



19



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
EIDGENÖSSISCHES INSTITUT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

11 CH 693 877 A5

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

51 Int. Cl.⁷: C 07 D 487/14
C 07 D 487/22
C 07 D 491/22

12 PATENTSCHRIFT A5

21 Gesuchsnummer: 00031/00

22 Anmeldungsdatum: 08.07.1998

30 Priorität: 09.07.1997 KR 1997/31710

24 Patent erteilt: 31.03.2004

45 Patentschrift
veröffentlicht: 31.03.2004

73 Inhaber:
Chong Kun Dang Corporation
410, Shindorim-dong, Guro-gu
Seoul 152-070 (KR)

72 Erfinder:
KIM, Jung Woo, 925-7, Hwagog 1-dong Kangseo-gu
Seoul 157-011 (KR)
Chung Il Hong, 100 Hunt Club Circle
East Amherst, NY 14051-1870 (US)
Sang Joon Lee
939-503, Myohyang Apt., Sanbon-dong
Kunpo city, Kyeonggi-do 435-040 (KR)
Soon Kil Ahn
5-315, Hanla Apt., Garak-dong, Songpa-gu
Seoul 138-160 (KR)
Nam Song Choi
102, Daiyoung Billa, Shirimbon-dong, Kwanak-gu
Seoul 151-029 (KR)
Kye Kwang Kim, Na-311, Jinyang Apt., Daiya-dong
Siheung city, Kyunggi-do 429-010 (KR)
Byeong Seon Jeong
1524-11, Bongcheon 8-dong, Kwanak-gu
Seoul 151-058 (CH)

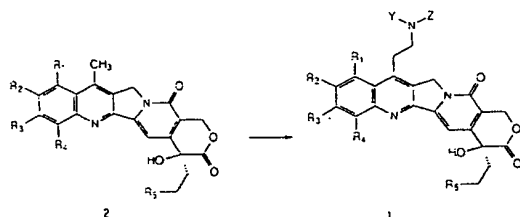
74 Vertreter:
E. Blum & Co. Patentanwälte, Vorderberg 11
8044 Zürich (CH)

86 Internationale Anmeldung:
PCT/KR 1998 000199 08.07.1998

87 Internationale Veröffentlichung:
WO 1999 002530 21.01.1999

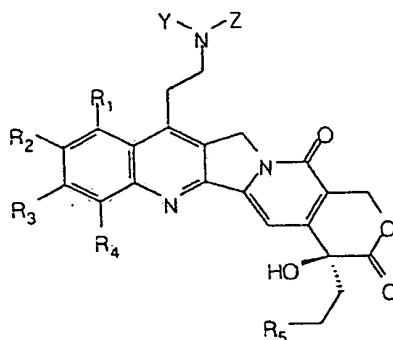
54 Ein Verfahren zur Herstellung von Camptothecin-derivaten.

57 Diese Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung der allgemeinen Formel (1) aus der Verbindung der allgemeinen Formel (2): worin Y und Z gleich oder verschieden sind und jedes für ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₆ Alkylgruppe, eine C₁-C₃ Hydroxyalkylgruppe oder eine allgemeine Aminschutzgruppe wie Benzyloxycarbonyl, Benzyl etc. steht; R₁ ist ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₆ Alkylgruppe oder eine Hydroxygruppe; R₂ und R₃ sind gleich oder verschieden und jedes steht für ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxygruppe oder sie können miteinander verbunden sein und eine cyclische Komponente, welche eine Methylendioxy- oder eine Ethylendioxygruppe ist, bilden; R₄ ist ein Wasserstoffatom oder eine C₁-C₆ Alkylgruppe; und R₅ ist Wasserstoff, Hydroxyl, Fluor, Chlor, Brom, Iod oder Amin.



BeschreibungHintergrund

Diese Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines Camptothecin-derivates, welches durch die folgende allgemeine Formel 1 dargestellt ist, oder eines seiner pharmazeutisch akzeptablen Salze.



1

worin Y und Z gleich oder verschieden sind und jedes für ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₆ Alkylgruppe, eine C₁-C₃ Hydroxyalkylgruppe oder eine allgemeine Aminschutzgruppe wie Benzyloxycarbonyl, Benzyl etc. steht; R₁ ist ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₆ Alkylgruppe oder eine Hydroxygruppe; R₂ und R₃ sind gleich oder verschieden und jedes steht für ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxygruppe oder sie können miteinander verbunden sein und eine cyclische Komponente, welche eine Methylendioxy- oder eine Ethylendioxygruppe ist, bilden; R₄ ist ein Wasserstoffatom oder eine C₁-C₆ Alkylgruppe; und R₅ ist Wasserstoff, Hydroxyl, Fluor, Chlor, Brom, Iod oder Amin.

Stand der Technik

Seit der ersten Isolierung von Camptothecin aus dem Holz und der Rinde von *Camptotheca acuminata* durch Wall und Mitarbeiter [M.E. Wall et al., J. Am. Chem. Soc. 88, 3888 (1966)], hat es viele Verfahren zur Synthese von Camptothecin gegeben. Die Entwicklung von Camptothecin als wirksames antineoplastisches Mittel war jedoch wegen seiner hohen Toxizität in dem klinischen Versuch von 1970 nicht erfolgreich. Danach berichteten Liu et al. 1985, dass Camptothecin einen spezifischen Wirkmechanismus zur Hemmung der Topoisomerase I hatte. Daher hat sich ein beträchtliches Interesse auf diese Verbindung konzentriert.

Kürzlich wurden verschiedene Studien zur Entwicklung von Camptothecin-derivaten vorgeschlagen, um die Toxizität von Camptothecin zu reduzieren und seine antineoplastische Aktivitäten zu verstärken. Unter diesen verwandten Studien zeigte der klinische Versuch von CPT-11 (Irinotecan), welches durch Yakult-Honsha Co. aus Japan 1986 synthetisiert wurde, dass es hervorragende antineoplastische Aktivitäten bei geringerer Toxizität aufweist (japanische Patentveröffentlichung No. 64-61 482) und gefolgt von anderen pharmazeutischen Unternehmen wie Smithkline Beecham (Topotecan) und Glaxo (MDO-Camptothecin und 9-aminocamptothecin). Von diesen sind CP-11 und Topotecan auf dem Markt.

Andererseits haben die vorliegenden Erfinder von 7-Aminoethylcamptothecin-derivaten, welche starke Antitumoraktivitäten, schwache Toxizität und einen breiten Sicherheitsbereich haben und einem Herstellungsverfahren davon durch Totalsynthese in der koreanischen Patentanmeldung No. 95-269 und 96-248 berichtet.

Die obige Erfindung produziert Camptothecin-derivate, die eine starke Antitumoraktivität haben. Das Herstellungsverfahren ist jedoch sehr komplex, da eine Totalsynthese vorgenommen wurde und da die verwendete Zwischenverbindung neu ist. Infolgedessen gab es eine grosse Nachfrage nach der Entwicklung eines einfachen und geeigneten Herstellverfahrens von Camptothecin-derivaten für die Grossproduktion.

Entsprechend haben die Erfinder et. al. ein geeignetes Verfahren, durch welches Camptothecin-derivate mit ausgezeichneten Aktivitäten aus einer Verbindung mit der allgemeinen Formel 2 wie (S)-7-methylcamptothecin [S. Sawada et al., Chem. Pharm. Bull., 39 (1991) 2574-2580] hergestellt werden können, studiert. Daher wurde die vorliegende Erfindung vervollständigt.

Darstellung der Erfindung

Ein Verfahren zur Herstellung eines Camptothecin-derivates oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon ist hier im Folgenden in grösseren Details gemäss der Ausführung dieser Erfindung beschrieben.

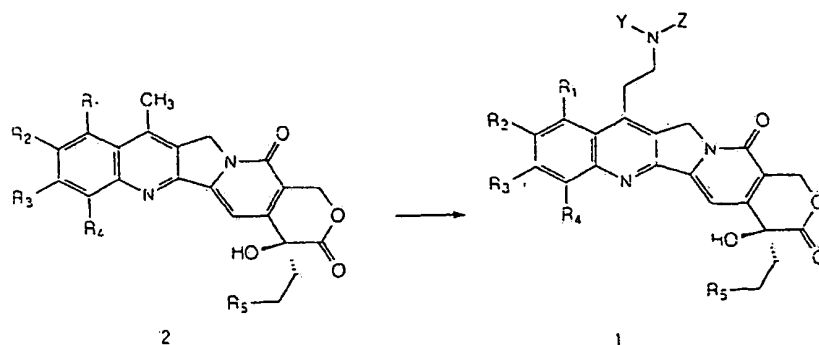
Das Verfahren zur Herstellung eines Camptothecin-derivates oder eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes davon gemäss der vorliegenden Erfindung ist die Verbindung der allgemeinen Formel 1 durch Mannich Reaktion herzustellen, das heisst, eine Verbindung der allgemeinen Formel 2 wird mit einem Amin oder einem seiner Salze und mit einer Formalaldehydquelle in Anwesenheit einer Säure zur Reaktion gebracht (Schema 1).

5

10

15

20



worin

Y und Z gleich oder verschieden sind und jedes für ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₆ Alkylgruppe, eine C₁-C₃ Hydroxyalkylgruppe oder eine allgemeine Aminschutzgruppe wie Benzyloxycarbonyl, Benzyl etc. steht; R₁ ist ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₆ Alkylgruppe oder eine Hydroxygruppe; R₂ und R₃ sind gleich oder verschieden und jedes steht für ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxygruppe oder sie können miteinander verbunden sein und eine cyclische Komponente, welche eine Methylendioxy- oder eine Ethylendioxygruppe ist, bilden; R₄ ist ein Wasserstoffatom oder eine C₁-C₆ Alkylgruppe; und R₅ ist Wasserstoff, Hydroxyl, Fluor, Chlor, Brom, Iod oder Amin. Bevorzugt stehen R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ und Y für Wasserstoffatome und Z ist Isopropyl.

30

Beispiele dieser Formaldehydquelle umfassen Formalinlösungen, Paraformaldehyd, Trioxan, Dimethylsulfoxid etc.

Beispiele dieses Amins umfassen primäre und sekundäre Amine wie Methylamin, Ethylamin, Propylamin, Isopropylamin, Butylamin, Pentylamin, Hexylamin, Benzylamin, Isopropylbenzylamin, Dimethylamin, Diethylamin, Benzyloxycarbonylamin, Hydroxymethylamin, Hydroxyethylamin, Hydroxypropylamin und Ähnliche.

35

In dieser Reaktion umfassen Beispiele eines Reaktionssolvens Wasser, Methanol, Ethanol, Dioxan, Essigsäure, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid und Ähnliche. Beispiele dieser Säure umfassen Salzsäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Phosphorsäure, p-Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure, Trifluormethansulfonsäure, Bortrifluorid, Zinnchlorid und Ähnliche. Und die Reaktionstemperatur ist 20-150°.

40

Gemäss der vorliegenden Erfindung sind pharmazeutisch akzeptable Salze einer Verbindung, die durch die allgemeine Formel 1 dargestellt wird, anorganische Säuresalze wie Hydrochlorid, Sulfat, Phosphate etc. oder organische Säuresalze wie p-Toluolsulfonat, Acetat, Methansulfonat, Trifluormethansulfonat etc.

45

Bester Weg zur Ausführung der Erfindung

Die Erfindung ist in grösseren Einzelheiten durch die folgenden Beispiele erklärt, aber die Ansprüche sind nicht auf diese Beispiele beschränkt.

50

Beispiel 1: (S)-7-[2-(N-Isopropylamino)ethyl] camptothecinhydrochlorid

55

(S)-7-Methylcamptothecin (8 g, 0.0221 mol), Isopropylamin (3.91 g, 0.0662 mol) und c-HCl (6.93 g, 0.0684 mol) wurden zu Dimethylsulfoxid (80 ml) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei 140°C für eine Stunde gerührt und dann auf Zimmertemperatur gekühlt. Das Reaktionslösungsmittel wurde durch Destillation unter Unterdruck entfernt und der so erhaltene Rückstand wurde durch Blitz-Säulenchromatographie mit (Methylenchlorid:Methanol=10:1) gereinigt, um das gewünschte Produkt (6.75 g, 65%) zu ergeben.

60

¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ: 9.29 (brs, 1H), 8.39 (d, 1H, J=8.3 Hz), 8.13 (d, 1H, J=8.3Hz), 7.83 (t, 1H, J=7.1Hz), 7.72 (t, 1H, J=7.1Hz), 7.29 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.37 (s, 2H), 3.64~3.60 (m, 2H), 3.45~3.34 (m, 1H), 3.20~3.14 (m, 2H), 1.92~1.82 (m, 2H), 1.27 (d, 6H, J=6.4Hz), 0.87 (t, 3H, J=8.0Hz)

65

Beispiel 2: (S)-7-[2-(N-Isopropylamino)ethyl] camptothecinhydrochlorid

(S)-7-Methylcamptothecin (8 g, 0.0221 mol) und Isopropylamin (3.91 g, 0.0662 mol) wurden in dieser Reihenfolge zu einer Mischungslösung von Formalin (37%, 9.73 ml, 0.12 mol) und c-HCl (6.93 ml, 0.0684 mol) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde unter Rückfluss für 12 Stunden gerührt und dann auf Zimmertemperatur gekühlt. Das Reaktionslösungsmittel wurde durch Unterdruckdestillation entfernt und der Rückstand, der so erhalten wurde, wurde durch eine Blitz-Säulenchromatographie mit (Methylenchloride: Methanol=10:1) gereinigt, um das gewünschte Produkt als blassgelben Feststoff zu ergeben (6.23 g, 60%). Die Analysedaten des Produkts sind die gleichen wie in Beispiel 1.

Beispiel 3: (S)-7-[2-(N-Isopropylamin)ethyl] camptothecinhydrochlorid

(S)-7-Methylcamptothecin (8 g, 0.0221 mol), Isopropylamin (3.91 g, 0.062 mol) und Paraformaldehyd (5 g) wurden in dieser Reihenfolge zu einer Mischungslösung von Ethanol (30 ml), Wasser (30 ml) und c-HCl (6.93 ml, 0.0684 mol) gegeben. Dann wurde die Reaktionsmischung unter Rückfluss für 20 Stunden gerührt und dann auf Zimmertemperatur gekühlt. Das Reaktionslösungsmittel wurde durch Unterdruckdestillation entfernt und der Rückstand, der so erhalten wurde, wurde durch eine Blitz-Säulenchromatographie mit (Methylenchloride: Methanol=10:1) gereinigt, um das gewünschte Produkt als blassgelben Feststoff zu ergeben (6.35 g, 61.1%). Die Analysedaten des Produkts sind die gleichen wie in Beispiel 1.

Beispiel 4: (S)-7-[2-(N-Propylamino)ethyl] camptothecinhydrochlorid

Das gleiche Verfahren wie in Beispiel 1 wurde verwendet für Propylamin (496 mg, 0.0084 mol) und (S)-7-Methylcamptothecin (1.005 g, 0.0028 mol), um das gewünschte Produkt als blassgelben Feststoff zu ergeben (677 mg, 52%).

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 9.26 (brs, 1H), 8.43~7.7 (m, 4H), 7.3 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 3.64~3.37 (m, 2H), 3.2~3.11 (m, 4H), 1.92~1.82 (m, 2H), 1.27~1.11 (m, 8H), 0.88 (t, 3H, J=7.2Hz), 0.81 (t, 3H, J=7.3Hz)

Beispiel 5: (S)-7-[2-(N-Isopropylamino)ethyl]-10,11-methylendioxycamptothecinhydrochlorid

Das gleiche Verfahren wie in Beispiel 1 wurde verwendet für (S)-7-Methyl-10,11-methylendioxycamptothecin (1 g, 0.0248 mol) und Isopropylamin (440 mg, 0.00744 mol), um das gewünschte Produkt (540 g, 48%) als blassgelber Feststoff zu ergeben.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 9.21 (brs, 1H), 7.6 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.28 (s, 2H), 5.4 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 3.64~3.60 (m, 2H), 3.45~3.34 (m, 1H), 3.19~3.10 (m, 2H), 1.92~1.81 (m, 2H), 1.27 (d, 6H, J=7.1Hz), 0.88 (t, 3H, J=7.2Hz)

Beispiel 6: (S)-7-[2-(N-Isopropylamino)ethyl]-10,11-methylendioxycamptothecinhydrochlorid

Das gleiche Verfahren wie in Beispiel 2 wurde verwendet für (S)-7-Methyl-10,11-methylendioxy-camptothecin (1 g, 0.0248 mol) und Isopropylamin (440 mg, 0.00744 mol), um das gewünschte Produkt (600 mg, 53%) als blassgelben Feststoff zu ergeben. Die Analysedaten des Produkts sind die gleichen wie in Beispiel 5.

Beispiel 7: (S)-7-[2-(N-Isopropylamino)ethyl]-10,11-methylendioxycamptothecinhydrochlorid

Das gleiche Verfahren wie in Beispiel 3 wurde verwendet für (S)-7-Methyl-10,11-methylendioxy-camptothecin (1 g, 0.0248 mol) und Isopropylamin (440 mg, 0.00744 mol), um das gewünschte Produkt (565 mg, 51%) als blassgelben Feststoff zu ergeben. Die Analysedaten des Produkts sind die gleichen wie in Beispiel 5.

Beispiel 8: (S)-7-[2-(N-Isopropylamino)ethyl]-10,11-ethylendioxycamptothecinhydrochlorid

Das gleiche Verfahren wie in Beispiel 1 wurde verwendet für (S)-7-Methyl-10,11-ethylendioxy-camptothecin (1 g, 0.0239 mol) und Isopropylamin (440 mg, 0.00744 mol), um das gewünschte Produkt (703 mg, 56%) als blassgelben Feststoff zu ergeben.

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 9.20 (brs, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.4 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.31 (m, 2H), 5.8 (m, 2H), 5.4 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 3.61~3.3 (m, 2H), 3.17~3.11 (m, 3H), 1.96~1.84 (m, 2H), 1.27 (d, 6H, J=7.5Hz), 0.92 (t, 3H, J=6.8Hz).

Beispiel 9: (S)-7-[2-(N-Isopropyl-amino)ethyl]-10,11-ethylendioxycamptothecinhydrochlorid

Das gleiche Verfahren wie in Beispiel 2 wurde verwendet für (S)-7-Methyl-10,11-ethylendioxy-camptothecin (1 g, 0.0239 mol) und Isopropylamin (440 mg, 0.00744 mol), um das gewünschte Produkt (600 mg, 53%) als blassgelben Feststoff zu ergeben. Die Analysedaten des Produkts sind die gleichen wie in Beispiel 5.

thecin (1 g, 0.0239 mol) und Isopropylamin (440 mg, 0.00744 mol), um das gewünschte Produkt (579 mg, 46%) als blassgelben Feststoff zu ergeben. Die Analysedaten des Produkts sind die gleichen wie in Beispiel 8.

5 Beispiel 10: (S)-7-[2-(N-Isopropyl-amino)ethyl]-10,11-ethylendioxycamptothecinhydrochlorid

Das gleiche Verfahren wie in Beispiel 3 wurde verwendet für (S)-7-Methyl-10,11-ethylendioxycamptothecin (1 g, 0.0229 mol) und Isopropylamin (440 mg, 0.00744 mol), um das gewünschte Produkt (668 g, 53%) als blassgelber Feststoff zu ergeben. Die Analysedaten des Produkts sind die gleichen wie in Beispiel 8.

10 Beispiel 11: (S)-7-[2-(N-Propylamino)ethyl]-10,11-methylendioxycamptothecinhydrochlorid

Das gleiche Verfahren wie in Beispiel 1 wurde verwendet für (S)-7-Methyl-10,11-methylendioxycamptothecin (1 g, 0.0248 mol) und Isopropylamin (440 mg, 0.00744 mol), um das gewünschte Produkt (466 mg, 42%) als blassgelben Feststoff zu ergeben.

¹H NMR (DMSO-d₆) 5: 7.6 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.26 (s, 2H), 5.4 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 3.56~3.31 (m, 2H), 3.18~3.03 (m, 4H), 1.91~1.81 (m, 2H), 1.29~1.04 (m, 8H), 0.87 (t, 3H, J=6.8Hz), 0.74 (t, 3H, J=7.1Hz).

20 Beispiel 12: (S)-7-[2-(N-Propylamino)ethyl]-10,11-ethylendioxycamptothecinhydrochlorid

Das gleiche Verfahren wie in Beispiel 1 wurde verwendet für (S)-7-Methyl-10,11-ethylendioxycamptothecin (1 g, 0.0229 mol) und Isopropylamin (440 mg, 0.00744 mol), um das gewünschte Produkt (575 mg, 46%) als blassgelben Feststoff zu ergeben.

¹H NMR (DMSO-d₅) 8: 7.6 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 6.26 (s, 2H), 5.81 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 3.52~3.41 (m, 2H), 3.16~3.01 (m, 4H), 1.93~1.79 (m, 2H), 1.28~1.02 (m, 8H), 0.88 (t, 3H, J=7.1Hz), 0.78 (t, 3H, J=7.1Hz).

30 Beispiel 13: (S)-7-[2-(N-Isopropylbenzylamino)ethyl]camptothecinhydrochlorid

(S)-7-Methylcamptothecin (8 g, 0.0221 mol), Isopropylbenzylamin (9.88 g, 0.0662 mol) und c-HCl (6.93 ml, 0.0684 mol) wurden zu Dimethylsulfoxid (80 ml) gegeben. Dann wurde das gleiche Verfahren wie in Beispiel 1 verwendet, um das gewünschte Produkt (9.27 g, 75%) als blassgelben Feststoff zu ergeben.

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) 5: 8.38 (d, 1H, J=8.5Hz), 8.13 (d, 1H, J=8.5Hz), 7.86 (dd, 1H, J=8.5, 8.0Hz), 7.74 (dd, 1H, J=8.5, 8.0Hz), 7.52~7.31 (m, 5H), 7.29 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 5.35 (s, 2H), 3.66~3.59 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.45~3.34 (m, 1H), 3.21~3.16 (m, 2H), 1.92~1.82 (m, 2H), 1.26 (d, 6H, J=6.4Hz), 0.88 (t, 3H, J=8.0Hz)

40 Beispiel 14: (S)-7-[2-(N-Isopropylamino)ethyl]camptothecinhydrochlorid

Pd-C (10%, 500 mg), 4.4% Ameisensäure (10 ml) und Methanol (100 ml) wurden zu (S)-7-[2-(N-isopropylbenzylamino)ethyl]camptothecinhydrochlorid (5 g, 0.0089 mol) gegeben und die Reaktionsmischung wurde für 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde die Reaktionslösung filtriert und das Filtrat, das so erhalten wurde, wurde bei Unterdruck destilliert. Der so erhaltene Rückstand wurde durch Blitz-Säulenchromatographie (Methylenchlorid:Methanol =10:1) gereinigt, um das gewünschte Produkt (3.6 g, 86%) als blassgelben Feststoff zu ergeben. Die Analysedaten des Produkts sind die gleichen wie in Beispiel 1.

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Camptothecin-derivaten oder deren pharmazeutisch akzeptablen Salze. Speziell, 7-substituierte Camptothecin-derivate, welche eine hervorragende antineoplastische Aktivität haben, können mit diesem Verfahren einfach und ökonomisch hergestellt werden.

55 Patentansprüche

1. Ein Verfahren zur Herstellung der Verbindung, die durch die allgemeine Formel 1 dargestellt ist oder eines ihrer pharmazeutisch akzeptablen Salze, wobei dieses Verfahren den Schritt, dass eine Verbindung der allgemeinen Formel 2 mit einem Amin oder einem seiner Salze und mit einer Formaldehydquelle bei Anwesenheit einer Säure zur Reaktion gebracht wird, umfasst:

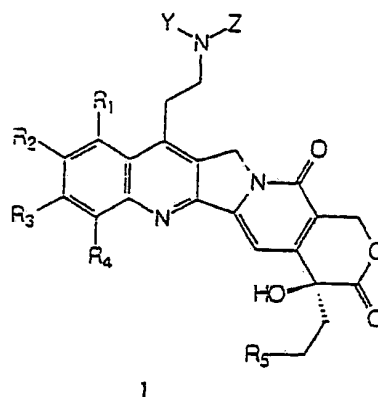
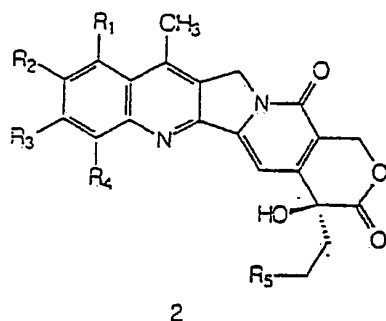
60

65

5

10

15



20

25

worin Y und Z gleich oder verschieden sind und jedes für ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₆ Alkylgruppe, eine C₁-C₃ Hydroxyalkylgruppe oder eine allgemeine Aminschutzgruppe wie Benzyloxycarbonyl, Benzyl etc. steht; R₁ ist ein Wasserstoffatom, eine C₁-C₆ Alkylgruppe oder eine Hydroxygruppe; R₂ und R₃ sind gleich oder verschieden und jedes steht für ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxygruppe oder sie können miteinander verbunden sein und eine cyclische Komponente, welche eine Methylendioxy- oder eine Ethylendioxygruppe ist, bilden; R₄ ist ein Wasserstoffatom oder eine C₁-C₆ Alkylgruppe; und R₅ ist Wasserstoff, Hydroxyl, Fluor, Chlor, Brom, Iod oder Amin.

2. Ein Verfahren gemäss Anspruch 1, worin R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ und Y gleich sind und jeder für ein Wasserstoffatom steht; und Z ist Isopropyl.

3. Ein Verfahren gemäss Anspruch 1 oder 2, worin die Formaldehydquelle Formalinlösung, Paraformaldehyd, Trioxan oder Dimethylsulfoxid ist.

30

4. Ein Verfahren gemäss Anspruch 1 oder 2, worin das Amin Methylamin, Ethylamin, Propylamin, Isopropylamin, Butylamin, Pentylamin, Hexylamin, Benzylamin, Isopropylbenzylamin, Dimethylamin, Diethylamin, Benzyloxycarbonylamin, Hydroxymethylamin, Hydroxyethylamin oder Hydroxypropylamin ist.

35

5. Ein Verfahren gemäss Anspruch 1 oder 2, worin ein Reaktionslösungsmittel Wasser, Methanol, Ethanol, Dioxan, Essigsäure, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid ist; die Säure Salzsäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Phosphorsäure, p-Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure, Trifluormethansulfonsäure, Bortrifluorid oder Zinnchlorid ist; und die Reaktionstemperatur 20-150°C ist.

40

45

50

55

60

65