



Ausschliessungspatent

Erteilt gemäÙ § 5 Absatz 1 des Aenderungsgesetzes
zum Patentgesetz

ISSN 0433-6461

(11)

202 550

Int.Cl.³

3(51) C 07 D237/20

C 07 D237/26

AMT FUER ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veroeffentlicht

(21) AP C 07 D/ 2424 266
(31) 81/15.546

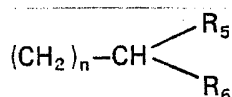
(22) 11.08.82
(32) 11.08.81

(44) 21.09.83
(33) FR

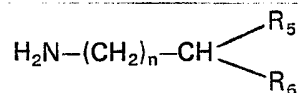
(71) siehe (73)
(72) WERMUTH, CAMILLE-GEORGES;CHAMBON, JEAN-PIERRE;FR;
(73) SANOFI SA, PARIS, FR
(74) IPB (INTERNATIONALES PATENTBUERO BERLIN) 61258/11/37/39 1020 BERLIN WALLSTR. 23/24

(54) VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON PYRIDAZIN-DERIVATEN

(57) Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Pyridazin-Derivaten der Formel I, in der R₁ Alkyl oder Phenyl ist und R₂ Wasserstoff bedeutet oder R₁ und R₂ bilden mit den Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen Benzolring, R₃ ist Wasserstoff oder Phenyl und R₄ bedeutet



in der R₅ Wasserstoff oder Methyl ist und R₆ Wasserstoff, OH, OR oder OCOR darstellt, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man ein 3-Chlor-pyridiazin mit einem Produkt der Formel



in Anwesenheit eines Wasserstoffsäure-Akzeptors und gegebenenfalls Kupfer als Katalysator umgesetzt. Formel I

242426 6 -1-

Berlin, den 2.2.1983

AP C 07 D/242 426/6

61 258/11

Verfahren zur Herstellung von Pyridazin-Derivaten

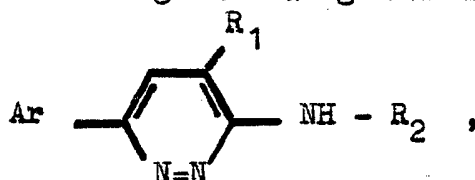
Anwendungsgebiet der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Pyridazin-Derivaten, die eine Wirkung auf das Zentralnervensystem zeigen.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Seit einigen Jahren schon wurden Pyridazin-Derivate als Medikamente vorgeschlagen. In einer großen Zahl dieser Fälle handelt es sich um aktive Substanzen, die eine Wirkung auf das kardiovaskuläre System zeigen und insbesondere einen hypotensiven oder vasodilatatorischen Effekt aufweisen. Seltener hat man dagegen bei den Pyridazin-Derivaten eine anti-inflammatorische und analgetische Wirkung erwähnt.

Schließlich beschreib die FR-PS 2 141 697 eine Produkt-Familie, die der folgenden allgemeinen Formel entspricht:



in der

R_1 Wasserstoff oder eine niedere Alkylgruppe darstellt,
 Ar ein aromatischer Rest ist,

242426 6

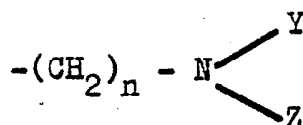
-2-

2.2.1983

AP C 07 D/242 426/6

61 258/11

R_2 eine Gruppe



bedeutet, in der n gleich 2 oder 3 ist und Y und Z eine niedere Alkylgruppe sind, oder $-N \begin{array}{l} \diagup Y \\ \diagdown Z \end{array}$ stellt ein heterocyclisches Radikal dar.

Diese Verbindungen sind durch eine psychotrope Wirkung vom Typ der Psychostimulanzien charakterisiert.

Eine spätere Untersuchung der Verbindung, in der R_1 CH_3 ist, Ar Phenyl bedeutet und R_2 die Gruppe $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N} \begin{array}{l} \diagup \text{O} \\ \diagdown \end{array}$ darstellt, die die Internationale Freibezeichnung "Minaprin" erhalten hat, zeigte, daß es sich um einen neuen Typ von psychotroper Wirkung handelt, den man als "desinhibitorische" Aktivität bezeichnet hat. Außerdem zeigt das Produkt bei einer Dosis von höher als 100 mg/kg per os eine konvulsive Wirkung.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung neuer Pyridazin-Derivate mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften neuer Wirkungsrichtung.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Pyridazin-Derivate mit den gewünschten Eigenschaften und Verfahren

242426 6

-3-

2.2.1983

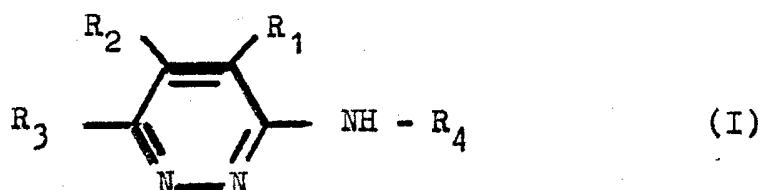
AP C 07 D/242 426/6

61 258/11

zu ihrer Herstellung aufzufinden.

Es wurde jetzt entdeckt, daß man durch Änderung des Substituenten R_2 in überraschender Weise eine starke Wirkungsänderung der erhaltenen Verbindungen in antikonvulsiver Richtung erreichen kann.

Erfindungsgemäß wird eine Gruppe von Pyridazin-Derivaten der allgemeinen Formel I:



hergestellt,

in der

R_1 eine niedere Alkylgruppe, insbesondere die Methylgruppe oder eine Phenylgruppe darstellt,

R_2 Wasserstoff bedeutet oder auch

R_1 und R_2 gemeinsam eine Gruppe

$-\text{CH} = \text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$ darstellen,

so daß sie einen am Pyridazinkern verbundenen Benzolring bilden,

R_3 Wasserstoff oder Phenyl ist,

R_4 eine Gruppe $(\text{CH}_2)_n-\text{CH}-\text{R}_6$ bedeutet,
 R_5

242426 6 -4-

2.2.1983

AP C 07 D/242 426/6

61 258/11

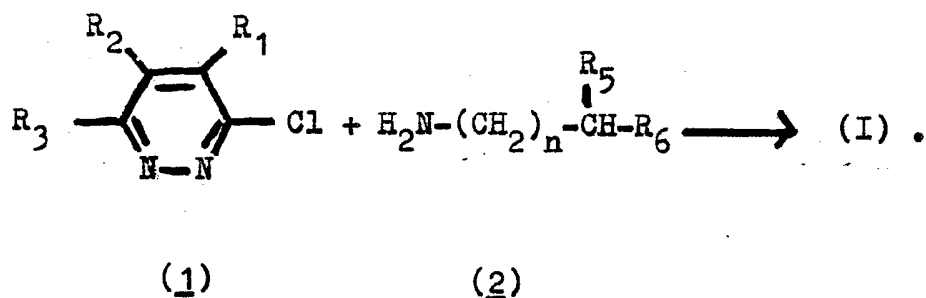
in der n eine ganze Zahl von 0 bis 7 ist,

R_5 Wasserstoff oder eine Methylgruppe darstellt,

R_6 Wasserstoff, eine Hydroxygruppe, eine Ethergruppe OR_7 oder eine Estergruppe $OCOR_7$ bedeutet, in der R_7 eine niedere Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist.

Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls die Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel I.

Erfindungsgemäß werden die oben erwähnten Produkte ausgehend von einem entsprechend substituierten 3-Chlor-Pyridazin (1) nach dem folgenden Reaktionsschema erhalten:



Die Reaktion zwischen dem chlorierten Derivat 1 und dem Amin 2 wird im allgemeinen unter Erhitzen in einem geeigneten Lösungsmittel, wie einem Alkohol, durchgeführt, meistens bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels. Die Reaktionsdauer schwankt von einigen Stunden bis zu mehreren Tagen, je nach Art der eingesetzten Reaktionspartner. Wenn die Reaktion zu langsam verläuft, so kann man sie durch Zugabe einer kleinen Menge an Kupferpulver katalysieren.

242426 6

-5-

2.2.1983

AP C 07 D/242 426/6

61 258/11

Man führt die Reaktion in Anwesenheit eines Wasserstoffsäure-Akzeptors durch, der dazu bestimmt ist, die während der Reaktion gebildete Chlorwasserstoffsäure zu binden. Meistens verwendet man dazu einen Überschuß an Amin 2.

Die Isolierung der Verbindungen der Formel I wird durch Aufnahme in Wasser und Extraktion mit einem geeigneten Lösungsmittel wie Ethylacetat durchgeführt.

Die auf diese Weise erhaltenen Verbindungen der Formel I können nach klassischen Methoden durch Einwirkung von Säure auf eine warme Lösung der Base in ihre Salze überführt werden, wobei das Lösungsmittel in der Weise gewählt wird, daß das Salz nach Abkühlung auskristallisiert.

Wenn R_6 eine $OCOR_7$ -Gruppe darstellt, besteht eine Variante zur Herstellung darin, daß man entsprechende Verbindungen der Formel I, in der R_6 OH bedeutet, nach üblichen Methoden acyliert, beispielsweise durch Einwirkung des Säurechlorids R_7COCl in Pyridin.

Ausführungsbeispiel

Die folgenden, nicht einschränkenden Beispiele wurden zur Veranschaulichung der vorliegenden Erfindung gegeben.

Beispiel 1

3-Butylamino-4-methyl-6-phenyl-pyridazin
(Tartrat) (CM 30434)

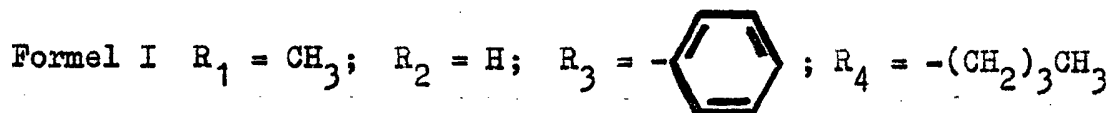
242426 6

-6-

2.2.1983

AP C 07 D/242 426/6

61 258/11



Man hält eine Mischung von 10,3 g 3-Chlor-4-methyl-6-phenyl-pyridazin und 7,5 g Butylamin in 100 ml Butanol 48 Stunden lang unter Rückfluß. Dann gießt man die Mischung in 200 ml Wasser und extrahiert mit Ethylacetat. Man trennt die organische Phase ab und extrahiert mit einer wäßrigen Lösung von 5N-Schwefelsäure. Der saure Extrakt wird durch Zugabe von Natriumbicarbonat alkalisch gestellt und mit Chloroform erneut extrahiert. Man wäscht die Lösung mit Wasser, trocknet und verdampft das Lösungsmittel. Man erhält ein öliges Produkt. Man löst dieses Öl in warmem Isopropanol, fügt ein Äquivalent hinzu und erwärmt bis zur völligen Auflösung. Nach Abkühlung zentrifugiert man einen farblosen Feststoff den man aus Isopropanol umkristallisiert; F = 184 bis 186 °C, Ausbeute 12,5 g.

Das Tartrat kristallisiert mit zwei Molekülen Wasser. Man verfährt in der gleichen Weise, ersetzt jedoch das Butylamin durch eine äquivalente Menge an Octylamin und erhält das 3-Octylamino-4-methyl-6-phenyl-pyridazin-Tartrat (CM 30435); F = 164 bis 166 °C (Isopropanol/Ether); Ausbeute 54 %.

Beispiel 2

3-(2-Hydroxy-ethylamino)-4-methyl-6-phenyl-pyridazin
(Hydrochlorid) (CM 30094)

242426 6 -7-

2.2.1983

AP C 07 D/242 426/6

61 258/11

Formel I $R_1 = \text{CH}_3$; $R_2 = \text{H}$; $R_3 = -\text{C}_6\text{H}_5$; $R_4 = -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$

Man hält eine Mischung von 30,6 g 3-Chlor-4-methyl-6-phenylpyridazin, 36,6 g 2-Aminoethanol und 0,1 g Kupferpulver in 400 ml Butanol 3 Tage lang unter Rückfluß.

Man gießt die Mischung in 500 ml Wasser und filtriert die Lösung über einen Büchner-Trichter. Dann extrahiert man mit Ethylacetat und trocknet die Lösung über Magnesiumsulfat. Anschließend verdampft man das Lösungsmittel bis zur Trockne. Der Rückstand kristallisiert. Man kristallisiert aus einer Ethylacetat-Isopropanol-Mischung (2:1, v/v) um. Man erhält farblose Kristalle (20 g); $F = 151^\circ\text{C}$.

Hydrochlorid:

Man löst 11,45 g der Base in 100 ml Isopropanol und erhitzt bis zur vollständigen Auflösung. Dann gibt man 4,7 ml konz. Salzsäure hinzu und läßt durch Abkühlung auskristallisieren. Man kristallisiert zweimal auf Methanol um. Man erhält einen farblosen Feststoff (7g); $F = 200^\circ\text{C}$.

Beispiele 3 bis 6

Indem man den Aminoalkohol oder das chlorierte Derivat ändert, erhält man die in Tabelle I dargestellten Verbindungen der Formel I.

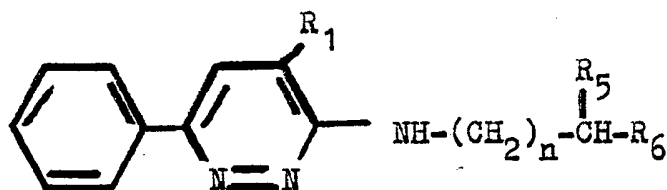
242426 6

-8-

2.2.1983

AP G 07 D/242 426/6

61 258/11

Tabelle I

Code-Nr.	R ₁	n	R ₅	R ₆	Reaktions- dauer (Std.)	Base F / °C / (Lösungs- mittel)	Hydrochlorid F / °C / (Lösungs- mittel)
30095	CH ₃	2	H	OH	72	134, Iso- propanol	209, Etha- nol 95 %
30096	CH ₃	1	CH ₃	OH	72	114, Ethyl- acetat	193, Etha- nol 95 %
30097	CH ₃	3	H	OH	72	93, Ethyl- acetat	196, Etha- nol 95 %
30339		1	H	OH	48	hygroskopi- scher Fest- stoff	182, Iso- propanol

Beispiel 7

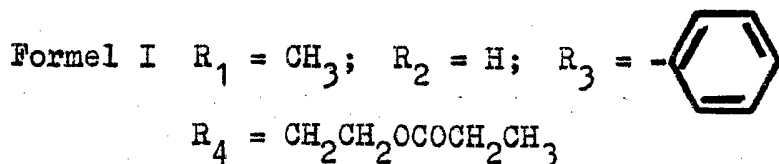
3-(2-Propionyloxy-ethylamino)-4-methyl-6-phenyl-pyridazin
(Malat) (CM 30098)

242426 6 -9-

2.2.1983

AP C 07 D/242 426/6

61 258/11



Man löst 16 g der nach Beispiel 2 erhaltenen Base, die Verbindung CM 30094, unter Rühren und bei Umgebungstemperatur in 250 ml Pyridin. Dann fügt man tropfenweise unter fortgesetztem Rühren 6,3 ml Propionylchlorid hinzu. Nach Beendigung der Addition rührt man noch zwei Stunden bei Umgebungstemperatur und dampft dann bis zur Trockne ein. Der Rückstand wird in einer minimalen Menge Chloroform gelöst und über eine Kieselerde-Kolonne chromatographiert. Man eluiert mit einer Ethylacetat-Hexan-Mischung (50/5/, v/v) und erhält nach Verdampfen des Lösungsmittels einen farblosen Feststoff.

Nach Umkristallisation aus einer kleinen Menge Ethylacetat :
F = 102 °C, Gewicht 8 g.

Malat:

Man löst 8 g Base in 100 ml warmen Isopropanol und fügt eine warme Lösung von 4,02 Apfelsäure in 10 ml Isopropanol hinzu. Nach Abkühlung und Zugabe von wenig wasserfreiem Ether isoliert man einen farblosen Feststoff, den man zweimal aus Acetonitril umkristallisiert.

F = 110 °C, Gewicht 6,5 g.

242426 6

-10-

2.2.1983

AP C 07 D/242 426/6

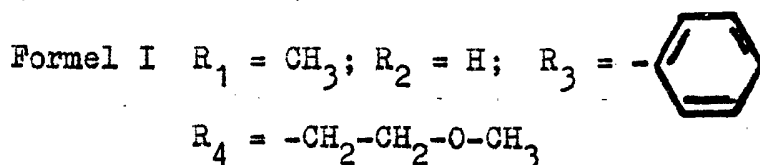
61 258/11

In der gleichen Weise, jedoch unter Ersatz des Propionylchlorids durch eine äquivalente Menge an Acetylchlorid, isoliert man nach der gleichen Behandlung 3-(2-Acetoxyethylamino)-4-methyl-6-phenyl-pyridazin; F = 127 °C.

Malat, F = 102 bis 105 °C (Acetonitril)

Beispiel 8

3-(2-Methoxy-ethylamino)-4-methyl-6-phenyl-pyridazin
(Hydrochlorid) (CM 30310)



Man hält eine Mischung von 7 g 3-Chlor-4-methyl-6-phenyl-pyridazin und 7 g 2-Methoxy-ethylamin in 50 ml Butanol 4 Tage lang unter Rückfluß. Man gießt die warme Lösung in 200 ml Wasser und extrahiert mit Ethylacetat. Dann trocknet man die organische Lösung über Magnesiumsulfat und dampft anschließend bis zur Trockne ein.

Man destilliert den Rückstand unter Hochvakuum; Sp. /0,1 mm; F = 208 bis 210 °C; Gewicht 6,8 g.

Hydrochlorid

Man löst 6,8 g der Base in warmen Isopropanol, fügt dann 2,5 ml konz. Salzsäure hinzu und läßt kristallisieren;

242426 6 -11-

2.2.1983

AP C 07 D/242 426/6

61 258/11

F = 194 °C, Gewicht 6,5 g. Das Produkt kristallisiert mit 1/2 Molekül Wasser. Man verfährt ebenso und erhält, ausgehend von 3-Chlor-4,6-diphenyl-pyridazin, in der gleichen Weise 3-(2-Methoxy-ethylamino)-4,6-diphenyl-pyridazin (CM 30340).

Base: F = 92 °C (Isopropylether)

Hydrochlorid : F = 193 °C (Isopropanol)

Beispiel 9

3-(2-Methoxy-ethylamino)-phthalazin
(Hydrochlorid) (CM 30320)

Formel I R_1 und $R_2 = -CH=CH-CH=CH-$;
 $R_3 = H$; $R_4 = -CH_2CH_2OCH_3$

Man erhitzt eine Mischung von 10 g 3-Chlor-phthalazin und 80 g 2-Methoxy-ethylamin in 80 ml Ethanol eine Stunde lang unter Rückfluß. Man verdampft das Lösungsmittel und gießt den Rückstand in 500 ml Wasser. Dann stellt man mittels konz. Soda alkalisch und extrahiert mit Ethylenacetat. Man trennt die organische Phase ab, trocknet und verdampft das Lösungsmittel bis zur Trockne.

Der Rückstand kristallisiert, und man kristallisiert ihn aus einer Isopropanol-Isopropylether-Mischung (50/50, v/v) um. Man erhält blaßgelbe Kristalle (10g); F = 131 °C.

242426 6

-12-

2.2.1983

AP C 07 D/242 426/6

61 258/11

Hydrochlorid:

Man löst 5 g der Base in Isopropanol und fügt 2,6 ml konz. Salzsäure hinzu. Man zentrifugiert den Feststoff und kristallisiert ihn aus Isopropanol um; F = 170 °C, Gewicht 5 g. Das Hydrochlorid kristallisiert mit 1 Molekül Wasser.

Die erfindungsgemäßen Produkte wurden im Hinblick auf ihre pharmakologische Wirksamkeit untersucht.

1. Antikonvulsive Wirkung

Die antikonvulsive Wirkung der Derivate wurde gegenüber von zwei chemischen Agenzien berechnet; Strychnin und Bicucullin und gegenüber des Elektroschocks. In den verschiedenen Untersuchungen wurden die Produkte mit Minaprin verglichen, beschrieben in dem oben genannten französischen Patent 2 141 697.

Die Produkte wurden ebenfalls mit dem Natriumsalz der Valproin-Säure (l'acide valproique) (DCI) verglichen, deren antikonvulsive Wirkung gut bekannt ist und die in der Humantherapie verwendet wird.

Antistrychninwirkung

Die Produkte wurden auf oralem Wege, 30 Minuten vor der Gabe von Strychnin 0,9 mg/kg i.p., verabreicht. Das Auftreten der tetanischen Krisen sowie die Mortalität wurden während

242426 6 -13-

2.2.1983

AP C 07 D/242 426/6

61 258/11

der auf die Verabreichung von Strychnin folgenden 60 Minuten ermittelt.

Antibicucullinwirkung

Die Produkte wurden auf oralem Wege, 30 Minuten vor der Gabe von Bicucullin 0,9 mg/kg i.v., verabreicht. Das Auftreten der klonischen, tonischen Krisen sowie die Mortalität wurden während der auf die Verabreichung von Bicucullin folgenden 60 Minuten ermittelt.

Anti-Elektroschockwirkung

Die Produkte wurden per os, 30 Minuten vor dem Elektroschock (12,5 V während 0,5 s) verabreicht. Der Elektroschock wurde an dem Tier mittels kornartiger Elektroden ausgelöst. Das Auftreten von clinico-tonischen Konvulsionen bei den Versuchstieren wurde unmittelbar festgestellt. Die Tiere, die keine Streckung der hinteren Gliedmaßen zeigten, wurden als geschützt betrachtet.

In allen drei Fällen wurden die Produkte in den Dosisbereichen an Gruppen von 10 Mäusen pro Dosis verabreicht.

Für jedes Produkt wurde die wirksame Dosis 50 (DE_{50}) oder die Dosis ermittelt, die den konvulsiven Effekt bei 50 % der behandelten Tiere antagonisiert.

In der folgenden Tabelle II wurden die Ergebnisse von verschiedenen erfindungsgemäßen Produkten aufgeführt.

242426 6 -14-

2.2.1983

AP C 07 D/242 426/6

61 258/11

Die erfindungsgemäßen Produkte weisen eine bedeutende antikonvulsive Wirksamkeit auf. Diese Wirkung ist gegenüber Strychnin, insbesondere bei den Verbindungen CM 30096, 30310 und 30339, hoch. Gegenüber Bicucullin und dem Elektroschock ist die antikonvulsive Wirkung etwas weniger stark, jedoch durchaus bemerkenswert, insbesondere bei den Derivaten CM 30096 und 30370.

Was die Vergleichsprodukte betrifft, so ist Minaprin bis zur tolerierten Maximaldosis völlig inaktiv. Was das auf oralem Wege verabreichte Natrium-Valproat betrifft, so zeigt es unter den gleichen Versuchsbedingungen eine DE_{50} , die meistens höher liegt als diejenige der erfindungsgemäßen Produkte.

Tabelle II

Produkt	Inhibierung der konvulsiven Wirkung von		
	Strychnin DE_{50} (mg/kg)	Bicucullin DE_{50} (mg/kg)	Elektroschock (DE_{50} (mg/kg))
CM 30094	119	286	107
CM 30096	92	175	209
CM 30310	158	136	78
CM 30339	145	86	~ 200
Minaprin	inaktiv	inaktiv	inaktiv
Natrium- Valproat	480	234	290

242426 6 -15-

2.2.1983

AP C 07 D/242 426/6

61 258/11

2. Akute Toxizität

Die zu untersuchenden Produkte wurden auf oralem Wege in Dosen von 250, 500 und 1000 mg/kg an Gruppen von 5 Mäusen verabreicht. Die durch die Derivate hervorgerufene Mortalität wurde während der auf die Verabreichung der Produkte folgenden 24 Stunden eingeschätzt.

Produkt	% Mortalität		
	bei 1000 mg/kg	bei 500 mg/kg	bei 250 mg/kg
Miniaprin	100	100	100
CM 30094	0	0	0
CM 30096	100	20	0
CM 30097	100	0	0
CM 30310	100	0	0
CM 30320	100	80	0
CM 30339	60	60	0
CM 30340	20	0	0
CM 30434	0	0	0
CM 30451	0	0	0
CM 30462	40	20	0

Die in Prozent ausgedrückten Resultate, die zeigen, wieviel Tiere nach Verabreichung der verschiedenen erfindungsgemäßen Produkte verendeten, sind in der vorstehenden Tabelle dargestellt. Alle untersuchten Produkte wiesen keine Toxizität bei einer Dosierung von 250 mg/kg per os auf. Bei einer Dosierung von 500 mg/kg per os haben nur die Derivate CM 30096, CM 30320, CM 30339 und CM 30462 eine toxische

242426 6

-16-

2.2.1983

AP C 07 D/242 426/6

61 258/11

Wirkung. Minaprin besitzt eine weitaus höhere toxische Wirkung. Es verursacht schon bei einer Dosierung von 100 mg/kg per os eine Mortalität von 20 % bei der Maus.

Die durchgeführten Versuche zeigen, daß die erfindungsgemäßen Produkte interessante pharmakologische Eigenschaften besitzen und eine geringere Toxizität aufweisen. Deshalb können sie in der Human-Therapeutik insbesondere zur Behandlung von psychischen, neurologischen und neuromuskulären Erkrankungen verwendet werden.

Die erfindungsgemäßen Produkte können vor allem bei der Behandlung von Verwirrungen und Verhaltensstörungen eingesetzt werden, bei Nervosität, Reizbarkeit sowie zur Behandlung von Angstzuständen und Schlaflosigkeit.

Die Produkte können auf oralem Weg oder durch Injektion verabreicht werden. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen können fest oder flüssig sein und beispielsweise in Form von Tabletten, Gelen, Granulaten, Suppositorien oder Injektionspräparaten vorliegen.

Die Dosierung kann in weiteren Bereichen variieren, sie richtet sich nach Typ und Schwere der Erkrankung und nach Art der Verabreichung. Bei Erwachsenen erfolgt sie meistens auf oralem Wege und beträgt zwischen 0,050 und 0,500 g pro Tag, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzeldosen.

242426 6 -17-

2.2.1983

AP C 07 D/242 426/6

61 258/11

Beispielsweise kann man die folgende galenische Zubereitung angeben:

<u>Tabletten</u>	CM 30310	200 mg
	mikrokristalline	
	Zellulose	100 mg
	Lactose	197 mg
	Magnesiumstearat	3 mg
		500 mg

242426 6 -18-

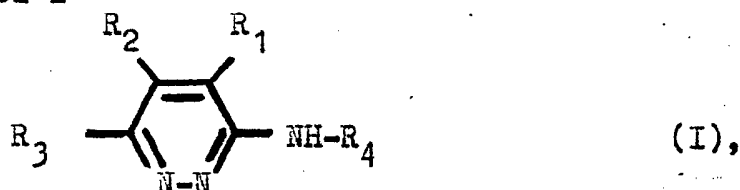
2.2.1983

AP C 07 D/242 426/6

61 258/11

Erfindungsanspruch

Verfahren zur Herstellung von Pyridazin-Derivaten der allgemeinen Formel I



in der

R₁ eine niedere Alkylgruppe, insbesondere die Methylgruppe oder eine Phenylgruppe darstellt,

R₂ Wasserstoff bedeutet oder auch

R₁ und R₂ gemeinsam eine Gruppe:

-CH=CH-CH=CH- darstellen,

so daß sie einen am Pyridazinkern verbundenen Benzolring bilden,

R₃ Wasserstoff oder Phenyl ist,

R₄ eine Gruppe $(\text{CH}_2)_n\text{-CH-R}_6$ bedeutet,

$\begin{array}{c} | \\ \text{R}_5 \end{array}$

in der n eine ganze Zahl von 0 bis 7 ist,

R₅ Wasserstoff oder eine Methylgruppe darstellt,

R₆ Wasserstoff, eine Hydroxylgruppe, eine Ethergruppe OR₇ oder eine Estergruppe OCOR₇ bedeutet, in der R₇ eine niedere Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist;

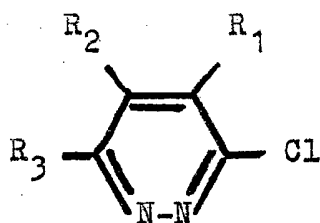
gekennzeichnet dadurch, daß man als Ausgangsprodukt ein chloriertes Derivat der Formel

242426 6 -19-

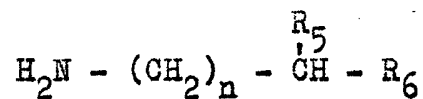
2.2.1983

AP C 07 D/242 426/6

61 258/11



verwendet, das man mit einem Amin der Formel



umsetzt, wobei die Reaktion in einem Lösungsmittel wie Alkohol, vorzugsweise bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, in Anwesenheit eines Wasserstoffsäure-Akzeptors und von Kupfer als Katalysator, durchgeführt wird.