

(19) DANMARK



DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT (11) 145571 B

- (21) Ansøgning nr. 41/76
(22) Indleveringsdag 7. jan. 1976
(24) Løbedag 3. sep. 1974
(41) Alm. tilgængelig 7. jan. 1976
(44) Fremlagt 13. dec. 1982
(86) International ansøgning nr. -
(86) International indleveringsdag -
(85) Videreførelsesdag -
(62) Stamansøgning nr. 4647/74
(30) Prioritet 4. sep. 1973, 7312002, SE

(51) Int.Cl.³ C 07 C 87/50
C 07 D 215/12

(71) Ansøger ASTRA LAEKEMEDEL AKTIEBOLAG, S-151 85 Soedertaelje, SE.

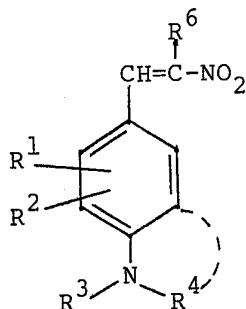
(72) Opfinder Goesta Lennart Florvall, SE: Svante Bertil Ross,
SE: Sven-Ove Oegren, SE.

(74) Fuldmægtig Kontor for Industriel Eneret v. Svend Schønning.

- (54) Beta-nitrostyrenderivat til anvendelse som mellemprodukt ved fremstilling af 4-aminoamfetamininderivater.

Den foreliggende opfindelse angår et mellemprodukt til anvendelse ved fremstilling af hidtil ukendte 4-aminoamfetamininderivater af den i dansk fremlæggeskrift nr. 139716 omhandlede art.

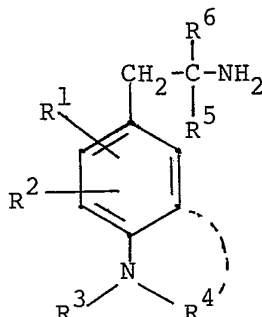
Mellemproduktet ifølge opfindelsen er ejendommeligt ved at det har den almene formel



DK 145571 B

hvor R^1 og R^2 , der er ens eller forskellige, hver er et hydrogenatom, en alkylgruppe med 1-5 kulstofatomer eller et halogenatom, R^3 er en alkylgruppe med 1-5 kulstofatomer eller en benzylgruppe, R^4 er et hydrogenatom, en alkylgruppe med 1-5 kulstofatomer, en benzylgruppe eller en $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -bro bundet til fenylingen i orto-stillingen i forhold til N-substituenten, og R^6 er en alkylgruppe med 1-5 kulstofatomer, med det forbehold at R^1 og/eller R^2 er en alkylgruppe med 1-5 kulstofatomer eller et halogenatom når R^3 og R^4 begge betegner en metylgruppe eller en ætylgruppe.

Mellemproduktet ifølge opfindelsen er nyttigt som udgangsmateriale ved fremstillingen af hidtil ukendte 4-aminoamfetaminderivater, der har en farmakologisk profil som antyder potentiel værdi som antidepressanter og også som en ny type anxiolytter. Disse i DK-fremlæggeskrift nr. 139716 omhandlede 4-aminoamfetaminderivater har den almene formel



I

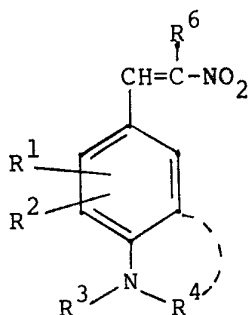
eller er farmaceutisk acceptable salte deraf, i hvilken formel R^1 og R^2 , der kan være ens eller forskellige, hver er et hydrogenatom, en alkylgruppe med 1-5 kulstofatomer eller et halogenatom, R^3 er en alkylgruppe med 1-5 kulstofatomer eller en benzylgruppe, R^4 er et hydrogenatom, en alkylgruppe med 1-5 kulstofatomer, en benzylgruppe eller en $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -bro forbundet med fenylingen i orto-stillingen i forhold til N-substituenten, R^5 er et hydrogenatom eller en metylgruppe og R^6 er en alkylgruppe med 1-5 kulstofatomer, med den betingelse at R^1 og/eller R^2 er en alkylgruppe med 1-5 kulstofatomer eller et halogenatom når R^3 er en metylgruppe, R^4 er en metylgruppe og R^5 er et hydrogenatom.

Illustrative eksempler på grupper indbefattet i de ovenfor angivne definitioner er

alkylgruppe med 1-5 kulstofatomer: metyl, ætyl, n-propyl og isopropyl,

halogenatom: klor, brom, jod og fluor.

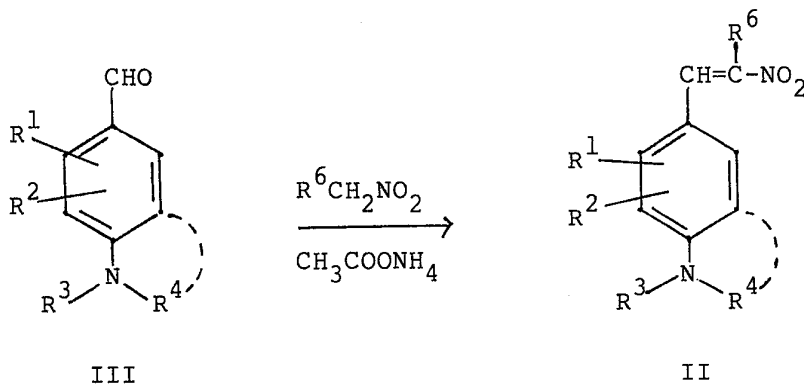
Forbindelser med den almene formel I kan fremstilles ved reduktion af den substituerede β -nitrostyren ifølge opfindelsen med formelen



hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 og R^6 har de tidligere angivne betydninger, til dannelse af en forbindelse med formel I, hvor R^5 er et hydrogenatom.

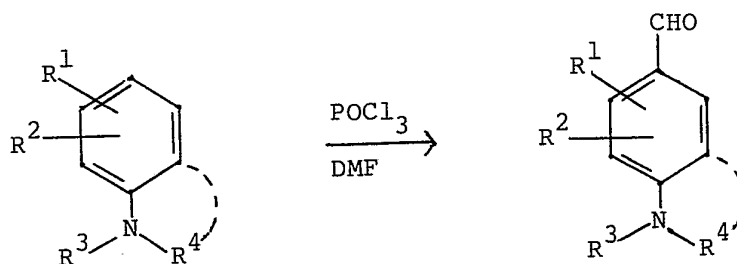
Reduktionen kan gennemføres ved hjælp af et passende reduktionsmiddel såsom litiumaluminiumhydrid eller ved katalytisk reduktion eller ved hjælp af andre kendte reduktionsmidler.

Forbindelserne ifølge opfindelsen med formel II fremstilles på følgende måde



Et aldehyd med formlen III kondenseres med overskud af nitroalkan, fortrinsvis i et passende opløsningsmiddel, som fx n-propylalkohol, ætanol, eddikesyre eller lignende opløsningsmidler, i nærværelse af en base, fx ammoniumacetat.

Aldehyder med formel III, hvor R^3 betegner en alkylgruppe med 1-5 kulstofatomer eller en benzylgruppe og R^4 betegner et hydrogenatom, en alkylgruppe med 1-5 kulstofatomer, en benzylgruppe eller en $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -bro bundet til fenyrlringen i orto-stillingen i forhold til N-substituenten, fremstilles i et trin der indebærer formylering af det substituerede anilin ifølge Vilsmeier-Haack-reaktionen:



Formyleringen gennemføres ved anvendelse af en blanding af dimetylformamid og fosforoxyklorid. Fremstillingen kan også gennemføres ved anvendelse af en blanding af fosfortriborimid og dimetylformamid (Acta Pharm. Suecica 7, 87, 1970).

Andre forbindelser end dimetylformamid der kan tjene som formyleringsmidler er fx N-metylformanilid eller formamid. Som katalysatorer ud over fosforoxyklorid og fosfortriborimid kan anvendes fx tionylklorid, fosgen eller aluminiumklorid.

Opfindelsen belyses nærmere i det følgende ved hjælp af nogle eksempler.

Fremstilling af mellemproduktet ifølge opfindelsen

Eksempel 1. N,N-dimetyl-3-metyl-4-(2-nitropropenyl)-anilin

a) 4-Dimetylamino-2-metylbenzaldehyd

45 ml fosforoxyklorid sættes dråbevis under omrøring og afkøling på et isbad til 145 ml dimetylformamid. Til den afkølede opløsning sættes portionsvis 67,5 g N,N-dimetyl-m-toluidin. Efter tilsætningen opvarmes blandingen på et dampbad i 2 timer. Den mørke væske afkøles og udhældes i 1,5 l knust is. Opløsningen alkaliseres med natriumhydroxyd. Det rå, halvfaste aldehyd (59,6 g) som udskilles opsamles og renses ved omkrystallisation fra isopropylæter. Udbytte 28,6 g, smp. 65-66°C, ækvivalentvægt 163 (beregnet 163,22).

Forbindelsen kan også fremstilles på følgende måde:

67,5 g N,N-dimetyl-m-toluidin opløses i 250 ml dimetylformamid og der tilsættes dråbevis under omrøring og afkøling i vand 35 ml fosfortribromid. Temperaturen må ikke komme over 50°C. Blandingen opvarmes i 1 1/2 time på dampbad og udhældes i ca. 1,5 l af en is/vand-blanding. Opløsningen alkaliseres med natriumhydroxyd og det rå produkt (46,9 g), der udskilles omkrystalliseres fra isopropylæter. Udbytte 20,5 g, smp. 63-65°C. En anden krystallisation fra det samme opløsningsmiddel giver 14,6 g af det rene aldehyd med smp. 65-66°C.

b) N,N-dimetyl-3-metyl-4-(2-nitropropenyl)-anilin.

En opløsning af 28,0 g 4-dimetylamino-2-metylbenzaldehyd, 20 ml nitroætan og 15 g ammoniumacetat i 200 ml 1-propanol koges under tilbagesvaling i 4 timer. Derpå udhældes blandingen i 1 l isvand. Den rå forbindelse (30,2 g) renses ved omkrystallisation fra ætanol/petroleumsæter. Udbytte 12,9 g smp. 75-76°C.

Beregnet for $C_{12}H_{16}N_2O_2$:

	C 65,44,	H 7,32,	N 12,72
Fundet:	C 64,7,	H 7,38,	N 12,7%

Eksempel 2. N,N-dimetyl-3-klor-4-(2-nitropropenyl)-anilin

En opløsning af 36,8 g 2-klor-4-dimetylamino benzaldehyd, 18 ml nitroetan og 15 g ammoniumacetat i 150 ml absolut ætanol koges under tilbagesvaling i 2 timer. Derpå udhældes blandingen i 1,5 l vand hvorpå forbindelsen udskilles som en viskos rød olie som krystalliserer ved skrabning. Omkrystallisation fra ætanol giver 18,0 g af forbindelsen med smp. 93-93°C.

Beregnet for $C_{11}H_{13}ClN_2O_2$:

	C 54,89,	H 5,44,	Cl 14,73
Fundet:	C 54,2,	H 5,48,	Cl 11,5%.

Eksempel 3. N,N-dimetyl-3,5-diklor-4-(2-nitropropenyl)-anilin

a) N,N-dimetyl-3,5-dikloranilin

Til en blanding af 40,5 g 3,5-dikloranilin og 62,0 g natriumhydrogenkarbonat i 200 ml 50% vandigt dioxan sættes dråbevis under omrøring og afkøling i is 60 ml dimetylsulfat i løbet af 2 timer. 100 ml 30% natriumhydroxydopløsning tilsættes derpå og blandingen koges under tilbagesvaling i en time. Efter filtrering ekstraheres opløsningen med æter. Ekstrakterne tørres over vandfrit natriumsulfat og opløsningsmidlet afdampes. Remanensen omkrystalliseres fra metanol. Udbytte 16,5 g, smp. 53-54°C, ækvivalentvægt 193,5 (beregnet 190,08).

b) 2,6-diklor-4-dimetylamino benzaldehyd

9 ml fosforoxyklorid sættes dråbevis under omrøring og afkøling i is til en opløsning af 19,0 g N,N-dimetyl-3,5-dikloranilin i 29 ml dimetylformamid. Blanding opvarmes en time på et dampbad og udhældes i is. Opløsningen alkaliseres med natriumhydroxyd og det rå produkt frafiltreres. Udbytte 18,5 g,

smp. 152-157°C. Forbindelsen renses ved omkrystallisation fra ætanol/dioxan. Udbytte 13,9 g, smp. 167-168°C.

Beregnet for $C_9H_9Cl_2NO$:

	C 49,56,	H 4,16,	Cl 32,51,	N 6,42,	O 7,34
Fundet:	C 49,2,	H 4,25,	Cl 32,6,	N 6,27,	O 7,46%.

c) N,N-dimetyl-3,5-diklor-4-(2-nitropropenyl)-anilin

En opløsning af 13,8 g 2,6-diklor-4-dimetylaminobenzaldehyd, 7 ml nitroetan og 10,0 g ammoniumacetat i 100 ml 1-propanol koges under tilbagesvaling i 24 timer. Derpå udhældes blandingen i 1 l isvand. Bundfaldet frafiltreres og vaskes med vand. Udbytte 16,8 g, smp. 105-110°C. Omkrystallisation fra vandig ætanol giver 14,4 g af det analytisk rene produkt med smp. 113-114°C.

Beregnet for $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_2$:

	C 48,02,	H 4,40,	Cl 25,77,	N 10,18,	O 11,63
Fundet:	C 47,8,	H 4,43,	Cl 26,1,	N 9,95,	O 11,6%.

Eksempel 4. N-metyl-6-(2-nitropropenyl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin

a) N-metyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin

Til en blanding af 100 g 1,2,3,4-tetrahydrokinolin og 100 g natriumhydrogenkarbonat i 600 ml 50% vandig dioxan sættes dråbevis under omrøring og afkøling i is 100 ml dimetylsulfat i løbet af 2 timer. Efter tilsætningen omrøres blandingen natten over ved stuetemperatur. Derpå tilsættes 200 ml 30% natriumhydroxydopløsning og blandingen koges under tilbagesvaling i en time. Efter filtrering ekstraheres opløsningen med æter. Ekstrakterne tørres over vandfrit natriumsulfat og opløsningsmidlet afdampes. Den tilbageværende olie (63,2 g) destilleres. Udbytte 50,4 g, kp. 108-110°C/10 mmHg, ækvivalentvægt 148 (beregnet 147,22).

b) 6-Formyl-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin

31 ml fosforoxyklorid sættes dråbevis under omrøring og afkøling i is til 100 ml dimetylformamid. Til den under

omrøring og afkøling værende opløsning sættes portionsvis 50,0 g N-metyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin. Efter tilsætningen opvarmes blandingen på dampbad i en time. Væsken afkøles og udhældes i 1 l knust is. Opløsningen alkaliseres med natriumhydroxyd og ekstraheres med æter. Ekstrakten tørres over vandfrit natriumsulfat og opløsningsmidlet afdampes. Den tilbageværende olie destilleres. Udbytte 47,4 g, kp. 175-178°C (6 mmHg, ækvivalentvægt 178) (beregnet 175,23).

c) N-metyl-6-(2-nitropropenyl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin

En opløsning af 47,1 g 6-formyl-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin, 24 ml nitroetan og 20 g ammoniumacetat i 200 ml 1-propanol koges under tilbagesvaling i 5 timer. Derpå udhældes blandingen i 1 l isvand. Den udfældte olie ekstraheres med æter og tørres med vandfrit natriumsulfat. Afdampning af opløsningsmidlet giver 54,8 g af en mørkegul olie som imidlertid ikke kan omkrystalliseres. Produktet anvendes direkte uden yderligere rensning i det efterfølgende trin.

Eksempel 5. N,N-dimetyl-3-brom-4-(2-nitropropenyl)-anilin

a) 2-Brom-4-dimetylaminobenzaldehyd

14,5 ml fosforoxyklorid sættes dråbevis under omrøring og afkøling til en opløsning af 31,6 g N,N-dimetyl-3-bromanilin i 46 ml dimetylformamid. Blandingen opvarmes i en time på dampbad og udhældes i is. Opløsningen alkaliseres med natriumhydroxyd. Bundfaldet filtreres fra og omkrystalliseres fra vandigt ætanol. Udbytte 19,6 g, smp. 81-82°C.

Beregnet for $C_9H_{10}BrNO$:

	C 47,39,	H 4,42,	Br 35,04,	N 6,14,	O 7,01
Fundet:	C 47,1,	H 4,38,	Br 35,0,	N 6,11,	O 7,40%.

b) N,N-dimetyl-3-brom-4-(2-nitropropenyl)-anilin

En opløsning af 19,0 g 2-brom-4-dimetylaminobenzaldehyd, 10 ml nitroetan og 15 g ammoniumacetat i 100 ml 1-propanol koges under tilbagesvaling i 7 timer. Derpå udhældes

blandingen i 1 l isvand. Bundfaldet filtreres fra og renses ved omkrystallisation fra vandigt ætanol. Udbytte 10,2 g, smp. 102-103°C.

Beregnet for $C_{11}H_{13}BrN_2O_2$:

	C 46,33,	H 4,59,	Br 28,03,	N 9,82,	O 11,22
Fundet:	C 45,9,	H 4,57,	Br 28,0,	N 9,63,	O 11,3%.

Eksempel 6. N,N-dimetyl-3-klor-4-(2-nitro-1-butenyl)-anilin

En opløsning af 36,8 g 2-klor-4-dimetylaminobenzaldehyd, 25 ml 1-nitropropan og 20 g ammoniumacetat i 150 ml 1-propanol koges under tilbagesvaling i 15 timer. Derpå hældes blandingen i 1,5 l vand hvorved forbindelsen udskilles som en viskos rød olie. Omkrystallisation 2 gange fra vandigt eddikesyre giver 5,0 g af forbindelsen der smelter ved 90-91°C.

Beregnet for $C_{12}H_{15}ClN_2O_2$:

	C 56,58,	H 5,94,	U 13,92,	N 11,00,	O 12,56
Fundet:	C 56,8,	H 5,6,	Cl 14,00,	N 10,9%.	

Anvendelse af mellemproduktet ifølge opfindelsen til fremstilling af 4-aminoamfetaminderivater med formel I

Eksempel 7. 2-Metyl-4-dimetyl-amino- α -metylphenetylamin-dihydroklorid (metode a)

12,5 g N,N-dimetyl-3-metyl-4-(2-nitropropenyl)-anilin i 150 ml tør æter sættes til en under omrøring værende blanding af 9,1 g litiumaluminiumhydrid i 200 ml tør æter med en sådan hastighed at opløsningsmidlet koges svagt under tilbagesvaling uden ydre opvarmning. Blandingen omrøres og tilbagesvales i 5 timer. 50 ml mættet natriumsulfatopløsning tilsættes dråbevis med kraftig omrøring og afkøling i isvand. Blandingen filtreres og æteropløsningen tørres over vandfrit

natriumsulfat. Dihydrokloridet udfældes fra opløsningen ved tilsætning af æter mættet med hydrogenklorid. Det rå salt renses ved omkrystallisation fra ætanol/isopropylæter. Udbytte 12,6 g, smp. 205-207°C. En anden omkrystallisation fra det samme opløsningsmiddel giver 11,0 g af forbindelsen med smp. 208-209°C.

Eksempel 8. 4-Ætylamino- α -metylfenætylamin-dihydroklorid
(metode b)

11,0 g 4-(2-nitropropenyl)-acetanilid opløst i 150 ml tør tetrahydrofuran sættes dråbevis til en under omrøring værende blanding af 11,0 g litiumaluminiumhydrid i 200 ml tør æter. Efter tilsætningen koges reaktionsblandingen under omrøring og tilbagesvaling i 4 timer. Der tilsættes forsigtigt 60 ml mættet natriumsulfat under omrøring og afkøling. Blandingen filtreres og æteropløsningen inddampes. Remanensen opløses i fortyndet saltsyre og opløsningen rystes med æter. Det sure lag alkaliseres med natriumhydroxyd og opløsningen ekstraheres med æter. Efter tørring over fast natriumhydroxyd inddampes ekstrakten. Remanensen destilleres hvorved der vindes 4,7 g af den frie base der koger ved 97-100°C/0,03 mmHg. Den frie amin omdannes til dihydrokloridet ved opløsning af basen i æter og behandling af opløsningen med et overskud af tørt hydrogenklorid. Omkrystallisation af det vundne bundfald giver 4,8 g af det rene salt der smelter ved 184-185°C.

Eksempel 9. 2-Klor-4-dimetylamino- α -metylfenætylamin-dihydroklorid (metode a)

En opløsning af 12,0 g N,N-dimetyl-3-klor-4-(2-nitropropenyl)-anilin i 150 ml tør tetrahydrofuran sættes dråbevis under omrøring til 8,0 g litiumaluminiumhydrid i 200 ml tør æter. Efter tilsætningen koges reaktionsblandingen under tilbagesvaling i 5 timer. Der tilsættes portionsvis 40 ml mættet natriumsulfatopløsning og blandingen filtreres. Filtratet tørres med

vandfrit natriumsulfat og syrnes med hydrogenklorid i æter. Bundfaldet fjernes ved filtrering og omkrystalliseres fra ætanol/isopropylæter. Udbytte 9,3 g, smp. 187-191°C. En anden omkrystallisation fra det samme opløsningsmiddel giver 1,8 g af den rene forbindelse med smp. 193-195°C.

Eksempel 10. 2,6-diklor-4-dimetylamino- α -metylfenetylamin-dihydroklorid (metode a)

En opløsning af 13,7 g N,N-dimetyl-3,5-diklor-4-(2-nitropropenyl)-anilin i 150 ml tør tetrahydrofuran sættes dråbevis under omrøring til 8,0 g litiumaluminiumhydrid i 200 ml tør æter. Derpå koges blandingen under tilbagesvaling i 4 timer. Der tilsættes 40 ml mættet natriumsulfatopløsning dråbevis og blandingen filtreres. Filtratet tørres over vandfrit natriumsulfat og syrnes med hydrogenklorid. Det udfældede salt filtreres fra og vaskes med æter. Udbytte 15,2 g, smp. 195-197°C. Produktet omkrystalliseres fra vandigt ætanol/isopropylæter. Udbytte 11,9 g, smp. 199-200°C.

Eksempel 11. 6-(2-aminopropyl)-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydrokinolin-dihydroklorid (metode a)

En opløsning af 11,6 g rått N-metyl-6-(2-nitropropenyl)-1,2,3,4-tetrahydrokinolin i 150 ml tør æter sættes dråbevis under omrøring til 8,0 g litiumaluminiumhydrid i 150 ml æter. Reaktionsblandingen koges under tilbagesvaling i 4 timer. Der tilsættes dråbevis 40 ml mættet natriumsulfatopløsning og blandingen filtreres. Filtratet syrnes med hydrogenklorid i æter. Det udfældede sirupagtige produkt opløses i 250 ml vand og alkaliseres med natriumhydroxyd. Opløsningen ekstraheres med æter og ekstrakten tørres over vandfrit natriumsulfat. Opløsningsmidlet afdampes og den tilbageværende olie destilleres. Udbytte 3,3 g, kp. 135-137°C/0,07 mmHg. Basen opløses i æter og dihydrokloridet udfældes fra opløsningen ved tilsætning af

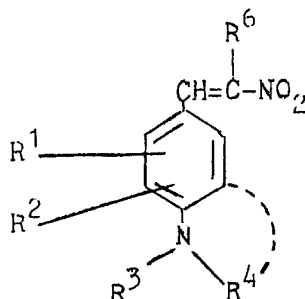
et overskud af hydrogenklorid i æter. Det udfældede salt omkrystalliseres fra ætanol/isopropylæter. Udbytte 3,3 g, smp. 221-222°C.

Eksempel 12. 2-Brom-4-dimetylamino- α -metylphenetylamin-dihydroklorid (metode a)

En opløsning af 10,0 g N,N-dimetyl-3-brom-4-(2-nitropropenyl)-anilin i 100 ml tør tetrahydrofuran sættes dråbevis under omrøring til 8,0 g litiumaluminiumhydrid i 200 ml tør æter. Efter tilsætningen koges reaktionsblandingen under tilbagesvaling i 4 timer. Derpå tilsættes portionsvis 40 ml mættet natriumsulfatopløsning og blandingen filtreres. Filtratet syrenes med hydrogenklorid i æter. Det udfældede sirupsagtige produkt opløses i vand. Opløsningen vaskes med æter og alkaliseres med natriumhydroklorid. Den udfældede olie ekstraheres med æter og æterekstrakten tørres over vandfrit natriumsulfat. Opløsningen syrenes med hydrogenklorid i æter og det halvfaste bundfald filtreres fra og omkrystalliseres fra ætanol/isopropylæter. Udbytte 8,2 g, smp. 195-196°C.

I den nedenfor viste tabel er angivet data for nogle mellemprodukter ifølge opfindelsen incl. dem der er beskrevet i eksempel 1-6. De produkter i denne tabel der ikke er eksemplificeret ovenfor er fremstillet på analog måde. De olieagtige nitro-mellemproduktforbindelser anvendes direkte uden yderligere rensning.

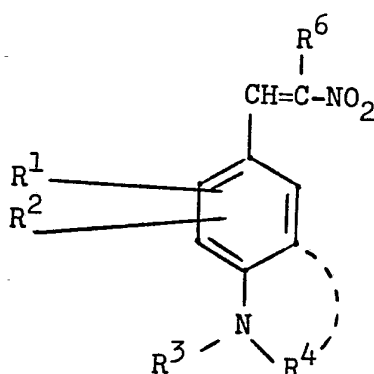
Tabel



R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁶	Smp. °C	Beskrevet i eksempel nr.
3-CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	75-76	1 (b)
2-CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	Oil	-
H	H	CH ₃	C ₂ H ₅	CH ₃	Oil	-
H	H	C ₆ H ₅ CH ₂	C ₆ H ₅ CH ₂	CH ₃	Oil	-
3-Cl	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	93-94	2
3-Cl	5-Cl	CH ₃	CH ₃	CH ₃	113-114	3 (c)
3-Br	H	CH ₃	CH ₃	CH ₃	102-103	5 (b)
3-Cl	H	CH ₃	CH ₃	C ₂ H ₅	90-91	6
						4 (c)

P a t e n t k r a v

β-nitrostyrenderivat til anvendelse som mellemprodukt ved fremstilling af 4-aminoamfetaminderivater af den i DK-fremlæggeskrift nr. 139.716 omhandlede art, k e n d e t e g n e t ved, at det har den almene formel



hvor R^1 og R^2 , der er ens eller forskellige, hver er et hydrogenatom, en alkylgruppe med 1-5 kulstofatomer eller et halogenatom, R^3 er en alkylgruppe med 1-5 kulstofatomer eller en benzylgruppe, R^4 er et hydrogenatom, en alkylgruppe med 1-5 kulstofatomer, en benzylgruppe eller en $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -bro bundet til fenylingen i ortostillingen i forhold til N-substituenten, og R^6 er en alkylgruppe med 1-5 kulstofatomer, med det forbehold, at R^1 og/eller R^2 er en alkylgruppe med 1-5 kulstofatomer eller et halogenatom når R^3 og R^4 begge betegner en metylgruppe eller en ætylgruppe.

Fremdragne publikationer: