



(12) PATENTSKRIFT

Patent- og
Varemærkestyrelsen

(51) Int.Cl.: C 07 C 211/26 A 01 N 33/04 A 01 N 43/00 C 07 C 215/48 C 07 C 217/58
C 07 D 215/12 C 07 D 333/20 C 07 D 333/58

(21) Patentansøgning nr: PA 1985 02431

(22) Indleveringsdag: 1985-05-31

(24) Løbedag: 1985-05-31

(41) Alm. tilgængelig: 1985-12-10

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 2002-02-04

(30) Prioritet: 1984-06-09 JP 118636/84

(73) Patenthaver: Kaken Pharmaceutical Co. Ltd., 28-8, Honkomagome 2-chome, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan

(72) Opfinder: Tetsuya Maeda, 17-2, Hiyoshi-cho, Tokorozawa-shi, Saitama-ken, Japan
Toshiyuki Yamamoto, 3-15-18, Shikama, Adachi-ku, Tokyo-to, Japan
Mituo Takase, 2-21-30, Hinodai, Hino-shi, Tokyo-to, Japan
Kazuya Sasaki, Kurumehairazu 403, 1-1-48 Chuo-cho, Higashikurume-shi, Tokyo-to, , Japan
Tadashi Arika, 1-18-1-320 Yahara, Kasukabe-shi, Saitama-ken, Japan
Mamoru Yokoo, 1540-16 Sunashinden, Kawagoe-shi, Saitama-ken, Japan
Rieko Hashimoto, c/o Kaken-asakaryo 2-5-19 , Naka-cho, Asaka-shi, Saitama-ken, Japan
Kouji Amemiya, 5-487-22 Hanakoganei, Kodaira-shi, Tokyo-to, Japan
Sakae Koshikawa, 930-32-4-207 Oaza-Angyohara, Kawagushi-shi, Saitama-ken, Japan

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau A/S, Høje Taastrup Boulevard 23, 2630 Taastrup, Danmark

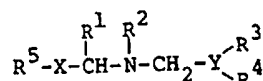
(54) Benævnelse: Aminderivater, fremgangsmåde til fremstilling af disse, fungicider indeholdende sådanne aminderivater og deres anvendelse som virksom bestanddel til fremstilling af et lægemiddel med antifungal aktivitet

(56) Fremdragne publikationer:
US A 3127447
J. Am. Chem. Soc., bd. 65, 1943, side 1984-92
Chem. Abs., bd. 42, 1948, spalte 3341-42
Beilstein, bd. 12 E II 12, side 741 og 745
J. Org. Chem., bd. 29, 1964, side 407-10
DK B 147068

(57) Sammendrag:

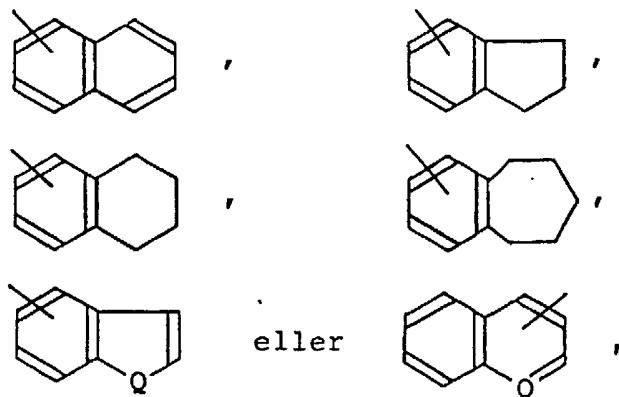
Aminderivater, fremgangsmåde til fremstilling deraf og
fungicider indeholdende dem

Aminderivater med den almene formel

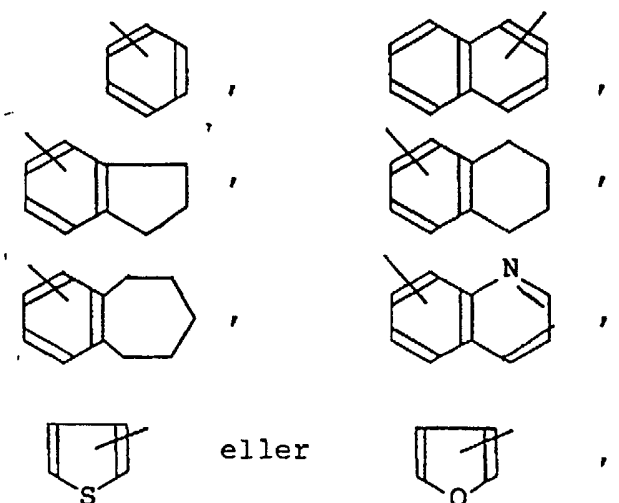


I

hvor X er en gruppe



hvor Q betegner oxygen, svovl eller nitrogen,
Y en gruppe



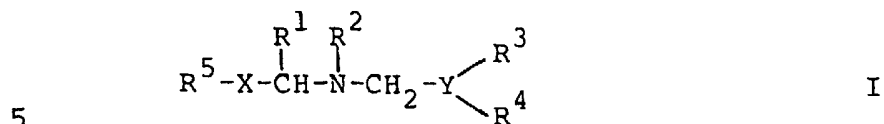
R^1 hydrogen eller alkyl, R^2 hydrogen eller alkyl, R^3 hydrogen, halogen eller alkyl, R^4 hydrogen, alkyl, cykloalkyl, halogeneret alkyl eller halogen, R^5 hydrogen, alkyl, alkoxy, halogen, nitro eller hydroxy, idet R^5 er knyttet til en vilkårlig stilling i X og R^3 og R^4 til vilkårlige stillinger i Y,

har fungicid virkning og er velegnede til fremstilling af fungicide præparater.

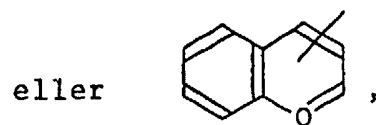
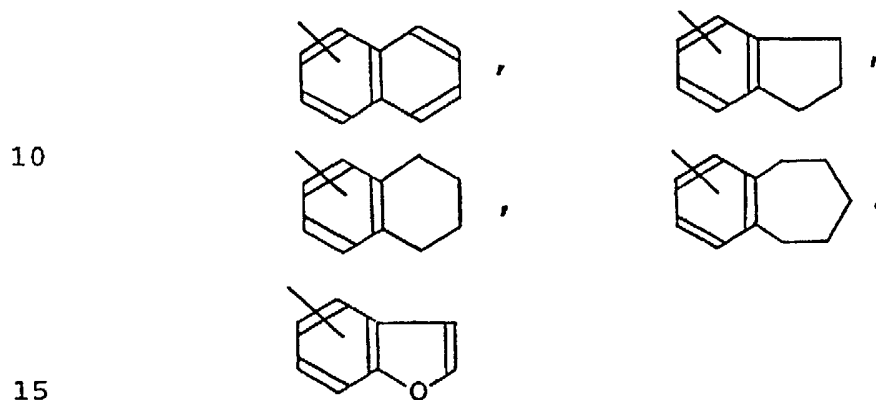
Forbindelser kan fremstilles ved forskellige analogifremgangsmåder.

1

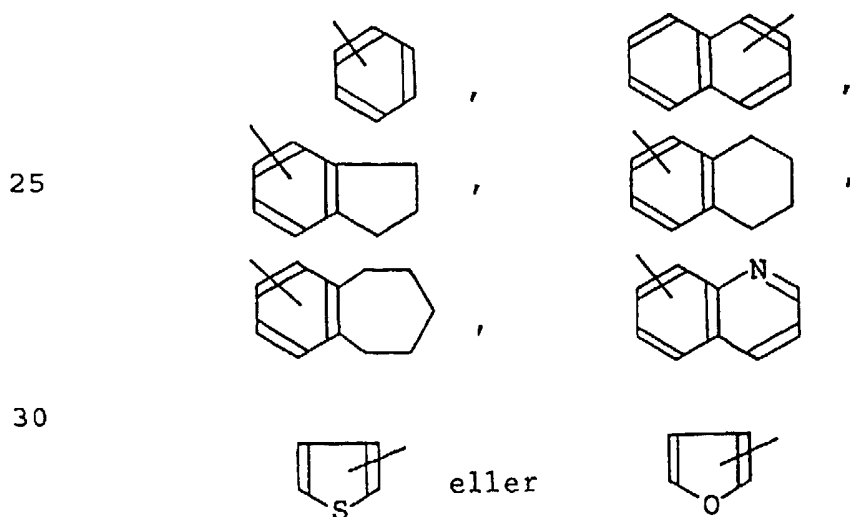
Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte
aminderivater med den almene formel



5 hvor X er en gruppe



20 hvor Q er et oxygen-, svovl- eller nitrogenatom,
Y er en gruppe



R^1 er et hydrogenatom eller en ligekædet eller
35 forgrenet alkylgruppe med 1 til 6 carbonatomer, for-

trinsvis 1 til 4 carbonatomer,

R^2 er et hydrogenatom eller en ligekædet eller forgrenet alkylgruppe med 1 til 3 carbonatomer,

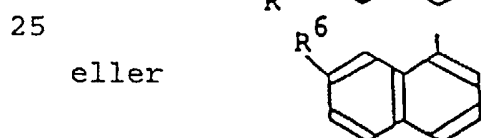
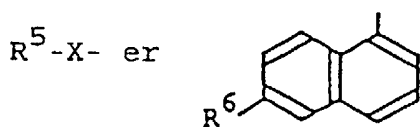
R^3 er et hydrogenatom, et halogenatom såsom fluor, klor, brom eller jod eller en ligekædet eller forgrenet alkylgruppe med 2 til 5 carbonatomer, fortrinsvis op til 4 carbonatomer,

R^4 er et hydrogenatom, et halogenatom såsom fluor, klor, brom eller jod, eller en ligekædet eller forgrenet alkylgruppe med 2 til 5 carbonatomer, og

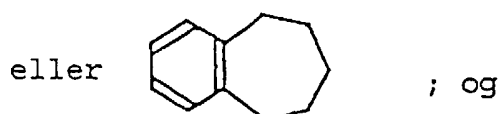
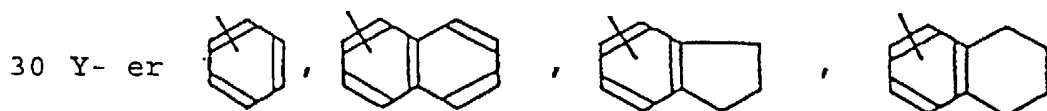
R^5 er et hydrogenatom, en ligekædet eller forgrenet alkylgruppe med 1 til 6 carbonatomer, fortrinsvis 1 til 4 carbonatomer, en ligekædet eller forgrenet alkoxygruppe med 1 til 6 carbonatomer, fortrinsvis 1 til 4 carbonatomer, et halogenatom såsom fluor, klor, brom eller jod, eller en nitrogruppe,

hvor R^5 er knyttet til en vilkårlig position i en gruppe X, og R^3 og R^4 er knyttet til vilkårlige positioner i en gruppe Y, samt syreadditionssalte deraf, med undtagelse af følgende forbindelser:

(1) derivaterne med den almene formel (I), hvor



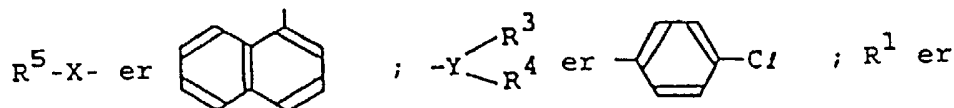
hvor R^6 er en alkoxygruppe;



35 R^1 , R^2 , R^3 og R^4 har de ovenfor angivne betydninger,

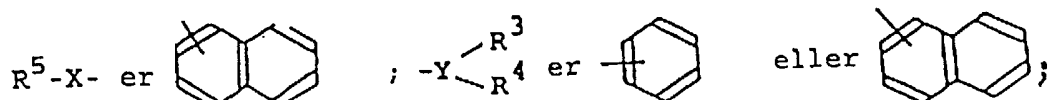
3

(2) derivatet med den almene formel (I), hvor



5 et hydrogenatom; og R^2 er en metylgruppe,

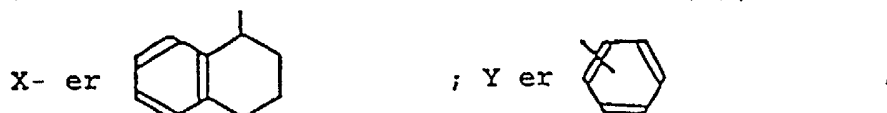
(3) derivaterne med den almene formel (I), hvor



10 R^1 er et hydrogenatom eller en alkylgruppe; og

R^2 er et hydrogenatom eller en metylgruppe,

(4) derivaterne med den almene formel (I), hvor

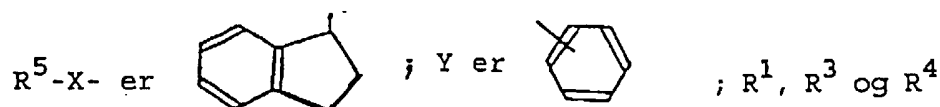


15

R^1 , R^2 , R^3 og R^4 har de ovenfor angivne betydninger; og
 R^5 er et hydrogenatom, en alkoxygruppe eller et halo-
 genatom, samt

(5) derivaterne med den almene formel (I), hvor

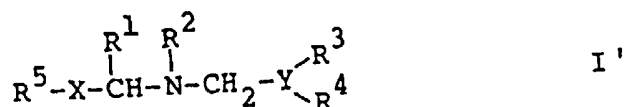
20



er hydrogenatomer; og R^2 er et hydrogenatom eller en
 25 alkylgruppe med 1 til 3 carbonatomer.

Opfindelsen angår desuden fungicider, som er
 ejendommelige ved, at de indeholder et aminderivat med
 den almene formel I'

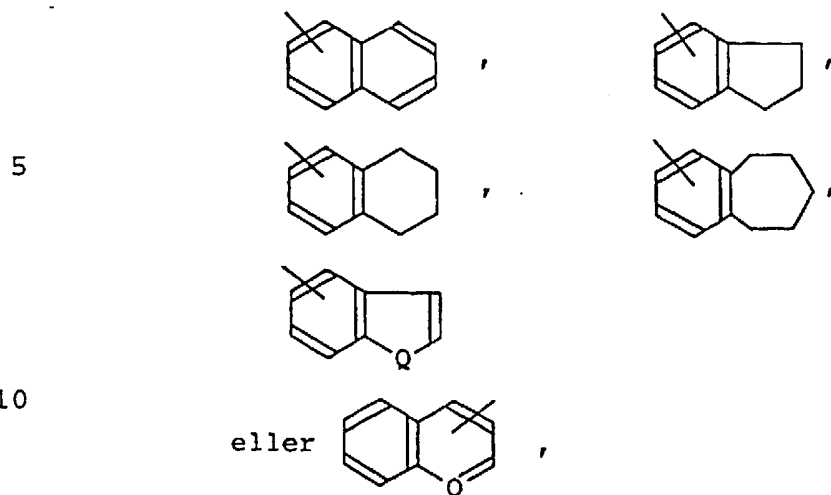
30



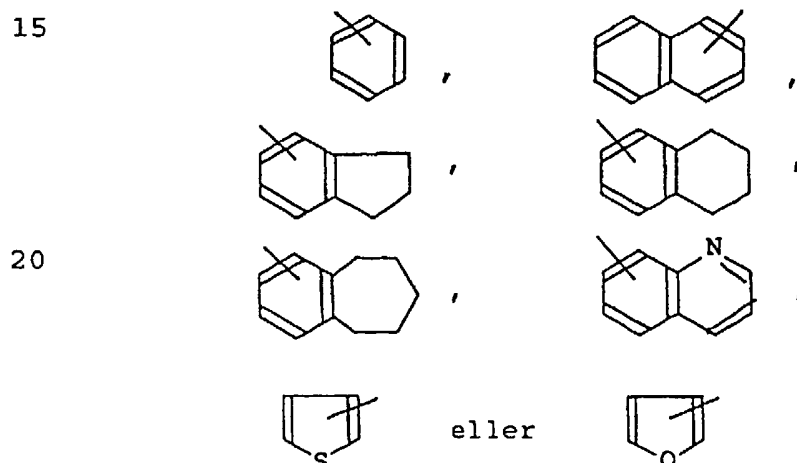
35

4

hvor X er en gruppe



hvor Q er oxygen, svovl eller nitrogen,
Y er en gruppe



25 R^1 er et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1 til 6 carbonatomer,

R^2 er et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1 til 3 carbonatomer,

30 R^3 er et hydrogenatom, et halogenatom eller en alkylgruppe med 2 til 5 carbonatomer,

R^4 er et hydrogenatom, et halogenatom eller en alkylgruppe med 2 til 5 carbonatomer, og

R^5 er et hydrogenatom, en alkylgruppe med 1 til 6 carbonatomer, en alkoxygruppe med 1 til 6 carbonatomer,
35 et halogenatom eller en nitrogruppe,

hvor R^5 er knyttet til en vilkårlig position i en gruppe X, og R^3 og R^4 er knyttet til vilkårlige positioner i en gruppe Y,

5 eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf som virksom bestanddel.

Tillige angår opfindelsen anvendelsen af et aminderivat med den almene formel I' som ovenfor anført, eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf
10 som en virksom bestanddel til fremstilling af et lægemiddel med antifungal aktivitet.

Som eksempler på syreadditionssaltene af aminderivaterne med formel I og I' kan nævnes hydroklorider, hydrobromider, sulfater, nitrater, acetater, oxalater,
15 tartrater, benzensulfater, metansulfater og lignende som er farmakologisk acceptable.

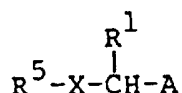
Fra DK fremlæggeskrift nr. 147068 kendes 1-naphthylmethyl-cinnamyl-aminderivater med antimykotisk virkning, som afviger fra forbindelserne ifølge op-
20 findelsen ved tilstedeværelsen af en $CH=CH$ -gruppe mellem CH_2 -gruppen og Y-gruppen.

Forbindelserne ifølge opfindelsen har vist sig at have en overraskende bedre antifungal/antimykotisk virkning end de kendte forbindelser.

25 Opfindelsen angår yderligere en fremgangsmåde til fremstilling af aminderivater med den almene formel I og syreadditionssalte deraf, som er ejendommelig ved at man

a) omsætter en forbindelse med den almene formel II

30



II.

hvor R^1 , R^5 og X har de ovenfor angivne betydninger, og A er en fraspaltelig gruppe eller R^2-NH- , hvor R^2 har
35 den ovenfor angivne betydning, med en forbindelse med

6

den almene formel

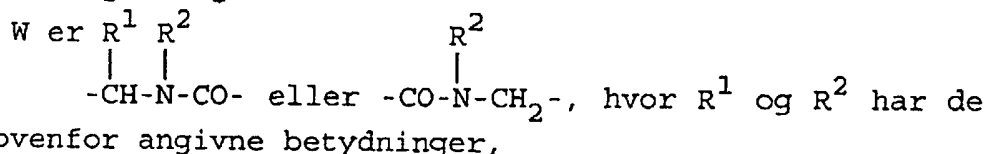


hvor R^3 , R^4 og Y har de ovenfor angivne betydninger, og
 5 A er en fraspaltelig gruppe eller $\text{R}^2\text{-NH-}$, hvor R^2 har
 den ovenfor angivne betydning, dog således at A i
 formel III er forskellig fra A i formel II, eller

10 b) reducerer en forbindelse med den almene formel IV



hvor R^3 , R^4 , R^5 , X og Y har de ovenfor angivne be-
 15 tydninger, og



20 hvorpå man opsamler det ved proces a) eller proces
 b) dannede produkt i form af en fri base eller et
 syreadditionssalt deraf.

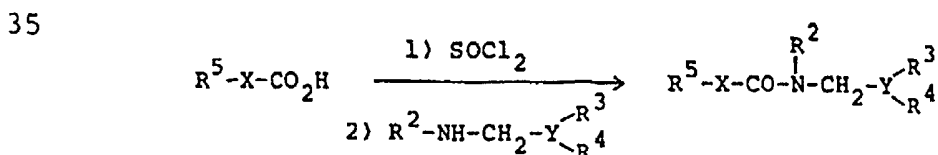
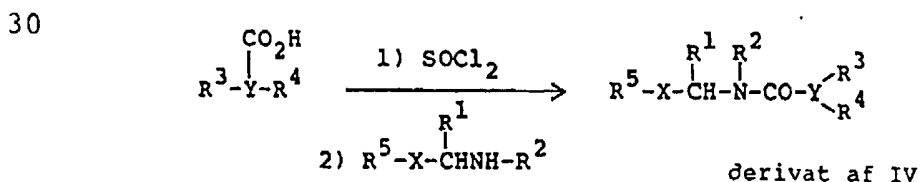
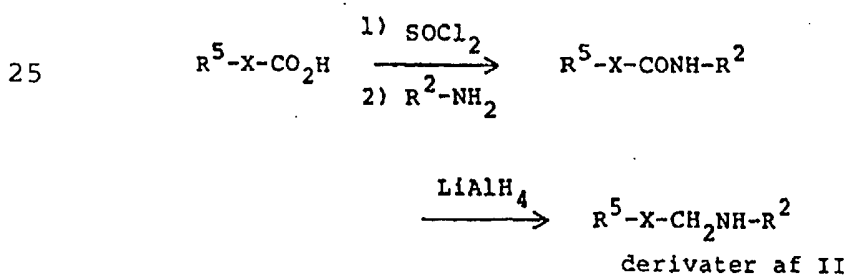
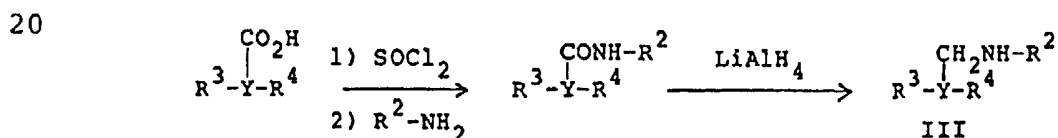
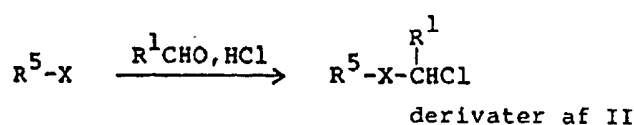
Processerne a) og b) kan udføres på konventionel
 måde.

25 Proces a) kan udføres i et reaktionsopløsningsmid-
 del af en aromatisk kulbrinte såsom benzen eller toluen,
 en æter såsom diætylæter eller dioxan eller et karboxylsy-
 realkylamid såsom dimetylformamid, ved en temperatur i
 området fra stuetemperatur til opløsningsmidlets kogepunkt,
 30 fortrinsvis fra stuetemperatur til 60°C . Eksempler på fra-
 spaltelige grupper A er halogenatomer såsom klor eller
 brom og organiske sulfonyloxygrupper med 1-10 kulstofato-
 mer såsom tosyloxy og mesyloxy. Reaktionen udføres fordel-
 agtigt i nærværelse af et syrebindende middel som fx et
 35 hydroxid af et alkalimetal eller jordalkalimetal eller et
 karbonat af et alkalimetal eller jordalkalimetal såsom
 natriumkarbonat eller kaliumkarbonat.

Proces b) kan udføres i et inaktivt opløsningsmiddel såsom en æter som fx diætylæter, tetrahydrofuran eller dioxan ved stuetemperatur eller ved en temperatur mellem stuetemperatur og opløsningsmidlets kogepunkt idet litium-

aluminiumhydrid kan bruges som reduktionsmiddel. Reaktionen til omdannelse af en forbindelse ifølge opfindelsen med den almene formel I fra den fri base deraf til et syreadditionssalt deraf, eller fra syreadditionssaltet til den fri base, kan udføres på konventionel måde.

Forbindelser med den almene formel II, III eller IV, der er udgangsmaterialer som bruges til fremstilling af forbindelserne ifølge opfindelsen med den almene formel I kan let fremstilles på konventionel måde, hvad enten det er kendte eller nye forbindelser. Eksempler på fremstilling af dem er som følger:



hvor R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , X og Y har de ovenfor angivne betydninger.

Reaktionerne kan udføres under betingelser som sædvanligvis anvendes ved sådanne reaktioner, og forskellige mellemprodukter kan underkastes yderligere omsætning uden isolering. I tilfælde af at isolation er nødvendig, kan den udføres på konventionel måde.

Forbindelser ifølge opfindelsen udviser ypperlig antifungal aktivitet. De udviser en antifungal aktivitet ved en koncentration på 0,003-100 µg/ml in vitro, navnlig mod sådanne svampe som *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton interdigitale*, *Trichophyton rubrum*, *Microsporum canis*, *Microsporum gypseum*, *Epidermophyton floccosum*, *Cryptococcus neoformans*, *Sporothrix schenckii*, *Aspergillus fumigatus* og *Candida albicans*. Prøver in vitro ved dermatomycosemodellen under anvendelse af marsvin (se Sumio Sakai: *Shinkin To Shinkinsho*, bind 1, side 252, 1960) viste også, at forbindelserne ifølge opfindelsen har ypperlig antifungal aktivitet.

Forbindelserne ifølge opfindelsen kan bruges til dannelse af fungicider i form af flydende præparater, salver, cremer og lignende præparatformer. Omend mængden af den virksomme komponent i præparatet kan variere i afhængighed af svampearten, graden af sygdommen og arten af anvendt forbindelse samt dosisform, kan forbindelserne ifølge opfindelsen i almindelighed give fungicid virkning ved koncentrationer på 0,01-5%.

Opfindelsen skal i det følgende forklares nærmere ved nogle referenceeksempler, eksempler, præparateksempler og forsøg.

NMR-spektrene i eksemplerne er vist i δ -værdier målt i $CDCl_3$ under anvendelse af TMS som standard.

Smeltepunkterne i alle eksemplerne er smeltepunkterne af vedkommende forbindelses hydroklorid og NMR-spektrene referer alle til forbindelserne som frie baser.

Referenceeksempel 1

4-Jod-1-klormetylnaftalen

En blanding af 17,8 g 1-jodnaftalen, 4,4 g para-formaldehyd, 10,4 ml eddikesyre, 14,6 ml koncentreret
5 saltsyre og 6,6 ml fosforsyre omrørtes ved 80-85°C og
ialt 8 gange tilsattes der med mellemrum på 1 time yderligere 20 ml koncentreret saltsyre. Reaktionsblandingen
udhældtes i vand og ekstraheredes med benzen. Efter afdestillation af benzenet vandtes der 18,5 g 4-jod-1-klormetylnaftalen.
10

Kernemagnetisk resonansspektrum, δ (CDCl₃): 8,08-6,86 (m, 6H) og 4,78 (s, 2H).

Forbindelsen 4-brom-1-klormetylnaftalen fremstilledes også ved samme fremgangsmåde. smp. 82-83,5°C.

15 Kernemagnetisk resonansspektrum, δ (CDCl₃): 8,33-7,15 (m, 6H) og 4,86 (s, 2H).

Referenceeksempel 2

20 N-Metyl-4-t-butylbenzylamin

En blanding af 178 g 4-t-butylbenzoesyre og 360 g tionylklorid omrørtes ved 50°C i 5 timer. Efter afdestillation af overskud af tionylklorid under nedsat tryk sættes resten dråbevis til 300 ml 40% vandig opløsning af
25 metylamin og den resulterende blanding omrørtes i 3 timer. Syrning med saltsyre bevirkede udfældning af 171 g N-metyl-4-t-butylbenzamid med smp. 99-100°C.

Til en blanding af 30,4 g litiumaluminiumhydrid og 1 liter vandfri metylater sættes det vundne amid, og
30 reaktionsblandingen tilbagesvales i 6 timer. Efter afkøling sønderdeltes overskydende litiumaluminiumhydrid ved dråbevis tilsætning af vand, og æterlaget fraskiltes. Æteropløsningen vaskedes med vand og tørredes over vandfrit natriumsulfat. Efter afdestillation af æter vandtes
35 der ved dispersion under nedsat tryk en farveløs væske bestående af N-metyl-4-t-butylbenzylamin med kp. 93-95°C/6 mm Hg.

Kernemagnetisk resonansspektrum, δ (CDCl_3): 7,26 (s, 4H), 3,68 (s, 2H), 2,42 (s, 3H) og 1,29 (s, 9H).

Hydrokloridets smp. 208,5-209,5°C.

5 Referenceeksempel 3

N-propyl-1-naftylmetylamin

Til 116 g propylamin sættes der dråbevis 25 g 1-naftoylchlorid og den resulterende blanding omrøres i 3 timer. Derefter filtreres og vaskedes de ved syring med saltsyre dannede krystaller med vand. De vundne 26,8 g N-propyl-1-naftamid sættes til en blanding af 14,1 g litiumaluminiumhydrid og 300 ml vandfri diætylæter og reaktionsblandingen tilbagesvales i 11 timer. Efter afkøling sønderdeltes overskydende litiumaluminiumchlorid ved dråbevis tilsætning af vand og æterlaget fraskiltes. Efter afdestillation af æter vandtes der 16,6 g N-propyl-1-naftylmetylamin (kp. 133-134°C)/1,5 mm Hg) som en farveløs væske ved destillation under nedsat tryk.

Kernemagnetisk resonansspektrum, δ (CDCl_3): 8,2-7,2 (m, 7H), 4,20 (s, 2H), 2,69 (t, J=7Hz, 2H), 1,86-1,15 (m, 2H) og 0,90 (t, J=7Hz, 3H).

Følgende forbindelser fremstilledes også på denne måde: N-metyl-1-naftylmetylamin, N-ætyl-1-naftylmetylamin og N-butyl-1-naftylmetylamin.

25 Referenceeksempel 4

N-Metyl-N-(1-naftylmetyl)-4-isopropylbenzamid

En blanding af 0,99 g 4-isopropylbenzoesyre og 3,6 g tionylchlorid omrøres ved 50°C i 4 timer hvorefter overskydende tionylchlorid fjernes under nedsat tryk. Det vundne syreklorid opløstes i 5 ml vandfrit benzen og opløsningen sættes dråbevis til en blanding af 1,0 g N-metyl-1-naftylmetylamin, 2 ml triætylamin og 15 ml vandfrit benzen og den resulterende blanding omrøres i 3 timer. Derefter udhældtes blandingen i vand, ekstraheres med benzen og vaskedes successivt med 5% vandig

opløsning af saltsyre, 3% vandig opløsning af natriumbi-karbonat og vand. Efter afdestillation af benzen vandtes der viskøs N-metyl-N-(1-naftylmetyl)-4-isopropylbenzamid.

Kernemagnetisk resonansspektrum, δ (CCl_4 , TMS-standard): 8,0-7,0 (m, 11H), 5,03 (s, 2H), 2,80 (s, 3H), 3,1-2,6 (m, 1H) og 1,18 (s, $J=7\text{Hz}$, 6H).

Følgende forbindelser fremstilledes på samme måde:

N-Metyl-N-(1-naftylmetyl)-4-etylbenzamid. Kernemagnetisk resonansspektrum, δ (CCl_4 , TMS-standard): 8,0-6,95 (m, 11H), 5,07 (s, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,75 (q, $J=7,6\text{Hz}$, 2H) og 1,15 (t, $J=7,6\text{Hz}$, 2H).

N-Metyl-N-(1-naftylmetyl)-4-butylbenzamid. Kernemagnetisk resonansspektrum, δ (CCl_4 , TMS-standard): 8,0-6,0 (m, 11H), 5,02 (s, 2H), 2,79 (s, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,54 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 1,7-1,15 (m, 4H) og 0,88 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H).

N-Metyl-N-(1-naftylmetyl)-3,4-dimetylbenzamid. Kernemagnetisk resonansspektrum, δ (CCl_4 , TMS-standard): 8,0-6,8 (m, 10H), 4,99 (s, 2H), 2,76 (s, 3H) og 2,13 (s, 6H).

N-Metyl-N-(1-naftylmetyl)-3,5-dimetylbenzamid. Kernemagnetisk resonansspektrum, δ (CCl_4 , TMS-standard): 8,0-6,8 (m, 19H), 5,00 (s, 2H), 2,72 (s, 3H) og 2,15 (s, 6H).

N-Metyl-N-(1-naftylmetyl)-4-jodbenzamid. Smp. 136,5-138,5°C. Kernemagnetisk resonansspektrum, δ (CCl_4 , TMS-standard): 8,0-7,01 (m, 11H), 5,03 (s, 2H) og 2,80 (s, 3H).

Referenceeksempel 5

N-(4-t-Butylbenzyl)-N-metyl-2-ætoxykarboxy-1-naftamid

7,52 g 2-hydroxy-1-naftoesyre opløstes i en vandig opløsning af natriumhydroxyd (3,63 g natriumhydroxyd og 71,5 ml vand) og til opløsningen sættes der dråbevis under afkøling 9,59 g ætylchlorformiat. Efter at blandingen var omrørt ved stuetemperatur i 1 time udhældtes den i vand, ekstraheredes med benzen, vaskedes med vand og

tørredes over vandfrit natriumsulfat. Natriumsulfatet fjernedes og der tilsattes 5,24 g tionylklorid. Reaktionen udførtes ved 40°C i 3 timer og det vundne syreklorid sattes dråbevis til en blanding af 7,08 g N-metyl-4-t-benzylamin og 8 g pyridin hvorpå der omrørtes på ny i 3 timer. Reaktionsblandingen udhældtes i vand og ekstraheredes med benzen og benzenopløsningen vaskedes successivt med 3% vandig opløsning af saltsyre og vand og tørredes over vandfrit natriumsulfat. Efter afdestillation af benzen vandtes der 6,6 g olieagtigt N-(4-t-butylbenzyl)-metyl-2-ætoxykarboxy-1-naftamid.

Eksempel 1

En blanding af 1,94 g 1-klormetylnaftalen, 1,77 g N-metyl-4-t-butylbenzylamin, 1,17 g natriumkarbonat og 10 ml dimetylformamid omrørtes i 14 timer ved 50°C. Reaktionsblandingen udhældtes i vand og ekstraheredes med benzen, hvorpå benzenopløsningen vaskedes med vand. Efter afdestillation af benzen tilsattes der 1,5 ml koncentreret saltsyre og overskydende saltsyre fjernedes under nedsat tryk, hvorpå der tilsattes en ringe mængde acetone, og de dannede hvide krystaller (2,75 g) frafiltreredes. Ved omkrystallisation fra acetone/ætanol vandtes der hvide pladeformede krystaller af N-(4-t-butylbenzyl)-N-metyl-1-naftylmetylamin-hydroklorid med smp. 211-213°C.

Kernemagnetisk resonansspektrum, δ : 8,3-7,3 (m, 11H), 3,91 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,19 (s, 3H) og 1,33 (s, 9H).

Massespektrum (m/e): 317 (M^+), 190, 176, 170, 147 og 141 (base).

Eksempel 4

N-4-t-Butylbenzyl-N-metyl-4-fluor-1-naftamid vandtes i en mængde på 2,0 g ved omsætning med 1,23 g 1-klormetyl-4-fluornaftalen og 1,15 g N-metyl-4-t-butylbenzylamin.

Eksempel 9

N-4-t-Butylbenzyl-N-metyl-1-(1-naftyl)-ætylamin
vandtes i en mængde på 1,33 g ved omsætning af 1,20 g
1-(1-klorætyl)-naftalen og 1,15 g N-metyl-4-t-butylbenzyl-
5 amin.

Eksempel 12

N-Metyl-N-4-t-pentylbenzyl-1-naftylmetylamin vand-
tes i en mængde på 1,65 g ved omsætning af 1,11 g 1-klor-
10 metylnaftalen og 1,15 g N-metyl-4-t-pentylbenzylamin.

Eksempel 22

N-4-Isopropylbenzyl-N-metyl-1-naftylmetylamin vand-
15 tes i en mængde på 1,47 g ved omsætning af 1,11 g 1-klor-
metyl-naftalen og 0,98 g N-metyl-4-isopropylbenzylamin.

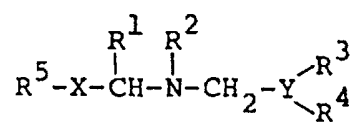
Eksempel 29

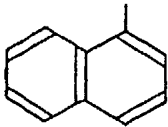
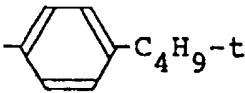
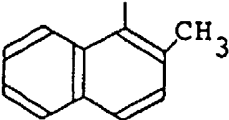
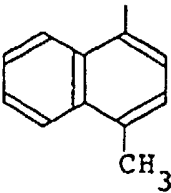
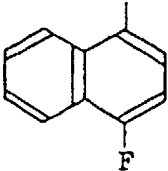
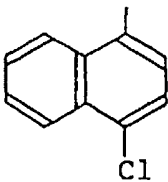
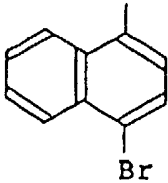
N-4-t-Butylbenzyl-N-metyl-3-benzo[b]-tienylmetyl-
20 amin vandtes i en mængde på 1,4 g ved omsætning af 0,89
g 3-klormetylbenzo[b]-tiofen og 0,91 g N-metyl-4-t-butyl-
benzylamin.

25 Eksempel 2-57

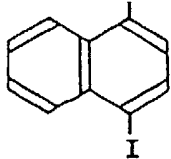
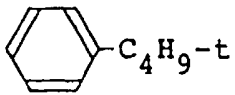
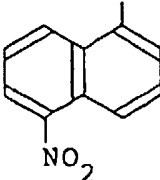
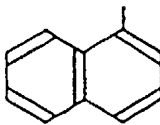
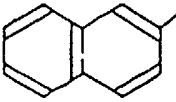
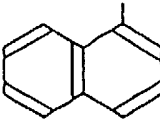
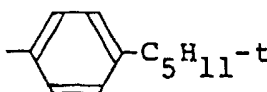
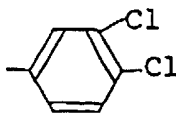
Fremgangsmåden i eksempel 1 blev gentaget til frem-
bringelse af hydroklorider af forskellige aminderivater.
De enkelte forbindelsers smeltepunkter er vist i nedenstå-
30 ende tabel 1.

Tabel 1

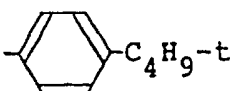
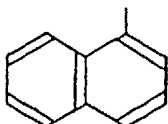
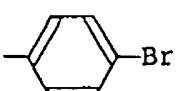
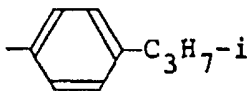
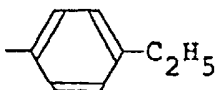
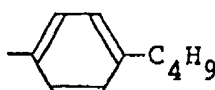
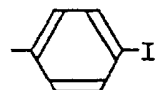


Eks.	- X-R ⁵	R ¹	R ²	-Y(R ³ , R ⁴)	Smp., °C
1		H	CH ₃		211 - 213
2		"	"	"	218 - 220
3		"	"	"	231 - 233
4		"	"	"	237 - 239
5		"	"	"	236 - 238
6		"	"	"	240 - 242

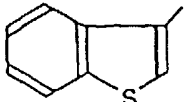
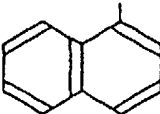
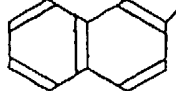
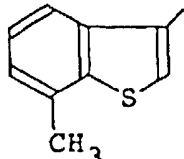
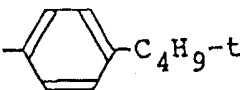
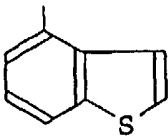
Tabel 1 (fortsat)

Eks.	- X-R ⁵	R ¹	R ²	$\begin{array}{c} \text{R}^3 \\ \diagup \\ -\text{Y} \\ \diagdown \\ \text{R}^4 \end{array}$	Smp., °C
7		H	CH ₃	 C ₄ H ₉ -t	225 - 227
8		"	"	"	223 - 225
9		CH ₃	"	"	222 - 224
10		H	"	"	228,5 - 230,5
11		"	"	 C ₅ H ₁₁ -t	191 - 193
12	"	"	"		211 - 212,5

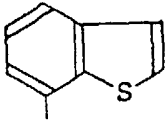
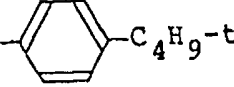
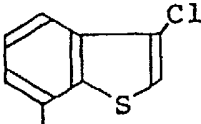
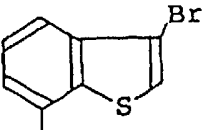
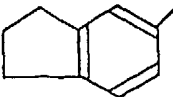
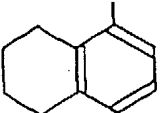
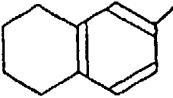
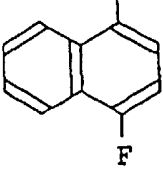
Tabel 1 (fortsat)

Eks.	- X-R ⁵	R ¹	R ²		Smp., °C
13	"	"	C ₂ H ₅		190 - 195
14	"	"	C ₃ H ₇	"	174 - 176,5
15		H	CH ₃		211 - 213
16	"	"	"		195,5 - 197
17	"	"	"		202 - 203,5
18	"	"	"		190 - 191
19	"	"	"		215 - 217

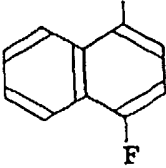
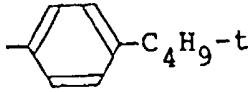
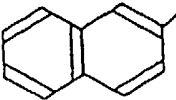
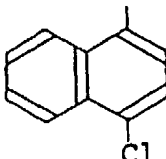
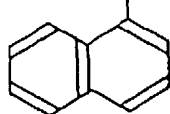
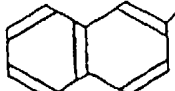
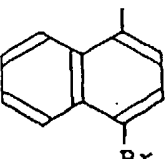
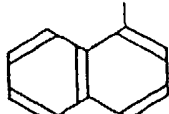
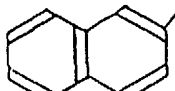
Tabel 1 (fortsat)

Eks.	- X-R ⁵	R ¹	R ²		Smp., °C
20		"	"	"	216 - 217,5
21	"	"	C ₂ H ₅	"	173 - 175
22	"	"	CH ₃		223 - 224
23	"	"	"		237 - 238
24		"	"		219 - 221
25		"	"	"	219 - 221

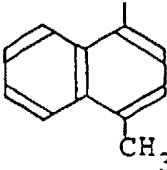
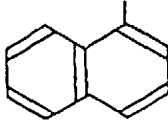
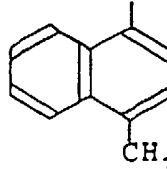
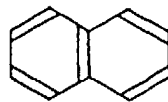
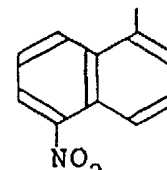
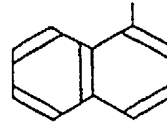
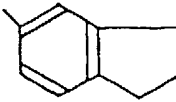
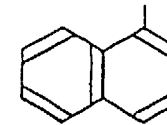
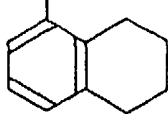
Tabel 1 (fortsat)

Eks.	- X-R ⁵	R ¹	R ²	$\begin{array}{c} \text{R}^3 \\ \diagup \\ \text{---Y---} \\ \diagdown \\ \text{R}^4 \end{array}$	Smp., °C
26		"	"		
27		"	"	"	
28		"	"	"	220 - 221,5
29		"	"	"	210 - 212 (sønderdeling)
30		"	"	"	189,5 - 190,5
31		"	"	"	237 - 238
32		"	"	"	232,5 - 233 (sønderdeling)

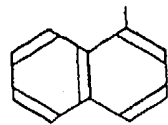
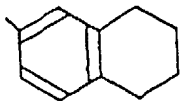
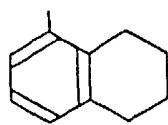
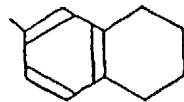
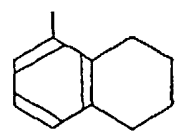
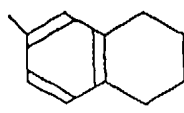
Tabel 1 (fortsat)

Eks.	- X-R ⁵	R ¹	R ²	-Y ^{R³} _{R⁴}	Smp., °C
33		H	CH ₃		237 - 239
34	"	"	"		243 - 243,5
35		"	"		233 - 234
36	"	"	"		247 - 249
37		"	"		228 - 228,5
38	"	"	"		235,5 - 236,5

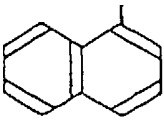
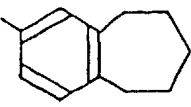
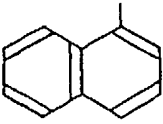
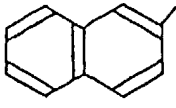
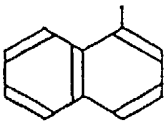
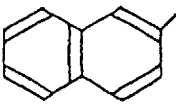
Tabel 1 (fortsat)

Eks.	- X-R ⁵	R ¹	R ²	-Y- $\begin{matrix} R^3 \\ R^4 \end{matrix}$	Smp., °C
39		H	CH ₃		219 - 220
40		"	"		238 - 239
41		"	"	"	233 - 236
42		H	"		192 - 194
43		"	"		126 - 128 (sønderdeling)

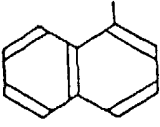
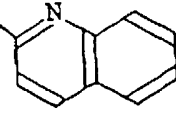
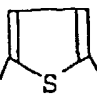
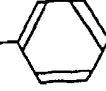
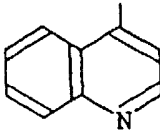
Tabel 1 (fortsat)

Eks.	- X-R ⁵	R ¹	R ²		Smp., °C
44		H	CH ₃		197 - 200
45	"	"	C ₂ H ₅		194 - 196
46	"	"	"		174 - 179
47	"	"	C ₃ H ₇		163 - 169
48	"	"	"		183 - 186

Tabel 1 (fortsat)

Eks.	- X-R ⁵	R ¹	R ²		Smp., °C
49		H	CH ₃		
50	"	"	C ₂ H ₅		214 - 215
51	"	"	"		194 - 195
52	"	"	C ₃ H ₇		193 - 194
53	"	"	"		206 - 208,5

Tabel 1 (fortsat)

Eks.	- X-R ⁵	R ¹	R ²		Smp., °C
54		H	CH ₃		102 - 103 (base)
55	"	"	"		199 - 201,5
56	"	"	H		203 - 208
57		"	CH ₃	"	

I det følgende vises NMR-data og MS-data (m/e) for forbindelserne ifølge eksemplerne 2-57.

Eksempel 2

5 Kernemagnetisk resonansspektrum, δ : 8,35-7,23 (m, 10H), 3,97 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,17 (s, 3H) og 1,28 (s, 9H). Massespektrum (m/e): 331 (M^+), 176, 152 (base) og 147.

10 Eksempel 3

 Kernemagnetisk resonansspektrum, δ : 8,4-7,3 (m, 10H), 3,88 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,13 (s, 3H) og 1,28 (s, 9H). Massespektrum (m/e): 331 (M^+), 184, 176, 152 (base) og 147.

Eksempel 4

 Kernemagnetisk resonansspektrum, δ : 8,3-6,8 (m, 10H), 3,84 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,18 (s, 3H) og 1,30 (s, 9H). Massespektrum (m/e): 335 (M^+), 188, 176, 154 (base) og 147.

Eksempel 5

25 Kernemagnetisk resonansspektrum, δ : 8,3-7,3 (m, 10H), 3,83 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,17 (s, 3H) og 1,30 (s, 9H). Massespektrum (m/e): 351 (M^+), 204, 176, 175 (base) og 147.

Eksempel 6

30 Kernemagnetisk resonansspektrum, δ : 8,3-7,3 (m, 10H), 3,77 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,13 (s, 3H) og 1,29 (s, 9H). Massespektrum (m/e): 397 (M^+), 395 (M^+), 250, 248, 219, 201, 176 (base) og 147.

Eksempel 7

Kernemagnetisk resonansspektrum, δ : 8,3-7,1 (m,
10H), 3,82 (s, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,17 (s, 3H) og 1,30
5 (s, 9H). Massespektrum (m/e): 443 (M^+), 296, 267, 217,
176 (base) og 147.

Eksempel 8

Kernemagnetisk resonansspektrum, δ : 8,6-7,3 (m,
10 10H), 3,91 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,19 (s, 3H) og 1,29
(s, 9H). Massespektrum (m/e): 362 (M^+), 215, 186, 176 og
147 (base).

Eksempel 9

15 -----
Kernemagnetisk resonansspektrum, δ : 8,54-7,22 (m,
11H), 4,36 (q, $J=6,6\text{Hz}$, 1H), 3,63 (d, $J=13\text{Hz}$, 1H), 3,34
(d, $J=13\text{Hz}$, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,53 (d, $J=6,6\text{Hz}$, 2H) og
1,28 (s, 9H). Massespektrum (m/e): 331 (M^+), 316, 204,
20 176, 152 og 147 (base).

Eksempel 10

Kernemagnetisk resonansspektrum, δ : 7,9-7,3 (m,
25 11H), 3,63 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,21 (s, 3H) og 1,31
(s, 9H). Massespektrum (m/e): 317 (M^+), 176 (base), 170,
147, 142 og 141.

Eksempel 11

30 -----
Kernemagnetisk resonansspektrum, δ : 8,3-7,3 (m,
11H), 3,88 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,61 (q,

J=7,3Hz, 2H), 1,26 (s, 6H) og 0,67 (t, J=7,3 Hz, 3H).
Massespektrum (m/e): 331 (M^+), 190, 170, 155 og 141 (base).

5 Eksempel 12

Kernemagnetisk resonansspektrum, δ : 8,3-7,0 (m, 10H), 3,87 (s, 2H), 3,43 (s, 2H) og 2,15 (s, 3H). Masse-
spektrum (m/e): 329 (M^+), 202, 188, 170, 142 og 141 (base).

10 Eksempel 13

Kernemagnetisk resonansspektrum, δ : 8,3-7,2 (m, 11H), 3,97 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,56 (q, J=7Hz, 2H),
15 1,24 (s, 9H) og 1,02 (t, J=7Hz, 3H). Massespektrum (m/e):
331 (M^+), 316, 190, 147 og 141 (base).

Eksempel 14

Kernemagnetisk resonansspektrum, δ : 8,3-7,2 (m, 20 11H), 3,91 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,59 (t, J=7Hz, 2H),
1,74-1,47 (m, 2H), 1,25 (s, 9H) og 0,78 (t, J=7Hz, 3H).
Massespektrum (m/e): 345 (M^+), 316, 147 og 141 (base).

25 Eksempel 15

Kernemagnetisk resonansspektrum, δ : 8,3-7,06 (m, 11H), 3,89 (s, 2H), 3,47 (s, 2H) og 2,15 (s, 3H). Masse-
spektrum (m/e): 341 (M^+), 339 (M^+), 200, 198, 171, 169
30 og 141 (base).

Eksempel 16

Kernemagnetisk resonansspektrum, δ : 8,3-7,0 (m, 11H), 3,90 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,80 (q, J=7Hz, 1H),
35 2,17 (s, 3H) og 1,22 (d, J=7,4Hz, 6H). Massespektrum (m/e):
303 (M^+), 170, 155, 141 (base) og 133.

Eksempel 17

Kernemagnetisk resonansspektrum, δ : 8,3-7,0 (m, 11H), 3,88 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,59 (q, J=7Hz, 2H),
 5 2,16 (s, 3H) og 1,19 (t, J=7Hz, 3H). Massespektrum (m/e):
 289 (M^+), 170, 148, 141 (base) og 119.

Eksempel 18

10 Kernemagnetisk resonansspektrum, δ : 8,3-7,0 (m, 11H), 3,88 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,58 (t, J=7Hz, 2H),
 2,16 (s, 3H) og 1,9-1,2 (m, 4H). Massespektrum (m/e):
 317 (M^+), 176, 147 og 141 (base).

15 Eksempel 19

Kernemagnetisk resonansspektrum, δ : 8,3-6,89 (m, 11H), 3,83 (s, 2H), 3,39 (s, 2H) og 2,10 (s, 3H). Masse-
 spektrum (m/e): 387 (M^+), 260, 246, 217, 170 og 141.

20

Eksempel 20

Kernemagnetisk resonansspektrum, δ : 8,0-7,2 (m, 9H), 3,74 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,21 (s, H) og 1,30 (s,
 25 9H). Massespektrum (m/e): 147 (base), 148, 176 og 232 (M^+).

Eksempel 21

Kernemagnetisk resonansspektrum, δ : 8,0-7,2 (m, 9H), 3,76 (s, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,54 (t, J=7,2Hz, 2H), 1,28
 30 (s, 9H) og 1,07 (t, J=7,2Hz, 3H). Massespektrum (m/e):
 147 (base), 148, 190, 322 og 337 (M^+).

Eksempel 22

Kernemagnetisk resonansspektrum, δ : 8,2-7,1 (m, 12H), 3,90 (s, 2H), 3,73 (s, 2H) og 2,20 (s, 3H). Massespektrum (m/e): 141, 147 (base), 148, 170, 176 og 317 (M^+).

5

Eksempel 23

Kernemagnetisk resonansspektrum, δ : 8,0-7,2 (m, 12H), 3,73 (s, 2H), 3,65 (s, 2H) og 2,20 (s, 3H). Massespektrum (m/e): 141, 142, 147 (base), 148, 170, 176 og 317 (M^+).

10

Eksempel 24

Kernemagnetisk resonansspektrum, δ : 7,9-7,4 (m, 8H), 3,72 (s, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,20 (s, 2H) og 1,29 (s, 9H). Massespektrum (m/e): 161 (base), 162, 176, 190 og 337 (M^+).

15

Eksempel 25

Kernemagnetisk resonansspektrum, δ : 7,83-7,23 (m, 9H), 3,78 (s, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,17 (s, 3H) og 1,32 (s, 9H). Massespektrum (m/e): 147 (base), 148, 176, 190 og 323 (M^+).

20

25

Eksempel 28

Kernemagnetisk resonansspektrum, δ : 7,64 (m, 8H), 3,73 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,15 (s, 3H) og 1,31 (s, 9H). Massespektrum (m/e): 147, 176 (base), 225, 227, 254, 256, 401 (M^+) og 403 (M^+).

30

Eksempel 29

 Kernemagnetisk resonansspektrum, δ : 7,28-7,12 (m, 7H), 3,47 (s, 4H), 2,88 (t, $J=7\text{Hz}$, 4H), 2,17 (s, 3H), 2,02 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H) og 1,30 (s, 9H). Massespektrum (m/e): 131
 5 (base), 132, 147, 160, 176 og 307 (M^+).

Eksempel 30

 Kernemagnetisk resonansspektrum, δ : 7,27-6,93 (m, 7H), 3,48, 3,45 (s, s, 4H), 2,95-2,62 (m, 4H), 2,13 (s, 3H), 1,88-1,67 (m, 4H) og 1,32 (s, 9H). Massespektrum (m/e):
 10 129, 144 (base), 145, 147, 176, 178 og 321 (M^+).

Eksempel 31

 Kernemagnetisk resonansspektrum, δ : 7,27 (s, 4H),
 15 7,03 (s, 3H), 3,48, 3,45 (s, s, 4H), 2,9-2,6 (m, 4H), 2,16 (s, 3H), 1,88-1,67 (m, 4H) og 1,29 (s, 9H). Massespektrum (m/e): 139, 140, 141, 174, 176 (base) og 321 (M^+).

Eksempel 32

 Kernemagnetisk resonansspektrum, δ : 8,15-6,83 (m, 13H), 3,91 (s, 2H), 3,81 (s, 2H) og 2,19 (s, 3H). Masse-
 20 spektrum (m/e): 137, 149 (base), 170, 188 og 327 (M^+).

Eksempel 33

 Kernemagnetisk resonansspektrum, δ : 8,15-6,83 (m, 13H), 3,91 (s, 2H), 3,85 (s, 2H) og 2,19 (s, 3H). Masse-
 25 spektrum (m/e): 147, 154 (base), 176, 188 og 335 (M^+).

Eksempel 34

 Kernemagnetisk resonansspektrum, δ : 8,36-6,87 (m, 13H), 3,90 (s, 2H), 3,71 (s, 2H) og 2,19 (s, 3H). Masse-
 30 spektrum (m/e): 137, 138, 149 (base), 170, 188 og 329 (M^+).

Eksempel 35

Kernemagnetisk resonansspektrum, δ : 8,3-7,1 (m, 13H), 3,94 (s, 2H), 3,87 (s, 2H) og 2,21 (s, 9H). Masse-
spektrum (m/e): 137 (base), 138, 170, 175, 204 og 345 (M^+).

Eksempel 36

Kernemagnetisk resonansspektrum, δ : 8,35-7,2 (m, 13H), 3,84 (s, 2H), 3,66 (s, 2H) og 2,16 (s, 3H). Masse-
spektrum (m/e): 137 (base), 138, 170, 175, 204 og 345 (M^+).

Eksempel 37

Kernemagnetisk resonansspektrum, δ : 8,32-7,11 (m, 13H), 3,92 (s, 2H), 3,83 (s, 2H) og 2,19 (s, 3H). Masse-
spektrum (m/e): 137 (base), 138, 170, 219, 221, 248, 250, 389 og 391 (M^+).

Eksempel 38

Kernemagnetisk resonansspektrum, δ (i DMSO- d_6):
8,47-7,45 (m, 13H), 3,92 (s, 2H), 3,72 (s, 2H) og 2,16 (s, 3H). Massespektrum (m/e): 137 (base), 138, 170, 219, 221, 248, 250, 389 og 391 (M^+).

Eksempel 39

Kernemagnetisk resonansspektrum, δ : 8,2-7,1 (m, 13H), 3,90 (s, 4H), 2,61 (s, 3H) og 2,19 (s, 3H). Masse-
spektrum (m/e): 137, 146 (base), 147, 170, 184 og 325 (M^+).

Eksempel 40

Kernemagnetisk resonansspektrum, δ : 8,44-7,3 (m, 13H), 3,95 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 2,66 (s, 3H) og 2,22 (s, 3H). Massespektrum (m/e): 137 (base), 138, 146 (base), 147, 170, 184 og 325 (M^+).

Eksempel 41

Kernemagnetisk resonansspektrum, δ : 8,57-7,23 (m, 13H), 3,85 (s, 2H), 3,66 (s, 2H) og 2,16 (s, 3H). Masse-spektrum (m/e): 137 (base), 138, 170, 186, 215 og 356 (M^+).

5

Eksempel 42

Kernemagnetisk resonansspektrum, δ : 8,37-7,02 (m, 10H), 3,85 (s, 2H), 3,47 (s, 2H), 2,81 (t, J=7Hz, 4H), 2,13 (s, 3H) og 2,01 (t, J=7Hz, 2H). Massespektrum (m/e): 131, 137 (base), 150, 170 og 301 (M^+).

10

Eksempel 43

Kernemagnetisk resonansspektrum, δ : 8,0-6,8 (m, 10H), 3,73 (s, 2H), 3,36 (s, 2H), 2,9-2,5 (m, 4H), 2,07 (s, 3H) og 1,8-1,5 (s, 4H). Massespektrum (m/e): 129, 137, 139 (base), 172 og 315 (M^+).

15

20 Eksempel 44

Kernemagnetisk resonansspektrum, δ : 8,26-6,86 (m, 10H), 3,80 (s, 2H), 3,42 (s, 2H), 2,8-2,5 (m, 4H), 2,11 (s, 3H) og 1,9-1,6 (m, 4H). Massespektrum (m/e): 137 (base), 139, 170, 174 og 315 (M^+).

25

Eksempel 45

Kernemagnetisk resonansspektrum, δ : 8,09-6,94 (m, 10H), 3,91 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,9-2,5 (m, 4H), 2,51 (q, J=7Hz, 2H), 1,9-1,6 (m, 4H) og 1,05 (t, J=7Hz, 3H). Massespektrum (m/e): 137, 138 (base), 184, 186 og 329 (M^+).

30

Eksempel 46

Kernemagnetisk resonansspektrum, δ : 8,38-7,01 (m, 10H), 3,99 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,9-2,38 (m, 6H), 1,9-1,6 (m, 4H) og 1,07 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H). Massespektrum (m/e): 137 (base), 139, 184, 188, 314 og 329 (M^+).

Eksempel 47

Kernemagnetisk resonansspektrum, δ : 8,12 (m, 10H), 3,94 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 3,0-2,33 (m, 6H), 1,9-1,28 (m, 6H) og 0,77 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H). Massespektrum (m/e): 137 (base), 139, 198, 200, 314 og 343.

Eksempel 48

Kernemagnetisk resonansspektrum, δ : 8,35-7,03 (m, 10H), 3,98 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 2,9-2,34 (m, 6H), 1,9-1,3 (m, 6H) og 0,78 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H). Massespektrum (m/e): 137 (base), 139, 314 og 343 (M^+).

Eksempel 50

Kernemagnetisk resonansspektrum, δ : 8,14-7,04 (m, 14H), 3,95 (s, 4H), 2,54 (q, $J=7,5\text{Hz}$, 2H) og 1,07 (t, $J=7,5\text{Hz}$, 3H). Massespektrum (m/e): 137 (base), 138, 184, 310 og 325 (M^+).

Eksempel 51

Kernemagnetisk resonansspektrum, δ : 8,37-7,15 (m, 14H), 3,90 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,49 (q, $J=7\text{Hz}$, 2H) og 1,00 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H). Massespektrum (m/e): 137 (base), 138, 184, 310 og 325 (M^+).

Eksempel 52

Kernemagnetisk resonansspektrum, δ : 8,12-7,06 (m, 14H), 3,97 (s, 4H), 2,59-2,33 (m, 2H), 1,9-1,3 (m, 2H) og 0,71 (t, $J=7\text{Hz}$, 3H). Massespektrum (m/e): 137 (base),
 5 310 og 339 (M^+).

Eksempel 53

Kernemagnetisk resonansspektrum, δ : 8,36-7,2 (m, 10 14H), 3,98 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 2,50 (t, $J=7\text{Hz}$, 2H), 1,7-1,1 (m, 2H) og 0,75 (t, 3H). Massespektrum (m/e): 137 (base), 138, 198, 310 og 339 (M^+).

Eksempel 54

15 Kernemagnetisk resonansspektrum, δ : 8,44-7,2 (m, 13H), 4,02 (s, 2H), 3,91 (s, 2H) og 2,28 (s, 3H). Masse-
 spektrum (m/e): 138 (base), 170 og 312 (M^+).

Eksempel 55

20 Kernemagnetisk resonansspektrum, δ : 8,4-6,7 (m, 9H), 3,95 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 2,25 (s, 3H) og 1,33 (s, 9H). Massespektrum (m/e): 137, 141 (base), 1,44, 182, 190 og 323 (M^+).

25

Eksempel 56

Kernemagnetisk resonansspektrum, δ : 8,13-7,28 (m, 9H), 4,11 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 1,74 (bred s, 1H) og 1,29 (s, 9H). Massespektrum (m/e): 137 (base), 138, 141,
 30 147, 151 og 303 (M^+).

Eksempel 57

Kernemagnetisk resonansspektrum, δ : 8,82-7,26 (m, 35 10H), 3,85 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,17 (s, 3H) og 1,27 (s, 9H). Massespektrum (m/e): 141 (base), 171, 176, 190 og 318 (M^+).

Eksempel 58

Til en blanding af 1,03 g N-metyl-1-naftyl-metylamin, 0,7 g natriumkarbonat og 10 ml dimetylformamid sættes der 1,3 g 4-tert-pentylbenzylklorid og der omrørtes ved stuetemperatur i 16 timer. Reaktionsblandingen udhældtes i vand og ekstraheredes med benzen og benzenopløsningen vaskedes med vand. Efter afdestillation af benzen tilsattes der 1,5 ml koncentreret saltsyre og derpå fjernedes overskud af koncentreret saltsyre. Der tilsattes en ringe mængde acetone og 1,33 g af de dannede hvide krystaller frafiltreredes. Ved omkrystallisation fra acetone vandtes der hvide krystaller af N-(4-tert-pentylbenzyl)-N-metyl-1-naftylmetylamin-hydroklorid (forbindelse ifølge eksempel 11) med smp. 191-193°C.

Kernemagnetisk resonansspektrum δ :

8,3-7,3 (m, 11H), 3,88 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,61 (q, J=7,3Hz), 1,26 (s, 6H), 0,67 (t, J=7,3Hz, 3H).

Massespektrum (m/e): 331 (M^+), 190, 170, 155 og 141 (base).

Eksempel 59

En blanding af 3,43 g N-metyl-naftylmetylamin, 3,65 g 4-tert-butylbenzylklorid, 2,33 g vandfrit natriumkarbonat og 20 ml dimetylformamid omrørtes ved 50°C i 16 timer. Reaktionsblandingen udhældtes i vand og ekstraheredes med benzen og benzenopløsningen vaskedes med vand. Efter afdestillation af benzen tilsattes der 3 ml koncentreret saltsyre under afkøling. Overskud af saltsyre fjernedes under nedsat tryk og der tilsattes en passende mængde acetone. Der udfældedes 5,9 g hvide krystaller som frafiltreredes. Ved afkrystallisation fra acetone/ætanol vandtes der N-(4-tert-butylbenzyl)-N-metyl-1-naftylmetylamin-hydroklorid (forbindelse ifølge eksempel 1) i form af hvide pladeformige krystaller med smp. 210-212°C.

Fremgangsmåden i eksempel 59 blev gentaget til dannelse af hydroklorider af aminderivater ifølge eksemplerne 1-57.

5 Eksempel 60

 N-(4-fluor-1-naftylmetyl)-N-metyl-4-t-butylben-
zamin (ifølge eksempel 4) vandtes i en mængde på 1,94
g ved omsætning af 1,14 g N-metyl-4-fluor-1-naftylmetyl-
10 amin og 1,24 g 4-t-butylbenzylklorid.

 Eksempel 61

 N-4-t-butylbenzyl-N-metyl-1-(1-naftyl)-ætylamin
(forbindelse ifølge eksempel 9) vandtes i en mængde på
15 1,61 g ved omsætning af 1,11 g N-metyl-1-(1-naftyl)-ætyl-
amin og 1,24 g 4-t-butylbenzylklorid.

 Eksempel 62

20 N-4-isopropylbenzyl-N-metyl-1-naftylmetylamin (for-
bindelse ifølge eksempel 16) vandtes i en mængde på 1,75
g ved omsætning med 1,03 g N-metyl-1-naftylmetylamin
og 0,99 g 4-t-butylbenzylklorid.

25 Eksempel 63

 N-4-t-butylbenzyl-N-metyl-benzo[b]-tienylmetylamin
(forbindelse ifølge eksempel 20) vandtes i en mængde
på 1,78 g ved omsætning af 0,98 g N-metyl-3-benzo[b]-
30 tienylmetylamin og 1,24 g 4-t-butylbenzylklorid.

 Eksempel 64

 Til en blanding af 0,48 g litiumaluminiumhydrid og
10 ml vandfri diætylæter sættes der dråbevis en opløsning
35 af 3,0 g N-metyl-N-(1-naftylmetyl)-4-isopropylbenzamin
i 10 ml vandfri diætylæter og reaktionsblandingen tilbage-
svaldes i 24 timer. Efter afkøling tilsættes der dråbe-

vis vand for at sønderdele overskud af litiumaluminiumhydrid. Reaktionsblandingen fortyndedes yderligere med vand og ekstraheredes med diætylæter og æteropløsningen vaskedes med vand. Efter tilsætningen på 1,5 ml koncentreret saltsyre til æteropløsningen afdestilleredes æteren under nedsat tryk. Der tilsattes en ringe mængde acetone og de dannede hvide krystaller, 1,5 g frafiltreredes. Ved omkrystallisation fra acetone/ætanol vandtes der hvide pladeformige krystaller N-(4-isopropylbenzyl)-N-metyl-1-naftylmetylamino-hydroklorid (forbindelse ifølge eksempel 16) med smp. 195,5-197°C.

Eksempel 65

En blanding af 1,03 g 1-naftonsyre og 4,86 g tionylchlorid omrørtes ved 50°C i 2 timer. Overskydende tionylchlorid fjernedes under nedsat tryk til frembringelse af 1-naftonylchlorid. Der sættes dråbevis en opløsning af 1-naftonylchlorid i 10 ml benzen til en blanding af 1,06 g N-metyl-4-t-butylbenzylamin, 2 ml pyridin og 10 ml tørt benzen og der omrørtes i 5 timer. Den resulterende blanding udhældtes i vand og ekstraheredes med benzen og benzenopløsningen vaskedes succesivt med 3% vandig opløsning af natriumbikarbonat, 3% saltsyre og vand og tørredes derefter over vandfrit natriumsulfat. Der vandtes et olieagtigt produkt (1,74 g, amid) ved afdestillation af benzen og det krystalliseredes ved henstand. Smp. 106-108°C efter omkrystallisation fra hexan/benzen.

En opløsning af 1,33 g af det ovennævnte amid i 10 ml æter sættes dråbevis til en blanding af 0,38 g litiumaluminiumhydrid og 40 ml vandfri æter og tilbagesvales i 12 timer. Efter dråbevis tilsætning af vand for at sønderdele overskydende litiumaluminiumhydrid ekstraheredes blandingen med æter og vaskedes med vand. Til æteropløsningen sættes der 1 ml koncentreret saltsyre. Opløsningsmidlet afdampedes under nedsat tryk, der tilsattes en passende mængde acetone og de udfældede

hvide krystaller, 1,3 g, frafiltreredes. Ved omkrystallisation fra acetone/ætanol vandtes der N-(4-t-butylbenzyl)-N-metyl-1-naftylmetylamin-hydroklorid (forbindelse ifølge eksempel 1) som hvide pladeformige krystaller med smp. 210-212°C.

Eksempel 66

N-4-t-butylbenzyl-N-metyl-4-fluor-1-naftylamid (forbindelse ifølge eksempel 4) vandtes ved omsætning af N-4-t-butylbenzyl-N-metyl-4-fluor-1-naftamid.

Eksempel 67

N-metyl-N-4-t-pentylbenzyl-1-naftyl-metylamin (forbindelse ifølge eksempel 11) vandtes ved omsætning af N-metyl-N-4-t-pentylbenzyl-1-naftylamid.

Eksempel 68

N-4-t-butylbenzyl-N-metyl-3-benzo[b]-tionylmetylamin (forbindelse ifølge eksempel 20) vandtes ved omsætning af N-4-t-butylbenzyl-N-metyl-3-benzo[b]-tenamid.

Fremgangsmåden i eksempel 59 blev gentaget til fremstilling af hydroklorider af aminderivater af forbindelserne ifølge eksempel 1-57.

Eksempel 69

Til en blanding af 6,07 g litiumaluminiumhydrid og 80 ml vandfri diætylæter sættes der dråbevis en opløsning af 6,5 g N-(4-t-butylbenzyl)-N-metyl-2-ætoxykarboxy-1-naftylamid i 20 ml vandfrit benzen og der tilbagesvales i 3 timer. Under afkøling tilsættes der dråbevis vand for at sonderdele overskydende litiumaluminiumhydrid og æterlaget fraskiltes. Til æteropløsningen sættes der 3 ml koncentreret saltsyre og overskud af saltsyre fjernedes under nedsat tryk. Derefter tilsættes der en lille mængde acetone og de dannede

hvide krystaller, 2,12 g, frafiltreredes.

Ved omkrystallisation fra metanol/acetone vandtes der hvide krystaller af N-(4-t-butylbenzyl)-N-metyl-2-hydroxy-1-naftylmetylamin-hydroklorid (ikke forbindelse ifølge opfindelsen) med smp. 181-183°C.

Fremgangsmåden ifølge eksempel 69 gentoges til dannelse af hydroklorider af aminderivater ifølge eksemplerne 1- 57.

10

Eksempel 70

En blanding af 1,06 g 4-t-butylbenzoesyre og 4,86 g tionylklorid omrørtes i 2 timer ved 50°C. Overskud af tionylklorid afdestilleredes under nedsat tryk til tilvejebringelse af syrekloridet, der suspenderes i 10 ml tørt benzen hvorpå suspensionen sættes dråbevis til en blanding af 1,03 g N-metyl-1-naftylmetylamin, 2 ml pyridin og 10 ml tørt benzen. Efter omrøring i 6 timer ved stuetemperatur udhældtes reaktionsblandingen i vand og ekstraheredes med benzen og benzenopløsningen vaskedes succesivt med 3% vandig opløsning af natriumbikarbonat, 3% saltsyre og vand og tørredes derefter over vandfrit natriumsulfat. Der vandtes et olieagtigt produkt (1,95 g, amid) ved bortdestillation af benzen.

25

En opløsning af dette amid i 20 ml vandfri æter sættes dråbevis til en blanding med 0,57 g litiumaluminiumhydrid og 40 ml vandfri æter og tilbagesvales i 12 timer.

30

Efter dråbevis tilsætning af vand for at sonderdele overskud af litiumaluminiumhydrid blev det resulterende ekstraheret med æter og æteropløsningen vaskedes med vand. Under afkøling sættes der 2 ml koncentreret saltsyre til æteropløsningen. Opløsningsmidlet afdestilleredes under nedsat tryk, der tilsattes en passende mængde acetone og de udfældede hvide krystaller, 1,9 g, frafiltreredes. Ved omkrystallisation fra acetone/ætanol vandtes der N-(4-t-butylbenzyl)-N-metyl-1-naftylmetylamin-hydroklorid som hvide pladeformige krystaller (forbindelse ifølge

35

eksempel 1) med smp. 210-212°C.

Eksempel 71

5 N-4-t-butylbenzyl-N-metyl-4-fluor-1-naftylamid (forbindelse ifølge eksempel 4) fremstilledes ved omsætning af N-(4-fluor-1-naftylmetyl)-N-metyl-4-t-butylbenzamid.

Eksempel 72

10 N-4-t-butylbenzyl-N-metyl-1-(1-naftyl)-ætylamin (forbindelse ifølge eksempel 9) vandtes ved omsætning af N-metyl-N-1-(1-naftyl)-ætyl-4-t-butylbenzamid.

Eksempel 73

15 N-metyl-N-4-t-pentylbenzyl-1-naftylmetylamid (forbindelse ifølge eksempel 11) vandtes ved omsætning af N-metyl-N-1-naftylmetyl-4-t-pentylbenzylamid.

20 Eksempel 74

N-4-isopropylbenzyl-N-metyl-1-naftylmetylamid (forbindelse ifølge eksempel 16) vandtes ved omsætning af N-metyl-N-1-naftylmetyl-4-isopropylbenzamid.

25 Eksempel 75

N-4-t-butylbenzyl-N-metyl-3-benzo[b]-tienylmetylamin (forbindelse ifølge eksempel 20) fremstilledes ved omsætning af N-3-benzo[b]-tienylmetyl-4-t-butylbenzamid.

30

Farmaceutisk eksempel 1 (flydende præparat)

35 Til 500 ml ætanol sættes der 50 g "Macrogol"® 400 og 10 g N-(4-t-butylbenzyl)-N-metyl-1-naftylmetylamin-hydroklorid, vundet som beskrevet i eksempel 1. Til opløsningen sættes gradvist 400 g rensset vand. Til den resulterende opløsning sættes der yderligere ætanol således at den samlede mængde androg 1000 ml.

Farmaceutisk eksempel 2 (salve)

I en blanding af 400 g hvid vaselin, 180 g cetanol, 50 g sorbitan sesquioleat, 5 g lauromacrogol og 1 g propyl-p-hydroxybenzoat, der holdtes på et vandbad
5 på 80°C, opløses 10 g N-(4-t-butylbenzyl)-N-metyl-l-naftylmetylamin-hydroklorid vundet som beskrevet i eksempel 1. Til 353 g rensset vand sættes der 1 g metyl-p-hydroxybenzoat og der opvarmes til 80°C. Den dannede opløsning sættes gradvist til fornævnte opløsning og der omrørtes grundigt. Opvarmning standses
10 og blandingen omrørtes yderligere under afkøling indtil den stivnede.

Farmaceutisk eksempel 3 (creme)

En blanding af 15 g hvid vaselin, 200 g flydende paraffin, 50 g stearylalkohol, 40 g glycerolmonostearat, 145 g propylenglycol og 1 g propyl-p-hydroxybenzoat holdtes på et vandbad ved 80°C for at opløses og der tilsættes
20 10 g N-(4-t-butylbenzyl)-N-metyl-l-naftylmetylamin-hydroklorid, vundet som beskrevet i eksempel 1. Til 40 g polyoxyl-40-stearat og 1 g metyl-p-hydroxybenzoat sættes der 498 g rensset vand og blandingen holdtes på 80°C for at der kunne indtræde opløsning. Den vundne opløsning
25 sættes til førstnævnte opløsning og omrørtes omhyggeligt. Efter omrøring omrørtes den resulterende blanding grundigt under afkøling med koldt vand indtil den stivnede.

Forsøg 1 (In vitro prøve for antifungal aktivitet)

Den antifugale virkning af forbindelser ifølge opfindelsen mod Trichophyton mentagrophytets, Trichopyton interdigitale og Trichophyton rubrum blev afprøvet under anvendelse af Sabourauds agarmedium.

Hver af de i tabel 2 viste testforbindelser blev
35 opløst i 1 ml ætanol og der tilsattes destilleret vand for at regulere koncentrationene til 1000 µg/ml. På denne måde blev der lavet et dobbelt fortyndingsserie og 1 ml

af hver fortyndingsgrad blev overført til skiferler og hertil blandedes der 9 ml Sabourauds agarmedium til dannelse af et plademedium.

5 I dette plademedium implanteredes der 0,005 ml af hver testssvamp idet der brugtes 2×10^6 sporer/ml og implanteringen skete ved hjælp af mikroplanteren MIP-2 (Sakuma Seisakusho Co., Ltd.) og der inkuberedes ved 27°C i 7 dage. Resultaterne fremgår af tabel 2 hvor de er udtrykt som mindste vækstinhiberende koncentration,
10 MIC, $\mu\text{g/ml}$.

Tabel 2

Test forb.	Test-svamp		
	(a)	(b)	(c)
Eksempel 1	0,0125	0,006	0,003
2	0,2	0,1	0,1
" 3	0,1	0,05	0,025
" 4	0,025	0,006	0,006
" 5	0,1	0,1	0,025
" 6	0,2	0,2	0,05
" 7	0,78	0,39	0,39
" 8	0,1	0,05	0,025
" 9	0,025	0,025	0,003
" 10	1,56	1,56	0,39
" 11	0,0125	0,0125	0,006
" 12	1,56	1,56	1,56
" 13	0,1	0,05	0,006
" 14	0,78	0,2	0,2
" 16	0,025	0,1	0,0125
" 17	0,1	0,2	0,1
" 18	0,1	0,2	0,1
" 20	0,05		0,05
" 21	0,78		0,78
" 24	0,2		0,1
" 25	0,025		0,025
" 26	0,78		0,78
" 30	0,39		0,39
" 34	0,2		0,2

Tabel 2 (fortsat)

Testforb.	Test-svamp		
	(a)	(b)	(c)
5 " 40	0,39		0,39
" 44	0,1		0,1
" 46	0,2		0,2
" 51	0,39		0,1
10 " 55	0,05		0,025

(a) Trichophyton mentagrophytes

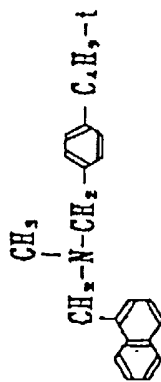
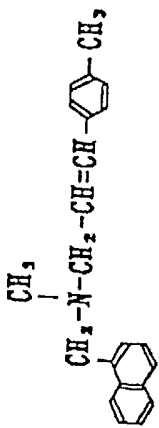
(b) Trichophyton interdigitale

(c) Trichophyton rubrum

15 Af tabel 2 ses det at alle de der anførte test-forbindelser viste sig at have antifungal aktivitet.

I Tabel 3 nedenfor er virkningen af forbindelsen ifølge eksempel 1, som en foretrukket forbindelse ifølge opfindelsen, sammenlignet med virkningen af den
 20 nærmest beslægtede forbindelse ifølge DK fremlæggelses-skrift nr. 147068, nemlig forbindelsen ifølge eksempel 6.

Tabel 3

Forbindelse	Struktur	Antifungal aktivitet MIC ($\mu\text{g/ml}$) Testfungus			
		(a)	(b)	(c)	(d)
Forbindelse ifølge eksempel 1 (opfindelsen)		0,0125	0,006	0,003	-
Forbindelse ifølge eksempel 6 (DK 147068 B)		-	-	-	1,56

- (a) Trichophyton mentagrophytes
 (b) Trichophyton interdigitale
 (c) Trichophyton rubrum
 (d) Trichophyton quinqueanum

Som det vil fremgå, er de MIC værdier, der opnås med forbindelsen ifølge eksempel 1 mindst 100 gange mindre end den, der opnås med forbindelsen ifølge eksempel 6 i DK 147068. Der er ganske vist tale om 5 forskellige Trichophytonarter, men forskellen i virkning er så overbevisende, at dette må anses for uden betydning.

10 Forsøg 2 (Forsøg med behandling af trichophytose)

I ryggen af marsvin af stammen Hartley med en vægt på 600-700 g blev 4 arealer på hver 4 cm² afhåret og gnebet lidt med sandpapir, der var inficeret med anden generation af Trichophyton mentagryphytes inkuberet på væv fra et andet marsvin, idet der inficeredes med 1 x 10⁵ sporer pr. areal. Den i eksempel 1 vundne testforbindelse opløstes i ætanol og der førtes 0,2 ml af den resulterende 0,1% opløsning til de inficerede arealer en gang om dagen i 10 dage begyndende 48 timer efter inficeringen. Forsøgsdyrerne aflivedes 2 dage efter sidste behandling og 10 vævsprøver fra hver af de inficerede arealer anbragtes på Sabouraud-plader indeholdende cykloheximid og kanamycin og inkuberedes ved 27°C i 7 dage. Efter inkuberingen iagttogs tilstedeværelsen af svampe og inhiberingsgraden, beregnet efter følgende ligning, udviste den høje værdi af 82%:

$$\text{inhiberingsgrad} = \frac{\text{antal konstaterede vævsprøver med svamp}}{\text{antal inkuberede vævsprøver}} \times 100$$

30

35

Forsøg 3

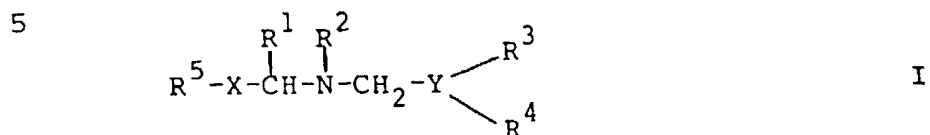
Prøve på bivirkninger

To arealer på hver 4 cm² i ryggen af hanlige mar-
svin af stammen Hartley med en vægt på 600-700 g blev af-
5 håret for at undersøge bivirkninger af testforbindelserne.
Næste dag blev de afhårede arealer gnedet let med sandpa-
pir. Den i eksempel 1 vundne testforbindelse blev opløst
i ætanol og af den resulterende 0,5% opløsning applicere-
des 0,2 ml/dag til det ene af de afhårede arealer, mens
10 der til det andet afhårede areal kun appliceredes ætanol
i en mængde på 0,2 ml/dag; disse behandlinger gennemførtes
en gang om dagen i 10 dage.

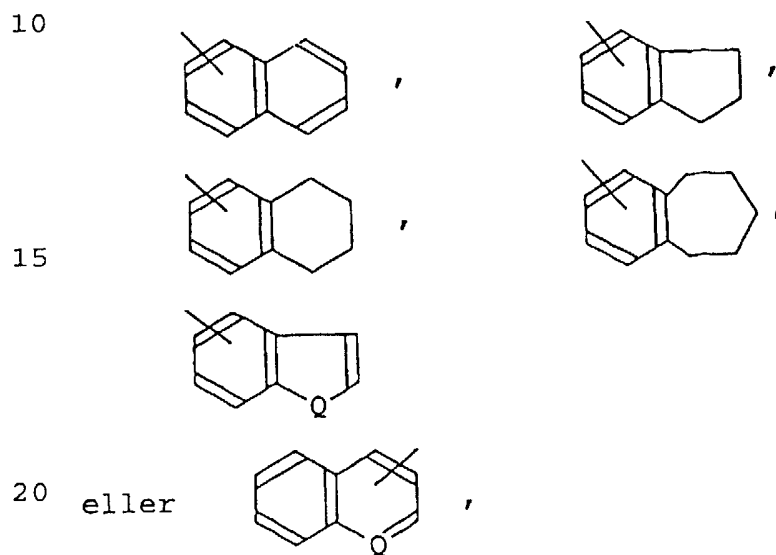
Som resultat af dette forsøg kunne der ikke iagttages bivirkninger som fx erythem eller papula.

P A T E N T K R A V

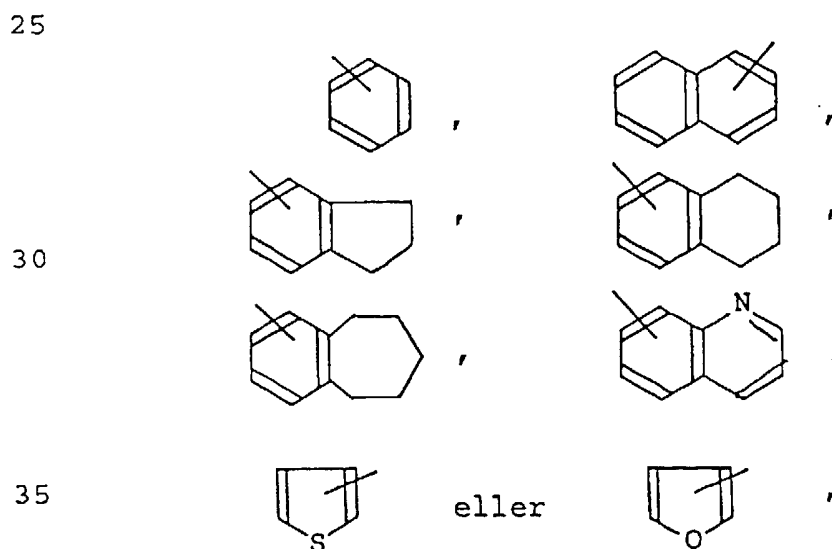
1. Aminderivater, k e n d e t e g n e t ved, at
de har den almene formel I



hvor X er en gruppe



hvor Q er et oxygen-, svovl- eller nitrogenatom,
Y er en gruppe



R^1 er et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1 til 6 carbonatomer,

R^2 er et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1 til 3 carbonatomer,

R^3 er et hydrogenatom, et halogenatom eller en alkylgruppe med 2 til 5 carbonatomer,

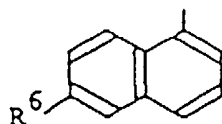
R^4 er et hydrogenatom, et halogenatom eller en alkylgruppe med 2 til 5 carbonatomer, og

10 R^5 er et hydrogenatom, en alkylgruppe med 1 til 6 carbonatomer, en alkoxygruppe med 1 til 6 carbonatomer, et halogenatom eller en nitrogruppe,

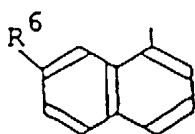
hvor R^5 er knyttet til en vilkårlig position i en gruppe X, og R^3 og R^4 er knyttet til vilkårlige positioner i en gruppe Y, samt syreadditionssalte deraf, med undtagelse af følgende forbindelser:

(1) derivaterne med den almene formel (I), hvor

20 R^5 -X- er

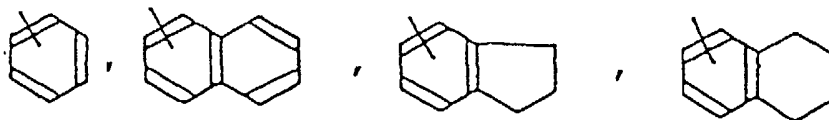


25 eller

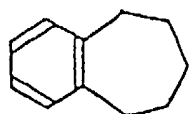


hvor R^6 er en alkoxygruppe;

30 Y- er



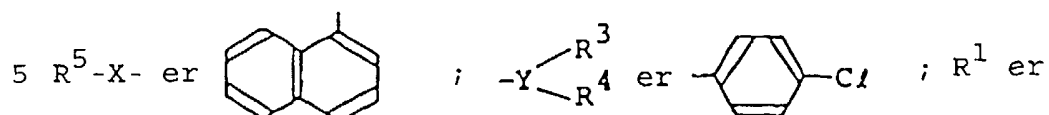
eller



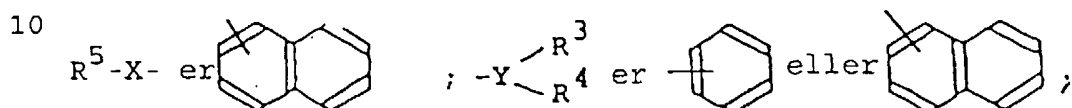
; og

35

R^1 , R^2 , R^3 og R^4 har de ovenfor angivne betydninger,
 (2) derivatet med den almene formel (I), hvor



et hydrogenatom; og R^2 er en metylgruppe,
 (3) derivaterne med den almene formel (I), hvor



R^1 er et hydrogenatom eller en alkylgruppe; og
 R^2 er et hydrogenatom eller en metylgruppe,

15 (4) derivaterne med den almene formel (I), hvor

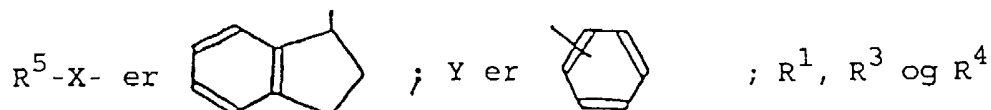


20

R^1 , R^2 , R^3 og R^4 har de ovenfor angivne betydninger; og
 R^5 er et hydrogenatom, en alkoxygruppe eller et halogenatom, samt

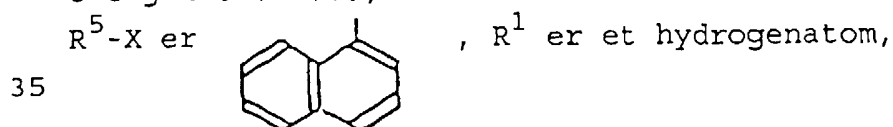
(5) derivaterne med den almene formel (I), hvor

25

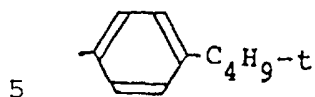


er hydrogenatomer; og R^2 er et hydrogenatom eller en
 30 alkylgruppe med 1 til 3 carbonatomer.

2. Aminderivater med den almene formel I og
 syreadditionssalte deraf ifølge krav 1, k e n d e -
 t e g n e t ved, at



R^2 er en metylgruppe, og $\begin{array}{c} R^3 \\ \diagup \\ -Y \\ \diagdown \\ R^4 \end{array}$ er



3. Fremgangsmåde til fremstilling af aminderivater med den almene formel I og syreadditionssalte deraf ifølge krav 1 eller 2,

k e n d e t e g n e t ved, at man

10 a) omsætter en forbindelse med den almene formel II



15

hvor R^1 , R^5 og X har de ovenfor angivne betydninger, og A er en fraspaltelig gruppe eller R^2-NH- , hvor R^2 har den ovenfor angivne betydning, med en forbindelse med den almene formel III

20



25 hvor R^3 , R^4 og Y har de ovenfor angivne betydninger, og A er en fraspaltelig gruppe eller R^2-NH- , hvor R^2 har den ovenfor angivne betydning, dog således at A i formel III er forskellig fra A i formel II, eller

b) reducerer en forbindelse med den almene formel IV

30



hvor R^3 , R^4 , R^5 , X og Y har de ovenfor angivne betydninger, og

35

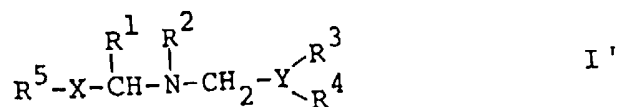
51



W er $-\text{CH}-\text{N}-\text{CO}-$ eller $-\text{CO}-\text{N}-\text{CH}_2-$, hvor R^1 og R^2 har de
5 ovenfor angivne betydninger,

hvorpå man opsamler det ved proces a) eller proces
b) dannede produkt i form af en fri base eller et
syreadditionssalt deraf.

4. Fungicid, k e n d e t e g n e t ved, at det
10 indeholder et aminderivat med den almene formel I'



15

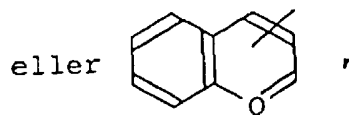
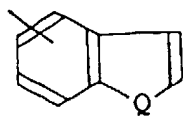
hvor X er en gruppe



20

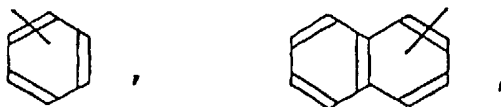


25



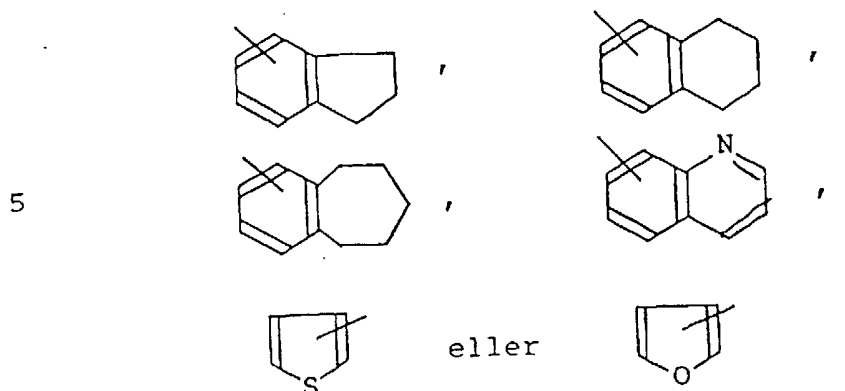
30 hvor Q er oxygen, svovl eller nitrogen,

Y er en gruppe



35

52



R^1 er et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1 til 6 carbonatomer,

R^2 er et hydrogenatom eller en alkylgruppe med 1 til 3 carbonatomer,

15 R^3 er et hydrogenatom, et halogenatom eller en alkylgruppe med 2 til 5 carbonatomer

R^4 er et hydrogenatom, et halogenatom eller en alkylgruppe med 2 til 5 carbonatomer, og

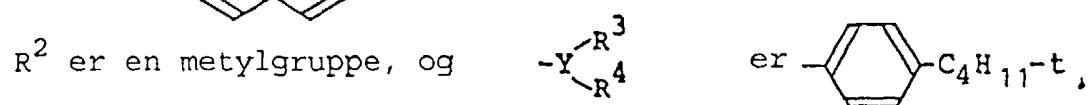
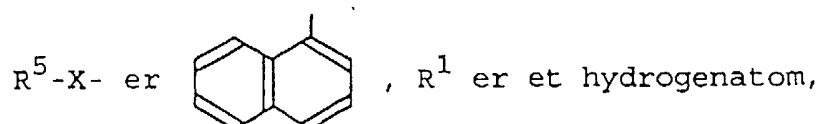
20 R^5 er et hydrogenatom, en alkylgruppe med 1 til 6 carbonatomer, en alkoxygruppe med 1 til 6 carbonatomer, et halogenatom eller en nitrogruppe,

hvor R^5 er knyttet til en vilkårlig position i en gruppe X, og R^3 og R^4 er knyttet til vilkårlige positioner i en gruppe Y,

25 eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf som virksom bestanddel.

5. Fungicid ifølge krav 4, k e n d e t e g n e t ved, at det indeholder et aminderivat med den almene formel I' eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf,

30 hvori



35

6. Anvendelse af et aminderivat med den almene formel I' som angivet i krav 4 eller 5 eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf som en virksom bestanddel til fremstilling af et lægemiddel med antifungal 5 aktivitet.