PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6 :		(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: **WO 99/65863**
C07C 209/66, C07B 61/00	**A1**	(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 23. Dezember 1999 (23.12.99)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/04257

(22) Internationales Anmeldedatum: 18. Juni 1999 (18.06.99)

(30) Prioritätsdaten:

198 27 161.1	18. Juni 1998 (18.06.98)	DE
198 27 163.8	18. Juni 1998 (18.06.98)	DE
198 27 164.6	18. Juni 1998 (18.06.98)	DE
198 27 165.4	18. Juni 1998 (18.06.98)	DE
198 27 166.2	18. Juni 1998 (18.06.98)	DE
198 27 167.0	18. Juni 1998 (18.06.98)	DE
198 44 194.0	26. September 1998 (26.09.98)	DE

(71) Anmelder *(für alle Bestimmungsstaaten ausser US)*: MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, D–64293 Darmstadt (DE).

(72) Erfinder; und
(75) Erfinder/Anmelder *(nur für US)*: BUCHHOLZ, Herwig [DE/DE]; Auf dem Mühlberg 75, D–60599 Frankfurt (DE). WELZ–BIERMANN, Urs [DE/DE]; Spelzenstrasse 14, D–68164 Mannheim (DE).

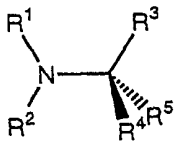
(74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH; Frankfurter Strasse 250, D–64293 Darmstadt (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: JP, KR, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

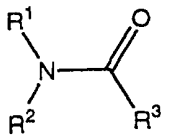
Veröffentlicht
Mit internationalem Recherchenbericht.
Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING COMBINATORY AMINE LIBRARIES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON KOMBINATORISCHEN AMINBIBLIOTHEKEN



(I)



(II)

(57) Abstract

The invention relates to a method for producing a combinatory library comprising amines of general formula (I), whereby the method comprises a reaction of α components, said components being selected from compounds of general formula (II), whereby R^3, R^4 and R^5 represent the meanings cited in the description, with β components which are selected from compounds of general formulas (IIIa): Z–R^4 or Z–R^5 or (IIIb): Z–R^4–R^5–Z, whereby R^4 and R^5 have the meanings cited in the description and, in the instance of compounds of general formula (IIIb), the radicals R^4 and R^5 are bound via a bonding; Z represents Li or MgX with X representing Hal and Hal representing Cl, Br, or I; α represents a whole number greater than or equal to 1, β represents a whole number greater than or equal to 1, whereby $\alpha\beta^2 \geq 5$. Said reaction is carried out in a solvent in the presence of a titanium, hafnium or zirconium compound and optionally in the presence of a co–catalyst.

(57) Zusammenfassung

Verfahren zur Herstellung einer kombinatorischen Bibliothek, umfassend Amine der allgemeinen Formel (I), wobei das Verfahren eine Umsetzung von α Komponenten, ausgewählt aus Verbindungen der allgemeinen Formel (II), wobei R^3, R^4 und R^5 die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit β Komponenten, ausgewählt aus Verbindungen der allgemeinen Formel (IIIa): Z–R^4 bzw. Z–R^5 oder (IIIb): Z–R^4–R^5–Z, wobei R^4 und R^5 die oben gegebenen Bedeutungen haben und im Fall von Verbindungen der allgemeinen Formeln (IIIb) die Reste R^4 und R^5 durch eine Bindung verbunden sind, Z Li oder MgX, mit X Hal und Hal Cl, Br oder I, α eine ganze Zahl größer oder gleich 1, β eine ganze Zahl größer oder gleich 1, bedeuten, wobei $\alpha\beta^2 \geq 5$ beträgt, in einem Lösungsmittel in Gegenwart einer Titan–, Hafnium–, oder Zirkoniumverbindung und gegebenenfalls eines Cokatalysators, umfasst.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	**ES**	Spanien	**LS**	Lesotho	**SI**	Slowenien
AM	Armenien	**FI**	Finnland	**LT**	Litauen	**SK**	Slowakei
AT	Österreich	**FR**	Frankreich	**LU**	Luxemburg	**SN**	Senegal
AU	Australien	**GA**	Gabun	**LV**	Lettland	**SZ**	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	**GB**	Vereinigtes Königreich	**MC**	Monaco	**TD**	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	**GE**	Georgien	**MD**	Republik Moldau	**TG**	Togo
BB	Barbados	**GH**	Ghana	**MG**	Madagaskar	**TJ**	Tadschikistan
BE	Belgien	**GN**	Guinea	**MK**	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	**TM**	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	**GR**	Griechenland			**TR**	Türkei
BG	Bulgarien	**HU**	Ungarn	**ML**	Mali	**TT**	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	**IE**	Irland	**MN**	Mongolei	**UA**	Ukraine
BR	Brasilien	**IL**	Israel	**MR**	Mauretanien	**UG**	Uganda
BY	Belarus	**IS**	Island	**MW**	Malawi	**US**	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	**IT**	Italien	**MX**	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	**JP**	Japan	**NE**	Niger	**UZ**	Usbekistan
CG	Kongo	**KE**	Kenia	**NL**	Niederlande	**VN**	Vietnam
CH	Schweiz	**KG**	Kirgisistan	**NO**	Norwegen	**YU**	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	**KP**	Demokratische Volksrepublik Korea	**NZ**	Neuseeland	**ZW**	Zimbabwe
CM	Kamerun			**PL**	Polen		
CN	China	**KR**	Republik Korea	**PT**	Portugal		
CU	Kuba	**KZ**	Kasachstan	**RO**	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	**LC**	St. Lucia	**RU**	Russische Föderation		
DE	Deutschland	**LI**	Liechtenstein	**SD**	Sudan		
DK	Dänemark	**LK**	Sri Lanka	**SE**	Schweden		
EE	Estland	**LR**	Liberia	**SG**	Singapur		

VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON KOMBINATORISCHEN AMINBIBLIOTHEKEN

Die vorliegende Erfindung betrifft das Auffinden neuer Leitstrukturen, ausgehend von kombinatorischen Bibliotheken. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von kombinatorischen Aminbibliotheken.

Leitstrukturen, die keine Peptide sind und eine Affinität für einen Rezeptor oder ein Enzym aufweisen, werden herkömmlicherweise durch das Massenscreening einer Vielzahl von Verbindungen gefunden. Naturstoffgemische oder Sammlungen synthetisch hergestellter Reinstoffe dienen dabei traditionell als Quelle chemischer Strukturvielfalt. Die Verwendung von Naturstoffgemischen wird jedoch unter ethischen und praktischen Gesichtspunkten immer problematischer, weil die Organismen aus denen die Naturstoffgemische stammen, oft vom Aussterben bedroht sind und die Suche nach neuen Leitstrukturen das Überleben der entsprechenden Arten bedrohen würde. Andererseits sind die chemischen Stoffsammlungen, die von pharmazeutischen Firmen angelegt werden, hinsichtlich der Strukturvielfalt und des Umfangs begrenzt. Überdies enthalten diese Sammlungen regelmäßig nur eine Auswahl aus der möglichen Strukturvielfalt, weil die einzelnen Stoffe ursprünglich im Hinblick auf eine spezielle biologische Aktivität hergestellt wurden. Schliesslich sind solche Stoffsammlungen nur für einen begrenzten Personenkreis zugänglich.

Es ist bekannt durch kombinatorische Synthese, ausgehend von mehreren verschiedenen Ausgangsverbindungen, Stoffbibliotheken herzustellen, die ein Gemisch aus verschiedenen Reaktionsprodukten enthalten. Einerseits ist es dann durch geeignetes Screening der Bibliothek möglich, neue biologisch aktive Leitstrukturen zu identifizieren, die dann anschließend gezielt hergestellt und gegebenenfalls optimiert werden können. Andererseits kann die kombinatorische Bibliothek aber auch wieder in einer weiteren kombinatorischen Synthese eingesetzt werden. Durch Kombination dieser beiden Möglichkeiten können neue Leitstrukturen gefunden werden.

Voraussetzung für die kombinatorische Synthese von Leitstrukturen enthaltende Stoffbibliotheken ist

- die einfache Zugänglichkeit von geeigneten Ausgangsverbindungen, die entweder bereits ein biologisch aktives Strukturelement aufweisen oder dieses durch die kombinatorische Synthese bilden,
- ein einfaches Verfahren zur parallelen Herstellung möglichst vieler der aufgrund der eingesetzten Ausgangsverbindungen denkgesetzlich möglichen Reaktionsprodukte in großer Strukturvielfalt und in jeweils möglichst gleicher Ausbeute, um eine möglichst vollständige kombinatorische Bibliothek zu schaffen und um beim Screening den Einfluss der

Konzentration der einzelnen Verbindungen zu vermindern,

- eine einfache Methode zur Isolierung der Reaktionsprodukte in einer Form, die einen Einsatz in einem Screening erlaubt.

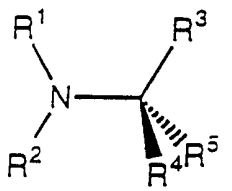
Ferner müssen die gefundenen Leitstrukturen geeignet sein einfach und kostengünstig in oral verabreichbare, biologisch stabile, klinisch brauchbare Arzneimittel weiterverarbeitet zu werden.

Aus dem Stand der Technik ist die Herstellung von kombinatorischen Peptidbibliotheken bekannt. Peptide haben jedoch den Nachteil einer geringen biologischen Verfügbarkeit, einer geringen Stabilität in vivo und sehr hoher Kosten. Obwohl eine grosse Anzahl von Peptiden herstellbar ist, wird die Strukturvielfalt durch natürliche bzw. einfach herstellbare Aminosäure-Bausteine und den linearen Aufbau der Peptide beschränkt.

Aus dem Stand der Technik ist die Herstellung von Stoffbibliotheken mit Verbindungen aus kleinen Molekülen bekannt, wobei die Ausgangsverbindungen zur Synthese auf einem Feststoff geträgert werden müssen. So offenbart die US-A 5,786,448 kombinatorische Bibliotheken aus zyklischen Harnstoff- oder Thioharnstoffverbindungen. Diese Verbindungen leiten sich jedoch von Peptidstrukturen ab, so dass sich die mögliche Strukturvielfalt nicht weit von derjenigen der Peptide entfernen kann.

Aufgabe der Erfindung ist es daher ein Verfahren bereitzustellen zur Herstellung brauchbarer kombinatorischer Bibliotheken, die nicht-peptidische Leitstrukturen mit einem speziellen biologisch aktiven Strukturelement enthalten, und die in einem Screening oder einer weiteren kombinatorischen Synthese von Wirkstoffen eingesetzt werden können, wobei die Verbindungen eine Strukturvielfalt ermöglichen, die entfernt von derjenigen der Peptide liegt.

Diese Aufgabe wird gelöst durch ein Verfahren zur Herstellung einer kombinatorischen Bibliothek, umfassend Amine der allgemeinen Formel (I)



(I)

wobei R^1, R^2 und R^3 gleich oder verschieden sein können und für Wasserstoff oder eine

substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Cycloalkenyl, Alkinyl oder Arylgruppe, $-Si(R)_3$, $-Sn(R)_3$, -SR, -OR, -NRR', stehen oder die Reste R^1 und R^2 bzw. R^2 und R^3 einen Cycloalkylring, der ggf. neben N noch wenigstens ein weiteres Heteroatom, vorzugsweise N, O oder S enthalten kann, bilden;

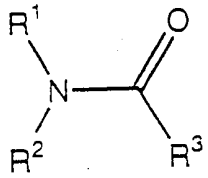
die Reste R^4 und R^5, gleich oder verschieden, für eine

substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Cycloalkenyl, Alkinyl oder Arylgruppe, $-Si(R)_3$, $-Sn(R)_3$, -SR, -OR, -NRR', stehen oder die Reste R^4 und R^5 einen Cycloalkylring, der ggf. neben N noch wenigstens ein weiteres Heteroatom, vorzugsweise N, O oder S enthalten kann, bilden.

wobei R und R' in der Definition der Reste R^1 bis R^5 jeweils gleich oder verschieden sein können und für einen

substituierten oder unsubstituierten Alkylrest oder einen substituierten oder unsubstituierten Arylrest stehen,

umfassend eine Umsetzung von α Komponenten, ausgewählt aus Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



(II)

wobei R^1, R^2 und R^5 die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit β Komponenten, ausgewählt aus Verbindungen der allgemeinen Formel (IIIa) oder (IIIb),

$Z\text{-}R^4$ bzw. $Z\text{-}R^5$ (III-a)

$Z\text{-}R^4\text{-}R^5\text{-}Z$ (III-b)

wobei

R^4 und R^5 die oben gegebenen Bedeutungen haben und im Fall von Verbindungen der

allgemeinen Formeln (III-b) die Reste R^4 und R^5 durch eine Bindung verbunden sind,

Z Li oder MgX, mit

X Hal und

Hal Cl, Br oder I

α eine ganze Zahl größer oder gleich 1,

β eine ganze Zahl größer oder gleich 1,

bedeuten, wobei $\alpha\beta^2 \geq 5$, insbesondere > 7 beträgt,

in einem Lösungsmittel in Gegenwart einer Titan-, Hafnium-, oder Zirkoniumverbindung und gegebenenfalls eines Cokatalysators.

Aufgrund der speziellen Verknüpfung, die durch das Verfahren der vorliegenden Erfindung erfolgt, werden Verbindungen zugänglich, die ein spezielles Strukturmerkmal aufweisen, für das gefunden wurde, dass es für die Wechselwirkung der Verbindungen mit Rezeptoren oder Enzymen von Bedeutung ist. Die Verbindungen weisen nämlich eine Aminfunktionalität auf, deren geminales Kohlenstoffatom mindestens zwei spezielle Substituenten trägt.

Einerseits entsteht dadurch eine Verzweigung, die beispielsweise auch bei den natürlichen Aminosäuren angetroffen wird. Insofern besteht eine strukturelle Gemeinsamkeit zwischen den Verbindungen, die durch das Verfahren der vorliegenden Erfindung zugänglich sind, und den Aminosäuren, bzw. Peptiden, die in biologischen Systemen zur Wechselwirkung mit Enzymen und Rezeptoren dienen.

Andererseits sind an der geminalen Verzweigung der Amine, die durch das Verfahren der vorliegenden Erfindung zugänglich sind, keine polaren Carbonylfunktionen beteiligt, wie dies beispielsweise bei den Aminosäuren der Fall ist. Im Gegenteil, die erfindungsgemäß zugänglichen Verbindungen weisen in den entsprechenden Postionen einfache unpolare, hydrophobe Gruppen auf. Insofern besteht bezüglich der elektronischen Verhältnisse ein fundamentaler Unterschied zwischen den erfindungsgemäß zugänglichen Verbindungen und natürlich vorkommenden Aminosäuren bzw. Peptiden.

Zur Bedeutung des den erfindungsgemäß zugänglichen Verbindungen gemeinsamen Strukturmerkmals und der dadurch bedingten strukturellen und elektronischen Verhältnisse für die Wechselwirkung mit Enzymen und Rezeptoren sei auf die bekannten Wirkstoffe Cyclizin (1-Diphenylmethyl-4-methylpiperazin), Prolintan (1-Benzyl-butyl)pyrrolidin) oder Methamphetamin hingewiesen.

Durch das Verfahren der vorliegenden Erfindung lassen sich einfach, kostengünstig und effizient, ausgehend von einfachen Ausgangsverbindungen, eine Vielfalt von geminal substituierten Aminen gleichzeitig herstellen, wobei im günstigsten Fall alle denkgesetzlich möglichen Reaktionsprodukte gebildet werden. Die Erfindung bietet daher erstmals die Möglichkeit, unter Beibehaltung eines für Aminosäuren typischen Strukturmerkmals, bei fundamental unterschiedlichen elektronischen Verhältnissen, Verbindungen in grosser Strukturvielfalt systematisch herzustellen.

Die erhaltenen kombinatorischen Bibliotheken sind somit brauchbar als einfach und billig herstellbare Quelle chemischer Strukturvielfalt aus der neue Leitstrukturen mit gewünschter Ligandenaffinität oder Enzym-inhibitorischer Aktivität ausgewählt werden können, wobei diese Leitstrukturen mit kombinatorischen oder herkömmlichen Methoden weiter optimiert werden können.

In dieser Beschreibung steht Alkyl vorzugsweise für C_{1-10}-Alkyl, noch bevorzugter für C_{1-8}-Alkyl. Cycloalkyl steht vorzugsweise für C_{3-8}-Cycloalkyl, noch bevorzugter für C_{3-7}-Cycloalkyl. Alkenyl steht vorzugsweise für C_{2-10}-Alkenyl, noch bevorzugter für C_{2-8}-Alkenyl. Cycloalkenyl steht vorzugsweise für C_{3-8}-Cycloalkenyl, noch bevorzugter für C_{3-7}-Cycloalkenyl. Alkinyl steht vorzugsweise für C_{2-10}-Alkinyl, noch bevorzugter für C_{2-8}-Alkinyl. Aryl steht vorzugsweise für Phenyl, Naphtyl, Anthryl oder Phenanthryl.

Bevorzugte Beispiele für R^1, R^2 und R^3 werden im folgenden beschrieben, wobei Halogen für Fluor, Chlor, Brom bzw. Iod steht:

R^1, R^2 und R^3 können gleich oder verschieden sein und unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom, eine C_{1-8}-Alkylgruppe, eine C_{3-7}-Cycloalkylgruppe, eine mit einer C_{3-7}-Cycloalkylgruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine C_{3-7}-Cycloalkenylgruppe, eine mit einer C_{3-7}-Cycloalkenylgruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine C_{2-8}-Alkenylgruppe, eine C_{2-8}-Alkinylgruppe, eine mit einer C_{1-6}-Alkoxygruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine mit einer C_{2-6}-Alkenyloxygruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine mit einer C_{2-6}-Alkinyloxygruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine mit einer Mono-, Di- oder Polyhalogen-C_{1-6}-alkoxygruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine mit einer Mono-, Di- oder Polyhalogen-C_{2-6}-alkenyloxygruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine mit einer Mono-, Di- und Polyhalogen-C_{2-6}-Alkinyloxygruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine mit einer C_{1-6}-Alkylthiogruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine mit einer C_{1-6}- Alkylsulfinylgruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine mit einer C_{1-6}- Alkylsulfonylgruppe substituierte C_{1-6}- Alkylgruppe, eine Mono-, Di- oder Polyhalogen-C_{1-8}-Alkylgruppe, eine Mono-, Di- oder Polyhalogen-C_{2-8}- Alkenylgruppe, eine Mono-, Di- oder Polyhalogen-C_{2-8}- Alkinylgruppe, eine mit einer Cyanogruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe,

eine mit einer Cyanogruppe substituierte C_{2-6}-Alkenylgruppe, eine mit einer Cyanogruppe substituierte C_{2-6}-Alkinylgruppe, eine mit einer Nitrogruppe substituierte C_{1-6}- Alkylgruppe, eine mit einer Nitrogruppe substituierte C_{2-6}-Alkenylgruppe, eine mit einer Nitrogruppe substituierte C_{2-6}-Alkinylgruppe, eine mit einer C_{1-6}-Alkylaminogruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine mit einer C_{1-6}-Alkoxyaminogruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine mit einer Di(C_{1-3}- alkyl)aminogruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine mit einer N-(C_{1-3}- alkyl)-N- (C_{1-3}-alkoxy)aminogruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine mit einer N-(C_{1-6}-Alkylsulfonyl)-N-(C_{1-6}-alkyl)aminogruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine mit einer N-(C_{1-6}-Alkylsulfonyl)-N-(C_{1-6}- alkoxy)aminogruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine mit einer Tri-C_{1-6}-Alkylsilylgruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine mit einer Triarylsilylgruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine Arylgruppe (mit der Maßgabe, dass eine solche Arylgruppe substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus einem Halogenatom, einer Trifluormethylgruppe, einer Nitrogruppe, einer C_{1-6}- Alkylgruppe und einer C_{1-6}-Alkoxygruppe), eine mit einer Arylgruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe (mit der Maßgabe, dass eine solche Arylgruppe substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus einem Halogenatom, einer Trifluormethylgruppe, einer Nitrogruppe, einer C_{1-6}- Alkylgruppe und einer C_{1-6}-Alkoxygruppe), eine mit einer Arylgruppe substituierte C_{2-7}-Alkenylgruppe (mit der Maßgabe, dass eine solche Arylgruppe substituierte sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus einem Halogenatom, einer Trifluormethylgruppe, einer Nitrogruppe, einer C_{1-6}-Alkylgruppe und einer C_{1-6}-Alkoxygruppe), eine mit einer Arylgruppe substituierte C_{2-6}-Alkinylgruppe (mit der Maßgabe, dass eine solche Arylgruppe substituiert werden kann mit einem oder mehreren Substituenten, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus einem Halogenatom, einer Trifluormethylgruppe, einer Nitrogruppe, einer C_{1-6}- Alkylgruppe und einer C_{1-6}- Alkoxygruppe), eine mit einer Phenoxygruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe (mit der Maßgabe, dass eine solche Phenoxygruppe substituiert sein kann mit einer oder mehreren Substituenten, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus einem Halogenatom, einer Trifluormethylgruppe, einer Nitrogruppe, einer C_{1-6}-Alkylgruppe und einer C_{1-6}-Alkoxygruppe), eine mit einer Arylthiogruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe (mit der Maßgabe, dass eine solche Arylthiogruppe substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus einem Halogenatom, einer Trifluormethylgruppe, einer Nitrogruppe, einer C_{1-6}- Alkylgruppe und einer C_{1-6}-Alkoxygruppe), eine mit einer Arylsulfinylgruppe substituierte C_{1-6}- Alkylgruppe (mit der Maßgabe, dass eine solche Arylsulfinylgruppe substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus einem Halogenatom, einer Trifluormethylgruppe, einer Nitrogruppe, einer C_{1-6}- Alkylgruppe und einer C_{1-6}-Alkoxygrupp), eine mit einer Arylsulfonylgruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe (mit der Maßgabe, dass eine solche Arylsulfonylgruppe substituiert sein kann mit einem

oder mehreren Substituenten, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus einem Halogenatom, einer Trifluormethylgruppe, einer Nitrogruppe, einer C_{1-6}- Alkylgruppe und einer C_{1-6}-Alkoxygruppe), eine mit einer Benzyloxygruppe substituierte C_{1-6}- Alkylgruppe (mit der Maßgabe, dass die Arylgruppe einer solchen Benzyloxygruppe substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus einem Halogenatom, einer Trifluormethylgruppe, einer Nitrogruppe, einer C_{1-6}-Alkylgruppe und einer C_{1-6}-Alkoxygruppe), eine mit einer Benzylthiogruppe substituierte C_{1-6}- Alkylgruppe (mit der Maßgabe, dass die Arylgruppe einer solchen Benzylthiogruppe substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus einem Halogenatom, einer Trifluormethylgruppe, einer Nitrogruppe, einer C_{1-6}- Alkylgruppe und einer C_{1-6}-Alkoxygruppe), eine mit einer Benzylsulfinylgruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe (mit der Maßgabe, dass die Arylgruppe einer solchen Benzylsulfinylgruppe substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus einem Halogenatom, einer Trifluormethylgruppe, einer Nitrogruppe, einer C_{1-6}-Alkylgruppe und einer C_{1-6}-Alkoxygruppe), eine mit einer Benzylsulfonylgruppe substituierte C_{1-6}- Alkylgruppe (mit der Maßgabe, dass die Arylgruppe einer solchen Benzylsulfonylgruppe substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus einem Halogenatom, einer Trifluormethylgruppe, einer Nitrogruppe, einer C_{1-6}- Alkylgruppe und einer C_{1-6}-Alkoxygruppe), eine mit einer Aminogruppe, die mit einer C_{1-4}-Alkylsulfonylgruppe substituiert ist, substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, stehen.

Beispiele für Ringe, die vorliegen, wenn die Reste R^1 und R^2 bzw. R^2 und R^3 einen Cycloalkylring, der ggf. neben N noch wenigstens ein weiteres Heteroatom, vorzugsweise N, O oder S enthalten kann, bilden sind wie folgt: 1-Pyrrolidinyl, 1-Imidazolinyl, 1-Pyrazolinyl, 1-Piperidyl, 1-Piperazinyl, 4-Morpholinyl, 4-Thiamorpholinyl.

Besonders bevorzugt stehen die Reste R^1 und R^2 nicht für ein Wasserstoffatom.

Besonders bevorzugt ist der Rest R^3 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe, die mit 1 bis 3 Fluoratomen substituiert sein kann.

Beispiele für R^4 und R^5 werden im folgenden beschrieben, wobei Halogen für Fluor, Chlor, Brom bzw. Iod steht:

R^4 und R^5 können gleich oder verschieden sein und unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom, eine C_{1-6}-Alkylgruppe, eine C_{3-7}-Cycloalkylgruppe, eine mit einer C_{3-7}-Cycloalkyl-

gruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine C_{3-7}-Cycloalkenylgruppe, eine mit einer C_{3-7}-Cycloalkenylgruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine C_{2-8}-Alkenylgruppe, eine C_{2-8}-Alkinylgruppe, eine mit einer C_{1-6}-Alkoxygruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine mit einer C_{2-6}-Alkenyloxygruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine mit einer C_{2-6}-Alkinyloxygruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine mit einer Mono-, Di- oder Polyhalogen-C_{1-6}-alkoxygruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine mit einer Mono-, Di- oder Polyhalogen-C_{2-6}-alkenyloxygruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine mit einer Mono-, Di- und Polyhalogen-C_{2-6}-Alkinyloxygruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine mit einer C_{1-6}-Alkylthiogruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine mit einer C_{1-6}- Alkylsulfinylgruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine mit einer C_{1-6}- Alkylsulfonylgruppe substituierte C_{1-6}- Alkylgruppe, eine Mono-, Di- oder Polyhalogen-C_{1-8}-Alkylgruppe, eine Mono-, Di- oder Polyhalogen-C_{2-8}- Alkenylgruppe, eine Mono-, Di- oder Polyhalogen-C_{2-8}- Alkinylgruppe, eine mit einer Cyanogruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine mit einer Cyanogruppe substituierte C_{2-6}-Alkenylgruppe, eine mit einer Cyanogruppe substituierte C_{2-6}-Alkinylgruppe, eine mit einer Nitrogruppe substituierte C_{1-6}- Alkylgruppe, eine mit einer Nitrogruppe substituierte C_{2-6}-Alkenylgruppe, eine mit einer Nitrogruppe substituierte C_{2-6}-Alkinylgruppe, eine mit einer C_{1-6}-Alkylaminogruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine mit einer C_{1-6}-Alkoxyaminogruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine mit einer Di(C_{1-3}- alkyl)aminogruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine mit einer N-(C_{1-3}- alkyl)-N- (C_{1-3}-alkoxy)aminogruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine mit einer N-(C_{1-6}-Alkylsulfonyl)-N-(C_{1-6}-alkyl)aminogruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine mit einer N-(C_{1-6}-Alkylsulfonyl)-N-(C_{1-6}- alkoxy)aminogruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine mit einer Tri-C_{1-6}-Alkylsilylgruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine mit einer Triarylsilylgruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine Arylgruppe (mit der Maßgabe, dass eine solche Arylgruppe substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus einem Halogenatom, einer Trifluormethylgruppe, einer Nitrogruppe, einer C_{1-6}- Alkylgruppe und einer C_{1-6}-Alkoxygruppe), eine mit einer Arylgruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe (mit der Maßgabe, dass eine solche Arylgruppe substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus einem Halogenatom, einer Trifluormethylgruppe, einer Nitrogruppe, einer C_{1-6}- Alkylgruppe und einer C_{1-6}-Alkoxygruppe), eine mit einer Arylgruppe substituierte C_{2-7}-Alkenylgruppe (mit der Maßgabe, dass eine solche Arylgruppe substituierte sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus einem Halogenatom, einer Trifluormethylgruppe, einer Nitrogruppe, einer C_{1-6}- Alkylgruppe und einer C_{1-6}-Alkoxygruppe), eine mit einer Arylgruppe substituierte C_{2-6}-Alkinylgruppe (mit der Maßgabe, dass eine solche Arylgruppe substituiert werden kann mit einem oder mehreren Substituenten, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus einem Halogenatom, einer Trifluormethylgruppe, einer Nitrogruppe, einer C_{1-6}- Alkylgruppe und einer C_{1-6}- Alkoxygruppe), eine mit einer Phenoxygruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe (mit der Maßgabe, dass eine solche

Phenoxygruppe substituiert sein kann mit einer oder mehreren Substituenten, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus einem Halogenatom, einer Trifluormethylgruppe, einer Nitrogruppe, einer C_{1-6}-Alkylgruppe und einer C_{1-6}-Alkoxygruppe), einer mit einer Arylthiogruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe (mit der Maßgabe, dass eine solche Arylthiogruppe substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus einem Halogenatom, einer Trifluormethylgruppe, einer Nitrogruppe, einer C_{1-6}- Alkylgruppe und einer C_{1-6}-Alkoxygruppe), eine mit einer Arylsulfinylgruppe substituierte C_{1-6}- Alkylgruppe (mit der Maßgabe, dass eine solche Arylsulfinylgruppe substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus einem Halogenatom, einer Trifluormethylgruppe, einer Nitrogruppe, einer C_{1-6}- Alkylgruppe und einer C_{1-6}-Alkoxygrupp), eine mit einer Arylsulfonylgruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe (mit der Maßgabe, dass eine solche Arylsulfonylgruppe substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus einem Halogenatom, einer Trifluormethylgruppe, einer Nitrogruppe, einer C_{1-6}- Alkylgruppe und einer C_{1-6}-Alkoxygruppe), eine mit einer Benzyloxygruppe substituierte C_{1-6}- Alkylgruppe (mit der Maßgabe, dass die Arylgruppe einer solchen Benzyloxygruppe substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus einem Halogenatom, einer Trifluormethylgruppe, einer Nitrogruppe, einer C_{1-6}-Alkylgruppe und einer C_{1-6}-Alkoxygruppe), eine mit einer Benzylthiogruppe substituierte C_{1-6}- Alkylgruppe (mit der Maßgabe, dass die Arylgruppe einer solchen Benzylthiogruppe substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus einem Halogenatom, einer Trifluormethylgruppe, einer Nitrogruppe, einer C_{1-6}- Alkylgruppe und einer C_{1-6}-Alkoxygruppe), eine mit einer Benzylsulfinylgruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe (mit der Maßgabe, dass die Arylgruppe einer solchen Benzylsulfinylgruppe substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus einem Halogenatom, einer Trifluormethylgruppe, einer Nitrogruppe, einer C_{1-6}-Alkylgruppe und einer C_{1-6}-Alkoxygruppe), eine mit einer Benzylsulfonylgruppe substituierte C_{1-6}- Alkylgruppe (mit der Maßgabe, dass die Arylgruppe einer solchen Benzylsulfonylgruppe substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus einem Halogenatom, einer Trifluormethylgruppe, einer Nitrogruppe, einer C_{1-6}- Alkylgruppe und einer C_{1-6}-Alkoxygruppe), eine mit einer Aminogruppe, die mit einer C_{1-4}-Alkylsulfonylgruppe substituiert ist, substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, stehen.

Im folgenden werden bevorzugte Gruppen der Amine, die mit dem Verfahren der vorliegenden Erfindung herstellbar sind, beschrieben.

Bei einer ersten Gruppe handelt es sich bei den Aminen der vorliegenden Erfindung um geminal

symmetrisch oder unsymmetrisch alkylierte Amine der allgemeinen Formel (I) worin die Reste R^1, R^2 und R^3, gleich oder verschieden, für Wasserstoff, Alkyl, ein- oder mehrfach durch Fluor, Chlor, Brom oder Jod substituiertes Alkyl, einschließlich perhalogeniertes Alkyl, Cycloalkyl, ein- oder mehrfach durch Fluor, Chlor, Brom oder Jod substituiertes Cycloalkyl, Aryl, durch Fluor, Chlor, Brom oder Jod ein- bis fünffach substituiertes Aryl, Alkenyl, Alkinyl, $-Si(R)_3$, $-Sn(R)_3$, -SR, -OR, -NRR', stehen oder die Reste R^1 und R^2 bzw. R^2 und R^3 einem Cycloalkylring, der ggf. neben N noch wenigstens ein weiteres Heteroatom, vorzugsweise N, O oder S enthalten kann, bilden,

die Reste R^4 und R^5, gleich oder verschieden, für Alkyl, ein- oder mehrfach durch Fluor, Chlor, Brom oder Jod substituiertes Alkyl, einschließlich perhalogeniertes Alkyl, Cycloalkyl, ein- oder mehrfach durch Fluor, Chlor, Brom oder Jod substituiertes Cycloalkyl, Aryl, durch Fluor, Chlor, Brom oder Jod ein- bis fünffach substituiertes Aryl, Alkenyl, Alkinyl, oder einen Rest $-C(R'')(R')CH_2R$ stehen, worin der Rest R'' für $-Si(R)_3$, $-Sn(R)_3$, -SR, - OR,-NRR', steht,

wobei R und R' in der Definition der Reste R^1 bis R^5 jeweils gleich oder verschieden sein können und für einen Alkyl-, durch Fluor, Chlor, Brom oder Jod ein- oder mehrfach substituierten Alkyl-Rest, Alkenyl-, Alkinyl-, Aryl- oder durch Fluor, Chlor, Brom oder Jod ein- bis fünffach substituierten Aryl-Rest stehen, und wobei die Reste R^4 und R^5 in der β-Position jeweils maximal ein Wasserstoffatom aufweisen dürfen.

Bei einer zweiten Gruppe handelt es sich bei den Aminen der vorliegenden Erfindung um geminal symmetrisch alkylierte Amine der allgemeinen Formel (I) wobei R^4 und R^5 daher dieselbe Bedeutung haben und worin

R^1, R^2 und R^3 unabhängig voneinander

H, A, Ar, $-Si(R^6)_3$, $-Sn(R^6)_3$, $-SR^7$, $-OR^7$, $-NR^8R^9$ oder R^1 und R^2 bzw. R^1 und R^3 oder R^8 und R^9 miteinander verbunden sein können und gemeinsam einen cyclischen Ring mit 3 bis 8 C-Atomen, der gegebenenfalls neben Stickstoff noch wenigstens ein weiteres Heteroatom, ausgewählt aus der Gruppe -S-, -O- und -N-, enthält,

R^4 A, Ar $-Si(R^6)_3$, $-Sn(R^6)_3$, $-SR^7$, $-OR^7$, $-NR^8R^9$, worin R^8 und R^9 die gegebenen Bedeutungen haben oder R^8 und R^9 oder zwei Reste R^4 und R^5 miteinander verbunden sein können und gemeinsam einen cyclischen Ring mit 3 bis 8 C-Atomen bilden, worin gegebenenfalls neben einem Stickstoffatom noch wenigstens ein Heteroatom, ausgewählt aus der Gruppe -S-, O- und -N-, enthalten sein kann;

R^6, R^7, R^8 und R^9 unabhängig voneinander

A oder Ar

A geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 10 C Atomen, geradkettiger oder verzweigter Alkenylrest mit 2 bis 10 C-Atomen, oder geradkettiger oder verzweigter Alkinylrest mit 2-10 C-Atomen oder substituierter oder unsubstituierter Cycloalkylrest mit 3 - 8 C-Atomen, ein- oder mehrfach ungesättigter Cycloalkylrest mit 3 - 8 C-Atomen und

Ar substituierter oder unsubstituierter Arylrest mit 6 - 20 C Atomen

bedeuten.

Bei einer dritten Gruppe handelt es sich bei den Aminen der vorliegenden Erfindung um geminal symmetrisch alkylierte Amine der allgemeinen Formel (I), wobei R^4 und R^5 daher dieselbe Bedeutung haben und worin

R^1, R^2 und R^3 unabhängig voneinander

H, A, Ar, $-Si(R^6)_3$, $-Sn(R^6)_3$, $-SR^7$, $-OR^7$, $-NR^8R^9$ oder R^1 R^2 bzw. R^1 und R^3 oder R^8 und R^9 miteinander verbunden sein können und gemeinsam einen cyclischen Ring bilden mit 3 bis 8 C-Atomen, der gegebenenfalls neben Stickstoff noch wenigstens ein weiteres Heteroatom, ausgewählt aus der Gruppe -S-, -O- und -N-, enthält,

R^4 A, Ar, $-Si(R^6)_3$, $-Sn(R^6)_3$, $-SR^7$, $-OR^7$, $-NR^8R^9$, worin R^8 und R^9 die gegebenen Bedeutungen haben oder R^3 und R^9 miteinander verbunden sind und gemeinsam einen cyclischen Ring mit 3 bis 8 C-Atomen bilden, welcher gegebenenfalls neben einem Stickstoffatom noch wenigstens ein Heteroatom, ausgewählt aus der Gruppe -S-, -O- und -N-, enthält; $-C(R^{10})(R^3)CH_2R^9$, worin R^8, R^9 und R^{10} die gegebenen Bedeutungen haben; oder wobei zwei Reste R^4 und R^5 miteinander verbunden sind und gemeinsam einen cyclischen Ring mit 3 bis 8 C-Atomen bilden, welcher gegebenenfalls neben einem Stickstoffatom noch wenigstens ein Heteroatom, ausgewählt aus der Gruppe -S-, -O- und -N-, enthält, mit der Maßgabe, dass R^4 und R^5 in ß-Position jeweils maximal ein Wasserstoffatom aufweisen.

R^6, R^7, R^8 und R^9 unabhängig voneinander A oder Ar,

R^{10} $-Si(R^6)_3$ $-Sn(R^6)_3$, $-SR^7$, $-OR^7$, $-NR^8R^9$, worin R^3 und R^9 die gegebenen Bedeutungen haben

oder R^8 und R^9 miteinander verbunden sind und gemeinsam einen cyclischen Ring mit 3 bis 8 C-Atomen bilden, welcher gegebenenfalls neben einem Stickstoffatom noch wenigstens ein Heteroatom, ausgewählt aus der Gruppe -S-, -O- und -N-, enthält,

A ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 10 C Atomen, geradkettiger oder verzweigter Alkenylrest mit 2 bis 10 C-Atomen, oder geradkettiger oder verzweigter Alkinylrest mit 2-10 C-Atomen oder substituierter oder unsubstituierter Cycloalkylrest mit 3 - 8 C-Atomen, ein- oder mehrfach ungesättigter Cycloalkylrest mit 3 - 8 C-Atomen und

Ar ein substituierter oder unsubstituierter Arylrest mit 6 - 20 C Atomen bedeuten.

Bei einer vierten Gruppe handelt es sich bei den Aminen der vorliegenden Erfindung um geminal unsymmetrisch alkylierte Amine der allgemeinen Formel (I), wobei R^4 und R^5 daher verschieden sind und worin R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8 und R^9 dieselben Bedeutungen haben wie für die Amine aus der zweiten Gruppe der vorliegenden Erfindung beschrieben wurde.

Bei einer fünften Gruppe handelt es sich bei den Aminen der vorliegenden Erfindung um geminal unsymmetrisch alkylierte Amine der allgemeinen Formel (I), wobei die Reste

R^1, R^2 und R^3, gleich oder verschieden, für

Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Alkenyl, Alkinyl,-$Si(R)_3$, -$Sn(R)_3$, -SR, -OR, -NRR', stehen oder die Reste R^1 und R^2 bzw. R^2 und R^3 einen Cycloalkylring, der ggf. neben N noch wenigstens ein weiteres Heteroatom, vorzugsweise N, O oder S enthalten kann, bilden,

die Reste R^4 und R^5, verschieden, für

Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Alkenyl, Alkinyl, oder einen Rest -C(R")(R')CH_2R stehen, wobei der Rest R" für -$Si(R)_3$, -$Sn(R)_3$, -SR, -OR,-NRR', stehen,

wobei R und R' in der Definition der Reste R^1 bis R^5 jeweils gleich oder verschieden sein können und für einen

Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- oder Aryl-Rest stehen, und wobei die Reste

R^4 und R^5 in der β-Position jeweils maximal ein Wasserstoffatom aufweisen dürfen.

Bei einer sechsten Gruppe handelt es sich bei den Aminen der vorliegenden Erfindung um geminal unsymmetrisch alkylierte Amine der allgemeinen Formel (I) wobei die Reste

R^1, R^2 und R^3, gleich oder verschieden, für

Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl, Aryl, Alkenyl, Alkinyl,-$Si(R)_3$, -$Sn(R)_3$, -SR, -OR, -NRR', stehen oder die Reste R^1 und R^2 bzw. R^2 und R^3 einen Cycloalkylring, der ggf. neben N noch wenigstens ein weiteres Heteroatom, vorzugsweise N, O oder S enthalten kann, bilden,die Reste

R^4 und R^5, gleich oder verschieden, für

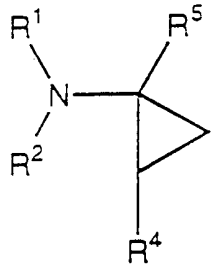
Alkyl, Cycloalkyl, Alkylaryl, Alkenyl, Alkinyl, oder einen Rest -C(R)(R)CH_2R stehen, wobei der Rest R für -$Si(R)_3$, -Sn(R)3, -SR1 -OR, -NRR', steht, wobei

R und R' in der Definition der Reste R^1 bis R^5 jeweils gleich oder verschieden sein können und für einen

Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyl- oder Aryl-Rest stehen, und wobei die Reste R^4 und R^5 in der β-Position jeweils mindestens zwei Wasserstoffatome aufweisen,

Bei den Aminen der ersten bis sechsten Gruppe bedeutet R^3 besonders bevorzugt Wasserstoff oder eine Methylgruppe bzw. die Reste R^1 und R^2 stehen nicht für ein Wasserstoffatom.

Die vorliegende Erfindung stellt auch Amine der folgenden allgemeinen Formel (I-a) bereit,



(I-a)

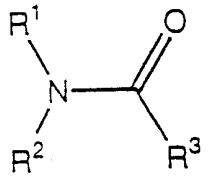
wobei R^1, R^2, R^4 und R^5 die oben bezeichneten Bedeutungen haben oder vorzugsweise R^1 und R^2 jeweils einzeln unabhängig voneinander für Ethyl oder Hexyl stehen oder zusammen mit dem Stickstoffatom an das sie gebunden sind für eine Piperidinylgruppe stehen; und R^4 und R^5 jeweils einzeln unabhängig voneinander oder zusammen für Wasserstoff, Methyl, Butyl oder Hexyl stehen.

Die Bildung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I-a) werden bei dem Verfahren der Erfindung durch die Anwesenheit eines Cokatalysators unterdrückt.

Eine kombinatorische Bibliothek im Sinne der vorliegenden Erfindung enthäit mehr als fünf, vorzugsweise mindestens sieben verschiedene Amine der allgemeinen Formel (I) bzw. (I-a).

Im folgenden wird das erfindungsgemäße Verfahren zur Herstellung der kombinatorischen Bibliotheken mit Aminen der allgemeinen Formel (I) und (I-a) in Einzelheiten beschrieben.

Als erste Komponente bei der erfindungsgemäßen Umsetzung dienen Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



(II)

wobei R^1, R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben und R^3 besonders bevorzugt für Wasserstoff oder eine Methylgruppe steht, die mit 1 bis 3 Fluoratomen substituiert sein kann. Verbindungen der Formel (II), bei denen R^3 für Wasserstoff oder eine Methylgruppe steht, die mit 1 bis 3 Fluoratomen substituiert sein kann, steht haben den Vorteil, dass die erfindungsgemäße Reaktion sterisch kaum gehindert wird und andererseits ein bezüglich einer Hydrolyse unter Abspaltung der Aminfunktionalität, stabileres Amin gebildet wird.

Es können nach dem erfindungsgemäßen Verfahren Carbonsäureamide der allgemeinen Formel (II) mit guten Ausbeuten umgesetzt werden, in denen R^1, R^2 und R^3 unabhängig voneinander die folgenden Bedeutungen annehmen können:

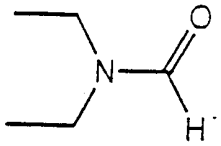
H oder

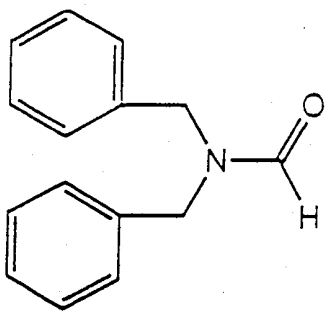
A d. h. verzweigtes oder unverzweigtes Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen, wie Methyl, Ethyl, n- oder i-Propyl, n-, sec- oder t-Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, Decyl sowie deren geeigneten Isomere, oder Cycloalkyl mit 3 - 8 C-Atomen, wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl bzw. entsprechende Methyl- oder Ethyl-substituierte Cycloalkylgruppen oder ein- oder mehrfach ungesättigte Cycloalkylgruppen, wie Cyclopentenyl oder Cyclopentadienyl
oder verzweigtes oder unverzweigtes Alkenyl mit 2 bis 10 C-Atomen, wie Allyl, Vinyl, Isopropenyl, Propenyl oder verzweigtes oder unverzweigtes Alkinyl mit 2 bis 10 C-Atomen, wie Ethinyl, Propinyl oder Aryl mit 6 bis 20 C-Atomen wahlweise

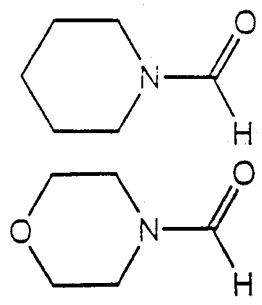
unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert, wie Phenyl, Naphthyl, Anthryl, Phenanthryl, ein- oder mehrfach substituiert durch Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe NO_2, F, Cl, Br, NH_2, NHA, NA_2, OH, und OA, wobei A die oben gegebenen Bedeutungen haben kann, einfach, mehrfach oder vollständig halogeniert, vorzugsweise fluoriert, sein kann, oder Aralkyl mit 7 bis 20 C-Atomen, wie Benzyl, gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert durch Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe NO_2, F, Cl, Br, NH_2, NHA, NA_2, OH, und OA, wobei A die oben genannten Bedeutungen annehmen kann und gegebenenfalls einfach, mehrfach oder vollständig halogeniert, vorzugsweise fluoriert, sein kann, oder
Aralkenyl bzw. Aralkinyl, wobei jeweils die Aryl-, Alkenyl- und Alkinylgruppe die gegebenen Bedeutungen annehmen können, wie z. B. in Phenylethinyl.

Gute Ausbeuten werden insbesondere mit Carbonsäureamiden erzielt, in denen R^1 und R^2 oder R^1 und R^3 gemeinsam einen cyclischen Ring mit 3 - 8 C-Atomen bilden, der neben Stickstoff weitere Heteroatome, wie - S-, -O- oder -N- enthält. Besonders bevorzugt sind hier Verbindungen, in denen durch R^1 und R^2 oder R^1 und R^3 ein einfacher cyclischer Ring gebildet wird, der den Stickstoff des Carbonsäureamids einschließt oder in denen R^1 und R^2 oder R^1 und R^3 einen cyclischen Ring bilden, der ein Sauerstoffatom als weiteres Heteroatom enthält.

Ganz besonders bevorzugt werden als Carbonsäureamide der Formel (II) folgende Verbindungen eingesetzt:







Es werden vorzugsweise 1 bis 10, noch bevorzugter 1 bis 5 verschiedene Verbindungen der allgemeinen Formel (II) eingesetzt.

Als zweite Komponente bei der erfindungsgemäßen Umsetzung dienen Verbindungen der allgemeinen Formel (III-a) bzw. (III-b),

$$Z\text{-}R^4 \quad \text{bzw.} \quad Z\text{-}R^5 \qquad \text{(III-a)}$$

$Z\text{-}R^4\text{-}R^5\text{-}Z$ (III-b)

wobei R^4 und R^5 die oben bezeichneten Bedeutungen haben. Der Rest Z steht vorzugsweise für einen Rest -MgX mit X für Cl oder Br oder der Rest Z steht für Lithium.

Für den Fall, dass R^1 oder R^2 für $-Si(R)_3$ steht, so kann diese $-Si(R)_3$-Gruppe anschließend einfach hydrolysiert werden, um an der entsprechenden Position ein Wasserstoffatom einzuführen.

Als nukleophiles Reagenz können Grignard- oder Lithiumverbindungen der allgemeinen Formeln (III-a) oder (III-b) verwendet werden, in denen die Reste,

R^4 vorzugsweise für einen Alkylrest mit 1 bis 10 C-Atomen stehen, wie Methyl, Ethyl, n- oder i-Propyl, n-, sec- oder t-Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, Decyl sowie deren geeigneten Isomere, oder Cycloalkyl mit 3 - 8 C-Atomen, wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl bzw. entsprechende Methyl- oder Ethyl-substituierte Cycloalkylgruppen oder ein- oder mehrfach ungesättigte Cycloalkylgruppen, wie Cyclopentenyl oder Cyclopentadienyl oder

für verzweigte oder unverzweigte Alkenylreste mit 2 bis 10 C-Atomen, wie Allyl, Vinyl, Isopropenyl, Propenyl oder

verzweigte oder unverzweigte Alkinylreste mit 2 bis 10 C-Atomen, wie Ethinyl, Propinyl
oder
für Arylreste mit 6 bis 20 C-Atomen wahlweise unsubstituiert oder ein- oder mehrfach substituiert, wie Phenyl, Naphthyl, Anthryl, Phenanthryi, ein- oder mehrfach substituiert durch Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe NO_2, F, Cl, Br, NH_2, NHA, NA_2, OH, und OA, wobei A die oben genannten Bedeutungen annehmen kann und gegebenenfalls einfach, mehrfach oder vollständig halogeniert, vorzugsweise fluoriert, sein kann,
oder
für Aralkylreste mit 7 bis 20 C-Atomen, wie Benzyl, gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert durch Substituenten, ausgewählt aus der Gruppe NO_2, F, Cl, Br, NH_2, NHA, NA_2, OH, und OA, wobei A die oben genannten Bedeutungen annehmen kann und gegebenenfalls einfach, mehrfach oder vollständig halogeniert, vorzugsweise fluoriert, sein kann,
oder
für Aralkenyl- bzw. Aralkinylreste, wobei jeweils die Aryl-, Alkenyl- und Alkinylgruppe die

gegebenen Bedeutungen annehmen können, wie z. B. in Phenylethinyl.

Weiterhin können die Reste R^4 und R^5 in der allgemeinen Formel (III-a) für - $Si(R^6)_3$, -$Sn(R^6)_3$, -SR^7, -OR^7, -NR^3R^9 stehen, worin R^6, R^7, R^8 und R^9 unabhängig voneinander die oben gegebenen Bedeutungen haben oder R^3 und R^9 miteinander verbunden sein können und gemeinsam einen cyclischen Ring mit 3 bis 8 C-Atomen bilden, worin gegebenenfalls neben einem Stickstoffatom noch wenigstens ein Heteroatom, ausgewählt aus der Gruppe -S-, -O- und -N-, enthalten sein kann; oder zwei R^4 Reste in der allgemeinen Formel (III-b) können für ein Alkyl mit 2 - 7 C-Atomen stehen, so dass durch die erfindungsgemäße Reaktion eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) entsteht, in der zwei Reste R^4 einen cyclischen Ring mit 3 bis 8 C-Atomen bilden.

Besonders bevorzugt nimmt R^4 die Bedeutung eines Alkylrestes, wie z. B. Methyl, Ethyl, n- oder i-Propyl, n-, sec- oder t-Butyl, Pentyl, Hexyl, oder eines Cycloalkylrestes, wie z. B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, oder eines Arylrestes, wie z. B. Phenyl, oder eines Aralkylrestes, wie z. B. Benzyl an.

Besonders bevorzugt werden folgende Grignardverbindungen als Verbindungen der allgemeinen Formel (III-a) für die Umsetzung eingesetzt:

Methylmagnesiumbromid, Ethylmagnesiumbromid, n- oder i-Propylmagnesiumbromid, i-, sec.-, oder tert-Butylmagnesiumbromid, n-Hexylmagnesiumbromid, Cyclohexylmagnesiumchlorid, Allylmagnesiumbromid, Vinylmagnesiumbromid, Cyclopropylmagnesiumbromid, Cyclopentylmagnesiumbromid, Cyclopentylmagnesiumchlorid, Phenylmagnesiumbromid, Benzylmagnesiumchlorid, p-Fluorophenylmagnesiumbromid oder Allylmagnesiumbromid.

Für die Umsetzung sollten die Verbindungen der allgemeinen Formel (III-a) in Mengen von 1,6 bis 2,4, bevorzugt 1,8 bis 2,2 Äquivalenten, bezogen auf die Verbindungen der allgemeinen Formel (II), vorliegen, wobei beim Einsatz einer Verbindung der allgemeinen Formel (III-b) jeweils die Hälfte der Äquivalente einzusetzen ist.

Für die Umsetzung werden die Verbindungen der allgemeinen Formeni (III-a) und (III-b) in einer Menge von 0,7 bis 1,2, bevorzugt 0,9 bis 1,1 Äquivalenten, bezogen auf eingesetzte Menge der Komponente mit Verbindungen der allgemeinen Formel (II), eingesetzt.

Es ist auch möglich, die Verbindungen der allgemeinen Formel (III-a) und (III-b), sofern sie

Grignardreagenzien sind, in situ herzustellen, indem man Magnesium mit einer Verbindung der Formel (III-a') und (III-b') umsetzt. Bei der in situ Herstellung wird Magnesium und Verbindungen der allgemeinen Formeln (III-a') und (III-b')

$$X\text{-}R^4 \quad \text{bzw.} \quad X\text{-}R^5 \qquad \text{(III-a')}$$

$$X\text{-}R^4\text{-}R^5\text{-}X \qquad \text{(III-b')}$$

umgesetzt, worin die Reste X, R^4 und R^5 die oben angegebene Bedeutung haben.

Vorzugsweise beträgt bei dieser in situ Herstellung der Grignardverbindungen die Menge an Magnesium 2 bis 4, vorzugsweise 2,8 bis 3,2 Äquivalente, bezogen auf die Verbindung der allgemeinen Formel (III-a') und die Menge der Verbindungen der allgemeinen Formel (III-a) 1,8 bis 2,8 Äquivalente, bevorzugt 2,2 bis 2,6 Äquivalente, bezogen auf die Verbindung der allgemeinen Formel (II), wobei beim Einsatz beider Verbindungen (III-b') jeweils die entsprechend Menge an Äquivalenten verwendet wird.

Bei der Titan-, Hafnium-, oder Zirkoniumverbindung, die erfindungsgemäß eingesetzt wird, handelt es sich vorzugsweise um eine Verbindung der allgemeinen Formel (IV-a) bzw. (IV-b)

$$R^5TiY_{3-n}\,(OR^{III})_n \qquad \text{(IV-a)}$$

$$TiY_{4-n}(OR^{III})_n \qquad \text{(IV-b)}$$

worin

R^5 die oben angegebene Bedeutung hat,

n eine ganze Zahl von 1 bis 3 für (IV-a) bzw. 1 bis 4 für (IV-b),

Y Cl, Br, I und

R^{III} gleich oder verschieden ein Alkylrest mit 1 bis 10 C-Atomen oder Arylrest mit 6 bis 20 C-Atomen bedeuten.

Vorzugsweise werden solche Organotitanverbindungen eingesetzt, in denen R^{III} Isopropyl bedeutet. Besonders bevorzugt wird als Organotitanverbindung $Ti(OiPr)_4$ verwendet, wobei iPr einem

Isopropylrest entspricht.

Erfolgt die Umsetzung in Gegenwart einer Organotitanverbindung als Katalysator, so wird dieser vorzugsweise in einer Menge von 0,5 bis 5 Mol-%, vorzugsweise 1 bis 3,5 Mol-%, bezogen auf die Verbindungen der allgemeinen Formeln (III-a) und (III-b) eingesetzt.

Versuche haben gezeigt, dass mit einem nukleophilen Reagenz der allgemeinen Formel (III-a) oder (III-b), welches ein Grignardreagenz sein kann und entweder in situ erzeugt oder als solches zum Reaktionsgemisch hinzugegeben wird, Carbonsäureamide der allgemeinen Formel (II) in Gegenwart von katalytischen Mengen Titandioxid, Hafniumdioxid oder Zirconiumdioxid in einfacher Weise zu symmetrisch substituierten aber auch unsymmetrisch substituierten Verbindungen der allgemeinen Formel (I) umgesetzt werden können. Daher kann das Verfahren auch in Gegenwart von katalytischen Mengen eines Metalloxids, ausgewählt aus der Gruppe Titandioxid, Hafniumdioxid und Zirconiumdioxid, durchgeführt werden, wobei die katalytisch aktive Form des Katalysators in situ erzeugt wird. Insbesondere in Gegenwart eines Cokatalysators werden in dieser Ausführungsform gute Ausbeuten erzielt.

Die Aminverbindungen der allgemeinen Formel (I) werden vorzugsweise nicht nur in Gegenwart einer Titan-, Hafnium-, oder Zirkoniumverbindung, sondern können auch in Gegenwart einer Verbindung gemäß einer der allgemeinen Formeln (V), (VI) oder (VII)

$$(R^{IV})_3SiZ \qquad (V)$$

worin die Reste R^{V}, gleich oder verschieden, für einen Alkyl oder Aryl-Rest und Z für F, Cl, Br, I, bevorzugt Cl stehen,

$$(R^{IV})_3ZSi(CH_2)_oSiZ(R^{IV})_2 \qquad (VI)$$

wobei o eine ganze Zahl von 1 bis 12 ist und Z und die Reste R^{IV} wie vorstehend definiert sind,

$$A^{m+}(OiPr)_m \qquad (VII)$$

worin
m eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist und die Oxidationsstufe des Metalls bedeutet;

i Pr für Iso-Propyl steht,
A für Al, Ca, Na, K, Si oder Mg, vorzugsweise Mg oder Na steht, als Cokatalysator hergestellt.

Es wurde festgestellt, dass die Reaktionen durch Zugabe eines Cokatalysators bereits bei Raumtemperatur einsetzen und in relativ kurzer Reaktionszeit zur vollständigen Umsetzung der Edukte führen. Als Co-Katalysatoren sind in dieser Reaktion Alkylsilylhalogenide geeignet. Insbesondere sind dieses die oben beschriebenen Alkylsilylhalogenide der allgemeinen Formel (V) oder der allgemeinen Formel (VI).

Vorzugsweise werden Alkylsilanhalogenide verwendet, in denen R Alkyl mit 1 bis 6 C-Atomen bedeutet. Insbesondere bevorzugt werden solche, in denen R Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen und X Chlor bedeuten.

Es wurde gefunden, dass die Zugabe von 0,7 bis 1,2 Mol, insbesondere 0,9 bis 1,1 Mol, eines Co-Katalysators bezogen auf ein Mol Edukt zu verbesserten Ergebnissen wie z. B. höheren Ausbeuten, niedrigere Reaktionstemperatur oder kürzeren Reaktionszeiten führt.

Ganz besonders bevorzugt werden als Cokatalysatoren folgende Verbindungen eingesetzt:

NaO-iPr,
$Mg(O\text{-}iPr)_2$,
$(CH_3)_3SiCl$
$(CH_3)_2ClSi(CH_2)_2SiCi(CH_3)_2$
$(CH_3)_2ClSi(CH_2)_3CN$,
$[(CH_3)_3Si]_2O$,
$[(CH_3)_3Si]_2NH$ und
$[(CH_3)_3Si]_2$

Sofern ein Cokatalysator dem Reaktionsgemisch zugegeben wird, sollte dieser in Mengen von 0,7 bis 1,2, bevorzugt 0,9 bis 1,1 Äquivalenten, bezogen auf die Verbindung der allgemeinen Formel (II), eingesetzt werden.

Das Verfahren zur Herstellung von substituierten Aminoverbindungen der allgemeinen Formel (I) wird vorzugsweise bei Raumtemperatur, d. h. bei 20 bis 25°C, unter einer Inertgasatmosphäre durchgeführt. Sofern bei der Umsetzung kein Cokatalysator mitverwendet wird, können auch

Temperaturen bis 80°C, vorzugsweise 65°C, als Reaktionstemperatur eingestellt werden. Wie anhand von Beispielen gezeigt werden kann, ist unter günstigen Bedingungen eine vollständige Umsetzung des Carbonsäureamids bereits nach einer Stunde erfolgt.

Die Umsetzung wird in einem geeigneten Lösungsmittel für die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) , (III-a), (III-b), (IV-a) bzw. (IV-b) durchgeführt, vorzugsweise in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, wie z. B. einem aliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoff oder Ether, vorzugsweise Toluol, aTetrahydrofuran, n-Hexan, Cyclohexan, Benzol oder Diethylether.

Ganz besonders bevorzugt wird eine Lösung der Verbindung der allgemeinen Formel (II) und (IV-a) und der Cokatalysator voregt und die Verbindungen der allgemeinen Formel (III) langsam zudosiert. Dabei ist es vorteilhaft, wenn die Zugabe der Grignard- oder Lithiumverbindungen als Lösung in den genannten Lösungsmitteln vorliegt und vorzugsweise durch Zutropfen dem Reaktionsgemisch zugegeben wird. Weiterhin ist es vorteilhaft, während der gesamten Umsetzung das Reaktionsgemisch zu rühren.

Gemäß der Synthese gelingt es, symmetrisch oder unsymmetrisch substituierte Aminoverbindungen der allgemeinen Formel (I) mit ausreichenden Ausbeuten innerhalb angemessenen Reaktionszeiten herzustellen, wobei eine Enaminbildung unter α-Eliminierung bzw. die Cyclisierungsreaktion unter ß-Hydrideliminierung weitgehend vermieden wird.

Das Verfahren kann speziell auch durchgeführt werden indem man

a) mindestens ein Carbonsäureamid der allgemeinen Formel (II), 1 -15 mol-% eines Metalloxids, ausgewählt aus der Gruppe Titandioxid, Hafniumdioxid und Zirconiumdioxid, bezogen auf das Carbonsäureamid, und gegebenenfalls ein Co-Katalysator bei Raumtemperatur unter Inertgasatmosphäre in einem Lösungsmittel, ausgewählt aus der Gruppe Toluol, THF, n-Hexan, Benzol und Diethylether, vorlegt,

b) eine Lösung, enthaltend ein nukleophiles Reagenz der allgemeinen Formel (IIIa) oder (IIIb) zutropft und

c) unter Rühren nachreagieren läßt und nach Beendigung der Reaktion in üblicher Weise aufarbeitet,

oder dass man, wenn Z = MgX

a') Magnesiumspäne, ein Carbonsäureamid der allgemeinen Formel (II), 1 - 15 mol-% eines Katalysators, ausgewählt aus der Gruppe Titandioxid, Hafniumdioxid und Zirconiumdioxid, bezogen auf das Carbonsäureamid, bei Raumtemperatur unter Inertgasatmosphäre in einem Lösungsmittel, ausgewählt aus der Gruppe Toluol, THF, n-Hexan, Benzol und Diethylether, vorgelegt,

b') ein in einem Lösungsmittel, ausgewählt aus der Gruppe Toluol, THF, n- Hexan, Benzol und Diethylether, aufgenommenes Alkylhalogenid der allgemeinen Formel (IIIa') oder (IIIb')

$$X\text{-}R^4 \quad \text{(III-a')} \qquad \text{oder} \qquad X\text{-}R^4\text{-}R^4\text{-}X \quad \text{(III-b')}$$

worin R^4 und X die in den vorhergehenden Ansprüchen gegebenen Bedeutungen haben, zutropft,

c') unter Rühren nachreagieren läßt und nach Beendigung der Reaktion in üblicher Weise aufarbeitet.

Zur Durchführung des Verfahrens kann getrocknetes handelsübliches Metalloxid, ausgewählt aus der Gruppe Titandioxid, Hafniumdioxid und Zirconiumdioxid, als Katalysator verwendet werden. Vorzugsweise wird pulverförmiges Titan(IV)oxid (TiO_2) verwendet. Hierbei kann es sich im einfachsten Fall um eine technische Qualität handeln. Um nach erfolgter Reaktion eine einfache Abtrennung gewährleisten zu können, ist es vorteilhaft, eine nicht zu feinteilige Qualität zu wählen.

Das durch Erhitzen vorgetrocknete Metalloxid, vorzugsweise Titandioxid, wird als Suspension in einem geeigneten, ebenfalls vorgetrockneten organischen Lösungsmittel eingesetzt. Geeignete Lösungsmittel sind z. B. aliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffe oder Ether. Vorzugsweise werden Lösungsmittel, ausgewählt aus der Gruppe Toluol, Tetrahydrofuran, n-Hexan, Cyclohexan, Benzol und Diethylether, verwendet, die nach dem Fachmann bekannten Methoden vor der Reaktion getrocknet werden. Das Trocknen kann mit Hilfe von Magnesiumsulfat, Calciumchlorid, Natrium, KOH oder durch andere Methoden erfolgen.

Zur Durchführung des Verfahrens wird Titan(IV)-oxid (TiO_2) als Suspension in einem geeigneten, getrockneten Lösungsmittel, ausgewählt aus der Gruppe Toluol, Tetrahydrofuran (THF), Hexane,

Benzol und Diethylether in einer Menge von 1 bis 15 mol-%, vorzugsweise 3-13 mol-%, bezogen auf die Menge des reagierenden Amids, vorgelegt. Die Suspension wird auf eine Temperatur von 15 bis 30 °C, vorzugsweise auf etwa 20 °C, eingestellt. Unter Inertgasatmosphäre (Stickstoff oder Argon) wird das Edukt, entweder als solches in flüssiger Form oder gelöst in einem Lösungsmittel, ausgewählt aus der Gruppe Tetrahydrofuran, Toluol, Tetrahydrofuran (THF), Hexane, Benzol und Diethylether unter Rühren langsam zugetropft. Eine der umzusetzenden Menge Edukt entsprechende Menge Cokatalysator, ebenfalls aufgenommen in einem getrockneten Lösungsmittel, wird zugetropft. Das erhaltene Reaktionsgemisch wird für kurze Zeit, d. h. für wenige Minuten, unter Beibehaltung der Temperatur gerührt. Zu dem erhaltenen Reaktionsgemisch wird dann ein Gemisch, bestehend aus gleichen Mengen zweier unterschiedlicher Grignardreagenzien, so langsam zugegeben, dass die Temperatur des Reaktionsgemischs nicht über 50°C steigt. Um möglichst eine vollständige Umsetzung des Edukts zu erzielen, werden die Grignardreagenzien jeweils im Überschuß zugegeben. Vorzugsweise werden die Grignardreagenzien jeweils in einer Menge von mindestens 1,05 mol bis 1,5 mol pro 1 mol Edukt eingesetzt. Insbesondere werden die Grignardreagenzien in einer Menge von 1,1 bis 1,3 mol bezogen auf 1 mol Edukt eingesetzt. Nach beendeter Zugabe des Grignardreagenzes wird zur vollständigen Umsetzung das erhaltene Reaktionsgemisch bei konstanter Temperatur noch einige Zeit nachgerührt.

Beispielsweise werden 5 mmol Edukt bei 20 °C unter Inertgasatmosphäre zu einer Suspension von 3 mol-% Titan(IV)-oxid in 40 ml getrocknetem Tetrahydrofuran unter Rühren zugetropft. Zu diesem Gemisch werden 5 mmol Cokatalysator, ebenfalls aufgenommen in getrocknetem Tetrahydrofuran, langsam unter Rühren zugegeben. Es wird für 5 Minuten bei 20 °C nachgerührt und anschließend 6 mmol zweier unterschiedlicher Grignardreagenzien so langsam zugegeben, dass die Temperatur des Reaktionsgemischs nicht über 50 °C ansteigt. Bis zur vollständigen Umsetzung wird noch für eine Stunde nachgerührt.

Eine bevorzugt Durchführungsform des Verfahrens besteht darin, dass das als Katalysator verwendete Titan(IV)-oxid in einer Menge von 1-15, vorzugsweise 1,5 bis 14, insbesondere 2 bis 10, und ganz besonders bevorzugt 3-6mol-% bezogen auf ein Mol des als Edukt verwendeten Amids in Form einer Suspension vorgelegt wird, welche auf eine Temperatur von 10 - 30 °C, vorzugsweise auf 15 - 25 °C, besonders bevorzugt auf eine Temperatur von etwa 20 °C, eingestellt wird. Unter Inertgasatmosphäre (Stickstoff oder Argon) wird das Edukt entweder als solches in flüssiger Form oder gelöst in einem Lösungsmittel, ausgewählt aus der Gruppe Toluol, Tetrahydrofuran, n-Hexan, Cyclohexan, Benzol und Diethylether unter Rühren langsam zugetropft. Anschließend wird eine der umzusetzenden Menge Edukt entsprechende Menge Cokatalysator, falls notwendig ebenfalls aufgenommen in einem

Lösungsmittel, zugetropft. Das erhaltene Reaktionsgemisch wird für kurze Zeit, d. h. für wenige Minuten bei konstant gehaltener Temperatur gerührt. Zu dem so erhaltenen Reaktionsgemisch wird anschließend so viel nukleophiles Reagenz der allgemeinen Formel (III-a) oder (III-b), insbesondere ein Grignardreagenz, langsam im Überschuß zugegeben, dass eine Substitution des geminalen Carbonyl-C-Atoms durch zwei gleiche Substituenten, d. h. also eine symmetrische Substitution des geminalen Carbonyl-C-Atoms erfolgen kann. Die Zugabe eines erfindungsgemäßen, nach dem Fachmann allgemein bekannten Methoden hergestellten, nukleophilen Reagenzes, sollte so langsam erfolgen, dass die Temperatur des Reaktionsgemisches 50 °C nicht übersteigt. Es ist vorteilhaft, wenn die Zugabe des nukleophilen Reagenzes, d. h. des Grignardreagenzes oder der Lithiumverbindung unter guter Durchmischung, bevorzugt unter intensivem Rühren erfolgt. Um das Reaktionsgleichgewicht auf die Seite des gewünschten symmetrisch substituierten Produkts zu verschieben, wird das verwendete nukleophile Reagenz, vorzugsweise ein Grignardreagenz, in einer Menge von 2,1 bis 3 Mol pro Mol reagierendem Edukt hinzugefügt. Vorzugsweise wird das Grignardreagenz in einer Menge von 2,2 bis 2,6 Mol bezogen auf 1 Mol Edukt hinzugefügt. Wird ein nukleophiles Reagenz, bzw. Grignardreagenz, der allgemeinen Formel (IIIb) zur Reaktion eingesetzt, wird es entsprechend der doppelten Zahl an reaktiven Gruppen lediglich in der äquimolaren Menge bezogen auf das eingesetzte Edukt zur Reaktionslösung hinzugefügt.

Nach Beendigung der Zugabe des Grignardreagenzes wird das Reaktionsgemisch bis zur vollständigen Umsetzung noch einige Zeit bei konstanter Temperatur nachgerührt.

Eine andere Variante dieses Verfahrens besteht darin, dass das Grignardreagenz in situ hergestellt wird, indem Magnesium mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (III-a') oder (III-b') umgesetzt wird, worin R^4 und X die oben angegebenen Bedeutungen haben. Vorzugsweise beträgt bei der in situ Herstellung der Grignardverbindungen die Menge an Magnesium die 2- bis 5-fache molare Menge, vorzugsweise 2,8- bis 3,2- fache molare Menge, bezogen auf die als Edukt eingesetzten Verbindungen der allgemeinen Formel (II) und die Menge der Verbindung der allgemeinen Formel (III-a') oder (III-b') die 2- bis 3,8-fache molare Menge, bevorzugt 2,2- bis 2,6-fache molare Menge bezogen auf die Verbindung der allgemeinen Formel (II).

Anstatt der in der oben gegebenen allgemeinen Beschreibung der Verfahrensdurchführung können die Grignardreagenzien ebenfalls durch die entsprechenden Lithiumverbindungen ersetzt werden. Die entsprechenden Lithiumverbindungen können, wie auch die Grignardverbindungen, nach dem Fachmann allgemein bekannten Methoden hergestellt werden und können in gleicher Weise wie oben beschrieben, umgesetzt werden.

Nach der Umsetzung können die symmetrisch oder unsymmetrisch substituierten Aminoverbindungen in üblicher Weise gereinigt und isoliert werden.

Dabei können die Produkte als Salze mit Hilfe von Salzsäurelösungen z. B. 1 molare, etherische Salzsäurelösungen, ausgefällt und abfiltriert, und, wenn nötig, durch Umkristallisation gereinigt werden.

Es ist auch möglich, die Produkte aus der organischen Phase mit Hilfe von Säurelösungen, vorzugsweise einer wäßrigen Salzsäurelösung, zu extrahieren, das gewonnene Extrakt mit Hilfe von Laugen, vorzugsweise Natronlauge, auf einen pH > 10 zu stellen und mindestens einmal, vorzugsweise mehrmals, mit getrocknetem Diethylether zu extrahieren. Die dabei gewonnenen organischen Phasen, die das Reaktionsprodukt enthalten, können gegebenfalls getrocknet (über Kaliumcarbonat) und von dem organischen Lösungsmittel unter Vakuum befreit werden.

Weiterhin ist es möglich, das Reaktionsprodukt zu isolieren, indem man das organische Lösungsmittel mit Hilfe vom Vakuum entfernt und den verbleibenden Rückstand zur Isolierung des Reaktionsproduktes säulenchromatographisch auftrennt.

Andererseits können die Verbindungen der allgemeinen Formel (I-a) hergestellt werden, indem in dem oben beschriebenen Verfahren kein Cokatalysator eingesetzt wird.

Nach der Umsetzung können die symmetrisch oder unsymmetrisch substituierten Aminoverbindungen in üblicher Weise gereinigt und isoliert werden, wie z. B. oben beschrieben.

Bei der kombinatorischen Synthese der Amine der allgemeinen Formel (I) werden eine Verbindung oder mehrere verschiedene Verbindungen der allgemeinen Formel (II) und/oder mehrere verschiedene Verbindungen der Formeln (III-a) und ggf. (III-b) oder (III-c) eingesetzt. Es wurde gefunden, dass auf diese Weise eine kombinatorische Bibliothek erhalten werden kann, die im Gemisch mehrere Amine der allgemeinen Formel (I) enthält. Bevorzugt werden 1-10 verschiedene Verbindungen der Formel (II) mit mindestens zwei Verbindungen der Formel (III-a) bzw. (III-b) umgesetzt.

Es ist möglich die Bibliotheken der Amine der allgemeinen Formel (I) einem Screening auf biologische Wirksamkeit zu unterwerfen, um solche Amine zu isolieren und zu identifizieren, die besondere Wirkstoffeigenschaften aufweisen.

Die Amine der allgemeinen Formel (I) können als Reinstoffe oder mehrere verschiedene können als kombinatorische Bibliothek in einer kombinatorischen Synthese eingesetzt werden bei der die Amine mit einem oder mehreren Reaktionspartnern umgesetzt werden, um modifizierte Amine der allgemeinen Formel (I) zu schaffen. Vorzugsweise wird dabei das Strukturelement der geminalen Substitution der Amine erhalten.

Bei der kombinatorischen Synthese zur Schaffung von modifizierten Aminen der allgemeinen Formel (I) können vorteilhafterweise diejenigen Amine eingesetzt werden, die sich in einem biologischen Screeningverfahren bereits als wirksam erwiesen haben. Durch den Einsatz von Aminen der allgemeinen Formel (I) mit biologischer Wirksamkeit bei der Schaffung von modifizierten Aminen besteht die Möglichkeit durch kombinatorischen Synthese eine verbesserte Wirksamkeit zu erreichen.

Durch wiederholte Screening- und Syntheseschritte besteht die Möglichkeit die Wirksamkeit der Amine der allgemeinen Formel (I) gezielt zu steigern.

Die erfindungsgemäßen synthetischen kombinatorische Bibliotheken bieten insbesondere folgende Vorteile:

- Sie enthalten eine große Anzahl verschiedener Amine, die in ähnlichen Mengen in der Bibliothek vorliegen.

- Sie können nach einem Verfahren hergestellt werden, das katalytisch geführt werden kann.

- Es ist nicht erforderlich, die Ausgangsverbindungen zur Herstellung der Bibliotheken zu trägern, wie dies bei der kombinatorischen Synthese beispielsweise ausgehend von Aminosäuren regelmäßig der Fall ist.

- Es können einfach zugängliche Ausgangsverbindungen eingesetzt werden.

Jetzt wird die Erfindung anhand von Beispielen beschrieben.

Beispiele 1 bis 3

Bibliotheken mit Aminen der allgemeinen Formel (I) wurden nach folgender allgemeiner Arbeitsvorschrift hergestellt und massenspektroskopisch identifiziert.

Zu einer Lösung eines Titanorganyls $Ti(OiPr)_4$ (3 bzw. 100 mol% in Bezug auf eingesetztes Amid in 40 ml trockenem Tetrahydrofuran wurden bei 20°C unter Inertgasatmosphäre (Stickstoff oder Argon) 5 mmol Edukt (II), entweder als Flüssigkeit oder als Lösung in Tetrahydrofuran zugetropft. Im Falle der Substanzen der allgemeinen Formel (I), wird dem Reaktionsgemisch zusätzlich 5 mmol des Cokatalysators $(CH_3)_3SiCl$ zugegeben. Es wird 5 min bei 20°C gerührt. Zum Reaktionsgemisch werden dann 12 mmol der Grignardreagenzien (III) möglichst gleichzeitig so langsam zugegeben, dass sich das Gemisch nicht über 50°C erwärmt. Es wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Es werden 15 ml gesättigte Ammoniumchlorid Lösung und 15 ml Wasser zugegeben und weiter heftig für 1-3 Stunden gerührt. Der entstehende Niederschlag wird abgetrennt und mit wenig getrocknetem Diethylether nachgewaschen. Das Filtrat wird durch Zugabe von 15% Natriumhydroxid Lösung basisch (pH>10) eingestellt. Anschließend werden die Phasen getrennt und die wäßrige Phase wird dreimal mit je 30 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 15 ml gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über Kaliumcarbonat getrocknet und filtriert.

Die Produkte können nach einer der folgenden Methoden aufgereinigt werden:

1. Sie werden als Hydrochloride mit 1 M etherischer Salzsäurelösung ausgefällt und abfiltriert (das erhaltene Produkt wird, wenn nötig, durch Umkristallisation gereinigt).

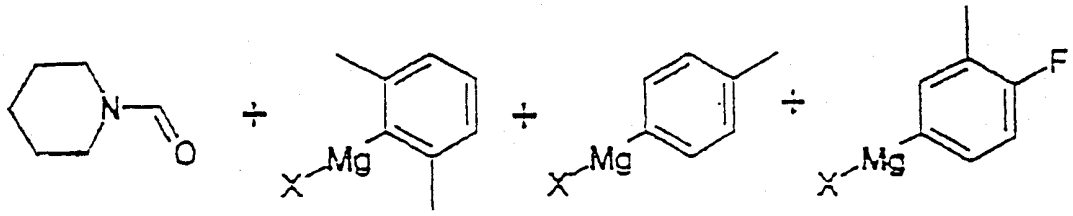
2. Die organische Phase wird zweimal mit 40 ml einer 0,5 M HCl Lösung extrahiert. Dieses Extrakt wird mit 2 M NaOH Lösung auf pH>10 eingestellt und nochmals mit dreimal 30 ml getrocknetem Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Kaliumcarbonat getrocknet und das Lösungsmittel unter Vakuum abgezogen.

3. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen und der Rückstand wird durch Säulenchromatographie isoliert.

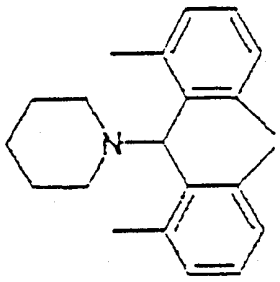
4. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgezogen und der Rückstand wird unter Vakuum destilliert.

Die Ergebnisse werden in den Tabellen 1 - 3 gezeigt, wobei jeweils die prozentualen Mengenanteile der gefundenen Produkte an dem aufgearbeiteten Produktgemisch angegeben werden.

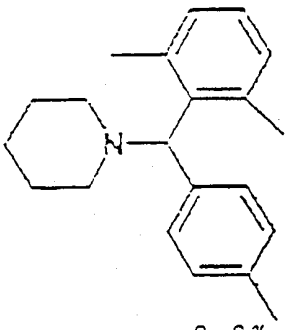
Tabelle 1



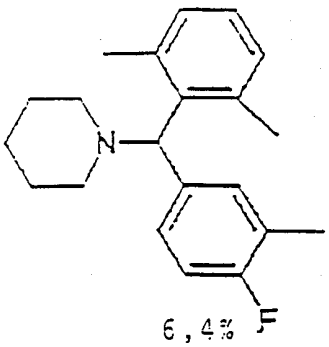
Produkte:



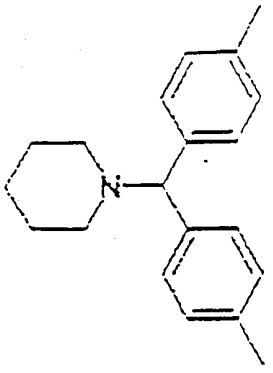
23,4%



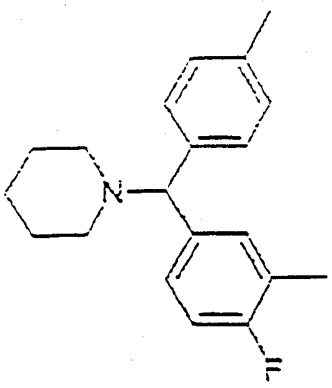
8,8%



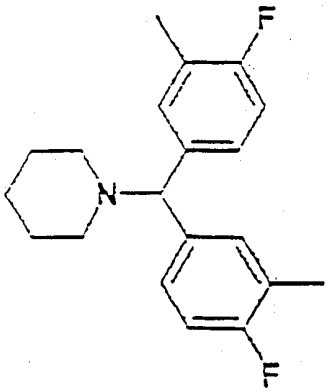
6,4%



3,8%

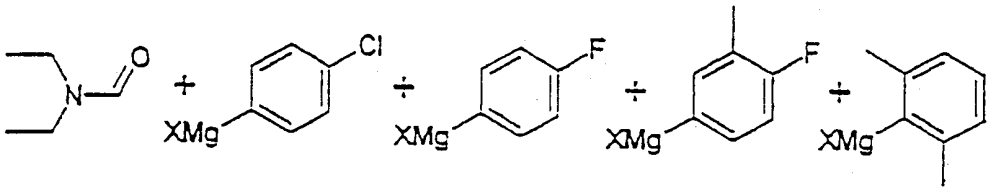


4,0%

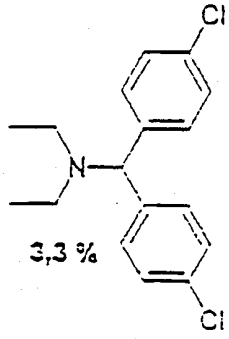


2,2%

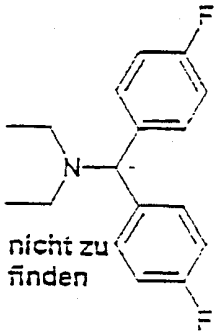
Tabelle 2



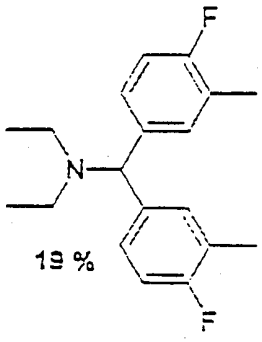
Produkte



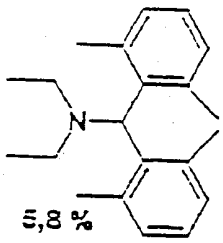
3,3 %



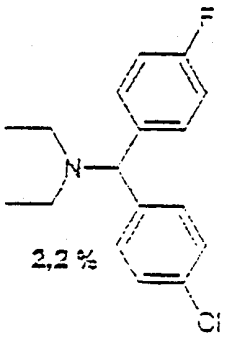
nicht zu finden



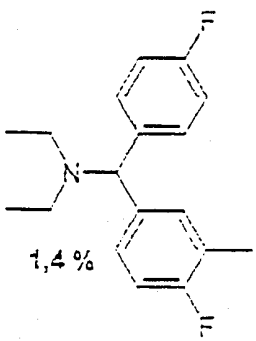
19 %



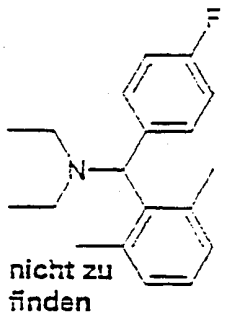
5,8 %



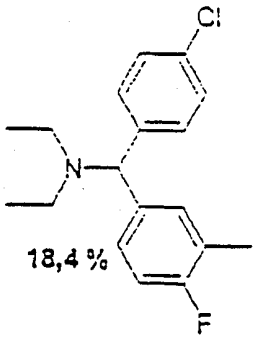
2,2 %



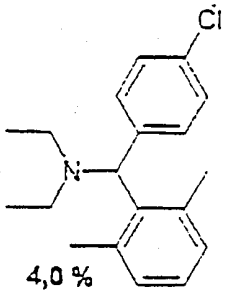
1,4 %



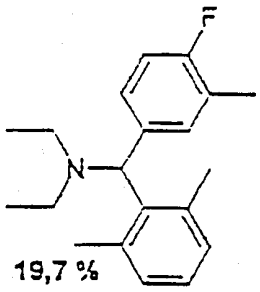
nicht zu finden



18,4 %

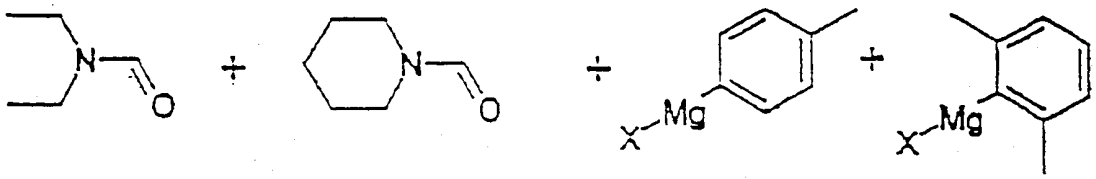


4,0 %

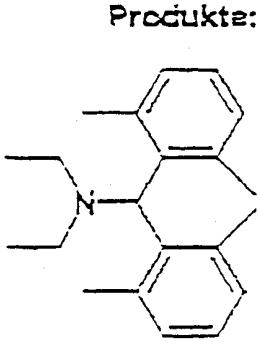


19,7 %

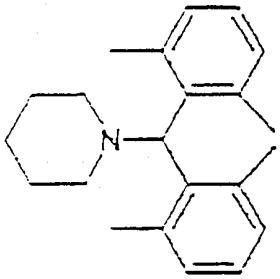
Tabelle 3



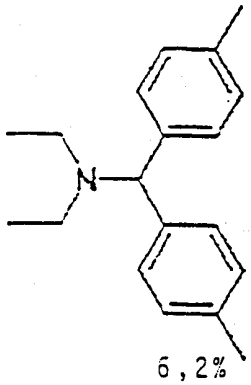
Produkte:



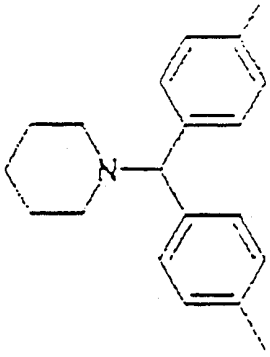
7,5%



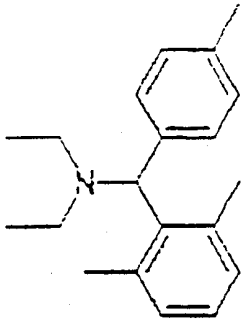
8,9%



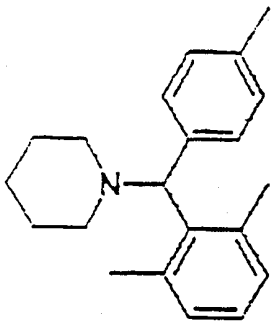
6,2%



7,0%



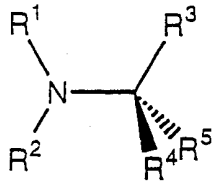
5,6%



9,1%

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung einer kombinatorischen Bibliothek, umfassend Amine der allgemeinen Formel (I)



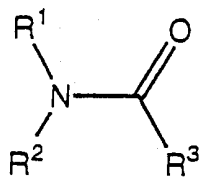
(I)

wobei R^1, R^2 und R^3 gleich oder verschieden sein können und für Wasserstoff oder eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Cycloalkenyl, Alkinyl oder Arylgruppe, $-Si(R)_3$, $-Sn(R)_3$, -SR, -OR, -NRR', stehen oder die Reste R^1 und R^2 bzw. R^2 und R^3 einen Cycloalkylring, der ggf. neben N noch wenigstens ein weiteres Heteroatom, vorzugsweise N, O oder S enthalten kann, bilden;

die Reste R^4 und R^5, gleich oder verschieden, für eine substituierte oder unsubstituierte Alkyl-, Cycloalkyl-, Alkenyl-, Cycloalkenyl, Alkinyl oder Arylgruppe, $-Si(R)_3$, $-Sn(R)_3$, -SR, -OR, -NRR', stehen oder die Reste R^4 und R^5 einen Cycloalkylring, der ggf. neben N noch wenigstens ein weiteres Heteroatom, vorzugsweise N, O oder S enthalten kann, bilden.

wobei R und R' in der Definition der Reste R^1 bis R^5 jeweils gleich oder verschieden sein können und für einen substituierten oder unsubstituierten Alkylrest oder einen substituierten oder unsubstituierten Arylrest stehen,

wobei das Verfahren eine Umsetzung von α Komponenten, ausgewählt aus Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



(II)

wobei R^3, R^4 und R^5 die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit β Komponenten, ausgewählt aus Verbindungen der allgemeinen Formel (IIIa) oder (IIIb),

$$Z\text{-}R^4 \quad \text{bzw.} \quad Z\text{-}R^5 \qquad \text{(III-a)}$$

$$Z\text{-}R^4\text{-}R^5\text{-}Z \qquad \text{(III-b)}$$

wobei

R^4 und R^5 die oben gegebenen Bedeutungen haben und im Fall von Verbindungen der allgemeinen Formeln (III-b) die Reste R^4 und R^5 durch eine Bindung verbunden sind,

Z Li oder MgX, mit

X Hal und

Hal Cl, Br oder I

α eine ganze Zahl größer oder gleich 1,

β eine ganze Zahl größer oder gleich 1,

bedeuten, wobei $\alpha\beta^2 \geq 5$ beträgt,

in einem Lösungsmittel in Gegenwart einer Titan-, Hafnium-, oder Zirkoniumverbindung und gegebenenfalls eines Cokatalysators, umfasst.

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Reste R^1 und R^2 nicht für ein Wasserstoffatom stehen.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, wobei der Rest R^3 für ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe, die mit 1 bis 3 Fluoratomen substituiert sein kann, steht.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei R^1, R^2 und R^3 gleich oder verschieden sein können und unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom, eine C_{1-8}-Alkylgruppe, eine C_{3-7}-Cycloalkylgruppe, eine mit einer C_{3-7}-Cycloalkylgruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine C_{3-7}-Cycloalkenylgruppe, eine mit einer C_{3-7}-Cycloalkenylgruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine C_{2-8}-Alkenylgruppe, eine C_{2-8}-Alkinylgruppe, eine mit einer C_{1-6}-Alkoxygruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine mit einer C_{2-6}-Alkenyloxygruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine mit einer C_{2-6}-Alkinyloxygruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine mit einer Mono-, Di- oder Polyhalogen-C_{1-6}-alkoxygruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine mit einer Mono-, Di- oder Polyhalogen-C_{2-6}-alkenyloxygruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine mit

einer Mono-, Di- und Polyhalogen-C_{2-6}-Alkinyloxygruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine mit einer C_{1-6}-Alkylthiogruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine mit einer C_{1-6}- Alkylsulfinylgruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine mit einer C_{1-6}- Alkylsulfonylgruppe substituierte C_{1-6}- Alkylgruppe, eine Mono-, Di- oder Polyhalogen-C_{1-8}-Alkylgruppe, eine Mono-, Di- oder Polyhalogen-C_{2-8}- Alkenylgruppe, eine Mono-, Di- oder Polyhalogen-C_{2-8}-Alkinylgruppe, eine mit einer Cyanogruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine mit einer Cyanogruppe substituierte C_{2-6}-Alkenylgruppe, eine mit einer Cyanogruppe substituierte C_{2-6}-Alkinylgruppe, eine mit einer Nitrogruppe substituierte C_{1-6}- Alkylgruppe, eine mit einer Nitrogruppe substituierte C_{2-6}-Alkenylgruppe, eine mit einer Nitrogruppe substituierte C_{2-6}-Alkinylgruppe, eine mit einer C_{1-6}-Alkylaminogruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine mit einer C_{1-6}- Alkoxyaminogruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine mit einer Di(C_{1-3}- alkyl)-aminogruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine mit einer N-(C_{1-3}- alkyl)-N- (C_{1-3}-alkoxy)aminogruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine mit einer N-(C_{1-6}-Alkylsulfonyl)-N-(C_{1-6}-alkyl)-aminogruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine mit einer N-(C_{1-6}-Alkylsulfonyl)-N-(C_{1-6}-alkoxy)aminogruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine mit einer Tri-C_{1-6}-Alkylsilylgruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine mit einer Triarylsilylgruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine Arylgruppe (mit der Maßgabe, dass eine solche Arylgruppe substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus einem Halogenatom, einer Trifluormethylgruppe, einer Nitrogruppe, einer C_{1-6}- Alkylgruppe und einer C_{1-6}-Alkoxygruppe), eine mit einer Arylgruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe (mit der Maßgabe, dass eine solche Arylgruppe substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus einem Halogenatom, einer Trifluormethylgruppe, einer Nitrogruppe, einer C_{1-6}- Alkylgruppe und einer C_{1-6}-Alkoxygruppe), eine mit einer Arylgruppe substituierte C_{2-7}-Alkenylgruppe (mit der Maßgabe, dass eine solche Arylgruppe substituierte sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus einem Halogenatom, einer Trifluormethylgruppe, einer Nitrogruppe, einer C_{1-6}- Alkylgruppe und einer C_{1-6}-Alkoxygruppe), eine mit einer Arylgruppe substituierte C_{2-6}-Alkinylgruppe (mit der Maßgabe, dass eine solche Arylgruppe substituiert werden kann mit einem oder mehreren Substituenten, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus einem Halogenatom, einer Trifluormethylgruppe, einer Nitrogruppe, einer C_{1-6}- Alkylgruppe und einer C_{1-6}- Alkoxygruppe), eine mit einer Phenoxygruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe (mit der Maßgabe, dass eine solche Phenoxygruppe substituiert sein kann mit einer oder mehreren Substituenten, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus einem Halogenatom, einer Trifluormethylgruppe, einer Nitrogruppe, einer C_{1-6}-Alkylgruppe und einer C_{1-6}-Alkoxygruppe), eine

mit einer Arylthiogruppe substituierte C_{1-6}- Alkylgruppe (mit der Maßgabe, dass eine solche Arylthiogruppe substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus einem Halogenatom, einer Trifluormethylgruppe, einer Nitrogruppe, einer C_{1-6}- Alkylgruppe und einer C_{1-6}-Alkoxygruppe), eine mit einer Arylsulfinylgruppe substituierte C_{1-6}- Alkylgruppe (mit der Maßgabe, dass eine solche Arylsulfinylgruppe substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus einem Halogenatom, einer Trifluormethylgruppe, einer Nitrogruppe, einer C_{1-6}- Alkylgruppe und einer C_{1-6}-Alkoxygruppe), eine mit einer Arylsulfonylgruppe substituierte C_{1-6}- Alkylgruppe (mit der Maßgabe, dass eine solche Arylsulfonylgruppe substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus einem Halogenatom, einer Trifluormethylgruppe, einer Nitrogruppe, einer C_{1-6}- Alkylgruppe und einer C_{1-6}-Alkoxygruppe), eine mit einer Benzyloxygruppe substituierte C_{1-6}- Alkylgruppe (mit der Maßgabe, dass die Arylgruppe einer solchen Benzyloxygruppe substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus einem Halogenatom, einer Trifluormethylgruppe, einer Nitrogruppe, einer C_{1-6}-Alkyl-gruppe und einer C_{1-6}-Alkoxygruppe), eine mit einer Benzylthiogruppe substituierte C_{1-6}- Alkylgruppe (mit der Maßgabe, dass die Arylgruppe einer solchen Benzylthiogruppe substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus einem Halogenatom, einer Trifluormethylgruppe, einer Nitrogruppe, einer C_{1-6}-Alkylgruppe und einer C_{1-6}-Alkoxygruppe), eine mit einer Benzylsulfinylgruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe (mit der Maßgabe, dass die Arylgruppe einer solchen Benzylsulfinylgruppe substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus einem Halogenatom, einer Trifluorme-thylgruppe, einer Nitrogruppe, einer C_{1-6}-Alkylgruppe und einer C_{1-6}-Alkoxygrup-pe), eine mit einer Benzylsulfonylgruppe substituierte C_{1-6}- Alkylgruppe (mit der Maßgabe, dass die Arylgruppe einer solchen Benzylsulfonylgruppe substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus einem Halogenatom, einer Trifluormethylgruppe, einer Nitrogruppe, einer C_{1-6}- Alkylgruppe und einer C_{1-6}-Alkoxygruppe), eine mit einer Aminogruppe, die mit einer C_{1-4}-Alkylsulfonyl-gruppe substituiert ist, substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, stehen oder wobei die Reste R^1 und R^2 bzw. R^2 und R^3 einen Cycloalkylring, der ggf. neben N noch wenigstens ein weiteres Heteroatom, vorzugsweise N, O oder S enthalten kann, bilden, der ausgewählt ist aus der Gruppe von 1-Pyrrolidinyl, 1-Imidazolinyl, 1-Pyrazolinyl, 1-Piperidyl, 1-Piperazinyl, 4-Mor-pholinyl und 4-Thiamorpholinyl.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei R^4 und R^5 gleich oder verschieden sein können und unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom, eine C_{1-8}-Alkylgruppe, eine C_{3-7}-Cycloalkylgruppe, eine mit einer C_{3-7}-Cycloalkylgruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine C_{3-7}-Cycloalkenylgruppe, eine mit einer C_{3-7}-Cycloalkenylgruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine C_{2-8}-Alkenylgruppe, eine C_{2-8}-Alkinylgruppe, eine mit einer C_{1-6}-Alkoxygruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine mit einer C_{2-6}-Alkenyloxygruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine mit einer C_{2-6}-Alkinyloxygruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine mit einer Mono-, Di- oder Polyhalogen-C_{1-6}-alkoxygruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine mit einer Mono-, Di- oder Polyhalogen-C_{2-6}-alkenyloxygruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine mit einer Mono-, Di- und Polyhalogen-C_{2-6}-Alkinyloxygruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine mit einer C_{1-6}-Alkylthiogruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine mit einer C_{1-6}- Alkylsulfinylgruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine mit einer C_{1-6}- Alkylsulfonylgruppe substituierte C_{1-6}- Alkylgruppe, eine Mono-, Di- oder Polyhalogen-C_{1-8}-Alkylgruppe, eine Mono-, Di- oder Polyhalogen-C_{2-8}- Alkenylgruppe, eine Mono-, Di- oder Polyhalogen-C_{2-8}- Alkinylgruppe, eine mit einer Cyanogruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine mit einer Cyanogruppe substituierte C_{2-6}-Alkenylgruppe, eine mit einer Cyanogruppe substituierte C_{2-6}-Alkinylgruppe, eine mit einer Nitrogruppe substituierte C_{1-6}- Alkylgruppe, eine mit einer Nitrogruppe substituierte C_{2-6}-Alkenylgruppe, eine mit einer Nitrogruppe substituierte C_{2-6}-Alkinylgruppe, eine mit einer C_{1-6}-Alkylaminogruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine mit einer C_{1-6}- Alkoxyaminogruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine mit einer Di(C_{1-3}- alkyl)-aminogruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine mit einer N-(C_{1-3}- alkyl)-N- (C_{1-3}-alkoxy)-aminogruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine mit einer N-(C_{1-6}-Alkylsulfonyl)-N-(C_{1-6}-alkyl)aminogruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine mit einer N-(C_{1-6}-Alkylsulfonyl)-N-(C_{1-6}-alkoxy)aminogruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine mit einer Tri-C_{1-6}-Alkylsilylgruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine mit einer Triarylsilylgruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, eine Arylgruppe (mit der Maßgabe, dass eine solche Arylgruppe substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus einem Halogenatom, einer Trifluormethylgruppe, einer Nitrogruppe, einer C_{1-6}- Alkylgruppe und einer C_{1-6}-Alkoxygruppe), eine mit einer Arylgruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe (mit der Maßgabe, dass eine solche Arylgruppe substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus einem Halogenatom, einer Trifluormethylgruppe, einer Nitrogruppe, einer C_{1-6}- Alkylgruppe und einer C_{1-6}-Alkoxygruppe), eine mit einer Arylgruppe substituierte C_{2-7}-Alkenylgruppe (mit der Maßgabe, dass eine solche Arylgruppe substituierte sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus einem Halogenatom, einer

Trifluormethylgruppe, einer Nitrogruppe, einer C_{1-6}- Alkylgruppe und einer C_{1-6}-Alkoxygruppe), eine mit einer Arylgruppe substituierte C_{2-6}-Alkinylgruppe (mit der Maßgabe, dass eine solche Arylgruppe substituiert werden kann mit einem oder mehreren Substituenten, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus einem Halogenatom, einer Trifluormethylgruppe, einer Nitrogruppe, einer C_{1-6}- Alkylgruppe und einer C_{1-6}-Alkoxygruppe), eine mit einer Phenoxygruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe (mit der Maßgabe, dass eine solche Phenoxygruppe substituiert sein kann mit einer oder mehreren Substituenten, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus einem Halogenatom, einer Trifluormethylgruppe, einer Nitrogruppe, einer C_{1-6}-Alkylgruppe und einer C_{1-6}-Alkoxygruppe), einer mit einer Arylthiogruppe substituierte C_{1-6}- Alkylgruppe (mit der Maßgabe, dass eine solche Arylthiogruppe substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus einem Halogenatom, einer Trifluormethylgruppe, einer Nitrogruppe, einer C_{1-6}- Alkylgruppe und einer C_{1-6}-Alk-oxygruppe), eine mit einer Arylsulfinylgruppe substituierte C_{1-6}- Alkylgruppe (mit der Maßgabe, dass eine solche Arylsulfinylgruppe substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus einem Halogenatom, einer Trifluormethylgruppe, einer Nitrogruppe, einer C_{1-6}- Alkylgruppe und einer C_{1-6}-Alkoxygruppe), eine mit einer Arylsulfonylgruppe substituierte C_{1-6}- Alkylgruppe (mit der Maßgabe, dass eine solche Arylsulfonylgruppe substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus einem Halogenatom, einer Trifluormethylgruppe, einer Nitrogruppe, einer C_{1-6}- Alkylgruppe und einer C_{1-6}-Alkoxygruppe), eine mit einer Benzyloxygruppe substituierte C_{1-6}- Alkylgruppe (mit der Maßgabe, dass die Arylgruppe einer solchen Benzyloxygruppe substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus einem Halogenatom, einer Trifluormethylgruppe, einer Nitrogruppe, einer C_{1-6}-Alkylgruppe und einer C_{1-6}-Alkoxygruppe), eine mit einer Benzylthiogruppe substituierte C_{1-6}- Alkyl-gruppe (mit der Maßgabe, dass die Arylgruppe einer solchen Benzylthiogruppe substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus einem Halogenatom, einer Trifluormethylgruppe, einer Nitrogruppe, einer C_{1-6}- Alkylgruppe und einer C_{1-6}-Alkoxygruppe), eine mit einer Benzylsulfinylgruppe substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe (mit der Maßgabe, dass die Arylgruppe einer solchen Benzylsulfinylgruppe substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus einem Halogenatom, einer Trifluormethylgruppe, einer Nitrogruppe, einer C_{1-6}-Alkylgruppe und einer C_{1-6}-Alkoxygruppe), eine mit einer Benzylsulfonylgruppe substituierte C_{1-6}- Alkylgruppe (mit der Maßgabe, dass die

Arylgruppe einer solchen Benzylsulfonylgruppe substituiert sein kann mit einem oder mehreren Substituenten, die ausgewählt sind aus der Gruppe, bestehend aus einem Halogenatom, einer Trifluormethylgruppe, einer Nitrogruppe, einer C_{1-6}- Alkylgruppe und einer C_{1-6}-Alkoxygruppe), eine mit einer Aminogruppe, die mit einer C_{1-4}-Alkylsulfonylgruppe substituiert ist, substituierte C_{1-6}-Alkylgruppe, stehen.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei $\alpha\beta^2 > 7$ ist.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 99/04257

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 : C07C209/66 C07B61/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 : C07C B01J C07B

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	YUYING C. HWANG ET AL.: "A synthesis of &-substituted amines" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY., Vol.50, Nr.20, 1985, pages 3885-3890, XP002117673 EASTON US the whole document ---	1
A	KUFFNER ET AL.: "Über hochverzeigte aliphatische Verbindungen." MONATSHEFTE FÜR CHEMIE , Vol.82, 1951, pages 330-335, XP002117674 the whole document ---	1

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
8 October 1999 (08.10.99)	22 November 1999 (22.11.99)
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 99/04257

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	R. LUKÈS ET AL.: "Die Spaltung verzweigter, optisch aktiver tertiärer basen" COLLECTION CZECHOSLOVAK CHEMICAL COMMUNICATIONS, Vol.24, 1959, pages 110-115, XP002117675 page 110-page 114 ---	1
A	KUFFNER F. ET AL.: "Über hochverzweigte aliphatische Verbindungen" MONATSHEFTE FÜR CHEMIE, Vol. 93, 1962, pages 496-475, XP002117676 the whole document ---	1
A	N. MAXIM ET AL.: "Sur la méthode de Bouveault ...." BULLETIN DE LA SOCIETE CHIMIQUE DE FRANCE., Vol.5, Nr. 3, 1936, pages 1084-1093, XP002117677 SOCIETE FRANCAISE DE CHIMIE. PARIS., FR ISSN: 0037-8968 the whole document ---	1
A	"HOUBEN-WEYL, METHODEN DER ORGANISCHEN CHEMIE, vol. XI/1, S. 820-823" 1957 , GEORG THIEME VERLAG , STUTTGART, DE XP002117680 page 820, paragraph 2-page 823, paragraph 1 ---	1
A	R. LUKÈS ET AL.: "Über die Spaltung verzweigter tertiärer Basen II." COLLECTION CZECHOSLOVAK CHEMICAL COMMUNICATIONS, Vol. 25, 1960, pages 461-464, XP002117678 the whole document ---	1
A	VLADIMIR CHAPLINSKI ET AL.: "A new versatile reagent for the synthesis of cyclopropylamines..." SYNLETT.,1997, page 111-114, XP002117679 THIEME VERLAG, STUTTGART., DE ISSN: 0936-5214 the whole document ---	1
A	EP 0 818 431 A (LILLY CO ELI) 14 January 1998 (1998-01-14) claims 1, 7, 8 ---	1
A	WO 98 00398 A (UNIV SOUTHERN CALIFORNIA) 8 January 1998 (1998-01-08) claims 1, 12 -----	1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 99/04257

Patent document cited in search report	Publication date	Patent familiy member(s)	Publication date
EP 0818431 A	14-01-1998	CA 2207137 A	14-12-1997
		JP 10081649 A	31-03-1998
		SG 54516 A	16-11-1998
WO 9800398 A	08-01-1998	AU 3718397 A	21-01-1998
		CA 2259203 A	08-01-1998
		EP 0923544 A	23-06-1999

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern ales Aktenzeichen
PCT/EP 99/04257

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C07C209/66 C07B61/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 C07C B01J C07B

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	YUYING C. HWANG ET AL.: "A synthesis of &-substituted amines" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY., Bd. 50, Nr. 20, 1985, Seiten 3885-3890, XP002117673 EASTON US das ganze Dokument ---	1
A	KUFFNER ET AL.: "Über hochverzeigte aliphatische Verbindungen." MONATSHEFTE FÜR CHEMIE , Bd. 82, 1951, Seiten 330-335, XP002117674 das ganze Dokument ---	1

-/--

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

[X] Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
8. Oktober 1999	22 November 1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Rufet, J

1

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern: ales Aktenzeichen
PCT/EP 99/04257

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	R. LUKÈS ET AL.: "Die Spaltung verzweigter, optisch aktiver tertiärer basen" COLLECTION CZECHOSLOVAK CHEMICAL COMMUNICATIONS, Bd. 24, 1959, Seiten 110-115, XP002117675 Seite 110 -Seite 114 ---	1
A	KUFFNER F. ET AL.: "Über hochverzweigte aliphatische Verbindungen" MONATSHEFTE FÜR CHEMIE, Bd. 93, 1962, Seiten 496-475, XP002117676 das ganze Dokument ---	1
A	N. MAXIM ET AL.: "Sur la méthode de Bouveault ...." BULLETIN DE LA SOCIETE CHIMIQUE DE FRANCE., Bd. 5, Nr. 3, 1936, Seiten 1084-1093, XP002117677 SOCIETE FRANCAISE DE CHIMIE. PARIS., FR ISSN: 0037-8968 das ganze Dokument ---	1
A	"HOUBEN-WEYL, METHODEN DER ORGANISCHEN CHEMIE, vol. XI/1, S. 820-823" 1957 , GEORG THIEME VERLAG , STUTTGART, DE XP002117680 Seite 820, Absatz 2 -Seite 823, Absatz 1 ---	1
A	R. LUKÈS ET AL.: "Über die Spaltung verzweigter tertiärer Basen II." COLLECTION CZECHOSLOVAK CHEMICAL COMMUNICATIONS, Bd. 25, 1960, Seiten 461-464, XP002117678 das ganze Dokument ---	1
A	VLADIMIR CHAPLINSKI ET AL.: "A new versatile reagent for the synthesis of cyclopropylamines..." SYNLETT.,1997, Seiten 111-114, XP002117679 THIEME VERLAG, STUTTGART., DE ISSN: 0936-5214 das ganze Dokument ---	1
A	EP 0 818 431 A (LILLY CO ELI) 14. Januar 1998 (1998-01-14) Ansprüche 1,7,8 ---	1
A	WO 98 00398 A (UNIV SOUTHERN CALIFORNIA) 8. Januar 1998 (1998-01-08) Ansprüche 1,12 -----	1

1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Interna les Aktenzeichen
PCT/EP 99/04257

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0818431 A	14-01-1998	CA 2207137 A	14-12-1997
		JP 10081649 A	31-03-1998
		SG 54516 A	16-11-1998
WO 9800398 A	08-01-1998	AU 3718397 A	21-01-1998
		CA 2259203 A	08-01-1998
		EP 0923544 A	23-06-1999