

(12) **Ausschließungspatent**

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **267 728 A5**4(51) **C 07 C 97/10**
C 07 D 211/22
C 07 D 265/30**AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN**

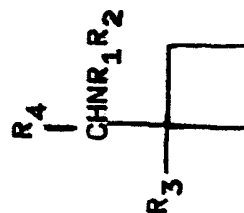
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	AP C 07 C / 312 977 3	(22)	15.01.86	(44)	10.05.89
(31)	85/01192	(32)	17.01.85	(33)	GB

(71) siehe (73)
 (72) Housley, John R.; Jeffery, James E.; Johnston, David N.; Sargent, Bruce J., GB
 (73) The Boots Company PLC, Nottingham, GB
 (74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

(54) Verfahren zur Herstellung von Arylcyclobutylalkylamin-Derivaten

(55) Arylcyclobutylalkylamin-Derivate,
 Herstellungsverfahren, Therapeutika, Antidepressiva
 (57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von
 Arylcyclobutylalkylamin-Derivaten der allgemeinen Formel I,
 in der die Substituenten die in der Beschreibung
 angegebene Bedeutung aufweisen. Die neuen
 Verbindungen können als therapeutische Mittel zur
 Behandlung von Depressionen eingesetzt werden.
 Formel (I)

(I)

Patentanspruch

Verfahren zur Herstellung von Arylcyclobutylalkylamin-Derivaten der allgemeinen Formel I, in der die Gruppe NR_1R_2 aus Dimethylamino, Diethylamino, tert-Butylamino, N-Butyl-N-methylamino, N-Methyl-N-(2-morpholinoethyl)amino, N-(2-Hydroxyethyl)amino, N-Cyclohexyl-N-methylamino, Piperidino Morpholino, 1,2,3,6-Tetrahydropyridyl oder 4-Methylpiperidinogruppe ausgewählt ist; R_3 Phenyl, Naphthyl oder Phenyl ist, das durch eine oder mehrere Fluor-, Chlor-, Brom-, Trifluormethyl-, Methyl-, Methoxy-, Methylthio- oder Phenylgruppen substituiert ist, und R_4 eine Gruppe der Formel IV, in der R_{10} eine gesättigte oder ungesättigte aliphatische Gruppe ist, die 1 bis 8 Kohlenstoffatome enthält oder eine Cycloalkylalkylgruppe ist, dadurch gekennzeichnet, daß das Verfahren die Reaktion von Aminonitrilen der Formel VI mit einem lithiumorganischen Reagens der Formel $R_{10}Li$ mit anschließender Hydrolyse umfaßt.

Hierzu 1 Seite Formeln

Verfahren zur Herstellung von Arylcyclobutylalkylamin-Derivaten

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von neuartigen therapeutischen Mitteln, bei denen es sich um Arylcyclobutylalkylamin-Derivate handelt und die zur Behandlung von Depressionen nützlich sind.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Angaben zum Stand der Technik können z. Z. nicht erfolgen, insbesondere nicht zur Herstellung der neuen Verbindungen.

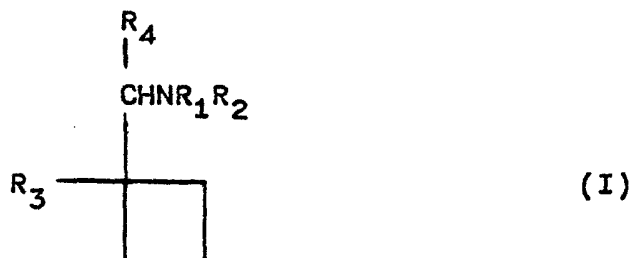
Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von neuen Verbindungen mit wertvollen pharmakologischen Eigenschaften, die zur Behandlung von Depressionen verwendet werden können.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Verbindungen mit den gewünschten Eigenschaften und Verfahren zu ihrer Herstellung aufzufinden.

Erfindungsgemäß werden Verbindungen der allgemeinen Formel I



und deren pharmazeutisch akzeptable Salze hergestellt, in der R_1 und R_2 die gleich oder unterschiedlich sein können, wahlweise mit einer Kohlenstoffgruppe substituiert sind, oder R_1 und R_2 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen wahlweise substituierten heterozyklischen Ring bilden;

R_3 eine wahlweise substituierte aromatische Kohlenstoffgruppe ist; und

R_4 eine Gruppe der Formel IV ist



in der R_{10} eine gesättigte oder ungesättigte aliphatische Gruppe ist, die 1 bis 3 Kohlenstoffatome oder eine Cycloalkylalkylgruppe enthält.

In den bevorzugten Verbindungen der Formel I ist die Gruppe NR_1R_2 eine Dimethylamino-, Diethylamino-, tert-Butylamino-, N-butyl-N-methylamino-, N-methyl-N-(2-morpholinoethyl)amino-,

N-(2-hydroxyethyl)amino-, N-cyclohexyl-N-methylamino-, Piperidino-, Morpholino-, 1,2,3,6-Tetrahydropyridyl- oder 4-Methylpiperidinogruppe.

In besonders bevorzugten Verbindungen der Formel I ist R_3 Phenyl, Naphthyl oder Phenyl, das durch eine oder mehrere Fluor-, Chlor-, Brom-, Trifluormethyl-, Methyl-, Methoxy-, Methylthio- oder Phenylgruppen substituiert wurde. In ganz besonders bevorzugten Verbindungen der Formel I ist R_3 Phenyl, Naphth-2-yl, 4-Chlorphenyl-, 3,4-Dichlorphenyl-, 4-Bromphenyl-, 2-Fluorphenyl-, 4-Methylphenyl-, 4-Methoxyphenyl-, 4-Methylthiophenyl-, 3-Trifluormethylphenyl, 3-Chlor-5-methylphenyl, 3,5-Dichlor-4-methoxyphenyl oder 4-Diphenyl.

In besonders bevorzugten Verbindungen der Formel I ist R_4 eine Gruppe der Formel IV



(IV)

in der R_{10} eine gesättigte oder ungesättigte aliphatische Gruppe ist, die 1 bis 8 Kohlenstoffatome oder eine Cycloalkylalkylgruppe enthält. In ganz besonders bevorzugten Verbindungen der Formel I ist R_{10} Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, 3-Methylbutyl, Pentyl, Heptyl, Octyl, 4-Pentenyl, Cyclohexyl oder Cyclohexylmethyl.

Verbindungen der Formel I können als Salze mit pharmazeutisch annehmbaren Säuren vorhanden sein. Beispiele von derartigen Salzen umfassen Hydrochloride, Hydrobromide, Sul-

fate, Nitrate, Borate, Maleate, Acetate, Citrate, Fumarate, Tartrate, Succinate, Ascorbate, Benzoate und Salze mit sauren Aminosäuren wie Asparagin- und Glutaminsäuren. Derartige Salze können in der Form von Solvaten (zum Beispiel Hydraten) vorkommen.

Verbindungen der Formel I enthalten ein oder mehrere asymmetrische Kohlenstoffatom(e) und sind in unterschiedlich optischen Wirkformen vorhanden. Wenn die Verbindung der Formel I ein chirales Zentrum enthält, existieren die Verbindungen in zwei enantiomeren Formen, und die vorliegende Erfindung umfaßt sowohl enantiomere Formen als auch Gemische davon. Wenn die Verbindungen der Formel I mehr als ein chirales Zentrum enthalten, können die Verbindungen in diastereoisomeren Formen vorhanden sein. Die Erfindung umfaßt jede dieser diastereoisomeren Formen und die Gemische davon.

Einige Verbindungen der Formel I können in der Form von geometrischen Isomeren vorhanden sein, und die Erfindung umfaßt alle diese geometrischen Isomere und deren Gemische.

Die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen können in Zusammensetzungen verwendet werden, die eine therapeutisch wirksame Menge der Verbindung zusammen mit einem pharmazeutisch annehmbaren Verdünnungs- oder Trägermittel enthalten. Bei therapeutischer Anwendung kann die wirksame Verbindung oral, rektal, parenteral oder äußerlich, vorzugsweise jedoch oral, verabreicht werden.

Therapeutische Zusammensetzungen können die Form irgend- - einer der bekannten pharmazeutischen Zusammensetzungen für orale, rektale, parenterale oder äußere Verabreichung aufweisen. Pharmazeutisch annehmbare Trägermittel, die für die Verwendung in derartigen Zusammensetzungen geeignet sind, sind den Fachleuten auf dem Gebiet der Pharmazie bekannt.

Verbindungen der Formel I, in der R_4 eine Gruppe der Formel IV ist, werden durch die Reaktion eines Aminonitrils der Formel VI mit einem lithium-organischen Reagens der Formel $R_{10}Li$ mit anschließender Hydrolyse hergestellt, um eine Verbindung der Formel I zu ergeben.

Verbindungen der Formel I, in denen eines oder beides von R_1 oder R_2 etwas anderes als H ist, können aus Verbindungen der Formel I hergestellt werden, in der beide R_1 und R_2 H sind, durch im Fachgebiet gut bekannte Methoden für die Umwandlung von primären in sekundäre oder tertiäre Amine hergestellt werden.

Im folgenden werden Beispiele für geeignete Verfahren gegeben:

- a) Reaktion eines primärenamins der Formel I mit Natriumborhydrid und Carbonsäure der Formel $R_{12}COOH$, um ein sekundäres Amin der Formel I zu ergeben, in der R_2 eine Gruppe der Formel $-CH_2R_{12}$ und R_1 H ist, oder ein tertiäres Amin der Formel I ist, in der beide R_1 und R_2 eine Gruppe der Formel $-CH_2R_{12}$ sind;
- b) Reaktion eines primärenamins der Formel I mit Formal-

dehyd und einem reduzierenden Mittel wie Ameisensäure oder Natriumphosphit, um ein tertiäres Amin der Formel I' zu ergeben, in den beide R_1 und R_2 Methyl sind;

- c) Formylierung eines primären Amins der Formel I, zum Beispiel durch Reaktion mit Methylformiat, um eine Verbindung der Formel VII zu ergeben, an die sich zum Beispiel die Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid oder Natriumbis(2-methoxyethoxy)aluminiumhydrid anschließt, um ein sekundäres Amin der Formel I zu ergeben, in der R_1 Methyl und R_2 H ist;
- d) Acylierung eines primären Amins der Formel I, zum Beispiel durch Reaktion mit einem Acylchlorid der Formel $R_{13}COCl$ und Reduktion des entstandenen Amids, zum Beispiel mit Lithiumaluminiumhydrid oder einem Borankomplex, zum Beispiel Boranmethylsulfitkomplex, um ein sekundäres Amin der Formel I zu ergeben, in der $R_1 -CH_2R_{13}$ und R_2 H ist;
- e) Reaktion eines primären Amins der Formel I mit einer Verbindung, die zwei abgehende Gruppen hat, zum Beispiel Tosyloxy oder Halogen, vorzugsweise Brom, und in denen die Kohlenstoffatome, die die abgehenden Gruppen tragen, durch zwei Kohlenstoffatome (zum Beispiel 1,4-Dibrombutan) abgetrennt werden, um eine Verbindung der Formel I zu ergeben, in der R_1 und R_2 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Pyrrolidinring bilden.

Die Aminonitrile der Formel VI können durch die Reaktion eines Alkalimetallcyanids (zum Beispiel Natriumcyanid) und eines Amins der Formel R_1R_2NH mit einem Aldehyd der Formel XI hergestellt werden. Aminonitrile der Formel VI können auch durch die Reaktion eines Cyanohydrins (gebildet durch die Reaktion eines Aldehyds der Formel XI mit einem Cyanidsalz) mit einem Amin der Formel R_1R_2NH hergestellt werden.

Die Herstellung der Aldehyde der Formel XI wurde in der GB-PS 2098602 beschrieben.

Die therapeutische Wirksamkeit der Verbindungen der Formel I wurde aufgezeigt, indem die Fähigkeit der Verbindungen, die hypothermischen Wirkungen des Reserpins in der folgenden Weise umzukehren, beurteilt wurde. Männliche Mäuse der Rasse Charles River CD1 mit einem Gewicht zwischen 18 und 30 Gramm wurden in Gruppen von fünf Tieren eingeteilt und mit Nahrung sowie Wasser beliebiger Menge versorgt. Nach fünf Stunden wurde die Körpertemperatur jeder Maus oral gemessen, und dann wurde den Mäusen intraperitoneal Reserpin (5 mg/kg) in Lösung in deionisiertem Wasser, das Ascorbinsäure (50 mg/ml) enthielt, injiziert. Die injizierte Flüssigkeitsmenge betrug 10 ml/kg des Körpergewichtes. Neun Stunden nach Beginn des Tests wurde die Nahrung entfernt, Wasser stand jedoch weiterhin beliebig zur Verfügung. Vierundzwanzig Stunden nach Beginn des Tests wurde die Temperatur der Mäuse erneut gemessen, und den Mäusen wurde die Testverbindung in einer Dosismenge von 10 ml/kg des Körpergewichtes zugeführt. Die Verbindung wurde in einer der folgenden

Weisen verabreicht: (a) in wäßriger Lösung, (b) in Lösung verdünnte Essig- oder Chlorwasserstoffsäure, (c) aufgeschlämmt in Akaziengummi oder (d) aufgeschlämmt in einer 0,25 %igen Lösung von Hydroxyethylcellulose (Cellulose QP 15000) in deionisiertem Wasser. Drei Stunden später wurden wiederum die Temperaturen von allen Mäusen gemessen. Die prozentuale Umkehr des reserpininduzierten Verlustes der Körpertemperatur wurde dann durch die folgende Formel berechnet:

$$\frac{(\text{Temperatur nach 27 h} - \text{Temperatur nach 24 h}) \times 100}{(\text{Temperatur nach 5 h} - \text{Temperatur nach 24 h})}$$

Von jeder aus 5 Mäusen bestehenden Gruppe wurde der Mittelwert genommen. Alle Verbindungen, die Endprodukte der nachfolgenden Beispiele sind, ergaben mindestens eine Umkehr von 50 %, wenn je Versuch 30 mg/kg angewandt wurden. Unter den Fachleuten ist allgemein bekannt, daß dieser Versuch auf Verbindungen hinweist, die eine antidepressive Wirkung beim Menschen haben. Die Erfindung wird nun anhand der folgenden Beispiele beschrieben, die nur als Beispiele gelten sollen. Alle Verbindungen wurden durch herkömmliche analytische Verfahren charakterisiert und ergeben zufriedenstellende Elementaranalysen. Alle Schmelz- und Siedepunkte wurden in Grad Celsius ausgedrückt. Die Beispiele A und B beschreiben die Herstellung von Verbindungen der Formel V, die zur Herstellung von Verbindungen der Formel I verwendet wurden. In der anschließenden Beschreibung wurde der Terminus "Flash-Chromatographie" verwendet, um das von Still u. a. (J. Org. Chem, 43 2923-5 (1978)) beschriebene Reini-

gungsverfahren zu beschreiben. Bei diesem Verfahren wird eine Siliciumdioxidsäule verwendet, und das Eluierungsmittel wird in einem relevanten Beispiel beschrieben.

Beispiel A

Eine 1M Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid in Hexan (100 ml) wurde unter Stickstoff bei -30°C tropfenweise zu einer gerührten Lösung von 1-(4-Chlorphenyl)cyclobutancarbonitril (19,1 g) in Trockenether (50 ml) zugesetzt. Das Gemisch konnte sich auf 0°C erwärmen und wurde bei dieser Temperatur 30 Minuten gehalten. Das Gemisch wurde dann auf -30°C abgekühlt, und 5N Chlorwasserstoffsäure wurden tropfenweise unter Rühren zugesetzt. Das Gemisch wurde filtriert, um einen Feststoff abzuscheiden, und das Filtrat wurde mit Ether extrahiert. Der Feststoff wurde zu den Etherextrakten zugegeben, die mit Wasser gewaschen und getrocknet wurden. Nach Entfernung des Lösungsmittels ergab sich 1-(4-Chlorphenyl)cyclobutancarbaldehyd in Form eines gelben Öls.

Ein Gemisch von 1-(4-Chlorphenyl)cyclobutancarbaldehyd (13,7 g), trockenem Dimethylaminhydrochlorid (6,6 g) und trockenem Dimethylsulfoxid (50 ml) wurde tropfenweise zu einem gerührten Gemisch aus Natriumcyanid (3,9 g) in trockenem Dimethylsulfoxid (100 ml) zugesetzt. Das Gemisch wurde 66 Stunden bei Umgebungstemperatur gerührt, und das Reaktionsgemisch wurde in Wasser entleert. Das Gemisch wurde mit Ether extrahiert, und die Etherlösung wurde anschließend mit verdünnter Chlorwasserstoffsäure extrahiert. Die wäßrige Phase wurde basisch gestellt und mit Ether extra-

hiert. Nach Entfernung des Ethers ergab sich 2-(1-(4-Chlorphenyl)cyclobutyl)-2-dimethylaminoacetonitril (Schmelzpunkt 90 bis 91 °C).

In gleicher Weise wie der zuvor in Beispiel A beschriebenen wurden die Verbindungen der Formel VI (in der beide R_1 und R_2 Methyl sind), die in Tabelle I aufgeführt sind, hergestellt.

Tabelle I

R_3	Bemerkungen
A(a) 4-Bromphenyl	Schmelzpunkt 94-96 °C (2)(5)
A(b) 2-Fluorphenyl	Schmelzpunkt 48-50 °C (2)
A(c) 3,4-Dichlorphenyl	Schmelzpunkt 67-69 °C
A(d) 4-Biphenyl	Schmelzpunkt 100-103 °C
A(e) 4-Methoxyphenyl	(1)
A(f) Phenyl	Siedepunkt 134°/0,8 mm (3)
A(g) 4-Methylphenyl	(1)
A(h) 3-Trifluormethylphenyl	(1)
A(i) 2-Naphthyl	Schmelzpunkt 78-81 °C (4)
A(j) 3-Chlor-5-methylphenyl	Schmelzpunkt 112-115 °C
A(k) 3,5-Dichlor-4-methoxyphenyl	Schmelzpunkt 103-107 °C
A(l) 4-Methylthiophenyl	Schmelzpunkt 68-72 °C

Anmerkungen zu Tabelle I

- (1) Das Produkt bestand aus einem Öl, dessen Siedepunkt nicht ermittelt wurde.

- (2) Die Rückextraktion in eine Säure und das anschließende Basischstellen sowie die Etherextraktion wurden nicht durchgeführt.
- (3) Das Produkt wurde in Form seines Hydrochloridmonohydrats gewonnen, das in die freie Base umgewandelt und durch Destillation gereinigt wurde.
- (4) Das Reaktionsgemisch wurde mit Dichlormethan extrahiert und das Produkt ergab ein Öl, das mit Petrolether (Siedepunkt 60 bis 80 °C) trituriert wurde, um einen Feststoff zu ergeben.
- (5) Das Produkt wurde wieder aus Petrolether (Siedepunkt 40 bis 60 °C) auskristallisiert.

Beispiel B

Eine Lösung von Natriumcyanid (19,5) in Wasser (50 ml) wurde tropfenweise über einen Zeitraum von 30 Minuten zu einer Lösung von 1-(3,4-Dichlorphenyl)cyclobutancarbaldehyd ((62,16 g) in der gleichen Weise hergestellt wie die in Beispiel A beschriebene für 1-(4-Chlorphenyl)cyclobutancarbaldehyd) in Methanol (70 ml) zugesetzt, während die Temperatur durch Kühlen bei 20 °C aufrechterhalten wurde. Eine gesättigte wäßrige Natriumdisulfitlösung (81 ml) wurde über einen Zeitraum von 20 Minuten bei 20 °C zugesetzt. Das Gemisch wurde 16 Stunden gerührt und anschließend in ein Gemisch von Eis und Wasser gegossen. Das entstandene Gemisch wurde mit Ether extrahiert, und die Extrakte wurden gewa-

schen und getrocknet. Eindampfen des Lösungsmittels ergab 2-(1-(3,4-Dichlorphenyl)cyclobutyl)-2-hydroxyacetonitril in Form eines gelben Öls, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

4-Methylpiperidin (4,8 g) wurde zu einer Lösung von 2-(2-(3,4-Dichlorphenyl)cyclobutyl)-2-hydroxyacetonitril (12 g) in Toluol (50 ml) zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde gerührt und zwei Stunden bei einer Temperatur von 100 bis 105 °C gehalten, dann gekühlt und mit Wasser (100 ml) und Ether (60 ml) verdünnt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Eindampfen des Lösungsmittels ergab ein Öl, das sich, wenn stehen gelassen, verfestigte, um einen Feststoff zu ergeben, der mit Petrolether (Siedepunkt 60 bis 80 °C) trituriert wurde, um 2-(1-(3,4-Dichlorphenyl)cyclobutyl)-2-(4-methylpiperidino)-acetonitril (Schmelzpunkt 76 bis 78 °C) zu ergeben.

In gleicher Weise wie zuvor beschrieben wurden die Verbindungen der Formel VI (in der R_3 für die Beispiele B(a) bis B(h) 3,4-Dichlorphenyl, für Beispiel B(i) 4-Chlorphenyl und für Beispiel B(j) 3-Trifluormethylphenyl ist), die in Tabelle II aufgeführt sind, hergestellt.

Tabelle II

	NR_1R_2	Bemerkungen
B(a)	Morpholino	Schmelzpunkt 76-78 °C (1)
B(b)	N(Me)Bu	(1) (2)
B(c)	NHBu ^t	Schmelzpunkt 63-65 °C (1) (3)

B(d)	N(Me)(2-morpholino-ethyl)	Schmelzpunkt 88-90 °C	
B(e)	N(Me)(2-hydroxyethyl)	Schmelzpunkt 78-81 °C	(4)
B(f)	1,2,3,6-Tetrahydro-1-pyridyl	Schmelzpunkt 78-80 °C	(5)
B(g)	N(Me)cyclohexyl		(2) (5)
B(h)	Piperidino		(2)
B(i)	NEt ₂	Schmelzpunkt 45-51 °C	(6)
B(j)	N(Me)(2-morpholino-ethyl)		(2) (7)

Anmerkungen zu Tabelle II

- (1) Ein Überschuß des Amins der Formel R_1R_2NH und 2-Hydroxyacetonitril wurden zusammen erwärmt, ohne daß ein Lösungsmittel zugegen war.
- (2) Das Produkt war ein Öl, dessen Siedepunkt nicht ermittelt wurde.
- (3) Nachdem das Amin der Formel R_1R_2NH und das 2-Hydroxyacetonitril 4 Stunden erwärmt worden war, wurde das überschüssige Amin durch Eindampfen entfernt, und das Rohprodukt in ein Hydrochloridsalz umgewandelt. Basischstellen des Salzes ergab die freie Base, die mit Ether extrahiert wurde.
- (4) Das Amin der Formel R_1R_2NH und das 2-Hydroxyacetonitril wurden in Ether gelöst, und die Lösung wurde 30 Minuten bei 40 °C gehalten. Der Ether wurde durch Destillation entfernt, und der Rückstand wurde 1 1/2 Stunden bei 90 bis 95 °C gehalten.
- (5) Das Amin der Formel R_1R_2NH und das 2-Hydroxyacetonitril wurden in Dichlormethan gelöst und unter Rühren 2 Stun-

den bei 90 bis 95 °C gehalten.

- (6) Ein Überschuß des Amins der Formel R_1R_2NH und des 2-Hydroxyacetonitrils wurden in Toluol, das $MgSO_4$ enthielt, gelöst und 5 Tage bei 45 °C gehalten.
- (7) Das Amin von Formel R_1R_2NH und das 2-Hydroxyacetonitril wurde in Toluol erhitzt und 1 Stunde bei 110 °C gehalten.

Beispiele 1 bis 44

Die Verbindungen der Formel I, in der R_4 eine Gruppe der Formel IV (aufgeführt in Tabelle III) ist, wurden aus Aminonitrilen der Formel VII nach dem folgenden allgemeinen Reaktionsschema hergestellt.

Eine Lösung einer lithiumorganischen Verbindung der Formel LiR_{10} in einem Lösungsmittel A (1 = Ether, 2 = Hexan, 3 = Pentan) wird unter Stickstoff oder Argon bei Umgebungstemperatur tropfenweise zu einer Lösung des Aminonitrils zugesetzt, die, wie beschrieben in dem Beispiel unter der mit SM bezeichneten Spalte, in einem Lösungsmittel B (1 = Toluol, 2 = Ether, 3 = Pentan/Toluol) hergestellt wurde. Das Gemisch wurde über einen Zeitraum von C Stunden gerührt, und das entstandene Zwischenprodukt wurde durch wäßrige Chlorwasserstoffsäure hydrolysiert. Das gewünschte Produkt wurde aus dem Reaktionsgemisch isoliert und entsprechend den in der mit PM bezeichneten Spalte angegebenen Ziffern, die die folgende Bedeutung haben, gereinigt:

- (1) durch Destillation - der Siedebereich des Produktes ist in der letzten Spalte angegeben
- (2) durch Destillation in einem Buchi-Kugelrohr-Apparat - die Betriebstemperatur ist in der letzten Spalte angegeben
- (3) durch Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie - der Siedepunkt des Produktes wurde nicht ermittelt
- (4) durch Bildung von Hydrochloridsalz - der Schmelzpunkt des Salzes ist in der letzten Spalte angegeben
- (4a) durch Bildung von Hydrochloridsalz, um einen hygroskopischen Feststoff zu gewinnen, dessen Schmelzpunkt nicht ermittelt werden konnte
- (5) durch Bildung von Maleatsalz - der Schmelzpunkt des Salzes ist in der letzten Spalte angegeben
- (6) durch Bildung von Oxalatsalz - der Schmelzpunkt des Salzes ist in der letzten Spalte angegeben
- (7) durch Bildung von Maleatsalz, um einen Gummi zu ergeben, mit anschließender Flash-Chromatographie unter Verwendung eines 80:20-Gemischs von Petrolether (Siedepunkt 40 bis 60 °C) und Ether (7a), oder eines 87,5:12,5-Gemischs von Petrolether (Siedepunkt 40 bis 60 °C) und Ether (7b), um ein Öl zu ergeben - der Siedepunkt des Produktes wurde nicht ermittelt

- (8) die freie Base wurde als Feststoff gewonnen - der Schmelzpunkt ist in der letzten Spalte angegeben
- (9) das Produkt wurde als ein Öl isoliert, das nicht weiter gereinigt wurde - der Siedepunkt wurde nicht ermittelt
- (10) durch Flash-Chromatographie unter Verwendung von Ethylacetat
- (10a) einem 95:5-Gemisch von Petrolether (Siedepunkt 40 bis 60 °C) und Ether (10b) oder einem 90:10-Gemisch von Petrolether (Siedepunkt 40 bis 60 °C) und Ether (10c) als Eluierungsmittel - der Siedepunkt des Produktes wurde nicht ermittelt
- (11) durch Destillation in einem Buchi-Kugelrohr-Apparat (190 °C/0,5 mm Hg) mit anschließender Maleatsalzbildung und dann Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie, um ein Öl zu ergeben - der Siedepunkt wurde nicht ermittelt.

Tabelle III

Beispiel	SM	R ₁₀	R ₃	NR ₁ R ₂	A	B	C	PM	Schmelzpunkt/Siedepunkt
1	A(c)	Me	3,4-Dichlor-phenyl	NMe ₂	1	1	0,5	3	
2	A(f)	Me	Phenyl	NMe ₂	1	1	1	9	
3	A(a)	Et	4-Bromphenyl	NMe ₂	1	1	2	8	53-54 °C
4	A(j)	Et	3-Chlor-5-methylphenyl	NMe ₂	1	1	18	4	178-182 °C
5	A(k)	Et	3,5-Dichlor-4-methoxyphenyl	NMe ₂	1	1	18	4	201-203 °C
6	A(e)	Et	4-Methoxyphenyl	NMe ₂	1	1	18	10a	
7	A(d)	Et	4-Diphenyl	NMe ₂	1	1	16	4	71-75 °C
8	A(h)	Et	3-Trifluor-methylphenyl	NMe ₂	1	1	16	2	160 °C/0,4 mm Hg
9	A(i)	Et	2-Naphthyl	NMe ₂	1	1	6	4	215 °C
10	A(l)	Et	4-Methylthio-phenyl	NMe ₂	1	1	18	4a	
11	A	Pr	4-Chlorphenyl	NMe ₂	1	1	1	2	120 °C/0,25 mm Hg
12	A(i)	Pr	2-Naphthyl	NMe ₂	1	1	1	4	208-210 °C (Zersetzung)
13	A(h)	Pr	3-Trifluor-methylphenyl	NMe ₂	1	1	1,5	4	110-115 °C
14	A(b)	Pr	2-Fluorphenyl	NMe ₂	1	1	1	4	168-169 °C
15	A(e)	Pr	4-Methoxyphenyl	NMe ₂	1	1	72	1	143-146 °C/0,5 mm Hg
16	A(g)	Pr	4-Methylphenyl	NMe ₂	1	1	18	6	96-105 °C

Tabelle III (Fortsetzung)

Beispiel	SM	R ₁₀	R ₃	NR ₁ R ₂	A	B	C	PM	Schmelzpunkt/Siedepunkt
17	A(d)	Pr	4-Biphenyl ¹	NMe ₂	1	1	1	5	138-140 °C
18	A(f)	Pr	Phenyl	NMe ₂	1	1	1	4	157-158 °C
19	A	Bu	4-Chlorphenyl	NMe ₂	2	1	72	11	
20	A(c)	Bu	3,4-Dichlorphenyl	NMe ₂	2	1	0,5	2	170 °C/0,3 mm Hg
21	A(c)	Bu ¹	3,4-Dichlorphenyl	NMe ₂	1	1	3	4	75-80 °C
22	A(c)	Isopentyl	3,4-Dichlorphenyl	NMe ₂	3	1	3	4	163-169 °C
23	A(c)	4-Pentenyl	3,4-Dichlorphenyl	NMe ₂	1	1	0,5	10b	
24	A(f)	4-Pentenyl	Phenyl	NMe ₂	1	1	1,5	7a	
25	A	4-Pentenyl	4-Chlorphenyl	NMe ₂	1	1	18	7b	
26	A(c)	Hexyl	3,4-Dichlorphenyl	NMe ₂	1	1	0,5	10c	
27	A	Hexyl	4-Chlorphenyl	NMe ₂	1	1	1	10c	
28	A	Heptyl	4-Chlorphenyl	NMe ₂	1	2	18	1	230 °C/0,5 mm Hg
29	A	7-Octenyl	4-Chlorphenyl	NMe ₂	1	1	2	10b	
30	A(c)	Cyclohexylmethyl	3,4-Dichlorphenyl	NMe ₂	1	1	18	4	182-184 °C
31	A	3-Methoxypropyl	4-Chlorphenyl	NMe ₂	1	1	1,5	5	112-113 °C
32	A	3-Methoxybutyl	4-Chlorphenyl	NMe ₂	1	1	1	9	
33	A(c)	3-Methoxybutyl	3,4-Dichlorphenyl	NMe ₂ ^t	1	1	1	9	
34	B(c)	Me	3,4-Dichlorphenyl	NHBu	1	3	1	8	63,5-65,5 °C
35	B(b)	Me	3,4-Dichlorphenyl	N(Me)Bu	1	1	1,5	1	190-200 °C/0,2 mm Hg

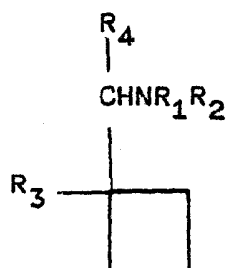
- 19 -

267728

Tabelle III (Fortsetzung)

Beispiel	SM	R ₁₀	R ₃	NR ₁ R ₂	A	B	C	PM	Schmelzpunkt/ Siedepunkt
36	B(s)	Me	3,4-Dichlorphenyl	Morpholino	1	1	5	4	105-110° C
37	B	Et	3,4-Dichlorphenyl	4-Methyl- piperidino	1	1	2	4	113-117° C
38	B(d)	Et	3,4-Dichlorphenyl	N(Me)(2-mor- pholinoethyl)	1	1	2	4	116-120° C
39	B(e)	Et	3,4-Dichlorphenyl	N(Me)(2-hydroxy- ethyl)	1	1	1	4a	
40	B(f)	Et	3,4-Dichlorphenyl	1,2,3,6-tetra- hydro-1-pyridyl	1	1	2	4	110-114° C
41	B(g)	Et	3,4-Dichlorphenyl	N(Me)cyclohexyl	1	1	1	4	180-183° C
42	B(j)	Et	3-Trifluormethyl	N(Me)(2-morpho- linoethyl)	1	1	1	4a	
43	B(h)	Et	3,4-Dichlorphenyl	Piperidino	1	1	1	4	77-85° C
44	B(i)	Et	4-Chlorphenyl	NEt ₂	1	1	1,5	4	115° C (Zersetzung)
45	A(l)	4-Pentenyl	4-Methylthiophenyl	NMe ₂	1	1	1	5	93,5-95,5 °C
46	A(h)	4-Pentenyl	3-Trifluormethyl- phenyl	NMe ₂	1	1	2	7	
47	A	4-methyl- 3-pentenyl	4-chlorophenyl	NR ₁ R ₂	1	1	16	7	

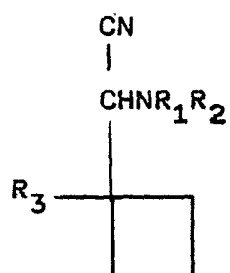
FORMELBLATT



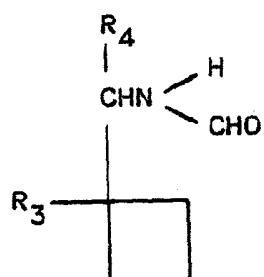
I

-COR₁₀

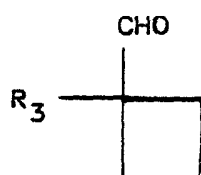
IV



VI



VII



XI