 A die Methylen-, Äthylen- oder Hydroxymethylengruppe und

B eine Gruppe der Formeln



55



60



65

bedeuten, wobei

R₈, D und n wie eingangs erwähnt definiert sind,

R₆ ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom, eine Hydroxy-, Methoxy-, Äthoxy-, Benzyloxy-, Methylsulfonyl- oder Methylsulfinylgruppe,

R₇ ein Wasserstoffatom oder eine Methoxygruppe oder R₆ und R₇ zusammen die Methylendioxygruppe und

E die n-Propylen-, 1-Methyl-n-propylen-, 1,1-Dimethyl-n-propylen- oder n-Butylengruppe oder, wenn

A die Methylen- oder Äthylengruppe und/oder

R₁ eine gegebenenfalls durch eine Benzylgruppe oder durch eine Alkoxy carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Aminogruppe, eine Alkylamino- oder Dialkylamino gruppe, wobei jeder Alkylteil 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, und/oder

R₂ eine Trifluormethyl-, Cyan- oder Nitrogruppe und/oder

R₃ ein Fluoratom und/oder

R₅ eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, die Allyl- oder Cyclopropylgruppe darstellen, auch eine Äthylengruppe bedeuten, deren optisch aktive Antipoden, deren diastereomere Racemate und ihre optischen Antipoden und deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren.

3. Phenylalkylamine gemäß Anspruch 1, in der

R₁ eine gegebenenfalls durch eine Äthoxycarbonylgruppe substituierte Aminogruppe, eine Alkylamino- oder Dialkylamino gruppe, wobei jeder Alkylteil 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann,

R₂ ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder die Cyangruppe,

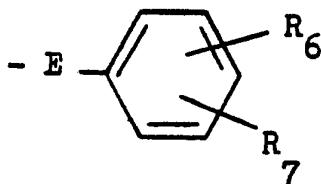
R₃ ein Fluor- oder Chloratom oder die Cyangruppe,

R₄ ein Wasserstoffatom oder die Methylgruppe,

R₅ ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, die Allyl- oder Cyclopropylgruppe,

A die Methylen- oder Hydroxymethylengruppe und

B eine Gruppe der Formel



bedeuten, wobei

E die n-Propylen-, 1-Methyl-n-propylen-, 1,1-Dimethyl-n-propylen-, n-Butylengruppe oder, wenn

R₁ die Äthoxycarbonylaminogruppe und/oder

R₂ die Cyangruppe und/oder

R₃ ein Fluoratom und/oder

R₅ eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, die Allyl- oder Cyclopropylgruppe darstellen, auch eine Äthylengruppe,

R₆ ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy- oder Methoxygruppe und

R₇ ein Wasserstoffatom oder eine Methoxygruppe darstellen, deren optisch aktive Antipoden, deren diastereomere Racemate und ihre optischen Antipoden und deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren.

4. Phenylalkylamine der Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R₁ eine Amino-, Dimethylamino- oder Alkylaminogruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen im Alkylteil,

R₂ ein Chlor- oder Bromatom,

R₃ ein Fluor- oder Chloratom oder einer der Reste R₂ oder R₃ auch eine Cyangruppe,

R₄ ein Wasserstoffatom oder die Methylgruppe,

R₅ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder die Allylgruppe,

A die Methylen- oder Hydroxymethylengruppe und

B eine in 3-Stellung durch eine Phenyl-, 4-Hydroxyphenyl-, 4-Methoxyphenyl- oder 4-Chlorphenylgruppe substituierte n-Propyl-, 1-Methyl-n-propyl- oder 1,1-Dimethyl-n-propyl-

gruppe, eine 4-(4-Methoxyphenyl)-butylgruppe oder auch eine 2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-äthylgruppe, wenn R₅ eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, die Allylgruppe und/oder R₂ die Cyangruppe darstellt, bedeuten, deren optisch aktive Antipoden, deren diastereomere Racemate und ihre optischen Antipoden und deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren.

5. Phenylalkylamine der Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R₁ bis R₅ und A wie im Anspruch 4 definiert sind und B eine in 3-Stellung durch eine Phenyl-, 4-Hydroxyphenyl-, 4-Methoxyphenyl- oder 4-Chlorphenylgruppe substituierte n-Propyl-, 1-Methyl-n-propyl- oder 1,1-Dimethyl-n-propylgruppe oder eine 4-(4-Methoxyphenyl)-butylgruppe bedeuten, deren

optisch aktive Antipoden, deren diastereomere Racemate und ihre optischen Antipoden und deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren.

6. 1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-(3-phenyl-propyl)-2-propylamino]-äthanol, dessen optisch aktive Antipoden und deren Säureadditionssalze als Verbindungen gemäß Anspruch 1.

7. 1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[1,1-dimethyl-3-(4-hydroxy-phenyl)-propyl]-amino]-äthanol, dessen optisch aktive Antipoden und deren Säureadditionssalze als Verbindungen gemäß Anspruch 1.

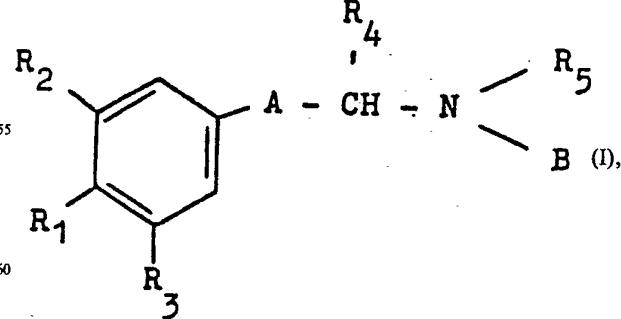
8. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 neben einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

9. Verwendung einer Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines zur Bekämpfung von Herz und Kreislauferkrankungen bestimmten Arzneimittels auf nicht-chemischem Wege.

45

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind neue Phenylalkylamine der Formel I

50



deren optisch aktive Antipoden, deren diastereomere Racemate und ihre optischen Antipoden, sowie deren Säureadditionssalze,

insbesondere deren physiologisch verträgliche Säureadditionssalze mit anorganischen oder organischen Säuren und diese enthaltende Arzneimittel.

Die neuen Verbindungen weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, insbesondere eine Wirkung auf das Herz und den Kreislauf.

In der obigen Formel I bedeuten

R_1 eine Hydroxygruppe, eine gegebenenfalls durch eine Alkanoylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Alkoxy-carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Aminogruppe, eine Alkylamino- oder Dialkylamino-gruppe, wobei jeder Alkylteil 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten und jeweils durch eine Phenylgruppe substituiert sein kann,

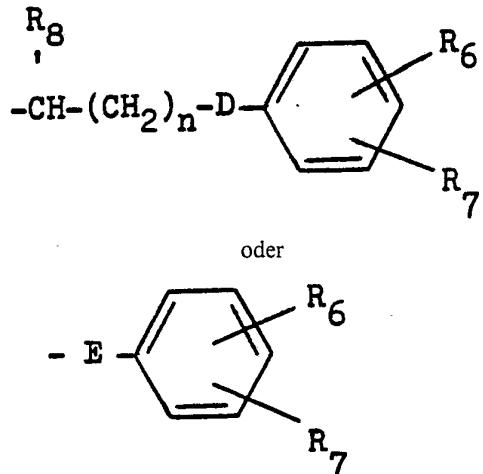
R_2 und R_3 , die gleich oder verschieden sein können, Halogenatome, Trifluormethyl-, Cyan- oder Nitrogruppen oder einer der Reste R_2 oder R_3 auch ein Wasserstoffatom,

R_4 ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

R_5 ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Aralkylgruppe mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen,

A die Methylen-, Äthylen- oder Hydroxymethylengruppe und

B eine Gruppe der Formeln



wobei

R_6 ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine Hydroxygruppe, eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Alkylsulfonyl- oder Alkylsulfinylgruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

R_7 ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe oder eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder R_6 und R_7 zusammen die Methylendioxygruppe,

R_8 ein Wasserstoffatom oder eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen,

D ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe,

n die Zahl 1 oder 2 und

E eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte geradkettige Alkylengruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen oder, wenn A eine Methylen- oder Äthylengruppe und/oder

R_1 eine durch eine Alkanoylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Alkoxy-carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Aminogruppe, eine Hydroxy-, Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe, wobei jeder Alkylteil 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten und jeweils durch eine Phenylgruppe substituiert sein kann, und/oder

R_2 eine Trifluormethyl-, Cyan- oder Nitrogruppe und/oder

R_3 ein Fluoratom und/oder

R_4 eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und/oder

R_5 eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Aralkylgruppe mit 7 bis 10 Kohlenstoffatomen und/oder

R_6 ein Fluor- oder Chloratom, eine Alkylsulfonyl- oder Alkylsulfinylgruppe mit jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatomen darstellen, eine Äthylengruppe oder auch, wenn A die Methylengruppe darstellt, eine Gruppe der Formel

R_9

—

— $CH — CH_2 —$, in der R_9 eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen darstellt.

Für die bei der Definition der Reste R_1 bis R_9 und E zuvor erwähnten Bedeutungen kommt beispielsweise

für R_1 die der Hydroxy-, Amino-, Methylamino-, Äthylamino-, Propylamino-, Isopropylamino-, Benzylamino-, 1-Phenyläthylamino-, 2-Phenyläthylamino-, 3-Phenylpropylamino-, Dimethylamino-, Diäthylamino-, Dipropylamino-, Diisopropylamino-, Dibenzylamino-, Di-(2-Phenyläthyl)-amino-, Di-(3-Phenylpropyl)-amino-, Methyl-äthylamino-, Methyl-propylamino-, Methyl-isopropylamino-, Äthyl-isopropylamino-, Methyl-benzylamino-, Äthyl-benzylamino-, Propyl-benzylamino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Hexamethylenimino-, Formylamino-, Acetylamino-, Propionylamino-, Methoxycarbonyl-amino-, Äthoxycarbonyl-amino-, Propoxycarbonyl-amino- oder Isopropoxycarbonylaminogruppe,

für R_2 und R_3 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils die des Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatoms, der Trifluormethyl-, Cyan- oder Nitrogruppe oder für R_2 oder R_3 auch die des Wasserstoffatoms,

für R_4 und R_8 , die gleich oder verschieden sein können, jeweils die des Wasserstoffatoms, der Methyl-, Äthyl-, Propyl- oder Isopropylgruppe,

für R_5 die des Wasserstoffatoms, der Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, Butyl-, Isobutyl-, tert.Butyl-, Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Allyl-, Crotyl-, Pentenyl-, Benzyl-, 1-Phenyläthyl-, 2-Phenyläthyl-, 3-Phenylpropyl- oder 4-Phenylbutylgruppe,

für R_6 die des Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatoms, der Hydroxy-, Methoxy-, Äthoxy-, Propoxy-, Isopropoxy-, Methylsulfonyl-, Äthylsulfonyl-, Methylsulfinyl-, Propylsulfinyl-, Benzyloxy-, 2-Phenyläthoxy- oder 3-Phenylpropoxygruppe,

für R_7 die des Wasserstoffatoms, der Hydroxy-, Methoxy-, Äthoxy-, Propoxy- oder Isopropoxygruppe oder für R_6 und R_7 zusammen die der Methylendioxygruppe,

für R_9 die der Methyl-, Äthyl-, Propyl- oder Isopropylgruppe und

für E die der Äthylen-, n-Propylen-, n-Butylen-, n-Pentyl-, 1-Methyl-n-propylen-, 1-Äthyl-n-propylen-, 1-Propyl-n-propylen-, 1,1-Dimethyl-n-propylen-, 1,1-Diäthyl-n-propylen-, 1,1-Dipropyl-n-propylen-, 1-Methyl-1-äthyl-n-propylen-, 1-Methyl-1-propyl-n-propylen-, 1-Äthyl-1-propyl-n-propylen-, 1-Methyl-n-butyl- oder 1-Methyl-n-pentylengruppe in Be-

Hierbei weisen die Verbindungen der Formel I, in der R_1 eine gegebenenfalls durch eine Benzylgruppe oder eine Alkoxy-carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Aminogruppe, eine Alkylamino- oder Dialkylaminogruppe, wobei jeder Alkylteil 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann,

R_2 ein Wasserstoff-, Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine Trifluormethyl-, Cyan- oder Nitrogruppe,

R_3 ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Cyangruppe,

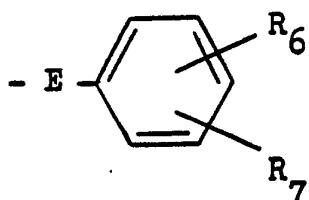
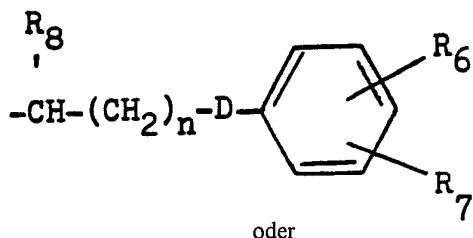
R_4 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe,

R_5 ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls durch eine

Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, eine Allyl- oder Cyclopropylgruppe,

A die Methylen-, Äthylen- oder Hydroxymethylengruppe und

B eine Gruppe der Formeln



bedeuten, wobei

R8, D und n wie eingangs erwähnt definiert sind,

R6 ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom, eine Hydroxy-, Methoxy-, Äthoxy-, Benzyloxy-, Methylsulfonyl- oder Methylsulfinylgruppe,

R7 ein Wasserstoffatom oder eine Methoxygruppe oder R6 und R7 zusammen eine Methylenedioxygruppe und

E die n-Propylen-, 1-Methyl-n-propylen-, 1,1-Dimethyl-n-propylen- oder n-Butylengruppe oder, wenn

A die Methylen- oder Äthylengruppe und/oder

R1 eine gegebenenfalls durch eine Benzylgruppe oder durch eine Alkoxy carbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoffatomen substituierte Aminogruppe, eine Alkylamino- oder Dialkylamino gruppe, wobei jeder Alkylteil 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann, und/oder

R2 eine Trifluormethyl-, Cyan- oder Nitrogruppe und/oder

R3 ein Fluoratom und/oder

R5 eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, die Allyl- oder Cyclopropylgruppe darstellen, die Äthylengruppe bedeuten, besonders günstige Eigenschaften auf.

Besonders bevorzugte Verbindungen der vorstehend erwähnten Formel I sind jedoch diejenigen, in der

R1 eine gegebenenfalls durch eine Äthoxycarbonylgruppe substituierte Aminogruppe, eine Alkylamino- oder Dialkylamino gruppe, wobei jeder Alkylteil 1 bis 3 Kohlenstoffatome enthalten kann,

R2 ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder die Cyangruppe,

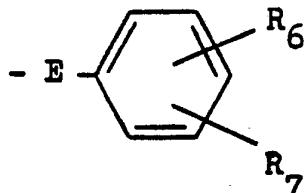
R3 ein Fluor- oder Chloratom oder die Cyangruppe,

R4 ein Wasserstoffatom oder die Methylgruppe,

R5 ein Wasserstoffatom, eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, die Allyl- oder Cyclopropylgruppe,

A die Methylen- oder Hydroxymethylengruppe und

B eine Gruppe der Formel



bedeuten, wobei

E die n-Propylen-, 1-Methyl-n-propylen-, 1,1-Dimethyl-n-propylen-, n-Butylengruppe oder, wenn

R1 die Äthoxycarbonylaminogruppe und/oder

R2 die Cyangruppe und/oder

R3 ein Fluoratom und/oder

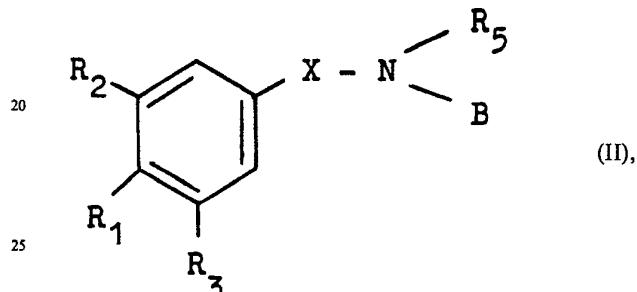
R5 eine gegebenenfalls durch eine Phenylgruppe substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, die Allyl- oder Cyclopropylgruppe darstellen, auch die Äthylengruppe,

R6 ein Wasserstoffatom, eine Hydroxy- oder Methoxygruppe und

R7 ein Wasserstoffatom oder eine Methoxygruppe darstellen.

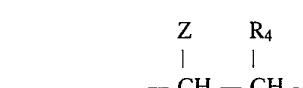
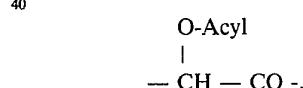
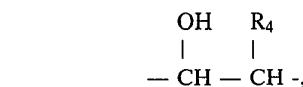
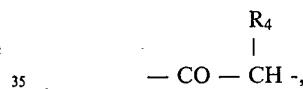
Die Phenylalkylamine der Formel I können nach folgenden Verfahren hergestellt werden:

a) Reduktion einer Verbindung der Formel II

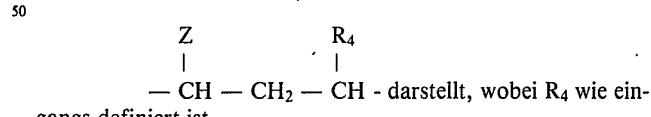


in der

R1 bis R3, R5 und B wie eingangs definiert sind und X eine Gruppe der Formeln



oder



55 Acyl eine organische Acylgruppe wie die Acetyl-, Propionyl- oder Benzoylgruppe und

Z eine reduktiv abspaltbare Gruppe wie ein Brom- oder Jodatom oder einen Kohlensäureesterrest wie die Methoxycarbonyloxy- oder Äthoxycarbonyloxygruppe bedeuten.

60 Die Reduktion wird je nach Bedeutung des Restes X in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Methanol/Wasser, Äthanol, Äthanol/Wasser, Isopropanol, Trifluoressigsäure, Butanol, Diäthyläther, Tetrahydrofuran, Tetrahydrofuran/Wasser, Dioxan oder Hexamethyl-phosphorsäuretriamid,

65 zweckmässigerweise mit einem Hydrid, mit Aluminiumisopropylat in Gegenwart eines primären oder sekundären Alkohols, mit katalytisch angeregtem Wasserstoff oder mit naszierendem Wasserstoff bei Temperaturen zwischen -20°C und der Siede-

temperatur des Reaktionsgemisches, z.B. Bei Temperaturen zwischen -20°C und 100°C , durchgeführt.

Zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, in der A die Hydroxymethylengruppe darstellt, wird zweckmässigerweise die Reduktion beispielsweise mit einem komplexen Metallhydrid wie Natriumborhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Methanol/Wasser, Diäthyläther oder Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen -20° und 50°C , die Reduktion mit Aluminiumisopropylat in Isopropanol bei Siedetemperatur und unter Abdestillieren des gebildeten Acetons, die Reduktion mit katalytisch angeregtem Wasserstoff mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Platin, Palladium, Raney-Nickel oder Raney-Kobalt bei Raumtemperatur und bei einem Wasserstoffdruck von 1-5 bar, und die Reduktion mit naszierendem Wasserstoff, z.B. mit aktiviertem metallischen Aluminium und Wasser oder mit Zink und Salzsäure, bei Temperaturen bis zur Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels durchgeführt.

Bedeutet X hierbei in einer Verbindung der Formel II die $-\text{CO-CHR}_4$ -Gruppe, so wird die Umsetzung zweckmässigerweise bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C , vorzugsweise bei Raumtemperatur, z.B. mit Natriumborhydrid in Methanol/Wasser, Äthanol/Wasser oder Isopropanol oder mit Lithiumaluminiumhydrid in Diäthyläther oder Tetrahydrofuran als



Lösungsmittel, oder X die $-\text{CH---CO-}$ Gruppe, so wird die Umsetzung vorzugsweise mit einem Hydrid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Äther, Tetrahydrofuran oder Dioxan, z.B. mit Diboran oder Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran bei niederen bis leicht erhöhten Temperaturen, z.B. bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C , zweckmässigerweise jedoch bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt.

Zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, in der A die Methylen- oder Äthylengruppe darstellt, wird zweckmässigerweise die Reduktion mit einem Hydrid wie Natriumborhydrid, Lithiumaluminiumhydrid, Natriumcyanborhydrid oder Pyridin-Boran in einem geeigneten Lösungsmittel wie Äthanol, Isopropanol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Trifluoressigsäure oder Hexamethyl-phosphorsäuretriamid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C , durchgeführt.

Bedeutet X hierbei in einer Verbindung der Formel II die $-\text{CH}_2\text{-CO-}$ Gruppe, so wird die Umsetzung vorzugsweise bei erhöhten Temperaturen, z.B. mit Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, oder X die Hydroxyäthylengruppe, so wird die Umsetzung vorzugsweise mit Pyridin-Boran in Trifluoressigsäure bei Temperaturen zwischen 25 und 100°C durchgeführt, wobei die Reaktionskomponenten zweckmässigerweise bei niederen Temperaturen, z.B. bei -10°C , zusammengegeben werden, oder X eine



so wird die Umsetzung vorzugsweise mit Natriumborhydrid, Natriumcyanborhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Isopropanol, Hexamethyl-phosphorsäuretriamid, Tetrahydrofuran oder Dioxan bei Temperaturen zwischen 20 und 100°C durchgeführt.

b) Umsetzung einer gegebenenfalls im Reaktionsgemisch gebildeten Carbonylverbindung der Formel III

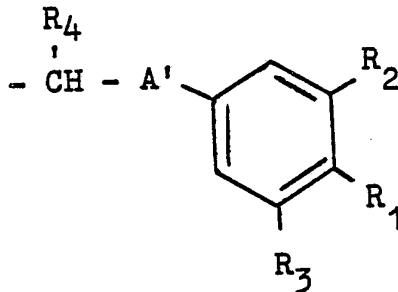


in der

K ein Sauerstoffatom, das zwei benachbarte Wasserstoffatome im Alkylteil des Restes L ersetzt, bedeutet,

L die für B oder mit Ausnahme des Wasserstoffatoms die

für R_5 eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt oder eine Gruppe der Formel

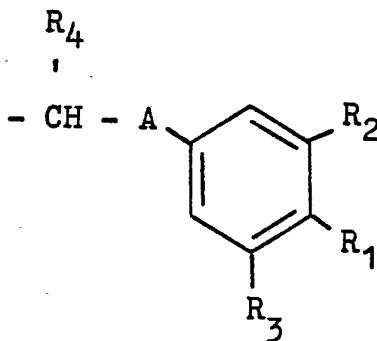


15 darstellt, wobei
 R_1 bis R_4 wie eingangs definiert sind und
 A' die Carbonyl-, Methylen- oder
Äthylengruppe darstellt, oder deren Aldehyd-Hydrat mit einem
20 Amin der Formel IV



25 in der

M und Q, die verschieden sind, die für B und R_5 eingangs erwähnten Bedeutungen besitzen oder einer der Reste M oder Q die Gruppe der Formel



darstellt, wobei

45 R_1 bis R_4 und A wie eingangs definiert sind, und einem Reduktionsmittel.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Methanol/Wasser, Äthanol, Äthanol/Wasser, Butanol, Diäthyläther, Tetrahydrofuran oder 50 Dioxan in Gegenwart eines Reduktionsmittels bei Temperaturen zwischen -20 und 50°C , vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 0 und 25°C , durchgeführt. Als Reduktionsmittel kommt hierbei ein komplexes Metallhydrid oder katalytisch angeregter Wasserstoff in Betracht.

55 Wird die Umsetzung mit einem sekundären Amin der Formel IV durchgeführt, so wird diese jedoch vorzugsweise in Tetrahydrofuran als Lösungsmittel und mit Natriumcyanborhydrid bei $\text{pH} < 7$, z.B. bei $\text{pH} 6-6,5$ und anschliessend mit Natriumborhydrid bei Raumtemperatur durchgeführt.

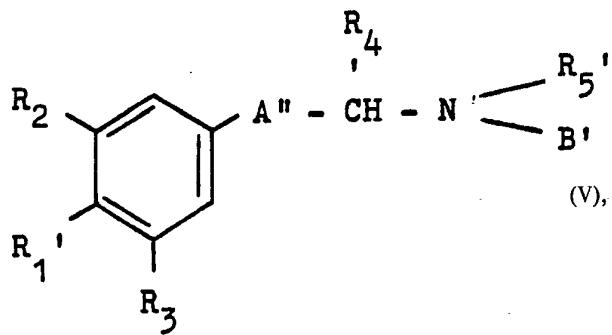
60 Wird die Umsetzung mit einem primären Amin der Formel IV durchgeführt, so wird die im Reaktionsgemisch gebildete Schiff'sche Base vorzugsweise mit einem komplexen Metallhydrid wie Natriumborhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Methanol/Wasser, Diäthyläther oder Tetrahydrofuran bei Temperaturen zwischen -20°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, z.B. bei Temperaturen zwischen 0 und 80°C , oder mit katalytisch angeregtem Wasserstoff, z.B. mit Wasserstoff

in Gegenwart eines Katalysators wie Platin, Palladium, Raney-Nickel oder Raney-Kobalt, bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und bei einem Wasserstoffdruck von 1-5 bar durchgeführt.

Die Methylierung kann auch mit Formaldehyd und Ameisensäure als Reduktionsmittel bei erhöhten Temperaturen, z.B. bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt werden.

Wird die Umsetzung mit einer Verbindung der Formel IV, in der R_1 eine Amino- oder Alkylaminogruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen darstellt, und einer Carbonylverbindung der Formel III, in der L die Bedeutung für R_5 besitzt, durchgeführt, so kann diese insbesondere bei Verwendung eines entsprechenden Überschusses alkaliert werden.

c) Abspaltung eines oder mehrerer Schutzreste von einer Verbindung der Formel V



in der

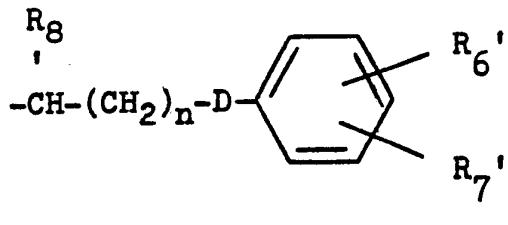
R_2 , R_3 und R_4 wie eingangs definiert sind,

R_1' die für R_1 eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt oder eine durch einen Schutzrest geschützte Hydroxy- oder Aminogruppe darstellt,

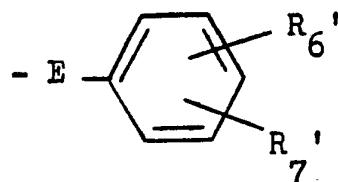
A'' die für A eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt oder eine durch einen Schutzrest geschützte Hydroxymethylengruppe darstellt,

R_5' die für R_5 eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt oder einen Schutzrest für eine Aminogruppe darstellt und

B' die für B eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt oder eine Gruppe der Formeln



oder



darstellt, wobei

R_8 , D und n wie eingangs definiert sind und

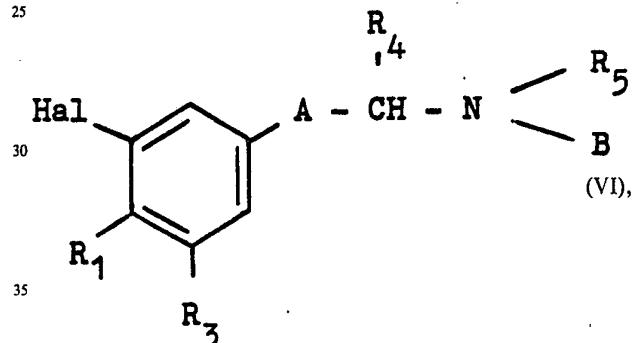
R_6' und R_7' , die gleich oder verschieden sein können, die für R_6 und R_7 eingangs erwähnten Bedeutungen besitzen oder durch Schutzreste geschützte Hydroxygruppen darstellen, wobei mindestens einer der Reste R_1' , A'' , R_5' und/oder B' einen der obengenannten Schutzreste darstellen bzw. enthalten muss.

Als Schutzreste kommen beispielsweise Acylreste wie die Äthoxycarbonyl-, Acetyl-, Propionyl- oder Benzoylgruppe oder die Benzylgruppe und für A'' die Acetyl-, Methoxycarbonyl- oder Äthoxycarbonylgruppe in Betracht.

Die Abspaltung eines der obengenannten Acyl- und/oder Alkoxy carbonylreste erfolgt vorzugsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches.

Die Abspaltung eines Benzylrestes erfolgt vorzugsweise hydrolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle, in einem Lösungsmittel wie Methanol, Äthanol, Essigsäureäthylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

d) Zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, in der einer der Reste R_2 oder R_3 ein Wasserstoffatom darstellt: Enthalogenierung einer Verbindung der Formel VI

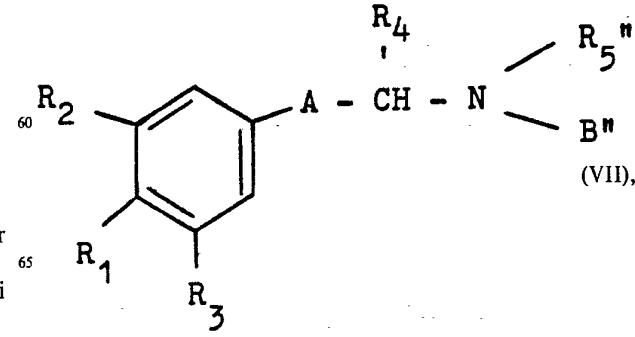


in der

R_1 , R_3 bis R_5 , A und B wie eingangs definiert sind und Hal ein Chlor-, Brom- oder Jodatom darstellt.

Die Enthalogenierung erfolgt vorzugsweise in einem Lösungsmittel, zweckmässigerweise mit Triphenylphosphin in Benzol oder Toluol, mit Wasserstoff in Methanol, Äthanol, Essigester oder Tetrahydrofuran und in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators oder mit einem komplexen Metallhydrid wie Lithiumaluminiumhydrid oder Natrium-diäthoxy-aluminiumhydrid in Tetrahydrofuran, Dioxan oder Toluol. Je nach der verwendeten Methode wird die Reaktion bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur, beispielsweise bei Temperaturen zwischen 60° und 150°C, und bei Normaldruck oder mässigem Überdruck durchgeführt; bei Anwendung von Raney-Nickel oder Palladium/Kohle beispielsweise erfolgt die Enthalogenierung bei Raumtemperatur und Normaldruck.

e) Alkylierung einer Verbindung der Formel VII



in der

R_1 bis R_4 und A wie eingangs definiert sind,
 R_5 die für R_5 eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt oder
ein Wasserstoffatom und

B' die für B eingangs erwähnten Bedeutungen besitzt, wo-
bei falls R_5 kein Wasserstoffatom darstellt, mindestens einer
der Reste R_6 oder R_7 eine Hydroxygruppe oder R_1 eine gege-
benenfalls durch eine Alkygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen
substituierte Aminogruppe, wobei die Alkygruppe zusätzlich
durch einen Phenylrest substituiert sein kann, darstellen muss.

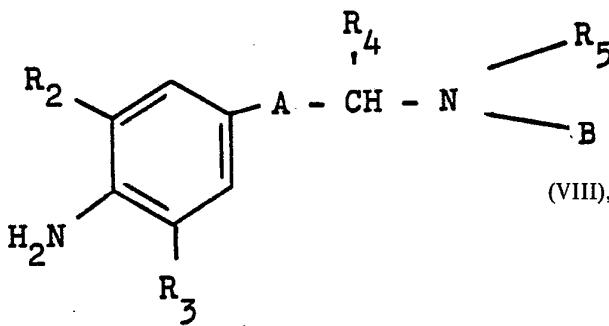
Die Umsetzung wird in einem Lösungsmittel wie Wasser/
Methanol, Äthanol/Wasser, Tetrahydrofuran, Dioxan, Aceton
oder Dimethylsulfoxid mit einem Alkylierungsmittel wie Me-
thyljodid, Dimethylsulfat, Äthylbromid, Diäthylsulfat, Benzyl-
bromid, 2-Phenyläthylbromid oder Methyl-p-toluolsulfonat, ge-
gebenenfalls in Gegenwart einer Base wie Natronlauge oder
Kaliumcarbonat zweckmässigerweise bei Temperaturen zwi-
schen -10 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen
zwischen 0 und 30°C, durchgeführt. Die Umsetzung kann je-
doch auch ohne Lösungsmittel durchgeführt werden.

Die Alkylierung des Stickstoffatoms kann auch mittels
Formaldehyd/Ameisensäure bei erhöhten Temperaturen, z.B.
bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, oder mit einer
entsprechenden Carbonylverbindung und einem komplexen
Metallhydrid, vorzugsweise mit Natriumcyanborhydrid bei pH
< 7, z.B. bei pH 6-6,5, in einem Lösungsmittel wie Wasser/
Methanol, Äthanol, Äthanol/Wasser oder Tetrahydrofuran bei
Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei
Raumtemperatur, durchgeführt werden.

Des weiteren kann die Alkylierung einer phenolischen Hy-
droxygruppe mit einem entsprechenden Diazoalkan in einem
Lösungsmittel wie Diäthyläther oder Tetrahydrofuran bei Tem-
peraturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raum-
temperatur, durchgeführt werden.

f) Zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, in der R_1
eine durch eine Alkanoylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen
oder Alkoxykarbonylgruppe mit insgesamt 2 bis 4 Kohlenstoff-
atomen substituierte Aminogruppe und R_5 kein Wasserstoff-
atom darstellt:

Acylierung einer Verbindung der Formel VIII



in der

R_2 bis R_5 , A und B wie eingangs definiert sind, mit einer
Verbindung der Formel IX



in der

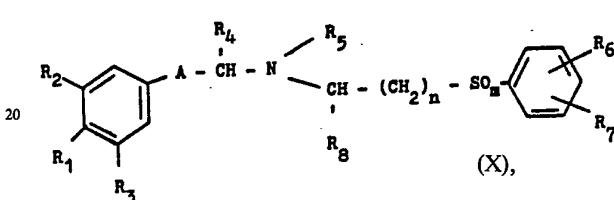
R_{10} ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Äthylgruppe
oder eine Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und

Y eine nukleophil austauschbare Gruppe wie ein Halogen-
atom, ein Nitrophenylrest, eine Imidazolylgruppe oder einen
Rest der Formel -O-COR₁₀ darstellt.

Die Umsetzung wird beispielsweise mit Acetylchlorid, Acet-
anhydrid, Propionsäureanhydrid oder einem entsprechenden
Chlorameisensäureester, z.B. Chlorameisensäureäthylester, wel-
cher gleichzeitig als Lösungsmittel dienen kann, gegebenenfalls
in einem Lösungsmittel wie Wasser/Tetrahydrofuran, Diäthyl-
äther, Tetrahydrofuran oder Methylenchlorid, gegebenenfalls in
Gegenwart einer Base wie Triäthylamin oder Pyridin, wobei
eine tertiäre organische Base gleichzeitig auch als Lösungsmittel
dienen kann, bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugs-
weise jedoch bei Raumtemperatur, durchgeführt. Die Umset-
zung kann auch ohne Lösungsmittel durchgeführt werden.

g) Zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, in der D
eine Sulfinyl- oder Sulfonylgruppe darstellt:

Oxidation einer Verbindung der Formel X



in der

R_1 bis R_8 , A und n wie eingangs definiert sind und
m die Zahl 0 oder 1 darstellt.

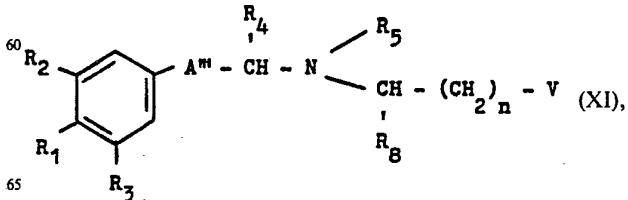
Die Oxidation wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel,
z.B. in Wasser, Wasser/Pyridin, Äthanol, Methanol, Aceton,
Eisessig, Ameisensäure, verdünnter Schwefelsäure oder Tri-
fluoressigsäure, je nach dem verwendeten Oxidationsmittel
zweckmässigerweise bei Temperaturen zwischen -80° und
100°C durchgeführt.

h) Zur Herstellung einer Sulfinylverbindung der Formel I wird
die Oxidation zweckmässigerweise mit einem Äquivalent des
verwendeten Oxidationsmittels durchgeführt, z.B. mit Wasser-
stoffperoxid in Eisessig, Trifluoressigsäure oder Ameisensäure
bei 0 bis 20°C oder in Aceton bei 0 bis 60°C, mit einer Per-
säure wie Perameisensäure in Eisessig oder Trifluoressigsäure
bei 0 bis 50°C oder mit m-Chlorperbenzoësäure in Methylen-
chlorid oder Chloroform bei -20 bis 60°C, mit Natriummeta-
perjodat in wässrigem Methanol oder Äthanol bei 15 bis 25°C.

Zur Herstellung einer Sulfonylverbindung der Formel I wird
die Oxidation zweckmässigerweise mit einem bzw. mit zwei
oder mehr Äquivalenten des verwendeten Oxidationsmittels
durchgeführt, z.B. mit Wasserstoffperoxid in Eisessig, Trifluo-
ressigsäure oder in Ameisensäure bei 20 bis 100°C oder in Ace-
ton bei 0 bis 60°C, mit einer Persäure wie Perameisensäure
oder m-Chlor-perbenzoësäure in Eisessig, Trifluoressigsäure,
Methylenchlorid oder Chloroform bei Temperaturen zwischen 0
und 60°C oder Kaliumpermanganat in Eisessig, Wasser/Schwe-
felsäure oder in Aceton bei 0 bis 20°C.

i) Zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, in der D
ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und R_5 kein Wasserstoff-
atom darstellt:

Umsetzung einer Verbindung der Formel XI

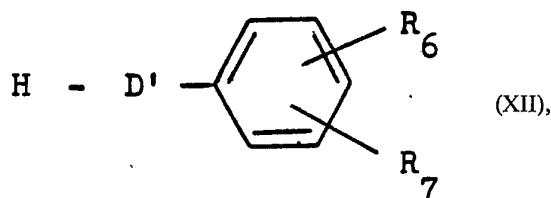


in der

R_1 bis R_8 , R₈ und n wie eingangs definiert sind,

V eine nukleophil austauschbare Gruppe wie ein Halogenatom oder einen Sulfonsäureesterrest, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, eine p-Toluolsulfonyloxy- oder Methansulfonyloxygruppe, und

A''' die Methylen- oder Äthylengruppe bedeuten, mit einer Verbindung der Formel XII



in der

R₆ und R₇ wie eingangs definiert sind und

D' ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet, oder deren Alkali- oder Erdalkalisalz.

Die Umsetzung wird zweckmässigerweise in einem Lösungsmittel wie Chloroform, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Toluol, vorzugsweise jedoch in einem wasserfreien aprotischen Lösungsmittel wie Aceton, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid, gegebenenfalls in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumhydroxid, Natriumhydrid oder Kalium-tert.butylat bei Temperaturen zwischen -10°C und der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, z.B. bei Temperaturen zwischen -10 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, durchgeführt. Die Umsetzung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel durchgeführt werden.

Eine Verbindung der Formel I, welche ein, zwei oder drei optisch aktive Kohlenstoffatome enthält, kann anschliessend in ihre optisch aktiven Antipoden, ihre diastereomeren Racemate sowie in die optischen Antipoden derselben nach konventionellen Methoden getrennt werden.

Die Spaltung eines Racemats einer Verbindung der obigen Formel I erfolgt vorzugsweise über eine fraktionierte Kristallisation eines Gemisches ihrer diastereomeren Salze mit einer optisch aktiven Säure, z.B. der Di(-)-Weinsäure, L(+)-Weinsäure, Dibenzoyl-D-weinsäure, Dibenzoyl-L-weinsäure, (+)-Kampfer-10-sulfonsäure, L(-)-Äpfelsäure, L(+)-Mandelsäure, d-α-Bromkampfer-π-sulfonsäure oder 1-Chinasäure und anschliessende Freisetzung der jeweiligen optisch aktiven Base. Die Racematspaltung kann jedoch auch durch Säulenchromatographie an einem optisch aktiven Trägermaterial, z.B. an Acetylcellulose, erfolgen.

Die Reindarstellung der diastereomeren Racemate erfolgt beispielsweise durch fraktionierte Kristallisation und/oder Säulenchromatographie an einem inerten Träger.

Ferner kann eine Verbindung der Formel I anschliessend gewünschtenfalls in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der Formeln II bis XII sind teilweise neu. Man kann sie nach an und für sich bekannten Verfahren erhalten.

So erhält man beispielsweise eine Verbindung der Formel II, in der X eine -CO-CHR₄-Gruppe darstellt, durch Umsetzung eines entsprechenden α-Halogen-ketons mit einem entsprechenden Amin und eine Verbindung der Formel II, in der X die -CH₂-CO-Gruppe darstellt, durch Umsetzung eines entsprechenden Phenylsigsäure-Derivates mit einem entsprechenden Amin.

Eine als Ausgangsstoffe verwendete Verbindung der Formel

III, in der A' die Carbonylgruppe und R₄ ein Wasserstoffatom darstellt, erhält man beispielsweise durch Selendioxid-Oxidation eines entsprechenden Acetophenons bzw. eine Verbindung der Formel III, in der A' eine Methylen- oder Äthylengruppe darstellt, durch Überführung einer entsprechenden Hydroxyverbindung in eine entsprechende Halogenverbindung bzw. durch Acylierung einer entsprechenden Hydroxyverbindung mit einem entsprechenden Chlorameisensäureester.

Eine als Ausgangsstoffe verwendete Verbindung der Formel

V erhält man beispielsweise durch Umsetzung eines entsprechenden ω-Phenylalkylhalogenids mit einem entsprechenden Amin.

Eine als Ausgangsstoffe verwendete Verbindung der Formeln VI, VII und VIII erhält man beispielsweise durch Reduktion eines entsprechenden Carbonsäureamids oder Aminoacetonphenons.

Eine als Ausgangsstoffe verwendete Verbindung der Formel X erhält man beispielsweise durch Alkylierung einer entsprechenden Mercapto-Verbindung und gegebenenfalls anschliessende Oxidation.

Eine als Ausgangsstoffe verwendete Verbindung der Formel XI erhält man beispielsweise durch Alkylierung eines entsprechenden Phenylalkylamins.

Wie bereits eingangs erwähnt, weisen die neuen Verbindungen bei einer geringen akuten Toxizität und bei geringen Nebenwirkungen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf, nämlich eine Wirkung auf das Herz und den Kreislauf, insbesondere eine Wirkung auf den Blutdruck, eine antiarrhythmische und/oder cardiotonische Wirkung.

Beispielsweise wurden die Verbindungen

A = 1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-amino]-äthanol,
 B = 1-(4-Amino-3-cyan-5-fluor-phenyl)-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-methylamino]-äthanol,

C = 1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-(3-phenyl-propyl)-2-propylamino]-äthanol-hydrochlorid,

D = 1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-hydroxy-phenyl)-1-methyl-propyl]-methylamino]-äthanol,

E = N-[1-Methyl-2-(4-amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-amin-hydrochlorid,

F = N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-[3-(4-chlor-phenyl)-propyl]-isopropylamin,

G = N-[3-(4-Chlor-phenyl)-propyl]-N-[2-(3,5-dichlor-4-isopropylamino-phenyl)-äthyl]-isopropylamin und

H = N-[2-(4-Amino-3-brom-5-cyan-phenyl)-äthyl]-N-[4-(4-methoxy-phenyl)-butyl]-methylamin

auf ihre biologischen Wirkungen wie folgt untersucht:

1. Messung des Kontraktilitätsparameters dp/dt_{max} bzw. der Herzfrequenz an narkotisierten Katzen

Männliche und weibliche Katzen mit einem Gewicht von ca. 2-4 kg wurden mit Pentobarbital-Natrium (40 mg/kg intraperitoneal) narkotisiert, und zur Aufrechterhaltung der Narkose wurde Pentobarbital-Natrium (8 mg/kg/h) kontinuierlich insfundiert.

Die Tiere atmeten spontan.

Die Körpertemperatur wurde mit einem Heizkissen und einem Thermostaten bei 38°C gehalten.

Der Druck im linken Herzventrikel wurde mit einem über die rechte Aorta in die linke Herzkammer vorgeschobenen Druckaufnehmer (Millar PC 350) erfasst und aus dem Drucksignal die Druckanstiegs geschwindigkeit dp/dt mit einem Differenzierer kontinuierlich bestimmt.

Die Herzfrequenz wurde mit einem Grass-Tachographen (Modell 7P4) kontinuierlich gemessen. Als Triggersignal wurde entweder ein EKG oder die linksventrikuläre Druckkurve verwendet. Die Registrierung der Parameter erfolgte auf einem Grass-Polygraphen.

Alle Substanzen wurden als Lösung (Wasser oder Polyäthylenglykol 200) in eine V. saphena injiziert. Die Dosis betrug jeweils 0,3 mg/kg i.v.

Es wurde die maximale Wirkung und die Zeit nach der Applikation angegeben bis zu der die Wirkung auf die Hälfte des Maximaleffektes zurückgegangen ist.

Die nachfolgenden Tabellen enthalten die gefundenen Werte:

Tabelle I:

Substanz	% Steigerung von dp/dt_{max}	Halbwertzeit in Minuten
A	+ 93	38
B	+ 124	> 140
C	+ 83	112
D	+ 105	> 100

Tabelle II:

Substanz	% Senkung der Herzfrequenz	Halbwertzeit in Minuten
E	— 27	39
F	— 17	150
G	— 13	> 90
H	— 14	> 52

2. Akute Toxizität

Männliche und weibliche Mäuse mit einem Gewicht von ca. 20 g erhielten eine Gabe der jeweiligen Prüfsubstanz in eine V. saphena (0,1 bzw. 0,2 ml/10 g Körpergewicht) bzw. in den Magen. Nach einer Beobachtungszeit von 14 Tagen wurde die LD₅₀ nach der Methode von Lichtfield und Wilcoxon bestimmt:

Substanz	LD ₅₀ mg/kg	
	i.v.	p.o.
A	19	> 100
C	32	250

Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die erfundungsgemäss hergestellten Verbindungen zur Behandlung von Herz- und Kreislauferkrankungen. So eignen sich die Verbindungen, welche positiv inotrop wirken, insbesondere zur Behandlung der Herzinsuffizienz, und die Verbindungen, die die Herzfrequenz senken, insbesondere zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen und von koronaren Herzerkrankungen.

Hierzu lassen sich die neuen Verbindungen, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen, in die üblichen galenischen Zubereitungen wie Dragées, Tabletten, Pulver, Suppositorien, Suspensionen, Ampullen oder Tropfen einarbeiten. Die Einzeldosis am Erwachsenen beträgt hierbei 1 bis 4 x täglich, 5 bis 75 mg, vorzugsweise jedoch 10 bis 50 mg.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Beispiel 1

1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-methylamino]-äthanol

Zu einer Lösung von 3,45 g (9 mMol) 4'-Amino-3',5'-di-

chlor-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-methylamino]-acetophenon in 40 ml Methanol und 15 ml Wasser werden 0,5 g (13,5 mMol) Natriumborhydrid portionsweise zugegeben. Der pH-Wert wird dabei mit 2 n Salzsäure zwischen 3 und 6 gehalten. Nach erfolgter Zugabe wird 30 Minuten nachgerührt und am Rotationsverdampfer die Lösung eingeeengt. Der erhaltene Rückstand wird zwischen 100 ml Äther und 100 ml 2 n Ammoniaklösung verteilt. Die ätherische Phase wird mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt. Das verbleibende Öl wird mit Methylenchlorid : Methanol = 19 : 1 als Elutionsmittel über Kieselgel (Macherey u. Nagel 70 - 230 mesh ASTM) chromatographiert. Die Fraktionen, welche die gewünschte Verbindung enthalten, werden vereinigt, eingedampft und das erhaltene Öl im Vakuum bei 40°C von Lösungsmittelresten befreit.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

OH	3610 cm^{-1}
NH ₂	3400 + 3490 cm^{-1}
CH ₂	2850 + 2940 cm^{-1}
OCH ₃	2830 cm^{-1}
N-Alkyl	2800 cm^{-1}
C=C	1610 cm^{-1}

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

243 nm (0,23)
280 nm (0,08)
300 nm (0,08)

Beispiel 2

1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-(3-phenyl-propyl)-methylamino]-äthanol-hydrochlorid

10 g (0,035 Mol) 4'-Amino-2-brom-3',5'-dichlor-acetophenon, 6,7 g (0,036 Mol) N-(3-Phenyl-propyl)-methylamino-hydrochlorid und 10,5 ml (0,075 Mol) Triäthylamin werden zu 250 ml Methylenchlorid gegeben. Diese Mischung wird 6 Stunden lang auf Rückflusstemperatur erhitzt und anschliessend über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer unter Vakuum eingeeengt. Der ölige Rückstand, bestehend aus rohem 4'-Amino-3',5'-dichlor-2-[N-(3-phenyl-propyl)-methylamino]-acetophenon wird in 100 ml 90%igem Äthanol gelöst. Unter Rühren und Aussenkühlung mit Wasser gibt man portionsweise 5 g Natriumborhydrid zu. Man lässt eine Stunde bei Raumtemperatur stehen und zerstört überschüssiges Natriumborhydrid mit Aceton. Nach Verdünnen mit Wasser wird mit Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchlorid-Phase wird abgetrennt, mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer unter Vakuum eingeeengt. Der gelbliche ölige Rückstand wird mit Methylenchlorid : Essigester = 4 : 1 als Elutionsmittel über Kieselgel chromatographiert. Die Fraktionen, welche die gewünschte Verbindung enthalten, werden eingedampft. Der verbleibende ölige Rückstand wird in Isopropanol gelöst, mit ätherischer Salzsäure angesäuert und so lange mit Äther versetzt, bis Kristallisation eintritt. Man erhält ein farbloses kristallines Produkt.

Schmelzpunkt: ab 85°C (unter Sinterung).

Beispiel 3

1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-hydroxy-phenyl)-1-methyl-propyl]-methylamino]-äthanol

Zu einer eiswassergekühlten Lösung von 0,1 Mol 4'-Amino-3',5'-dichlor-2-[N-[3-(4-hydroxy-phenyl)-1-methyl-propyl]-methylamino]-acetophenon in 300 ml Tetrahydrofuran und 50 ml Wasser werden 0,2 Mol Natriumborhydrid unter Rühren portionsweise hinzugegeben. Die Reaktionslösung wird 60 Minuten bei Raumtemperatur nachgerührt und nach Ansäuern

mit 2 N Salzsäure das Tetrahydrofuran am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der erhaltene wässrig-salzaure Rückstand wird nach Zugabe von 8,5 N Ammoniak bis zur basischen Reaktion 2× mit je 250 ml Äther extrahiert, anschliessend die Ätherauszüge 2× mit je 75 ml Wasser gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Filtrat wird am Rotationsverdampfer eingeengt und der erhaltene Eindampfrückstand über Kieselgel 60 (Macherey u. Nagel, 70 - 230 mesh, ASTM) gereinigt. Als Elutionsmittel wird ein Gemisch aus Methylenchlorid : Methanol = 30 : 1 verwendet. Der nach Fraktionierung und Einengen am Rotationsverdampfer erhaltene Eindampfrückstand kristallisiert nach Animpfen. Das Rohkristallisat wird aus Methylenchlorid umkristallisiert und liegt als 1 : 1-Gemisch der diastereomeren Racemate vor.

Schmelzpunkt: 112-115°C.

Beispiel 4

I-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-1-methyl-propyl]-methylamino]-äthanol

0,02 Mol 1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-1-methyl-propyl]-methylamino]-äthanol werden in 22 ml 1 N Natronlauge sowie 10 ml Wasser gelöst. Zu dieser Lösung werden unter Röhren und Eisswasserkühlung tropfenweise 0,022 Mol Dimethylsulfat hinzugegeben und die Reaktionslösung nach Zugabe von 50 ml Tetrahydrofuran 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend werden 100 ml Äther hinzugegeben, die organische Phase wird abgetrennt, mit 50 ml 0,5 N Natronlauge, 3× mit je 75 ml Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die organische Phase wird am Rotationsverdampfer eingeengt und der erhaltene Eindampfrückstand über Kieselgel 60 (Macherey u. Nagel, 70 - 230 mesh, ASTM) mit Methylenchlorid : Methanol = 30 : 1 als Elutionsmittel gereinigt. Der erhaltene ölige Eindampfrückstand wird im Vakuum über Schwefelsäure von Lösungsmittelresten befreit. Das erhaltene Öl liegt als 1 : 1-Gemisch der diastereomeren Racemate vor.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

OH	3200 - 3500 cm ⁻¹ breit (unter NH ₂)
NH ₂	3480 + 3390 cm ⁻¹
CH ₂	2930, 2850 cm ⁻¹
OCH ₃	2830 cm ⁻¹
N-Alkyl	2800 cm ⁻¹
C=C	1580, 1510, 1485 cm ⁻¹
C=C + NH ₂	Deformation 1620 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

244 nm (0,27)
280 nm (0,08)
300 nm (0,08)

Beispiel 5

I-(4-Äthoxycarbonylamino-3-cyan-5-fluor-phenyl)-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-amino]-äthanol

In eine Lösung von 1,16 g (0,01 Mol) Selendioxid in 12 ml Dioxan und 0,7 ml Wasser werden bei 60°C unter Röhren 0,5 g Celite und anschliessend 2,5 g (0,01 Mol) 4'-Äthoxycarbonylamino-3'-cyan-5'-fluor-acetophenon portionsweise eingetragen. Anschliessend wird 4 Stunden lang auf Rückflusstemperatur erhitzt und dann vom Ungelösten abfiltriert. In die so dargestellte Lösung von 4'-Äthoxycarbonylamino-3'-cyan-5'-fluor-phenylglyoxal werden nach Abkühlen und Aussenkühlung mit Eis 2,01 g (0,01 Mol) 3-(4-Methoxy-phenyl)-propylamin-hydrochlorid und 1,01 g (0,01 Mol) Triäthylamin, gelöst in 12 ml Äthanol, getropft. Die das rohe 4'-Äthoxycarbonylamino-3'-cyan-5'-fluor-phenyl-glyoxyliden-3-(4-methoxy-phenyl)-propylamin enthaltende Lösung wird unter Röhren und Kühlen mit Eis

portionsweise mit 1,5 g Natriumborhydrid versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur stehengelassen. Anschliessend zerstört man überschüssiges Natriumborhydrid mit Aceton, engt unter Vakuum auf ein kleines Volumen ein, versetzt mit Wasser und extrahiert mit Methylenchlorid. Die Methylenchlorid-Lösung wird mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der verbleibende ölige Rückstand wird mit Methylenchlorid : Methanol = 20 : 1 als Elutionsmittel über 200 g Kieselgel chromatographiert. Die 10 Fraktionen, welche die gewünschte Verbindung enthalten, werden eingedampft. Man erhält ein farbloses kristallines Produkt.

Schmelzpunkt: 111-112°C.

Beispiel 6

I-(4-Äthoxycarbonylamino-3-cyan-5-fluor-phenyl)-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-methylamino]-äthanol

In eine Lösung von 6,6 g (0,06 Mol) Selendioxid in 60 ml Dioxan und 2 ml Wasser werden bei 60°C unter Röhren 15 g (0,06 Mol) 4'-Äthoxycarbonylamino-3'-cyan-5'-fluor-acetophenon portionsweise eingetragen. Anschliessend wird 4 Stunden lang auf Rückflusstemperatur erhitzt, danach mit 100 ml Tetrahydrofuran verdünnt und vom Ungelösten abfiltriert. Zu der so dargestellten Lösung von 4'-Äthoxycarbonylamino-3'-cyan-5'-fluor-phenylglyoxal werden nach Abkühlen bei Raumtemperatur 10,7 g (0,06 Mol) N-[3-(4-Methoxy-phenyl)-propyl]-methylamin, gelöst in 100 ml Tetrahydrofuran, gegeben. Zu dieser Lösung gibt man portionsweise 8 g (0,13 Mol) Natriumcyanborhydrid, wobei die Lösung durch tropfenweise Zugabe von 2 n-Salzsäure bei pH 6 gehalten wird. Man lässt über Nacht bei Raumtemperatur stehen, versetzt mit 5 g Natriumborhydrid und lässt erneut 5 Stunden bei Raumtemperatur stehen. Anschliessend zerstört man überschüssiges Natriumborhydrid mit Aceton, verdünnt mit Wasser und extrahiert mit Methylenchlorid. Die Methylenchlorid-Lösung wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der verbleibende ölige Rückstand wird mit Essigester als Elutionsmittel über 700 g Kieselgel chromatographiert. Die Fraktionen, welche die gewünschte Verbindung enthalten, werden vereinigt, eingedampft und das erhaltene Öl im Vakuum bei 40°C von Lösungsmittelresten befreit.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

OH	3600 cm ⁻¹
NH	3400 cm ⁻¹
CH ₂	2930 cm ⁻¹
OCH ₃	2830 cm ⁻¹
N-Alkyl	2800 cm ⁻¹
CN	2220 cm ⁻¹
NHCOOC ₂ H ₅	1735 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

228 nm (Schulter; 0,19)
240 nm (Schulter; 0,12)
285 nm (0,06)

UV-Spektrum (Äthanol + KOH): λ max.

223 nm (Schulter; 0,39)
253 - 265 nm (Schulter; 0,1)
318 nm (0,06)

Beispiel 7

N-[2-(4-Amino-3-brom-phenyl)-äthyl]-N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-methylamin-dihydrochlorid

2,9 g (0,077 Mol) Lithiumaluminiumhydrid werden in einer Stickstoffatmosphäre in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran suspendiert. Hierzu wird eine Lösung von 14,4 g (0,031 Mol) 4-Amino-3,5-dibrom-N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-N-methyl-phenylessigsäureamid in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran unter Röhren bei Raumtemperatur zugetropft. Anschlies-

send wird eine Stunde zum Rückfluss erhitzt. Mit Essigester und Wasser wird das überschüssige Lithiumaluminiumhydrid zersetzt und so lange 10 n Natronlauge zugetropft, bis das anorganische Material als Granulat ausfällt. Die überstehende Tetrahydrofuranphase wird abdekantiert, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Mit Methylenechlorid : Methanol = 19 : 1 als Elutionsmittel wird über Kieselgel (Macherey u. Nagel, 70 - 230 mesh ASTM) chromatographiert. Die Fraktionen mit dem gewünschten Produkt werden vereinigt und eingeengt. Das erhaltene Öl wird in wenig absolutem Äthanol gelöst und mit äthanolischer Salzsäure unter Zusatz von Äther das kristalline Dihydrochlorid hergestellt.

Schmelzpunkt: 168-171°C (Zers.).

Beispiel 8

N-[2-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-äthyl]-N-[4-(4-methoxy-phenyl)-butyl]-methylamin

2,9 g (0,077 Mol) Lithiumaluminiumhydrid werden in einer Stickstoffatmosphäre in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran suspendiert. Hierzu wird eine Lösung von 15,0 g (0,031 Mol) 4-Amino-3,5-dibrom-N-[4-(4-methoxy-phenyl)-butyl]-N-methyl-phenylessigsäureamid in 100 ml absolutem Tetrahydrofuran unter Rühren bei Raumtemperatur zugetropft. Anschliessend wird eine Stunde zum Rückfluss erhitzt. Mit Essigester und Wasser wird das überschüssige Lithiumaluminiumhydrid zersetzt und so lange 10 n Natronlauge zugetropft, bis das anorganische Material als Garnulat ausfällt. Die überstehende Tetrahydrofuranphase wird abdekantiert, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeengt. Mit Methylenechlorid : Methanol = 19 : 1 als Elutionsmittel wird über Kieselgel (Macherey u. Nagel, 70 - 230 mesh ASTM) chromatographiert. Die Fraktionen mit dem gewünschten Produkt werden vereinigt und eingeengt. Das erhaltene Öl wird im Vakuum bei 40°C von Lösungsmittelresten befreit.

IR-Spektrum (Methylenechlorid):

NH ₂	3380 + 3470 cm ⁻¹
N-Alkyl	2790 cm ⁻¹
OCH ₃	2830 cm ⁻¹
aliphat. CH ₂	2850 + 2930 cm ⁻¹
C=C	1610 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

246 nm (0,24)
281 nm (0,08)
305 nm (0,09)

Beispiel 9

N-[2-(4-Amino-3-chlor-5-cyan-phenyl)-äthyl]-N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-methylamin

6,6 g (0,014 Mol) 1-(Äthoxycarbonyloxy)-1-(4-amino-3-chlor-5-cyan-phenyl)-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-methylamino]-äthan werden in 70 ml Isopropanol gelöst und mit 5,5 g (0,14 Mol) Natriumborhydrid bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die erhaltene Lösung wird zur Trockne eingeengt und in 100 ml Wasser aufgenommen. Mit 50 ml 2 n Salzsäure wird das überschüssige Natriumborhydrid zerstört. Anschliessend wird mit 100 ml 2 n Ammoniak wieder basisch gestellt und zweimal mit 150 ml Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingeengt. Das erhaltene Öl wird mit Methylenechlorid : Methanol = 19 : 1 als Elutionsmittel über Kieselgel (Macherey u. Nagel, 70 - 230 mesh ASTM) chromatographiert. Die Fraktionen, welche die gewünschte Verbindung enthalten, werden vereinigt und eingedampft, und das erhaltene Öl wird im Vakuum bei 40°C von Lösungsmittelresten befreit.

IR-Spektrum (Methylenechlorid):

NH ₂	3400 + 3500 cm ⁻¹
N-Alkyl	2800 cm ⁻¹
aliphat. CH ₂	2860 + 2940 cm ⁻¹
aromat. C=C	1600 cm ⁻¹
NH ₂ -Deformation	1625 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

244 nm (0,23)
278 nm (0,06)
330 nm (0,13)

Beispiel 10

N-[2-(4-Amino-3-chlor-5-cyan-phenyl)-äthyl]-N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-methylamin

1,3 g (0,0027 Mol) 1-(4-Amino-3-chlor-5-cyan-phenyl)-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-methylamino]-äthyljodid werden in 30 ml Hexamethylphosphorsäuretriamid gelöst. Zu dieser Lösung gibt man 0,25 g (0,004 Mol) Natriumcyanborhydrid und erhitzt anschliessend für 3 Stunden auf 70°C. Nach Abkühlen verdünnt man mit 100 ml Wasser und extrahiert mit Äther. Die ätherische Lösung wird mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingeengt. Der verbleibende ölige Rückstand wird über Kieselgel mit Methylenechlorid : Methanol = 20 : 1 als Elutionsmittel chromatographiert. Der erhaltene ölige Eindampfrückstand wird im Vakuum von Lösungsmittelresten befreit.

Massenspektrum: gefunden M⁺ 357/59

Molgewicht: 357,8.

Beispiel 11

1-(4-Amino-3-fluor-phenyl)-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-methylamino]-äthan

Eine Lösung von 3,9 g (0,0095 Mol) 1-(4-Amino-3-brom-5-fluor-phenyl)-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-methylamino]-äthan in 50 ml Methanol wird mit 2 g 10%iger Palladium/Kohle versetzt und im Autoklaven bei Raumtemperatur und einem Druck von 3,5 bar hydriert. Nachdem die theoretisch berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen ist, wird abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeengt. Die dabei erhaltenen 4 g Öl werden mit Chloroform : Methanol = 19 : 1 als Elutionsmittel über Kieselgel (Macherey u. Nagel, 70 - 230 mesh ASTM) chromatographiert. Die Fraktionen, welche die gewünschte Substanz enthalten, werden vereinigt und eingeengt. Das erhaltene Öl wird in Isopropanol gelöst und mit isopropanolischer Salzsäure und Essigester das Hydrochlorid gefällt. Die Kristalle werden abgesaugt, mit wenig kaltem Isopropanol gewaschen und im Vakuum getrocknet.

Schmelzpunkt: 110°C (Zers.).

Beispiel 12

1-(4-Äthoxycarbonylamino-3-brom-phenyl)-2-[N-[4-(4-methoxy-phenyl)-butyl]-methylamino]-äthan

Zu einer Lösung von 5,1 g (0,0125 Mol) 1-(4-Amino-3-brom-phenyl)-2-[N-[4-(4-methoxy-phenyl)-butyl]-methylamino]-äthan in 40 ml absolutem Pyridin werden unter Eiskühlung bei 0°C 1,5 ml (0,015 Mol) Chlorameisensäureäthylester zugegeben. Die erhaltene Lösung wird über Nacht bei +4°C im Kühlschrank aufbewahrt. Anschliessend wird das Pyridin am Rotationsverdampfer bei 50°C abdestilliert. Das erhaltene Öl wird in 100 ml Methylenechlorid gelöst und zweimal mit 100 ml Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer eingedampft. Das erhaltene Öl wird mit Methylenechlorid : Methanol = 9 : 1 als Elutionsmittel über Kieselgel (Macherey u. Nagel, 70 - 230 mesh ASTM) chromatographiert. Die Fraktionen

nen, welche die gewünschte Substanz enthalten, werden vereinigt und eingeengt. Das erhaltene Öl wird im Vakuum bei 40°C von Lösungsmittelresten befreit.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

OH	3610 cm ⁻¹
NH	3400 cm ⁻¹
OCH ₃	2830 cm ⁻¹
N-Alkyl	2800 cm ⁻¹
aliphat. CH ₂	2860 + 2940 cm ⁻¹
C=O	1735 cm ⁻¹
aromat. C=C	1610 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

224 nm (0,42)
240 nm (0,29)
280 nm (0,04)

Beispiel 13

N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-[3-(4-hydroxy-phenyl)-1-methyl-propyl]-methylamin

0,012 Mol N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-[3-(4-hydroxy-phenyl)-1-methyl-propyl]-amin werden in 13 ml 1 N Natronlauge gelöst. Unter Eiswasserkühlung werden der Lösung 0,014 Mol Dimethylsulfat tropfenweise hinzugegeben. Es fällt nach kurzer Zeit das Reaktionsprodukt schmierig aus, das durch Zugabe von 150 ml Tetrahydrofuran gelöst wird. Die Reaktionslösung wird 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und anschliessend 2 x mit je 150 ml Äther extrahiert. Die organischen Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingeengt. Die Reinigung des erhaltenen Eindampfrückstandes erfolgte über Kieselgel (Polygosil 60-1525; Macherey u. Nagel) mit Methylenchlorid : Methanol/konz. Ammoniak = 19 : 1 : 0,1. Der ölige Eindampfrückstand wird im Vakuum über Kaliumhydroxid von anhaftenden Lösungsmitteln befreit.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

OH	3580 cm ⁻¹
NH ₂	3480 + 3380 cm ⁻¹
CH ₂	2930, 2960, 2850 cm ⁻¹
N-Alkyl	2790 cm ⁻¹
C=C	1580, 1510, 1480 cm ⁻¹
C=C + NH ₂	Deformation 1610 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

240 nm (0,26; Schulter)
288 nm (0,08)
301 nm (0,08)

UV-Spektrum (Äthanol + KOH): λ max.

241 nm (0,56)
299 nm (0,17)

Beispiel 14

I-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[2-(4-methoxy-phenylsulfonyl)-äthyl]-methylamino]-äthanol

7,0 g 1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[2-(4-methoxy-phenylsulfonyl)-äthyl]-methylamino]-äthanol werden in 100 ml Eisessig gelöst und unter Rühren bei Raumtemperatur mit 2,0 g 30%igem Wasserstoffperoxid tropfenweise versetzt. Man röhrt über Nacht bei gleicher Temperatur weiter und dampft dann die Lösung im Vakuum ein. Der Rückstand wird in Wasser aufgenommen und mit Kaliumcarbonat bis zur basischen Reaktion versetzt. Man extrahiert mit Dichlormethan, wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet sie mit Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum ein. Der Rückstand wird chromatographisch gereinigt (Säule: 40 x 200 mm; Kieselgel 60, der Firma E. Merck, Korngrösse: 0,06 - 0,2 mm, Methylenchlorid : Methanol = 50 : 1). Nach dem Eindampfen der gewünschten

Faktionen im Vakuum hinterbleibt die genannte Substanz als Öl.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

NH ₂	3390 + 3480 cm ⁻¹
CH ₂	2940 cm ⁻¹
OCH ₃	2840 cm ⁻¹
N-Alkyl	2800 cm ⁻¹
C=C	1590, 1510 + 1480 cm ⁻¹
S=O	1040 cm ⁻¹ (Schulter)

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

244 nm (0,54)
300 nm (0,07; Schulter)

15

Beispiel 15

1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[2-(4-methoxy-phenylsulfonyl)-äthyl]-methylamino]-äthanol

7,0 g 1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[2-(4-methoxy-phenylsulfonyl)-äthyl]-methylamino]-äthanol werden, wie in Beispiel 14 beschrieben, in das Sulfinyl-Derivat überführt. Der nach Eindampfen des Dichlormethan-Extraktes erhaltene Rückstand (4,7 g) wird in 100 ml Dioxan und 30 ml Wasser gelöst und mit 4,0 g Magnesiumsulfat versetzt. Unter Röhren fügt man anteilweise 2,5 g pulverisiertes Kaliumpermanganat hinzu. Nach beendeter Zugabe röhrt man zwei Stunden weiter und filtriert dann Ungelöstes über Celite ab. Man entfernt das Dioxan im Vakuum und verteilt zwischen Dichlormethan und Wasser. Der Eindampfrückstand der getrockneten organischen Phase wird zweimal chromatographisch gereinigt (1. Säule: 60 x 300 mm, Al₂O₃ II neutral, Methylenchlorid : Tetrahydrofuran = 5 : 1; 2. Säule: 35 x 300 mm, Kieselgel 60, der Firma E. Merck, Korngrösse: 0,015 - 0,025 mm, Dichlormethan, 8,5 bar). Nach dem Eindampfen der gewünschten Fraktionen im Vakuum hinterbleibt die genannte Substanz als Öl.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

NH ₂	3395 + 3480 cm ⁻¹
CH ₂	2940 cm ⁻¹
OCH ₃	2840 cm ⁻¹
N-Alkyl	2800 cm ⁻¹
C=C	1595, 1520 + 1495 cm ⁻¹
SO ₂	1150 + 1315 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

241 nm (0,59)
300 nm (0,09)

45

Beispiel 16

1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-Hydroxy-phenyl)-propyl]-methylamino]-äthanol

9,2 g 1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-benzyloxy-phenyl)-propyl]-methylamino]-äthanol werden in 150 ml Methanol gelöst. Die Lösung wird mit 1 g 5%iger Palladium/Kohle versetzt und bei Raumtemperatur unter einem Druck von 5 bar Wasserstoff hydriert. Nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff wird der Katalysator abfiltriert, die Lösung am Rotationsverdampfer zur Trockne eingedampft und der ölige Rückstand mit Methylenchlorid/Methanol = 20 : 1 als Elutionsmittel über Kieselgel chromatographiert. Die Fraktionen, welche die gewünschte Verbindung enthalten, werden vereinigt, eingedampft und das erhaltene Öl im Vakuum bei 40°C von Lösungsmittelresten befreit.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

OH	3580 cm ⁻¹
NH ₂	3395 + 3495 cm ⁻¹
N-Alkyl	2800 cm ⁻¹

Beispiel 17

I-(4-Amino-3-brom-phenyl)-2-[N-[4-(4-methoxy-phenyl)-butyl]-methylamino]-äthanol

3 g 1-(4-Acetamino-3-brom-phenyl)-2-[N-[4-(4-methoxy-phenyl)-butyl]-methylamino]-äthanol werden in 100 ml halbkonzentrierter Salzsäure eine Stunde lang auf Rückflusstemperatur erhitzt. Nach Abkühlen stellt man mit 10 n Natronlauge alkalisch, extrahiert mit Methylenchlorid, wäscht die Methylenchlorid-Lösung mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und engt im Rotationsverdampfer zur Trockne ein. Das zurückbleibende Öl wird mit Methylenchlorid/Methanol = 20 : 1 als Elutionsmittel über Kieselgel chromatographiert. Aus den Fraktionen, die die gewünschte Verbindung enthalten, erhält man diese durch Eindampfen im Vakuum bei 40°C als Öl.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

OH	3590 cm ⁻¹
NH ₂	3380 + 3470 cm ⁻¹
N-Alkyl	2800 cm ⁻¹
OCH ₃	2830 cm ⁻¹
aliph. CH ₂	2850 + 2930 cm ⁻¹
arom. C=C	1620 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

224 nm (0,20)
243 nm (0,14)
280 nm (0,04)
300 nm (0,04)

Beispiel 18

I-(4-Amino-3-cyan-5-fluor-phenyl)-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-methylamino]-äthanol

Hergestellt aus 4'-Amino-3'-cyan-5'-fluor-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-methylamino]-acetophenon und Natriumborhydrid in 90%igem Methanol analog Beispiel 1.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

OH	3590 cm ⁻¹
NH ₂	3400 + 3490 cm ⁻¹
CH ₂	2850 + 2940 cm ⁻¹
OCH ₃	2830 cm ⁻¹
N-Alkyl	2800 cm ⁻¹
C≡N	2210 cm ⁻¹
NH ₂ -Deformation	1635 cm ⁻¹
aromat. C=C	1610 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

242 nm (0,3)
325 nm (0,14)

Beispiel 19

I-(4-Amino-3-brom-5-cyan-phenyl)-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-methylamino]-äthanol

Hergestellt aus 4'-Amino-3'-brom-5'-cyan-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-methylamino]-acetophenon und Natriumborhydrid in 80%igem Methanol analog Beispiel 1.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

OH	3590 cm ⁻¹ schwach
NH ₂	3400 + 3480 cm ⁻¹
CH ₂	2850 + 2930 cm ⁻¹
C≡N	2200 cm ⁻¹
C=C	1640 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

243 nm (0,20)
280 nm (0,04)
334 nm (0,12)

Beispiel 20

I-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-methylamino]-äthanol

5 Hergestellt aus 4'-Amino-3',5'-dibrom-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-methylamino]-acetophenon und Natriumborhydrid in 80%igem Methanol analog Beispiel 1.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

10	OH	3590 cm ⁻¹
	NH ₂	3380 + 3460 cm ⁻¹
	N-Alkyl	2800 cm ⁻¹
	OCH ₃	2830 cm ⁻¹
	aliphat. CH ₂	2850 + 2940 cm ⁻¹
	C=C	1610 cm ⁻¹

15 UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

244 nm (0,16)
303 nm (0,06)

Beispiel 21

I-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[1,1-dimethyl-3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-amino]-äthanol

20 Hergestellt aus 1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[1,1-dimethyl-3-(4-hydroxy-phenyl)-propyl]-amino]-äthanol, Tetrahydrofuran, Natronlauge und Dimethylsulfat analog Beispiel 13. Öl.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

30	OH	3600 cm ⁻¹
	NH ₂	3390 + 3490 cm ⁻¹
	CH ₂	2860 + 2960 cm ⁻¹
	OCH ₃	2830 cm ⁻¹
	C=C	1580 + 1620 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

35	243 nm (0,23)
	280 nm (0,08)
	300 nm (0,08)

Beispiel 22

I-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[1,1-dimethyl-3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-methylamino]-äthanol

40 Hergestellt aus 1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[1,1-dimethyl-3-(4-hydroxy-phenyl)-propyl]-amino]-äthanol, Tetrahydrofuran, Natronlauge und Dimethylsulfat analog Beispiel 13. Öl.

Ber.: C 61,31 H 6,86 Cl 17,24 N 6,81
Gef.: C 61,13 H 6,99 Cl 17,25 N 6,75

50

Beispiel 23

I-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-methylamino]-äthanol

55 Hergestellt aus 4'-Amino-3'-chlor-5'-trifluormethyl-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-methylamino]-acetophenon und Natriumborhydrid in 80%igem Methanol analog Beispiel 1.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

60	OH	3590 cm ⁻¹
	NH ₂	3410 + 3510 cm ⁻¹
	N-Alkyl	2800 cm ⁻¹
	OCH ₃	2830 cm ⁻¹
	aliphat. CH ₂	2850 + 2940 cm ⁻¹
	C=C	1630 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

65	225 nm (0,36)
	245 nm (0,31)
	280 nm (0,05)
	310 nm (0,1)

Beispiel 24

I-(3,5-Dichlor-4-hydroxy-phenyl)-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-methylamino]-äthanol

Hergestellt aus 3',5'-Dichlor-4'-hydroxy-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-methylamino]-acetophenon und Natriumborhydrid in 80%igem Methanol analog Beispiel 1.

Schmelzpunkt: 156-157°C.

Beispiel 25

I-(3,5-Dibrom-4-hydroxy-phenyl)-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-methylamino]-äthanol

Hergestellt aus 3',5'-Dibrom-4'-hydroxy-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-methylamino]-acetophenon und Natriumborhydrid in 80%igem Methanol analog Beispiel 1.

Schmelzpunkt des Hydrochlorids: 159-162°C.

Beispiel 26

I-(4-Amino-3-brom-5-fluor-phenyl)-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-methylamino]-äthanol

Hergestellt aus 4'-Amino-3'-brom-5'-fluor-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-methylamino]-acetophenon und Natriumborhydrid in 80%igem Methanol analog Beispiel 1.

Schmelzpunkt des Hydrochlorids (amorph): ab 60°C.

Beispiel 27

I-(4-Amino-3-chlor-5-fluor-phenyl)-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-methylamino]-äthanol

Hergestellt aus 4'-Amino-3'-chlor-5'-fluor-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-methylamino]-acetophenon und Natriumborhydrid in 80%igem Methanol analog Beispiel 1.

Schmelzpunkt des Hydrochlorids: 103-108°C (Zers.).

Beispiel 28

I-(4-Amino-3-chlor-5-cyan-phenyl)-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-methylamino]-äthanol

Hergestellt aus 4'-Amino-3'-chlor-5'-cyan-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-methylamino]-acetophenon und Natriumborhydrid in 80%igem Methanol analog Beispiel 1.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

OH	3590 cm ⁻¹
NH ₂	3400 + 3500 cm ⁻¹
N-Alkyl	2800 cm ⁻¹
OCH ₃	2830 cm ⁻¹
aliphat. CH ₂	2850 + 2940 cm ⁻¹
C ≡ N	2210 cm ⁻¹
C=C	1625 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

245 nm (0,26)
278 nm (0,06)
332 nm (0,16)

Beispiel 29

I-(4-Amino-3-chlor-5-nitro-phenyl)-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-methylamino]-äthanol

Hergestellt aus 4'-Amino-3'-chlor-5'-nitro-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-methylamino]-acetophenon und Natriumborhydrid in 80%igem Methanol analog Beispiel 1.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

OH	3590 cm ⁻¹
NH ₂	3390 + 3500 cm ⁻¹
N-Alkyl	2800 cm ⁻¹
OCH ₃	2830 cm ⁻¹
aliphat. CH ₂	2850 + 2940 cm ⁻¹
C=C	1630 cm ⁻¹
NO ₂	1330 + 1515 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

227 nm (0,64)
280 nm (0,16)
400 nm (0,12)

Beispiel 30

I-(4-Amino-3-chlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-methylamino]-äthanol

Hergestellt aus 4'-Amino-3'-chlor-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-methylamino]-acetophenon und Natriumborhydrid in 80%igem Methanol analog Beispiel 1.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

OH	3600 cm ⁻¹
NH ₂	3380 + 3470 cm ⁻¹
N-Alkyl	2800 cm ⁻¹
OCH ₃	2830 cm ⁻¹
aliphat. CH ₂	2850 + 2940 cm ⁻¹
C=C	1620 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

225 nm (0,44)
243 nm (0,36)
280 nm (0,09)
295 nm (0,08)

Beispiel 31

I-(4-Amino-3-brom-phenyl)-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-methylamino]-äthanol

Hergestellt aus 4'-Amino-3'-brom-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-methylamino]-acetophenon und Natriumborhydrid in 80%igem Methanol analog Beispiel 1.

Schmelzpunkt des Dihydrochlorids: 137°C (Zers.).

Beispiel 32

I-(4-Amino-3,5-dicyan-phenyl)-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-methylamino]-äthanol

Hergestellt aus 4'-Amino-3',5'-dicyan-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-methylamino]-acetophenon und Natriumborhydrid in 80%igem Methanol analog Beispiel 1.

Schmelzpunkt des Hydrochlorids: 167-170°C.

Beispiel 33

I-(4-Amino-3-brom-phenyl)-2-[N-[4-(4-methoxy-phenyl)-butyl]-methylamino]-äthanol

Hergestellt aus 4'-Amino-3'-brom-2-[N-[4-(4-methoxy-phenyl)-butyl]-methylamino]-acetophenon und Natriumborhydrid in 80%igem Methanol analog Beispiel 1.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

OH	3590 cm ⁻¹
NH ₂	3380 + 3470 cm ⁻¹
N-Alkyl	2800 cm ⁻¹
OCH ₃	2830 cm ⁻¹
aliphat. CH ₂	2850 + 2930 cm ⁻¹
C=C	1620 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

224 nm (0,44)
243 nm (0,28)
280 nm (0,08)
300 nm (0,06)

Beispiel 34

I-(4-Amino-3-brom-phenyl)-2-[N-[2-(4-methoxy-phenyl)-äthyl]-methylamino]-äthanol

Hergestellt aus 4'-Amino-3'-brom-2-[N-[2-(4-methoxy-phenyl)-äthyl]-methylamino]-acetophenon und Natriumborhydrid in 80%igem Methanol analog Beispiel 1.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

OH	3590 cm^{-1}
NH ₂	3380 + 3470 cm^{-1}
N-Alkyl	2800 cm^{-1}
OCH ₃	2830 cm^{-1}
aliphat. CH ₂	2840 + 2940 cm^{-1}
C=C	1620 cm^{-1}

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

225 nm (0,43)
243 nm (0,36)
280 nm (0,08)
296 nm (0,08)

Beispiel 35

I-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[4-(4-methoxy-phenyl)-butyl]-methylamino]-äthanol

Hergestellt aus 4'-Amino-3',5'-dichlor-2-[N-[4-(4-methoxy-phenyl)-butyl]-methylamino]-acetophenon und Natriumborhydrid in 80%igem Methanol analog Beispiel 1.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

OH	3590 cm^{-1}
NH ₂	3390 + 3490 cm^{-1}
N-Alkyl	2800 cm^{-1}
OCH ₃	2830 cm^{-1}
aliphat. CH ₂	2850 + 2930 cm^{-1}
C=C	1610 cm^{-1}

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

245 nm (0,25)
320 nm (0,48)

Beispiel 36

I-(4-Amino-3-brom-5-cyan-phenyl)-2-[N-[4-(4-methoxy-phenyl)-butyl]-methylamino]-äthanol

Hergestellt aus 4'-Amino-3'-brom-5'-cyan-2-[N-[4-(4-methoxy-phenyl)-butyl]-methylamino]-acetophenon und Natriumborhydrid in 80%igem Methanol analog Beispiel 1.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

OH	3590 cm^{-1}
NH ₂	3390 + 3490 cm^{-1}
N-Alkyl	2800 cm^{-1}
OCH ₃	2830 cm^{-1}
aliphat. CH ₂	2850 + 2930 cm^{-1}
C≡N	2210 cm^{-1}
C=C	1620 cm^{-1}

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

245 nm (0,27)
278 nm (0,08)
330 nm (0,15)

Beispiel 37

I-(4-Amino-3-brom-5-cyan-phenyl)-2-[N-[2-(4-methoxy-phenyl)-äthyl]-methylamino]-äthanol

Hergestellt aus 4'-Amino-3'-brom-5'-cyan-2-[N-[2-(4-methoxy-phenyl)-äthyl]-methylamino]-acetophenon und Natriumborhydrid in 80%igem Methanol analog Beispiel 1.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

OH	3590 cm^{-1}
NH ₂	3390 + 3490 cm^{-1}
N-Alkyl	2800 cm^{-1}
OCH ₃	2830 cm^{-1}
aliphat. CH ₂	2850 + 2950 cm^{-1}
C≡N	2210 cm^{-1}
C=C	1620 cm^{-1}

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

245 nm (0,25)
277 nm (0,09)
331 nm (0,10)

Beispiel 38

I-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[2-(4-methoxy-phenyl)-äthyl]-methylamino]-äthanol

Hergestellt aus 4'-Amino-3',5'-dichlor-2-[N-[2-(4-methoxy-phenyl)-äthyl]-methylamino]-acetophenon und Natriumborhydrid in 80%igem Methanol analog Beispiel 1.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

OH	3590 cm^{-1}
NH ₂	3390 + 3490 cm^{-1}
N-Alkyl	2800 cm^{-1}
OCH ₃	2830 cm^{-1}
aliphat. CH ₂	2850 + 2930 cm^{-1}
C=C	1610 cm^{-1}

Beispiel 39

I-(4-Amino-3-chlor-5-cyan-phenyl)-2-[N-[4-(4-methoxy-phenyl)-butyl]-methylamino]-äthanol

Hergestellt aus 4'-Amino-3'-chlor-5'-cyan-2-[N-[4-(4-methoxy-phenyl)-butyl]-methylamino]-acetophenon und Natriumborhydrid in 80%igem Methanol analog Beispiel 1.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

OH	3590 cm^{-1}
NH ₂	3400 + 3500 cm^{-1}
N-Alkyl	2800 cm^{-1}
OCH ₃	2830 cm^{-1}
aliphat. CH ₂	2850 + 2930 cm^{-1}
C≡N	2210 cm^{-1}
C=C	1625 cm^{-1}

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

245 nm (0,23)
280 nm (0,05)
332 nm (0,13)

Beispiel 40

I-(4-Amino-3-chlor-5-cyan-phenyl)-2-[N-[2-(4-methoxy-phenyl)-äthyl]-methylamino]-äthanol

Hergestellt aus 4'-Amino-3'-chlor-5'-cyan-2-[N-[2-(4-methoxy-phenyl)-äthyl]-methylamino]-acetophenon und Natriumborhydrid in 80%igem Methanol analog Beispiel 1.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

OH	3590 cm^{-1}
NH ₂	3390 + 3490 cm^{-1}
N-Alkyl	2800 cm^{-1}
OCH ₃	2830 cm^{-1}
CH ₂	2850 + 2940 cm^{-1}
C ≡ N	2210 cm^{-1}
C=C	1620 cm^{-1}

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

245 nm (0,24)
280 nm (0,04)
332 nm (0,13)

Beispiel 41

1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[2-(4-methoxy-phenylsulfenyl)-äthyl]-methylamino]-äthanol

Hergestellt aus 4'-Amino-3',5'-dichlor-2-[N-[2-(4-methoxy-phenylsulfenyl)-äthyl]-methylamino]-acetophenon und Natriumborhydrid in Tetrahydrofuran : Wasser : Methanol = 25 : 5 : 10 analog Beispiel 1. Öl.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

OH	3200-2500 cm^{-1} (unter NH ₂)
NH ₂	3480 + 3390 cm^{-1}
CH ₂	2940 cm^{-1}
N-Alkyl	2800 cm^{-1}
OCH ₃	2830 cm^{-1}
C=C	1580 + 1490 cm^{-1}

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

230 nm (0,58; Schulter)
245 nm (0,54)
298 nm (0,14)

Beispiel 42

1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[2-(4-methoxy-phenoxy)-äthyl]-methylamino]-äthanol

Hergestellt aus 4'-Amino-3',5'-dichlor-2-[N-[2-(4-methoxy-phenoxy)-äthyl]-methylamino]-acetophenon und Natriumborhydrid in Tetrahydrofuran : Wasser : Methanol = 15 : 5 : 3 analog Beispiel 1. Öl.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

OH	3200-3500 cm^{-1} (unter NH ₂)
NH ₂	3480 + 3390 cm^{-1}
CH ₂	2940 cm^{-1}
N-Alkyl	2790 cm^{-1}
OCH ₃	2830 cm^{-1}
C=C	1580, 1505 + 1485 cm^{-1}
C-O-Aryl	1250 cm^{-1}

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

230 nm (0,32; Schulter)
244 nm (0,26; Schulter)
294 nm (0,12)

Beispiel 43

1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-amino]-propanol-(1)

Hergestellt aus 4'-Amino-3',5'-dichlor-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-amino]-propiophenon und Natriumborhydrid analog Beispiel 1.

Schmelzpunkt des Hydrochlorids: 201-202°C (Zers.).

Beispiel 44

1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-2-propylamino]-äthanol

Hergestellt aus 4'-Amino-3',5'-dichlor-2-[N-[3-(4-methoxy-

-phenyl)-propyl]-2-propylamino]-acetophenon und Natriumborhydrid analog Beispiel 1. Öl.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

OH	3600 cm^{-1}
NH ₂	3400 + 3490 cm^{-1}
OCH ₃	2830 cm^{-1}

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

243 nm (0,13)
280 nm (0,03)
300 nm (0,03)

Beispiel 45

1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-äthylamino]-äthanol

Hergestellt aus 4'-Amino-3',5'-dichlor-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-äthylamino]-acetophenon und Natriumborhydrid analog Beispiel 1.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

OH	3600 cm^{-1}
NH ₂	3395 + 3490 cm^{-1}
OCH ₃	2830 cm^{-1}

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

243 nm (0,13)
280 nm (0,04)
300 nm (0,04)

Beispiel 46

1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-propylamino]-äthanol

Hergestellt aus 4'-Amino-3',5'-dichlor-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-propylamino]-acetophenon und Natriumborhydrid analog Beispiel 1. Öl.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

OH	3600 cm^{-1}
NH ₂	3395 + 3495 cm^{-1}
OCH ₃	2850 cm^{-1}

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

245 nm (0,10)
280 nm (0,03)
300 nm (0,03)

Beispiel 47

1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-cyclopropylamino]-äthanol

Hergestellt aus 4'-Amino-3',5'-dichlor-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-cyclopropylamino]-acetophenon und Natriumborhydrid analog Beispiel 1. Öl.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

OH	3590 cm^{-1}
NH ₂	3395 + 3495 cm^{-1}
OCH ₃	2850 cm^{-1}

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

245 nm (0,12)
280 nm (0,04)
300 nm (0,04)

Beispiel 48

1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-methylamino]-propanol-(1), Isomer B

Hergestellt aus N-[3-(4-Methoxy-phenyl)-propyl]-methylamin, 4'-Amino-2-brom-3',5'-dichlor-propiophenon, Triäthylamin und Natriumborhydrid analog Beispiel 2. Öl.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

OH	3600 + 3680 cm ⁻¹
NH ₂	3390 + 3490 cm ⁻¹
OCH ₃	2835 + 2940 cm ⁻¹
Aromat	1510, 1585 + 1610 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

246 nm (0,14)
278 nm (0,08)
285 nm (0,08)
300 nm (0,08)

NMR-Spektrum (CDCl₃/D₂O): Signal des Protons am Kohlenstoffatom 1 des Propanolteils: Dublett bei 4,1 ppm (J = 10 Hz).

Beispiel 49

1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-methylamino]-propanol-(1), Isomer A

Hergestellt aus N-[3-(4-Methoxy-phenyl)-propyl]-methylamin, 4'-Amino-3',5'-dichlor-2-brom-propiophenon, Triäthylamin und Natriumborhydrid analog Beispiel 2.

Schmelzpunkt des Hydrochlorids: 178-181°C.

NMR-Spektrum der Base (CDCl₃/D₂O): Signal des Protons am Kohlenstoffatom 1 des Propanolteils: Dublett bei 4,6 ppm (J = 4,5 Hz).

Beispiel 50

1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-äthoxy-phenyl)-propyl]-methylamino]-äthanol

Hergestellt aus 4'-Amino-3',5'-dichlor-2-brom-acetophenon, 1-(4-Äthoxy-phenyl)-3-methylamino-propan-hydrochlorid, Triäthylamin und Natriumborhydrid analog Beispiel 2. Öl.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

OH	3590 cm ⁻¹
NH ₂	3395 + 3495 cm ⁻¹
N-Alkyl	2800 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

245 nm (0,13)
280 nm (0,04)
300 nm (0,04)

Beispiel 51

1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-benzyloxy-phenyl)-propyl]-methylamino]-äthanol

Hergestellt aus 4'-Amino-3',5'-dichlor-2-brom-acetophenon, 1-(4-Benzyloxy-phenyl)-3-methylamino-propan-hydrochlorid, Triäthylamin und Natriumborhydrid analog Beispiel 2. Öl.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

OH	3590 cm ⁻¹
NH ₂	3395 + 3495 cm ⁻¹
N-Alkyl	2800 cm ⁻¹

Beispiel 52

1-(4-Amino-3-jod-5-fluor-phenyl)-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-methylamino]-äthanol

Hergestellt aus 4'-Amino-3'-jod-5'-fluor-2-brom-acetophenon, 1-(4-Methoxy-phenyl)-3-methylamino-propan-hydrochlorid, Triäthylamin und Natriumborhydrid analog Beispiel 2. Öl.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

OH	3590 cm ⁻¹
NH ₂	3395 + 3495 cm ⁻¹
N-Alkyl	2800 cm ⁻¹

Beispiel 53

1-(4-Amino-3-cyan-5-fluor-phenyl)-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-2-propylamino]-äthanol

Hergestellt aus 4'-Amino-3'-cyan-5'-fluor-2-brom-acetophenon, 1-(4-Methoxy-phenyl)-3-(2-propylamino)-propan-hydrochlorid und Natriumborhydrid analog Beispiel 2. Öl.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

OH	3600 cm ⁻¹
NH ₂	3395 + 3495 cm ⁻¹
OCH ₃	2830 cm ⁻¹
N-Alkyl	2800 cm ⁻¹
C ≡ N	2220 cm ⁻¹

Beispiel 54

1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(2-methoxy-phenyl)-propyl]-methylamino]-äthanol-hydrochlorid

Hergestellt aus 4'-Amino-3',5'-dichlor-2-brom-acetophenon, 1-(2-Methoxy-phenyl)-3-methylamino-propan-hydrochlorid, Triäthylamin und Natriumborhydrid analog Beispiel 2.

Schmelzpunkt: ab 75°C (unter Sinterung).

Beispiel 55

1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(3,4-dimethoxy-phenyl)-propyl]-methylamino]-äthanol

Hergestellt aus 4'-Amino-3',5'-dichlor-2-brom-acetophenon, 1-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-3-methylamino-propan-hydrochlorid, Triäthylamin und Natriumborhydrid analog Beispiel 2.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

OH	3600 cm ⁻¹
NH ₂	3390 + 3485 cm ⁻¹
OCH ₃	2830 cm ⁻¹
N-Alkyl	2800 cm ⁻¹

Beispiel 56

1-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[N-[2-(4-methoxy-phenyl)-äthyl]-methylamino]-äthanol

Hergestellt aus 4'-Amino-3'-chlor-5'-trifluormethyl-2-[N-[2-(4-methoxy-phenyl)-äthyl]-methylamino]-acetophenon, und Natriumborhydrid in 80%igem Methanol analog Beispiel 1.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

OH	3600 cm ⁻¹
NH ₂	3410 + 3510 cm ⁻¹
N-Alkyl	2800 cm ⁻¹
O-CH ₃	2830 cm ⁻¹
aliphat. CH ₂	2850 + 2940 cm ⁻¹
C=C	1630 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

225 nm (0,38)
244 nm (0,34)
280 nm (0,07)
307 nm (0,10)

Beispiel 57

1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-amino]-äthanol-hydrochlorid

Hergestellt aus 4'-Amino-3',5'-dichlor-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-amino]-acetophenon und Natriumborhydrid in 90%igem Äthanol analog Beispiel 1.

Schmelzpunkt des Hydrochlorids: 185-186°C (Äthanol/Äther).

*Beispiel 58**1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-(3-phenyl-propyl)-2-propyl-amino]-äthanol-hydrochlorid*

Hergestellt aus 4'-Amino-3',5'-dichlor-2-brom-acetophenon, 5
1-Phenyl-3-(2-propylamino)-propan-hydrochlorid, Triäthylamin und Natriumborhydrid analog Beispiel 2.
Schmelzpunkt: 124-128°C.

*Beispiel 59**1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-methylamino]-äthanol-hydrochlorid*

Hergestellt aus 4'-Amino-3',5'-dichlor-2-brom-acetophenon, 15
1-(4-Fluor-phenyl)-3-methylamino-propan-hydrochlorid, Triäthylamin und Natriumborhydrid analog Beispiel 2.
Schmelzpunkt: 185-188°C (Zers.).

*Beispiel 60**1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-hydroxy-phenyl)-1-methyl-propyl]-amino]-äthanol*

Hergestellt aus 4'-Amino-3',5'-dichlor-2-[N-[3-(4-hydroxy-phenyl)-1-methyl-propyl]-amino]-acetophenon und Natriumborhydrid in wässrigem Tetrahydrofuran analog Beispiel 4. Als Elutionsmittel für die chromatographische Reinigung über Kieselgel wird ein Gemisch aus Dichlormethan/Methanol/konz. Ammoniak = 19 : 1 : 0,05 verwendet.

(Öl: 1 : 1-Gemisch der diastereomeren Racemate).

IR-Spektrum (KBr):

OH	2300-3500 cm ⁻¹ (breit, assoziiert)
NH ₂	3460 + 3370 cm ⁻¹
CH ₂	2920 + 2960 cm ⁻¹
C=C	1580, 1510 + 1480 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

244 nm (0,28)
280 nm (0,08)
300 nm (0,08)

UV-Spektrum (Äthanol + KOH): λ max.

243 nm (0,54)
299 nm (0,15)

*Beispiel 61**1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-1-methyl-propyl]-amino]-äthanol*

Hergestellt aus 4'-Amino-3',5'-dichlor-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-1-methyl-propyl]-amino]-acetophenon und Natriumborhydrid in wässrigem Tetrahydrofuran analog Beispiel 4. Öl.

Die Verbindung liegt als 1 : 1-Gemisch der diastereomeren Racemate vor.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

OH	3600 cm ⁻¹
NH ₂	3480 + 3390 cm ⁻¹
CH ₂	2930 cm ⁻¹
OCH ₃	2830 cm ⁻¹
C=C	1580, 1510 + 1485 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

244 nm (0,28)
280 nm (0,08)
300 nm (0,09)

*Beispiel 62**1-(4-Amino-3-cyan-5-fluor-phenyl)-2-[N-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-äthyl]-amino]-äthanol-hydrochlorid*

Hergestellt aus 4'-Amino-3'-fluor-5'-cyan-acetophenon,

Selendioxid, 2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-äthylamin und Natriumborhydrid analog Beispiel 5.

Schmelzpunkt: 196-197°C (Zers.).

*Beispiel 63**1-(4-Amino-3-fluor-5-jod-phenyl)-2-[N-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-äthyl]-amino]-äthanol-hydrochlorid*

Hergestellt aus 4'-Amino-3'-fluor-5'-jod-acetophenon, 10 Selendioxid, 2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-äthylamin und Natriumborhydrid analog Beispiel 5.

Schmelzpunkt: 192-193°C (Zers.).

*Beispiel 64**1-(4-Amino-3-chlor-5-fluor-phenyl)-2-[N-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-äthyl]-amino]-äthanol-hydrochlorid*

Hergestellt aus 4'-Amino-3'-chlor-5'-fluor-acetophenon, 20 Selendioxid, 2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-äthylamin und Natriumborhydrid analog Beispiel 5.

Schmelzpunkt: 184-186°C (Zers.).

*Beispiel 65**1-(4-Amino-3-brom-5-fluor-phenyl)-2-[N-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-äthyl]-amino]-äthanol-hydrochlorid*

Hergestellt aus 4'-Amino-3'-brom-5'-fluor-acetophenon, 25 Selendioxid, 2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-äthylamin und Natriumborhydrid analog Beispiel 5.

Schmelzpunkt: 194-195°C (Zers.).

*Beispiel 66**1-(4-Amino-3-fluor-5-cyan-phenyl)-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-amino]-äthanol*

Hergestellt aus 4'-Amino-3'-fluor-5'-cyan-acetophenon, 40 Selendioxid, 3-(4-Methoxy-phenyl)-propylamin und Natriumborhydrid analog Beispiel 5.

Schmelzpunkt: 119-121°C.

*Beispiel 67**1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-(3-phenyl-propyl)-amino]-äthanol-hydrochlorid*

Hergestellt aus 4'-Amino-3',5'-dichlor-acetophenon, 45 Selendioxid, 3-Phenyl-propylamin und Natriumborhydrid analog Beispiel 5.

Schmelzpunkt: 180-181°C (Zers.).

*Beispiel 68**1-(4-Amino-3-chlor-5-fluor-phenyl)-2-[N-(1-methyl-2-phenoxy-äthyl)-amino]-äthanol-hydrochlorid*

Hergestellt aus 4'-Amino-3'-chlor-5'-fluor-acetophenon, 50 Selendioxid, 1-Methyl-2-phenoxy-äthylamin und Natriumborhydrid analog Beispiel 5.

Schmelzpunkt: 158-160°C (Zers.).

*Beispiel 69**1-(4-Amino-3-cyan-5-fluor-phenyl)-2-[N-(1-methyl-2-phenoxy-äthyl)-amino]-äthanol-hydrochlorid*

Hergestellt aus 4'-Amino-3'-cyan-5'-fluor-acetophenon, 55 Selendioxid, 1-Methyl-2-phenoxy-äthylamin und Natriumborhydrid analog Beispiel 5.

Schmelzpunkt: 178-184°C (Zers.).

Beispiel 70

1-(4-Amino-3-brom-5-fluor-phenyl)-2-[N-(1-methyl-2-phenoxy-äthyl)-amino]-äthanol-hydrochlorid

Hergestellt aus 4'-Amino-3'-brom-5'-fluor-acetophenon, Selendioxid, 1-Methyl-2-phenoxy-äthylamin und Natriumborhydrid analog Beispiel 5.

Schmelzpunkt: 156-158°C (Zers.).

Beispiel 71

N-[2-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-äthyl]-N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-methylamin

Hergestellt aus 4-Amino-3,5-dibrom-N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-N-methyl-phenylessigsäureamid und Lithiumaluminiumhydrid analog Beispiel 7.

Schmelzpunkt des Hydrochlorids: 149-153°C.

Beispiel 72

N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-methylamin

Hergestellt aus 4-Amino-3,5-dichlor-N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-N-methyl-phenylessigsäureamid und Lithiumaluminiumhydrid analog Beispiel 7.

Schmelzpunkt des Hydrochlorids: 90-94°C.

Beispiel 73

N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-[2-(4-methoxy-phenyl)-äthyl]-methylamin

Hergestellt aus 4-Amino-3,5-dichlor-N-[2-(4-methoxy-phenyl)-äthyl]-N-methyl-phenylessigsäureamid und Lithiumaluminiumhydrid analog Beispiel 8.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

NH ₂	3380 + 3470 cm ⁻¹
N-Alkyl	2780 cm ⁻¹
OCH ₃	2830 cm ⁻¹
aliphat. CH ₂	2850 + 2930 cm ⁻¹
C=C	1610 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

245 nm (0,24)
281 nm (0,08)
305 nm (0,07)

Beispiel 74

N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-[4-(4-methoxy-phenyl)-butyl]-methylamin

Hergestellt aus 4-Amino-3,5-dichlor-N-[4-(4-methoxy-phenyl)-butyl]-N-methyl-phenylessigsäureamid und Lithiumaluminiumhydrid analog Beispiel 8.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

NH ₂	3380 + 3480 cm ⁻¹
OCH ₃	2830 cm ⁻¹
aliphat. CH ₂	2850 + 2930 cm ⁻¹
NH ⁺	2100-2500 cm ⁻¹
C=C	1630 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

245 nm (0,22)
280 nm (0,07)
304 nm (0,08)

Beispiel 75

N-[3-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-propyl]-2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-äthylamin-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-N-[2-(3,4-di-

methoxy-phenyl)-äthyl]-propionsäureamid und Lithiumaluminiumhydrid analog Beispiel 7.

Schmelzpunkt: 142-145°C.

Beispiel 76

N-[3-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-propyl]-N-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-äthyl]-methylamin

Hergestellt aus 3-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-N-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-äthyl]-N-methyl-propionsäureamid und Lithiumaluminiumhydrid analog Beispiel 8. Öl.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

NH ₂	3400 + 3500 cm ⁻¹
OCH ₃	2835 + 2960 cm ⁻¹
NCH ₃	2800 cm ⁻¹
Aromat	1510 + 1590/1615 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

239 nm (Schulter)
281 nm (0,11)
300 nm (0,08)

Beispiel 77

N-[3-(4-Amino-3-brom-phenyl)-propyl]-2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-äthylamin-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-N-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-äthyl]-propionsäureamid und Lithiumaluminiumhydrid analog Beispiel 7.

Schmelzpunkt: 131-134°C.

Beispiel 78

N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-[3-(4-hydroxy-phenyl)-1-methyl-propyl]-amin

Hergestellt aus 4-Amino-3,5-dichlor-N-[3-(4-hydroxy-phenyl)-1-methyl-propyl]-phenylessigsäureamid und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran analog Beispiel 8. Die chromatographische Reinigung erfolgt mittels Mitteldruck-chromatographie an Kieselgel (Korngrösse: 0,015 - 0,025 mm) mit Methylenchlorid : Methanol : konz. Ammoniak = 19 : 1 : 0,1 als Eluens. Schaum.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

OH	3580 cm ⁻¹
NH ₂	3480 + 3385 cm ⁻¹
CH ₂	2920 cm ⁻¹
C=C	1580, 1510 + 1480 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

242 nm (0,24; Schulter)
280 nm (0,07)
303 nm (0,08)

UV-Spektrum (Äthanol + KOH): λ max.

242 nm (0,53)
300 nm (0,16)

Beispiel 79

N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-[3-(4-hydroxy-phenyl)-1-methyl-propyl]-amin

Hergestellt aus 4-Amino-3,5-dichlor-N-[3-(4-hydroxy-phenyl)-1-methyl-propyl]-phenylessigsäureamid und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran analog Beispiel 8. Öl.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

NH ₂	3480 + 3385 cm ⁻¹
CH ₂	2930 cm ⁻¹
OCH ₃	2830 cm ⁻¹
C=C	1580, 1510 + 1485 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

242 nm (0,25; Schulter)
280 nm (0,07)
302 nm (0,08)

Beispiel 80

N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-[3-(4-benzyl-oxy-phenyl)-propyl]-methylamin

Hergestellt aus 4-Amino-3,5-dichlor-N-[3-(4-benzyloxy-phenyl)-propyl]-N-methyl-phenylessigsäureamid und Lithium-aluminiumhydrid analog Beispiel 8. Öl.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

NH ₂	3390 + 3490 cm ⁻¹
N-Alkyl	2800 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

245 nm (0,10)
280 nm (0,04)
300 nm (0,04)

Beispiel 81

N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-[3-(3,4-dimethoxy-phenyl)-propyl]-methylamin

Hergestellt aus 4-Amino-3,5-dichlor-N-[3-(3,4-dimethoxy-phenyl)-propyl]-N-methyl-phenylessigsäureamid und Lithium-aluminiumhydrid analog Beispiel 8. Öl.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

NH ₂	3395 + 3495 cm ⁻¹
OCH ₃	2830 cm ⁻¹
N-Alkyl	2800 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

230 nm (Schulter; 0,18)
245 nm (Schulter; 0,12)
282 nm (0,04)
302 nm (0,03)

Beispiel 82

N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-[3-(2-methoxy-phenyl)-propyl]-methylamin-hydrochlorid

Hergestellt aus 4-Amino-3,5-dichlor-N-[3-(2-methoxy-phenyl)-propyl]-N-methyl-phenylessigsäureamid und Lithiumaluminiumhydrid analog Beispiel 7.

Schmelzpunkt: 160-164°C.

Beispiel 83

N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-(3-phenyl-propyl)-methylamin

Hergestellt aus 4-Amino-3,5-dichlor-N-(3-phenyl-propyl)-N-methyl-phenylessigsäureamid und Lithiumaluminiumhydrid analog Beispiel 8. Öl.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

NH ₂	3390 + 3490 cm ⁻¹
N-Alkyl	2800 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

245 nm (0,12)
300 nm (0,03)

Beispiel 84

N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-amin-hydrochlorid

Hergestellt aus 4-Amino-3,5-dichlor-N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-phenylessigsäureamid und Lithiumaluminiumhydrid analog Beispiel 7.

Schmelzpunkt: 203-205°C.

Beispiel 85

N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-cyclopropylamin

5 Hergestellt aus 4-Amino-3,5-dichlor-N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-N-cyclopropyl-phenylessigsäureamid und Lithium-aluminiumhydrid analog Beispiel 8. Öl.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

NH ₂	3390 + 3490 cm ⁻¹
OCH ₃	2830 cm ⁻¹

10 UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

245 nm (0,15)
280 nm (0,04)
300 nm (0,05)

Beispiel 86

N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-propylamin

20 Hergestellt aus 4-Amino-3,5-dichlor-N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-N-propyl-phenylessigsäureamid und Lithiumaluminiumhydrid analog Beispiel 8. Öl.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

NH ₂	3390 + 3490 cm ⁻¹
OCH ₃	2830 cm ⁻¹

25 N-Alkyl 2800 cm⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

243 nm (0,13)
280 nm (0,04)
300 nm (0,04)

Beispiel 87

N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-äthylamin

35 Hergestellt aus 4-Amino-3,5-dichlor-N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-N-äthyl-phenylessigsäureamid und Lithiumaluminiumhydrid analog Beispiel 8. Öl.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

NH ₂	3390 + 3490 cm ⁻¹
OCH ₃	2830 cm ⁻¹

N-Alkyl 2800 cm⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

243 nm (0,13)
280 nm (0,04)
300 nm (0,04)

Beispiel 88

N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-2-propylamin

Hergestellt aus 4-Amino-3,5-dichlor-N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-N-(2-propyl)-phenylessigsäureamid und Lithiumaluminiumhydrid analog Beispiel 8. Öl.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

NH ₂	3390 + 3490 cm ⁻¹
OCH ₃	2830 cm ⁻¹

55 N-Alkyl 2800 cm⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

243 nm (0,13)
280 nm (0,04)
300 nm (0,04)

Beispiel 89

N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-[3-(4-äthoxy-phenyl)-propyl]-methylamin

65 Hergestellt aus 4-Amino-3,5-dichlor-N-[3-(4-äthoxy-phenyl)-propyl]-N-methyl-phenylessigsäureamid und Lithiumaluminiumhydrid analog Beispiel 8. Öl.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

NH ₂	3390 + 3490 cm ⁻¹
OCH ₃	2830 cm ⁻¹
N-Alkyl	2800 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol) λ max.

245 nm (0,12)
280 nm (0,03)
300 nm (0,04)

Beispiel 90

N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-[3-(4-methoxy-phenyl)-1-methyl-propyl]-methylamin

Hergestellt aus 1-Äthoxycarbonyloxy-1-(4-amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-1-methyl-propyl]-methylamino]-äthan und Natriumborhydrid in Isopropanol analog Beispiel 9. Öl.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

NH ₂	3480 + 3380 cm ⁻¹
CH ₂	2930 cm ⁻¹
N-Alkyl	2790 cm ⁻¹
OCH ₃	2840 cm ⁻¹
C=C	1580, 1510 + 1480 cm ⁻¹

Beispiel 91

N-[2-(4-Amino-3-brom-5-cyan-phenyl)-äthyl]-N-[4-(4-methoxy-phenyl)-butyl]-methylamin

Hergestellt aus 1-Äthoxycarbonyloxy-1-(4-amino-3-brom-5-cyan-phenyl)-2-[N-[4-(4-methoxy-phenyl)-butyl]-methylamino]-äthan und Natriumborhydrid analog Beispiel 9.

Analyse:

Ber.:	C 60,6	H 6,3	Br 19,2	N 10,1
Gef.:	C 60,5	H 6,1	Br 19,2	N 10,1

Beispiel 92

N-[2-(4-Amino-3-chlor-5-cyan-phenyl)-äthyl]-N-[2-(4-methoxy-phenyl)-äthyl]-methylamin

Hergestellt aus 1-Äthoxycarbonyloxy-1-(4-amino-3-chlor-5-cyan-phenyl)-2-[N-[2-(4-methoxy-phenyl)-äthyl]-methylamino]-äthan und Natriumborhydrid analog Beispiel 9.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

NH ₂	3400 + 3490 cm ⁻¹
N-Alkyl	3790 cm ⁻¹
OCH ₃	2830 cm ⁻¹
aliphat. CH ₂	2850 + 2940 cm ⁻¹
C ≡ N	2210 cm ⁻¹
C=C	1620 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

244 nm (0,26)
280 nm (0,04)
335 nm (0,15)

Beispiel 93

N-[2-(4-Amino-3-brom-5-cyan-phenyl)-äthyl]-N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-methylamin

Hergestellt aus 1-Äthoxycarbonyloxy-1-(4-amino-3-brom-5-cyan-phenyl)-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-methylamino]-äthan und Natriumborhydrid analog Beispiel 9.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

NH ₂	3390 + 3490 cm ⁻¹
N-Alkyl	3790 cm ⁻¹
OCH ₃	3830 cm ⁻¹
aliphat. CH ₂	2850 + 2940 cm ⁻¹
C ≡ N	2210 cm ⁻¹
C=C	1620 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

244 nm (0,2)
280 nm (0,04)
334 nm (0,13)

5

Beispiel 94

N-[2-(4-Amino-3-chlor-5-cyan-phenyl)-äthyl]-N-[4-(4-methoxy-phenyl)-butyl]-methylamin

10 Hergestellt aus 1-Äthoxycarbonyloxy-1-(4-amino-3-chlor-5-cyan-phenyl)-2-[N-[4-(4-methoxy-phenyl)-butyl]-methylamino]-äthan und Natriumborhydrid analog Beispiel 9.

Analyse:

Ber.:	C 67,5	H 7,3	Cl 9,53	N 11,25
Gef.:	C 67,5	H 7,14	Cl 9,65	N 11,34

Beispiel 95

I-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[N-[4-(4-methoxy-phenyl)-butyl]-methylamino]-äthanol

20 Hergestellt aus 4'-Amino-3'-chlor-5'-trifluormethyl-2-[N-[4-(4-methoxy-phenyl)-butyl]-methylamino]-acetophenon und Natriumborhydrid in 80%igem Methanol analog Beispiel 1.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

OH	3590 cm ⁻¹
NH ₂	3410 + 3510 cm ⁻¹
N-Alkyl	2800 cm ⁻¹
OCH ₃	2830 cm ⁻¹
aliphat. CH ₂	2850 + 2930 cm ⁻¹
aromat. C=C	1630 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

225 nm (0,32)
245 nm (0,31)
280 nm (0,06)
308 nm (0,10)

35

Beispiel 96

I-(4-Amino-3-cyan-phenyl)-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-methylamino]-äthanol

40 Hergestellt aus 1-(4-Amino-3-brom-5-cyan-phenyl)-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-methylamino]-äthanol in Gegenwart von Palladium/Kohle und Wasserstoff analog Beispiel 11.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

OH	3610 cm ⁻¹
NH ₂	3400 + 3490 cm ⁻¹
N-Alkyl	2800 cm ⁻¹
OCH ₃	2830 cm ⁻¹
aliphat. CH ₂	2850 + 2940 cm ⁻¹
C ≡ N	2210 cm ⁻¹
C=C	1630 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

251 nm (0,31)
280 nm (0,6)
328 nm (0,12)

55

Beispiel 97

N-[2-(4-Amino-3-chlor-phenyl)-äthyl]-N-[3-(4-benzylxy-phenyl)-propyl]-methylamin

60 Hergestellt aus N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-[3-(4-benzylxy-phenyl)-propyl]-methylamin und Wasserstoff analog Beispiel 11. Öl.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

NH ₂	3390 + 3490 cm ⁻¹
N-Alkyl	2790 cm ⁻¹

Beispiel 98

N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-[3-(4-hydroxy-phenyl)-propyl]-methylamin

Hergestellt aus N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-[3-(4-benzyloxy-phenyl)-propyl]-methylamin und Wasserstoff analog Beispiel 16. Öl.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

OH	3580 cm ⁻¹
NH ₂	3390 + 3490 cm ⁻¹
N-Alkyl	2800 cm ⁻¹

Beispiel 99

I-(4-Amino-3-fluor-phenyl)-2-[N-(1-methyl-2-phenoxy-äthyl)-amino]-äthanol-tosylat

Hergestellt aus 1-(4-Acetamino-3-fluor-phenyl)-2-[N-(1-methyl-2-phenoxy-äthyl)-amino]-äthanol und Natriumhydroxid analog Beispiel 17.

Schmelzpunkt: 124-128°C.

Beispiel 100

N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-methylamin

Man löst 1,74 g (0,014 Mol) 4-Methoxy-phenol in 60 ml trockenem Tetrahydrofuran, kühlt die Lösung auf -5°C ab und fügt unter Rühren 0,67 g (0,014 Mol) einer 50%igen Dispersion von Natriumborhydrid in Öl hinzu. Man röhrt 2 Stunden bei 0°C weiter und versetzt dann bei gleicher Temperatur tropfenweise mit einer Lösung von 4,2 g N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-(3-chlor-propyl)-methylamin in 50 ml trockenem Tetrahydrofuran. Man röhrt 18 Stunden bei etwa 20°C. Das Reaktionsgemisch wird anschliessend im Vakuum eingeengt, und der Eindampfrückstand wird zwischen Äther und Wasser verteilt. Man trennt die Phasen und extrahiert die wässrige Schicht noch dreimal mit Äther. Die mit Wasser gewaschenen, vereinigten Ätherextrakte werden getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der ölige Eindampfrückstand wird über eine Kieselgel-Säule chromatographisch gereinigt (Flüssigkeit: Äther). Nach dem Eindampfen der gewünschten Fraktionen erhält man die oben genannte Verbindung als Öl.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

NH ₂	3390 + 3480 cm ⁻¹
CH ₂	2950 cm ⁻¹
N-Alkyl	2800 cm ⁻¹
C=C	1585 + 1560 + 1505 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

230 nm (0,18; Schulter)
246 nm (0,085; Schulter)
295 nm (0,05)

Beispiel 101

I-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-(3-phenyl-propyl)-äthylamino]-äthanol-hydrochlorid

2 g 1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-(3-phenyl-propyl)-amino]-äthanol-hydrochlorid werden in 50 ml Äthanol gelöst. Zu dieser Lösung gibt man 0,4 ml Acetaldehyd und anschliessend unter Rühren bei Raumtemperatur 1,2 g Natriumcyanborhydrid zu, wobei man durch Zugabe von 2 n Salzsäure darauf achtet, dass ein pH-Wert von 6-6,5 eingestellt und eingehalten wird. Bei diesem pH-Wert röhrt man weitere 2 Stunden. Die Lösung wird in Wasser gegossen und mit 2n Salzsäure zur Zersetzung von überschüssigem Natriumcyanborhydrid angesäuert.

Danach gibt man bis zur deutlich alkalischen Reaktion 2n Natriumlauge zu, extrahiert 2mal mit Methylenchlorid, wäscht die vereinigten Methylenchlorid-Phasen mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und engt im Vakuum bis zur Trockne ein. Es

bleibt ein fast farbloses Öl zurück, das in Äthanol gelöst wird. Diese äthanolische Lösung wird mit ätherischer Salzsäure auf pH 5 angesäuert. Anschliessend werden die Lösungsmittel am Rotationsverdampfer im Vakuum entfernt. Der zurückbleibende ölige Rückstand wird in Essigester zur Kristallisation gebracht. Man erhält farblose Kristalle vom Schmelzpunkt 102-105°C.

Beispiel 102

I-(4-Äthoxycarbonylamino-3-cyan-5-fluor-phenyl)-2-[N-(3,4-dimethoxy-phenyl)-äthyl]-amino]-äthanol-hydrochlorid

Hergestellt aus 4'-Äthoxycarbonylamino-3'-cyan-5'-fluor-acetophenon, Selendioxid, 2-(3,4-Dimethoxy-phenyl)-äthylamin und Natriumborhydrid analog Beispiel 4.

Schmelzpunkt: 190-191°C (Zers.).

Beispiel 103

I-(4-Amino-3-cyan-5-fluor-phenyl)-2-[N-(4-(4-methoxy-phenyl)-butyl)-methylamino]-äthanol

Hergestellt aus 4'-Amino-3'-cyan-5'-fluor-2-[N-(4-(4-methoxy-phenyl)-butyl)-methylamino]-acetophenon und Natriumborhydrid in 80%igem Methanol analog Beispiel 1.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

OH	3590 cm ⁻¹
NH ₂	3400 + 3490 cm ⁻¹
N-Alkyl	2800 cm ⁻¹
OCH ₃	2830 cm ⁻¹
aliphat. CH ₂	2850 + 2930 cm ⁻¹
C ≡ N	2210 cm ⁻¹
C=C	1635 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

241 nm (0,27)
280 nm (0,07)
322 nm (0,14)

Beispiel 104

I-(4-Acetamino-3-brom-phenyl)-2-[N-(4-(4-methoxy-phenyl)-butyl)-methylamino]-äthanol

Hergestellt aus 4'-Acetamino-3'-brom-2-[N-(4-(4-methoxy-phenyl)-butyl)-methylamino]-acetophenon und Natriumborhydrid in 80%igem Methanol analog Beispiel 1.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

OH	3590 cm ⁻¹
NH	3410 cm ⁻¹
N-Alkyl	2800 cm ⁻¹
OCH ₃	2830 cm ⁻¹
aliphat. CH ₂	2850 + 2930 cm ⁻¹
aromat. C=C	1610 cm ⁻¹
C=O	1700 cm ⁻¹
Amid II	1510 cm ⁻¹

Beispiel 105

Racemate A und B von I-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-(3-(4-hydroxy-phenyl)-1-methyl-propyl)-methylamino]-äthanol

36 g 1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-(3-(4-hydroxy-phenyl)-1-methyl-propyl)-methylamino]-äthanol (1 : 1-Gemisch der diastereomeren Racemate A und B) werden in Äther gelöst und mit 0,5 Äquivalenten 3 n Chlorwasserstoff in Äther versetzt. Das erhaltene, rohe Kristallisat des Hydrochlorids des Ra-

cemats A wird zunächst aus Isopropanol und dann zweimal durch Lösen in viel Methanol und anschliessend Eindampfen bis zur beginnenden Kristallisation umkristallisiert.

Schmelzpunkt des Hydrochlorids: 248-249°C (Zers.).

¹³C-NMR-Spektrum der Base (CDCl₃/CD₃OD):

CH ₃		
— CH ₂ — <u>CH₂</u> — CH —	37,50 ppm	
CH ₃		
— CH ₂ — CH ₂ — <u>CH</u> —	58,36 ppm	
> CH — <u>CH₃</u>	13,91 ppm	
> N — CH ₃	36,33 ppm	
> N — <u>CH₂</u> —	61,03 ppm	
OH		
— <u>CH</u> —	68,89 ppm	

Die isopropanolische Mutterlauge wird eingedampft und zwischen Äther und 2 n Ammoniak verteilt. Der Eindampfrückstand der getrockneten organischen Phase wird zur Isolierung des Racemats B mittels HPLC von anhaftendem Racemat A getrennt (SiO₂ 60; Merck; 0,015-0,025 mm; Äther : Methanol = 10 : 1). Der kristalline Eindampfrückstand wird aus viel Äther durch Konzentrieren in der Siedehitze umkristallisiert.

Schmelzpunkt: 128-131°C.

¹³C-NMR-Spektrum (CDCl₃/CD₃OD):

CH ₃		
— CH ₂ — <u>CH₂</u> — CH —	35,61 ppm	
CH ₃		
— CH ₂ — CH ₂ — <u>CH</u> —	59,21 ppm	
> CH — <u>CH₃</u>	14,56 ppm	
> N — CH ₃	35,03 ppm	
> N — <u>CH₂</u> —	63,11 ppm	
OH		
— <u>CH</u> —	69,08 ppm	

Beispiel 106

I-(4-Amino-3-brom-5-cyan-phenyl)-2-[N-[4-(4-methoxy-phenyl)-butyl]-benzylamino]-äthanol-hydrochlorid

Hergestellt aus 4'-Amino-3'-brom-5'-cyan-2-[N-[4-(4-methoxy-phenyl)-butyl]-benzylamino]-acetophenon und Natriumborhydrid in 90%igem Methanol analog Beispiel 1.

Schmelzpunkt des Hydrochlorids: 122-126°C.

Beispiel 107

I-(4-Amino-3-brom-5-cyan-phenyl)-2-[N-[4-(4-methoxy-phenyl)-butyl]-allylamino]-äthanol

Hergestellt aus 4'-Amino-3'-brom-5'-cyan-2-[N-[4-(4-methoxy-phenyl)-butyl]-allylamino]-acetophenon und Natriumborhydrid in 90%igem Methanol analog Beispiel 1. Harz. IR-Spektrum (Methylenchlorid):

NH ₂	3390 + 3490 cm ⁻¹
OCH ₃	2830 + 2940 cm ⁻¹
CN	2210 cm ⁻¹
arom. C=C	1610 cm ⁻¹

5 UV-Spektrum (Äthanol): λ max.
223 nm (0,43)
244 nm (Schulter, breit; 0,07)
330 nm (breit; 0,05)

Beispiel 108

I-(4-Amino-3-brom-5-cyan-phenyl)-2-[N-[4-(4-methoxy-phenyl)-butyl]-isopropylamino]-äthanol-hydrochlorid

15 Hergestellt aus 4'-Amino-3'-brom-5'-cyan-2-[N-[4-(4-methoxy-phenyl)-butyl]-isopropylamino]-acetophenon und Natriumborhydrid in 90%igem Methanol analog Beispiel 1.
Schmelzpunkt des Hydrochlorids: Sinterung ab 40°C.
Ber.: C 55,6 H 6,29 Br 16,2 Cl 2,14 N 8,46
20 Gef.: C 55,3 H 6,37 Br 15,4 Cl 6,84 N 8,83

Beispiel 109

I-(4-Amino-3-brom-5-cyan-phenyl)-2-[N-[4-(4-methoxy-phenyl)-butyl]-n-propylamino]-äthanol-hydrochlorid

25 Hergestellt aus 4'-Amino-3'-brom-5'-cyan-2-[N-[4-(4-methoxy-phenyl)-butyl]-n-propylamino]-acetophenon und Natriumborhydrid in 90%igem Methanol analog Beispiel 1.
Schmelzpunkt des Hydrochlorids: Sinterung ab 40°C.

30 Ber.: C 55,60 H 6,29 N 8,46
Gef.: C 55,52 H 6,32 N 8,39

Beispiel 110

I-(4-Amino-3-brom-5-cyan-phenyl)-2-[N-[4-(4-methoxy-phenyl)-butyl]-äthylamino]-äthanol-hydrochlorid

35 Hergestellt aus 4'-Amino-3'-brom-5'-cyan-2-[N-[4-(4-methoxy-phenyl)-butyl]-äthylamino]-acetophenon und Natriumborhydrid in 90%igem Methanol analog Beispiel 1.
40 Schmelzpunkt des Hydrochlorids: 139-142°C.

Beispiel 111

I-(4-Amino-3-brom-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-methylamino]-äthanol

45 Hergestellt aus 4'-Amino-3'-brom-5'-trifluormethyl-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-methylamino]-acetophenon und Natriumborhydrid in 90%igem Methanol analog Beispiel 1. Öl.
IR-Spektrum (Methylenchlorid):

NH ₂	3400 + 3490 cm ⁻¹
OCH ₃	2840 + 2940 cm ⁻¹
arom. C=C	1610 cm ⁻¹

55 UV-Spektrum (Äthanol): λ max.
223 nm (0,26)
244 nm (0,1)
310 nm (sehr breit; 0,04)

Beispiel 112

I-(4-Amino-3-brom-5-cyan-phenyl)-2-[N-(4-phenyl-butyl)-methylamino]-äthanol-hydrochlorid

65 Hergestellt aus 4'-Amino-3'-brom-5'-cyan-2-[N-(4-phenyl-butyl)-methylamino]-acetophenon und Natriumborhydrid in 90%igem Methanol analog Beispiel 1.
Schmelzpunkt des Hydrochlorids: 153-155°C.

*Beispiel 113**1-(4-Amino-3-cyan-5-fluor-phenyl)-2-[N-[2-(4-methoxy-phenyl)-äthyl]-methylamino]-äthanol-hydrochlorid*

Hergestellt aus 4'-Amino-3'-cyan-5'-fluor-2-[N-[2-(4-methoxy-phenyl)-äthyl]-methylamino]-acetophenon und Natriumborhydrid in 90%igem Methanol analog Beispiel 1.

Schmelzpunkt des Hydrochlorids: Sinterung ab 68°C.

Ber.: C 60,1 H 6,12 Cl 9,35 N 11,05
Gef.: C 59,91 H 6,07 Cl 9,40 N 10,69

5 Hergestellt aus 4'-Methylamino-3',5'-dichlor-2-[N-[3-(4-hydroxy-phenyl)-1-methyl-propyl]-methylamino]-acetophenon und Natriumborhydrid analog Beispiel 3. Öl.

Ber.: C 60,45 H 6,60 Cl 17,85 N 7,05
Gef.: C 60,68 H 6,73 Cl 17,50 N 6,71

10

*Beispiel 114**1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-phenylsulfenyl-propyl]-methylamino]-äthanol*

15

Hergestellt aus 4'-Amino-2-brom-3',5'-dichlor-acetophenon, N-[3-(4-Methoxy-phenylsulfenyl)-propyl]-methylamin und Natriumborhydrid in 80%igem Methanol analog Beispiel 2. Öl.
IR-Spektrum (Methylenchlorid):

NH₂ 3390 + 3490 cm⁻¹
OH 3600 + 3680 cm⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

246 nm (0,18)
300 nm (0,05)

*Beispiel 115**1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-hydroxy-phenyl)-propyl]-amino]-äthanol*

Hergestellt aus 4'-Amino-3',5'-dichlor-2-[N-[3-(4-hydroxy-phenyl)-propyl]-amino]-acetophenon und Natriumborhydrid in wässrigem Tetrahydrofuran analog Beispiel 3. Öl.

IR-Spektrum (KBr):

OH, NH₂ 3300-3600 cm⁻¹
arom. C=C 1615 cm⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol + KOH): λ max.

244 nm (0,26)
299 nm (0,08)

*Beispiel 116**1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-chlorphenyl)-propyl]-amino]-äthanol*

Hergestellt aus 4'-Amino-3',5'-dichlor-2-[N-[3-(4-chlor-phenyl)-propyl]-amino]-acetophenon und Natriumborhydrid in wässrigem Tetrahydrofuran analog Beispiel 3.

Schmelzpunkt: 103-106°C.

*Beispiel 117**1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-hydroxy-phenyl)-1-methyl-propyl]-isopropylamino]-äthanol*

Hergestellt aus 4'-Amino-3',5'-dichlor-2-[N-[3-(4-hydroxy-phenyl)-1-methyl-propyl]-isopropylamino]-acetophenon und Natriumborhydrid analog Beispiel 3. Öl.

Ber.: C 61,31 H 6,86 Cl 17,24 N 6,81
Gef.: C 61,07 H 6,86 Cl 16,67 N 6,53

*Beispiel 118**1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-hydroxy-phenyl)-1-methyl-propyl]-äthylamino]-äthanol*

Hergestellt aus 4'-Amino-3',5'-dichlor-2-[N-[3-(4-hydroxy-phenyl)-1-methyl-propyl]-äthylamino]-acetophenon und Natriumborhydrid analog Beispiel 3. Öl.

Ber.: C 60,45 H 6,60 Cl 17,85 N 7,05
Gef.: C 60,45 H 6,76 Cl 17,70 N 6,86

*Beispiel 119**1-(4-Methylamino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-hydroxy-phenyl)-1-methyl-propyl]-methylamino]-äthanol*

5 Hergestellt aus 4'-Methylamino-3',5'-dichlor-2-[N-[3-(4-hydroxy-phenyl)-1-methyl-propyl]-methylamino]-acetophenon und Natriumborhydrid analog Beispiel 3. Öl.

Ber.: C 60,45 H 6,60 Cl 17,85 N 7,05
Gef.: C 60,68 H 6,73 Cl 17,50 N 6,71

10

*Beispiel 120**1-(4-Dimethylamino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-hydroxy-phenyl)-1-methyl-propyl]-methylamino]-äthanol*

15 Hergestellt aus 4'-Dimethylamino-3',5'-dichlor-2-[N-[3-(4-hydroxy-phenyl)-1-methyl-propyl]-methylamino]-acetophenon und Natriumborhydrid analog Beispiel 3. Öl.

Ber.: C 61,31 H 6,86 Cl 17,24 N 6,81
20 Gef.: C 61,28 H 6,57 Cl 16,80 N 6,42

*Beispiel 121**1-(4-Acetylamino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-hydroxy-phenyl)-1-methyl-propyl]-methylamino]-äthanol*

25 Hergestellt aus 4'-Acetylamino-3',5'-dichlor-2-[N-[3-(4-hydroxy-phenyl)-1-methyl-propyl]-methylamino]-acetophenon und Natriumborhydrid analog Beispiel 3. Schaum.

30 IR-Spektrum (Methylenchlorid):

OH	3580 cm ⁻¹
NH	3410 cm ⁻¹
N-Alkyl	2800 cm ⁻¹
C=O	1700 cm ⁻¹
C=C	1610, 1595 cm ⁻¹
Amid II	1515 cm ⁻¹

35 UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

230 nm (0,3; Schulter)
280 nm (0,04)

40 UV-Spektrum (Äthanol + KOH): λ max.

243 nm (0,46)
294 nm (0,08)

*Beispiel 122**1-(4-Äthoxycarbonylamino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-hydroxy-phenyl)-1-methyl-propyl]-methylamino]-äthanol*

45 Hergestellt aus 4'-Äthoxycarbonylamino-3',5'-dichlor-2-[N-[3-(4-hydroxy-phenyl)-1-methyl-propyl]-methylamino]-acetophenon und Natriumborhydrid analog Beispiel 3. Öl.

Ber.: C 58,02 H 6,20 Cl 15,57 N 6,15
Gef.: C 58,20 H 6,32 Cl 15,32 N 6,03

55

*Beispiel 123**Racemat A und B von 1-(4-Amino-3-cyan-5-fluor-phenyl)-2-[N-[1-methyl-3-(4-hydroxy-phenyl)-propyl]-methylamino]-äthanol*

60 Hergestellt aus 4'-Amino-3'-cyan-5'-fluor-2-[N-[1-methyl-3-(4-hydroxy-phenyl)-propyl]-methylamino]-acetophenon und Natriumborhydrid analog Beispiel 3. Das erhaltene Gemisch der diastereomeren Racemate wird mittels Säulenchromatographie getrennt (SiO₂; Methylenchlorid : Methanol : konz. Ammoniak = 50 : 1 : 0,1).

65 *Racemat A:*

Schmelzpunkt: 161-163°C.

¹³C-NMR-Spektrum (d₆-Dimethylsulfoxid):

$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}_2 - \underline{\text{CH}_2} - \text{CH} - \end{array}$	37,17 ppm	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \text{O}-\text{CH}_3 \\ \text{N-Alkyl} \\ \text{C} \equiv \text{N} \\ \text{C}=\text{C} \\ \text{C}=\text{C} + \text{NH}_2 \text{ Deformation} \end{array}$	$\begin{array}{c} 3400 + 3500 \text{ cm}^{-1} \\ 2830 \text{ cm}^{-1} \\ 2800 \text{ cm}^{-1} \\ 2210 \text{ cm}^{-1} \\ 1580, 1510 \text{ cm}^{-1} \\ 1620 \text{ cm}^{-1} \end{array}$
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}_2 - \underline{\text{CH}_2} - \underline{\text{CH}} - \end{array}$	57,91 ppm	UV-Spektrum (Äthanol): $\lambda_{\text{max.}}$	
$\begin{array}{c} > \text{CH} - \underline{\text{CH}_3} \end{array}$	13,26 ppm	242 nm (0,27)	
$\begin{array}{c} > \text{N} - \underline{\text{CH}_3} \end{array}$	35,74 ppm	278 nm (0,05)	
$\begin{array}{c} > \text{N} - \underline{\text{CH}_2} - \end{array}$	60,90 ppm	10 286 nm (0,05)	
$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ -\underline{\text{CH}} - \end{math}$	69,21 ppm	324 nm (0,12)	

Racemat B:

Schmelzpunkt: 92-98°C.

¹³C-NMR-Spektrum (d₆-Dimethylsulfoxid):

$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}_2 - \underline{\text{CH}_2} - \text{CH} - \end{array}$	36,52 ppm	25	
$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}_2 - \underline{\text{CH}_2} - \underline{\text{CH}} - \end{array}$	57,78 ppm		
$\begin{array}{c} > \text{CH} - \underline{\text{CH}_3} \end{array}$	13,19 ppm		
$\begin{array}{c} > \text{N} - \underline{\text{CH}_3} \end{array}$	35,74 ppm		
$\begin{array}{c} > \text{N} - \underline{\text{CH}_2} - \end{array}$	61,48 ppm	35	
$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ -\underline{\text{CH}} - \end{math}$	69,02 ppm		

Beispiel 124*1-(4-Amino-3-cyan-5-fluor-phenyl)-2-[N-[1-methyl-3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-amino]-äthanol*

Hergestellt aus 4'-Amino-3'-cyan-5'-fluor-2-[N-[1-methyl-3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-amino]-acetophenon und Natriumborhydrid analog Beispiel 3.

Schmelzpunkt: 108-110°C.

Beispiel 125*1-(4-Amino-3-cyan-5-fluor-phenyl)-2-[N-[1-methyl-3-(4-hydroxy-phenyl)-propyl]-amino]-äthanol*

Hergestellt aus 4'-Amino-3'-cyan-5'-fluor-2-[N-[1-methyl-3-(4-hydroxy-phenyl)-propyl]-amino]-acetophenon und Natriumborhydrid analog Beispiel 3.

Schmelzpunkt: 162-164°C.

Beispiel 126*1-(4-Amino-3-cyan-5-fluor-phenyl)-2-[N-[1-methyl-3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-methylamino]-äthanol*

Hergestellt aus 1-(4-Amino-3-cyan-5-fluor-phenyl)-2-[N-[1-methyl-3-(4-hydroxy-phenyl)-propyl]-methylamino]-äthanol und Dimethylsulfat/1 N Natriumhydroxid in Tetrahydrofuran analog Beispiel 4. Öl.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \text{O}-\text{CH}_3 \\ \text{N-Alkyl} \\ \text{C} \equiv \text{N} \\ \text{C}=\text{C} \\ \text{C}=\text{C} + \text{NH}_2 \text{ Deformation} \end{array}$	$\begin{array}{c} 3400 + 3500 \text{ cm}^{-1} \\ 2830 \text{ cm}^{-1} \\ 2800 \text{ cm}^{-1} \\ 2210 \text{ cm}^{-1} \\ 1580, 1510 \text{ cm}^{-1} \\ 1620 \text{ cm}^{-1} \end{array}$	3400 + 3500 cm ⁻¹
UV-Spektrum (Äthanol): $\lambda_{\text{max.}}$		
242 nm (0,27)		
278 nm (0,05)		
10 286 nm (0,05)		
324 nm (0,12)		
		Beispiel 127
		<i>1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-(1-methyl-2-phenoxy-äthyl)-amino]-äthanol-hydrochlorid</i>
		Hergestellt aus 4'-Amino-3',5'-dichlor-acetophenon, Selen-dioxid, 1-Methyl-2-phenoxy-äthylamin und Natriumborhydrid analog Beispiel 5. Amorphes Hydrochlorid.
		20 IR-Spektrum (Methylenchlorid):
	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \text{O}-\text{CH}_3 \\ \text{N-Alkyl} \\ \text{C} \equiv \text{N} \\ \text{C}=\text{C} \\ \text{C}=\text{C} + \text{NH}_2 \text{ Deformation} \end{array}$	$\begin{array}{c} 3390 + 3490 \text{ cm}^{-1} \\ 245 \text{ nm (0,15)} \\ 300 \text{ nm (0,04)} \end{array}$
	UV-Spektrum (Äthanol): $\lambda_{\text{max.}}$	
	245 nm (0,15)	
	300 nm (0,04)	
		Beispiel 128
		<i>1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-amino]-äthanol-hydrochlorid</i>
		30 Hergestellt aus 4'-Amino-3',5'-dichlor-acetophenon, Selen-dioxid, 3-(4-Fluor-phenyl)-propylamin und Natriumborhydrid analog Beispiel 5.
		Schmelzpunkt des Hydrochlorids: 185-187°C (Zers.).
		35 Beispiel 129
		<i>1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-(3-phenyl-1-methyl-propyl)-methylamino]-äthanol</i>
		40 Hergestellt aus 4'-Amino-3',5'-dichlor-acetophenon, Selen-dioxid, 3-Phenyl-1-methyl-propylamin und Natriumborhydrid analog Beispiel 5. Öl.
		IR-Spektrum (Methylenchlorid):
	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \text{O}-\text{CH}_3 \\ \text{N-Alkyl} \\ \text{C} \equiv \text{N} \\ \text{C}=\text{C} \\ \text{C}=\text{C} + \text{NH}_2 \text{ Deformation} \end{array}$	$\begin{array}{c} 3390 + 3490 \text{ cm}^{-1} \\ 3600 + 3680 \text{ cm}^{-1} \end{array}$
	UV-Spektrum (Äthanol): $\lambda_{\text{max.}}$	
	245 nm (0,18)	
	300 nm (0,06)	
		Beispiel 130
		<i>1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-(1-methyl-2-phenoxy-äthyl)-amino]-äthanol-hydrochlorid</i>
		Hergestellt aus 4'-Amino-3',5'-dichlor-acetophenon, Selen-dioxid, 1-Methyl-2-phenoxy-äthylamin und Natriumborhydrid analog Beispiel 5.
		50 Schmelzpunkt des Hydrochlorids: 122-125°C.
		Beispiel 131
		<i>N-[3-(4-Amino-3-brom-phenyl)-propyl]-N-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-äthyl]-methylamin-hydrochlorid</i>
		Hergestellt aus N-Methyl-N-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-äthyl]-3-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-propionsäureamid und
		65 Lithiumaluminiumhydrid in absolutem Tetrahydrofuran analog Beispiel 7.
		Schmelzpunkt des Hydrochlorids: 70-120°C (Sinterung).
		IR-Spektrum (KBr):

NH ⁺	2500-2650 cm ⁻¹
Alkyl	2800-3000 cm ⁻¹
UV-Spektrum (Äthanol): λ max.	
234 nm (0,17)	
280 nm (0,04)	
300 nm (Schulter; 0,03)	

Beispiel 132

N-[2-(4-Amino-3-chlor-phenyl)-äthyl]-N-(1-methyl-3-phenyl-propyl)-isopropylamin

Hergestellt aus 4-Amino-3,5-dichlor-N-isopropyl-N-(1-methyl-3-phenyl-propyl)-phenylessigsäureamid und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran analog Beispiel 7. Öl.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

NH₂ 3390 + 3490 cm⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

241 nm (0,15)

300 nm (0,03)

Beispiel 133

N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-(1-methyl-3-phenyl-propyl)-isopropylamin

Hergestellt aus 4-Amino-3,5-dichlor-N-isopropylamin-N-(1-methyl-3-phenyl-propyl)-phenylessigsäureamid und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran analog Beispiel 7. Öl.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

NH₂ 3390 + 3490 cm⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

245 nm (0,15)

302 nm (0,04)

Beispiel 134

N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-3-(4-fluor-phenyl)-propylamin-hydrochlorid

Hergestellt aus 4-Amino-3,5-dichlor-N-[3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-phenylessigsäureamid und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran analog Beispiel 7.

Schmelzpunkt des Hydrochlorids: 205-206°C.

Beispiel 135

N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-(1-methyl-3-phenyl-propyl)-methylamin

Hergestellt aus 4-Amino-3,5-dichlor-N-(1-methyl-3-phenyl)-propyl)-phenylessigsäureamid und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran analog Beispiel 7. Öl.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

NH₂ 3390 + 3490 cm⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

243 nm (0,14)

300 nm (0,05)

Beispiel 136

N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-[3-(4-methoxy-phenyl-sulfenyl)-propyl]-methylamin

Hergestellt aus 4-Amino-3,5-dichlor-N-[3-(4-methoxy-phenylsulfenyl)-propyl]-N-methyl-phenylessigsäureamid und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran analog Beispiel 7. Öl.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

NH₂ 3390 + 3490 cm⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

245 nm (0,16)

300 nm (0,04)

Beispiel 137

N-[2-(4-Amino-3-brom-phenyl)-äthyl]-N-[4-(4-methoxy-phenyl)-butyl]-methylamin

5 Hergestellt aus 4-Amino-3-brom-N-[2-(4-methoxy-phenyl)-butyl]-N-methyl-phenylessigsäureamid und Lithiumaluminiumhydrid in absolutem Tetrahydrofuran analog Beispiel 8.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

NH ₂	3380 + 3470 cm ⁻¹
OCH ₃	2830 + 2930 cm ⁻¹
arom. C=C	1620 cm ⁻¹

NMR-Spektrum (CDCl₃/D₂O):

arom. H	6,4-7,3 ppm (m, 7H)
OCH ₃	3,7 ppm (s, 3H)
NCH ₃	2,2 ppm (s, 3H)
aliphat. H	1,3-2,8 ppm (m, 8H)

Beispiel 138

N-[2-(4-Amino-3-brom-phenyl)-äthyl]-N-[2-(4-methoxy-phenyl)-äthyl]-methylamin

Hergestellt aus 4-Amino-3-brom-N-[2-(4-methoxy-phenyl)-äthyl]-N-methyl-phenylessigsäureamid und Lithiumaluminiumhydrid in absolutem Tetrahydrofuran analog Beispiel 8.

25 IR-Spektrum (Methylenchlorid):

NH ₂	3380 + 3480 cm ⁻¹
OCH ₃	2840 + 2940 cm ⁻¹
arom. C=C	1620 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

30 224 nm (0,24)

242 nm (0,15)

280 nm (breit; 0,03)

300 nm (breit; 0,03)

Beispiel 139

N-[2-(4-Amino-3-fluor-phenyl)-äthyl]-N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-methylamin

Hergestellt aus 4-Amino-3-fluor-N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-N-methyl-phenylessigsäureamid und Lithiumaluminiumhydrid in absolutem Tetrahydrofuran analog Beispiel 8. Öl.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

NH ₂	3390 + 3460 cm ⁻¹
OCH ₃	2840 + 2940 cm ⁻¹
arom. C=C	1610 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

35 227 nm (0,3)

279 nm (0,06)

285 nm (0,06)

Beispiel 140

N-[2-(4-Amino-3-chlor-phenyl)-äthyl]-N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-methylamin

Hergestellt aus 4-Amino-3-chlor-N-methyl-N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-phenylessigsäureamid und Lithiumaluminiumhydrid in absolutem Tetrahydrofuran analog Beispiel 8. Harz.

60 IR-Spektrum (Methylenchlorid):

NH ₂	3390 + 3470 cm ⁻¹
OCH ₃	2840 + 2940 cm ⁻¹
arom. C=C	1610 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

65 224 nm (0,25)

240 nm (0,18)

280 nm (0,04)

300 nm (0,03)

Beispiel 141

N-[3-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-propyl]-N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-amin-hydrochlorid

Hergestellt aus 3-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-N-propionsäureamid und Lithiumaluminiumhydrid in absolutem Tetrahydrofuran analog Beispiel 8.

Schmelzpunkt des Hydrochlorids: 138-142°C.

Beispiel 142

N-[3-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-propyl]-N-[2-(4-methoxy-phenyl)-äthyl]-methylamin-dihydrochlorid

Hergestellt aus 3-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-N-methyl-N-[2-(4-methoxy-phenyl)-äthyl]-propionsäureamid und Lithiumaluminiumhydrid in absolutem Tetrahydrofuran analog Beispiel 8.

Schmelzpunkt des Dihydrochlorids: 147-157°C.

Beispiel 143

N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-[4-(4-methoxy-phenyl)-butyl]-amin-hydrochlorid

Hergestellt aus N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-4-(4-methoxy-phenyl)-buttersäureamid und Lithiumaluminiumhydrid in absolutem Tetrahydrofuran analog Beispiel 8.

Schmelzpunkt des Hydrochlorids: 186-189°C.

Beispiel 144

N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-[3-(4-chlor-phenyl)-propyl]-amin-hydrochlorid

Hergestellt aus 4-Amino-3,5-dichlor-N-[3-(4-chlor-phenyl)-propyl]-phenylessigsäureamid und Lithiumaluminiumhydrid in absolutem Tetrahydrofuran analog Beispiel 8.

Schmelzpunkt des Hydrochlorids: 186-190°C.

Beispiel 145

N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-[4-(4-methoxy-phenyl)-butyl]-isopropylamin

Hergestellt aus N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-isopropyl-4-(4-methoxy-phenyl)-buttersäureamid und Lithiumaluminiumhydrid in absolutem Tetrahydrofuran analog Beispiel 8. Öl.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

NH ₂	3390 + 3490 cm ⁻¹
OCH ₃	2850 + 2930 cm ⁻¹
arom. C=C	1610 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

242 nm (0,12)
280 nm (Schulter; 0,04)
301 nm (0,04)

Beispiel 146

N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-[2-(4-methoxy-phenyl)-äthyl]-isopropylamin

Hergestellt aus N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-isopropyl-4-methoxy-phenylessigsäureamid und Lithiumaluminiumhydrid in absolutem Tetrahydrofuran analog Beispiel 8.

Öl.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

NH ₂	3390 + 3490 cm ⁻¹
OCH ₃	2830 + 2960 cm ⁻¹
arom. C=C	1610 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

244 nm (Schulter; 0,12)
280 nm (Schulter; 0,05)
301 nm (0,05)

Beispiel 147

N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-[2-(4-methoxy-phenyl)-äthyl]-amin-hydrochlorid

Hergestellt aus 4-Amino-3,5-dichlor-N-[2-(4-methoxy-phenyl)-äthyl]-phenylessigsäureamid und Lithiumaluminiumhydrid in absolutem Tetrahydrofuran analog Beispiel 8.

Schmelzpunkt des Hydrochlorids: 206-208°C.

Beispiel 148

N-[3-(4-Amino-3,5-dibrom-phenyl)-propyl]-N-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-äthyl]-methylamin

Hergestellt aus N-Methyl-N-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-äthyl]-3-(4-amino-3,5-dibrom-phenyl)-propionsäureamid und Lithiumaluminiumhydrid in absolutem Tetrahydrofuran analog Beispiel 8. Öl.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

NH ₂	3480 + 3380 cm ⁻¹
OCH ₃	2840 + 2940 cm ⁻¹

NMR-Spektrum (CDCl₃/D₂O):

O-CH ₃	4,85 ppm (s, 6H)
N-CH ₃	2,25 ppm (s, 3H)
arom. H	6,75 ppm (d, 3H)
	7,2 ppm (s, 2H)
aliph. H	1,5-2,9 ppm (m, 12H)

Beispiel 149

N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-3-phenyl-propylamin-hydrochlorid

Hergestellt aus 4-Amino-3,5-dichlor-N-(3-phenyl-propyl)-phenylessigsäureamid und Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran analog Beispiel 8.

Schmelzpunkt des Hydrochlorids: 197-199°C.

Beispiel 150

N-[2-(4-Amino-3-brom-5-cyan-phenyl)-äthyl]-N-[4-(4-methoxy-phenyl)-butyl]-benzylamin

Hergestellt aus 1-Äthoxycarbonyloxy-1-(4-amino-3-brom-5-cyan-phenyl)-2-[N-[4-(4-methoxy-phenyl)-butyl]-benzylamino]-äthan und Natriumborhydrid in Isopropanol analog Beispiel 9. Öl.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

NH ₂	3390 + 3490 cm ⁻¹
OCH ₃	2830 + 2930 cm ⁻¹
CN	2210 cm ⁻¹
arom. C=C	1620 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

222 nm (0,42)
244 nm (Schulter; 0,09)
335 nm (breit; 0,05)

Beispiel 151

N-[2-(4-Amino-3-brom-5-cyan-phenyl)-äthyl]-N-[4-(4-methoxy-phenyl)-butyl]-allylamin

Hergestellt aus 1-Äthoxycarbonyloxy-1-(4-amino-3-brom-5-cyan-phenyl)-2-[N-[4-(4-methoxy-phenyl)-butyl]-allylamino]-äthan und Natriumborhydrid in Isopropanol analog Beispiel 9. Öl.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

NH ₂	3390 + 3490 cm ⁻¹
OCH ₃	2830 + 2930 cm ⁻¹
CN	2210 cm ⁻¹
arom. C=C	1620 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

222 nm (0,49)
244 nm (Schulter; 0,1)
335 nm (breit; 0,06)

Beispiel 152

N-[2-(4-Amino-3-brom-5-cyan-phenyl)-äthyl]-N-[4-(4-methoxy-phenyl)-butyl]-äthylamin

Hergestellt aus 1-Äthoxycarbonyloxy-1-(4-amino-3-brom-5-cyan-phenyl)-2-[N-[4-(4-methoxy-phenyl)-butyl]-äthylamino]-äthan und Natriumborhydrid in Isopropanol analog Beispiel 9. Öl.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

NH ₂	3390 + 3490 cm ⁻¹
OCH ₃	2830 + 2960 cm ⁻¹
CN	2210 cm ⁻¹
arom. C=C	1620 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

222 nm (0,49)
244 nm (Schulter; 0,08)
333 nm (breit; 0,06)

Beispiel 153

N-[2-(4-Amino-3-brom-5-cyan-phenyl)-äthyl]-N-[4-(4-methoxy-phenyl)-butyl]-isopropylamin

Hergestellt aus 1-Äthoxycarbonyloxy-1-(4-amino-3-brom-5-cyan-phenyl)-2-[N-[4-(4-methoxy-phenyl)-butyl]-isopropylamino]-äthan und Natriumborhydrid in Isopropanol analog Beispiel 9. Harz.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

NH ₂	3390 + 3490 cm ⁻¹
OCH ₃	2830 + 2960 cm ⁻¹
CN	2210 cm ⁻¹
arom. C=C	1620 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

221 nm (0,53)
244 nm (Schulter; 0,1)
330 nm (breit; 0,07)

Beispiel 154

N-[2-(4-Amino-3-brom-5-cyan-phenyl)-äthyl]-N-[4-(4-methoxy-phenyl)-butyl]-n-propylamin

Hergestellt aus 1-Äthoxycarbonyloxy-1-(4-amino-3-brom-5-cyan-phenyl)-2-[N-[4-(4-methoxy-phenyl)-butyl]-n-propylamino]-äthan und Natriumborhydrid in Isopropanol analog Beispiel 9. Öl.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

NH ₂	3390 + 3490 cm ⁻¹
CN	2210 cm ⁻¹
OCH ₃	2830 + 2950 cm ⁻¹
arom. C=C	1620 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

222 nm (0,46)
244 nm (Schulter; 0,08)
330 nm (breit; 0,05)

Beispiel 155

N-[2-(4-Amino-3-brom-5-cyan-phenyl)-äthyl]-N-(4-phenyl-butyl)-methylamin

5 Hergestellt aus 1-Äthoxycarbonyloxy-1-(4-amino-3-brom-5-cyan-phenyl)-2-[N-(4-phenyl-butyl)-methylamino]-äthan und Natriumborhydrid in Isopropanol analog Beispiel 9. Öl.

NMR-Spektrum (CDCl₃):

10 arom. H	7,0-7,4 ppm (m, 7H)
NCH ₃	2,2 ppm (s, 3H)
aliph. H	1,3-2,7 ppm (m, 12H)

Beispiel 156

N-[2-(4-Amino-3-cyan-5-fluor-phenyl)-äthyl]-N-[2-(4-methoxy-phenyl)-äthyl]-methylamin

15 Hergestellt aus 1-Äthoxycarbonyloxy-1-(4-amino-3-cyan-5-fluor-phenyl)-2-[N-[2-(4-methoxy-phenyl)-äthyl]-methylamino]-äthan und Natriumborhydrid in Isopropanol analog Beispiel 9. Öl.

NMR-Spektrum (CDCl₃/CH₃OD):

20 arom. H	6,7-7,2 ppm (m, 6H)
OCH ₃	3,75 ppm (s, 3H)
NCH ₃	2,3 ppm (s, 3H)
aliph. H	2,4-2,7 ppm (m, 8H)

Beispiel 157

N-[2-(4-Amino-3-cyan-5-fluor-phenyl)-äthyl]-N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-methylamin-hydrochlorid

30 Hergestellt aus 1-Äthoxycarbonyloxy-1-(4-amino-3-cyan-5-fluor-phenyl)-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-methylamino]-äthan und Natriumborhydrid in Isopropanol analog Beispiel 9. Hydrochlorid als Harz.

NMR-Spektrum (CDCl₃):

35 arom. H	6,7-7,2 ppm (m, 6H)
OCH ₃	3,75 ppm (s, 3H)
³ NCH ₃	2,8 ppm (s, 3H)
aliph. H	1,5-3,5 ppm (m, 10H)

Beispiel 158

N-[2-(4-Amino-3-cyan-5-fluor-phenyl)-äthyl]-N-[4-(4-methoxy-phenyl)-butyl]-methylamin

45 Hergestellt aus 1-Äthoxycarbonyloxy-1-(4-amino-3-cyan-5-fluor-phenyl)-2-[N-[4-(4-methoxy-phenyl)-butyl]-methylamino]-äthan und Natriumborhydrid in Isopropanol analog Beispiel 9. Harz.

NMR-Spektrum (CDCl₃/D₂O):

50 arom. H	7,2 ppm (s; 2H)
	6,85 ppm (q; 4H)
OCH ₃	3,8 ppm (s; 3H)
NCH ₃	2,25 ppm (s; 3H)
aliph. H	1,5-2,7 ppm (m; 12H)

Beispiel 159

N-[2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-äthyl]-N-[4-(4-methoxy-phenyl)-butyl]-methylamin

60 Hergestellt aus 1-Äthoxycarbonyloxy-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[N-[4-(4-methoxy-phenyl)-butyl]-methylamino]-äthan und Natriumborhydrid in Isopropanol analog Beispiel 9.

Schmelzpunkt: 29°C.

Beispiel 160

N-[2-(4-Amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-äthyl]-N-[2-(4-methoxy-phenyl)-äthyl]-methylamin

Hergestellt aus 1-Äthoxycarbonyloxy-1-(4-amino-3-chlor-5-trifluormethyl-phenyl)-2-[N-[2-(4-methoxy-phenyl)-äthyl]-methylamino]-äthan und Natriumborhydrid in Isopropanol analog Beispiel 9. Harz.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

NH ₂	3400 + 3500 cm ⁻¹
OCH ₃	2840 + 2960 cm ⁻¹
arom. C=C	1610 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

228 nm (Schulter; 0,10)
244 nm (0,10)
310 nm (0,03)

Beispiel 161

N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-[3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-methylamin

Hergestellt aus 1-Äthoxycarbonyloxy-1-(4-amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-methylamino]-äthan und Natriumborhydrid in Isopropanol analog Beispiel 9. Öl.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

NH ₂	3390 + 3490 cm ⁻¹
-----------------	------------------------------

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

243 nm (0,13)
300 nm (0,03)

Beispiel 162

1-(4-Amino-3-trifluormethyl-phenyl)-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-methylamino]-äthanol

Hergestellt aus 1-(4-Amino-3-brom-trifluormethyl-phenyl)-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-methylamino]-äthanol und Wasserstoff in Gegenwart von Palladium auf Bariumsulfat in Methanol analog Beispiel 11. Öl.

NMR-Spektrum (CDCl₃/D₂O):

arom. H	6,6-7,3 ppm (m; 7H)
> CH — OH	4,5 ppm (t; 1H)
OCH ₃	3,7 ppm (s; 3H)
NCH ₃	2,3 ppm (s; 3H)
aliph. H	2,2-2,7 ppm (m; 6H)
— CH ₂ —	1,8 ppm (q; 2H)

Beispiel 163

N-[3-(4-Acetamino-3,5-dichlor-phenyl)-propyl]-N-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-äthyl]-methylamin

Hergestellt aus N-[3-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-propyl]-N-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-äthyl]-methylamin, Acetylchlorid und Triäthylamin in Toluol analog Beispiel 12. Öl.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

NH	3405 cm ⁻¹
OCH ₃	2830 + 2940 cm ⁻¹
CO	1700 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

228 nm (Schulter; 0,17)
280 nm (0,04)

Beispiel 164

1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-hydroxy-phenyl)-1-methyl-propyl]-allyl-amino]-äthanol

Hergestellt aus 1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-hydroxy-phenyl)-1-methyl-propyl]-amino]-äthanol mit Allyl-

bromid/Natriumcarbonat in absolutem Athanol analog Beispiel 13. Öl.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

OH	3580 cm ⁻¹
NH ₂	3390 + 3480 cm ⁻¹
aliph. CH ₂	1850 + 2930 cm ⁻¹
C=C	1615 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

243 nm (0,26)
282 nm (0,08)
300 nm (0,08)

UV-Spektrum (Äthanol + KOH): λ max.

242 nm (0,47)
298 nm (0,19)

Beispiel 165

1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-hydroxy-phenyl)-propyl]-isopropylamino]-äthanol-hydrochlorid

Hergestellt aus 1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-benzyloxy-phenyl)-propyl]-isopropylamino]-äthanol und Wasserstoff in Gegenwart von Palladium auf Kohle analog Beispiel 16.

25 Schmelzpunkt des Hydrochlorids: 90-110°C.

Beispiel 166

1-(4-Amino-3-chlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-hydroxy-phenyl)-propyl]-äthylamino]-äthanol

Hergestellt aus 1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-benzyloxy-phenyl)-propyl]-äthylamino]-äthanol und Wasserstoff in Gegenwart von Palladium auf Kohle analog Beispiel 16. Harz.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

OH	3595 cm ⁻¹
NH ₂	3400 + 3490 cm ⁻¹
aliphat. CH ₂	2840 + 2940 cm ⁻¹
C=C	1625 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

227 nm (0,19)
244 nm (0,17)
290 nm (0,04)

45 UV-Spektrum (Äthanol + KOH): λ max.

243 nm (0,32)
297 nm (0,08)

Beispiel 167

1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-hydroxy-phenyl)-propyl]-äthylamino]-äthanol

Hergestellt aus 1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-benzyloxy-phenyl)-propyl]-äthylamino]-äthanol und Wasserstoff in Gegenwart von Palladium auf Kohle analog Beispiel 16. Harz.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

OH	3590, 3620 + 3680 cm ⁻¹
NH ₂	3390 + 3480 cm ⁻¹
arom. C=C	1615 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

244 nm (0,17)
284 nm (0,06)
200 nm (0,05)

65 UV-Spektrum (Äthanol + KOH): λ max.

243 nm (0,31)
298 nm (0,08)

Beispiel 168

N-[3-(4-Dimethylamino-3,5-dichlor-phenyl)-propyl]-N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-methylamin

Hergestellt aus *N-[3-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-propyl]-N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-amin*, Paraformaldehyd und Natriumcyanborhydrid in Äthanol analog Beispiel 101. Öl.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

OCH ₃	2830 + 2940 cm ⁻¹
NCH ₃	2790 cm ⁻¹
NH ₂	—
arom. C=C	1610 cm ⁻¹

NMR-Spektrum (CDCl₃/D₂O):

arom. H	7,0 ppm (q; 4H)
OCH ₃	7,1 ppm (s; 2H)
N(CH ₃) ₂	3,75 ppm (s; 3H)
aliph. H	2,85 ppm (s; 6H)
N—CH ₃	2,2-2,8 ppm (m; 8H)
—CH ₂ —	2,2 ppm (s; 3H)
	1,6-1,8 ppm (q; 4H)

Beispiel 169

N-[3-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-propyl]-N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-methylamin

Hergestellt aus *N-[3-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-propyl]-N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-amin*, Paraformaldehyd und Natriumcyanborhydrid in Äthanol analog Beispiel 101. Öl.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

NH ₂	3390 + 3490 cm ⁻¹
OCH ₃	2830 + 2940 cm ⁻¹
arom. C=C	1610 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

230 nm (Schulter; 0,21)
242 nm (0,1)
278 + 285 nm (breit; 0,03)
302 nm (breit; 0,03)

Beispiel 170

N-[2-(4-Dimethylamino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-[3-(4-chlor-phenyl)-propyl]-methylamin

Hergestellt aus *N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-[3-(4-chlor-phenyl)-propyl]-amin*, Paraformaldehyd und Natriumcyanborhydrid in Äthanol analog Beispiel 101. Öl.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

NCH ₃	2790 cm ⁻¹
NH ₂	—
NH	—

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

273 nm (breit; 0,04)

Beispiel 171

N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-[3-(4-chlor-phenyl)-propyl]-2-phenyläthylamin-hydrochlorid

Hergestellt aus *N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-[3-(4-chlor-phenyl)-propyl]-amin*, Phenylacetalddehyd und Natriumcyanborhydrid in Äthanol analog Beispiel 101.

Schmelzpunkt des Hydrochlorids: 158-161°C.

Beispiel 172

N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-[4-(4-methoxy-phenyl)-butyl]-äthylamin

Hergestellt aus *N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-[4-(4-methoxy-phenyl)-butyl]-amin*, Acetaldehyd und Natriumcyanborhydrid in Äthanol analog Beispiel 101. Öl.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

OCH ₃	2860 + 2930 cm ⁻¹
arom.	C=C 1610 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

245 nm	(0,09)
278 nm	(0,02)
282 nm	(0,02)
300 nm	(0,01)

Beispiel 173

N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-[3-(4-chlor-phenyl)-propyl]-benzylamin-hydrochlorid

Hergestellt aus *N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-[3-(4-chlor-phenyl)-propyl]-amin*, Benzaldehyd und Natriumcyanborhydrid in Äthanol analog Beispiel 101.

Schmelzpunkt des Hydrochlorids: 164-168°C.

Beispiel 174

N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-[3-(4-chlor-phenyl)-propyl]-isopropylamin

Hergestellt aus *N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-[3-(4-chlor-phenyl)-propyl]-amin*, Aceton und Natriumcyanborhydrid in absolutem Methanol analog Beispiel 101. Öl.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

NH ₂	3390 + 3480 cm ⁻¹
arom. C=C	1615 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

241 nm (0,13)
300 nm (0,05)

Beispiel 175

N-[1-Methyl-2-(4-amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-[3-(4-methoxyphenyl)-propyl]-amin-hydrochlorid

Hergestellt aus 1-(4'-Amino-3',5'-dichlor-phenyl)-acetone, 3-(4-Methoxyphenyl)propylamin und Natriumcyanborhydrid in Äthanol analog Beispiel 101.

Schmelzpunkt des Hydrochlorids: 193-195°C.

Beispiel 176

N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-[3-(4-chlor-phenyl)-propyl]-n-propylamin

Hergestellt aus *N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-[3-(4-chlor-phenyl)-propyl]-amin*, Propionaldehyd und Natriumcyanborhydrid in Äthanol analog Beispiel 101. Öl.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

NH ₂	3380 + 3480 cm ⁻¹
arom. C=C	1610 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

242 nm (0,13)
301 nm (0,05)

Beispiel 177

N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-[3-(4-chlor-phenyl)-propyl]-äthylamin

Hergestellt aus *N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-[3-(4-chlor-phenyl)-propyl]-amin*, Acetaldehyd und Natriumcyanborhydrid in Äthanol bei pH 6-6,5 analog Beispiel 101. Öl.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

NH ₂	3390 + 3480 cm ⁻¹
arom. C=C	1615 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

242 nm (0,14)
305 nm (0,04)

*Beispiel 178**N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-[2-(4-methoxy-phenyl)-äthyl]-äthylamin*

Hergestellt aus N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-[2-(4-methoxy-phenyl)-äthyl]-amin, Acetaldehyd und Natriumcyanborhydrid in Äthanol analog Beispiel 101. Öl. IR-Spektrum (Methylenchlorid):

NH ₂	3890 + 3480 cm ⁻¹
OCH ₃	2830 + 2940 cm ⁻¹
arom. C=C	1620 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

244 nm (0,16)
284 nm (Schulter; 0,04)
300 nm (0,04)

*Beispiel 179**N-[1-Methyl-2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-methylamin*

Hergestellt aus 1-(4'-Amino-3',5'-dichlor-phenyl)-aceton, 3-(4-Methoxyphenyl)-N-methyl-propylamin und Natriumcyanborhydrid in Äthanol analog Beispiel 101. Öl.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

NH ₂	3390 + 3480 cm ⁻¹
OCH ₃	2840 + 2940 cm ⁻¹
arom. C=C	1615 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

242 nm (0,14)
280 nm (Schulter; 0,04)
302 nm (0,05)

*Beispiel 180**N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-(3-phenyl-propyl)-isopropylamin-hydrochlorid*

Hergestellt aus N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-3-phenyl-propylamin, Aceton, Molsieb 3 Å und Natriumcyanborhydrid in absolutem Methanol analog Beispiel 101. Schaum.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

NH ₂	3390 + 3490 cm ⁻¹
NH [⊕]	2300-2400 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

245 nm (0,12)
302 nm (0,04)

*Beispiel 181**1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-(1-methyl-3-phenyl-propyl)-methylamino]-äthanol-hydrochlorid*

Hergestellt aus 1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-(1-methyl-3-phenyl-propyl)-amino]-äthanol, Paraformaldehyd und Natriumcyanborhydrid in Äthanol analog Beispiel 101. Öliges Hydrochlorid.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

NH ₂	3390 + 3490 cm ⁻¹
NH [⊕]	2300-2400 cm ⁻¹
OH	3580 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

245 nm (0,12)
302 nm (0,03)

*Beispiel 182**1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-(1-methyl-3-phenyl-propyl)-methylamino]-äthanol-hydrochlorid*

Hergestellt aus 1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-(1-methyl-3-phenyl-propyl)-amino]-äthanol, Paraformaldehyd

und Natriumcyanborhydrid in absolutem Äthanol analog Beispiel 101.

Schmelzpunkt des Hydrochlorids: 170-173°C.

5

*Beispiel 183**1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-(1-methyl-3-phenyl-propyl)-propylamino]-äthanol-hydrochlorid*

10 Hergestellt aus 1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-(1-methyl-3-phenyl-propyl)-amino]-äthanol, Propionaldehyd und Natriumcyanborhydrid analog Beispiel 101. Öliges Hydrochlorid.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

15 NH ₂	3390 + 3490 cm ⁻¹
NH [⊕]	2300-2400 cm ⁻¹
OH	3590 + 3680 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

20 245 nm (0,12)
302 nm (0,03)

*Beispiel 184**N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-(3-phenyl-propyl)-n-propylamin-hydrochlorid*

25 Hergestellt aus N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-3-phenyl-propylamin, Propionaldehyd und Natriumcyanborhydrid in absolutem Äthanol analog Beispiel 101. Öliges Hydrochlorid.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

25 NH ₂	3390 + 3490 cm ⁻¹
NH [⊕]	2300-2400 cm ⁻¹
OH	3600 + 3650 cm ⁻¹

35 UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

245 nm (0,17)
302 nm (0,05)

*Beispiel 185**N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-(3-phenyl-propyl)-äthylamin-hydrochlorid*

40 Hergestellt aus N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-3-phenyl-propylamin, Acetaldehyd und Natriumcyanborhydrid in absolutem Äthanol analog Beispiel 101. Öliges Hydrochlorid.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

40 NH ₂	3390 + 3490 cm ⁻¹
NH [⊕]	2300-2400 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

245 nm (0,12)
302 nm (0,04)

55

*Beispiel 186**N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-(1-methyl-3-phenyl-propyl)-äthylamin-hydrochlorid*

60 Hergestellt aus N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-(1-methyl-3-phenyl-propyl)-amin, Acetaldehyd und Natriumcyanborhydrid in absolutem Äthanol analog Beispiel 101. Öliges Hydrochlorid.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

60 NH ₂	3390 + 3490 cm ⁻¹
NH [⊕]	2300-2400 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

243 nm (0,11)
300 nm (0,04)

*Beispiel 187**1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-(1-methyl-2-phenoxy-äthyl)-äthylamino]-äthanol-hydrochlorid*

Hergestellt aus 1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-(1-methyl-2-phenoxy-äthyl)-amino]-äthanol, Acetaldehyd und Natriumcyanborhydrid in absolutem Äthanol analog Beispiel 101. Öliges Hydrochlorid.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

NH ₂	3390 + 3490 cm ⁻¹
NH [⊕]	2300-2450 cm ⁻¹
OH	3600 + 3680 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

248 nm (0,12)
300 nm (0,03)

*Beispiel 188**1-(4-Amino-3-cyan-5-fluor-phenyl)-2-[N-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-äthyl]-äthylamino]-äthanol*

Hergestellt aus 1-(4-Amino-3-cyan-5-fluor-phenyl)-2-[N-[2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-äthyl]-amino]-äthanol, Acetaldehyd und Natriumcyanborhydrid in Äthanol analog Beispiel 101. Öl.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

NH ₂	3390 + 3490 cm ⁻¹
CN	2205 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

240 nm (Schulter; 0,16)
280 nm (0,04)
325 nm (0,06)

*Beispiel 189**1-(4-Amino-3-chlor-5-fluor-phenyl)-2-[N-[2-(3,4-methylendioxy-phenoxo)-1-methyl-äthyl]-äthylamino]-äthanol-hydrochlorid*

Hergestellt aus 1-(4-Amino-3-chlor-5-fluor-phenyl)-2-[N-[2-(3,4-methylendioxy-phenoxo)-1-methyl-äthyl]-amino]-äthanol, Acetaldehyd und Natriumcyanborhydrid in absolutem Äthanol analog Beispiel 101. Öliges Hydrochlorid.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

NH ₂	3390 + 3490 cm ⁻¹
NH [⊕]	2300-2450 cm ⁻¹
OH	3600 + 3680 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

243 nm (0,17)
287 nm (0,07)

*Beispiel 190**1-(4-Amino-3-brom-5-fluor-phenyl)-2-[N-(1-methyl-2-phenoxy-äthyl)-äthylamino]-äthanol*

Hergestellt aus 1-(4-Amino-3-brom-5-fluor-phenyl)-2-[N-(1-methyl-2-phenoxy-äthyl)-amino]-äthanol, Acetaldehyd und Natriumcyanborhydrid in absolutem Äthanol analog Beispiel 101. Öl.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

NH ₂	3390 + 3490 cm ⁻¹
-----------------	------------------------------

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

240 nm (0,14)
280-290 nm (0,03)

*Beispiel 191**1-(4-Amino-3-cyan-5-fluor-phenyl)-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-äthylamino]-äthanol-hydrochlorid*

Hergestellt aus 1-(4-Amino-3-cyan-5-fluor-phenyl)-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-amino]-äthanol, Acetaldehyd und

Natriumcyanborhydrid in absolutem Äthanol analog Beispiel 101. Öliges Hydrochlorid.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

NH ₂	3390 + 3490 cm ⁻¹
NH [⊕]	2300-2500 cm ⁻¹
CN	2205 cm ⁻¹
OH	3590 + 3680 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

248 nm (0,11)
280 nm (0,03)
320 nm (0,06)

*Beispiel 192**N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-[3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-benzylamin-hydrochlorid*

Hergestellt aus N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-[3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-amin, Benzaldehyd und Natriumcyanborhydrid in absolutem Äthanol analog Beispiel 101. Schmelzpunkt des Hydrochlorids: 118-120°C.

*Beispiel 193**N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-[3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-n-propylamin-hydrochlorid*

Hergestellt aus N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-[3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-amin, Propionaldehyd und Natriumcyanborhydrid in absolutem Äthanol analog Beispiel 101. Schmelzpunkt des Hydrochlorids: 130-133°C.

*Beispiel 194**N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-[3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-äthylamin-hydrochlorid*

Hergestellt aus N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-[3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-amin, Acetaldehyd, Molsieb 3 Å und Natriumcyanborhydrid in absolutem Methanol analog Beispiel 101. Schmelzpunkt des Hydrochlorids: 182-184°C (Zers.).

*Beispiel 195**N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-[3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-isopropyl-amin-hydrochlorid*

Hergestellt aus N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-[3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-amin, Aceton, Molsieb 3 Å und Natriumcyanborhydrid in absolutem Methanol analog Beispiel 101. Schmelzpunkt des Hydrochlorids: 182-184°C (Zers.).

*Beispiel 196**1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-2-phenyläthylamino]-äthanol-hydrochlorid*

Hergestellt aus 1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-amino]-äthanol, Phenylacetaldehyd und Natriumcyanborhydrid in absolutem Äthanol analog Beispiel 101. Amorphes Hydrochlorid.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

NH ₂	3390 + 3490 cm ⁻¹
NH [⊕]	2300-2500 cm ⁻¹
OH	3590 + 3680 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

243 nm (0,11)
300 nm (0,04)

*Beispiel 197**1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-benzylamino]-äthanol-hydrochlorid*

Hergestellt aus 1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-amino]-äthanol, Benzaldehyd und Natriumcyanborhydrid in absolutem Äthanol analog Beispiel 101.

Schmelzpunkt des Hydrochlorids: 132-134°C (Zers.).

*Beispiel 198**1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-n-propylamino]-äthanol-hydrochlorid*

Hergestellt aus 1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-amino]-äthanol, Propionaldehyd und Natriumcyanborhydrid in absolutem Äthanol analog Beispiel 101.

Schmelzpunkt des Hydrochlorids: 136-138°C (Zers.).

*Beispiel 199**1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-äthylamino]-äthanol-hydrochlorid*

Hergestellt aus 1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-amino]-äthanol, Acetaldehyd und Natriumcyanborhydrid in absolutem Äthanol analog Beispiel 101.

Schmelzpunkt des Hydrochlorids: 130-134°C.

*Beispiel 200**1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-(3-phenyl-propyl)-2-phenyl-äthylamino]-äthanol-hydrochlorid*

Hergestellt aus 1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-(3-phenyl-propyl)-amino]-äthanol, Phenylacetdehyd und Natriumcyanborhydrid in absolutem Äthanol analog Beispiel 101. Amorphes Hydrochlorid.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

NH ₂	3390 + 3490 cm ⁻¹
NH [⊕]	2300-2500 cm ⁻¹
OH	3590 + 3690 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

243 nm (0,12)
300 nm (0,04)

*Beispiel 201**1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-isopropylamino]-äthanol-hydrochlorid*

Hergestellt aus 1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-fluor-phenyl)-propyl]-amino]-äthanol, Aceton, Molsieb 3 Å und Natriumcyanborhydrid in absolutem Methanol analog Beispiel 101.

Schmelzpunkt des Hydrochlorids: 80-85°C (Zers.).

*Beispiel 202**1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-(1-methyl-3-phenyl-propyl)-äthylamino]-äthanol*

Hergestellt aus 1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-(1-methyl-3-phenyl-propyl)-amino]-äthanol, Acetaldehyd, Molsieb 3 Å und Natriumcyanborhydrid in absolutem Äthanol analog Beispiel 101. Öl.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

NH ₂	3390 + 3490 cm ⁻¹
UV-Spektrum (Äthanol): λ max.	
245 nm (0,13)	
300 nm (0,13)	

*Beispiel 203**1-(4-Dimethylamino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-(3-phenyl-1-methyl-propyl)-methylamino]-äthanol*

5 Hergestellt aus 1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-(3-phenyl-1-methyl-propyl)-amino]-äthanol, Formaldehyd und Natriumcyanborhydrid in absolutem Äthanol analog Beispiel 101. Öl.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

10 OH	3600 + 3680 cm ⁻¹
N-Alkyl	2800 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.
275 nm (0,03)

15

*Beispiel 204**1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-(3-phenyl-propyl)-benzylamino]-äthanol*

Hergestellt aus 1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-(3-phenyl-propyl)-amino]-äthanol, Benzaldehyd und Natriumcyanborhydrid in absolutem Äthanol analog Beispiel 101. Öl.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

NH ₂	3390 + 3490 cm ⁻¹
OH	3600 + 3680 cm ⁻¹

25

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.
245 nm (0,12)
300 nm (0,03)

*Beispiel 205**30 1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-methylsulfinyl-phenyl)-propyl]-amino]-äthanol*

1,5 g (0,0039 Mol) 1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-methylsulfinylphenyl)-propyl]-amino]-äthanol und 639 mg (0,0078 Mol) wasserfreies Natriumacetat werden in 60 ml

35 50%iger Essigsäure gelöst. Zu dieser Lösung tropft man langsam und unter Rühren bei Raumtemperatur eine Lösung von 622 mg (0,0039 Mol) Brom in 3 ml 50%iger Essigsäure. Nach beendeter Zugabe lässt man die hellbraune Lösung eine Stunde

40 lang bei Raumtemperatur stehen und giesst dann in Wasser. Unter Kühlung mit Eis wird mit konz. Ammoniak bis pH 8,5 alkalisch gestellt und mit Methylenchlorid erschöpfend extrahiert. Die vereinigten Methylenchlorid-Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und unter Vakuum zur Trockne eingengt. Der Rückstand wird aus Methanol/Äther kristallisiert.

45 Farblose Kristalle.
Schmelzpunkt: 127-129°C.

*Beispiel 206**50 1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-methylsulfinyl-phenyl)-propyl]-amino]-äthanol*

Hergestellt aus 4'-Amino-3',5'-dichlor-acetophenon, Selen-dioxid, 3-(4-Methylsulfinylphenyl)-propylamin und Natriumborhydrid analog Beispiel 5.

55 Schmelzpunkt: 128-130°C.

*Beispiel 207**60 1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-methylsulfinyl-phenyl)-propyl]-methylamino]-äthanol*

Hergestellt aus 1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-methylsulfinyl-phenyl)-propyl]-amino]-äthanol, Paraformaldehyd und Natriumcyanborhydrid in Methanol analog Beispiel 101. Schaum.

65 IR-Spektrum (Methylenchlorid):

OH	3660 + 3600 cm ⁻¹
NH ₂	3490 + 3390 cm ⁻¹
SO	1050 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

242 nm (0,16)
300 nm (0,03)

Beispiel 208

1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-methylsulfenyl-phenyl)-propyl]-methylamino]-äthanol

Hergestellt aus 1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-methylsulfenyl-phenyl)-propyl]-amino]-äthanol, Paraformaldehyd und Natriumcyanborhydrid in Methanol analog Beispiel 101. Farbloses Öl.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

OH 3690 + 3590 cm^{-1}
NH₂ 3490 + 3390 cm^{-1}

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

245 nm (0,23)
295-300 nm (0,04)

Beispiel 209

1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-chlor-phenyl)-propyl]-n-propylamino]-äthanol

Hergestellt aus 1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-chlor-phenyl)-propyl]-amino]-äthanol, Propionaldehyd und Natriumcyanborhydrid in Äthanol analog Beispiel 101. Öl.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

NH₂ 3390, 3490 cm^{-1}
arom. C=C 1620 cm^{-1}

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

243 nm (0,13)
300 nm (0,04)

Beispiel 210

1-(4-Dimethylamino-3,5-dichlor-phenyl)-2-methyl-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-methylamino]-äthanol

Hergestellt aus 1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-methyl-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-amino]-äthanol, Paraformaldehyd und Natriumcyanborhydrid in Äthanol bei pH 3-7,5 analog Beispiel 101. Öl.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

OH 3590 cm^{-1}
kein NH, NH₂
arom. C=C 1610 cm^{-1}

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

243 nm (0,20)
278 nm (0,06)

Beispiel 211

1-(4-Benzylamino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-chlor-phenyl)-propyl]-amino]-äthanol

Hergestellt aus 1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-chlor-phenyl)-propyl]-amino]-äthanol, Benzaldehyd und Natriumcyanborhydrid in Äthanol analog Beispiel 101.

Schmelzpunkt Base: 85-95°C.

Beispiel 212

1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-chlor-phenyl)-propyl]-benzylamino]-äthanol-hydrochlorid

Hergestellt aus 1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-chlor-phenyl)-propyl]-amino]-äthanol, Benzaldehyd und Natriumcyanborhydrid in Äthanol analog Beispiel 101.

Schmelzpunkt des Hydrochlorids: 110-114°C.

Beispiel 213

1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-chlor-phenyl)-propyl]-äthylamino]-äthanol

5 Hergestellt aus 1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-chlor-phenyl)-propyl]-amino]-äthanol, Acetaldehyd und Natriumcyanborhydrid in Äthanol analog Beispiel 101. Öl.
IR-Spektrum (Methylenchlorid):

NH₂ 3390, 3490 cm^{-1}
arom. C=C 1620 cm^{-1}

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

244 nm (0,13)
300 nm (0,04)

Beispiel 214

N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-[3-(4-chlor-phenyl)-propyl]-methylamin

Hergestellt aus N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-3-(4-chlor-phenyl)-propylamin, Paraformaldehyd und Natriumcyanborhydrid in Methanol analog Beispiel 101. Öl.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

NH₂ 3390, 3490 cm^{-1}
arom. C=C 1615 cm^{-1}

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

241 nm (0,10)
300 nm (0,04)

Beispiel 215

1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-chlor-phenyl)-propyl]-2-phenyläthyl-amino]-äthanol-hydrochlorid

Hergestellt aus 1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-chlor-phenyl)-propyl]-amino]-äthanol, Phenylacetdehyd und Natriumcyanborhydrid in Äthanol analog Beispiel 101.

Schmelzpunkt des Hydrochlorids: 103-109°C (Zers.).

Beispiel 216

1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-chlor-phenyl)-propyl]-methylamino]-äthanol-hydrochlorid

Hergestellt aus 1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-chlor-phenyl)-propyl]-amino]-äthanol, Paraformaldehyd und Natriumcyanborhydrid in Äthanol analog Beispiel 101.

Schmelzpunkt des Hydrochlorids: 85-100°C (Zers.).

Beispiel 217

1-(3-Chlor-4-piperidino-phenyl)-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-methylamino]-äthanol-hydrochlorid

Hergestellt aus 3'-Chlor-4'-piperidino-2-[N-[3-(4-methoxy-phenyl)-propyl]-methylamino]-acetophenon und Natriumborhydrid in Methanol/Wasser analog Beispiel 1. Öliges Hydrochlorid.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

OH 3600 cm^{-1}
OCH₃ 2840 cm^{-1}
NH⁺ 2300-2700 cm^{-1}

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

258 nm (0,12)
283 nm (Schulter; 0,05)

Beispiel 218

1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(3-methoxy-phenyl)-propyl]-amino]-äthanol

Hergestellt aus 4'-Amino-3',5'-dichlor-acetophenon, Selen-

dioxid, 3-(3-Methoxy-phenyl)-propylamin und Natriumborhydrid analog Beispiel 5.

Schmelzpunkt: 124°C.

Beispiel 219

1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(3-methoxy-phenyl)-propyl]-äthylamino]-äthanol

Hergestellt aus 1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(3-methoxy-phenyl)-propyl]-amino]-äthanol, Acetaldehyd und Natriumcyanborhydrid in Methanol analog Beispiel 101. Öl. IR-Spektrum (Methylenchlorid):

OH	3580 cm ⁻¹
NH ₂	3490 + 3390 cm ⁻¹
OCH ₃	2830 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

247 nm (0,06)
300 nm (0,04)

Beispiel 220

1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(3-methoxy-phenyl)-propyl]-methylamino]-äthanol

Hergestellt aus 1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(3-methoxy-phenyl)-propyl]-amino]-äthanol, Paraformaldehyd und Natriumcyanborhydrid in Methanol analog Beispiel 101. Öl.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

OH	3680 + 3620 cm ⁻¹
NH ₂	3490 + 3390 cm ⁻¹
OCH ₃	2840 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

246 nm (0,15)
300 nm (0,04)

Beispiel 221

1-(3,5-Dichlor-4-isopropylamino-phenyl)-2-[N-[3-(3-methoxy-phenyl)-propyl]-isopropylamino]-äthanol

Hergestellt aus 1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(3-methoxy-phenyl)-propyl]-amino]-äthanol, Aceton und Natriumcyanborhydrid in Methanol analog Beispiel 101. Öl.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

OH	3600 cm ⁻¹
NH	3350 cm ⁻¹
OCH ₃	2840 cm ⁻¹

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

250 nm (0,12)
278-280 nm (0,03)

Beispiel 222

1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-chlorphenyl)-propyl]-isopropylamino]-äthanol

Hergestellt aus 1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-chlor-phenyl)-propyl]-amino]-äthanol, Aceton und Natriumcyanborhydrid in Äthanol analog Beispiel 101. Öl.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

NH ₂	3380 + 3480 cm ⁻¹
arom. C=C	1615 cm ⁻¹

NMR-Spektrum (CDCl₃/D₂O):

arom. H	7,0-7,4 ppm (m; 6H)
>CH — OH	4,4 ppm (dd; 1H)
— CH<	3,0 ppm (dd; 1H)
aliph. CH ₂	2,3-2,7 ppm (m; 6H)
	1,6-2,0 ppm (m; 2H)
isopropyl-CH ₃	0,8-1,2 ppm (dd; 6H)

Beispiel 223

I-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-chlorphenyl)-propyl]-allylmino]-äthanol

Hergestellt aus 1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[3-(4-chlor-phenyl)-propyl]-amino]-äthanol, Allylbromid und Triäthylamin analog Beispiel 13. Öl.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

NH ₂	3380 + 3480 cm ⁻¹
arom. C=C	1610 cm ⁻¹

NMR-Spektrum (CDCl₃/D₂O):

arom. H	7,0-7,4 ppm (m; 6H)
olef. H	5,5-6,1 ppm (m; 1H)
	5,0-5,3 ppm (m; 2H)
>CH — OH	4,3-4,7 ppm (dd; 1H)
>N — CH ₂	2,8-3,5 ppm (m; 2H)
aliph. — CH ₂ —	2,2-2,7 ppm (m; 6H)
	1,5-2,0 ppm (m; 2H)

20

Beispiel 224

N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-[3-(4-chlorphenyl)-propyl]-allylamin

Hergestellt aus N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-3-(4-chlorphenyl)-propylamin, Allylbromid und Triäthylamin analog Beispiel 13. Öl.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

NH ₂	3380 + 3480 cm ⁻¹
arom. C=C	1610 cm ⁻¹

NMR-Spektrum (CDCl₃/D₂O):

arom. H	6,9-7,4 ppm (m; 6H)
olef. H	5,6-6,1 ppm (m; 1H)
	5,0-5,3 ppm (m; 2H)
>N — CH ₂ —	3,0-3,3 ppm (d; 2H)
aliph. — CH ₂ —	2,7-3,3 ppm (m; 8H)
	1,3-1,9 ppm (m; 2H)

35

Beispiel 225

N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-1-methyl-äthyl]-N-[4-(4-methoxy-phenyl)-butyl]-methylamin

Hergestellt aus 4'-Amino-3',5'-dichlor-propiophenon, N-[4-(4-methoxy-phenyl)-butyl]-methylamin und Natriumcyanborhydrid analog Beispiel 101. Öl.

IR-Spektrum (Methylenchlorid):

NH ₂	3380 + 3480 cm ⁻¹
arom. C=C	1610 cm ⁻¹

40

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

245 nm (0,13)
280 nm (breit; 0,04)
300 nm (breit; 0,04)

55

Beispiel 226

N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-[3-(4-methoxy-phenyl)-1-methyl-propyl]-äthylamin

Hergestellt aus N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-[3-(4-hydroxy-phenyl)-1-methyl-propyl]-äthylamin in Tetrahydrofuran mit Natronlauge und Dimethylsulfat analog Beispiel 13.

Die Reinigung erfolgt über Aluminiumoxid (neutral, Aktivitätsstufe I) und dem Elutionsmittelgemisch Äther : Petroläther = 1 : 1,5. Öl.

Ber.:	C 63,79	H 7,14	Cl 17,94	N 7,09
Gef.:	C 63,17	H 7,09	Cl 17,90	N 7,15

*Beispiel 227**N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-[1,1-dimethyl-3-(4-hydroxy-phenyl)-propyl]-methylamin*

Zu einer Lösung aus 3 g (0,0075 Mol) 1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[1,1-dimethyl-3-(4-hydroxy-phenyl)-propyl]-methylamino]-äthanol in 12 ml Trifluoressigsäure wird unter Röhren bei -10°C 1,8 ml (0,018 Mol) Pyridin-Boran hinzugegossen. Nach Entfernung der Kühlung erwärmt sich die Reaktionslösung innerhalb von 30 Minuten auf Raumtemperatur und wird anschliessend 60 Minuten auf dem Dampfbad unter Röhren erhitzt. Nach dem Abdampfen der Trifluoressigsäure am Rotationsverdampfer bei 50°C im Vakuum wird der Eindampfrückstand mit 40 ml 2n-Natronlauge versetzt und 30 Minuten bei 120°C unter Röhren erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird nach Abkühlung vorsichtig mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und mit konzentriertem Ammoniak bis zur basischen Reaktion versetzt und anschliessend 2 x mit je 75 ml Äther extrahiert. Die erhaltenen Äther-Extrakte werden mit 2 x je 50 ml Wasser gewaschen, nach Vereinigung mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum am Rotationsverdampfer zur Trockene eingeengt. Der Eindampfrückstand wird über Kieselgel 60 (Macherey u. Nagel 70-230 mesh, ASTM) und dem Elutionsmittel Methylenechlorid/Methanol = 2 : 1 vorgereinigt. Die Nachreinigung erfolgt über Aluminiumoxid (neutral, Aktivitätsstufe III). Als Eluens wird Äther/n-Hexan = 2 : 1 verwendet. Der erhaltene ölige Eindampfrückstand kristallisiert nach kurzer Zeit.

Schmelzpunkt: 122-124°C.

*Beispiel 228**N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-[3-(4-hydroxy-phenyl)-1-methyl-propyl]-äthylamin*

Hergestellt aus 4'-Amino-2-brom-3',5'-dichlor-acetophenon, N-[3-(4-hydroxy-phenyl)-1-methyl-propyl]-äthylamin, Natriumcarbonat in wässrigem Tetrahydrofuran und anschliessender Reaktion des erhaltenen Reaktionsproduktes mit Pyridin-Boran in Trifluoressigsäure analog Beispiel 227. Die Reinigung erfolgt über Aluminiumoxid (neutral, Aktivitätsstufe III). Als Eluens wird Äther/Petroläther = 2 : 1 verwendet. Öl.

IR-Spektrum (Methylenechlorid):

OH	3590 cm^{-1}
NH ₂	3480 + 3390 cm^{-1}
CH ₂ , CH ₃	2960 + 2930 + 2860 cm^{-1}
N-Alkyl	2810 cm^{-1}
C = C	1585 + 1510 + 1485 cm^{-1}

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

241 nm (Schulter; 0,28)
280-302 nm (0,08)

UV-Spektrum (Äthanol + KOH): λ max.

241 nm (0,56)
298 nm (0,17)

*Beispiel 229**1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[1,1-dimethyl-3-(4-hydroxy-phenyl)-propyl]-methylamino]-äthanol*

Hergestellt aus 4'-Amino-2-brom-3',5'-dichlor-acetophenon, N-[1,1-Dimethyl-3-(4-hydroxy-phenyl)-propyl]-methylamin, Natriumcarbonat und anschliessende Reduktion mit Natriumborhydrid in wässrigem Tetrahydrofuran analog Beispiel 3. Die Vor- und Nachreinigung erfolgt über Kieselgel 60 (Macherey u. Nagel, 70-230 mesh, ASTM). Als Elutionsmittel werden Äther/Tetrahydrofuran = 3 : 1 sowie Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 30 : 1 : 0,3 verwendet.

Schmelzpunkt: 155-158°C.

*Beispiel 230**1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-[1,1-dimethyl-3-(4-hydroxy-phenyl)-propyl]-amino]-äthanol*

Hergestellt aus 4'-Amino-2-brom-3',5'-dichlor-acetophenon, 1,1-Dimethyl-3-hydroxy-phenyl-propylamin, Natriumcarbonat und Reduktion mit Natriumborhydrid in wässrigem Tetrahydrofuran analog Beispiel 3. Die Reinigung erfolgt über Kieselgel 60 (Macherey u. Nagel, 70-230 mesh, ASTM). Als Elutionsmittel wird ein Gemisch aus Methylenchlorid/Methanol/konz. Ammoniak = 25 : 1 : 0,2 verwendet.

Schmelzpunkt: 142-144°C.

*Beispiel 231**N-[3-(4-Chlorphenyl)-propyl]-N-[2-(3,5-dichlor-4-isopropyl-amino-phenyl)-äthyl]-isopropylamin*

Hergestellt aus N-[2-(4-Amino-3,5-dichlorphenyl)-äthyl]-[3-(4-chlor-phenyl)-propyl]-amin, Aceton und Natriumcyanborhydrid analog Beispiel 101. Öl.

NMR-Spektrum (CDCl_3):

arom. H	7,7,3 ppm (m; 6H)
>CH —	3,5-4,1 ppm (m; 1H)
>CH —	ca. 3 ppm (m; 1H)
aliph. H	2,3-2,7 ppm (m; 8H)
	1,5-2,0 ppm (m; 2H)
	0,9-1,3 ppm (dd; 12H)

*Beispiel 232**N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-(3-phenyl-1-methyl-propyl)-methylamin*

Hergestellt aus N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-(3-phenyl-1-methyl-propyl)-amin, Paraformaldehyd und Natriumcyanborhydrid analog Beispiel 101. Öliges Hydrochlorid. IR-Spektrum (Methylenechlorid):

NH ₂	3390 + 3490 cm^{-1}
CH ₂	2930 cm^{-1}

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

243 nm (0,12)
300 nm (0,04)

*Beispiel 233**N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-(3-phenyl-1-methyl-propyl)-n-propylamin*

Hergestellt aus N-[2-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-äthyl]-N-(3-phenyl-1-methyl-propyl)-amin, Propionaldehyd und Natriumcyanborhydrid analog Beispiel 101. Öliges Hydrochlorid. IR-Spektrum (Methylenechlorid):

NH ₂	3390 + 3490 cm^{-1}
CH ₂	2930 cm^{-1}

UV-Spektrum (Äthanol): λ max.

245 nm (0,11)
300 nm (0,04)

*Beispiel A**Tabletten zu 25 mg 1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-(3-phenyl-propyl)-2-propylamino]-äthanol-hydrochlorid*

Zusammensetzung:

1 Tablette enthält:	
Wirksubstanz	25,0 mg
Maisstärke	30,0 mg
Milchzucker	61,5 mg
Gelatine	3,0 mg
Magnesiumstearat	0,5 mg

120,0 mg

Herstellung:

Wirkstoff, Maisstärke und Milchzucker werden gemischt, mit der wässrigen Gelatinelösung gleichmässig befeuchtet und granuliert. Nach Trocknung im Umlufttrockenschrank und Siebung (1,5 mm lichte Siebweite) wird das Schmiermittel zugesetzt. Die so erhaltene pressfertige Mischung wird zu Tabletten verpresst.

Form: biplan mit einseitiger Teilkrebe und beidseitiger Facette
Durchmesser: 7 mm
Gewicht: 120 mg

Beispiel B*Dragées zu 10 mg 1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-(3-phenyl-propyl)-2-propylamino]-äthanol-hydrochlorid*

1 Dragékern enthält:

Wirksubstanz	10,0 mg
Maisstärke	35,0 mg
Milchzucker	71,5 mg
Gelatine	3,0 mg
Magnesiumstearat	0,5 mg
	120,0 mg

Herstellung:

Analog Beispiel A.

Verpressung zu Kernen mit 7 mm Durchmesser und 6 mm Wölbungsradius.

Die so hergestellten Kerne werden in einem Dragierkessel mit einer Zuckerdragierpaste bis zu einem Gewicht von 160 mg überzogen. Anschliessend wird mit reinem Zuckersirup bis 165 mg weiterdragiert und die so erhaltenen Überzüge poliert.

Beispiel C*Kapseln zu 20 mg 1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-(3-phenyl-propyl)-2-propylamino]-äthanol-hydrochlorid*

1 Kapsel enthält:

Wirksubstanz	20,0 mg
Milchzucker pulv.	114,0 mg
Maisstärke	60,0 mg
Lösliche Stärke	5,0 mg
Magnesiumstearat	1,0 mg
	200,0 mg

Herstellung:

Der Wirkstoff wird mit den übrigen Hilfsstoffen homogen gemischt und in einer Kapselfüllmaschine in Gelatine-Steckkapseln der Grösse 2 abgefüllt.

Kapselfüllgewicht: 200 mg.

Beispiel D*Tropfen zu 20 mg 1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-(3-phenyl-propyl)-2-propylamino]-äthanol-hydrochlorid pro 5 ml*

5	100 ml Tropflösung enthalten:	
	Wirksubstanz	0,4 g
	Hydroxyäthylcellulose	0,15 g
	Weinsäure	0,1 g
	Sorbitlösung 70% Trockensubstanz	30,0 g
10	Glycerin	10,0 g
	Benzoësäure	0,15 g
	Dest. Wasser	ad
		100,0 ml

Herstellung:

15 Dest. Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Röhren die Hydroxyäthylcellulose, Benzoësäure und Weinsäure gelöst. Es wird auf Raumtemperatur abgekühlt und hierbei das Glycerin und die Sorbitlösung unter Röhren zugegeben. Bei Raumtemperatur wird der Wirkstoff zugegeben und bis zur vollen Auflösung gerührt. Anschliessend wird zur Entlüftung des Saftes unter Röhren evakuiert.

Beispiel E

25	<i>Suppositorien zu 50 mg 1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-(3-phenyl-propyl)-2-propylamino]-äthanol-hydrochlorid</i>	
	1 Zäpfchen enthält:	
	Wirksubstanz	0,05 g
30	Hartfett (z.B. Witepsol W 45)	1,65 g
		1,70 g

Herstellung:

35 Das Hartfett wird geschmolzen. Bei 38°C wird die gemahlene Wirksubstanz in der Schmelze dispergiert. Es wird auf 35°C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen.

40 Zäpfchengewicht: 1,7 g.

Beispiel F*Ampullen zu 20 mg 1-(4-Amino-3,5-dichlor-phenyl)-2-[N-(3-phenyl-propyl)-2-propylamino]-äthanol-hydrochlorid*

45	1 Ampulle enthält:	
	Wirksubstanz	20,0 mg
	Zitronensäure	12,5 mg
	Natriummonohydrogenphosphat	37,5 mg
50	Sorbit	36,5 mg
	Wasser für Injektionszwecke	ad
		5,0 ml

Herstellung:

55 In einem geeichten Ansatzgefäß wird Wasser für Injektionszwecke vorgelegt und nacheinander unter Röhren der Wirkstoff, Zitronensäure, Natriummonohydrogenphosphat und Sorbit bei Raumtemperatur gelöst.

Nach dem Auffüllen auf die Eichmarke wird durch ein 60 Membranfilter filtriert und unter Inertbegasung in gereinigte und sterilisierte Ampullen abgefüllt.

Sterilisation: 20 Min. bei 121°C.