



12 PATENTSCHRIFT A5



615 679

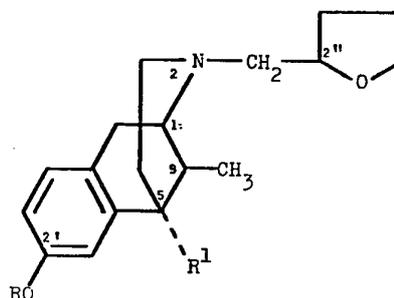
| | |
|--|--|
| <p>21 Gesuchsnummer: 3934/79</p> <p>62 Teilgesuch von: 10024/75</p> <p>22 Anmeldungsdatum: 31.07.1975</p> <p>30 Priorität(en): 05.08.1974 DE 2437610</p> <p>24 Patent erteilt: 15.02.1980</p> <p>45 Patentschrift veröffentlicht: 15.02.1980</p> | <p>73 Inhaber: C.H. Boehringer Sohn, Ingelheim a. Rh. (DE)</p> <p>72 Erfinder: Dr. Herbert Merz, Ingelheim a.Rh. (DE) Dr. Adolf Langbein, Ingelheim a.Rh. (DE) Dr. Gerhard Walther, Bingen a.Rh. (DE) Dr. Klaus Stockhaus, Bingen a.Rh. (DE)</p> <p>74 Vertreter: Brühwiler, Meier & Co., Zürich</p> |
|--|--|

54 Verfahren zur Herstellung von neuen 5,9-disubstituierten 2-Tetrahydrofurfuryl-6,7-benzomorphanen.

57 Neue 5,9-disubstituierte 2-Tetrahydrofurfuryl-6,7-benzomorphone der nebenstehenden Formel I, worin R Wasserstoff oder Methyl; und R¹ Methyl oder Phenyl bedeuten, werden hergestellt, indem man aus entsprechend substituierten 2,5-Dihydroxy-n-pentyl-benzomorphanen unter Schliessung des Tetrahydrofuranringes Wasser abspaltet.

Die erhaltenen Basen der Formel I können anschliessend in ihre Säureadditionssalze übergeführt werden.

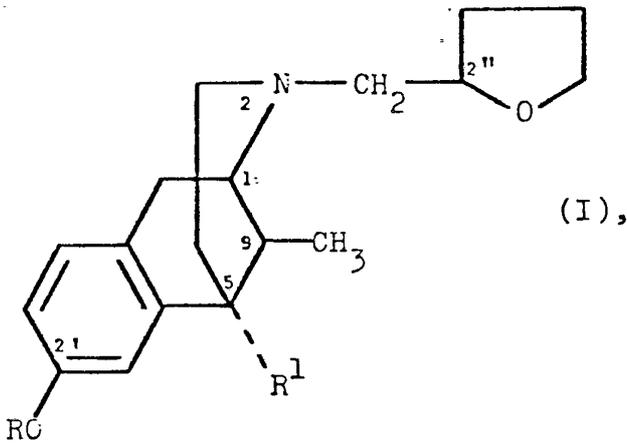
Die Verbindungen der Formel I und ihre Säureadditionssalze zeichnen sich durch eine therapeutisch nutzbare Wirkung auf das Zentralnervensystem aus. Besonders hervorzuheben ist ihre analgetische Wirkung, welche diejenige des Morphins häufig übertrifft, ohne die unerwünschten Nebenwirkungen des Morphins, z.B. die Suchtwirkung, zu zeigen.



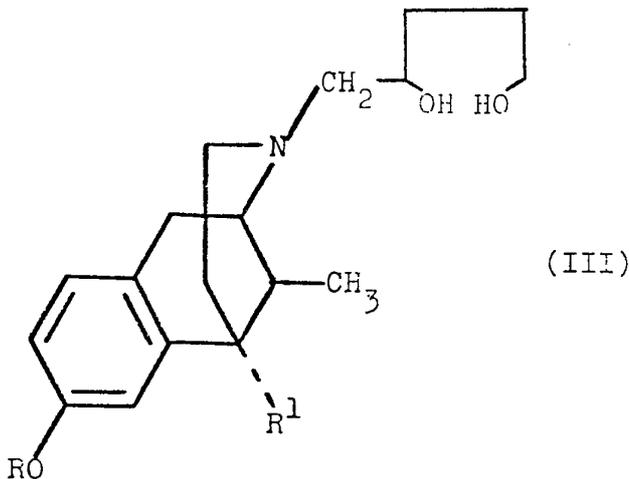
(I),

PATENTANSPRUCH

Verfahren zur Herstellung von neuen 5,9-disubstituierten 2-Tetrahydrofurfuryl-6,7-benzomorphanen der Formel I

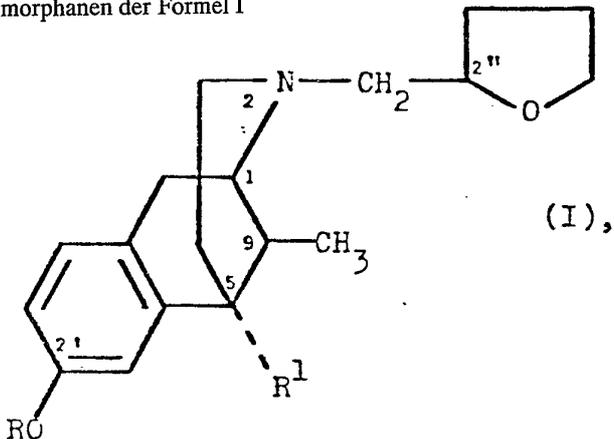


worin
R Wasserstoff oder Methyl; und
R¹ Methyl oder Phenyl
bedeuten, sowie von deren Säureadditionssalzen, dadurch
gekennzeichnet, dass man aus einer Verbindung der Formel III



Wasser abspaltet und die Verfahrensprodukte gegebenenfalls
in ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze
überführt.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von
neuen 5,9-disubstituierten 2-Tetrahydrofurfuryl-6,7-benzo-
morphanen der Formel I

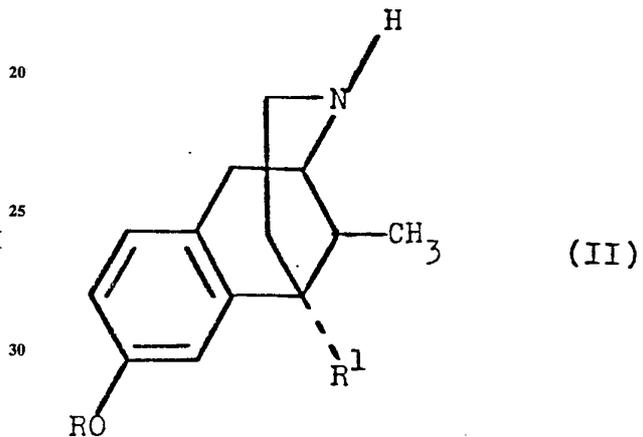


worin
R Wasserstoff oder Methyl; und
R¹ Methyl oder Phenyl
bedeuten, sowie von deren Säureadditionssalzen.

5 In den erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen der
Formel I sind die Substituenten in 5- und 9-Stellung des carbo-
cyclischen Ringes trans-ständig angeordnet.

Von den Verbindungen der Formel I sind diejenigen bevor-
zugt, worin R Wasserstoff bedeutet. Als besonders bevorzugt
10 sind 2-Tetrahydrofurfuryl-2'-hydroxy-5,9-β-dimethyl-6,7-
benzomorphan und dessen Stereoisomere zu erwähnen.

Bei der oben gegebenen Definition der Verbindungen der
Formel I ergibt sich bezüglich der Stereochemie folgende
15 Situation: Das den Verbindungen zugrunde liegende Norben-
zomorphan der Formel II



35 besitzt drei Asymmetriezentren. Wegen des starren Einbaus
der Asymmetriezentren C-1 und C-5 in ein überbrücktes
Ringsystem und wegen der Festlegung der Konfiguration am
C-9 (Beschränkung auf die β-Reihe) existieren die der Formel
I zugrunde liegenden Norverbindungen der Formel II jedoch
40 nur in einer einzigen racemischen Form und den zugehörigen
optischen Antipoden:

| Bezeichnung | Form von II | Konfiguration |
|-------------|---------------|---------------|
| (±)-II | racemisch | - |
| (-)-II | linksdrehend | 1 R, 5 R, 9 S |
| (+)-II | rechtsdrehend | 1 S, 5 S, 9 R |

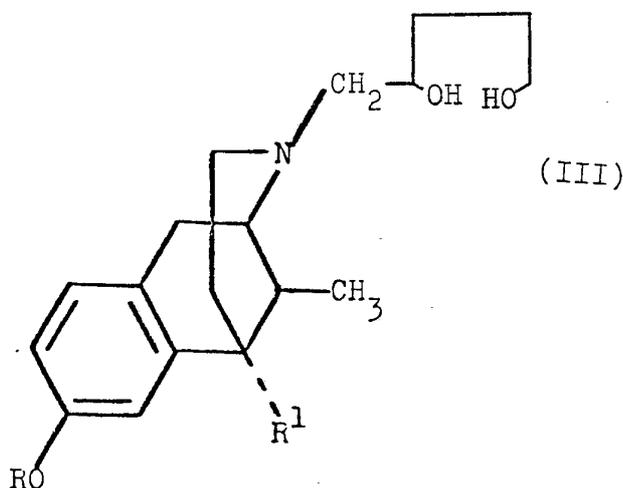
50 Mit der N-Tetrahydrofurfuryl-Substitution tritt ein zusätz-
liches Asymmetriezentrum im Molekül auf (am C-2'' im Tetra-
hydrofuranring). Es ist daher zu erwarten, dass sich unter der
oben definierten Formel I zwei Reihen (I, 1) und (I, 2) von
racemischen Diastereomeren und die zugehörigen optischen
55 Antipoden verbergen, die ihre Existenz folgenden Kombina-
tionsmöglichkeiten verdanken:

| Bezeichnung | Konfiguration | | |
|-------------|--------------------|--------------------------------|------------------------------------|
| | Benzomorphan | N-Tetrahydro- furfuryl-Rest | |
| I, 1 | 1 R, 5 R, 9 S--(-) | D--(-) | racemisches Diastereomeres 1 |
| | 1 S, 5 S, 9 R--(+) | L-(+) | |
| I, 2 | 1 R, 5 R, 9 S--(-) | L-(+) | racemisches Diastereomeres 2 |
| | 1 S, 5 S, 9 R--(+) | D--(-) | |

Welche der zu (I, 1) bzw. zu (I, 2) gehörenden optischen Antipoden die linksdrehende und welche die rechtsdrehende Form ist, lässt sich grundsätzlich nicht allein aufgrund der Konfiguration angeben, sondern ergibt sich nur aus der Messung im Polarimeter. Soweit optische Drehungen gemessen wurden, hat sich gezeigt, dass die Drehrichtung des Grundkörpers II durch die Einführung des D-(-)- oder L-(+)-Tetrahydrofurfuryl-Restes nicht verändert wird.

Bezüglich der Nomenklatur der Verbindungen der Formel I ergibt sich bei den optisch aktiven Verbindungen keine Schwierigkeit, wie aus der oben angeführten Tabelle ersichtlich ist. Verwendet man die Kennzeichnung 1 R, 5R, 9 S bzw. 1 S, 5 S, 9 R, so ist damit die Konfiguration am C-9 eindeutig festgelegt und in der chemischen Bezeichnung kann das «β» entfallen. Bei den racemischen Verbindungen kann man dagegen nicht vorhersagen, welches der beiden möglichen Diastereomeren vorliegt. In der Erfindungsbeschreibung werden beide racemischen Diastereomeren durch (±) gekennzeichnet und voneinander durch den Zusatz «Diastereomeres 1» bzw. «Diastereomeres 2» unterschieden, wobei 1 und 2 die Reihenfolge der Isolierung bedeutet.

Die Verbindungen der Formel I werden erfindungsgemäss hergestellt, indem man aus einer Verbindung der Formel III



Wasser abspaltet und die Verfahrensprodukte gegebenenfalls in ihre physiologisch unbedenklichen Säureadditionssalze überführt.

Die Wasserabspaltung kann beispielsweise durch Einwirkung von sauren Katalysatoren auf Verbindungen der Formel III erfolgen. Geeignete saure Katalysatoren sind z. B. anorganische oder organische Säuren, wie Schwefelsäure, Phosphorsäure, Oxalsäure oder p-Toluolsulfonsäure, oder saure Salze, wie Natriumhydrogensulfat oder wasserfreies Zinkchlorid.

Man arbeitet vorzugsweise bei erhöhter Temperatur, am besten zwischen 100 und 200°C. Es kann zweckmässig sein, das abgespaltene Wasser durch wasserbindende Mittel, wie z. B. überschüssige Schwefelsäure oder überschüssiges Zinkchlorid oder durch azeotrope Destillation zu entfernen. Oft ist es auch vorteilhaft, eine der beiden Hydroxygruppen intermediär durch eine reaktionsfähigere Gruppe zu ersetzen. So kann man beispielsweise den Ringschluss mit Toluolsulfonsäurechlorid in Pyridin bewirken, ohne dass das intermediär gebildete O-Toluolsulfonyloxyderivat der Verbindung der Formel III isoliert wird. Je nach den relativ drastischen Reaktionsbedingungen können vorhandene O-Alkylgruppen zu freien phenolischen Hydroxygruppen gespalten werden, wobei man Verbindungen der Formel I, worin R Wasserstoff darstellt, erhält.

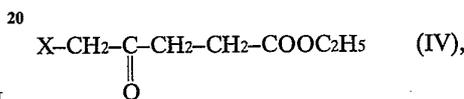
Die erhaltenen Reaktionsprodukte können aus den Ansät-

zen mit Hilfe üblicher Methoden isoliert werden. Gegebenenfalls können die erhaltenen Rohprodukte unter Anwendung besonderer Verfahren, z. B. der Säulenchromatographie, gereinigt werden, ehe man sie in Form der Basen oder geeigneter Säureadditionsverbindungen kristallisiert.

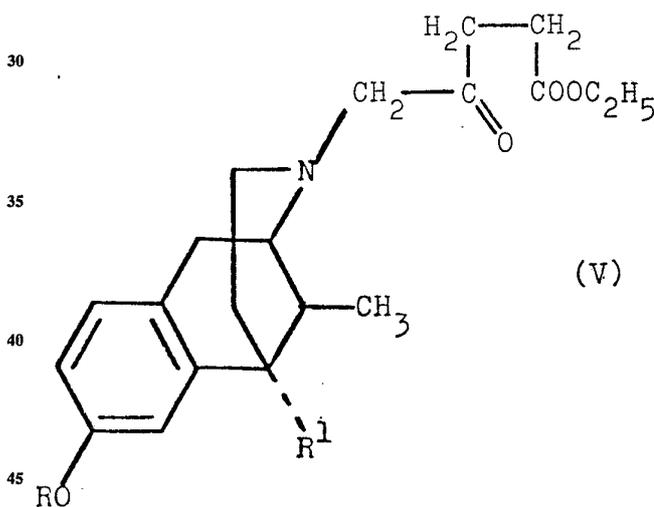
Je nach der Wahl der Reaktionsbedingungen und Reaktionspartner sind die gewonnenen Reaktionsprodukte entweder sterisch einheitliche Verbindungen oder Gemische aus racemisch bzw. optisch aktiven Diastereomeren.

Diastereomere können aufgrund ihrer unterschiedlichen chemischen und physikalischen Eigenschaften nach bekannten Verfahren, z. B. durch fraktionierte Kristallisation, getrennt werden. Racemische Verbindungen können mit Hilfe üblicher Methoden zur Racematspaltung in die entsprechenden optischen Antipoden aufgetrennt werden.

Die Ausgangsverbindungen der Formel III können durch Umsetzung der Norverbindungen der Formel II mit γ-Ketosäuren der Formel IV



worin X ein Halogenatom bedeutet, und anschließende Reduktion der Zwischenverbindung der Formel V



mit komplexen Hydriden hergestellt werden.

Die erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen der Formel I sind Basen und können auf übliche Weise in ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze überführt werden. Zur Salzbildung geeignete Säuren sind beispielsweise Mineralsäuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Jodwasserstoffsäure, Fluorwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, oder organische Säuren, wie Essigsäure, Propionsäure, Buttersäure, Valeriansäure, Pivalinsäure, Capronsäure, Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Brenztraubensäure, Weinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Benzoesäure, p-Hydroxybenzoesäure, Salicylsäure, p-Aminobenzoesäure, Phthalsäure, Zimtsäure, Ascorbinsäure, 8-Chlortheophyllin, Methansulfonsäure und Äthanphosphonsäure.

Die erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen der Formel I und deren Säureadditionssalze üben eine therapeutisch nutzbare Wirkung auf das Zentralnervensystem aus. Besonders ausgeprägt ist die analgetische Wirkung, die z. B. an der Maus im Writhing-Test, Hot-Plate-Test und Haffner-Test demonstriert werden kann. Die wirksamsten Vertreter errei-

chen bei subkutaner Injektion je nach Test das Zehn- bis Dreissigfache der Stärke des Morphins. Trotz dieser hohen Wirksamkeit fehlen die typischen Nebenwirkungen des Morphins, z. B. das Straub'sche Schwanzphänomen und der Manegtrieb. Das Fehlen dieser, insbesondere für Verbindungen mit Aktivität im Haffner-Test typischen Nebenwirkungen lässt auf Abwesenheit anderer unerwünschter Eigenschaften des Morphins, insbesondere auf das Fehlen der Suchtwirkung schliessen. Der Zusammenhang zwischen Straubschwanz und Suchtpotential ist in der Literatur dokumentiert; vgl. hierzu I. Shemano und H. Wendel: A Rapid Screening Test for Potential Addiction Liability of New Analgesic Agents, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 6 (1964) 334–339. Die neuen Verbindungen zeichnen sich weiterhin durch eine im Vergleich zu Morphin grössere therapeutische Breite aus. Die Verbindungen zeigen darüber hinaus an der morphinsüchtigen Ratte keine morphinähnliche Wirkung.

Die erfindungsgemäss herstellbaren Verbindungen der Formel I sowie deren Säureadditionssalze können enteral oder auch parenteral angewandt werden. Die Dosierung für die enterale und parenterale Anwendung liegt bei etwa 0,5 bis 100 mg, vorzugsweise zwischen 1 und 20 mg. Die Verbindungen der Formel I bzw. deren Säureadditionssalze können mit anderen schmerzstillenden Mitteln oder mit andersartigen Wirkstoffen, z. B. Sedativa, Tranquilizer, Hypnotika, kombiniert werden. Geeignete galenische Darreichungsformen sind beispielsweise Tabletten, Kapseln, Zäpfchen, Lösungen, Suspensionen, Pulver oder Emulsionen; hierbei können zu deren Herstellung die üblicherweise verwendeten galenischen Hilfs-, Träger-, Spreng- oder Schmiermittel oder Substanzen zur Erzielung einer Depot-Wirkung Verwendung finden. Die Herstellung der Präparate kann nach den in der Galenik üblichen Methoden erfolgen.

Die Tabletten können aus mehreren Schichten bestehen. Entsprechend können Dragées durch Überziehen von analog den Tabletten hergestellten Kernen mit üblicherweise in Dragéeüberzügen verwendeten Mitteln hergestellt werden.

Zur Erzielung eines Depoteffektes oder zur Vermeidung von Inkompatibilitäten kann der Kern auch aus mehreren Schichten bestehen. Desgleichen kann auch die Dragée-hülle zur Erzielung einer Depotwirkung aus mehreren Schichten aufgebaut sein.

Säfte, welche die Verbindungen der Formel I und gegebenenfalls noch andere Wirkstoffe enthalten, können zusätzlich noch Süssungsmittel, geschmacksverbessernde Mittel, z. B. Aromastoffe, enthalten. Sie können ausserdem Suspendierhilfsstoffe, Dickungsmittel, Netzmittel und/oder Schutzstoffe enthalten.

Injektionslösungen können in üblicher Weise, z. B. unter Zusatz von Konservierungsmitteln oder Stabilisatoren hergestellt und in Injektionsflaschen oder Ampullen abgefüllt werden.

Geeignete Zäpfchen lassen sich beispielsweise durch Vermischen der dafür vorgesehenen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffkombinationen mit üblichen Trägermitteln, wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol bzw. dessen Derivaten herstellen.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung in nicht beschränkender Weise.

Beispiel 1

(-)-2-(D-Tetrahydrofurfuryl)- und (-)-2-(L-Tetrahydrofurfuryl)-[(1R,5R,9S)-2'-hydroxy-5,9-dimethyl-6,7-benzomorphan]

a) (-)-2-(2-Oxo-4-äthoxycarbonyl-butyl)-2'-hydroxy-5,9 β -dimethyl-6,7-benzomorphan-hydrochlorid 4,34 g (0,02 Mol) (-)-2'-Hydroxy-5,9 β -dimethyl-6,7-benzomorphan, 2,52 g Natriumhydrogencarbonat und 4,92 g (0,022 Mol) 5-Bromlävulinsäureäthylester werden in 20 ml Dimethyl-

formamid und 50 ml Tetrahydrofuran 2 Stunden unter Rühren und Rückfluss erhitzt. Anschliessend wird i. V. eingedampft und der Rückstand mit 100 ml Chloroform und 40 ml Wasser geschüttelt. Die im Scheidetrichter abgetrennte wässrige Phase wird noch einmal mit 20 ml Chloroform extrahiert, die vereinigten Chloroform-Lösungen mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und i. V. eingedampft. Der Rückstand wird mit 30 ml Äthanol unter Zugabe von 10 ml 2n äthanolischer HCl gelöst und die Lösung mit absolutem Äther bis eben zur beginnenden Trübung versetzt. Es kristallisiert das Umsetzungsprodukt. Man lässt über Nacht im Kühlschrank stehen, saugt dann ab und wäscht mit Äthanol/Äther und zuletzt mit Äther. Das Kristallisat wird bei 80°C getrocknet. Ausbeute 7,6 g = 96% der Theorie; Schmelzpunkt 237 bis 239°C. Eine aus Äthanol/Äther umkristallisierte Probe schmilzt bei 241°C.

b) (-)-2-(2,5-Dihydroxy-n-pentyl)-2'-hydroxy-5,9 β -dimethyl-6,7-benzomorphan (Diastereomeregemisch)

7,6 g (0,0192 Mol) (-)-2-(2-Oxo-4-äthoxycarbonyl-butyl)-2'-hydroxy-5,9 β -dimethyl-6,7-benzomorphan-hydrochlorid werden durch Schütteln mit 50 ml Chloroform, 50 ml Wasser und 3 ml konz. Ammoniak in die entsprechende Base überführt, die sich in der Chloroform-Phase befindet. Die wässrige Phase wird noch einmal mit 20 ml Chloroform extrahiert, die vereinigten Chloroform-Lösungen mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und i. V. eingedampft. Der Eindampfungsrückstand wird mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert. Dazu tropft man ihn in 76 ml absolutem Tetrahydrofuran und tropft die Lösung unter Rühren innerhalb von einer Stunde in eine mit Eis gekühlte Suspension von 1,0 g Lithiumaluminiumhydrid in 20 ml absolutem Tetrahydrofuran. Nach beendeter Zugabe wird das Eisbad entfernt, eine weitere Stunde bei Raumtemperatur gerührt und schliesslich 3 Stunden unter Rückfluss gekocht. Anschliessend wird abgekühlt und unter Rühren und Eiskühlung tropfenweise mit 3 ml Wasser und darauf mit 100 ml gesättigter Diammoniumtartrat-Lösung versetzt. Man trennt im Scheidetrichter und dampft die (obere) organische Phase i. V. ein. Die wässrige Phase wird zweimal mit je 50 ml Chloroform extrahiert. Mit den vereinigten Extrakten wird der Eindampfungsrückstand der Tetrahydrofuran-Phase aufgenommen, die Lösung mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und i. V. eingedampft. Es hinterbleibt ein Rückstand von 4 g (-)-2-(2,5-Dihydroxy-n-pentyl)-2'-hydroxy-5,9 β -dimethyl-6,7-benzomorphan (Gemisch aus beiden Diastereomeren; im Dünnschicht-Chromatogramm auf Kieselgel-Fertigplatten Merck unter Verwendung von Chloroform/Methanol/konz. Ammoniak im Volumenverhältnis 90:10:0,5 Rf-Werte von 0,4 bzw. 0,45).

c) (-)-2-(D-Tetrahydrofurfuryl)- und (-)-2-(L-Tetrahydrofurfuryl)-[(1R,5R,9S)-2'-hydroxy-5,9-dimethyl-6,7-benzomorphan]

Der Eindampfungsrückstand der vorausgehenden Reaktionsstufe (4 g) wird mit 4,0 g p-Toluolsulfonsäure in 200 ml Xylol 45 Minuten unter Rückfluss und Wasserabscheidung gekocht. Anschliessend wird i. V. eingedampft und der Rückstand mit 50 ml Chloroform, 25 ml Wasser und 2,5 ml konz. Ammoniak geschüttelt. Nach Trennung im Scheidetrichter wird noch einmal mit 20 ml Chloroform extrahiert, die vereinigten Chloroform-Extrakte zweimal mit Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und i. V. eingedampft. Der Eindampfungsrückstand (3,5 g) wird durch Chromatographie an Kieselgel gereinigt. Man erhält nach Kristallisieren und Umkristallisieren aus wässrigem Methanol 0,85 g Kristallisat der Titelverbindungen mit dem Schmelzpunkt 164 bis 165°C. Auf analoge Weise können folgende Verbindungen hergestellt werden:

(-)-2-(L-Tetrahydrofurfuryl)-[(1 R, 5 R, 9 S)-2'-hydroxy-5,9-dimethyl-6,7-benzomorphan]
Fp. 171 °C

$[\alpha]_D^{25} = -112^\circ$ (c = 1, Methanol)

(+)-2-(L-Tetrahydrofurfuryl)-[(1 S, 5 S, 9 R)-2'-hydroxy-5,9-dimethyl-6,7-benzomorphan]
Fp. 143 °C

$[\alpha]_D^{25} = +102^\circ$ (c = 1, Methanol)

(-)-2-(D-Tetrahydrofurfuryl)-[(1 R, 5 R, 9 S)-2'-hydroxy-5,9-dimethyl-6,7-benzomorphan]
Fp. 144 °C

$[\alpha]_D^{25} = -102^\circ$ (c = 1, Methanol)

(+)-2-(D-Tetrahydrofurfuryl)-[(1 S, 5 S, 9 R)-2'-hydroxy-5,9-dimethyl-6,7-benzomorphan]
Fp. 171 °C

$[\alpha]_D^{25} = +112^\circ$ (c = 1, Methanol)

2-Tetrahydrofurfuryl-2'-hydroxy-5,9β-dimethylbenzomorphan (Gemisch der racemischen Diastereomeren I und II)

Fp. 144 bis 146 °C

2-(L-Tetrahydrofurfuryl)-[(1 R, 5 R, 9 S)-2'-hydroxy-5-phenyl-9-methyl-6,7-benzomorphan]
Fp. 193 bis 197 °C

2-(D-Tetrahydrofurfuryl)-[(1 R, 5 R, 9 S)-2'-hydroxy-5-phenyl-9-methyl-6,7-benzomorphan]
Fp. 145 bis 146 °C

Beispiel 2

(-)-2-(L-Tetrahydrofurfuryl)-[(1R,5R,9S)-2'-hydroxy-5,9-dimethyl-6,7-benzomorphan]-hydrochlorid
15,3 g (-)-2-(L-Tetrahydrofurfuryl)-[(1R,5R,9S)-2'-hydroxy-5,9-dimethyl-6,7-benzomorphan] werden in 80 ml Äthanol und 40 ml 2n äthanolischer Salzsäure gelöst und die Lösung mit 200 ml absolutem Äther versetzt. Es kristallisiert

das Hydrochlorid der Substanz. Nach Stehen über Nacht im Kühlschrank wird abgesaugt und mit Äthanol/Äther 1:1, danach mit Äther gewaschen und an der Luft und zuletzt bei 80°C getrocknet. Ausbeute 15,7 g = 81,5% der Theorie;
5 Schmelzpunkt 257°C, unverändert nach Umkristallisieren aus Äthanol/Äther.

Beispiel 3

(+)-2-(D-Tetrahydrofurfuryl)-[(1S,5S,9R)-2'-hydroxy-5,9-dimethyl-6,7-benzomorphan]-hydrochlorid
10 Ausgehend von 8,2 g (+)-2-(D-Tetrahydrofurfuryl)-[(1S,5S,9R)-2'-hydroxy-5,9-dimethyl-6,7-benzomorphan] erhält man analog Beispiel 2 8,0 g (79,1% d. Th.) des entsprechenden Hydrochlorids mit einem Schmelzpunkt von 257°C,
15 der sich nach Umkristallisieren nicht ändert.

Beispiel 4

(-)-2-(D-Tetrahydrofurfuryl)-[(1R,5R,9S)-2'-hydroxy-5,9-dimethyl-6,7-benzomorphan]-hydrochlorid
20 Ausgehend von 14,7 g (-)-2-(D-Tetrahydrofurfuryl)-[(1R,5R,9S)-2'-hydroxy-5,9-dimethyl-6,7-benzomorphan] erhält man analog Beispiel 2 14,8 g (79,6% d. Th.) des entsprechenden Hydrochlorids mit einem Schmelzpunkt von 290-
25 bis 291°C, der sich nach Umkristallisieren nicht ändert.

Beispiel 5

(+)-2-(L-Tetrahydrofurfuryl)-[(1S,5S,9R)-2'-hydroxy-5,9-dimethyl-6,7-benzomorphan]-hydrochlorid
30 Ausgehend von 5,0 g (+)-2-(L-Tetrahydrofurfuryl)-[(1S,5S,9R)-2'-hydroxy-5,9-dimethyl-6,7-benzomorphan] erhält man analog Beispiel 2 5,4 g (79,5% d. Th.) des entsprechenden Hydrochlorids mit einem Schmelzpunkt von 290 bis 291°C, der sich nach Umkristallisieren nicht ändert.