



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 D 311/58  
C 07 D 335/06  
C 07 C 93/06



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

**12 PATENTSCHRIFT A5**

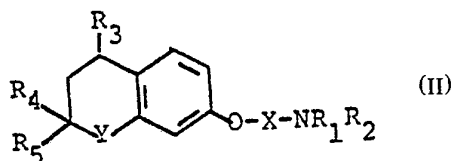
11

**624 111**

21	Gesuchsnummer:	5038/79	73	Inhaber:	Beecham Group Limited, Brentford/Middx (GB)
62	Teilgesuch von:	9972/75			
22	Anmeldungsdatum:	30.07.1975	72	Erfinder:	Derek Victor Gardner, Bishops Stortford/Herts (GB)
30	Priorität(en):	30.07.1974 GB 33549/74			
24	Patent erteilt:	15.07.1981			
45	Patentschrift veröffentlicht:	15.07.1981	74	Vertreter:	Bovard & Cie., Bern

**54 Verfahren zur Herstellung von Chroman-, Thiochroman- und Tetralin-Derivaten.**

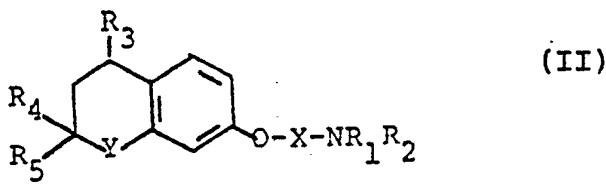
57 Es werden Verbindungen der Formel II hergestellt



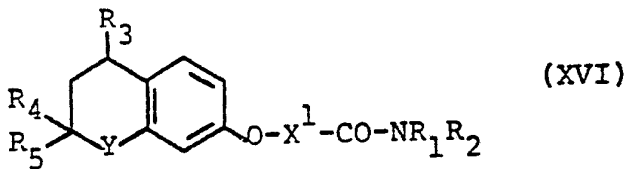
sowie deren Salze, worin X Alkylen mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine CH<sub>2</sub>-Gruppe, R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom, Niederalkyl, od. ein gegebenenfalls substituierter Benzylrest, R<sub>2</sub> ein Wasserstoffatom, Niederalkyl, Phenyl, Toly, oder Benzyl ist, oder R<sub>2</sub> und R<sub>1</sub> mit dem Stickstoffatom unter Bildung eines 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ringes verbunden sind, R<sub>3</sub> gegebenenfalls substituiertes Aryl, Heteroaryl oder Aralkyl, R<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl und R<sub>5</sub> Wasserstoffatom oder C<sub>1-4</sub>-Alkyl ist, durch Umsetzung einer entsprechenden Verbindung, die in 7-Stellung eine Gruppe -O-X<sup>1</sup>-CO-NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> aufweist, worin X<sup>1</sup> ein Alkylenrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen ist, mit einem komplexen Metallhydrid, das befähigt ist Amide zu Aminen zu reduzieren. Die erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen wirken auf das zentrale Nervensystem. Je nach verabreichter Dosis wirken sie als Appetitzügler oder beeinflussen die Stimmung des Menschen.

## PATENTANSPRÜCHE

## 1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel II



sowie Salze derselben, worin X Alkylen mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, und mindestens 2 davon in der Hauptkette, Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine CH<sub>2</sub>-Gruppe, R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom, Niederalkyl oder ein gegebenenfalls substituierter Benzylrest, R<sub>2</sub> ein Wasserstoffatom, Niederalkyl, Phenyl, Tolyll oder Benzyl ist, oder R<sub>2</sub> und R<sub>1</sub> mit dem N-Atom unter Bildung eines 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ringes verbunden sind, R<sub>3</sub> gegebenenfalls substituiertes Aryl, Heteroaryl oder Aralkyl, R<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom oder C<sub>1</sub>-Alkyl und R<sub>5</sub> ein Wasserstoffatom oder C<sub>1</sub>-Alkyl ist, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel XVI

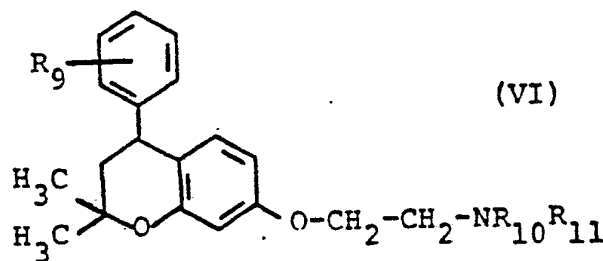


worin X<sup>1</sup> ein Alkylenrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen ist, mit einem komplexen Metallhydrid, das befähigt ist, Amide zu Aminen zu reduzieren, umsetzt.

2. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel II, worin R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom ist, dadurch gekennzeichnet, dass man aus einer erhaltenen entsprechenden Verbindung der Formel II, in der R<sub>1</sub> eine gegebenenfalls substituierte Benzylgruppe ist, diese durch Hydrogenolyse abspaltet.

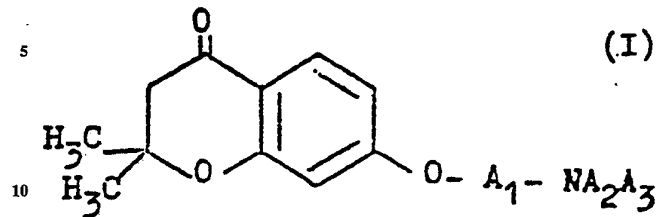
3. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel II, worin R<sub>1</sub> Niederalkyl und R<sub>2</sub> Wasserstoff oder beide R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> Niederalkyl sind, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene, entsprechende Verbindung der Formel II, worin R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom und R<sub>2</sub> ein Wasserstoffatom oder eine Niederalkylgruppe ist, entsprechend alkyliert.

4. Verfahren gemäss Anspruch 1 zur Herstellung einer Verbindung der Formel VI



sowie Salze derselben, worin R<sub>9</sub> Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder Methyl, Methoxy oder Trifluormethyl, R<sub>10</sub> ein Wasserstoffatom, Methyl oder Äthyl und R<sub>11</sub> Äthyl oder Methyl ist, oder R<sub>10</sub> und R<sub>11</sub> mit dem Stickstoff zu Piperidin, Pyrrolidin oder Morpholinrest vereinigt sind.

In der GB-PS 1 357 633 sind unter anderem Verbindungen der Formel I und deren Salze beschrieben

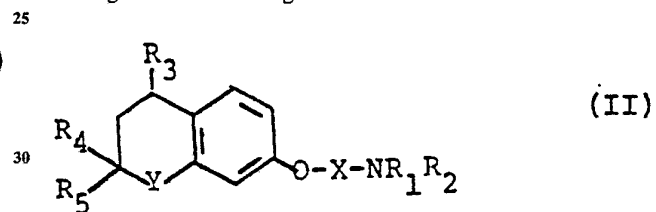


in der A<sub>1</sub> ein Alkylenrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, A<sub>2</sub> und A<sub>3</sub> je ein Wasserstoffatom oder ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen ist.

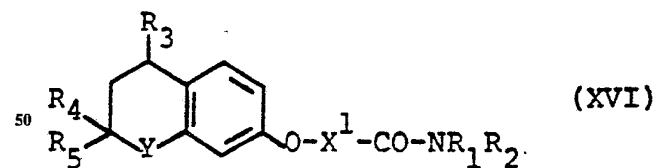
Diese Verbindungen zeigen bis zu einem gewissen Grad eine die Stimmung verändernde Aktivität, sie sind jedoch nicht genügend wirksam.

Es wurde nun eine Gruppe von Verbindungen gefunden, die eine bessere stimmungsverändernde Aktivität hat als die Verbindungen der Formel I und ausserdem bei höheren Dosen den Appetit unterdrücken.

Gegenstand der Erfindung ist somit ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel II



sowie Salze derselben, worin X Alkylen mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen und mindestens 2 davon in der Hauptkette, Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine CH<sub>2</sub>-Gruppe, R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom, Niederalkyl oder ein gegebenenfalls substituierter Benzylrest, R<sub>2</sub> ein Wasserstoffatom, Niederalkyl, Phenyl, Tolyll oder Benzyl ist, oder R<sub>2</sub> und R<sub>1</sub> mit dem N-Atom unter Bildung eines 5-, 6- oder 7-gliedrigen Ringes verbunden sind, R<sub>3</sub> gegebenenfalls substituiertes Aryl, Heteroaryl oder Aralkyl, R<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom oder C<sub>1</sub>-Alkyl und R<sub>5</sub> ein Wasserstoffatom oder C<sub>1</sub>-Alkyl ist, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel XVI



worin X<sup>1</sup> ein Alkylenrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen ist, mit einem komplexen Metallhydrid, das befähigt ist, Amide zu Aminen zu reduzieren, umsetzt.

X ist ein geradkettiger oder verzweigter bivalenter Alkylrest, der eine Brücke von mindestens 2 Kohlenstoffatomen zwischen den Sauerstoff- und Stickstoffatomen bildet.

Der gegebenenfalls substituierte Arylrest, bzw. Heteroarylrest bedeutet z. B. einen Phenyl-, Pyridyl-, Furyl-, Thienyl-, Pyrrolidyl- oder einen substituierten Phenylrest. Der Ausdruck «Aralkyl» bedeutet vorzugsweise einen CH<sub>2</sub>R<sub>6</sub>- oder CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>R<sub>6</sub>-Rest, in dem R<sub>6</sub> ein Arylrest ist. Als «substituierter Phenylrest» eignet sich ein Phenylrest, der mit mindestens einem Fluor-, Chlor- oder Bromatom, einem Methoxy-, Benzoyloxy-, Trifluormethyl-, Methyl-, Nitro-, Acetoxy-, Amino-, Methylamino-, Äthylamino-, Dimethylamino-, Diäthylamino-,

Acetamido-, Hydroxyl-, Methoxycarbonyl-, Äthoxycarbonyl-, Carboxamido-, Sulfonamido-, Cyano-, Carboxy-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio-, Methylsulfonyl-, Trifluormethylsulfonyl- oder Methylthioest substituiert ist.

Für R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> am besten geeignet sind Methylgruppen.

Für X geeignet ist der Äthylen-, Propylen-, Butylen-, 2-Methylpropylen- und der Isobutylenrest. Für X bevorzugt ist der Äthylenrest.

Für R<sub>1</sub> geeignet ist der Methyl-, Äthyl-, Propyl- und Butylrest.

Für R<sub>2</sub> geeignet ist der Methyl-, Äthyl- und Benzylrest.

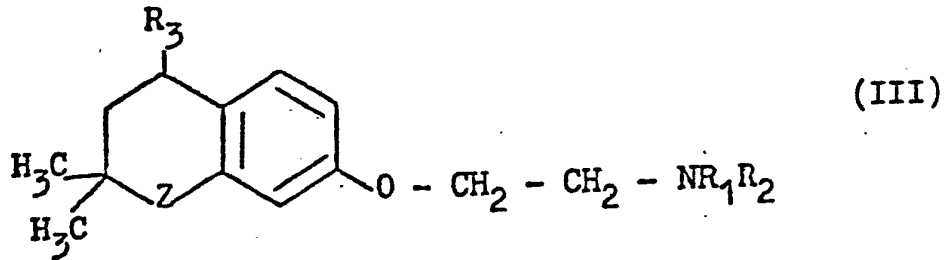
R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> können mit dem Stickstoffatom z. B. einen Pyrolidin-, Piperidin-, Piperazinyl-, N-Methylpiperazinyl- oder Morpholinring bilden.

Besonders geeignete Reste XNR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> sind Reste der Formel  
5  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_3$  und  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ , wobei der Dimethylaminoäthylenrest bevorzugt ist.

Für R<sub>3</sub> geeignet ist ein gegebenenfalls substituierter Phenylrest. Bevorzugt für R<sub>3</sub> ist der Trifluormethylphenylrest.

Für Y bevorzugt ist das Sauerstoffatom.

10 Besonders geeignete Verbindungen der Formel II sind Verbindungen der Formel III und deren Salze,



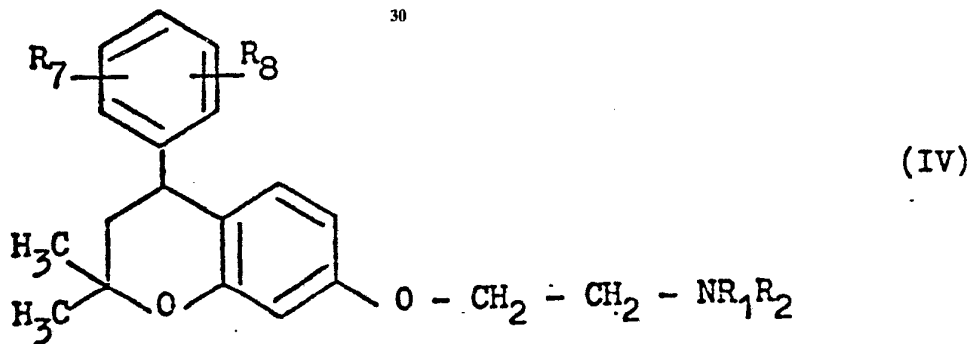
in der Z ein Sauerstoffatom oder eine Methylengruppe ist und R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> wie in Formel II definiert sind.

Für Z bevorzugt ist das Sauerstoffatom.

In Formel III bedeutet R<sub>3</sub> einen gegebenenfalls monosubstituierten Phenylrest. Besonders geeignet für R<sub>3</sub> in Formel III ist der Trifluormethylphenylrest.

Der Rest NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> bedeutet eine Methylamino- oder Dimethylaminogruppe, bevorzugt ist die Dimethylaminogruppe.

25 Unter den Verbindungen der Formel III sind die Verbindungen der Formel IV und deren Salze besonders bevorzugt,



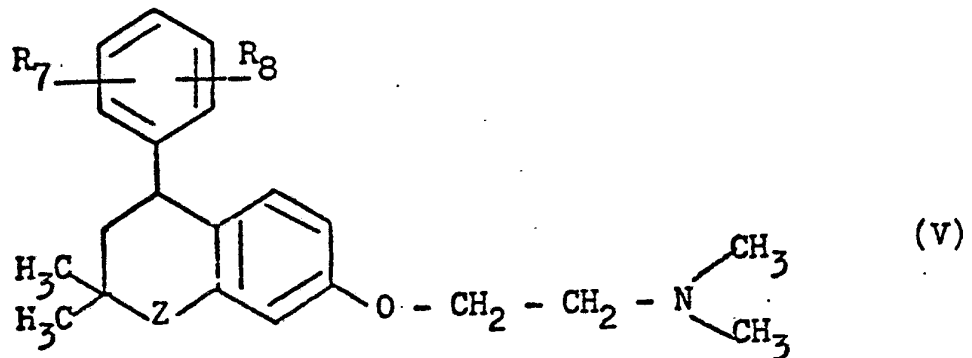
in der R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> wie in Formel II definiert sind, R<sub>7</sub> ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Trifluormethyl-, Methyl-, Methoxy-, Nitro-, Cyano-, Hydroxyl-, Amino-, Dimethylamino-, Carboxamido-, Trifluormethoxy-, Trifluormethylthio- oder Sulfonamidogruppe und R<sub>8</sub> ein Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom oder eine Trifluormethyl-, Methoxy-, Methyl- oder Nitrogruppe ist.

Für R<sub>7</sub> geeignet ist das Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom oder die Methyl-, Methoxy- oder Trifluormethylgruppe.

Für R<sub>8</sub> geeignet ist das Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom.  
45 Bevorzugt ist das Wasserstoffatom.

In den Verbindungen der Formel IV ist R<sub>1</sub> ein Wasserstoffatom oder eine Methyl- oder Äthylgruppe und R<sub>2</sub> eine Methyl- oder Äthylgruppe. Vorzugsweise bedeuten R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> je eine Methylgruppe.

50 Weitere besonders bevorzugte Verbindungen der Formel II sind Verbindungen der Formel V sowie deren Salze,

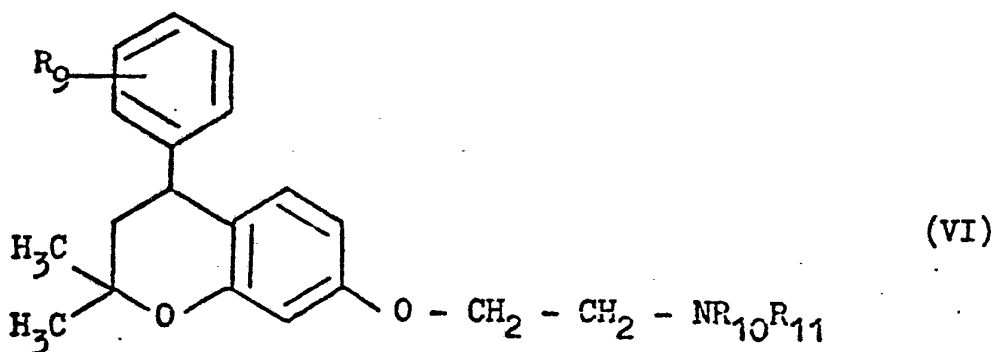


in der Z ein Sauerstoffatom oder eine Methylengruppe ist und R<sub>7</sub> und R<sub>8</sub> wie in Formel IV definiert sind.

Für Z in Formel V bevorzugt ist das Sauerstoffatom.  
Für R<sub>7</sub> bevorzugt ist das Wasserstoff-, Fluor- oder Chlor-

atom oder die Methyl-, Methoxy- oder Trifluormethylgruppe.

Für  $R_8$  bevorzugt ist das Wasserstoff-, Fluor- oder Chloratom. Besonders bevorzugt ist das Wasserstoffatom.



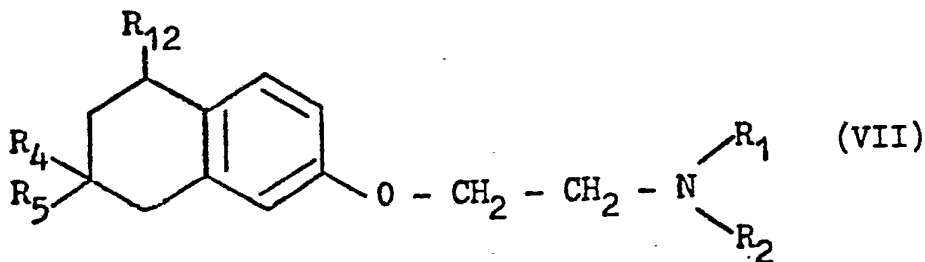
in der  $R_9$  ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder eine Methyl-, Methoxy- oder Trifluormethylgruppe,  $R_{10}$  ein Wasserstoffatom, eine Methyl- oder Äthylgruppe,  $R_{11}$  eine Methyl- oder Äthylgruppe ist oder zusammen mit dem Rest  $R_{10}$  und dem Stickstoffatom einen Piperidin-, Pyrrolidin- oder Morpholinrest bildet.

Vorzugsweise ist der Rest  $NR_{10}R_{11}$  kein cyclischer Rest.

In einigen Verbindungen der Formel VI bedeutet der Rest  $NR_{10}R_{11}$  eine Methylaminogruppe. Bevorzugt sind jedoch Verbindungen der Formel VI, in der der Rest  $NR_{10}R_{11}$  ein Dimethylaminorest ist.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel VI, in der  $R_9$  eine m- oder p-Trifluormethylgruppe ist.

Auch Verbindungen der Formel VII sind bevorzugt,



in der  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_4$  und  $R_5$  wie in Formel II definiert sind und  $R_{12}$  eine Trifluormethylphenylgruppe ist.

Für  $R_1$  in Formel VII geeignet ist die Methylgruppe.

Für  $R_2$  geeignet ist das Wasserstoffatom oder die Methylgruppe.

Für  $R_4$  und  $R_5$  besonders geeignet ist die Methylgruppe.

Da die erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen der Formel II Stickstoffbasen sind, bilden sie in herkömmlicher Weise Säureadditionssalze. Beispiele für derartige Salze sind pharmakologisch verträgliche Salze mit organischen oder anorganischen Säuren, wie Zitronensäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Mandelsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Ölsäure, Glutaminsäure, Glucosäure, Methansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Bromwasserstoffsäure und Salzsäure. Die Art der Säure ist relativ unwichtig, solange sie stabile und vorzugsweise kristalline pharmakologisch verträgliche Säureadditionssalze mit den erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen bildet. Einige Verbindungen der Formel II und deren Salze bilden Solvate, die Hydrate, z. B. Monohydrate.

Die Reduktion einer Verbindung der Formel XVI wird im allgemeinen mit einem komplexen Hydrid, wie Lithiumaluminiumhydrid, in einem inerten Lösungsmittel, wie einem trockenen Äther, z. B. Tetrahydrofuran, Dioxan oder Diäthyläther, durchgeführt. Im allgemeinen erfolgt die Reaktion bei nicht extremen Temperaturen, z. B. 0 bis 120°C, insbesondere bei Raumtemperatur oder etwas höherer Temperatur, z. B. bei etwa 15 bis 80°C.

Die Verbindungen der Formel II, in der  $R_1$  ein Wasserstoffatom ist, können aus Verbindungen der Formel II hergestellt werden, in der der Rest  $XNR_1R_2$  ein Rest der Formel  $XNR_2R_{20}$  ist, in der  $R_{20}$  ein gegebenenfalls substituierter

Benzylrest ist. Für  $R_{20}$  geeignet ist der Benzyl-, Benzhydryl-, Trityl-, Methoxybenzyl-, Halogenbenzyl- oder Dimethoxybenzhydrylrest. Im allgemeinen wird dieser Rest durch katalytische Hydrogenolyse abgespalten, z. B. unter Verwendung von niedrigem, mittlerem oder höherem Wasserstoffdruck mit einem Übergangsmetall als Katalysator. Im allgemeinen sind 1 bis 5 Atmosphären Wasserstoff in Gegenwart von Palladium auf Kohle geeignet. Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen bei nicht extremen Temperaturen, wie 0 bis 100°C, z. B. 12 bis 80°C, in einem herkömmlichen Lösungsmittel, wie Methanol, Äthanol, Methylacetat oder Äthylacetat.

Die erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen der Formel II, in der  $R_1$  und/oder  $R_2$  Alkylreste sind, können in herkömmlicher Weise durch Alkylierung der entsprechenden Verbindungen hergestellt werden. Man kann aber auch eine Verbindung der Formel II, in der  $R_1$  und/oder  $R_2$  Wasserstoffatome sind, mit einer Verbindung der Formel  $R_1-Q_1$  oder  $R_2-Q_1$ , in denen  $R_1$  und  $R_2$  wie in Formel II definiert sind und  $Q_1$  eine durch ein Nucleophile leicht abspaltbare Gruppe ist, umsetzen. Im allgemeinen wird diese Reaktion jedoch nicht bevorzugt, da sie zu unerwünschten Nebenreaktionen führt. Für die Alkylierung besonders geeignet ist die Verwendung eines Aldehyds in Gegenwart eines Reduktionsmittels. So kann man eine Verbindung der Formel II, in der  $R_1$  Methyl und  $R_2$  Wasserstoff oder beide  $R_1$  und  $R_2$  Methylgruppen sind, aus einer Verbindung der Formel II, in der  $R_1$  Wasserstoff und  $R_2$  Wasserstoff oder Methyl sind, durch Umsetzen mit Formaldehyd in Gegenwart von Ameisensäure oder eines Reduktionsmittels, wie Wasserstoff und einem Übergangsmetall-Katalysator, herstellen. Diese Reaktion erfolgt im allgemeinen bei nicht extremen Temperaturen, wie -10 bis 120°C, insbesondere 10 bis 60°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur,

im allgemeinen in einem herkömmlichen organischen Lösungsmittel.

Die erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen der Formel II wirken auf das zentrale Nervensystem. Je nach verabreichter Dosis verursachen einige Verbindungen der Formel II Appetitlosigkeit oder verändern die Stimmung.

Im allgemeinen werden Arzneipräparate, die als Wirkstoff eine nach dem erfindungsgemässen Verfahren hergestellte Verbindung enthalten an Menschen oral verabreicht; an eine parenterale Verabreichung ist ebenfalls gedacht.

Die Arzneipräparate werden im allgemeinen als Einzeldosis, z. B. als Tabletten, Kapseln oder Briefchen, die eine bestimmte Menge an Wirkstoff enthalten, verabreicht. Diese Einzeldosis enthält im allgemeinen 0,1 bis 200 mg Wirkstoff und kann einmal oder mehrmals täglich, je nach gewünschter Dosis, eingenommen werden. Im allgemeinen erhält ein Erwachsener 1 bis 600 mg täglich, z. B. 5 bis 200 mg täglich.

Soll das Arzneipräparat Appetitlosigkeit verursachen, so wird es im allgemeinen als feste Einzeldosis mit einem Wirkstoffgehalt von 1 bis 200 mg, insbesondere 2 bis 150 mg verabreicht.

Als stimmungsveränderndes Präparat wird das Arzneimittel in einer Menge von 0,1 bis 50 mg, insbesondere 1 bis 25 mg, verabreicht.

#### Beispiel

2,2-Dimethyl-7-(1-dimethylamino-2-propyloxy)-4-phenylchromanhydrobromid

4,3 g 2,2-Dimethyl-4-phenylchroman-7-ol in 30 ml trockenem Toluol werden mit 0,7 g einer 80prozentigen Natriumhydriddispersion in Öl, dann mit 3,1 g 2-Brompropionsäure-äthylester versetzt. Die Lösung wird 18 Stunden am Rückfluss erhitzt, dann wird das Lösungsmittel unter vermindertem

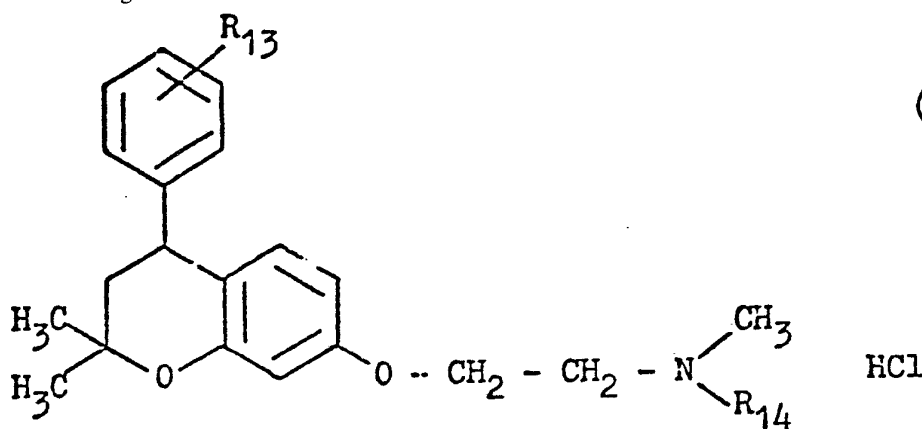


Tabelle I

Appetitunterdrückende Wirkung einiger erfindungsgemäss hergestellter Verbindungen

R <sub>13</sub>	R <sub>14</sub>	Dosis für eine 50prozentige Verminderung der Nahrungsaufnahme (mg/kg)
3-Cl	CH <sub>3</sub>	5
4-Cl	CH <sub>3</sub>	0,6
4-CH <sub>3</sub> O	CH <sub>3</sub>	3
3-CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	23
4-CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	10
H	CH <sub>3</sub>	4
4-CF <sub>3</sub>	H	18
3-CF <sub>3</sub>	H	32

Die stimmungsverändernde Wirkung der erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen wird anhand von Standard-Tests, wie dem Reserpin-Hemmtest, nachgewiesen. In diesem Test

Druck abgedampft. Der Rückstand wird in Wasser geegossen und mit Äther extrahiert. Die organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird unter vermindertem Druck entfernt; man erhält 5,5 g eines Öls, das über Aluminiumoxid mit Äther/Benzin im Verhältnis 1:9 eluiert wird. Man erhält 1 g eines farblosen Öls, das nach spektroskopischer Analyse aus 2,2-Dimethyl-7-(2-oxypropionsäure-äthylester)-4-phenylchroman besteht. Dieses Produkt wird in 30 ml Äthanol gelöst und mit 20 ml einer 33prozentigen Dimethylaminlösung in Äthanol versetzt. Das Gemisch wird 7 Stunden auf 120°C erhitzt, dann wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Man erhält ein Öl, das über 100 g Aluminiumoxid mit Äther/Benzin im Verhältnis 1:1 eluiert wird. Man erhält 0,3 g eines gelben Öls, das nach der spektroskopischen Analyse aus 2,2-Dimethyl-7-(2-oxypropionamid)-4-phenylchroman besteht. 0,17 g dieses Amids werden in trockenem Äther gelöst und mit 0,4 g Lithiumaluminiumhydrid versetzt. Das Gemisch wird filtriert, mit Äther gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erhält man ein klares Öl, das in Äther gelöst wird. Durch die Lösung wird Bromwasserstoff geleitet. Man erhält 0,09 g des gewünschten Chroman-hydrobromids, Fp. 122–129°C (nach einem ersten Erweichen bei 114°C).

25

#### Pharmakologische Versuche

Die appetitunterdrückende Wirkung der erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen wird durch Verabreichung der Verbindungen an hungrige Ratten und Messen der Verminderung ihrer Nahrungsaufnahme bestimmt. In Tabelle I sind die Ergebnisse für Verbindungen der Formel XXIV zusammengestellt:

30

wird die Hemmung der durch Reserpin induzierten Hypthermie bei Mäusen gemessen. Tabelle II fasst die Ergebnisse für Verbindungen der Formel XXV zusammen.

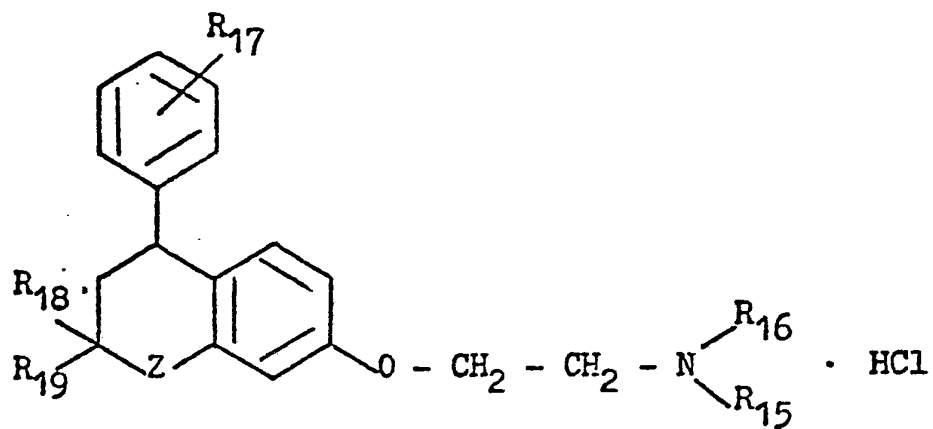


Tabelle II

Dosis, bei der erfindungsgemäss hergestellte Verbindungen  
im Reserpin-Hemmtest wirksam sind

R <sub>15</sub>	R <sub>16</sub>	R <sub>17</sub>	R <sub>18</sub>	R <sub>19</sub>	Z	Dosis (mg/kg)
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4-CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	O	10
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	4-F	H	H	CH <sub>2</sub>	1
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub>	4
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	O	1
CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	3-CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	O	0,3
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	O	3