



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8105170**

Nederland

⑲ NL

-
- ⑤4 **Nieuwe fenylalkylaminen, werkwijze ter bereiding daarvan en de toepassing daarvan als geneesmiddelen.**
- ⑤1 Int.Cl.³: C07C 87/48, C07C 91/40, C07C 93/14, C07C 147/06, C07C 149/42, A61K 31/135.
- ⑦1 Aanvrager: Dr. Karl Thomae Gesellschaft mit beschränkter Haftung te Biberach a.d. Riss, Bondsrepubliek Duitsland.
- ⑦4 Gem.: Ir. C.M.R. Davidson c.s.
Octroobureau Vriesendorp & Gaade
Dr. Kuiperstraat 6
2514 BB 's-Gravenhage.

-
- ②1 Aanvraag Nr. 8105170.
- ②2 Ingediend 16 november 1981.
- ③2 Voorrang vanaf 10 december 1980.
- ③3 Land van voorrang: Bondsrepubliek Duitsland (DE).
- ③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: P 3046465 .
- ⑥2 --

-
- ④3 Ter inzage gelegd 1 juli 1982.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

Nieuwe fenylalkylaminen, werkwijze ter bereiding daarvan en de toepassing daarvan als geneesmiddelen.

De uitvinding heeft betrekking op nieuwe fenylalkylaminen met de algemene formule 1, de optisch actieve antipoden daarvan, de diastereomere racematen daarvan en de optische antipoden daarvan, zowel als de zuuradditiesouten daarvan, in het bijzonder de fysiologisch aanvaardbare zuuradditiesouten met anorganische of organische zuren, de deze verbindingen bevattende geneesmiddelen en werkwijzen ter bereiding daarvan.

De nieuwe verbindingen vertonen waardevolle farmacologische eigenschappen, in het bijzonder een werking op het hart en de bloedsomloop.

In de bovengenoemde algemene formule 1 betekent

R_1 een hydroxygroep, een eventueel door een alkanoylgroep met 1-3 koolstofatomen of een alkoxy-carbonylgroep met in totaal 2-4 koolstofatomen gesubstitueerde aminogroep, een alkylamino- of dialkylaminogroep, waarbij ieder alkylgedeelte 1-3 koolstofatomen bevat en telkens door een fenylgroep gesubstitueerd kan zijn,

R_2 en R_3 , die gelijk of verschillend kunnen zijn, halogeenatomen, trifluormethyl-, cyaan- of nitrogroepen of een van de resten R_2 of R_3 ook een waterstofatoom,

R_4 een waterstofatoom of een alkylgroep met 1-3 koolstofatomen, R_5 een waterstofatoom, een rechte of vertakte alkylgroep met 1-4 koolstofatomen, een cycloalkylgroep met 3-6 koolstofatomen, een alkenylgroep met 2-5 koolstofatomen of een aralkylgroep met 7-10 koolstofatomen,

A de methyleen-, ethyleen- of hydroxymethyleengroep en

B een groep met de formules 13 of 14, waarin

R_6 een waterstof- of halogeenatoom, een hydroxygroep, een eventueel door een fenylgroep gesubstitueerde alkoxygroep met 1-3 koolstofatomen, een alkylsulfenyl- of alkylsulfinylgroep met

- telkens 1-3 koolstofatomen,
R₇ een waterstofatoom, een hydroxygroep of een alkoxygroep met 1-3 koolstofatomen of R₆ en R₇ samen de methyleendioxygroep,
- 5 R₈ een waterstofatoom of een alkylgroep met 1-3 koolstofatomen,
D een zuurstof- of zwavelatoom, een sulfinyl- of sulfonylgroep,
n het getal 1 of 2 en
- 10 E een eventueel door een of twee alkylgroepen met telkens 1-3 koolstofatomen gesubstitueerde rechte alkyleengroep met 3-5 koolstofatomen of, wanneer
A een methyleen- of ethyleengroep en/of
R₁ een door een alkanoylgroep met 1-3 koolstofatomen of een
- 15 alkoxy-carbonylgroep met in totaal 2-4 koolstofatomen gesubstitueerde aminogroep, een hydroxy-, alkylamino- of dialkylaminogroep, waarbij elk alkylgedeelte 1-3 koolstofatomen bevat en telkens door een fenylgroep gesubstitueerd kan zijn, en/of
- 20 R₂ een trifluormethyl-, cyaan- of nitrogroep en/of
R₃ een fluoratoom en/of
R₄ een alkylgroep met 1-3 koolstofatomen en/of
R₅ een alkylgroep met 1-4 koolstofatomen, een cycloalkylgroep met 3-6 koolstofatomen, een alkenylgroep met 2-5 koolstofatomen of een aralkylgroep met 7-10 koolstofatomen en/of
- 25 R₆ een fluor- of chlooratoom, een alkylsulfenyl- of alkylsulfinylgroep met telkens 1-3 koolstofatomen voorstellen, een ethyleengroep of ook, wanneer A de methyleengroep voorstelt,
R₉ een groep met de formule
- 30 $\begin{array}{c} R_9 \\ | \\ -CH - CH_2 - \end{array}$, waarin R₉ een alkylgroep met 1-3 koolstofatomen voorstelt.

Voor de hierboven bij de definitie van de resten R₁-R₉ en E genoemde betekenissen komt bijvoorbeeld voor R₁ die van de hydroxy-, amino-, methylamino-, ethylamino-,
35 propylamino-, isopropylamino-, benzylamino-, 1-fenylethylamino-, 2-fenylethylamino-, 3-fenylpropylamino-,

- dimethylamino-, diethylamino-, dipropylamino-, diisopropylamino-, dibenzylamino-, di-(2-fenylethyl)-amino-, di-(3-fenylpropyl)-amino-, methylethylamino-, methylpropylamino-, methylisopropylamino-, ethylisopropylamino-, methylbenzylamino-, ethylbenzylamino-, propylbenzylamino-, pyrrolidino-, piperidino-, hexamethyleenimino-, formylamino-, acetylamino-, propionylamino-, methoxycarbonylamino-, ethoxycarbonylamino-, propoxycarbonylamino- of isopropoxycarbonylamino-groep,
- 5
- 10 voor R_2 en R_3 , die gelijk of verschillend kunnen zijn, telkens die van het fluor-, chloor-, broom- of joodatoom, de trifluormethyl-, cyaan- of nitrogroep of voor R_2 of R_3 ook die van het waterstofatoom,
- voor R_4 en R_8 , die gelijk of verschillend kunnen zijn, telkens
- 15 die van het waterstofatoom, de methyl-, ethyl-, propyl- of isopropyl-groep,
- voor R_5 die van het waterstofatoom, de methyl-, ethyl-, propyl-, isopropyl-, butyl-, isobutyl-, tert.-butyl-, cyclopropyl-, cyclobutyl-, cyclopentyl-, cyclohexyl-, allyl-,
- 20 crotyl-, pentenyl-, benzyl-, 1-fenylethyl-, 2-fenylethyl-, 3-fenylpropyl- of 4-fenylbutylgroep,
- voor R_6 die van het waterstof-, fluor-, chloor- of broomatoom, de hydroxy-, methoxy-, ethoxy-, propoxy-, isopropoxy-, methylsulfenyl-, ethylsulfenyl-, methylsulfinyl-,
- 25 propylsulfinyl-, benzyloxy-, 2-fenylethoxy- of 3-fenylpropoxygroep,
- voor R_7 die van het waterstofatoom, de hydroxy-, methoxy-, ethoxy-, propoxy- of isopropoxygroep of voor R_6 en R_7 samen die van de methyleendioxygroep,
- 30 voor R_9 die van de methyl-, ethyl-, propyl- of isopropylgroep en
- voor E die van de ethyleen-, n-propyleen-, n-butyleen-, n-pentyleen-, 1-methyl-n-propyleen-, 1-ethyl-n-propyleen-, 1-propyl-n-propyleen-, 1.1-dimethyl-n-propyleen-,
- 35 1.1-diethyl-n-propyleen-, 1.1-dipropyl-n-propyleen-, 1-methyl-1-ethyl-n-propyleen-, 1-methyl-1-propyl-n-

propyleen-, 1-ethyl-1-propyl-n-propyleen-, 1-methyl-n-butyleen- of 1-methyl-n-pentyleen-groep in aanmerking.

Hierbij vertonen de verbindingen met de algemene formule 1, waarin

- 5 R_1 een eventueel door een benzylgroep of een alkoxy-carbonyl-groep met in totaal 2-4 koolstofatomen gesubstitueerde amino-groep, een alkylamino- of dialkylaminogroep, waarbij elk alkyl-gedeelte 1-3 koolstofatomen kan bevatten,
- 10 R_2 een waterstof-, chloor-, broom- of joodatoom, een trifluor-methyl-, cyaan- of nitrogroep,
- R_3 een fluor-, chloor- of broomatoom of een cyaangroep,
- R_4 een waterstofatoom of een methylgroep,
- R_5 een waterstofatoom, een eventueel door een fenylgroep gesubstitueerde alkylgroep met 1-3 koolstofatomen, een allyl- of
- 15 cyclopropylgroep,
- A de methyleen-, ethyleen- of hydroxymethyleengroep en
- B een groep met de formules 13 of 14 voorstellen, waarin
- R_8 , D en n de boven aangegeven betekenissen bezitten,
- R_6 een waterstof-, fluor- of chlooratoom, een hydroxy-, methoxy-,
- 20 ethoxy-, benzyloxy-, methylsulfenyl- of methylsulfinylgroep,
- R_7 een waterstofatoom of een methoxygroep of R_6 en R_7 samen een methyleendioxygroep en
- E de n-propyleen-, 1-methyl-n-propyleen-, 1.1-dimethyl-n-propyleen- of n-butyleengroep of, wanneer
- 25 A de methyleen- of ethyleengroep en/of
- R_1 een eventueel door een benzylgroep of door een alkoxy-carbonylgroep met in totaal 2-4 koolstofatomen gesubstitueerde aminogroep, een alkylamino- of dialkylaminogroep, waarbij elk alkylgedeelte 1-3 koolstofatomen kan bevatten, en/of
- 30 R_2 een trifluormethyl-, cyaan- of nitrogroep en/of
- R_3 een fluoratoom en/of
- R_5 een eventueel door een fenylgroep gesubstitueerde alkyl-groep met 1-3 koolstofatomen, de allyl- of cyclopropylgroep voorstellen, de ethyleengroep voorstellen, bijzonder gunstige ei-
- 35 genschappen.

De verbindingen met de algemene formule

1, die in het bijzonder de voorkeur genieten, zijn echter de verbindingen, waarin

R₁ een eventueel door een ethoxycarbonylgroep gesubstitueerde aminogroep, een alkylamino- of dialkylaminogroep, waarbij elk
5 alkylgedeelte 1-3 koolstofatomen kan bevatten,

R₂ een waterstof-, chloor- of broomatoom of de cyaangroep,

R₃ een fluor- of chlooratoom of de cyaangroep,

R₄ een waterstofatoom of de methylgroep,

R₅ een waterstofatoom, een eventueel door een fenylgroep gesubstitueerde alkylgroep met 1-3 koolstofatomen, de allyl-
10 of cyclopropylgroep,

A de methyleen- of hydroxymethyleengroep en

B een groep met de formule 14 voorstellen, waarin

E de n-propyleen-, 1-methyl-n-propyleen-, 1.1-dimethyl-n-propyleen-, n-butyleengroep of, wanneer
15

R₁ de ethoxycarbonylaminogroep en/of

R₂ de cyaangroep en/of

R₃ een fluoratoom en/of

R₅ een eventueel door een fenylgroep gesubstitueerde alkylgroep met 1-3 koolstofatomen, de allyl- of cyclopropylgroep
20 voorstelt, ook de ethyleengroep,

R₆ een waterstofatoom, een hydroxy- of methoxygroep en

R₇ een waterstofatoom of een methoxygroep voorstellen.

Volgens de uitvinding bereidt men de
25 nieuwe verbindingen onder toepassing van de volgende werkwijzen:

(a) Reductie van een verbinding met de algemene formule 2, waarin R₁-R₃, R₅ en B de boven aangegeven betekenissen bezitten en X een groep met de formules

30
$$-\text{CO} - \overset{\text{R}_4}{\underset{|}{\text{CH}}} -, - \overset{\text{OH}}{\underset{|}{\text{CH}}} - \overset{\text{R}_4}{\underset{|}{\text{CH}}} -, - \overset{\text{O-Acyl}}{\underset{|}{\text{CH}}} - \text{CO} -, -\text{CH}_2-\text{CO}-, - \overset{\text{Z}}{\underset{|}{\text{CH}}} - \overset{\text{R}_4}{\underset{|}{\text{CH}}} - \text{of}$$

$$- \overset{\text{Z}}{\underset{|}{\text{CH}}} - \text{CH}_2 - \overset{\text{R}_4}{\underset{|}{\text{CH}}} -$$
 voorstelt, waarin R₄ de boven aangegeven betekenissen bezit, Acyl een organische acylgroep, zoals de acetyl-, propionyl- of benzoylgroep, en Z een reductief af-
35 splitsbare groep, zoals een broom- of joodatoom of een koolzuuresterrest, zoals de methoxycarbonyloxy- of ethoxycarbonyl-

oxygroep, voorstellen.

De reductie wordt al naar gelang de betekenis van de rest X in een geschikt oplosmiddel, zoals methanol, methanol/water, ethanol, ethanol/water, isopropanol, 5 trifluorazijnzuur, butanol, diëthylether, tetrahydrofuran, tetrahydrofuran/water, dioxan of hexamethylfosforzuurtriamide, doelmatig met een hydride, met aluminiumisopropylaat in tegenwoordigheid van een primaire of secundaire alcohol, met katalytisch geactiveerde waterstof of met waterstof in statu nascendi 10 bij temperaturen tussen -20°C en de kooktemperatuur van het reactiemengsel, bijvoorbeeld bij temperaturen tussen -20°C en 100°C , uitgevoerd.

Ter bereiding van een verbinding met de algemene formule 1, waarin A de hydroxymethyleengroep voorstelt, wordt doelmatig de reactie bijvoorbeeld met een complex 15 metaalhydride, zoals natriumboorhydride of lithiumaluminiumhydride, in een geschikt oplosmiddel, zoals methanol, methanol/water, diëthylether, of tetrahydrofuran, bij temperaturen tussen -20 en 50°C , de reductie met aluminiumisopropylaat in isopropanol bij de kooktemperatuur en onder afdestilleren van het 20 gevormde aceton, de reductie met katalytisch geactiveerde waterstof, met waterstof in tegenwoordigheid van een katalysator, zoals platina, palladium, Raney-nikkel, of Raney-kobalt, bij kamertemperatuur en bij een waterstofdruk van 1-5 bar, en 25 de reductie met waterstof in statu nascendi, bijvoorbeeld met geactiveerd metallisch aluminium en water of met zink en zoutzuur, bij temperaturen tot de kooktemperatuur van het gebruikte oplosmiddel uitgevoerd.

Betekent X hierbij in een verbinding met de algemene formule 2 de $-\text{CO}-\text{CHR}_4$ groep, dan wordt de omzetting 30 doelmatig bij temperaturen tussen 0 en 50°C , bij voorkeur bij kamertemperatuur, bijvoorbeeld met natriumboorhydride in methanol/water, ethanol/water of isopropanol of met lithiumaluminiumhydride in diëthylether of tetrahydrofuran als oplosmiddel, 35 of X de $-\overset{\text{O-Acyl}}{\text{C}}-\text{CO}-$ groep, dan wordt de omzetting bij voorkeur met een hydride in een geschikt oplosmiddel, zoals ether, tetra-

hydrofuran of dioxan, bijvoorbeeld met diboran of lithium-
aluminiumhydride in tetrahydrofuran bij lage tot enigszins
verhoogde temperaturen, bijvoorbeeld bij temperaturen tussen
0 en 100°C, doelmatig echter bij de kooktemperatuur van het
5 reactiemengsel, uitgevoerd.

Ter bereiding van een verbinding met de
algemene formule 1, waarin A de methyleen- of ethyleengroep
voorstelt, wordt doelmatig de reductie met een hydride, zoals
natriumboorhydride, lithiumaluminiumhydride, natriumcyanboor-
10 hydride of pyridine-boran, in een geschikt oplosmiddel, zoals
ethanol, isopropanol, tetrahydrofuran, dioxan, trifluorazijn-
zuur of hexamethylfosforzuurtriamide, bij temperaturen tussen
0 en 100°C uitgevoerd.

Betekent X hierbij in een verbinding
15 met de algemene formule 2 de $-\text{CH}_2-\text{CO}-$ groep, dan wordt de om-
zetting bij voorkeur bij verhoogde temperaturen, bijvoorbeeld
met lithiumaluminiumhydride in tetrahydrofuran, bij de kook-
temperatuur van het reactiemengsel, of X de hydroxyethyleen-
groep, dan wordt de omzetting bij voorkeur met pyridine-boran
20 in trifluorazijnzuur bij temperaturen tussen 25 en 100°C uitge-
voerd, waarbij de reactiecomponenten doelmatig bij lage tempe-
raturen, bijvoorbeeld bij -10°C , worden samengevoegd, of X een

$\begin{array}{c} \text{Z} \quad \text{R}_4 \\ | \quad | \\ -\text{CH}-\text{CH}- \end{array}$ of $\begin{array}{c} \text{Z} \quad \text{R}_4 \\ | \quad | \\ -\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH} \end{array}$ groep, dan wordt de omzetting bij voorkeur
25 met natriumboorhydride, natriumcyanboorhydride of lithium-
aluminiumhydride in een geschikt oplosmiddel, zoals isopropanol,
hexamethylfosforzuurtriamide, tetrahydrofuran of dioxan, bij
temperaturen tussen 20 en 100°C uitgevoerd.

(b) Omzetting van een eventueel in het
30 reactiemengsel gevormde carbonylverbinding met de algemene
formule 3, waarin K samen met een naburig waterstofatoom in
het alkylgedeelte van de rest L een zuurstofatoom voorstelt,
L de voor B of met uitzondering van het waterstofatoom de voor
R₅ hierboven genoemde betekenissen bezit of een groep met de
35 formule 15 voorstelt, waarin R₁-R₄ de boven aangegeven beteke-
nissen bezitten en A' de carbonyl-, methyleen- of ethyleen-

groep voorstelt, of het aldehyde-hydraat daarvan, met een amine met de algemene formule 4, waarin M en Q, die verschillend zijn, de voor B en R₅ hierboven aangegeven betekenissen bezitten of een van de resten M of Q de groep met de formule 16 voorstelt, waarin R₁-R₄ en A de boven aangegeven betekenissen bezitten, en een reductiemiddel.

De omzetting wordt bij voorkeur in een geschikt oplosmiddel, zoals methanol, methanol/water, ethanol, ethanol/water, butanol, diethylether, tetrahydrofuran of dioxan, in tegenwoordigheid van een reductiemiddel bij temperaturen tussen -20 en 50°C, bij voorkeur echter bij temperaturen tussen 0 en 25°C, uitgevoerd. Als reductiemiddel komt hierbij een complex metaalhydride of katalytisch geactiveerde waterstof in aanmerking.

Wordt de omzetting met een secundair amine met de algemene formule 4 uitgevoerd, dan wordt deze echter bij voorkeur in tetrahydrofuran als oplosmiddel en met natriumcyanboorhydride bij een pH beneden 7, bijvoorbeeld bij een pH van 6-6,5, en vervolgens met natriumboorhydride bij kamertemperatuur uitgevoerd.

Wordt de omzetting met een primair amine met de algemene formule 4 uitgevoerd, dan wordt de in het reactiemengsel gevormde Schiffse-base bij voorkeur met een complex metaalhydride, zoals natriumboorhydride of lithium-aluminiumhydride, in een geschikt oplosmiddel, zoals methanol, methanol/water, diethylether of tetrahydrofuran, bij temperaturen tussen -20°C en de kooktemperatuur van het gebruikte oplosmiddel, bijvoorbeeld bij temperaturen tussen 0 en 80°C, of met katalytisch geactiveerde waterstof, bijvoorbeeld met waterstof in tegenwoordigheid van een katalysator, zoals platina, palladium, Raney-nikkel of Raney-kobalt, bij temperaturen tussen 0 en 100°C, bij voorkeur echter bij kamertemperatuur, en bij een waterstofdruk van 1-5 bar uitgevoerd.

De methylering kan ook met formaldehyde en mierzuur als reductiemiddel bij verhoogde temperaturen, bijvoorbeeld bij de kooktemperatuur van het reactiemengsel, wor-

den uitgevoerd.

Wordt de omzetting met een verbinding met de algemene formule 4, waarin R_1 een amino- of alkylamino-groep met 1-3 koolstofatomen voorstelt, en een carbonylverbinding met de algemene formule 3, waarin L de betekenis voor R_5 bezit, uitgevoerd, dan kan deze in het bijzonder bij toepassing van een overeenkomstige overmaat worden gealkyleerd.

(c) Afsplitsing van een of meer beschermingsresten uit een verbinding met de algemene formule 5, waarin R_2 , R_3 en R_4 de boven aangegeven betekenissen bezitten, R_1' de voor R_1 hierboven genoemde betekenissen bezit of een door een beschermingsrest beschermde hydroxy- of aminogroep voorstelt, A'' de voor A hierboven genoemde betekenissen bezit of een door een beschermingsrest beschermde hydroxymethyleengroep voorstelt, R_5' de voor R_5 hierboven genoemde betekenissen bezit of een beschermingsrest voor een aminogroep voorstelt en B' de voor B hierboven genoemde betekenissen bezit of een groep met de formules 17 of 18 voorstelt, waarin R_8 , D, E en n de boven aangegeven betekenissen bezitten en R_6' en R_7' , die gelijk of verschillend kunnen zijn, de voor R_6 en R_7 hierboven genoemde betekenissen bezitten of door beschermingsresten beschermde hydroxygroepen voorstellen, waarbij tenminste één van de resten R_1' , A'' , R_5' en/of B' een van de bovengenoemde beschermingsresten moet voorstellen respectievelijk bevatten.

Als beschermingsresten komen bijvoorbeeld acylresten, zoals de ethoxycarbonyl-, acetyl-, propionyl- of benzoylgroep en voor A'' de acetyl-, methoxycarbonyl- of ethoxycarbonylgroep in aanmerking.

De afsplitsing van een van de bovengenoemde acyl- en/of alkoxycarbonylresten geschiedt bij voorkeur hydrolytisch in een waterig oplosmiddel, bijvoorbeeld in water, isopropanol/water, tetrahydrofuran/water of dioxan/water, in tegenwoordigheid van een zuur, zoals zoutzuur of zwavelzuur, of in tegenwoordigheid van een alkalimetaalbase, zoals natriumhydroxyde of kaliumhydroxyde, bij temperaturen tussen 0 en 100°C, bij voorkeur bij de kooktemperatuur van het reactiemeng-

sel.

De afsplitsing van een benzylrest geschiedt bij voorkeur hydrogolytisch, bijvoorbeeld met waterstof in tegenwoordigheid van een katalysator, zoals palladium/kool, in een oplosmiddel, zoals methanol, ethanol, azijnzuur-ethylester of ijsazijn, eventueel onder toevoeging van een zuur, zoals zoutzuur, bij temperaturen tussen 0 en 50°C, bij voorkeur echter bij kamertemperatuur, en een waterstofdruk van 1-7 bar, bij voorkeur echter van 3-5 bar.

(d) Ter bereiding van een verbinding met de algemene formule 1, waarin één van de resten R_2 of R_3 een waterstofatoom voorstelt:

dehalogenering van een verbinding met de algemene formule 6, waarin R_1 , R_3 - R_5 , A en B de boven aangegeven betekenissen bezitten en Hal een chloor-, broom- of joodatoom voorstelt.

De dehalogenering geschiedt bij voorkeur in een oplosmiddel, doelmatig met trifenylfosfine in benzeen of toluen, met waterstof in methanol, ethanol, azijnester of tetrahydrofuran en in tegenwoordigheid van een hydreringskatalysator of met een complex metaalhydride, zoals lithium-aluminiumhydride of natriumdiëthoxyaluminiumhydride, in tetrahydrofuran, dioxan of toluen. Al naar gelang de toegepaste methode wordt de reactie bij kamertemperatuur of verhoogde temperatuur, bijvoorbeeld bij temperaturen tussen 60 en 150°C, en bij normale druk of gematigde overdruk uitgevoerd; bij toepassing van Raney-nikkel of palladium/kool bijvoorbeeld geschiedt de dehalogenering bij kamertemperatuur en onder normale druk.

(e) Alkylering van een verbinding met de algemene formule 7, waarin R_1 - R_4 en A de boven aangegeven betekenissen bezitten, R_5'' de voor R_5 hierboven genoemde betekenis bezit of een waterstofatoom en B'' de voor B hierboven genoemde betekenissen bezit, waarbij, indien R_5'' geen waterstofatoom voorstelt, ten minste één van de resten R_6 of R_7 een hydroxygroep of R_1 een eventueel door een alkylgroep met 1-3 koolstofatomen gesubstitueerde aminogroep, waarbij de alkylgroep boven-

dien door een fenylrest gesubstitueerd kan zijn, moet voorstellen.

De omzetting wordt in een oplosmiddel, zoals water/methanol, ethanol/water, tetrahydrofuran, dioxan, aceton of dimethylsulfoxyde, met een alkyleermiddel, zoals methyljodide, dimethylsulfaat, ethylbromide, diëthylsulfaat, benzylbromide, 2-fenylethylbromide of methyl-p-tolueensulfo-
5 naat, eventueel in tegenwoordigheid van een base, zoals natronloog of kaliumcarbonaat, doelmatig bij temperaturen tussen
10 -10 en 50°C, bij voorkeur echter bij temperaturen tussen 0 en 30°C, uitgevoerd. De omzetting kan echter ook zonder oplosmiddel worden uitgevoerd.

De alkylering van het stikstofatoom kan ook door middel van formaldehyde/mierezuur bij verhoogde temperaturen, bijvoorbeeld bij de kooktemperatuur van het reactie-
15 mengsel, of met een overeenkomstige carbonylverbinding en een complex metaalhydride, bij voorkeur met natriumcyaanboorhydride, bij een pH beneden 7, bijvoorbeeld bij een pH van 6-6,5, in een oplosmiddel, zoals water/methanol, ethanol, ethanol/water
20 of tetrahydrofuran, bij temperaturen tussen 0 en 50°C, bij voorkeur echter bij kamertemperatuur, worden uitgevoerd.

Verder kan de alkylering van een fenolische hydroxygroep met een overeenkomstig diazoalkaan in een oplosmiddel, zoals diëthylether of tetrahydrofuran, bij temperaturen tussen 0 en 50°C, bij voorkeur echter bij kamertem-
25 peratuur, worden uitgevoerd.

(f) Ter bereiding van een verbinding met de algemene formule 1, waarin R₁ een door een alkanoylgroep met 1-3 koolstofatomen of alkoxy-carbonylgroep met in totaal
30 2-4 koolstofatomen gesubstitueerde aminogroep en R₅ geen waterstofatoom voorstelt:

Acylering van een verbinding met de algemene formule 8, waarin R₂-R₅, A en B de boven aangegeven betekenissen bezitten, met een verbinding met de algemene formule 9, waarin R₁₀ een
35 waterstofatoom, een methyl- of ethylgroep of een alkoxygroep met 1-3 koolstofatomen en Y een nucleofiel uitwisselbare groep,

zoals een halogeenatoom, een nitrofenylrest, een imidazolyl-
groep of een rest met de formule $-O-COR_{10}$ voorstelt.

De omzetting wordt bijvoorbeeld met
acetylchloride, azijnzuuranhydride, propionzuuranhydride of
5 een overeenkomstige chloormierezuurester, bijvoorbeeld chloor-
mierenzuurethylester, die gelijktijdig als oplosmiddel kan die-
nen, eventueel in een oplosmiddel, zoals water/tetrahydrofuran,
diëthylether, tetrahydrofuran of methyleenchloride, eventueel
in tegenwoordigheid van een base, zoals triethylamine of pyri-
10 dine, waarbij een tertiaire organische base gelijktijdig ook
als oplosmiddel kan dienen, bij temperaturen tussen 0 en $100^{\circ}C$,
bij voorkeur echter bij kamertemperatuur, uitgevoerd. De om-
zetting kan ook zonder oplosmiddel worden uitgevoerd.

(g) Ter bereiding van een verbinding met
15 de algemene formule 1, waarin D een sulfinyl- of sulfonylgroep
voorstelt:

Oxydatie van een verbinding met de algemene formule 10, waar-
in R_1-R_8 , A en n de boven aangegeven betekenissen bezitten en
m het getal 0 of 1 voorstelt.

20 De oxydatie wordt bij voorkeur in een
oplosmiddel, bijvoorbeeld in water, water/pyridine, ethanol,
methanol, aceton, ijsazijn, mierenzuur, verdunde zwavelzuur of
trifluorazijnzuur, al naar gelang het toegepaste oxydatiemiddel
doelmatig bij temperaturen tussen -80 en $100^{\circ}C$ uitgevoerd.

25 Ter bereiding van een sulfinylverbinding
met de algemene formule 1 wordt de oxydatie doelmatig met een
equivalent van het gebruikte oxydatiemiddel uitgevoerd, bijvoor-
beeld met waterstofperoxyde in ijsazijn, trifluorazijnzuur of
mierenzuur, bij $0-20^{\circ}C$, of in aceton bij $0-60^{\circ}C$, met een perzuur,
30 zoals permierenzuur in ijsazijn of trifluorazijnzuur bij $0-50^{\circ}C$
of met m-chloorperbenzoëzuur in methyleenchloride of chloro-
form bij -20 tot $60^{\circ}C$, met natriummetaperjodaat in waterige
methanol of ethanol bij $15-25^{\circ}C$.

35 Ter bereiding van een sulfonylverbin-
ding met de algemene formule 1 wordt de oxydatie doelmatig met
één respectievelijk met twee of meer equivalenten van het ge-

bruikte oxydatiemiddel uitgevoerd, bijvoorbeeld met waterstof-
peroxyde in ijsazijn, trifluorazijnzuur of in mierzuur bij
20-100°C of in aceton bij 0-60°C, met een perzuur, zoals per-
mierzuur of m-chloor-perbenzoëzuur, in ijsazijn, trifluor-
5 azijnzuur, methyleenchloride of chloroform, bij temperaturen
tussen 0 en 60°C, of kaliumpermanganaat in ijsazijn, water/
zwavelzuur of in aceton bij 0-20°C.

(h) Ter bereiding van een verbinding met
de algemene formule 1, waarin D een zuurstof- of zwavelatoom
10 en R₅ geen waterstofatoom voorstelt:

Omzetting van een verbinding met de algemene formule 11,
waarin R₁-R₅, R₈ en n de boven aangegeven betekenissen bezit-
ten, V een nucleofiel uitwisselbare groep, zoals een halogeen-
atoom of een sulfonzuuresterrest, bijvoorbeeld een chloor-,
15 broom- of joodatoom, een p-tolueensulfonyloxy- of methaan-
sulfonyloxygroep, en A''' de methyleen- of ethyleengroep voor-
stellen, met een verbinding met de algemene formule 12, waar-
in R₆ en R₇ de boven aangegeven betekenissen bezitten en D'
een zuurstof- of zwavelatoom voorstelt, of de alkalimetaal-
20 of aardalkalimetaalzouten daarvan.

De omzetting wordt doelmatig in een op-
losmiddel, zoals chloroform, tetrahydrofuran, dioxan of tolu-
een, bij voorkeur echter in een watervrij aprotisch oplos-
middel, zoals aceton, dimethylformamide of dimethylsulfoxyde,
25 eventueel in tegenwoordigheid van een alkalimetaalbase, zoals
natriumcarbonaat, kaliumcarbonaat, natriumhydroxyde, natrium-
hydride of kalium-tert.butylaate, bij temperaturen tussen
-10°C en de kooktemperatuur van het gebruikte oplosmiddel,
bijvoorbeeld bij temperaturen tussen -10 en 100°C, bij voor-
30 keur echter bij temperaturen tussen 0 en 50°C, uitgevoerd.
De omzetting kan echter ook zonder oplosmiddel worden uitge-
voerd.

Een volgens de uitvinding verkregen
verbinding met de algemene formule 1, die één, twee of drie
35 optisch actieve koolstofatomen bevat, kan vervolgens in de
optisch actieve antipoden daarvan, de diastereomere racematen

daarvan zowel als in de optische antipoden daarvan onder toepassing van gebruikelijke methodes worden gesplitst.

De splitsing van een racemaat van een verbinding met de bovengenoemde algemene formule 1 geschiedt bij voorkeur via een gefractioneerde kristallisatie van een mengsel van de diastereomere zouten daarvan met een optisch actief zuur, bijvoorbeeld D(-)-wijnsteenzuur, L(+)-wijnsteenzuur, dibenzoyl-D-wijnsteenzuur, dibenzoyl-L-wijnsteenzuur, (+)-kampfer-10-sulfonzuur, L(-)-appelzuur, L(+)-amandelzuur, d- α -broomkampfer- π -sulfonzuur of l-chinazuur en daarna volgende vrijmaking van de telkens verkregen optisch actieve base. De racemaat-splitsing kan echter ook door kolomchromatografie over een optisch actief dragermateriaal, bijvoorbeeld over acetylcellulose, geschieden.

De zuivering van de diastereomere racematen geschiedt bijvoorbeeld door gefractioneerde kristallisatie en/of kolomchromatografie over een inerte drager.

Verder kan een aldus verkregen nieuwe verbinding vervolgens desgewenst in de fysiologisch aanvaardbare zouten daarvan met anorganische of organische zuren worden omgezet. Als zuren komen hiervoor bijvoorbeeld zoutzuur, broomwaterstofzuur, zwavelzuur, fosforzuur, fumaarzuur, barnsteenzuur, melkzuur, citroenzuur, wijnsteenzuur of maleïnezuur in aanmerking.

De als uitgangsstoffen gebruikte verbindingen met de algemene formules 2-12 zijn gedeeltelijk nieuw. Deze kunnen onder toepassing van op zichzelf bekende werkwijzen worden verkregen.

Zo verkrijgt men bijvoorbeeld een verbinding met de algemene formule 2, waarin X een $-\text{COCHR}_4$ -groep voorstelt, door omzetting van een overeenkomstig α -halogeenketon met een overeenkomstig amine en een verbinding met de algemene formule 2, waarin X de $-\text{CH}_2-\text{CO}$ -groep voorstelt, door omzetting van een overeenkomstig fenylazijnzuur-derivaat met een overeenkomstig amine.

Een als uitgangsstof gebruikte verbinding

ding met de algemene formule 3, waarin A' de carbonylgroep en R₄ een waterstofatoom voorstelt, verkrijgt men bijvoorbeeld door seleendioxyde-oxydatie van een overeenkomstig acetofenon, respectievelijk een verbinding met de algemene formule 3, waar-
5 in A' een methyleen- of ethyleengroep voorstelt, door omzetting van een overeenkomstige hydroxyverbinding in een overeenkomstige halogeenverbinding respectievelijk door acylering van een overeenkomstige hydroxyverbinding met een overeenkomstige chloormierezuurester.

10 Een als uitgangsstof gebruikte verbinding met de algemene formule 5 verkrijgt men bij voorbeeld door omzetting van een overeenkomstig ω-fenylalkylhalogenide met een overeenkomstig amine.

15 Een als uitgangsstof gebruikte verbinding met de algemene formules 6, 7 en 8, verkrijgt men bijvoorbeeld door reductie van een overeenkomstig carbonzuuramide of van aminoacetofenon.

20 Een als uitgangsstof gebruikte verbinding met de algemene formule 10 verkrijgt men bijvoorbeeld door alkylering van een overeenkomstige mercapto-verbinding en eventueel daarna volgende oxydatie.

25 Een als uitgangsstof gebruikte verbinding met de algemene formule 11 verkrijgt men bijvoorbeeld door alkylering van een overeenkomstig fenylalkylamine. Zoals hierboven reeds werd vermeld vertonen de nieuwe verbindingen bij een geringe acute toxiciteit en bij geringe nevenwerkingen waardevolle farmacologische eigenschappen, namelijk een werking op het hart en de bloedsomloop, in het bijzonder een werking op de bloeddruk, een anti-arrhythmische en/of cardiotonische
30 werking.

Bijvoorbeeld werden de verbindingen

A = 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2-N-3-(4-methoxyfenyl)-propyl-amino-ethanol,

35 B = 1-(4-amino-3-cyan-5-fluorfenyl)-2-N-3-(4-methoxyfenyl)-propyl-methylamino-ethanol,

C = 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2-N-(3-fenylpropyl)-2-

propylamino- $\bar{7}$ -ethanol-hydrochloride,

D = 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2- $\bar{7}$ -N- $\bar{7}$ -3-(4-hydroxyfenyl)-
1-methylpropyl- $\bar{7}$ -methylamino- $\bar{7}$ -ethanol,

5 E = N- $\bar{7}$ -1-methyl-2-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl- $\bar{7}$ -N-
 $\bar{7}$ -3-(4-methoxyfenyl)-propyl- $\bar{7}$ -amine-hydrochloride,

F = N- $\bar{7}$ -2-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)ethyl- $\bar{7}$ -N- $\bar{7}$ -3-(4-chloor-
fenyl)-propyl- $\bar{7}$ -isopropylamine,

G = N- $\bar{7}$ -3-(4-chloorfenyl)-propyl- $\bar{7}$ -N- $\bar{7}$ -2-(3.5-dichloor-4-iso-
propylaminofenyl)-ethyl- $\bar{7}$ -isopropylamine en

10 H = N- $\bar{7}$ -2-(4-amino-3-broom-5-cyaanfenyl)-ethyl- $\bar{7}$ -N- $\bar{7}$ -4-(4-me-
thoxyfenyl)-butyl- $\bar{7}$ -methylamine

op de volgende wijze op hun biologische werkingen onderzocht:

(1) Meting van de contractiliteitsparameters dp/dt_{max} resp.
van de hartfrequentie bij de genarcotiseerde katten.

15 Mannetjes- en vrouwtjes katten met een
gewicht van ongeveer 2-4 kg werden met Pentobarbital-natrium
(40 mg/kg intraperitoneaal) genarcotiseerd en ter handhaving
van de narcose werd pentobarbital-natrium (8 mg/kg/uur) con-
tinu geïnfuseerd.

20 De dieren ademen spontaan.

De lichaamstemperatuur werd met een
verwarmingkussen en een thermostaat op 38°C gehouden.

25 De druk in de linker hartventrikel werd
met een via de rechter aorta in de linkerhartkamer geschoven
drukmeetapparaat (Millar PC 350) geregistreerd en uit het druk-
signaal werd de drukstijgingsnelheid dp/dt met een differenti-
eelmeter continu bepaald.

30 De hartfrequentie werd met een Grass-
Tachograaf (Modell 7P4) continu gemeten. Als trekker-sig-
naal werd ofwel een EKG of de links ventriculaire drukcurve gebruikt.
De registrering van de parameter geschiedde op een Grass-
polygraaf.

35 Alle stoffen werden als oplossing (water
of polyethyleenglycol 200) in een V. saphena geïnjecteerd. De
dosis bedroeg telkens 0,3 mg/kg i.v.

Aangegeven werd de maximale werking en

de tijd na de toediening totdat de werking tot de helft van de maximale werking was verminderd.

De verkregen waarden zijn aangegeven in onderstaande tabellen.

5

Tabel A

Stof	% Stijging van dp/dt_{max}	Halfwaardetijd in minuten
A	+ 93	38
B	+124	>140
10 C	+ 83	112
D	+105	>100

15

Tabel B

Stof	% Daling van de hartfrequentie	Halfwaardetijd in minuten
E	- 27	39
F	- 17	150
G	- 13	> 90
H	- 14	> 52

20

(2) Acute toxiciteit.

Mannetjes- en vrouwtjes muizen met een gewicht van ongeveer 20 gram ontvingen telkens een toediening van de te onderzoeken stof in een V. saphena (0,1 resp. 0,2 ml/10 g lichaamsgewicht) respectievelijk in de maag. Na een waarnemingstijd van 14 dagen werd de LD₅₀ bepaald volgens de methode van Lichtfield en Wilcoxon:

30

Stof	LD ₅₀ mg/kg	
	i.v.	p.o.
A	19	>100
C	32	250

35

Op grond van hun farmacologische eigenschappen zijn de volgens de uitvinding bereide verbindingen ge-

schikt voor de behandeling van hart- en bloedsomloopziekten. Zo zijn de verbindingen, die positief inotropoep werken, in het bijzonder geschikt voor de behandeling van een onvoldoende werking van het hart, en de verbindingen, die de hartfrequentie verminderen, in het bijzonder voor de behandeling van hart-
5 rithme-storingen en van coronaire hartziekten.

Hiertoe kunnen de nieuwe verbindingen, eventueel in combinatie met andere werkzame stoffen, worden verwerkt in gebruikelijke galenische preparaten, zoals dragees, tabletten, poeders, zetpillen, suspensies, ampullen of druppels.
10 De afzonderlijke dosis voor volwassenen bedraagt hierbij 1 tot 4 maal dagelijks 5-75 mg, maar bij voorkeur 10-50 mg.

De uitvinding wordt verder toegelicht maar niet beperkt door de volgende voorbeelden.

15 Voorbeeld I

1-(4-amino-3,5-dichloorfenyl)-2-N-3-(4-methoxyfenyl)-
propyl-7-methylamino-7-ethanol

Aan een oplossing van 3,45 g (9 mmol) 4'-amino-3'.5'-dichloor-2-N-3-(4-methoxyfenyl)-propyl-7-
20 methylamino-7-acetofenon in 40 ml methanol en 15 ml water worden 0,5 g (13,5 mmol) natriumboorhydride in porties toegevoegd. De pH-waarde wordt daarbij met 2N. zoutzuur tussen 3 en 6 gehouden. Na de beëindiging van de toevoeging wordt nog 30 minuten geroerd en wordt de oplossing met behulp van een rotatieverdamp-
25 damper geconcentreerd. Het verkregen residu wordt tussen 100 ml ether en 100 ml 2N. ammoniakoplossing verdeeld. De etherische fase wordt met water gewassen, met natriumsulfaat gedroogd en geconcentreerd. De residuale olie wordt met methyleenchloride : methanol = 19:1 als elueermiddel over kiezelgel (Macherey en
30 Nagel 70-230 mesh ASTM) gechromatografeerd. De fracties, die de gewenste verbinding bevatten, worden gecombineerd, ingedampt en de verkregen olie in vacuo bij 40°C van oplosmiddelresten bevrijd.

35

IR-spectrum (methyleenchloride):

OH	3610 cm ⁻¹
NH ₂	3400 + 3490 cm ⁻¹
CH ₂	2850 + 2940 cm ⁻¹
OCH ₃	2830 cm ⁻¹
N-alkyl	2800 cm ⁻¹
C=C	1610 cm ⁻¹

UV-Spectrum (ethanol): λ max. 243 nm (0,23)
280 nm (0,08)
300 nm (0,08)

10 Voorbeeld II

1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2-7-N-(3-fenylpropyl)-methyl-
amino-7-ethanol-hydrochloride.

15 10 g (0,035 mol) 4'-amino-2-broom-
3'.5'-dichlooracetofenon, 6,7 g (0,036 mol) N-(3-fenylpropyl)-
methylamine-hydrochloride en 10,5 ml (0,075 mol) triethylamine
worden toegevoegd aan 250 ml methyleenchloride. Dit mengsel
werd gedurende 6 uren op de terugvloei temperatuur verhit en
vervolgens laat men het gedurende de nacht bij kamertemperatuur
staan, waarna men het water wast, boven natriumsulfaat droogt
20 en op een rotatieverdamer in vacuo concentreert. Het olie-
achtige residu, bestaande uit ruw 4'-amino-3'.5'-dichloor-
2-7-N-(3-fenylpropyl)-methylamino-7-acetofenon wordt in 100 ml
90 %'s ethanol opgelost. Onder roeren en uitwendige koeling
met water voegt men in porties 5 g natriumboorhydride toe.
25 Men laat gedurende 1 uur bij kamertemperatuur staan en ontleedt
de overmaat natriumboorhydride met aceton. Na de verdunning met
water wordt met methyleenchloride geëxtraheerd. De methyleen-
chloride-fase wordt afgescheiden, met water gewassen, boven
natriumsulfaat gedroogd en op een rotatieverdamer in vacuo
30 geconcentreerd. Het geelachtige olie-achtige residu wordt met
methyleenchloride:azijnester = 4:1 als elueermiddel over kie-
zelgel gechromatografeert. De fracties, die de gewenste ver-
binding bevatten, worden ingedampt. Het achterblijvende olie-
achtige residu wordt in isopropanol opgelost, met etherisch
35 zoutzuur aangezuurd en zolang met ether bedeed totdat een
kristallisatie optreedt. Men verkrijgt een kleurloos kristallijn

produkt. Smeltpunt: vanaf 85°C (onder sintering).

Voorbeeld III

1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2-N-3-(4-hydroxyfenyl)-1-methylpropyl-methylamino-ethanol.

5 Aan een met ijswater gekoelde oplossing van 0,1 mol 4'-amino-3'.5'-dichloor-2-N-3-(4-hydroxyfenyl)-1-methylpropyl-methylamino-acetofenon in 300 ml tetrahydrofuran en 50 ml water worden onder roeren in porties 0,2 mol natriumboorhydride toegevoegd. De reactie-oplossing
10 wordt nog gedurende 60 minuten bij kamertemperatuur geroerd en na de aanzuring met 2N. zoutzuur wordt het tetrahydrofuran op een rotatieverdamer afgedestilleerd. Het verkregen waterig-zoutzure residu wordt na toevoeging van 8,5 N. ammoniak tot het verkrijgen van een basische reactie tweemaal met telkens
15 250 ml ether geëxtraheerd, vervolgens worden de ether-extracten tweemaal met telkens 75 ml water gewassen en met magnesiumsulfaat gedroogd. Het filtraat wordt op een rotatieverdamer geconcentreerd en het verkregen indampresidu over kiezelgel 60 (Macherey en Nagel, 70-230 mesh, ASTM) gezuiverd. Als elueermiddel wordt een mengsel van methyleenchloride:methanol =
20 30:1 gebruikt. Het na de fractionering en concentrering op een rotatieverdamer verkregen indampresidu kristalliseert na een enting. Het ruwe kristallisaat wordt uit methyleenchloride herkristalliseerd en wordt verkregen als een 1:1 mengsel van
25 de diastereomere racematen. Smeltpunt = 112-115°C.

Voorbeeld IV

1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2-N-3-(4-methoxyfenyl)-1-methylpropyl-methylamino-ethanol.

30 0,02 mol 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2-N-3-(4-hydroxyfenyl)-1-methylpropyl-methylamino-ethanol worden in 22 ml 1N. natronloog zowel als 10 ml water opgelost. Aan deze oplossing worden onder roeren en koeling met ijswater druppelsgewijze 0,022 mol dimethylsulfaat toegevoegd en de reactie-oplossing wordt na toevoeging van 50 ml tetrahydrofuran gedurende 20 uren bij kamertemperatuur geroerd. Ver-

volgens worden 100 ml ether toegevoegd, de organische fase wordt afgescheiden, met 50 ml 0,5N. natronloog, driemaal met telkens 75 ml water gewassen en boven magnesiumsulfaat gedroogd. De organische fase wordt op een rotatieverdamer geconcentreerd en het verkregen indampresidu over kiezelgel 60 (Macherey en Nagel, 70-230 mesh, ASTM) met methyleenchloride : methanol = 30:1 als elueermiddel gezuiverd. Het verkregen olie-achtige indampresidu wordt in vacuo over zwavelzuur van oplosmiddelresten bevrijd. De verkregen olie is in de vorm van een 1:1 mengsel van de diastereomere racematen.

10 IR-spectrum (methyleenchloride): OH 3200-3500 cm^{-1} breed
(onder NH_2)
NH₂ 3480 + 3390 cm^{-1}
15 CH₂ 2930, 2850 cm^{-1}
OCH₃ 2830 cm^{-1}
N-Alkyl 2800 cm^{-1}
C=C 1580, 1510, 1485 cm^{-1}
C=C + NH₂ deformatie 1620 cm^{-1}
20 UV-spectrum (ethanol): λ max. 244 nm (0,27)
280 nm (0,08)
300 nm (0,08)

Voorbeeld V

1-(4-ethoxycarbonylamino-3-cyaan-5-fluorfenyl)-2-[N]-3-(4-methoxyfenyl)-propyl-7-amino-7-ethanol.

25 In een oplossing van 1,16 g (0,01 mol) seleendioxyde in 12 ml dioxan en 0,7 ml water worden bij 60°C onder roeren 0,5 g Celiet en vervolgens 2,5 g (0,01 mol) 4'-ethoxycarbonylamino-3'-cyaan-5'-fluoracetofenon gebracht, waarbij de toevoeging geschiedt in porties. Vervolgens wordt 30 gedurende 4 uren op de terugvloei temperatuur verhit en daarna het onopgeloste materiaal afgefiltreerd. Aan de aldus bereide oplossing van 4'-ethoxycarbonylamino-3'-cyaan-5'-fluorfenylglyoxaal worden na de afkoeling en de uitwendige koeling met ijs druppelsgewijze 2,01 g (0,01 mol) 3-(4-methoxyfenyl)- 35 propylamine-hydrochloride en 1,01 g (0,01 mol) triethylamine,

opgelost in 12 ml ethanol, toegevoegd. De het ruwe 4'-ethoxy-carbonylamino-3'-cyaan-5'-fluorfenylglyoxylideen-3-(4-methoxyfenyl)-propylamine bevattende oplossing wordt onder roeren en koeling met ijs in porties met 1,5 g natriumboorhydride bedeed, 5 waarna men het reactiemengsel gedurende de nacht bij kamertemperatuur laat staan. Vervolgens ontleedt men de overmaat natriumboorhydride met aceton, concentreert in vacuo tot een klein volume, bedeedt met water en extraheert met methyleenchloride. De methyleenchloride-oplossing wordt met water ge- 10 wassen, met natriumsulfaat gedroogd en in vacuo drooggedampt. Het achterblijvende olie-achtige residu wordt met methyleenchloride:methanol = 20:1 als elueermiddel over 200 g kiezelgel gechromatografeerd. De fracties, die de gewenste verbinding bevatten, worden ingedampt. Men verkrijgt een kleurloos kristal- 15 lijn produkt. Smeltpunt = 111-112°C.

Voorbeeld VI

1-(4-ethoxycarbonylamino-3-cyaan-5-fluorfenyl)-2-N-3-(4-methoxyfenyl)-propyl-methylamino-ethanol.

Aan een oplossing van 6,6 g (0,06 mol) 20 seleendioxyde in 60 ml dioxan en 2 ml water worden bij 60°C onder roeren in porties 15 g (0,06 mol) 4'-ethoxycarbonylamino-3'-cyaan-5'-fluoracetofenon toegevoegd. Vervolgens wordt gedurende 4 uren op de terugvloei temperatuur verhit, daarna met 100 ml tetrahydrofuran verdund en het onopgeloste materiaal 25 afgefiltreerd. Aan de aldus bereide oplossing van 4'-ethoxycarbonylamino-3'-cyaan-5'-fluorfenylglyoxal worden na de afkoeling bij kamertemperatuur 10,7 g (0,06 mol) N-3-(4-methoxyfenyl)-propyl-methylamine, opgelost in 100 ml tetrahydrofuran, toe- 30 gevoegd. Aan deze oplossing voegt men in porties toe 8 g (0,13 mol) natriumcyaanboorhydride, waarbij de oplossing door druppelsgewijze toevoeging van 2N. zoutzuur op een pH van 6 wordt gehouden. Men laat gedurende de nacht bij kamertemperatuur staan, bedeedt met 5 g natriumboorhydride en laat opnieuw ge- 35 durende 5 uren bij kamertemperatuur staan. Vervolgens ontleedt men de overmaat natriumboorhydride met aceton, verdunt met water en extraheert met methyleenchloride. De methyleenchloride-

oplossing wordt met water gewassen, boven natriumsulfaat gedroogd en in vacuo drooggedampt. Het achterblijvende olie-achtige residu wordt met azijnester als elueermiddel over 700 g kiezelgel gechromatografeerd. De fracties, die de gewenste verbinding bevatten, worden gecombineerd, ingedampt en de verkregen olie wordt in vacuo bij 40°C van oplosmiddelresten bevrijd.

	IR-spectrum (methyleenchloride): OH	3600 cm ⁻¹
	NH	3400 cm ⁻¹
	CH ₂	2930 cm ⁻¹
10	OCH ₃	2830 cm ⁻¹
	N-Alky1	2800 cm ⁻¹
	CN	2220 cm ⁻¹
	NHCOOC ₂ H ₅	1735 cm ⁻¹

UV-spectrum (ethanol): λ max. 228 nm (schouder; 0,19)
240 nm (schouder; 0,12)
285 nm (0,06)

UV-spectrum (ethanol + KOH): λ max. 223 nm (schouder; 0,39)
253-265 nm (schouder; 0,1)
318 nm (0,06).

20 Voorbeeld VII

N-[2-(4-amino-3-broomfenyl)-ethyl]-N-[3-(4-methoxyfenyl)-propyl]-methylamine-dihydrochloride.

2,9 g (0,077 mol) lithiumaluminiumhydride worden in een stikstofatmosfeer in 100 ml absolute tetrahydrofuran gesuspenderd. Hieraan wordt een oplossing van 14,4 g (0,031 mol) 4-amino-3.5-dibroom-N-[3-(4-methoxyfenyl)-propyl]-N-methylfenylazijnzuuramide in 100 ml absolute tetrahydrofuran onder roeren bij kamertemperatuur druppelsgewijze toegevoegd. Vervolgens wordt gedurende 1 uur onder terugvloeiokoeling verhit. Met azijnester en water wordt de overmaat lithiumaluminiumhydride ontleed en 10N. natronloog wordt zolang druppelsgewijze toegevoegd, dat het anorganische materiaal als granulaat precipiteert. De bovenstaande tetrahydrofuran-fase wordt gedecanteerd, boven natriumsulfaat gedroogd en op een rotatieverdamer geconcentreerd. Met methyleenchloride:methanol = 19:1 als elueermiddel wordt over kiezelgel (Macherey en Nagel, 70-230 mesh,

ASTM) gechromatografeerd. De fracties met het gewenste produkt worden verenigd en geconcentreerd. De verkregen olie wordt in een kleine hoeveelheid absolute ethanol opgelost en met ethanolische zoutzuur onder toevoeging van ether wordt het kristallijne dihydrochloride bereid. Smeltpunt = 168-171°C (ontl.).

Voorbeeld VIII

N-[2-(4-amino-3.5-dibroomfenyl)-ethyl]-N-[4-(4-methoxyfenyl)-butyl]-methylamine

10 2,9 g (0,077 mol) lithiualuminiumhydride worden in een stikstofatmosfeer in 100 ml absolute tetrahydrofuran gesuspendeerd. Hieraan wordt een oplossing van 15,0 g (0,031 mol) 4-amino-3.5-dibroom-N-[4-(4-methoxyfenyl)-butyl]-N-methylfenylazijnzuuramide in 100 ml absolute tetrahydrofuran onder roeren bij kamertemperatuur druppelsgewijze toegevoegd. Vervolgens wordt gedurende 1 uur onder terugvloei-koeling verhit. Met azijnzuur en water wordt de overmaat lithiualuminiumhydride ontleed en 10 N. natronloog wordt zolang druppelsgewijze toegevoegd, dat het anorganische materiaal als granulaat precipiteert. De bovenstaande tetrahydrofuran-fase wordt gedecanteerd, boven natriumsulfaat gedroogd en op een rotatieverdamer geconcentreerd. Met methyleenchloride : methanol = 19:1 als elueermiddel wordt boven kiezelgel (Macherey en Nagel, 70-230 mesh ASTM) gechromatografeerd. De fracties met het gewenste produkt worden gecombineerd en geconcentreerd. De verkregen olie wordt in vacuo bij 40°C van oplosmiddel-resten bevrijd.

IR-spectrum (methyleenchloride):

NH ₂	3380 + 3470 cm ⁻¹
N-Alkyl	2790 cm ⁻¹
OCH ₃	2830 cm ⁻¹
alifat. CH ₂	2850 + 2930 cm ⁻¹
C=C	1610 cm ⁻¹

UV-spectrum (ethanol): λ max. 246 nm (0,24)
281 nm (0,08)
305 nm (0,09)

Voorbeeld IX

N-[2-(4-amino-3-chloor-5-cyaanfenyl)-ethyl]-N-[3-(4-methoxyfenyl)-propyl]-methylamine

5 6,6 g (0,014 mol) 1-(ethoxycarbonyloxy)-
1-(4-amino-3-chloor-5-cyaanfenyl)-2-[N-[3-(4-methoxyfenyl)-propyl]-
methylamino]-ethaan worden in 70 ml isopropanol opgelost en met
5,5 g (0,14 mol) natriumboorhydride bij kamertemperatuur ge-
durende de nacht geroerd. De verkregen oplossing wordt droogge-
dampt en in 100 ml water opgenomen. Met 50 ml 2N. zoutzuur
10 wordt de overmaat natriumboorhydride ontleed. Vervolgens wordt
met 100 ml 2N. ammoniak weer basisch gemaakt en tweemaal met
150 ml azijnester geëxtraheerd. De organische fase wordt met
magnesiumsulfaat gedroogd en geconcentreerd. De verkregen olie
wordt met methyleenchloride:methanol = 19:1 als elueermiddel
15 over kiezelgel (Macherey en Nagel, 70-230 mesh ASTM) gechroma-
tografeerd. De fracties, die de gewenste verbinding bevatten,
worden gecombineerd en ingedampt en de verkregen olie wordt
in vacuo bij 40°C van oplosmiddelresten bevrijd.

IR-spectrum (methyleenchloride): NH₂ 3400 + 3500 cm⁻¹
20 N-Alkyl 2800 cm⁻¹
alifat. CH₂ 2860+2940 cm⁻¹
aromat. C=C 1600 cm⁻¹
NH₂-deformatie 1625 cm⁻¹
UV-spectrum (ethanol): λ max. 244 nm (0,23)
25 278 nm (0,06)
330 nm (0,13)

Voorbeeld X

N-[2-(4-amino-3-chloor-5-cyaanfenyl)ethyl]-N-[3-(4-methoxyfenyl)-propyl]-methylamine

30 1,3 g (0,0027 mol) 1-(4-amino-3-chloor-
5-cyaanfenyl)-2-[N-[3-(4-methoxyfenyl)-propyl]-methylamino]-
ethyljodide worden in 30 ml hexamethylfosforzuurtriamide opge-
lost. Aan deze oplossing voegt men 0,25 g (0,004 mol) natrium-
cyaanboorhydride toe en men verhit vervolgens gedurende 3 uren
35 op 70°C. Na de afkoeling verdunt men met 100 ml water en extra-

heert met ether. De etherische oplossing wordt met water gewassen, boven natriumsulfaat gedroogd en in vacuo drooggedampt. Het achterblijvende olie-achtige residu wordt over kiezelgel met methyleenchloride:methanol = 20:1 als elueermiddel ge-
5 chromatografeerd. Het verkregen olie-achtige indampresidu wordt in vacuo van oplosmiddelresten bevrijd. Massaspectrum: gevonden M^+ 357/59. Molecuulgewicht: 357,8.

Voorbeeld XI

1-(4-amino-3-fluorfenyl)-2- \bar{N} - \bar{N} -3-(4-methoxyfenyl)-propyl- \bar{N} -
10 methylamino- \bar{N} -ethanol

Een oplossing van 3,9 g (0,0095 mol) 1-(4-amino-3-broom-5-fluorfenyl)-2- \bar{N} - \bar{N} -3-(4-methoxyfenyl)-propyl- \bar{N} -
methylamino- \bar{N} -ethanol in 50 ml methanol wordt met 2 g 10 %'s
15 palladium/kool bedeed en in een autoclaaf bij kamertemperatuur en een druk van 3,5 bar gehydreerd. Nadat de theoretisch berekende hoeveelheid waterstof is opgenomen wordt afgefiltreerd en het filtraat op een rotatieverdamer geconcentreerd. De daarbij verkregen 4 g olie worden met chloroform:methanol = 19:1 als elueermiddel over kiezelgel (Macherey en Nagel, 70-230
20 mesh ASTM) gechromatografeerd. De fracties, die de gewenste stof bevatten, worden gecombineerd en geconcentreerd. De verkregen olie wordt in isopropanol opgelost en met isopropanolische zoutzuur en azijnester wordt het hydrochloride geprecipiteerd. De kristallen worden afgezogen, met een kleine hoeveelheid koude
25 isopropanol gewassen en in vacuo gedroogd. Smeltpunt = 110°C (ontl.).

Voorbeeld XII

1-(4-ethoxycarbonylamino-3-broomfenyl)-2- \bar{N} - \bar{N} -4-(4-methoxyfenyl)-butyl- \bar{N} -
30 methylamino- \bar{N} -ethanol

Aan een oplossing van 5,1 g (0,0125 mol) 1-(4-amino-3-broomfenyl)-2- \bar{N} - \bar{N} -4-(4-methoxyfenyl)-butyl- \bar{N} -
methylamino- \bar{N} -ethanol in 40 ml absolute pyridine worden onder
koeling met ijs bij 0°C 1,5 ml (0,015 mol) chloormierezuur-
ethylester toegevoegd. De verkregen oplossing wordt gedurende
35 de nacht bij +4°C in de koelkast geplaatst. Vervolgens wordt het

pyridine op een rotatieverdamer bij 50°C afgedestilleerd. De verkregen olie wordt in 100 ml methyleenchloride opgelost en tweemaal met 100 ml water gewassen. De organische fase wordt boven natriumsulfaat gedroogd, afgefiltreerd en op een rotatieverdamer ingedampt. De verkregen olie wordt met methyleenchloride:methanol = 9:1 als elueermiddel over kiezelgel (Macherey en Nagel, 70-230 mesh ASTM) gechromatografeerd. De fracties, die de gewenste stof bevatten, worden verenigd en geconcentreerd. De verkregen olie wordt in vacuo bij 40°C van oplosmiddel-resten bevrijd.

10

IR-spectrum (methyleenchloride):	OH	3610 cm ⁻¹
	NH	3400 cm ⁻¹
	OCH ₃	2830 cm ⁻¹
	N-Alkyl	2800 cm ⁻¹
15	alifat.CH ₂	2860+2940 cm ⁻¹
	C=O	1735 cm ⁻¹
	aromat.C=C	1610 cm ⁻¹

UV-Spectrum (ethanol): λ max. 224 nm (0,42)
240 nm (0,29)
20 280 nm (0,04)

Voorbeeld XIII

N-2-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl-7-N-3-(4-hydroxyfenyl)-1-methylpropyl-7-methylamine.

0,012 mol N-2-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl-7-N-3-(4-hydroxyfenyl)-1-methylpropyl-7-amine worden in 13 ml 1 N natronloog opgelost. Onder koeling met ijswater worden aan de oplossing 0,014 mol dimethylsulfaat druppelsgewijze toegevoegd. Na korte tijd precipiteert het reactieproduct als smeerachtig materiaal, dat door toevoeging van 150 ml tetrahydrofuran wordt opgelost. De reactie-oplossing wordt gedurende 24 uren bij kamertemperatuur geroerd en vervolgens tweemaal met telkens 150 ml ether geëxtraheerd. De organische extracten worden met water gewassen, boven magnesiumsulfaat gedroogd en in vacuo geconcentreerd. De zuivering van het verkregen indampresidu geschiedt over kiezelgel

25
30
35

(Polygosil 60-1525; Macherey en Nagel) met methyleenchloride: methanol:geconcentreerde ammoniak = 19:1:0,1. Het olie-achtige indampresidu wordt in vacuo boven kaliumhydroxyde van aanhechtende oplosmiddelen bevrijd.

5	IR-spectrum (methyleenchloride):	OH	3580 cm ⁻¹
		NH ₂	3480 + 3380 cm ⁻¹
		CH ₂	2930, 2960, 2850 cm ⁻¹
		N-alkyl	2790 cm ⁻¹
		C=C	1580, 1510, 1480 cm ⁻¹
10		C=C+NH ₂	deformatie 1610 cm ⁻¹
	UV-spectrum (ethanol):	λ max.	240 nm (0,26; schouder)
			288 nm (0,08)
			301 nm (0,08)
	UV-spectrum (ethanol + KOH):	λ	241 nm (0,56)
15			299 nm (0,17)

Voorbeeld XIV

1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2-N-2-(4-methoxyfenylsulfinyl)-ethyl-7-methylamino-7-ethanol.

7,0 g 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2-N-2-(4-methoxyfenylsulfinyl)-ethyl-7-methylamino-7-ethanol worden in 100 ml ijsazijn opgelost en onder roeren bij kamertemperatuur met 2,0 g 30 %'s waterstofperoxyde druppelsgewijze bedeed. Men roert gedurende de nacht verder bij dezelfde temperatuur en dampt vervolgens de oplossing in vacuo in. Het residu wordt in water opgenomen en met kaliumcarbonaat bedeed tot een zwak basische reactie is verkregen. Men extrahiert met dichloormethaan, wast de organische fase met water, droogt deze met magnesiumsulfaat en dampt in vacuo in. Het residu wordt chromatografisch gezuiverd (kolom: 40 x 200 mm; kiezelgel 60, firma E. Merck, deeltjesgrootte: 0,06-0,2 mm, methyleenchloride:methanol = 50:1). Na de indamping van de gewenste fracties in vacuo blijft de genoemde stof als olie achter.

IR-spectrum (methyleenchloride): NH₂ 3390 + 3480 cm⁻¹
CH₂ 2940 cm⁻¹
OCH₃ 2840 cm⁻¹
N-alkyl 2800 cm⁻¹
5 C=C 1590, 1510 + 1480 cm⁻¹
S=O 1040 cm⁻¹ (schouder)

UV-spectrum (ethanol): λ max. 244 nm (0,54)
300 nm (0,07; schouder)

Voorbeeld XV

10 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2-[N-]2-(4-methoxyfenylsulfo-
nyl)-ethyl]-methylamino]-ethanol.

7,0 g 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-
2-[N-]2-(4-methoxyfenylsulfonyl)-ethyl]-methylamino]-
ethanol worden, zoals beschreven in voorbeeld XIV, in het
15 sulfinyl-derivaat omgezet. Het na de indamping van het di-
chloormethaan-extract verkregen residu (4,7 g) wordt in 100 ml
dioxan en 30 ml water opgelost en met 4,0 g magnesiumsulfaat
bedeeld. Onder roeren voegt men in porties 2,5 g poedervormig
kaliumpermanganaat toe. Na de beëindiging van de toevoeging
20 roert men nog gedurende 2 uren en filtreert men vervolgens het
onopgeloste materiaal over Celiet af. Men verwijdert het dio-
xan in vacuo en verdeelt tussen dichloormethaan en water. Het
indampresidu van de gedroogde organische fase wordt tweemaal
25 chromatografisch gezuiverd (1. Kolom: 60 x 300 mm, Al₂O₃ II
neutraal, methyleenchloride:tetrahydrofuran = 5:1; 2. Kolom:
35 x 300 mm, kiezelgel 60, van de firma E. Merck, deeltjes-
grootte: 0,015-0,025 mm, dichloormethaan, 8,5 bar). Na de in-
damping van de gewenste fracties in vacuo blijft de genoemde
stof als olie achter.

30 IR-spectrum (methyleenchloride): NH₂ 3395 + 3480 cm⁻¹
CH₂ 2940 cm⁻¹
OCH₃ 2840 cm⁻¹
N-alkyl 2800 cm⁻¹
C=C 1595, 1520 +
35 1495 cm⁻¹
SO₂ 1150 + 1315 cm⁻¹

UV-spectrum (ethanol): λ max. 241 nm (0,59)

300 nm (0,09).

Voorbeeld XVI

1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2- \bar{N} - \bar{N} -3-(4-hydroxyfenyl)-propyl- \bar{N} -methylamino- \bar{N} -ethanol

5

9,2 g 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2- \bar{N} - \bar{N} -3-(4-benzyloxyfenyl)-propyl- \bar{N} -methylamino- \bar{N} -ethanol worden in 150 ml methanol opgelost. De oplossing wordt met 1 g 5 %'s palladium/kool bedeed en bij kamertemperatuur onder een druk van 5 bar waterstof gehydeerd. Na de opneming van de berekende hoeveelheid waterstof wordt de katalysator afgefiltereerd, de oplossing op een rotatieverdamer drooggedampt en het olieachtige residu met methyleenchloride/methanol = 20:1 als elueermiddel over kiezelgel gechromatografeerd. De fracties, die de gewenste verbinding bevatten, worden gecombineerd, ingedampt en de verkregen olie in vacuo bij 40°C van oplosmiddelresten bevrijd.

10

15

IR-spectrum (methyleenchloride): OH 3580 cm^{-1}
NH₂ 3395 + 3495 cm^{-1}
N-alkyl 2800 cm^{-1}

20

Voorbeeld XVII

1-(4-amino-3-broomfenyl)-2- \bar{N} - \bar{N} -4-(4-methoxyfenyl)-butyl- \bar{N} -methylamino- \bar{N} -ethanol.

25

3 g 1-(4-aceetamino-3-broomfenyl)-2- \bar{N} - \bar{N} -4-(4-methoxyfenyl)-butyl- \bar{N} -methylamino- \bar{N} -ethanol worden in 100 ml half-geconcentreerde zoutzuur gedurende 1 uur op de terugvloei temperatuur verhit. Na de afkoeling maakt men alkalisch met 10 N. natronloog, extraheert met methyleenchloride, wast de methyleenchloride-oplossing met water, droogt boven natriumsulfaat en dampt droog op een rotatieverdamer. De resterende olie wordt met methyleenchloride/methanol = 20:1 als elueermiddel over kiezelgel gechromatografeerd. Uit de fracties, die de gewenste verbinding bevatten, verkrijgt men deze door indamping in vacuo bij 40°C als een olie.

35

IR-spectrum (methyleenchloride): OH 3590 cm⁻¹
NH₂ 3380 + 3470 cm⁻¹
N-alkyl 2800 cm⁻¹
OCH₃ 2830 cm⁻¹
5 alif.CH₂ 2850 + 2930 cm⁻¹
arom.C=C 1620 cm⁻¹

UV-spectrum (ethanol): λ max. 224 nm (0,20)
243 nm (0,14)
280 nm (0,04)
10 300 nm (0,04)

Voorbeeld XVIII

1-(4-amino-3-cyaan-5-fluorfenyl)-2-N-3-(4-methoxyfenyl)-
propyl-7-methylamino-7-ethanol

15 Bereid uit 4'-amino-3'-cyaan-5'-fluor-2-
N-3-(4-methoxyfenyl)-propyl-7-methylamino-7-acetofenon en
natriumboorhydride in 90 %'s methanol analoog aan voorbeeld I.

IR-spectrum (methyleenchloride): OH 3590 cm⁻¹
NH₂ 3400 + 3490 cm⁻¹
20 CH₂ 2850 + 2940 cm⁻¹
OCH₃ 2830 cm⁻¹
N-alkyl 2800 cm⁻¹
C≡N 2210 cm⁻¹
NH₂-deformatie 1635 cm⁻¹
25 aromat. C=C 1610 cm⁻¹

UV-spectrum (ethanol): λ max. 242 nm (0,3)
325 nm (0,14).

Voorbeeld XIX

1-(4-amino-3-broom-5-cyaan-fenyl)-2-N-3-(4-methoxyfenyl)-
30 propyl-7-methylamino-7-ethanol

Bereid uit 4'-amino-3'-broom-5'-cyaan-2-N-
3-(4-methoxyfenyl)-propyl-7-methylamino-7-acetofenon en na-
triumboorhydride in 80 %'s methanol analoog aan voorbeeld I.

35

IR-spectrum (methyleenchloride): OH 3590 cm⁻¹ zwak
NH₂ 3400 + 3480 cm⁻¹
CH₂ 2850 + 2930 cm⁻¹
C≡N 2200 cm⁻¹
5 C=C 1640 cm⁻¹
UV-spectrum (ethanol) λ max. 243 nm (0,20)
280 nm (0,04)
334 nm (0,12).

Voorbeeld XX

10 1-(4-amino-3.5-dibroomfenyl)-2-N-3-(4-methoxyfenyl)-propyl-7-methylamino-7-ethanol

Bereid uit 4'-amino-3'.5'-dibroom-2-N-3-(4-methoxyfenyl)-propyl-7-methylamino-7-acetofenon en natriumboorhydride in 80 %'s methanol analoog aan voorbeeld I.

15 IR-spectrum (methyleenchloride): OH 3590 cm⁻¹
NH₂ 3380 + 3460 cm⁻¹
N-alkyl 2800 cm⁻¹
OCH₃ 2830 cm⁻¹
alifat.CH₂ 2850 + 2940 cm⁻¹
20 C=C 1610 cm⁻¹
UV-spectrum (ethanol): λ max. 244 nm (0,16)
303 nm (0,06).

Voorbeeld XXI

25 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2-N-1.1-dimethyl-3-(4-methoxyfenyl)-propyl-7-amino-7-ethanol

Bereid uit 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2-N-1.1-dimethyl-3-(4-hydroxyfenyl)-propyl-7-amino-7-ethanol, tetrahydrofuran, natronloog en dimethylsulfaat analoog aan voorbeeld XIII. Olie.

30 IR-spectrum (methyleenchloride): OH 3600 cm⁻¹
NH₂ 3390 + 3490 cm⁻¹
CH₂ 2860 + 2960 cm⁻¹
OCH₃ 2830 cm⁻¹
C=C 1580 + 1620 cm⁻¹

35

UV-spectrum (ethanol): λ max. 243 nm (0,23)
280 nm (0,08)
300 nm (0,08)

Voorbeeld XXII

5 1-(4-amino-3,5-dichloorfenyl)-2- \bar{N} - \bar{N} -1.1-dimethyl-3-(4-methoxyfenyl)-propyl- $\bar{7}$ -methylamino- $\bar{7}$ -ethanol.

Bereid uit 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2- \bar{N} - \bar{N} -1.1-dimethyl-3-(4-hydroxyfenyl)-propyl- $\bar{7}$ -amino- $\bar{7}$ -ethanol, tetrahydrofuran, natronloog en dimethylsulfaat
10 analoog aan voorbeeld XIII. Olie.

Ber.: C 61,31, H 6,86, Cl 17,24, N 6,81

Gev.: C 61,13, H 6,99, Cl 17,25, N 6,75

Voorbeeld XXIII

15 1-(4-amino-3-chloor-5-trifluormethylfenyl)-2- \bar{N} - \bar{N} -3-(4-methoxyfenyl)-propyl- $\bar{7}$ -methylamino- $\bar{7}$ -ethanol

Bereid uit 4'-amino-3'-chloor-5'-trifluormethyl-2- \bar{N} - \bar{N} -3-(4-methoxyfenyl)-propyl- $\bar{7}$ -methylamino- $\bar{7}$ -acetofenon en natriumboorhydride in 80 %'s methanol
20 analoog aan voorbeeld I.

IR-spectrum (methyleenchloride): OH 3590 cm^{-1}
NH₂ 3410 + 3510 cm^{-1}
N-alkyl 2800 cm^{-1}
OCH₃ 2830 cm^{-1}
alifat.CH₂ 2850 + 2940 cm^{-1}
25 C=C 1630 cm^{-1}

UV-spectrum (ethanol): λ max. 225 nm (0,36)
245 nm (0,31)
280 nm (0,05)
310 nm (0,1)

30 Voorbeeld XXIV

1-(3.5-dichloor-4-hydroxyfenyl)-2- \bar{N} - \bar{N} -3-(4-methoxyfenyl)-propyl- $\bar{7}$ -methylamino- $\bar{7}$ -ethanol

Bereid uit 3'.5'-dichloor-4'-hydroxy-2- \bar{N} - \bar{N} -3-(4-methoxyfenyl)-propyl- $\bar{7}$ -methylamino- $\bar{7}$ -acetofenon en natriumboorhydride in 80 %'s methanol analoog aan voorbeeld I.
35

Smeltpunt: 156-157°C.

Voorbeeld XXV

1-(3.5-dibroom-4-hydroxyfenyl)-2- \bar{N} - $\bar{3}$ -(4-methoxyfenyl)-propyl $\bar{7}$ -methylamino $\bar{7}$ -ethanol

5 Bereid uit 3'.5'-dibroom-4'-hydroxy-2- \bar{N} - $\bar{3}$ -(4-methoxyfenyl)-propyl $\bar{7}$ -methylamino $\bar{7}$ -acetofenon en natriumboorhydride in 80 %'s methanol analoog aan voorbeeld I. Smeltpunt van het hydrochloride: 159-162°C.

Voorbeeld XXVI

10 1-(4-amino-3-broom-5-fluorfenyl)-2- \bar{N} - $\bar{3}$ -(4-methoxyfenyl)-propyl $\bar{7}$ -methylamino $\bar{7}$ -ethanol.

15 Bereid uit 4'-amino-3'-broom-5'-fluor-2- \bar{N} - $\bar{3}$ -(4-methoxyfenyl)-propyl $\bar{7}$ -methylamino $\bar{7}$ -acetofenon en natriumboorhydride in 80 %'s methanol, analoog aan voorbeeld I. Smeltpunt van het hydrochloride (amorf): vanaf 60°C.

Voorbeeld XXVII

1-(4-amino-3-chloor-5-fluorfenyl)-2- \bar{N} - $\bar{3}$ -(4-methoxyfenyl)-propyl $\bar{7}$ -methylamino $\bar{7}$ -ethanol.

20 Bereid uit 4'-amino-3'-chloor-5'-fluor-2- \bar{N} - $\bar{3}$ -(4-methoxyfenyl)-propyl $\bar{7}$ -methylamino $\bar{7}$ -acetofenon en natriumboorhydride in 80 %'s methanol analoog aan voorbeeld I. Smeltpunt van het hydrochloride: 103-108°C (ontl.).

Voorbeeld XXVIII

25 1-(4-amino-3-chloor-5-cyaanfenyl)-2- \bar{N} - $\bar{3}$ -(4-methoxyfenyl)-propyl $\bar{7}$ -methylamino $\bar{7}$ -ethanol.

Bereid uit 4'-amino-3'-chloor-5'-cyaan-2- \bar{N} - $\bar{3}$ -(4-methoxyfenyl)-propyl $\bar{7}$ -methylamino $\bar{7}$ -acetofenon en natriumboorhydride in 80 %'s methanol analoog aan voorbeeld I.

30 IR-spectrum (methyleenchloride): OH 3590 cm⁻¹
NH₂ 3400 + 3500 cm⁻¹
N-alkyl 2800 cm⁻¹
OCH₃ 2830 cm⁻¹
35 alifat.CH₂ 2850 + 2940 cm⁻¹
C≡N 2210 cm⁻¹
C=C 1625 cm⁻¹

UV-spectrum (ethanol): λ max. 245 nm (0,26)
278 nm (0,06)
332 nm (0,16)

Voorbeeld XXIX

5 1-(4-amino-3-chloor-5-nitrofenyl)-2- \bar{N} - $\bar{3}$ -(4-methoxyfenyl)-
propyl- $\bar{7}$ -methylamino- $\bar{7}$ -ethanol

Bereid uit 4'-amino-3'-chloor-5'-nitro-
2- \bar{N} - $\bar{3}$ -(4-methoxyfenyl)-propyl- $\bar{7}$ -methylamino- $\bar{7}$ -acetofenon en
natriumboorhydride in 80 %'s methanol analoog aan voorbeeld I.

10 IR-spectrum (methyleenchloride): OH 3590 cm^{-1}
NH₂ 3390 + 3500 cm^{-1}
N-alkyl 2800 cm^{-1}
OCH₃ 2830 cm^{-1}
alifat.CH₂ 2850 + 2940 cm^{-1}
15 C=C 1630 cm^{-1}
NO₂ 1330 + 1515 cm^{-1}

UV-spectrum (ethanol): λ max. 227 nm (0,64)
280 nm (0,16)
400 nm (0,12)

20 Voorbeeld XXX

1-(4-amino-3-chloorfenyl)-2- \bar{N} - $\bar{3}$ -(4-methoxyfenyl)-propyl- $\bar{7}$ -
methylamino- $\bar{7}$ -ethanol

Bereid uit 4'-amino-3'-chloor-2- \bar{N} -
 $\bar{3}$ -(4-methoxyfenyl)-propyl- $\bar{7}$ -methylamino- $\bar{7}$ -acetofenon en na-
triumboorhydride in 80 %'s methanol analoog aan voorbeeld I.

25 IR-spectrum (methyleenchloride): OH 3600 cm^{-1}
NH₂ 3380 + 3470 cm^{-1}
N-alkyl 2800 cm^{-1}
OCH₃ 2830 cm^{-1}
30 alifat.CH₂ 2850 + 2940 cm^{-1}
C=C 1620 cm^{-1}

UV-spectrum (ethanol): λ max. 225 nm (0,44)
243 nm (0,36)
280 nm (0,09)
35 295 nm (0,08)

Voorbeeld XXXI

1-(4-amino-3-broomfenyl)-2- \bar{N} - $\bar{3}$ -(4-methoxyfenyl)-propyl $\bar{7}$ -methylamino $\bar{7}$ -ethanol

5 Bereid uit 4'-amino-3'-broom-2- \bar{N} - $\bar{3}$ -(4-methoxyfenyl)-propyl $\bar{7}$ -methylamino $\bar{7}$ -acetofenon en natriumboorhydride in 80 %'s methanol analoog aan voorbeeld I.
Smeltpunt van het dihydrochloride: 137°C (ontl.).

Voorbeeld XXXII

10 1-(4-amino-3.5-dicyaanfenyl)-2- \bar{N} - $\bar{3}$ -(4-methoxyfenyl)-propyl $\bar{7}$ -methylamino $\bar{7}$ -ethanol

Bereid uit 4'-amino-3'.5'-dicyaan-2- \bar{N} - $\bar{3}$ -(4-methoxyfenyl)-propyl $\bar{7}$ -methylamino $\bar{7}$ -acetofenon en natriumboorhydride in 80 %'s methanol analoog aan voorbeeld I.
Smeltpunt van het hydrochloride: 167-170°C.

15 Voorbeeld XXXIII

1-(4-amino-3-broomfenyl)-2- \bar{N} - $\bar{4}$ -(4-methoxyfenyl)-butyl $\bar{7}$ -methylamino $\bar{7}$ -ethanol.

20 Bereid uit 4'-amino-3'-broom-2- \bar{N} - $\bar{4}$ -(4-methoxyfenyl)-butyl $\bar{7}$ -methylamino $\bar{7}$ -acetofenon en natriumboorhydride in 80 %'s methanol analoog aan voorbeeld I.

IR-spectrum (methyleenchloride):

OH	3590 cm ⁻¹
NH ₂	3380 + 3470 cm ⁻¹
N-alkyl	2800 cm ⁻¹
OCH ₃	2830 cm ⁻¹
alifat.CH ₂	2850 + 2930 cm ⁻¹
C=C	1620 cm ⁻¹

25 UV-spectrum (ethanol): λ max. 224 nm (0,44)
243 nm (0,28)
280 nm (0,08)
30 300 nm (0,06).

Voorbeeld XXXIV

1-(4-amino-3-broomfenyl)-2- \bar{N} - $\bar{2}$ -(4-methoxyfenyl)-ethyl $\bar{7}$ -methylamino $\bar{7}$ -ethanol

Bereid uit 4'-amino-3'-broom-2- \bar{N} - $\bar{2}$ -

(4-methoxyfenyl)-ethyl- $\bar{7}$ -methylamino- $\bar{7}$ -acetofenon en natrium-
boorhydride in 80 ml methanol analoog aan voorbeeld I.

IR-spectrum (methyleenchloride): OH 3590 cm^{-1}
NH₂ 3380 + 3470 cm^{-1}
5 N-alkyl 2800 cm^{-1}
OCH₃ 2830 cm^{-1}
alifat.CH₂ 2840 + 2940 cm^{-1}
C=C 1620 cm^{-1}

UV-spectrum (ethanol): λ max. 225 nm (0,43)
10 243 nm (0,36)
280 nm (0,08)
296 nm (0,08).

Voorbeeld XXXV

1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2- $\bar{7}$ N- $\bar{7}$ 4-(4-methoxyfenyl)-
15 butyl- $\bar{7}$ -methylamino- $\bar{7}$ -ethanol

Bereid uit 4'-amino-3'.5'-dichloor-2-
 $\bar{7}$ N- $\bar{7}$ 4-(4-methoxyfenyl)-butyl- $\bar{7}$ -methylamino- $\bar{7}$ -acetofenon en na-
triumboorhydride in 80 %'s methanol analoog aan voorbeeld I.

IR-spectrum (methyleenchloride): OH 3590 cm^{-1}
20 NH₂ 3390 + 3490 cm^{-1}
N-alkyl 2800 cm^{-1}
OCH₃ 2830 cm^{-1}
alifat.CH₂ 2850 + 2930 cm^{-1}
C=C 1610 cm^{-1}

25 UV-spectrum (ethanol): λ max. 245 nm (0,25)
320 nm (0,48).

Voorbeeld XXXVI

1-(4-amino-3-broom-5-cyaanfenyl)-2- $\bar{7}$ N- $\bar{7}$ 4-(4-methoxyfenyl)-
30 butyl- $\bar{7}$ -methylamino- $\bar{7}$ -ethanol

Bereid uit 4'-amino-3'-broom-5'-cyaan-2-
 $\bar{7}$ N- $\bar{7}$ 4-(4-methoxyfenyl)-butyl- $\bar{7}$ -methylamino- $\bar{7}$ -acetofenon en
natriumboorhydride in 80 %'s methanol analoog aan voorbeeld I.

IR-spectrum (methyleenchloride):

OH	3590 cm ⁻¹
NH ₂	3390 + 3490 cm ⁻¹
N-alkyl	2800 cm ⁻¹
OCH ₃	2830 cm ⁻¹
alifat.CH ₂	2850 + 2930 cm ⁻¹
C≡N	2210 cm ⁻¹
C=C	1620 cm ⁻¹

5

UV-spectrum (ethanol): λ max. 245 nm (0,27)
278 nm (0,08)
330 nm (0,15).

10

Voorbeeld XXXVII

1-(4-amino-3-broom-5-cyaanfenyl)-2-N-2-(4-methoxyfenyl)-
ethyl-7-methylamino-7-ethanol

Bereid uit 4'-amino-3'-broom-5'-cyaan-2-

15

N-2-(4-methoxyfenyl)-ethyl-7-methylamino-7-acetofenon en
natriumboorhydride in 80 %'s methanol analoog aan voorbeeld I.

IR-spectrum (methyleenchloride):

OH	3590 cm ⁻¹
NH ₂	3390 + 3490 cm ⁻¹
N-alkyl	2800 cm ⁻¹
OCH ₃	2830 cm ⁻¹
alifat.CH ₂	2850 + 2950 cm ⁻¹
C=N	2210 cm ⁻¹
C=C	1620 cm ⁻¹

20

UV-spectrum (ethanol): λ max. 245 nm (0,25)
277 nm (0,09)
331 nm (0,10).

25

Voorbeeld XXXVIII

1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2-N-2-(4-methoxyfenyl)-
ethyl-7-methylamino-7-ethanol.

Bereid uit 4'-amino-3'.5'-dichloor-2-

30

N-2-(4-methoxyfenyl)-ethyl-7-methylamino-7-acetofenon en
natriumboorhydride in 80 %'s methanol analoog aan voorbeeld I.

	IR-spectrum (methyleenchloride): OH	3590 cm ⁻¹
	NH ₂	3390 + 3490 cm ⁻¹
	N-alkyl	2800 cm ⁻¹
	OCH ₃	2830 cm ⁻¹
5	alifat.CH ₂	2850 + 2930 cm ⁻¹
	C=C	1610 cm ⁻¹

Voorbeeld XXXIX

1-(4-amino-3-chloor-5-cyaanfenyl)-2-N-4-(4-methoxyfenyl)-butyl-methylamino-ethanol

10 Bereid uit 4'-amino-3'-chloor-5'-cyaan-2-N-4-(4-methoxyfenyl)-butyl-methylamino-acetofenon en natriumboorhydride in 80 %'s methanol analoog aan voorbeeld I.

	IR-spectrum (methyleenchloride): OH	3590 cm ⁻¹
	NH ₂	3400 + 3500 cm ⁻¹
15	N-alkyl	2800 cm ⁻¹
	OCH ₃	2830 cm ⁻¹
	alifat.CH ₂	2850 + 2930 cm ⁻¹
	C≡N	2210 cm ⁻¹
	C=C	1625 cm ⁻¹

20 UV-spectrum (ethanol): λ max. 245 nm (0,23)
280 nm (0,05)
332 nm (0,13).

Voorbeeld XL

25 1-(4-amino-3-chloor-5-cyaanfenyl)-2-N-2-(4-methoxyfenyl)-ethyl-methylamino-ethanol

Bereid uit 4'-amino-3'-chloor-5'-cyaan-2-N-2-(4-methoxyfenyl)-ethyl-methylamino-acetofenon en natriumboorhydride in 80 %'s methanol analoog aan voorbeeld I.

	IR-spectrum (methyleenchloride): OH	3590 cm ⁻¹
30	NH ₂	3390 + 3490 cm ⁻¹
	N-alkyl	2800 cm ⁻¹
	OCH ₃	2830 cm ⁻¹
	CH ₂	2850 + 2940 cm ⁻¹
	C=N	2210 cm ⁻¹
35	C=C	1620 cm ⁻¹

UV-spectrum (ethanol): λ max. 245 nm (0,24)
280 nm (0,04)
332 nm (0,13).

Voorbeeld XLI

5 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2- \bar{N} - \bar{N} -2-(4-methoxyfenylsul-
fenyl)-ethyl \bar{N} -methylamino \bar{N} -ethanol

Bereid uit 4'-amino-3'.5'-dichloor-2-
 \bar{N} - \bar{N} -2-(4-methoxyfenylsulfenyl)-ethyl \bar{N} -methylamino \bar{N} -aceto-
fenon en natriumboorhydride in tetrahydrofuran:water:methanol =
10 25:5:10 analoog aan voorbeeld I. Olie.

IR-spectrum (methyleenchloride): OH 3200-2500 cm^{-1}
(onder NH_2)
NH₂ 3480 + 3390 cm^{-1}
CH₂ 2940 cm^{-1}
15 N-alkyl 2800 cm^{-1}
OCH₃ 2830 cm^{-1}
C=C 1580 + 1490 cm^{-1}

UV-spectrum (ethanol): λ max. 230 nm (0,58; schouder)
245 nm (0,54)
20 298 nm (0,14).

Voorbeeld XLII

1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2- \bar{N} - \bar{N} -2-(4-methoxyfenoxy)-
ethyl \bar{N} -methylamino \bar{N} -ethanol

Bereid uit 4'-amino-3'.5'-dichloor-2-
 \bar{N} - \bar{N} -2-(4-methoxyfenoxy)-ethyl \bar{N} -methylamino \bar{N} -acetofenon en
natriumboorhydride in tetrahydrofuran:water:methanol =
25 15:5:3 analoog aan voorbeeld I. Olie.

IR-spectrum (methyleenchloride): OH 3200-3500 cm^{-1}
(onder NH_2)
30 NH₂ 3480 + 3390 cm^{-1}
CH₂ 2940 cm^{-1}
N-alkyl 2790 cm^{-1}
OCH₃ 2830 cm^{-1}
C=C 1580, 1505+1485 cm^{-1}
35 C-O-aryl 1250 cm^{-1}

UV-spectrum (ethanol): λ max. 230 nm (0,32; schouder)
244 nm (0,26, schouder)
294 nm (0,12).

Voorbeeld XLIII

5 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2- \bar{N} - $\bar{3}$ -(4-methoxyfenyl)-propyl- $\bar{7}$ -amino- $\bar{7}$ -propanol-(1).

Bereid uit 4'-amino-3'.5'-dichloor-2- \bar{N} - $\bar{3}$ -(4-methoxyfenyl)-propyl- $\bar{7}$ -amino- $\bar{7}$ -propio-fenon en natriumboorhydride analoog aan voorbeeld I.

10 Smeltpunt van het hydrochloride: 201-202°C (ontl.).

Voorbeeld XLIV

1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2- \bar{N} - $\bar{3}$ -(4-methoxyfenyl)propyl- $\bar{7}$ -2-propylamino- $\bar{7}$ -ethanol

15 Bereid uit 4'-amino-3'.5'-dichloor-2- \bar{N} - $\bar{3}$ -(4-methoxyfenyl)-propyl- $\bar{7}$ -2-propylamino- $\bar{7}$ -acetofenon en natriumboorhydride analoog aan voorbeeld I. Olie.

IR-spectrum (methyleenchloride): OH 3600 cm⁻¹
NH₂ 3400 + 3490 cm⁻¹
OCH₃ 2830 cm⁻¹

20 UV-spectrum (ethanol): λ max. 243 nm (0,13)
280 nm (0,03)
300 nm (0,03)

Voorbeeld XLV

25 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2- \bar{N} - $\bar{3}$ -(4-methoxyfenyl)-propyl- $\bar{7}$ -ethylamino- $\bar{7}$ -ethanol

Bereid uit 4'-amino-3'.5'-dichloor-2- \bar{N} - $\bar{3}$ -(4-methoxyfenyl)-propyl- $\bar{7}$ -ethylamino- $\bar{7}$ -acetofenon en natriumboorhydride analoog aan voorbeeld I.

30 IR-spectrum (methyleenchloride): OH 3600 cm⁻¹
NH₂ 3395 + 3490 cm⁻¹
OCH₃ 2830 cm⁻¹

UV-spectrum (ethanol): λ max. 243 nm (0,13)
280 nm (0,04)
300 nm (0,04)

35

Voorbeeld XLVI

1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2-N-3-(4-methoxyfenyl)-
propyl-propylamino-ethanol

5 Bereid uit 4'-amino-3'.5'-dichloor-2-
N-3-(4-methoxyfenyl)-propyl-propylamino-acetofenon en
natriumboorhydride analoog aan voorbeeld I. Olie.

IR-spectrum (methyleenchloride): OH 3600 cm⁻¹
NH₂ 3395 + 3495 cm⁻¹
OCH₃ 2850 cm⁻¹

10 UV-spectrum (ethanol): λ max. 245 nm (0,10)
280 nm (0,03)
300 nm (0,03)

Voorbeeld XLVII

15 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2-N-3-(4-methoxyfenyl)-
propyl-cyclopropylamino-ethanol

Bereid uit 4'-amino-3'.5'-dichloor-2-
N-3-(4-methoxyfenyl)-propyl-cyclopropylamino-aceto-
fenon en natriumboorhydride analoog aan voorbeeld I. Olie.

20 IR-spectrum (methyleenchloride): OH 3590 cm⁻¹
NH₂ 3395 + 3495 cm⁻¹
OCH₃ 2850 cm⁻¹

UV-spectrum (ethanol): λ max. 245 nm (0,12)
280 nm (0,04)
300 nm (0,04)

25 Voorbeeld XLVIII

1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2-N-3-(4-methoxyfenyl)-
propyl-methylamino-propanol-(1), Isomeer B

Bereid uit N-3-(4-methoxyfenyl)-propyl-
methylamine, 4'-amino-2-broom-3'.5'-dichloorpropiofenon, tri-

30 ethylamine en natriumboorhydride analoog aan voorbeeld II. Olie.

IR-spectrum (methyleenchloride): OH 3600 + 3680 cm⁻¹
NH₂ 3390 + 3490 cm⁻¹
OCH₃ 2835 + 2940 cm⁻¹
Aromaat 1510, 1585+1610 cm⁻¹

UV-spectrum (ethanol): λ max. 246 nm (0,14)
278 nm (0,08)
285 nm (0,08)
300 nm (0,08)

5 NMR-spectrum ($\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$): signaal van het proton aan het koolstofatoom 1 van het propanolgedeelte: doublet bij 4,1 ppm ($J = 10$ Hz).

Voorbeeld XLIX

10 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2- \bar{N} - \bar{N} -3-(4-methoxyfenyl)-propyl- \bar{N} -methylamino- \bar{N} -propanol-(1), Isomeer A

Bereid uit N- \bar{N} -3-(4-methoxyfenyl)-propyl- \bar{N} -methylamine, 4'-amino-3'.5'-dichloor-2-broompropiofenon, triëthylamine en natriumboorhydride analoog aan voorbeeld II.

15 Smeltpunt van het hydrochloride: 178-181°C.

NMR-spectrum van de base ($\text{CDCl}_3/\text{D}_2\text{O}$): Signaal van het proton aan koolstofatoom 1 van het propanolgedeelte: doublet bij 4,6 ppm ($J = 4,5$ Hz).

Voorbeeld L

20 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2- \bar{N} - \bar{N} -3-(4-ethoxyfenyl)-propyl- \bar{N} -methylamino- \bar{N} -ethanol

Bereid uit 4'-amino-3'.5'-dichloor-2-broom-acetofenon, 1-(4-ethoxyfenyl)-3-methylaminopropaan-hydrochloride, triëthylamine en natriumboorhydride analoog aan voorbeeld II. Olie.

25 IR-spectrum (methyleenchloride): OH 3590 cm^{-1}
NH₂ 3395 + 3495 cm^{-1}
N-alkyl 2800 cm^{-1}

30 UV-spectrum (ethanol): λ max. 245 nm (0,13)
280 nm (0,04)
300 nm (0,04)

Voorbeeld LI

35 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2- \bar{N} - \bar{N} -3-(4-benzyloxyfenyl)-propyl- \bar{N} -methylamino- \bar{N} -ethanol

Bereid uit 4'-amino-3'.5'-dichloor-2-

broomacetofenon, 1-(4-benzyloxyfenyl)-3-methylamino-propaanhydrochloride, triethylamine en natriumboorhydride analoog aan voorbeeld II. Olie.

	IR-spectrum (methyleenchloride): OH	3590 cm ⁻¹
5	NH ₂	3395 + 3495 cm ⁻¹
	N-alkyl	2800 cm ⁻¹

Voorbeeld LIII

1-(4-amino-3-jood-5-fluorfenyl)-2-N-3-(4-methoxyfenyl)-propyl-7-methylamino-7-ethanol

10 Bereid uit 4'-amino-3'-jood-5'-fluor-2-broomacetofenon, 1-(4-methoxyfenyl)-3-methylamino-propaanhydrochloride, triethylamine en natriumboorhydride, analoog aan voorbeeld II. Olie.

	IR-spectrum (methyleenchloride) OH	3590 cm ⁻¹
15	NH ₂	3395 + 3495 cm ⁻¹
	N-alkyl	2800 cm ⁻¹

Voorbeeld LIII

1-(4-amino-3-cyaan-5-fluorfenyl)-2-N-3-(4-methoxyfenyl)-propyl-7-2-propylamino-7-ethanol

20 Bereid uit 4'-amino-3'-cyaan-5'-fluor-2-broom-acetofenon, 1-(4-methoxyfenyl)-3-(2-propylamino)-propaanhydrochloride en natriumboorhydride analoog aan voorbeeld II. Olie.

	IR-spectrum (methyleenchloride): OH	3600 cm ⁻¹
25	NH ₂	3395 + 3495 cm ⁻¹
	OCH ₃	2830 cm ⁻¹
	N-alkyl	2800 cm ⁻¹
	C≡N	2220 cm ⁻¹

Voorbeeld LIV

30 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2-N-3-(2-methoxyfenyl)-propyl-7-methylamino-7-ethanol-hydrochloride

35 Bereid uit 4'-amino-3'.5'-dichloor-2-broomacetofenon, 1-(2-methoxyfenyl)-3-methylamino-propaanhydrochloride, triethylamine en natriumboorhydride analoog aan voorbeeld II.

Smeltpunt: vanaf 75°C (onder sintering).

Voorbeeld LV

1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2- \bar{N} - $\bar{3}$ -(3.4-dimethoxyfenyl)-propyl $\bar{7}$ -methylamino $\bar{7}$ -ethanol

5 Bereid uit 4'-amino-3'.5'-dichloor-2-broomacetofenon, 1-(3.4-dimethoxyfenyl)-3-methylaminopropaanhydrochloride, triëthylamine en natriumboorhydride analoog aan voorbeeld II.

	IR-spectrum (methyleenchloride): OH	3600 cm ⁻¹
10	NH ₂	3390 + 3485 cm ⁻¹
	OCH ₃	2830 cm ⁻¹
	N-alkyl	2800 cm ⁻¹

Voorbeeld LVI

15 1-(4-amino-3-chloor-5-trifluormethylfenyl)-2- \bar{N} - $\bar{2}$ -(4-methoxyfenyl)-ethyl $\bar{7}$ -methylamino $\bar{7}$ -ethanol

Bereid uit 4'-amino-3'-chloor-5'-trifluormethyl-2- \bar{N} - $\bar{2}$ -(4-methoxyfenyl)-ethyl $\bar{7}$ methylamino $\bar{7}$ acetofenon en natriumboorhydride in 80 %'s methanol analoog aan voorbeeld I.

	IR-spectrum (methyleenchloride): OH	3600 cm ⁻¹
20	NH ₂	3410 + 3510 cm ⁻¹
	N-alkyl	2800 cm ⁻¹
	O-CH ₃	2830 cm ⁻¹
	alifat.CH ₂	2850 + 2940 cm ⁻¹
	C=C	1630 cm ⁻¹

25 UV-spectrum (ethanol): λ max. 225 nm (0,38)
244 nm (0,34)
280 nm (0,07)
307 nm (0,10)

Voorbeeld LVII

30 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2- \bar{N} - $\bar{3}$ -(4-methoxyfenyl)-propyl $\bar{7}$ -amino $\bar{7}$ -ethanol-hydrochloride

Bereid uit 4'-amino-3'.5'-dichloor-2- \bar{N} - $\bar{3}$ -(4-methoxyfenyl)-propyl $\bar{7}$ -amino $\bar{7}$ -acetofenon en natriumboorhydride in 90 %'s ethanol analoog aan voorbeeld I.
35 Smeltpunt van het hydrochloride: 185-186°C (ethanol/ether).

Voorbeeld LVIII

1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2- \bar{N} -(3-fenylpropyl)-2-propyl- \bar{N} -amino- \bar{N} -ethanol-hydrochloride

5 Bereid uit 4'-amino-3'.5'-dichloor-2-broomacetofenon, 1-fenyl-3-(2-propylamino)-propaan-hydrochloride, triethylamine en natriumboorhydride analoog aan voorbeeld II. Smeltpunt: 124-128°C.

Voorbeeld LIX

10 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2- \bar{N} - \bar{N} -3-(4-fluorfenyl)-propyl- \bar{N} -methylamino- \bar{N} -ethanol-hydrochloride.

Bereid uit 4'-amino-3'.5'-dichloor-2-broomacetofenon, 1-(4-fluorfenyl)-3-methylaminopropaan-hydrochloride, triethylamine en natriumboorhydride analoog aan voorbeeld II. Smeltpunt: 185-188°C (ontl.).

Voorbeeld LX

1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2- \bar{N} - \bar{N} -3-(4-hydroxyfenyl)-1-methylpropyl- \bar{N} -amino- \bar{N} -ethanol

20 Bereid uit 4'-amino-3'.5'-dichloor-2- \bar{N} - \bar{N} -3-(4-hydroxyfenyl)-1-methylpropyl- \bar{N} -amino- \bar{N} -acetofenon en natriumboorhydride in waterig tetrahydrofuran analoog aan voorbeeld IV. Als elueermiddel voor de chromatografische zuivering over kiezelgel wordt een mengsel van dichloormethaan/methanol/geconc. ammoniak = 19:1:0,05 gebruikt.

25 (Olie: 1:1 mengsel van de diastereomere racematen).

IR-spectrum (KBr): OH 2300-3500 cm^{-1} (breed, geassocieerd)
NH₂ 3460+3370 cm^{-1}
CH₂ 2920 + 2960 cm^{-1}
C=C 1580, 1510 + 1480 cm^{-1}

30 UV-spectrum (ethanol): λ max. 244 nm (0,28)
280 nm (0,08)
300 nm (0,08)

UV-spectrum (ethanol + KOH): λ max. 243 nm (0,54)
299 nm (0,15)

Voorbeeld LXI

1-(4-amino-3,5-dichloorfenyl)-2-[N-]3-(4-methoxyfenyl)-1-methylpropyl-]amino-]ethanol

5 Bereid uit 4'-amino-3'.5'-dichloor-2-[N-
[3-(4-methoxyfenyl)-1-methylpropyl-]amino-]acetofenon en natriumboorhydride in waterig tetrahydrofuran analoog aan voorbeeld IV. Olie.

De verbinding wordt als 1:1 mengsel van de diastereomere racematen verkregen.

10	IR-spectrum (methyleenchloride):	OH	3600 cm ⁻¹
		NH ₂	3480 + 3390 cm ⁻¹
		CH ₂	2930 cm ⁻¹
		OCH ₃	2830 cm ⁻¹
		C=C	1580, 1510 + 1485 cm ⁻¹
15	UV-spectrum (ethanol): λ max.	244 nm (0,28)	
		280 nm (0,08)	
		300 nm (0,09)	

Voorbeeld LXII

20 1-(4-amino-3-cyaan-5-fluorfenyl)-2-[N-]2-(3,4-dimethoxyfenyl)-ethyl-]amino-]ethanol-hydrochloride

Bereid uit 4'-amino-3'-fluor-5'-cyaan-acetofenon, seleendioxyde, 2-(3,4-dimethoxyfenyl)-ethylamine en natriumboorhydride analoog aan voorbeeld V.

Smeltpunt: 196-197°C (ontl.).

25 Voorbeeld LXIII

1-(4-amino-3-fluor-5-joodfenyl)-2-[N-]2-(3,4-dimethoxyfenyl)-ethyl-]amino-]ethanol-hydrochloride.

30 Bereid uit 4'-amino-3'-fluor-5'-jood-acetofenon, seleendioxyde, 2-(3,4-dimethoxyfenyl)-ethylamine en natriumboorhydride analoog aan voorbeeld V.

Smeltpunt: 192-193°C (ontl.).

Voorbeeld LXIV

1-(4-amino-3-chloor-5-fluorfenyl)-2-[N-]2-(3,4-dimethoxyfenyl)-ethyl-]amino-]ethanol-hydrochloride

Bereid uit 4'-amino-3'-chlor-5'-fluor-acetofenon, seleendioxyde, 2-(3.4-dimethoxyfenyl)-ethylamine en natriumboorhydride analoog aan voorbeeld V.

Smeltpunt: 184-186°C (ontl.).

5 Voorbeeld LXV

1-(4-amino-3-broom-5-fluorfenyl)-2-N-2-(3.4-dimethoxyfenyl)-ethyl-amino-ethanol-hydrochloride

Bereid uit 4'-amino-3'-broom-5'-fluor-acetofenon, seleendioxyde, 2-(3.4-dimethoxyfenyl)-ethylamine en natriumboorhydride analoog aan voorbeeld V.

10 Smeltpunt: 194-195°C (ontl.).

Voorbeeld LXVI

1-(4-amino-3-fluor-5-cyaanfenyl)-2-N-3-(4-methoxyfenyl)-propyl-amino-ethanol

15 Bereid uit 4'-amino-3'-fluor-5'-cyaan-acetofenon, seleendioxyde, 3-(4-methoxyfenyl)-propylamine en natriumboorhydride analoog aan voorbeeld V.

Smeltpunt: 119-121°C.

Voorbeeld LXVII

20 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2-N-(3-fenylpropyl)-amino-ethanol-hydrochloride

Bereid uit 4'-amino-3'.5'-dichloor-acetofenon, seleendioxyde, 3-fenylpropylamine en natriumboorhydride analoog aan voorbeeld V.

25 Smeltpunt: 180-181°C (ontl.).

Voorbeeld LXVIII

1-(4-amino-3-chloor-5-fluorfenyl)-2-N-(1-methyl-2-fenoxyethyl)-amino-ethanol-dihydrochloride

30 Bereid uit 4'-amino-3'-chlor-5'-fluor-acetofenon, seleendioxyde, 1-methyl-2-fenoxyethylamine en natriumboorhydride analoog aan voorbeeld V.

Smeltpunt: 158-160°C (ontl.).

Voorbeeld LXIX

1-(4-amino-3-cyaan-5-fluorfenyl)-2- $\bar{7}$ -N-(1-methyl-2-fenoxyethyl)-amino- $\bar{7}$ -ethanol-hydrochloride

5 Bereid uit 4'-amino-3'-cyaan-5'-fluoracetofenon, seleendioxyde, 1-methyl-2-fenoxyethylamine en natriumboorhydride analoog aan voorbeeld V.
Smeltpunt: 178-184°C (ontl.).

Voorbeeld LXX

10 1-(4-amino-3-broom-5-fluorfenyl)-2- $\bar{7}$ -N-(1-methyl-2-fenoxyethyl)-amino- $\bar{7}$ -ethanol-dihydrochloride

Bereid uit 4'-amino-3'-broom-5'-fluoracetofenon, seleendioxyde, 1-methyl-2-fenoxyethylamine en natriumboorhydride analoog aan voorbeeld V.
Smeltpunt: 156-158°C (ontl.).

15 Voorbeeld LXXI

N- $\bar{7}$ 2-(4-amino-3.5-dibroomfenyl)-ethyl- $\bar{7}$ -N- $\bar{7}$ 3-(4-methoxyfenyl)-propyl- $\bar{7}$ -methylamine

20 Bereid uit 4-amino-3.5-dibroom-N- $\bar{7}$ 3-(4-methoxyfenyl)-propyl- $\bar{7}$ -N-methylfenylazijnzuuramide en lithiumaluminiumhydride analoog aan voorbeeld VII.
Smeltpunt van het hydrochloride: 149-153°C.

Voorbeeld LXXII

N- $\bar{7}$ 2-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl- $\bar{7}$ -N- $\bar{7}$ 3-(4-methoxyfenyl)-propyl- $\bar{7}$ -methylamine

25 Bereid uit 4-amino-3.5-dichloor-N- $\bar{7}$ 3-(4-methoxyfenyl)proyl- $\bar{7}$ -N-methylfenylazijnzuuramide en lithiumaluminiumhydride analoog aan voorbeeld VII.
Smeltpunt van het hydrochloride: 90-94°C.

Voorbeeld LXXIII

30 N- $\bar{7}$ 2-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl- $\bar{7}$ -N- $\bar{7}$ 2-(4-methoxyfenyl)-ethyl- $\bar{7}$ -methylamine

Bereid uit 4-amino-3.5-dichloor-N- $\bar{7}$ 2-(4-methoxyfenyl)-ethyl- $\bar{7}$ -N-methylfenylazijnzuuramide en lithiumaluminiumhydride analoog aan voorbeeld VIII.

IR-spectrum (methyleenchloride): NH₂ 3380+3470 cm⁻¹
N-alkyl 2780 cm⁻¹
OCH₃ 2830 cm⁻¹
alifat.CH₂ 2850+2930 cm⁻¹
C=C 1610 cm⁻¹

5

UV-spectrum (ethanol): λ max. 245 nm (0,24)
281 nm (0,08)
305 nm (0,07)

Voorbeeld LXXIV

10 N-2-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl-7-N-4-(4-methoxyfenyl)-butyl-7-methylamine

Bereid uit 4-amino-3.5-dichloor-N-4-(4-methoxyfenyl)-butyl-7-N-methylfenylazijnzuuramide en lithiumaluminiumhydride analoog aan voorbeeld VIII.

15 IR-spectrum (methyleenchloride): NH₂ 3380+3480 cm⁻¹
OCH₃ 2830 cm⁻¹
alifat.CH₂ 2850 + 2930 cm⁻¹
NH⁺ 2100 - 2500 cm⁻¹
C=C 1630 cm⁻¹

20 UV-spectrum (ethanol): λ max. 245 nm (0,22)
280 nm (0,07)
304 nm (0,08)

Voorbeeld LXXV

25 N-3-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-propyl-7-2-(3.4-dimethoxyfenyl)-ethylamine-hydrochloride

Bereid uit 3-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-N-2-(3.4-dimethoxyfenyl)ethyl-7-propionzuuramide en lithiumaluminiumhydride analoog aan voorbeeld VII.
Smeltpunt: 142-145°C.

30 Voorbeeld LXXVI

N-3-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-propyl-7-N-2-(3.4-dimethoxyfenyl)-ethyl-7-methylamine

Bereid uit 3-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-N-2-(3.4-dimethoxyfenyl)-ethyl-7-N-methylpropionzuuramide en lithiumaluminiumhydride analoog aan voorbeeld VIII. Olie.

35

IR-spectrum (methyleenchloride): NH_2 3400 + 3500 cm^{-1}
 OCH_3 2835 + 2960 cm^{-1}
 NCH_3 2800 cm^{-1}
Aromat. 1510 + 1590/1615 cm^{-1}

5 UV-spectrum (ethanol): λ max. 239 nm (schouder)
281 nm (0,11)
300 nm (0,08).

Voorbeeld LXXVII

10 $\text{N-}\underline{\text{I}}\text{-3-(4-amino-3-broomfenyl)-propyl-}\underline{\text{I}}\text{-2-(3.4-dimethoxyfenyl)-ethylamine-hydrochloride}$

Bereid uit 3-(4-amino-3.5-dibroomfenyl)-
 $\text{N-}\underline{\text{I}}\text{-2-(3.4-dimethoxyfenyl)-ethyl-}\underline{\text{I}}\text{-propionzuuramide}$ en lithium-
aluminiumhydride analoog aan voorbeeld VII.

Smeltpunt: 131-134°C.

15 Voorbeeld LXXVIII

$\text{N-}\underline{\text{I}}\text{-2-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl-}\underline{\text{I}}\text{-N-}\underline{\text{I}}\text{-3-(4-hydroxyfenyl)-1-methylpropyl-}\underline{\text{I}}\text{-amine}$

20 Bereid uit 4-amino-3.5-dichloor- $\text{N-}\underline{\text{I}}\text{-3-(4-hydroxyfenyl)-1-methylpropyl-}\underline{\text{I}}\text{-fenylazijnzuuramide}$ en
lithiumaluminiumhydride in tetrahydrofuran analoog aan voorbeeld
VIII. De chromatografische zuivering geschiedt door middel-
drukchromatografie over kiezelgel (deeltjesgrootte: 0,015 -
0,025 mm) met methyleenchloride:methanol:geconc.ammoniak =
19:1:0,1 als elueermiddel. Schuim.

25 IR-spectrum (methyleenchloride): OH 3580 cm^{-1}
 NH_2 3480 + 3385 cm^{-1}
 CH_2 2920 cm^{-1}
 C=C 1580, 1510 + 1480 cm^{-1}

30 UV-spectrum (ethanol): λ max. 242 nm (0,24, schouder)
280 nm (0,07)
303 nm (0,08)

UV-spectrum (ethanol + KOH): λ max. 242 nm (0,53)
300 nm (0,16).

Voorbeeld LXXIX

N - $\bar{2}$ -(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl $\bar{7}$ - N - $\bar{3}$ -(4-methoxyfenyl)-1-methylpropyl $\bar{7}$ -amine

Bereid uit 4-amino-3.5-dichloor- N - $\bar{3}$ -(4-methoxyfenyl)-1-methylpropyl $\bar{7}$ -fenylazijnzuuramide en lithiualuminiumhydride in tetrahydrofuran analoog aan voorbeeld VIII. Olie.

IR-spectrum (methyleenchloride): NH_2 3480 + 3385 cm^{-1}
CH₂ 2930 cm^{-1}
OCH₃ 2830 cm^{-1}
C=C 1580, 1510 + 1485 cm^{-1}
UV-spectrum (ethanol): λ max. 242 nm (0,25 schouder)
280 nm (0,07)
302 nm (0,08).

15 Voorbeeld LXXX

N - $\bar{2}$ -(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl $\bar{7}$ - N - $\bar{3}$ -(4-benzyloxyfenyl) propyl $\bar{7}$ -methylamine

Bereid uit 4-amino-3.5-dichloor- N - $\bar{3}$ -(4-benzyloxyfenyl)-propyl $\bar{7}$ - N -methylfenylazijnzuuramide en lithiualuminiumhydride, analoog aan voorbeeld VIII. Olie.

IR-spectrum (methyleenchloride): NH_2 3390 + 3490 cm^{-1}
N-alkyl 2800 cm^{-1}
UV-spectrum (ethanol) λ max. 245 nm (0,10)
280 nm (0,04)
300 nm (0,04)

25 Voorbeeld LXXXI

N - $\bar{2}$ -(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl $\bar{7}$ - N - $\bar{3}$ -(3.4-dimethoxyfenyl)-propyl $\bar{7}$ -methylamine

Bereid uit 4-amino-3.5-dichloor- N - $\bar{3}$ -(3.4-dimethoxyfenyl)-propyl $\bar{7}$ - N -methylfenylazijnzuuramide en lithiualuminiumhydride analoog aan voorbeeld VIII. Olie.

IR-spectrum (methyleenchloride): NH_2 3395 + 3495 cm^{-1}
OCH₃ 2830 cm^{-1}
N-alkyl 2800 cm^{-1}

UV-spectrum (ethanol): λ max. 230 nm (schouder; 0,18)
245 nm (schouder; 0,12)
282 nm (0,04)
302 nm (0,03)

5 Voorbeeld LXXXII

N-[2-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl]-N-[3-(2-methoxyfenyl)-propyl]-methylamine-hydrochloride

Bereid uit 4-amino-3.5-dichloor-N-[3-(2-methoxyfenyl)-propyl]-N-methylfenylazijnzuur en lithiumaluminiumhydride analoog aan voorbeeld VII.
Smeltpunt: 160-164°C.

Voorbeeld LXXXIII

N-[2-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl]-N-(3-fenylpropyl)-methylamine

15 Bereid uit 4-amino-3.5-dichloor-N-(3-fenylpropyl)-N-methyl-fenylazijnzuuramide en lithiumaluminiumhydride analoog aan voorbeeld VIII. Olie.

IR-spectrum (methyleenchloride): NH₂ 3390 + 3490 cm⁻¹
N-alkyl 2800 cm⁻¹

20 UV-spectrum (ethanol): λ max. 245 nm (0,12)
300 nm (0,03)

Voorbeeld LXXXIV

N-[2-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl]-N-[3-(4-methoxyfenyl)-propyl]-amine-hydrochloride

25 Bereid uit 4-amino-3.5-dichloor-N-[3-(4-methoxyfenyl)-propyl]-fenylazijnzuuramide en lithiumaluminiumhydride analoog aan voorbeeld VII.
Smeltpunt: 203-205°C.

Voorbeeld LXXXV

30 N-[2-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl]-N-[3-(4-methoxyfenyl)-propyl]-cyclopropylamine

Bereid uit 4-amino-3.5-dichloor-N-[3-(4-methoxyfenyl)-propyl]-N-cyclopropylfenylazijnzuuramide en lithiumaluminiumhydride analoog aan voorbeeld VIII. Olie.

IR-spectrum (methyleenchloride): NH₂ 3390 + 3490 cm⁻¹
OCH₃ 2830 cm⁻¹

UV-spectrum (ethanol): λ max. 245 nm (0,15)
280 nm (0,04)
300 nm (0,05)

5

Voorbeeld LXXXVI

N-2-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl-7-N-3-(4-methoxyfenyl)-propyl-7-propylamine

Bereid uit 4-amino-3.5-dichloor-N-3-(4-methoxyfenyl)-propyl-7-N-propyl-fenylazijnzuuramide en lithiualuminiumhydride analoog aan voorbeeld VIII. Olie.

10

IR-spectrum (methyleenchloride): NH₂ 3390 + 3490 cm⁻¹
OCH₃ 2830 cm⁻¹
N-alkyl 2800 cm⁻¹

UV-spectrum (ethanol): λ max. 243 nm (0,13)
280 nm (0,04)
300 nm (0,04)

15

Voorbeeld LXXXVII

N-2-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl-7-N-3-(4-methoxyfenyl)-propyl-7-ethylamine

20

Bereid uit 4-amino-3.5-dichloor-N-3-(4-methoxyfenyl)-propyl-7-N-ethylfenylazijnzuuramide en lithiualuminiumhydride analoog aan voorbeeld VIII. Olie.

IR-spectrum (methyleenchloride): NH₂ 3390 + 3490 cm⁻¹
OCH₃ 2830 cm⁻¹
N-alkyl 2800 cm⁻¹

25

UV-spectrum (ethanol): λ max. 243 nm (0,13)
280 nm (0,04)
300 nm (0,04)

30

Voorbeeld LXXXVIII

N-2-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl-7-N-3-(4-methoxyfenyl)-propyl-7-2-propylamine

35

Bereid uit 4-amino-3.5-dichloor-N-3-(4-methoxyfenyl)-propyl-7-N-(2-propyl)-fenylazijnzuuramide en lithiualuminiumhydride analoog aan voorbeeld VIII. Olie.

IR-spectrum (methyleenchloride): NH₂ 3390 + 3490 cm⁻¹
OCH₃ 2830 cm⁻¹

UV-spectrum (ethanol): λ max. 243 nm (0,13)
280 nm (0,04)
300 nm (0,04)

5

Voorbeeld LXXXIX

N-2-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl-7-N-3-(4-ethoxy-
fenyl)-propyl-7-methylamine

Bereid uit 4-amino-3.5-dichloor-N-3-(4-ethoxyfenyl)-propyl-7-N-methylfenylazijnzuuramide en lithiumaluminiumhydride analoog aan voorbeeld VIII. Olie.

10

IR-spectrum (methyleenchloride): NH₂ 3390 + 3490 cm⁻¹
OCH₃ 2830 cm⁻¹
N-alkyl 2800 cm⁻¹

15

UV-spectrum (ethanol): λ max. 245 nm (0,12)
280 nm (0,03)
300 nm (0,04)

Voorbeeld XC

N-2-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl-7-N-3-(4-methoxy-
fenyl)-1-methylpropyl-7-methylamine

20

Bereid uit 1-ethoxycarbonyloxy-1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2-7-N-3-(4-methoxyfenyl)-1-methylpropyl-7-methylamino-7-ethaan en natriumboorhydride in isopropanol analoog aan voorbeeld IX. Olie.

25

IR-spectrum (methyleenchloride): NH₂ 3480 + 3380 cm⁻¹
CH₂ 2930 cm⁻¹
N-alkyl 2790 cm⁻¹
OCH₃ 2840 cm⁻¹
C=C 1580, 1510 + 1480 cm⁻¹

30

Voorbeeld XCI

N-2-(4-amino-3-broom-5-cyaanfenyl)-ethyl-7-N-4-(4-methoxy-
fenyl)-butyl-7-methylamine

Bereid uit 1-ethoxycarbonyloxy-1-(4-amino-3-broom-5-cyaanfenyl)-2-7-N-4-(4-methoxyfenyl)-butyl-7-methyl-

amino-ethaan en natriumboorhydride analoog aan voorbeeld IX.

Analyse:

Ber.: C 60,6, H 6,3, Br 19,2, N 10,1

Gev.: C 60,5, H 6,1, Br 19,2, N 10,1

5 Voorbeeld XCII

N-2-(4-amino-3-chloor-5-cyaanfenyl)-ethyl-N-2-(4-methoxyfenyl)-ethyl-methylamine

Bereid uit 1-ethoxycarbonyloxy-1-(4-amino-3-chloor-5-cyaanfenyl)-2-N-2-(4-methoxyfenyl)-ethyl-methylamino-ethaan en natriumboorhydride analoog aan voorbeeld IX.

IR-spectrum (methyleenchloride): NH₂ 3400 + 3490 cm⁻¹
N-alkyl 3790 cm⁻¹
OCH₃ 2830 cm⁻¹
15 alifat.CH₂ 2850 + 2940 cm⁻¹
C≡N 2210 cm⁻¹
C=C 1620 cm⁻¹

UV-spectrum (ethanol): λ max. 244 nm (0,26)
280 nm (0,04)
20 335 nm (0,15)

Voorbeeld XCIII

N-2-(4-amino-3-broom-5-cyaanfenyl)-ethyl-N-3-(4-methoxyfenyl)-propyl-methylamine

Bereid uit 1-ethoxycarbonyloxy-1-(4-amino-3-broom-5-cyaanfenyl)-2-N-3-(4-methoxyfenyl)-propyl-methylamino-ethaan en natriumboorhydride analoog aan voorbeeld IX.

IR-spectrum (methyleenchloride): NH₂ 3390 + 3490 cm⁻¹
N-alkyl 3790 cm⁻¹
30 OCH₃ 3830 cm⁻¹
alifat.CH₂ 2850 + 2940 cm⁻¹
C≡N 2210 cm⁻¹
C=C 1620 cm⁻¹

UV-spectrum (ethanol): λ max. 244 nm (0,2)
35 280 nm (0,04)
334 nm (0,13).

Voorbeeld XCIV

N-[2-(4-amino-3-chloor-5-cyaan-fenyl)-ethyl]-N-[4-(4-methoxyfenyl)-butyl]-methylamine

5 Bereid uit 1-ethoxycarbonyloxy-1-(4-amino-3-chloor-5-cyaan-fenyl)-2-[N-[4-(4-methoxyfenyl)-butyl]-methylamino]-ethaan en natriumboorhydride analoog aan voorbeeld IX.

Analyse:

Ber.: C 67,5, H 7,3 , Cl 9,53, N 11,25

10 Gev.: C 67,5, H 7,14 , Cl 9,65, N 11,34.

Voorbeeld XCV

1-(4-amino-3-chloor-5-trifluormethylfenyl)-2-[N-[4-(4-methoxyfenyl)-butyl]-methylamino]-ethanol

15 Bereid uit 4'-amino-3'-chloor-5'-trifluormethyl-2-[N-[4-(4-methoxyfenyl)-butyl]-methylamino]-acetofenon en natriumboorhydride in 80 %'s methanol analoog aan voorbeeld I.

IR-spectrum (methyleenchloride): OH 3590 cm⁻¹
NH₂ 3410 + 3510 cm⁻¹
20 N-alkyl 2800 cm⁻¹
OCH₃ 2830 cm⁻¹
alifat.CH₂ 2850 + 2930 cm⁻¹
aromat.C=C 1630 cm⁻¹

UV-spectrum (ethanol): λ max. 225 nm (0,32)

25 245 nm (0,31)

280 nm (0,06)

308 nm (0,10)

Voorbeeld XCVI

1-(4-amino-3-cyaanfenyl)-2-[N-[3-(4-methoxyfenyl)-propyl]-methylamino]-ethanol

30 Bereid uit 1-(4-amino-3-broom-5-cyaanfenyl)-2-[N-[3-(4-methoxyfenyl)-propyl]-methylamino]-ethanol in tegenwoordigheid van palladium/kool en waterstof analoog aan voorbeeld XI.

IR-spectrum (methyleenchloride): OH 3610 cm⁻¹
NH₂ 3400 + 3490 cm⁻¹
N-alkyl 2800 cm⁻¹
OCH₃ 2830 cm⁻¹
5 alifat.CH₂ 2850 + 2940 cm⁻¹
C≡N 2210 cm⁻¹
C=C 1630 cm⁻¹

UV-spectrum (ethanol): λ max. 251 nm (0,31)
280 nm (0,6)
10 328 nm (0,12).

Voorbeeld XCVII

N-[2-(4-amino-3-chloorfenyl)-ethyl]-N-[3-(4-benzyloxyfenyl)-propyl]-methylamine

15 Bereid uit N-[2-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl]-N-[3-(4-benzyloxyfenyl)-propyl]-methylamine en waterstof analoog aan voorbeeld XI. Olie.

IR-spectrum (methyleenchloride): NH₂ 3390 + 3490 cm⁻¹
N-alkyl 2790 cm⁻¹

Voorbeeld XCVIII

20 N-[2-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl]-N-[3-(4-hydroxyfenyl)-propyl]-methylamine

Bereid uit N-[2-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl]-N-[3-(4-benzyloxyfenyl)-propyl]-methylamine en waterstof analoog aan voorbeeld XVI. Olie.

25 IR-spectrum (methyleenchloride): OH 3580 cm⁻¹
NH₂ 3390 + 3490 cm⁻¹
N-alkyl 2800 cm⁻¹

Voorbeeld XCIX

30 1-(4-amino-3-fluorfenyl)-2-[N-(1-methyl-2-fenoxyethyl)-amino]-ethanol -tosylaat

Bereid uit 1-(4-aceetamino-3-fluorfenyl)-2-[N-(1-methyl-2-fenoxy)ethyl]-aminoethanol en natriumhydroxyde analoog aan voorbeeld XVII.

Smeltpunt: 124-128°C.

35

Voorbeeld C

N-[2-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl]-N-[3-(4-methoxyfen-
oxy)-propyl]-methylamine

Men lost 1,74 g (0,014mol) 4-methoxy-
5 fenol op in 60 ml droge tetrahydrofuran, koelt de oplossing af
tot -5°C en voegt onder roeren 0,67 g (0,014 mol) van een
50 %'s dispersie van natriumhydride in olie toe. Men roert nog
gedurende 2 uren bij 0°C en bedeeft vervolgens bij dezelfde
temperatuur druppelsgewijze met een oplossing van 4,2 g
10 N-[2-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl]-N-(3-chloorpropyl)-
methylamine in 50 ml droge tetrahydrofuran. Men roert gedurende
18 uren bij ongeveer 20°C. Het reactiemengsel wordt vervolgens
in vacuo geconcentreerd en het indampresidu wordt tussen ether
en water verdeeld. Men scheidt de fasen en extraheert de wa-
15 terige laag nog driemaal met ether. De met water gewassen,
verenigde etherextracten worden gedroogd en in vacuo inge-
dampt. Het olie-achtige indampresidu wordt over een kiezelgel-
kolom chromatografisch gezuiverd (loopmiddel: ether). Na de
indamping van de gewenste fracties verkrijgt men de bovengenoem-
20 de verbinding als een olie.

IR-spectrum (methyleenchloride): NH₂ 3390 + 3480 cm⁻¹
CH₂ 2950 cm⁻¹
N-alkyl 2800 cm⁻¹
C=C 1585 + 1560 + 1505 cm⁻¹

25 UV-spectrum (ethanol): λ max. 230 nm (0,18, schouder)
246 nm (0,085, schouder)
295 nm (0,05).

Voorbeeld CI

30 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2-[N-(3-fenylpropyl)-ethyl-
amino]-ethanol-hydrochloride

2 g 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2-[N-(3-fenylpropyl)-amino]-
ethanol-hydrochloride worden in 50 ml
ethanol opgelost. Aan deze oplossing voegt men 0,4 ml aceet-
aldehyde en vervolgens onder roeren bij kamertemp^eratuur 1,2 g
35 natriumcyanboorhydride toe, waarbij men door toevoeging van

2N. zoutzuur er op let, dat een pH-waarde van 6-6,5 wordt ingesteld en gehandhaafd. Bij deze pH-waarde roert men nog gedurende 2 uren. De oplossing wordt in water gegoten en met 2N. zoutzuur ter ontleding van de overmaat natriumcyaanboorhydride aangezuurd. Daarna voegt men totdat een duidelijk alkalische reactie is verkregen 2N. natronloog toe, extraheert tweemaal met methyleenchloride, wast de gecombineerde methyleenchloridefasen met water, droogt bovendien natriumsulfaat en dampst droog in vacuo. Er blijft een nagenoeg kleurloze olie achter, die in ethanol wordt opgelost. Deze ethanolische oplossing wordt met etherisch zoutzuur aangezuurd tot een pH van 5. Vervolgens worden de oplosmiddelen op een rotatieverdamer in vacuo verwijderd. Het achterblijvende olie-achtige residu wordt in azijnester tot kristallisatie gebracht. Men verkrijgt kleurloze kristallen met een smeltpunt van 102-105°C.

Voorbeeld CII

1-(4-ethoxycarbonylamino-3-cyaan-5-fluorfenyl)-2-[N-]2-(3.4-dimethoxy-fenyl)-ethyl]-amino]-ethanolhydrochloride

Bereid uit 4'-ethoxycarbonylamino-3'-cyaan-5'-fluoracetofenon, seleendioxyde, 2-(3.4-dimethoxyfenyl)-ethylamine en natriumboorhydride analoog aan voorbeeld IV. Smeltpunt: 190-191°C (ontl.).

Voorbeeld CIII

1-(4-amino-3-cyaan-5-fluorfenyl)-2-[N-]4-methoxyfenyl)-butyl]-methylamino]-ethanol

Bereid uit 4'-amino-3'-cyaan-5'-fluor-2-[N-]4-(4-methoxyfenyl)-butyl]-methylamino]-acetofenon en natriumboorhydride in 80 %'s methanol analoog aan voorbeeld I.

IR-spectrum (methyleenchloride):	OH	3590 cm ⁻¹
	NH ₂	3400 + 3490 cm ⁻¹
	N-alkyl	2800 cm ⁻²
	OCH ₃	2830 cm ⁻¹
	alifat.CH ₂	2850 + 2930 cm ⁻¹
	C≡N	2210 cm ⁻¹
	C=C	1635 cm ⁻¹

UV-spectrum (ethanol): λ max. 241 nm (0,27)
280 nm (0,07)
322 nm (0,14)

Voorbeeld CIV

5 1-(4-aceetamino-3-broomfenyl)-2- \bar{N} - \bar{N} -4-(4-methoxyfenyl)-butyl \bar{N} -
methylamino \bar{N} -ethanol

Bereid uit 4'-aceetamino-3'-broom-2-
 \bar{N} - \bar{N} -4-(4-methoxyfenyl)-butyl \bar{N} -methylamino \bar{N} -acetofenon en
natriumboorhydride in 80 %'s methanol analoog aan voorbeeld I.

10 IR-spectrum (methyleenchloride): OH 3590 cm^{-1}
NH 3410 cm^{-1}
N-alkyl 2800 cm^{-1}
OCH₃ 2830 cm^{-1}
alifat.CH₂ 2850 + 2930 cm^{-1}
15 aromat.C=C 1610 cm^{-1}
C=O 1700 cm^{-1}
Amide II 1510 cm^{-1}

Voorbeeld CV

20 Racematen A en B van 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2- \bar{N} - \bar{N} -3-
(4-hydroxyfenyl)-1-methyl-propyl \bar{N} -methylamino \bar{N} -ethanol

36 g 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2-
 \bar{N} - \bar{N} -3-(4-hydroxyfenyl)-1-methylpropyl \bar{N} -methylamino \bar{N} -
ethanol (1:1mengsel van de diastereomere facematen A en B)
worden in ether opgelost en met 0,5 equivalent 3N. chloorwater-
25 stof in ether bedeed. Het verkregen ruwe kristallisaat van
het hydrochloride van het racemaat A wordt eerst uit iso-
propanol en vervolgens tweemaal door oplossen in een grote hoe-
veelheid methanol en daarna volgend indampen totdat een begin-
nende kristallisatie optreedt herkristalliseerd.

30 Smeltpunt van het hydrochloride: 248-249^oC (ontl.).

¹³C-NMR-spectrum van de base (CDCl₃/CD₃OD):

	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}- \end{array}$	37,50 ppm
5	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}- \end{array}$	58,36 ppm
	$\begin{array}{c} > \text{CH}-\text{CH}_3 \\ \underline{\hspace{1.5cm}} \end{array}$	13,91 ppm
10	$\begin{array}{c} > \text{N}-\text{CH}_3 \end{array}$	36,33 ppm
	$\begin{array}{c} > \text{N}-\text{CH}_2- \\ \underline{\hspace{1.5cm}} \end{array}$	61,03 ppm
15	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ -\text{CH}- \end{array}$	68,89 ppm

20 De isopropanolische moederloog wordt ingedampt en tussen ether en 2N. ammoniak verdeeld. Het indampresidu van de gedroogde organische fase wordt ter isolering van het racemaat B door middel van HPLC van aanhechtend racemaat A gescheiden (SiO₂ 60; Merck; 0,015-0,025 mm; ether:methanol = 10:1). Het kristallijne indampresidu wordt uit een grote

25 hoeveelheid ether door concentreren onder verhitting tot koken herkristalliseerd.

Smeltpunt: 128-131°C.

¹³C-NMR-spectrum (CDCl₃/CD₃OD):

30

	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}- \end{array}$	35,61 ppm
5	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}- \end{array}$	59,21 ppm
	$\text{>CH}-\text{CH}_3$	14,56 ppm
10	$\text{>N}-\text{CH}_3$	35,03 ppm
	$\text{>N}-\text{CH}_2-$	63,11 ppm
15	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ -\text{CH}- \end{array}$	69,08 ppm

Voorbeeld CVI

20 1-(4-amino-3-broom-5-cyaanfenyl)-2- \bar{N} - \bar{N} -4-(4-methoxyfenyl)-
butyl \bar{N} -benzylamino-ethanol-hydrochloride

Bereid uit 4'-amino-3'-broom-5'-cyaan-2-
 \bar{N} - \bar{N} -4-(4-methoxyfenyl)-butyl \bar{N} -benzylamino \bar{N} -acetofenon
en natriumboorhydride in 90 %'s methanol analoog aan voor-
beeld I.

Smeltpunt van het hydrochloride: 122-126°C.

Voorbeeld CVII

30 1-(4-amino-3-broom-5-cyaan-fenyl)-2- \bar{N} - \bar{N} -4-(4-methoxyfenyl)-
butyl \bar{N} -allylamino \bar{N} -ethanol

Bereid uit 4'-amino-3'-broom-5'-cyaan-
2- \bar{N} - \bar{N} -4-(4-methoxyfenyl)-butyl \bar{N} -allylamino \bar{N} -acetofenon
en natriumboorhydride in 90 %'s methanol analoog aan voor-
beeld I. Hars.

IR-spectrum (methyleenchloride): NH₂ 3390 + 3490 cm⁻¹
OCH₃ 2830 + 2940 cm⁻¹
CN 2210 cm⁻¹
arom.C=C 1610 cm⁻¹

5 UV-spectrum (ethanol): λ max. 223 nm (0,43)
244 nm (schouder, breed, 0,07)
330 nm (breed, 0,05)

Voorbeeld CVIII

1-(4-amino-3-broom-5-cyaanfenyl)-2-N-4-(4-methoxyfenyl)-
10 butyl7-isopropylamino7-ethanol-hydrochloride

Bereid uit 4'-amino-3'-broom-5'-cyaan-2-N-4-(4-methoxyfenyl)-butyl7-isopropylamino7-acetofenon en natriumboorhydride in 90 %'s methanol analoog aan voorbeeld I. Smeltpunt van het hydrochloride: sintering vanaf 40°C.

15 Ber.: C 55,6, H 6,29, Br 16,2, Cl 2,14, N 8,46
Gev.: C 55,3, H 6,37, Br 15,4, Cl 6,84, N 8,83.

Voorbeeld CIX

1-(4-amino-3-broom-5-cyaanfenyl)-2-N-4-(4-methoxyfenyl)-
20 butyl7-n-propylamino7-ethanol-hydrochloride

Bereid uit 4'-amino-3'-broom-5'-cyaan-2-N-4-(4-methoxyfenyl)-butyl7-n-propylamino7-acetofenon en natriumboorhydride in 90 %'s methanol analoog aan voorbeeld I. Smeltpunt van het hydrochloride: sintering vanaf 40°C.

25 Ber.: C 55,60, H 6,29, N 8,46
Gev.: C 55,52m H 6,32, N 8,39.

Voorbeeld CX

1-(4-amino-3-broom-5-cyaanfenyl)-2-N-4-(4-methoxyfenyl)-
30 butyl7-ethylamino7-ethanol-hydrochloride

Bereid uit 4'-amino-3'-broom-5'-cyaan-2-N-4-(4-methoxyfenyl)-butyl7-ethylamino7-acetofenon en natriumboorhydride in 90 %'s methanol analoog aan voorbeeld I. Smeltpunt van het hydrochloride: 139-142°C.

Voorbeeld CXI

1-(4-amino-3-broom-5-trifluormethylfenyl)-2- \bar{N} - $\bar{3}$ -(4-methoxyfenyl)-propyl $\bar{7}$ -methylamino $\bar{7}$ -ethanol

5 Bereid uit 4'-amino-3'-broom-5'-tri-
fluormethyl-2- \bar{N} - $\bar{3}$ -(4-methoxyfenyl)-propyl $\bar{7}$ -methylamino $\bar{7}$ -
acetofenon en natriumboorhydride in 90 %'s methanol analoog aan
voorbeeld I. Olie.

IR-spectrum (methyleenchloride): NH₂ 3400 + 3490 cm⁻¹
OCH₃ 2840 + 2940 cm⁻¹
10 arom.C=C 1610 cm⁻¹

UV-spectrum (ethanol): λ max. 223 nm (0,26)
244 nm (0,1)
310 nm (zeer breed; 0,04).

Voorbeeld CXII

15 1-(4-amino-3-broom-5-cyaanfenyl)-2- \bar{N} -(4-fenylbutyl)-methyl-
amino $\bar{7}$ -ethanol-hydrochloride

Bereid uit 4'-amino-3'-broom-5'-cyaan-
2- \bar{N} -(4-fenylbutyl)-methylamino $\bar{7}$ -acetofenon en natriumboor-
hydride in 90 %'s methanol analoog aan voorbeeld I.

20 Smeltpunt van het hydrochloride: 153-155°C.

Voorbeeld CXIII

1-(4-amino-3-cyaan-5-fluorfenyl)-2- \bar{N} - $\bar{2}$ -(4-methoxyfenyl)-
ethyl $\bar{7}$ -methylamino $\bar{7}$ -ethanol-hydrochloride

25 Bereid uit 4'-amino-3'-cyaan-5'-fluor-
2- \bar{N} - $\bar{2}$ -(4-methoxyfenyl)-ethyl $\bar{7}$ -methylamino $\bar{7}$ -acetofenon en
natriumboorhydride in 90 %'s methanol analoog aan voorbeeld I.
Smeltpunt van het hydrochloride: sintering vanaf 68°C.

Ber.: C 60,1, H 6,12, Cl 9,35, N 11,05

Gev.: C 59,91 H 6,07, Cl 9,40, N 10,69.

30 Voorbeeld CXIV

1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2- \bar{N} -(3-fenylsulfenylpropyl)-
methylamino $\bar{7}$ -ethanol

Bereid uit 4'-amino-2-broom-3'.5'-di-
chloor-acetofenon, N- $\bar{3}$ -(4-methoxyfenylsulfenyl)-propyl $\bar{7}$ -

methylamine en natriumboorhydride in 80 %'s methanol analoog aan voorbeeld II. Olie.

IR-spectrum (methyleenchloride): NH₂ 3390 + 3490 cm⁻¹
OH 3600 + 3680 cm⁻¹

5 UV-spectrum (ethanol): λ max. 246 nm (0,18)
300 nm (0,05).

Voorbeeld CXV

1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2-N-3-(4-hydroxyfenyl)-propyl7-amino7-ethanol

10 Bereid uit 4'-amino-3'.5'-dichloor-2-N-3-(4-hydroxyfenyl)-propyl7-amino7-acetofenon en natriumboorhydride in waterig tetrahydrofuran analoog aan voorbeeld III. Olie.

IR-spectrum (KBr): OH, NH₂ 3300 - 3600 cm⁻¹
15 arom. C=C 1615 cm⁻¹

UV-spectrum (ethanol + KOH): λ max. 244 nm (0,26)
299 nm (0,08).

Voorbeeld CXVI

20 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2-N-3-(4-chloorfenyl)-propyl7-amino7-ethanol.

Bereid uit 4'-amino-3'.5'-dichloor-2-N-3-(4-chloorfenyl)-propyl7-amino7-acetofenon en natriumboorhydride in waterig tetrahydrofuran analoog aan voorbeeld III. Smeltpunt: 103-106°C.

25 Voorbeeld CXVII

1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2-N-3-(4-hydroxyfenyl)-1-methylpropyl7-isopropylamino7-ethanol

30 Bereid uit 4'-amino-3'.5'-dichloor-2-N-3-(4-hydroxyfenyl)-1-methylpropyl7-isopropylamino7-acetofenon en natriumboorhydride analoog aan voorbeeld III. Olie.
Ber.: C 61,31, H 6,86, Cl 17,24, N 6,81
Gev.: C 61,07, H 6,86, Cl 16,67, N 6,53.

Voorbeeld CXVIII

35 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2-N-3-(4-hydroxyfenyl)-1-methylpropyl7-ethylamino7-ethanol

Bereid uit 4'-amino-3'.5'-dichloor-2-
[N-]3-(4-hydroxyfenyl)-1-methylpropyl]-ethylamino]-aceto-
fenon en natriumboorhydride analoog aan voorbeeld III. Olie.

Ber.: C 60,45, H 6,60, Cl 17,85, N 7,05

5 Gev.: C 60,45, H 6,76, Cl 17,70, N 6,86.

Voorbeeld CXIX

1-(4-methylamino-3.5-dichloorfenyl)-2-[N-]3-(4-hydroxy-
fenyl)-1-methylpropyl]-methylamino]-ethanol

Bereid uit 4'-methylamino-3'.5'-dichloor-

10 2-[N-]3-(4-hydroxyfenyl)-1-methylpropyl]-methylamino]-
acetofenon en natriumboorhydride analoog aan voorbeeld III.
Olie.

Ber.: C 60,45, H 6,60, Cl 17,85, N 7,05

Gev.: C 60,68, H 6,73, Cl 17,50, N 6,71.

15 Voorbeeld CXX

1-(4-dimethylamino-3.5-dichloorfenyl)-2-[N-]3-(4-hydroxy-
fenyl)-1-methylpropyl]-methylamino]-ethanol

Bereid uit 4'-dimethylamino-3'.5'-dichloor-

20 2-[N-]3-(4-hydroxyfenyl)-1-methylpropyl]-methylamino]-
acetofenon en natriumboorhydride analoog aan voorbeeld III.
Olie.

Ber.: C 61,31, H 6,86, Cl 17,24, N 6,81

Gev.: C 61,28, H 6,57, Cl 16,80, N 6,42.

Voorbeeld CXXI

25 1-(4-acetylamino-3.5-dichloorfenyl)-2-[N-]3-(4-hydroxy-
fenyl)-1-methylpropyl]-methylamino]-ethanol

Bereid uit 4'-acetylamino-3'.5'-dichloor-2-[N-]3-(4-hydroxy-
fenyl)-1-methylpropyl]-methylamino]-acetofenon en natrium-
boorhydride analoog aan voorbeeld III. Schuim.

30 IR-spectrum (methyleenchloride): OH 3580 cm⁻¹
 NH 3410 cm⁻¹
 N-alkyl 2800 cm⁻¹
 C=O 1700 cm⁻¹
 C=C 1610, 1595 cm⁻¹
35 Amide II 1515 cm⁻¹

UV-spectrum (ethanol): λ max. 230 nm (0,3, schouder)
280 nm (0,04)
Ethanol + KOH) : λ max. 243 nm (0,46)
294 nm (0,08)

5 Voorbeeld CXXII

1-(4-ethoxycarbonylamino-3.5-dichloorfenyl)-2- \bar{N} - $\bar{3}$ -(4-hydroxyfenyl)-1-methylpropyl- $\bar{7}$ -methylamino- $\bar{7}$ -ethanol

Bereid uit 4'-ethoxycarbonylamino-3'.5'-dichloor-2- \bar{N} - $\bar{3}$ -(4-hydroxyfenyl)-1-methylpropyl- $\bar{7}$ -methylamino- $\bar{7}$ -acetofenon en natriumboorhydride analoog aan voorbeeld III. Olie.

Ber.: C 58,02, H 6,20, Cl 15,57, N 6,15

Gev.: C 58,20, H 6,32, Cl 15,32, N 6,03.

Voorbeeld CXXIII

15 Racemaat A en B van 1-(4-amino-3-cyaan-5-fluor-fenyl)-2- \bar{N} - $\bar{1}$ -methyl-3-(4-hydroxyfenyl)-propyl- $\bar{7}$ -methylamino- $\bar{7}$ -ethanol

Bereid uit 4'-amino-3'-cyaan-5'-fluor-2- \bar{N} - $\bar{1}$ -methyl-3-(4-hydroxyfenyl)-propyl- $\bar{7}$ -methylamino- $\bar{7}$ -acetofenon en natriumboorhydride analoog aan voorbeeld III. Het verkregen mengsel van de diastereomere racematen wordt door kolomchromatografie gescheiden (SiO₂; methyleenchloride:methanol:geconc. ammoniak = 50:1:0,1).

Racemaat A:

Smeltpunt: 161-163°C.

25 ¹³C-NMR-spectrum (d₆-dimethylsulfoxyde):

$$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}- \end{array} \quad 37,17 \text{ ppm}$$

30
$$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}- \end{array} \quad 57,91 \text{ ppm}$$

$$\text{>CH}-\text{CH}_3 \quad 13,26 \text{ ppm}$$

35
$$\text{>N}-\text{CH}_3 \quad 35,74 \text{ ppm}$$

	$\text{>N-CH}_2\text{-}$	60,90 ppm
	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{-CH-} \end{array}$	69,21 ppm
5	<u>Racemaat B:</u>	
	Smeltpunt: 92-98°C.	
	¹³ C-NMR-spectrum (d ₆ -dimethylsulfoxyde):	
10	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-} \end{array}$	36,52 ppm
	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH-} \end{array}$	57,78 ppm
15	>CH-CH_3	13,19 ppm
20	>N-CH_3	35,74 ppm
	$\text{>N-CH}_2\text{-}$	61,48 ppm
25	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ \text{-CH-} \end{array}$	69,02 ppm

Voorbeeld CXXIV

30 1-(4-amino-3-cyaan-5-fluor-fenyl)-2-[N-]1-methyl-3-(4-methoxyfenyl)-propyl]-amino]-ethanol

Bereid uit 4'-amino-3'-cyaan-5'-fluor-2-[N-]1-methyl-3-(4-methoxyfenyl)-propyl]-amino]-aceto-fenon en natriumboorhydride analoog aan voorbeeld III.
Smeltpunt: 108-110°C.

Voorbeeld CXXV

1-(4-amino-3-cyaan-5-fluorfenyl)-2- \bar{N} - \bar{N} -1-methyl-3-(4-hydroxyfenyl)-propyl- $\bar{7}$ -amino- $\bar{7}$ -ethanol

5 \bar{N} -1-methyl-3-(4-hydroxyfenyl)-propyl- $\bar{7}$ -amino- $\bar{7}$ -acetofenon en natriumboorhydride analoog aan voorbeeld III.

Smeltpunt: 162-164°C.

Voorbeeld CXXVI

10 1-(4-amino-3-cyaan-5-fluorfenyl)-2- \bar{N} - \bar{N} -1-methyl-3-(4-methoxyfenyl)-propyl- $\bar{7}$ -methylamino- $\bar{7}$ -ethanol

Bereid uit 1-(4-amino-3-cyaan-5-fluorfenyl)-2- \bar{N} - \bar{N} -1-methyl-3-(4-hydroxyfenyl)-propyl- $\bar{7}$ -methylamino- $\bar{7}$ -ethanol en dimethylsulfaat/1N. natriumhydroxyde in tetrahydrofuran analoog aan voorbeeld IV. Olie.

15 IR-spectrum (methyleenchloride): NH₂ 3400 + 3500 cm⁻¹
O-CH₃ 2830 cm⁻¹
N-alkyl 2800 cm⁻¹
C=N 2210 cm⁻¹
C=C 1580, 1510 cm⁻¹
20 C=C + NH₂ deformatie 1620 cm⁻¹
UV-spectrum (ethanol): λ max. 242 nm (0,27)
278 nm (0,05)
286 nm (0,05)
324 nm (0,12)

25 Voorbeeld CXXVII

1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2- \bar{N} -(1-methyl-2-fenoxyethyl)-amino- $\bar{7}$ -ethanol-hydrochloride

30 Bereid uit 4'-amino-3'.5'-dichloor-acetofenon, seleendioxyde, 1-methyl-2-fenoxy-ethylamine en natriumboorhydride, analoog aan voorbeeld V. Amorfe hydrochloride.

IR-spectrum (methyleenchloride): NH₂ 3390 + 3490 cm⁻¹

UV-spectrum (ethanol): λ max. 245 nm (0,15)

300 nm (0,04)

35

Voorbeeld CXXVIII

1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2-N-3-(4-fluorfenyl)-propyl-
amino-ethanol-hydrochloride

5 Bereid uit 4'-amino-3'.5'-dichloor-
acetofenon, seleendioxyde, 3-(4-fluorfenyl)-propylamine en na-
triumhydride analoog aan voorbeeld V.

Smeltpunt van het hydrochloride: 185-187°C (ontl.).

Voorbeeld CXXIX

10 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2-N-(3-fenyl-1-methylpropyl)-
methylamino-ethanol

Bereid uit 4'-amino-3'.5'-dichlooraceto-
fenon, seleendioxyde, 3-fenyl-1-methylpropylamine en natrium-
boorhydride analoog aan voorbeeld V. Olie.

15 IR-spectrum (methyleenchloride): NH₂ 3390 + 3490 cm⁻¹
OH 3600 + 3680 cm⁻¹

UV-spectrum (ethanol): λ max. 245 nm (0,18)
300 nm (0,06)

Voorbeeld CXXX

20 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2-N-(1-methyl-2-fenoxyethyl)-
amino-ethanol-hydrochloride

Bereid uit 4'-amino-3'.5'-dichlooracetofenon,
seleendioxyde, 1-methyl-2-fenoxyethylamine en natriumboor-
hydride analoog aan voorbeeld V.

Smeltpunt van het hydrochloride: 122-125°C.

25 Voorbeeld CXXXI

N-3-(4-amino-3-broomfenyl)-propyl-N-2-(3.4-dimethoxy-
fenyl)-ethyl-methylamine-hydrochloride

30 Bereid uit N-methyl-N-2-(3.4-dime-
thoxyfenyl)-ethyl-3-(4-amino-3.5-dibroomfenyl)-propionzuur-
amide en lithiaaluminiumhydride in absolute tetrahydrofuran
analoog aan voorbeeld VII.

Smeltpunt van het hydrochloride: 70-120°C (sintering).

IR-spectrum (KBr): NH[⊕] 2500-2650 cm⁻¹
Alkyl 2800-3000 cm⁻¹

UV-spectrum (ethanol): λ max. 234 nm (0,17)
280 nm (0,04)
300 nm (schouder; 0,03).

Voorbeeld CXXXII

5 N-[2-(4-amino-3-chloorfenyl)-ethyl]-N-(1-methyl-3-fenyl-propyl)-isopropylamine

Bereid uit 4-amino-3.5-dichloor-N-isopropyl-N-(1-methyl-3-fenyl-propyl)-fenylazijnzuuramide en lithiaaluminiumhydride in tetrahydrofuran analoog aan voorbeeld VII. Olie.

10 IR-spectrum (methyleenchloride): NH_2 3390 + 3490 cm^{-1}
UV-spectrum (ethanol): λ max. 241 nm (0,15)
300 nm (0,03)

Voorbeeld CXXXIII

15 N-[2-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl]-N-(1-methyl-3-fenyl-propyl)-isopropylamine

Bereid uit 4-amino-3.5-dichloor-N-isopropyl-N-(1-methyl-3-fenylpropyl)-fenylazijnzuuramide en lithiaaluminiumhydride in tetrahydrofuran analoog aan voorbeeld VII. Olie.

20 IR-spectrum (methyleenchloride): NH_2 3390 + 3490 cm^{-1}
UV-spectrum (ethanol): λ max. 245 nm (0,15)
302 nm (0,04)

Voorbeeld CXXXIV

25 N-[2-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl]-3-(4-fluorfenyl)-propylamine-hydrochloride

Bereid uit 4-amino-3.5-dichloor-N-[3-(4-fluorfenyl)-propyl]-fenylazijnzuuramide en lithiaaluminiumhydride in tetrahydrofuran analoog aan voorbeeld VII.

30 Smeltpunt van het hydrochloride: 205-206°C.

Voorbeeld CXXXV

N-[2-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl]-N-(1-methyl-3-fenylpropyl)-methylamine

35 Bereid uit 4-amino-3.5-dichloor-N-(1-methyl-3-fenylpropyl)-fenylazijnzuuramide en lithiaaluminiumhydride in tetrahydrofuran analoog aan voorbeeld VII. Olie.

IR-spectrum (methyleenchloride): NH_2 3390 + 3490 cm^{-1}
UV-spectrum (ethanol): λ max. 243 nm (0,14)
300 nm (0,05)

Voorbeeld CXXXVI

5 N-[2-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl]-N-[3-(4-methoxyfenylsulfenyl)-propyl]-methylamine

Bereid uit 4-amino-3.5-dichloor-N-[3-(4-methoxyfenylsulfenyl)-propyl]-N-methylfenylazijnzuuramide en lithiaaluminiumhydride in tetrahydrofuran analoog aan voorbeeld VII. Olie.

10 IR-spectrum (methyleenchloride): NH_2 3390 + 3490 cm^{-1}
UV-spectrum (ethanol): λ max. 245 nm (0,16)
300 nm (0,04)

Voorbeeld CXXXVII

15 N-[2-(4-amino-3-broomfenyl)-ethyl]-N-[4-(4-methoxyfenyl)-butyl]-methylamine

20 Bereid uit 4-amino-3-broom-N-[2-(4-methoxyfenyl)-butyl]-N-methylfenylazijnzuuramide en lithiaaluminiumhydride in absolute tetrahydrofuran analoog aan voorbeeld VIII.

IR-spectrum (methyleenchloride): NH_2 3380 + 3470 cm^{-1}
OCH₃ 2830 + 2930 cm^{-1}
arom.C=C 1620 cm^{-1}
25 NMR-spectrum (CDCl₃/D₂O): arom. H 6,4-7,3 ppm (m, 7H)
OCH₃ 3,7 ppm (s, 3H)
NCH₃ 2,2 ppm (s, 3H)
alifat. H 1,3-2,8 ppm (m, 8H)

Voorbeeld CXXXVIII

30 N-[2-(4-amino-3-broomfenyl)-ethyl]-N-[2-(4-methoxyfenyl)-ethyl]-methylamine

Bereid uit 4-amino-3-broom-N-[2-(4-methoxyfenyl)-ethyl]-N-methylfenylazijnzuuramide en lithiaaluminiumhydride in absolute tetrahydrofuran analoog aan voorbeeld VIII.

35 IR-spectrum (methyleenchloride):

NH₂ 3380 + 3480 cm⁻¹
OCH₃ 2840 + 2940 cm⁻¹
arom.C=C 1620 cm⁻¹

UV-spectrum (ethanol): λ max. 224 nm (0,24)

5 242 nm (0,15)
280 nm (breed; 0,03)
300 nm (breed; 0,03)

Voorbeeld CXXXIX

10 N-2-(4-amino-3-fluorfenyl)-ethyl-7-N-3-(4-methoxyfenyl)-
propyl-7-methylamine

Bereid uit 4-amino-3-fluor-N-3-(4-methoxyfenyl)-propyl-7-N-methylfenylazijnzuuramide en lithium-aluminiumhydride in absolute tetrahydrofuran analoog aan voorbeeld VIII. Olie.

15 IR-spectrum (methyleenchloride): NH₂ 3390 + 3460 cm⁻¹
OCH₃ 2840 + 2940 cm⁻¹
arom.C=C 1610 cm⁻¹

UV-spectrum (ethanol): λ max. 227 nm (0,3)

20 279 nm (0,06)
285 nm (0,06)

Voorbeeld CXL

25 N-2-(4-amino-3-chloorfenyl)-ethyl-7-N-3-(4-methoxyfenyl)-
propyl-7-methylamine

Bereid uit 4-amino-3-chloor-N-methyl-N-3-(4-methoxyfenyl)-propyl-7-fenylazijnzuuramide en lithium-aluminiumhydride in absolute tetrahydrofuran analoog aan voorbeeld VIII. Hars.

30 IR-spectrum (methyleenchloride): NH₂ 3390 + 3470 cm⁻¹
OCH₃ 2840 + 2940 cm⁻¹
arom. C=C 1610 cm⁻¹

UV-spectrum (ethanol): λ max. 224 nm (0,25)

35 240 nm (0,18)
280 nm (0,04)
300 nm (0,03).

Voorbeeld CXXI

N- $\bar{3}$ -(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-propyl $\bar{7}$ -N- $\bar{3}$ -(4-methoxyfenyl)-propyl $\bar{7}$ -amine-hydrochloride

5 Bereid uit 3-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-N- $\bar{3}$ -(4-methoxyfenyl)-propyl $\bar{7}$ -propionzuuramide en lithiualuminiumhydride in absolute tetrahydrofuran analoog aan voorbeeld VIII.

Smeltpunt van het hydrochloride: 138-142°C.

Voorbeeld CXXII

10 N- $\bar{3}$ -(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-propyl $\bar{7}$ -N- $\bar{2}$ -(4-methoxyfenyl)-ethyl $\bar{7}$ -methylamine-dihydrochloride

15 Bereid uit 3-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-N-methyl-N- $\bar{2}$ -(4-methoxyfenyl)-ethyl $\bar{7}$ -propionzuuramide en lithiualuminiumhydride in absolute tetrahydrofuran analoog aan voorbeeld VIII.

Smeltpunt van het dihydrochloride: 147-157°C.

Voorbeeld CXXIII

20 N- $\bar{2}$ -(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl $\bar{7}$ -N- $\bar{4}$ -(4-methoxyfenyl)-butyl $\bar{7}$ -amine-hydrochloride

20 Bereid uit N- $\bar{2}$ -(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl $\bar{7}$ -4-(4-methoxyfenyl)-boterzuuramide en lithiumaluminiumhydride in absolute tetrahydrofuran analoog aan voorbeeld VIII.

Smeltpunt van het hydrochloride: 186-189°C.

25 Voorbeeld CXXIV

N- $\bar{2}$ -(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl $\bar{7}$ -N- $\bar{3}$ -(4-chloorfenyl)-propyl $\bar{7}$ -amine-hydrochloride

30 Bereid uit 4-amino-3.5-dichloor-N- $\bar{3}$ -(4-chloorfenyl)-propyl $\bar{7}$ -fenylazijnzuuramide en lithiualuminiumhydride in absolute tetrahydrofuran analoog aan voorbeeld VIII.

Smeltpunt van het hydrochloride: 186-190°C.

Voorbeeld CXXV

35 N- $\bar{2}$ -(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl $\bar{7}$ -N- $\bar{4}$ -(4-methoxyfenyl)-butyl $\bar{7}$ -isopropylamine

Bereid uit N- $\bar{1}$ -2-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl- $\bar{7}$ -N-isopropyl-4-(4-methoxyfenyl)-boterzuuramide en lithiualuminiumhydride in absolute tetrahydrofuran analoog aan voorbeeld VIII. Olie.

5 IR-spectrum (methyleenchloride): NH₂ 3390 + 3490 cm⁻¹
OCH₃ 2850 + 2930 cm⁻¹
arom.C=C 1610 cm⁻¹

UV-spectrum (ethanol): λ max. 242 nm (0,12)
280 nm (schouder; 0,04)
10 301 nm (0,04)

Voorbeeld CXLVI

N- $\bar{1}$ -2-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl- $\bar{7}$ -N- $\bar{1}$ -2-(4-methoxyfenyl)-ethyl- $\bar{7}$ -isopropylamine

Bereid uit N- $\bar{1}$ -2-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl- $\bar{7}$ -N-isopropyl-4-methoxyfenylzijnzuuramide en lithiualuminiumhydride in absolute tetrahydrofuran analoog aan voorbeeld VIII. Olie.

15 IR-spectrum (methyleenchloride): NH₂ 3390 + 3490 cm⁻¹
OCH₃ 2830 + 2960 cm⁻¹
20 arom.C=C 1610 cm⁻¹

UV-spectrum (ethanol): λ max. 244 nm (schouder; 0,12)
280 nm (schouder; 0,05)
301 nm (0,05)

Voorbeeld CXLVII

25 N- $\bar{1}$ -2-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl- $\bar{7}$ -N- $\bar{1}$ -2-(4-methoxyfenyl)-ethyl- $\bar{7}$ -amine-hydrochloride

Bereid uit 4-amino-3.5-dichloor-N- $\bar{1}$ -2-(4-methoxyfenyl)-ethyl- $\bar{7}$ -fenylzijnzuuramide en lithiualuminiumhydride in absolute tetrahydrofuran analoog aan voorbeeld VIII.

30 Smeltpunt van het hydrochloride: 206-208°C.

Voorbeeld CXLVIII

N- $\bar{1}$ -3-(4-amino-3.5-dibroomfenyl)-propyl- $\bar{7}$ -N- $\bar{1}$ -2-(3.4-dimethoxyfenyl)-ethyl- $\bar{7}$ -methylamine

35 Bereid uit N-methyl-N- $\bar{1}$ -2-(3.4-dimethoxy-

fenyl)-ethyl-7-3-(4-amino-3.5-dibroomfenyl)-propionzuuramide
en lithiumaluminiumhydride in absolute tetrahydrofuran analoog
aan voorbeeld VIII. Olie.

5	IR-spectrum (methyleenchloride):	NH ₂	3480 + 3380 cm ⁻¹
		OCH ₃	2840 + 2940 cm ⁻¹
10	NMR-spectrum (CDCl ₃ /D ₂ O):	O-CH ₃	4,85 ppm (s, 6H)
		N-CH ₃	2,25 ppm (s, 3H)
		arom.H	6,75 ppm (d, 3H)
			7,2 ppm (s, 2H)
		alif. H	1,5-2,9 ppm (m, 12H)

Voorbeeld CXLI

N-7-2-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl-7-3-fenylpropylamine-
hydrochloride

Bereid uit 4-amino-3.5-dichloor-N-(3-
15 fenylpropyl)-fenylazijnzuuramide en lithiumaluminiumhydride
in tetrahydrofuran analoog aan voorbeeld VIII.
Smeltpunt van het hydrochloride: 197-199°C.

Voorbeeld CL

N-7-2-(4-amino-3-broom-5-cyaanfenyl)-ethyl-7-N-7-4-(4-methoxy-
20 fenyl)-butyl-7-benzylamine

Bereid uit 1-ethoxycarbonyloxy-1-(4-
25 amino-3-broom-5-cyaanfenyl)-2-7-N-7-4-(4-methoxyfenyl)-butyl-7-
benzylamino-7-ethaan en natriumboorhydride in isopropanol ana-
loog aan voorbeeld IX. Olie.

25	IR-spectrum (methyleenchloride):	NH ₂	3390 + 3490 cm ⁻¹
		OCH ₃	2830 + 2930 cm ⁻¹
		CN	2210 cm ⁻¹
		arom.C=C	1620 cm ⁻¹

UV-spectrum (ethanol): λ max. 222 nm (0,42)
30 244 nm (schouder; 0,09)
335 nm (breed; 0,05)

Voorbeeld CLI

N-7-2-(4-amino-3-broom-5-cyaanfenyl)-ethyl-7-N-7-4-methoxy-
35 fenyl)-butyl-7-allylamine

Bereid uit 1-ethoxycarbonyloxy-1-(4-amino-

3-broom-5-cyaanfenyl)-2- \bar{N} - \bar{N} - \bar{N} -4-(4-methoxyfenyl)-butyl \bar{N} -allyl-
amino \bar{N} -ethaan en natriumboorhydride in isopropanol analoog
aan voorbeeld IX. Olie.

5 IR-spectrum (methyleenchloride): NH₂ 3390 + 3490 cm⁻¹
OCH₃ 2830 + 2930 cm⁻¹
CN 2210 cm⁻¹
arom.C=C 1620 cm⁻¹

UV-spectrum (ethanol): λ max. 222 nm (0,49)
244 nm (schouder; 0,1)
10 335 nm (breed; 0,06)

Voorbeeld CLII

N- \bar{N} -2-(4-amino-3-broom-5-cyaanfenyl)-ethyl \bar{N} - \bar{N} -4-(4-methoxy-
fenyl)-butyl \bar{N} -ethylamine

15 Bereid uit 1-ethoxycarbonyloxy-1-(4-
amino-3-broom-5-cyaanfenyl)-2- \bar{N} - \bar{N} - \bar{N} -4-(4-methoxyfenyl)-butyl \bar{N} -
ethylamino \bar{N} -ethaan en natriumboorhydride in isopropanol analoog
aan voorbeeld IX. Olie.

20 IR-spectrum (methyleenchloride): NH₂ 3390 + 3490 cm⁻¹
OCH₃ 2830 + 2960 cm⁻¹
CN 2210 cm⁻¹
arom.C=C 1620 cm⁻¹

UV-spectrum (ethanol): λ max. 222 nm (0,49)
244 nm (schouder; 0,08)
333 nm (breed; 0,06)

25 Voorbeeld CLIII

N- \bar{N} -2-(4-amino-3-broom-5-cyaanfenyl)-ethyl \bar{N} - \bar{N} -4-(4-methoxy-
fenyl)-butyl \bar{N} -isopropylamine

30 Bereid uit 1-ethoxycarbonyloxy-1-(4-
amino-3-broom-5-cyaanfenyl)-2- \bar{N} - \bar{N} - \bar{N} -4-(4-methoxyfenyl)-butyl \bar{N} -
isopropylamino \bar{N} -ethaan en natriumboorhydride in isopropanol
analoog aan voorbeeld IX. Hars.

35 IR-spectrum (methyleenchloride): NH₂ 3390 + 3490 cm⁻¹
OCH₃ 2830 + 2960 cm⁻¹
CN 2210 cm⁻¹
arom.C=C 1620 cm⁻¹

UV-spectrum (ethanol): λ max. 221 nm (0,53)
244 nm (schouder; 0,1)
330 nm (breed; 0,07)

Voorbeeld CLIV

5 N-[2-(4-amino-3-broom-5-cyaanfenyl)-ethyl]-N-[4-(4-methoxyfenyl)-butyl]-n-propylamine

Bereid uit 1-ethoxycarbonyloxy-1-(4-amino-3-broom-5-cyaanfenyl)-2-[N-[4-(4-methoxyfenyl)-butyl]-n-propylamino]-ethaan en natriumboorhydride in isopropanol analoog aan voorbeeld IX. Olie.

10 IR-spectrum (methyleenchloride): NH₂ 3390 + 3490 cm⁻¹
CN 2210 cm⁻¹
OCH₃ 2830 + 2950 cm⁻¹
arom.C=C 1620 cm⁻¹

15 UV-spectrum (ethanol): λ max. 222 nm (0,46)
244 nm (schouder; 0,08)
330 nm (breed; 0,05)

Voorbeeld CLV

20 N-[2-(4-amino-3-broom-5-cyaanfenyl)-ethyl]-N-(4-fenylbutyl)-methylamine

Bereid uit 1-ethoxycarbonyloxy-1-(4-amino-3-broom-5-cyaanfenyl)-2-[N-(4-fenylbutyl)-methylamino]-ethaan en natriumboorhydride in isopropanol analoog aan voorbeeld IX. Olie.

25 NMR-spectrum (CDCl₃): arom. H 7,0-7,4 ppm (m, 7H)
NCH₃ 2,2 ppm (s, 3H)
alifat. H 1,3-2,7 ppm (m, 12H)

Voorbeeld CLVI

30 N-[2-(4-amino-3-cyaan-5-fluor-fenyl)-ethyl]-N-[2-(4-methoxyfenyl)-ethyl]-methylamine

Bereid uit 1-ethoxycarbonyloxy-1-(4-amino-3-cyaan-5-fluorfenyl)-2-[N-[2-(4-methoxyfenyl)-ethyl]-methylamino]-ethaan en natriumboorhydride in isopropanol analoog aan voorbeeld IX. Olie.

35

NMR-spectrum (CDCl₃/CH₃OD): arom. H 6,7-7,2 ppm (m, 6H)
 OCH₃ 3,75 ppm (s, 3H)
 NCH₃ 2,3 ppm (s, 3H)
 alifat. H 2,4-2,7 ppm (m, 8H).

5 Voorbeeld CLVII

N-2-(4-amino-3-cyaan-5-fluorfenyl)-ethyl-7-N-3-(4-methoxyfenyl)-propyl-7-methylamine-hydrochloride

Bereid uit 1-ethoxycarbonyloxy-1-(4-amino-3-cyaan-5-fluorfenyl)-2-7-N-3-(4-methoxyfenyl)-propyl-7-methylamino-7-ethaan en natriumboorhydride in isopropanol analoog aan voorbeeld IX. Hydrochloride als hars.

10 NMR-spectrum (CDCl₃): arom. H 6,7-7,2 ppm (m, 6H)
 OCH₃ 3,75 ppm (s, 3H)
 ⊕ NCH₃ 2,8 ppm (s, 3H)
 15 alif. H 1,5-3,5 ppm (m, 10H)

Voorbeeld CLVIII

N-2-(4-amino-3-cyaan-5-fluorfenyl)-ethyl-7-N-4-(4-methoxyfenyl)-butyl-7-methylamine

Bereid uit 1-ethoxycarbonyloxy-1-(4-amino-3-cyaan-5-fluorfenyl)-2-7-N-4-(4-methoxyfenyl)-butyl-7-methylamino-7-ethaan en natriumboorhydride in isopropanol analoog aan voorbeeld IX. Hars.

20 NMR-spectrum (CDCl₃/D₂O): arom. H 7,2 ppm (s, 2H)
 6,85 ppm (q, 4H)
 25 OCH₃ 3,8 ppm (s, 3H)
 NCH₃ 2,25 ppm (s, 3H)
 alif. H 1,5-2,7 ppm (m, 12H)

Voorbeeld CLIX

30 N-2-(4-amino-3-chloor-5-trifluormethylfenyl)-ethyl-7-N-4-(4-methoxyfenyl)-butyl-7-methylamine

Bereid uit 1-ethoxycarbonyloxy-1-(4-amino-3-chloor-4-trifluormethylfenyl)-2-7-N-4-(4-methoxyfenyl)-butyl-7-methylamino-7-ethaan en natriumboorhydride in isopropanol analoog aan voorbeeld IX.

35 Smeltpunt: 29°C.

Voorbeeld CLX

N-[2-(4-amino-3-chloor-5-trifluormethylfenyl)-ethyl]-N-[2-(4-methoxyfenyl)-ethyl]-methylamine

Bereid uit 1-ethoxycarbonyloxy-1-(4-amino-3-chloor-5-trifluormethylfenyl)-2-[N-[2-(4-methoxyfenyl)-ethyl]-methylamino]-ethaan en natriumboorhydride in isopropanol analoog aan voorbeeld IX. Hars.

IR-spectrum (methyleenchloride): NH₂ 3400 + 3500 cm⁻¹
OCH₃ 2840 + 2960 cm⁻¹
arom.C=C 1610 cm⁻¹

UV-spectrum (ethanol): λ max. 228 nm (schouder; 0,10)
244 nm (0,10)
310 nm (0,03)

Voorbeeld CLXI

N-[2-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl]-N-[3-(4-fluorfenyl)-propyl]-methylamine

Bereid uit 1-ethoxycarbonyloxy-1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2-[N-[3-(4-fluorfenyl)-propyl]-methylamino]-ethaan en natriumboorhydride in isopropanol analoog aan voorbeeld IX. Olie.

IR-spectrum (methyleenchloride): NH₂ 3390 + 3490 cm⁻¹
UV-spectrum (ethanol): λ max. 243 nm (0,13)
300 nm (0,03)

Voorbeeld CLXII

1-(4-amino-3-trifluormethylfenyl)-2-[N-[3-(4-methoxyfenyl)-propyl]-methylamino]-ethanol

Bereid uit 1-(4-amino-3-broom-5-trifluormethylfenyl)-2-[N-[3-(4-methoxyfenyl)-propyl]-methylamino]-ethanol en waterstof in tegenwoordigheid van palladiumoxyde op bariumsulfaat in methanol analoog aan voorbeeld XI. Olie.

NMR-spectrum (CDCl₃/D₂O): arom. H 6,6-7,3 ppm (m, 7H)
>CH-OH 4,5 ppm (t, 1H)
OCH₃ 3,7 ppm (s, 3H)
NCH₃ 2,3 ppm (s, 3H)
alif.H 2,2-2,7 ppm (m, 6H)
-CH₂- 1,8 ppm (q, 2H).

Voorbeeld CLXIII

N-3-(4-aceetamino-3.5-dichloorfenyl)-propyl-7-N-2-(3.4-dimethoxyfenyl)-ethyl-7-methylamine

5. Bereid uit N-3-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-propyl-7-N-2-(3.4-dimethoxyfenyl)-ethyl-7-methylamine, acetylchloride en triethylamine in toluen analoog aan voorbeeld XII. Olie.

IR-spectrum (methyleenchloride): NH 3405 cm⁻¹
OCH₃ 2830 + 2940 cm⁻¹
10 CO 1700 cm⁻¹

UV-spectrum (ethanol): λ max. 228 nm (schouder; 0,17)
280 nm (0,04)

Voorbeeld CLXIV

15 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2-7-N-3-(4-hydroxyfenyl)-1-methylpropyl-7-allylamino-7-ethanol

Bereid uit 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2-7-N-3-(4-hydroxyfenyl)-1-methylpropyl-7-amino-7-ethanol met allylbromide/natriumcarbonaat in absolute ethanol analoog aan voorbeeld XIII. Olie.

20 IR-spectrum (methyleenchloride): OH 3580 cm⁻¹
NH₂ 3390 + 3480 cm⁻¹
alif.CH₂ 1850 + 2930 cm⁻¹
C=C 1615 cm⁻¹

UV-spectrum (ethanol): λ max. 243 nm (0,26)
25 282 nm (0,08)
300 nm (0,08)
(Ethanol + KOH): λ max. 242 nm (0,47)
298 nm (0,19)

Voorbeeld CLXV

30 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2-7-N-3-(4-hydroxyfenyl)-propyl-7-isopropylamino-7-ethanol-hydrochloride

Bereid uit 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2-7-N-3-(4-benzyloxyfenyl)-propyl-7-isopropylamino-7-ethanol en waterstof in tegenwoordigheid van palladium op kool analoog
35 aan voorbeeld XVI.

Smeltpunt van het hydrochloride: 90-110°C.

Voorbeeld CLXVI

1-(4-amino-3-chloorfenyl)-2- \bar{N} - $\bar{3}$ -(4-hydroxyfenyl)-propyl $\bar{7}$ -ethylamino $\bar{7}$ -ethanol.

5
Bereid uit 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2- \bar{N} - $\bar{3}$ -(4-benzyloxyfenyl)-propyl $\bar{7}$ -ethylamino $\bar{7}$ -ethanol en waterstof in tegenwoordigheid van palladium op kool analoog aan voorbeeld XVI. Hars.

10
IR-spectrum (methyleenchloride): OH 3595 cm⁻¹
NH₂ 3400 + 3490 cm⁻¹
alifat.CH₂ 2840 + 2940 cm⁻¹
C=C 1625 cm⁻¹

UV-spectrum (ethanol): λ max. 227 nm (0,19)
244 nm (0,17)

15
290 nm (0,04)

(Ethanol + KOH): λ max. 243 nm (0,32)

297 nm (0,08)

Voorbeeld CLXVII

20
1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2- \bar{N} - $\bar{3}$ -(4-hydroxyfenyl)-propyl $\bar{7}$ -ethylamino $\bar{7}$ -ethanol

Bereid uit 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2- \bar{N} - $\bar{3}$ -(4-benzyloxyfenyl)-propyl $\bar{7}$ -ethylamino $\bar{7}$ -ethanol en waterstof in tegenwoordigheid van palladium op kool analoog aan voorbeeld XVI. Hars.

25
IR-spectrum (methyleenchloride): OH 3590, 3620 + 3680cm⁻¹
NH₂ 3390 + 3480 cm⁻¹
arom. C=C 1615 cm⁻¹

UV-spectrum (ethanol) : λ max. 244 nm (0,17)
284 nm (0,06)

30
200 nm (0,05)

(ethanol + KOH): λ max. 243 nm (0,31)

298 nm (0,08)

Voorbeeld CLXVIII

N-3-(4-dimethylamino-3.5-dichloorfenyl)-propyl-7-N-3-(4-methoxyfenyl)-propyl-7-methylamine

5 Bereid uit N-3-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-propyl-7-N-3-(4-methoxyfenyl)-propyl-7-amine, paraformaldehyde en natriumcyaanboorhydride in ethanol analoog aan voorbeeld CI. Olie.

IR-spectrum (methyleenchloride): OCH₃ 2830 + 2940 cm⁻¹
NCH₃ 2790 cm⁻¹
10 NH₂ ----
arom. C=C 1610 cm⁻¹

NMR-spectrum (CDCl₃/D₂O): arom. H 7,0 ppm (q, 4H)
7,1 ppm (s, 2H)
OCH₃ 3,75 ppm (s, 3H)
15 N(CH₃)₂ 2,85 ppm (s, 6H)
alif. H 2,2-2,8 ppm (m, 8H)
N-CH₃ 2,2 ppm (s, 3H)
-CH₂- 1,6-1,8 ppm (q, 4H)

Voorbeeld CLXIX

20 N-3-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-propyl-7-N-3-(4-methoxyfenyl)-propyl-7-methylamine

25 Bereid uit N-3-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-propyl-7-N-3-(4-methoxyfenyl)-propyl-7-amine, paraformaldehyde en natriumcyaanboorhydride in ethanol analoog aan voorbeeld CI. Olie.

IR-spectrum (methyleenchloride): NH₂ 3390 + 3490 cm⁻¹
OCH₃ 2830 + 2940 cm⁻¹
arom. C=C 1610 cm⁻¹

UV-spectrum (ethanol): λ max. 230 nm (schouder; 0,21)
30 242 nm (0,1)
278 + 285 nm (breed, 0,03)
302 nm (breed, 0,03).

Voorbeeld CLXX

N- $\bar{1}$ 2-(4-dimethylamino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl $\bar{7}$ -N- $\bar{1}$ 3-(4-chloorfenyl)-propyl $\bar{7}$ -methylamine

5 Bereid uit N- $\bar{1}$ 2-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl $\bar{7}$ -N- $\bar{1}$ 3-(4-chloorfenyl)-propyl $\bar{7}$ -amine, para-formaldehyde en natriumcyaanborhydride in ethanol analoog aan voorbeeld CI. Olie.

IR-spectrum (methyleenchloride): NCH₃ 2790 cm⁻¹
NH₂ -
10 NH -

UV-spectrum (ethanol): λ max. 273 nm (breed; 0,04).

Voorbeeld CLXXI

N- $\bar{1}$ 2-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl $\bar{7}$ -N- $\bar{1}$ 3-(4-chloorfenyl)-propyl $\bar{7}$ -2-fenylethylamine-hydrochloride

15 Bereid uit N- $\bar{1}$ 2-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl $\bar{7}$ -N- $\bar{1}$ 3-(4-chloorfenyl)-propyl $\bar{7}$ -amine, fenylaceetaldehyde en natriumcyaanborhydride in ethanol analoog aan voorbeeld CI.

Smeltpunt van het hydrochloride: 158-161°C.

20 Voorbeeld CLXXII

N- $\bar{1}$ 2-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl $\bar{7}$ -N- $\bar{1}$ 4-(4-methoxyfenyl)-butyl $\bar{7}$ -ethylamine

25 Bereid uit N- $\bar{1}$ 2-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl $\bar{7}$ -N- $\bar{1}$ 4-(4-methoxyfenyl)-butyl $\bar{7}$ -amine, acetaldehyde en natriumcyaanborhydride in ethanol analoog aan voorbeeld CI. Olie.

IR-spectrum (methyleenchloride): OCH₃ 2860 + 2930 cm⁻¹
arom.C=C 1610 cm⁻¹

30 UV-spectrum (ethanol): λ max. 245 nm (0,09)
278 nm (0,02)
282 nm (0,02)
300 nm (0,01)

Voorbeeld CLXXIII

35 N- $\bar{1}$ 2-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl $\bar{7}$ -N- $\bar{1}$ 3-(4-chloorfenyl)-propyl $\bar{7}$ -benzylamine-hydrochloride

Bereid uit N-[2-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl]-N-[3-(4-chloorfenyl)-propyl]-amine, benzaldehyde en natriumcyaanboorhydride in ethanol analoog aan voorbeeld CI.

5 Smeltpunt van het hydrochloride: 164-168°C.

Voorbeeld CLXXIV

N-[2-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl]-N-[3-(4-chloorfenyl)-propyl]-isopropylamine

10 Bereid uit N-[2-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl]-N-[3-(4-chloorfenyl)-propyl]-amine, aceton en natriumcyaanboorhydride in absolute methanol analoog aan voorbeeld CI. Olie.

IR-spectrum (methyleenchloride): NH₂ 3390 + 3480 cm⁻¹
arom.C=C 1615 cm⁻¹

15 UV-spectrum (ethanol): λ max. 241 nm (0,13)
300 nm (0,05)

Voorbeeld CLXXV

N-[1-methyl-2-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl]-N-[3-(4-methoxyfenyl)-propyl]-amine-hydrochloride

20 Bereid uit 1-(4'-amino-3'.5'-dichloorfenyl)-aceton, 3-(4-methoxyfenyl)-propylamine en natriumcyaanboorhydride in ethanol analoog aan voorbeeld CI.

Smeltpunt van het hydrochloride: 193-195°C.

Voorbeeld CLXXVI

25 N-[2-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl]-N-[3-(4-chloorfenyl)-propyl]-n-propylamine

30 Bereid uit N-[2-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl]-N-[3-(4-chloorfenyl)-propyl]-amine, propion-aldehyde en natriumcyaanboorhydride in ethanol analoog aan voorbeeld CI. Olie.

IR-spectrum (methyleenchloride): NH₂ 3380 + 3480 cm⁻¹
arom.C=C 1610 cm⁻¹

UV-spectrum (ethanol): λ max. 242 nm (0,13)
301 nm (0,05)

35

Voorbeeld CLXXVII

N-1-(4-amino-3,5-dichloorfenyl)-ethyl-3-(4-chloorfenyl)-propyl-ethylamine

5 Bereid uit N-1-(4-amino-3,5-dichloorfenyl)-ethyl-3-(4-chloorfenyl)-propyl-amine, acetaldehyde en natriumcyanohydride in ethanol bij pH 6-6,5, analoog aan voorbeeld CI. Olie.

IR-spectrum (methyleenchloride): NH₂ 3390 + 3480 cm⁻¹
arom. C=C 1615 cm⁻¹

10 UV-spectrum (ethanol): λ max. 242 nm (0,14)
305 nm (0,04)

Voorbeeld CLXXVIII

N-1-(4-amino-3,5-dichloorfenyl)-ethyl-2-(4-methoxyfenyl)-ethyl-ethylamine

15 Bereid uit N-1-(4-amino-3,5-dichloorfenyl)-ethyl-2-(4-methoxyfenyl)-ethyl-amine, acetaldehyde en natriumcyanohydride in ethanol analoog aan voorbeeld CI. Olie.

20 IR-spectrum (methyleenchloride): NH₂ 3890 + 3480 cm⁻¹
OCH₃ 2830 + 2940 cm⁻¹
arom. C=C 1620 cm⁻¹

UV-spectrum (ethanol): λ max. 244 nm (0,16)
284 nm (schouder; 0,04)
300 nm (0,04).

25 Voorbeeld CLXXIX

N-1-methyl-2-(4-amino-3,5-dichloorfenyl)-ethyl-3-(4-methoxyfenyl)-propyl-methylamine

30 Bereid uit 1-(4'-amino-3'.5'-dichloorfenyl)-aceton, 3-(4-methoxyfenyl)-N-methylpropylamine en natriumcyanohydride in ethanol analoog aan voorbeeld CI. Olie.

IR-spectrum (methylchloride): NH₂ 3390 + 3480 cm⁻¹
OCH₃ 2840 + 2940 cm⁻¹
arom. C=C 1615 cm⁻¹

UV-spectrum (ethanol): λ max. 242 nm (0,14)
280 nm (schouder; 0,04)
302 nm (0,05)

Voorbeeld CLXXX

5 N-[2-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl]-N-(3-fenylpropyl)-
isopropylamine-hydrochloride

Bereid uit N-[2-(4-amino-3.5-dichloor-
fenyl)-ethyl]-3-fenylpropylamine, aceton, moleculaire zeef 3 Å
en natriumcyaanborhydride in absolute methanol analoog aan
10 voorbeeld CI. Schuim.

IR-spectrum (methyleenchloride): NH_2^{\oplus} 3390 + 3490 cm^{-1}
 NH^{\oplus} 2300 - 2400 cm^{-1}

UV-spectrum (ethanol): λ max. 245 nm (0,12)
302 nm (0,04)

15 Voorbeeld CLXXXI

1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2-[N-(1-methyl-3-fenylpropyl)-
methylamino]-ethanol-hydrochloride

Bereid uit 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-
2-[N-(1-methyl-3-fenylpropyl)-amino]-ethanol, paraformalde-
20 hyde en natriumcyaanborhydride in ethanol analoog aan voor-
beeld CI. Olie-achtige hydrochloride.

IR-spectrum (methyleenchloride): NH_2^{\oplus} 3390 + 3490 cm^{-1}
 NH^{\oplus} 2300-2400 cm^{-1}
OH 2580 cm^{-1}

25 UV-spectrum (ethanol): λ max. 245 nm (0,12)
302 nm (0,03)

Voorbeeld CLXXXII

1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2-[N-(1-methyl-3-fenylpropyl)-
methylamino]-ethanol-hydrochloride

30 Bereid uit 1-(4-amino-3.5-dichloor-
fenyl)-2-[N-(1-methyl-3-fenylpropyl)-amino]-ethanol, para-
formaldehyde en natriumcyaanborhydride in absolute ethanol
analoog aan voorbeeld CI.

Smeltpunt van het hydrochloride: 170-173°C.

35

Voorbeeld CLXXXIII

1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2- \bar{N} -(1-methyl-3-fenylpropyl)-
propylamino $\bar{7}$ -ethanol-hydrochloride

Bereid uit 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2-

5 \bar{N} -(1-methyl-3-fenylpropyl)-amino $\bar{7}$ -ethanol, propionaldehyde
en natriumcyanboorhydride analoog aan voorbeeld CI. Olie-
achtig hydrochloride.

IR-spectrum (methyleenchloride): NH_2 3390 + 3490 cm^{-1}
NH \oplus 2300 - 2400 cm^{-1}
10 OH 2590 + 3680 cm^{-1}

UV-spectrum (ethanol): λ max. 245 nm (0,12)
302 nm (0,03)

Voorbeeld CLXXXIV

15 N- $\bar{2}$ -(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl $\bar{7}$ -N-(3-fenylpropyl)-
n-propylamine-hydrochloride.

Bereid uit N- $\bar{2}$ -(4-amino-3.5-dichloor-
fenyl)-ethyl $\bar{7}$ -3-fenylpropylamine, propionaldehyde en natrium-
cyanboorhydride in absolute ethanol analoog aan voorbeeld CI.
Olie-achtig hydrochloride.

20 IR-spectrum (methyleenchloride): NH_2 3390 + 3490 cm^{-1}
NH \oplus 2300 - 2400 cm^{-1}
OH 3600 + 3650 cm^{-1}

UV-spectrum (ethanol): λ max. 245 nm (0,17)
302 nm (0,05).

25 Voorbeeld CLXXXV

N- $\bar{2}$ -(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl $\bar{7}$ -N-(3-fenylpropyl)-
ethylamine-hydrochloride

Bereid uit N- $\bar{2}$ -(4-amino-3.5-dichloor-
fenyl)-ethyl $\bar{7}$ -3-fenylpropylamine, acetaldehyde en natrium-
cyanboorhydride in absolute ethanol analoog aan voorbeeld CI.
Olie-achtig hydrochloride.

30 IR-spectrum (methyleenchloride): NH_2 3390 + 3490 cm^{-1}
NH \oplus 2300 - 2400 cm^{-1}

UV-spectrum (ethanol): λ max. 245 nm (0,12)

35 302 nm (0,04)

Voorbeeld CLXXXVI

N-[2-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl]-N-(1-methyl-3-fenylpropyl)-ethylamine-hydrochloride

5 Bereid uit N-[2-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl]-N-(1-methyl-3-fenylpropyl)-amine, acetaldehyde en natriumcyaanboorhydride in absolute ethanol analoog aan voorbeeld CI. Olie-achtig hydrochloride.

IR-spectrum (methyleenchloride): NH₂ 3390 + 3490 cm⁻¹

UV-spectrum (ethanol): λ max. 243 nm (0,11)

10 300 nm (0,04)

Voorbeeld CLXXXVII

1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2-[N-(1-methyl-2-fenoxyethyl)-ethylamino]-ethanol-hydrochloride

15 Bereid uit 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2-[N-(1-methyl-2-fenoxyethyl)-amino]-ethanol, acetaldehyde en natriumcyaanboorhydride in absolute ethanol analoog aan voorbeeld CI. Olie-achtig hydrochloride.

IR-spectrum (methyleenchloride): NH₂ 3390 + 3490 cm⁻¹
NH[⊕] 2320 - 2460 cm⁻¹

20 OH 3600 + 3680 cm⁻¹

UV-spectrum (ethanol): λ max. 248 nm (0,12)

300 nm (0,03)

Voorbeeld CLXXXVIII

1-(4-amino-3-cyaan-5-fluorfenyl)-2-[N-[2-(3.4-dimethoxyfenyl)-ethyl]-ethylamino]-ethanol

25 Bereid uit 1-(4-amino-3-cyaan-5-fluorfenyl)-2-[N-[2-(3.4-dimethoxyfenyl)-ethyl]-amino]-ethanol, acetaldehyde en natriumcyaanboorhydride in ethanol analoog aan voorbeeld CI. Olie.

30 IR-spectrum (methyleenchloride): NH₂ 3390 + 3490 cm⁻¹
CN 2205 cm⁻¹

UV-spectrum (ethanol): λ max. 240 nm (schouder; 0,16)

280 nm (0,04)

325 nm (0,06)

Voorbeeld CLXXXIX

1-(4-amino-3-chloor-5-fluorfenyl)-2-N-2-(3.4-methyleendioxy-fenoxy)-1-methylethyl-ethylamino-ethanol-hydrochloride

5 Bereid uit 1-(4-amino-3-chloor-5-fluorfenyl)-2-N-2-(3.4-methyleendioxy-fenoxy)-1-methylethyl-amino-ethanol, acetaldehyde en natriumcyaanboorhydride in absolute ethanol analoog aan voorbeeld CI. Olie-achtig hydrochloride.

10 IR-spectrum (methyleenchloride): NH₂ 3390 + 3490 cm⁻¹
NH[⊕] 2300 - 2450 cm⁻¹
OH 3600 + 3680 cm⁻¹

UV-spectrum (ethanol): λ max. 243 nm (0,17)
287 nm (0,07)

Voorbeeld CXC

15 1-(4-amino-3-broom-5-fluorfenyl)-2-N-(1-methyl-2-fenoxyethyl)-ethylamino-ethanol

20 Bereid uit 1-(4-amino-3-broom-5-fluorfenyl)-2-N-(1-methyl-2-fenoxyethyl)-amino-ethanol, acetaldehyde en natriumcyaanboorhydride in absolute ethanol analoog aan voorbeeld CI. Olie.

IR-spectrum (methyleenchloride): NH₂ 3390 + 3490 cm⁻¹
UV-spectrum (ethanol): λ max. 240 nm (0,14)
280-290 nm (0,03)

Voorbeeld CXCI

25 1-(4-amino-3-cyaan-5-fluorfenyl)-2-N-3-(4-methoxyfenyl)-propyl-ethylamino-ethanol-hydrochloride

30 Bereid uit 1-(4-amino-3-cyaan-5-fluorfenyl)-2-N-3-(4-methoxyfenyl)-propyl-amino-ethanol, acetaldehyde en natriumcyaanboorhydride in absolute ethanol analoog aan voorbeeld CI. Olie-achtig hydrochloride.

IR-spectrum (methyleenchloride): NH₂ 3390 + 3490 cm⁻¹
NH[⊕] 2300 - 2500 cm⁻¹
CN 2205 cm⁻¹
OH 3590 + 3680 cm⁻¹

UV-spectrum (ethanol): λ max. 248 nm (0,11)
280 nm (0,03)
320 nm (0,06)

Voorbeeld CXCII

5 N- $\bar{2}$ -(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl- $\bar{7}$ -N- $\bar{3}$ -(4-fluorfenyl)-
propyl- $\bar{7}$ -benzylamine-hydrochloride

Bereid uit N- $\bar{2}$ -(4-amino-3.5-dichloor-
fenyl)-ethyl- $\bar{7}$ -N- $\bar{3}$ -(4-fluorfenyl)-propyl- $\bar{7}$ -amine, benzalde-
hyde en natriumcyanboorhydride in absolute ethanol analoog
10 aan voorbeeld CI.

Smeltpunt van het hydrochbride: 118-120°C.

Voorbeeld CXCIII

N- $\bar{2}$ -(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl- $\bar{7}$ -N- $\bar{3}$ -(4-fluorfenyl)-
propyl- $\bar{7}$ -n-propylamine-hydrochloride

15 Bereid uit N- $\bar{2}$ -(4-amino-3.5-dichloor-
fenyl)-ethyl- $\bar{7}$ -N- $\bar{3}$ -(4-fluorfenyl)-propyl- $\bar{7}$ -amine, propionaldehy-
de en natriumcyanboorhydride in absolute ethanol analoog aan
voorbeeld CI.

Smeltpunt van het hydrochloride: 130-133°C.

20 Voorbeeld CXCIV

N- $\bar{2}$ -(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl- $\bar{7}$ -N- $\bar{3}$ -(4-fluorfenyl)-
propyl- $\bar{7}$ -ethylamine-hydrochloride

Bereid uit N- $\bar{2}$ -(4-amino-3.5-dichloor-
fenyl)-ethyl- $\bar{7}$ -N- $\bar{3}$ -(4-fluorfenyl)-propyl- $\bar{7}$ -amine, acetalde-
25 hyde, moleculaire zeef 3 Å en natriumcyanboorhydride in abso-
lute methanol analoog aan voorbeeld CI.

Smeltpunt van het hydrochloride: 182-184°C (ontl.).

Voorbeeld CXCV

30 N- $\bar{2}$ -(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl- $\bar{7}$ -N- $\bar{3}$ -(4-fluorfenyl)-
propyl- $\bar{7}$ -isopropylamine-hydrochloride

Bereid uit N- $\bar{2}$ -(4-amino-3.5-dichloor-
fenyl)-ethyl- $\bar{7}$ -N- $\bar{3}$ -(4-fluorfenyl)-propyl- $\bar{7}$ -amine, aceton,
moleculaire zeef 3 Å en natriumcyanboorhydride in absolute
methanol analoog aan voorbeeld CI.

35 Smeltpunt van het hydrochloride: 182-184°C (ontl.).

Voorbeeld CXCVI

1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2-[N-]3-(4-fluorfenyl)propyl-]7-
2-fenylethylamino-]7-ethanol-hydrochloride

Bereid uit 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-
5 2-[N-]3-(4-fluorfenyl)-propyl-]7-amino-]7-ethanol, fenylaceetl-
aldehyde en natriumcyaanboorhydride in absolute ethanol ana-
loog aan voorbeeld CI. Amorf hydrochloride.

IR-spectrum (methyleenchloride): NH₂ 3390 + 3490 cm⁻¹
NH[⊕] 2300 - 2500 cm⁻¹
10 OH 3590 + 3680 cm⁻¹

UV-spectrum (ethanol): λ max. 243 nm (0,11)
300 nm (0,04)

Voorbeeld CXCVII

1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2-[N-]3-(4-fluorfenyl)-propyl-]7-
15 benzylamino-]7-ethanol-hydrochloride

Bereid uit 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-
2-[N-]3-(4-fluorfenyl)-propyl-]7-amino-]7-ethanol, benzaldehyde
en natriumcyaanboorhydride in absolute ethanol analoog aan
voorbeeld CI.

20 Smeltpunt van het hydrochloride: 132-134^oC (ontl.).

Voorbeeld CXCVIII

1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2-[N-]3-(4-fluorfenyl)-propyl-]7-
n-propylamino-]7-ethanol-hydrochloride

Bereid uit 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-
25 2-[N-]3-(4-fluorfenyl)-propyl-]7-amino-]7-ethanol, propionaldehy-
de en natriumcyaanboorhydride in absolute ethanol analoog aan
voorbeeld CI.

Smeltpunt van het hydrochloride: 136-138^oC (ontl.).

Voorbeeld CXCIX

1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2-[N-]3-(4-fluorfenyl)-propyl-]7-
30 ethylamino-]7-ethanol-hydrochloride

Bereid uit 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-
2-[N-]3-(4-fluorfenyl)-propyl-]7-amino-]7-ethanol, acetaldehyde
en natriumcyaanboorhydride in absolute ethanol analoog aan
35 voorbeeld CI.

Bereid uit 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2-[N-(3-fenyl-1-methylpropyl)-amino]-ethanol, formaldehyde en natriumcyanboorhydride in absolute ethanol analoog aan voorbeeld CI. Olie.

5 IR-spectrum (methyleenchloride): OH 3600 + 3680 cm⁻¹
N-alkyl 2800 cm⁻¹

UV-spectrum (ethanol): λ max. 275 nm (0,03)

Voorbeeld CCIV

10 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2-[N-(3-fenylpropyl)-benzyl-amino]-ethanol

Bereid uit 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2-[N-(3-fenylpropyl)-amino]-ethanol, benzaldehyde en natriumcyanboorhydride in absolute ethanol analoog aan voorbeeld CI. Olie.

15 IR-spectrum (methyleenchloride): NH₂ 3390 + 3490 cm⁻¹
OH 3600 + 3680 cm⁻¹

UV-spectrum (ethanol): λ max. 245 nm (0,12)
300 nm (0,03).

Voorbeeld CCV

20 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2-[N-[3-(4-methylsulfinylfenyl)-propyl]-amino]-ethanol

1,5 g (0,0039 mol) 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2-[N-[3-(4-methylsulfinylfenyl)-propyl]-amino]-ethanol en 639 mg (0,0078 mol) watervrij natriumacetaat worden
25 in 60 ml 50 %'s azijnzuur opgelost. Aan deze oplossing voegt men druppelsgewijze langzaam en onder roeren bij kamertemperatuur een oplossing van 622 mg (0,0039 mol) broom in 3 ml 50 %'s azijnzuur toe. Na de beëindiging van de toevoeging laat men de lichtbruine oplossing gedurende 1 uur bij kamertemperatuur
30 staan en giet deze vervolgens uit in water. Onder koeling met ijs wordt met geconcentreerde ammoniak alkalisch gemaakt tot een pH van 8,5 en met methyleenchloride uitputtend geëxtraheerd. De verenigde methyleenchloride-extracten worden over natriumsulfaat gedroogd en in vacuo drooggedampt. Het residu
35 wordt uit methanol/ether gekristalliseerd. Kleurloze kristallen.

Smeltpunt: 127-129°C.

Voorbeeld CCVI

1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2- \bar{N} - $\bar{3}$ -(4-methylsulfenylfenyl)-propyl $\bar{7}$ -amino $\bar{7}$ -ethanol

5 Bereid uit 4'-amino-3'.5'-dichlooracetofenon, seleendioxyde, 3-(4-methylsulfenylfenyl)-propylamine en natriumboorhydride analoog aan voorbeeld V.

Smeltpunt: 128-130°C.

Voorbeeld CCVII

10 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2- \bar{N} - $\bar{3}$ -(4-methylsulfinylfenyl)-propyl $\bar{7}$ -methylamino $\bar{7}$ -ethanol

15 Bereid uit 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2- \bar{N} - $\bar{3}$ -(4-methylsulfinylfenyl)-propyl $\bar{7}$ -amino $\bar{7}$ -ethanol, paraformaldehyde en natriumcyaanboorhydride in methanol analoog aan voorbeeld CI. Schuim.

IR-spectrum (methyleenchloride): OH 3660 + 3600 cm⁻¹
NH₂ 3490 + 3390 cm⁻¹
SO 1050 cm⁻¹

20 UV-spectrum (ethanol): λ max. 242 nm (0,16)
300 nm (0,03)

Voorbeeld CCVIII

1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2- \bar{N} - $\bar{3}$ -(4-methylsulfenylfenyl)-propyl $\bar{7}$ -methylamino $\bar{7}$ -ethanol

25 Bereid uit 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2- \bar{N} - $\bar{3}$ -(4-methylsulfenylfenyl)-propyl $\bar{7}$ -amino $\bar{7}$ -ethanol, paraformaldehyde en natriumcyaanboorhydride in methanol analoog aan voorbeeld CI. Kleurloze olie.

IR-spectrum (methyleenchloride): OH 3690 + 3590 cm⁻¹
NH₂ 3490 + 3390 cm⁻¹

30 UV-spectrum (ethanol): λ max. 245 nm (0,23)
295-300 nm (0,04)

Voorbeeld CCIX

1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2- \bar{N} - $\bar{3}$ -(4-chloorfenyl)-propyl $\bar{7}$ -n-propylamino $\bar{7}$ -ethanol

Bereid uit 1-(4-aminr-3.5-dichloorfenyl)-2- \bar{N} - $\bar{3}$ -(4-chloorfenyl)-propyl $\bar{7}$ -amino $\bar{7}$ -ethanol, propionaldehyde en natriumcyanboorhydride in ethanol analoog aan voorbeeld CI. Olie.

- 5 IR-spectrum (methyleenchloride): NH_2 3390, 3490 cm^{-1}
arom. C=C 1620 cm^{-1}
UV-spectrum (ethanol): λ max. 243 nm (0,13)
300 nm (0,04)

Voorbeeld CCX

- 10 1-(4-dimethylamino-3.5-dichloorfenyl)-2-methyl-2- \bar{N} - $\bar{3}$ -(4-methoxyfenyl)-propyl $\bar{7}$ -methylamino $\bar{7}$ -ethanol

Bereid uit 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2-methyl-2- \bar{N} - $\bar{3}$ -(4-methoxyfenyl)-propyl $\bar{7}$ -amino $\bar{7}$ -ethanol, paraformaldehyde en natriumcyanboorhydride in ethanol bij pH 3-7,5, analoog aan voorbeeld CI. Olie.

- 15 IR-spectrum (methyleenchloride): OH 3590 cm^{-1}
Geen NH, NH_2
arom. C=C 1610 cm^{-1}
UV-spectrum (ethanol): λ max. 243 nm (0,20)
278 nm (0,06)

Voorbeeld CCXI

1-(4-benzylamino--3.5-dichloorfenyl)-2- \bar{N} - $\bar{3}$ -(4-chloorfenyl)-propyl $\bar{7}$ -amino $\bar{7}$ -ethanol

- 25 Bereid uit 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2- \bar{N} - $\bar{3}$ -(4-chloorfenyl)-propyl $\bar{7}$ -amino $\bar{7}$ -ethanol, benzaldehyde en natriumcyanboorhydride in ethanol analoog aan voorbeeld CI.

Smeltpunt base: 85-95°C.

Voorbeeld CCXII

- 30 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2- \bar{N} - $\bar{3}$ -(4-chloorfenyl)-propyl $\bar{7}$ -benzylamino $\bar{7}$ -ethanol-hydrochloride

- 35 Bereid uit 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2- \bar{N} - $\bar{3}$ -(4-chloorfenyl)-propyl $\bar{7}$ -amino $\bar{7}$ -ethanol, benzaldehyde en natriumcyanboorhydride in ethanol analoog aan voorbeeld CI.

Bereid uit 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2- \bar{N} - \bar{N} -3-(4-chloorfenyl)-propyl \bar{N} -amino \bar{N} -ethanol, paraformaldehyde en natriumcyanboorhydride in ethanol analoog aan voorbeeld CI.

5 Smeltpunt van het hydrochloride: 85-100°C (ontl.).

Voorbeeld CCXVII

1-(3-chloor-4-piperidino-4'-piperidino-2- \bar{N} - \bar{N} -3-(4-methoxyfenyl)-propyl \bar{N} -methylamino \bar{N} -ethanol-hydrochloride

10 Bereid uit 3'-chloor-4'-piperidino-2- \bar{N} - \bar{N} -3-(4-methoxyfenyl)-propyl \bar{N} -methylamino \bar{N} -acetofenon en natriumboorhydride in methanol-water analoog aan voorbeeld I. Olie-achtig hydrochloride.

IR-spectrum (methyleenchloride): OH 3600 cm⁻¹
OCH₃ 2840 cm⁻¹
NH[⊕] 2300-2700 cm⁻¹

15 UV-spectrum (ethanol): λ max. 258 nm (0,12)
283 nm (schouder; 0,05)

Voorbeeld CCXVIII

20 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2- \bar{N} - \bar{N} -3-(3-methoxyfenyl)-propyl \bar{N} -amino \bar{N} -ethanol

Bereid uit 4'-amino-3'.5'-dichloor-acetofenon, seleendioxyde, 3-(3-methoxyfenyl)-propylamine en natriumboorhydride analoog aan voorbeeld V.

Smeltpunt: 124°C.

25 Voorbeeld CCXIX

1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2- \bar{N} - \bar{N} -3-(3-methoxyfenyl)-propyl \bar{N} -ethylamino \bar{N} -ethanol

30 Bereid uit 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2- \bar{N} - \bar{N} -3-(3-methoxyfenyl)-propyl \bar{N} -amino \bar{N} -ethanol, acetaldehyde en natriumcyanboorhydride in methanol analoog aan voorbeeld CI. Olie.

IR-spectrum (methyleenchloride): OH 3580 cm⁻¹
NH₂ 3490 + 3390 cm⁻¹
OCH₃ 2830 cm⁻¹

UV-spectrum (ethanol): λ max. 247 nm (0,06)

300 nm (0,04)

Voorbeeld CCXX

5 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2- \bar{N} - $\bar{3}$ -(3-methoxyfenyl)-
propyl $\bar{7}$ -methylamino $\bar{7}$ -ethanol

Bereid uit 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2- \bar{N} - $\bar{3}$ -(3-methoxyfenyl)-propyl $\bar{7}$ -amino $\bar{7}$ -ethanol, paraformaldehyde en natriumcyanboorhydride in methanol analoog aan voorbeeld CI. Olie.

10 IR-spectrum (methyleenchloride): OH 3680 + 3620 cm^{-1}
NH₂ 3490 + 3390 cm^{-1}
OCH₃ 2840 cm^{-1}

UV-spectrum (ethanol): λ max. 246 nm (0,15)

300 nm (0,04)

15 Voorbeeld CCXXI

1-(3.5-dichloor-4-isopropylaminofenyl)-2- \bar{N} - $\bar{3}$ -(3-methoxyfenyl)-propyl $\bar{7}$ -isopropylamino $\bar{7}$ -ethanol

20 Bereid uit 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2- \bar{N} - $\bar{3}$ -(3-methoxyfenyl)-propyl $\bar{7}$ -amino $\bar{7}$ -ethanol, aceton en natriumcyanboorhydride in methanol analoog aan voorbeeld CI. Olie.

IR-spectrum (methyleenchloride): OH 3600 cm^{-1}
NH 3350 cm^{-1}
OCH₃ 2840 cm^{-1}

25 UV-spectrum (ethanol): λ max. 250 nm (0,12)

278-280 nm (0,03)

Voorbeeld CCXXII

30 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2- \bar{N} - $\bar{3}$ -(4-chloorfenyl)propyl $\bar{7}$ -isopropylamino $\bar{7}$ -ethanol

Bereid uit 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2- \bar{N} - $\bar{3}$ -(4-chloorfenyl)-propyl $\bar{7}$ -amino $\bar{7}$ -ethanol, aceton en natriumcyanboorhydride in ethanol analoog aan voorbeeld CI. Olie.

35 IR-spectrum (methyleenchloride): NH₂ 3380 + 3480 cm^{-1}
arom. C=C 1615 cm^{-1}

NMR-spectrum (CDCl₃/D₂O):

arom. H	7,0-7,4 ppm (m, 6H)
>CH-OH	4,4 ppm (dd, 1H)
-CH <	3,0 ppm (dd, 1H)
alif. CH ₂	2,3-2,7 ppm (m, 6H)
	1,6-2,0 ppm (m, 2H)
isopropyl-CH ₃	0,8-1,2 ppm (dd, 6H)

Voorbeeld CCXXIII

1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2-[N-]3-(4-chloorfenyl)-propyl-]allylamino]-ethanol

10 Bereid uit 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2-[N-]3-(4-chloorfenyl)-propyl-]amino]-ethanol, allylbromide en triethylamine analoog aan voorbeeld XIII. Olie.

IR-spectrum (methyleenchloride): NH₂ 3380 + 3480 cm⁻¹
arom. C=C 1610 cm⁻¹

15 NMR-spectrum (CDCl₃/D₂O):

arom. H	7,0-7,4 ppm (m, 6H)
alken. H	5,5-6,1 ppm (m, 1H)
	5,0-5,3 ppm (m, 2H)
>CH-OH	4,3-4,7 ppm (dd, 1H)
>N-CH ₂ -	2,8-3,5 ppm (m, 2H)
alif. -CH ₂ -	2,2-2,7 ppm (m, 6H)
	1,5-2,0 ppm (m, 2H)

Voorbeeld CCXXIV

N-[2-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl-]N-[3-(4-chloorfenyl)-propyl-]allylamine

25 Bereid uit N-[2-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl-]3-(4-chloorfenyl)-propylamin, allylbromide en triethylamine analoog aan voorbeeld XIII. Olie.

IR-spectrum (methyleenchloride): NH₂ 3380 + 3480 cm⁻¹
arom. C=C 1610 cm⁻¹

30 NMR-spectrum (CDCl₃/D₂O):

arom. H	6,9-7,4 ppm (m, 6H)
alken. H	5,6-6,1 ppm (m, 1H)
	5,0-5,3 ppm (m, 2H)
>N-CH ₂ -	3,0-3,3 ppm (d, 2H)
alif.-CH ₂ -	2,7-3,3 ppm (m, 8H)
	1,3-1,9 ppm (m, 2H)

35

Voorbeeld CCXXV

N-[2-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-1-methylethyl]-N-[4-(4-methoxyfenyl)-butyl]-methylamine

Bereid uit 4'-amino-3'.5'-dichloorpropionfenon,
5 N-[4-(4-methoxyfenyl)-butyl]-methylamine en natriumcyan-
boorhydride analoog aan voorbeeld CI. Olie.

IR-spectrum (methyleenchloride): NH₂ 3380 + 3480 cm⁻¹
arom. C=C 1610 cm⁻¹

UV-spectrum (ethanol): λ max. 245 nm (0,13)
10 280 nm (breed, 0,04)
300 nm (breed, 0,04)

Voorbeeld CCXXVI

N-[2-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl]-N-[3-(4-methoxy-
fenyl)-1-methylpropyl]-ethylamine

15 Bereid uit N-[2-(4-amino-3.5-dichloor-
fenyl)-ethyl]-N-[3-(4-hydroxyfenyl)-1-methylpropyl]-ethyl-
amine in tetrahydrofuran met natronloog en dimethylsulfaat ana-
loog aan voorbeeld XIII. De zuivering geschiedt over aluminium-
oxyde (neutraal, activiteitstrap I) en het elueermiddelmengsel
20 ether:petroleumether = 1:1,5. Olie.

Ber.: C 63,79, H 7,14, Cl 17,94, N 7,09

Gev.: C 63,17, H 7,09, Cl 17,90, N 7,15.

Voorbeeld CCXXVII

25 N-[2-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl]-N-[1.1-dimethyl-3-(
4-hydroxyfenyl)-propyl]-methylamine

Aan een oplossing van 3 g (0,0075 mol)
1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2-[N-[1.1-dimethyl-3-(4-hydroxy-
fenyl)-propyl]-methylamino]-ethanol in 12 ml trifluorazijn-
zuur wordt onder roeren bij -10°C 1,8 ml (0,018 mol) pyridine-
boran druppelsgewijze toegevoegd. Na de verwijdering van de
30 koeling loopt de temperatuur van de reactie-oplossing binnen
30 minuten op tot kamertemperatuur en de oplossing wordt ver-
volgens nog 60 minuten op een stoombad onder roeren verhit, Na
de afdamping van het trifluorazijnzuur op een rotatieverdamer bij
35 50°C in vacuo wordt het indampresidu met 40 ml 2N. natronloog

bedeeld en gedurende 30 minuten bij 120°C onder roeren verhit. Het reactiemengsel wordt na de afkoeling voorzichtig met geconcentreerd zoutzuur aangezuurd en met geconcentreerde ammoniak bedeeld totdat een basische reactie is verkregen en vervolgens tweemaal met telkens 75 ml ether geëxtraheerd. De verkregen ether-extracten worden met tweemaal telkens 50 ml water gewassen, na de combinatie daarvan met magnesiumsulfaat gedroogd en in vacuo op een rotatieverdamer drooggedampt. Het indampresidu wordt over kiezelgel 60 (Macherey en Nagel 70-230 mesh, ASTM) en het elueermiddel methyleenchloride/methanol = 2:1 voor-
gezuiverd. De nazuivering geschiedt over aluminiumoxyde (neutraal, activiteitstrap III). Als elueermiddel wordt ether/n-hexaan = 2:1 gebruikt. Het verkregen olie-achtige indampresidu kristalliseert na korte tijd. Smeltpunt: 122-124°C.

15 Voorbeeld CCXXVIII

N-[2-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl]-N-[3-(4-hydroxyfenyl)-1-methylpropyl]-ethylamine

Bereid uit 4'-amino-2-broom-3'.5'-dichlooracetofenon, N-[3-(4-hydroxyfenyl)-1-methylpropyl]-ethylamine, natriumcarbonaat in waterig tetrahydrofuran en daar-
navolgende reactie van het verkregen reactieprodukt met pyridine-boran in trifluorazijnzuur analoog aan voorbeeld CCXVII. De zuivering geschiedt over aluminiumoxyde (neutraal, activiteitstrap III). Als elueermiddel wordt ether/petroleumether =
2:1 gebruikt. Olie.

25 IR-spectrum (methyleenchloride): OH 3590 cm⁻¹
NH₂ 3480 + 3390 cm⁻¹
CH₂, CH₃ 2960 + 2930 +
2860 cm⁻¹
30 N-alkyl 2810 cm⁻¹
C=C 1585 + 1510 +
1485 cm⁻¹

UV-spectrum (ethanol): λ max. 241 nm (schouder; 0,28)
280-302 nm (0,08)

35 (Ethanol + KOH): λ max. 241 nm (0,56)
298 nm (0,17).

Voorbeeld CCXXIX

1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2-N-1.1-dimethyl-3-(4-hydroxyfenyl)-propyl-methylamino-ethanol

Bereid uit 4'-amino-2-broom-3'.5'-dichlooracetofenon, N-1.1-dimethyl-3-(4-hydroxyfenyl)-propyl-methylamine, natriumcarbonaat en daarna volgende reductie met natriumboorhydride in waterig tetrahydrofuran analoog aan voorbeeld III. De voor- en nazuivering geschiedt over kiezelgel 60 (Macherey en Nagel, 70-230 mesh, ASTM). Als elueermiddelen worden ether/tetrahydrofuran = 3:1 zowel als methyleenchloride/methanol/geconcentreerde ammoniak = 30:1:0,3 gebruikt. Smeltpunt: 155-158°C.

Voorbeeld CCXXX

1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2-N-1.1-dimethyl-3-(4-hydroxyfenyl)-propyl-amino-ethanol

Bereid uit 4'-amino-2-broom-3'.5'-dichlooracetofenon, 1.1-dimethyl-3-(4-hydroxyfenyl)-propylamine, natriumcarbonaat en reductie met natriumboorhydride in waterig tetrahydrofuran analoog aan voorbeeld III. De zuivering geschiedt over kiezelgel 60 (Macherey en Nagel, 70-230 mesh, ASTM). Als elueermiddel wordt een mengsel van methylchloride/methanol/geconcentreerde ammoniak = 25:1:0,2 gebruikt. Smeltpunt: 142-144°C.

Voorbeeld CCXXXI

N-3-(4-chloorfenyl)-propyl-N-2-(3.5-dichloor-4-isopropylaminofenyl)-ethyl-isopropylamine

Bereid uit N-2-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl-3-(4-chloorfenyl)-propyl-amine, aceton en natriumcyanboorhydride analoog aan voorbeeld CI. Olie.

30 NMR-spectrum (CDCl₃): arom. H 7-7,3 ppm (m, 6H)
>CH- 3,5-4,1 ppm (m, 1H)
>CH- ca. 3 ppm (m, 1H)
alif. H 2,3-2,7 ppm (m, 8H)
1,5-2,0 ppm (m, 2H)
35 0,9-1,3 ppm (dd, 12H).

Voorbeeld CCXXXII

N-[2-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl]-N-(3-fenyl-1-methylpropyl)-methylamine

5 Bereid uit N-[2-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl]-N-(3-fenyl-1-methylpropyl)-amine, paraformaldehyde en natriumcyaanboorhydride analoog aan voorbeeld CI. Olie-achtig hydrochloride.

IR-spectrum (methyleenchloride): NH₂ 3390 + 3490 cm⁻¹
CH₂ 2930 cm⁻¹

10 UV-spectrum (ethanol): λ max. 243 nm (0,12)
300 nm (0,04)

Voorbeeld CCXXXIII

N-[2-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl]-N-(3-fenyl-1-methylpropyl)-n-propylamine

15 Bereid uit N-[2-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-ethyl]-N-(3-fenyl-1-methylpropyl)-amine, propionaldehyde en natriumcyaanboorhydride analoog aan voorbeeld CI. Olie-achtig hydrochloride.

IR-spectrum (methyleenchloride): NH₂ 3390 + 3490 cm⁻¹
CH₂ 2930 cm⁻¹

20 UV-spectrum (ethanol): λ max. 245 nm (0,11)
300 nm (0,04).

Voorbeeld A

25 Tabletten met 25 mg 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2-[N-(3-fenylpropyl)-2-propylamino]-ethanol-hydrochloride

Samenstelling:

1 tablet bevat:

30	Werkzame stof	25,0 mg
	Maiszetmeel	30,0 mg
	Melksuiker	61,5 mg
	Gelatine	3,0 mg
	Magnesiumstearaat	0,5 mg
35		120,0 mg

Bereiding.

Werkzame stof, maiszetmeel en melksuiker worden gemengd, met de waterige gelatine-oplossing gelijkmatig bevochtigd en gegraneleerd. Na de droging in een circulatiedroogoven en zeping (1,5 mm lichte zeefwijdte) wordt het smeermiddel bijgemengd. Het aldus verkregen pers-gereede mengsel wordt tot tabletten geperst.

Vorm: biplan met aan één zijde een deekern en aan beide zijden facetten

Diameter: 7 mm

10 Gewicht: 120 mg.

Voorbeeld B

Dragees met 10 mg 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2- \bar{N} -(3-fenylpropyl)-2-propylamino- $\bar{7}$ -ethanol-hydrochloride

1 drageekern bevat:

15	Werkzame stof	10,0 mg
	Maiszetmeel	35,0 mg
	Melksuiker	71,5 mg
	Gelatine	3,0 mg
	Magnesiumstearaat	0,5 mg
20		120,0 mg

Bereiding.

Analoog aan voorbeeld A.

Persing tot kernen met een diameter van 7 mm en een welvingsstraal van 6 mm.

25 De aldus bereide kernen worden in een drageerketel met een suikerdrageerpasta tot een gewicht van 160 mg bekleed. Vervolgens wordt met zuivere suikerstroop tot 165 mg verder gedrageerd en de aldus verkregen bekleding gepolijst.

30 Voorbeeld C

Capsules met 20 mg 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2- \bar{N} -(3-fenylpropyl)-2-propylamino- $\bar{7}$ -ethanol-hydrochloride

1 Capsule bevat:

	Werkzame stof	20,0 mg
	Melksuiker (poedervormig)	114,0 mg
	Maiszetmeel	60,0 mg
	Oplosbare zetmeel	5,0 mg
5	Magnesiumstearaat	<u>1,0 mg</u>
		200,0 mg

Bereiding.

De werkzame stof wordt met de andere
hulpstoffen homogeen gemengd en in een capsule-vulmachine in
10 gelatine-steekcapsules met de grootte 2 afgevuld.
Capsule-vulgewicht: 200 mg.

Voorbeeld D

Druppels met 20 mg 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2- \bar{N} -(3-
nylpropyl)-2-propylamino $\bar{7}$ -ethanol-hydrochloride per 5 ml

15	100 ml druppeloplossing bevat:	
	Werkzame stof	0,4 g
	Hydroxyethylcellulose	0,15 g
	Wijnsteenzuur	0,1 g
	Sorbietoplossing 70 %	
20	droge stof	30,0 g
	Glycerol	10,0 g
	Benzoëzuur	0,15 g
	Gedest. water ad	100,0 ml

25 Bereiding.

Gedestilleerd water wordt op 70°C verhit.
Hierin wordt onder roeren de hydroxyethylcellulose, het benzoë-
zuur en het wijnsteen zuur opgelost. Er wordt tot kamertempera-
tuur afgekoeld en bij deze temperatuur wordt het glycerol en de
30 sorbietoplossing onder roeren toegevoegd. Bij kamertemperatuur
wordt de werkzame stof toegevoegd en men roert totdat deze vol-
ledig is opgelost. Vervolgens wordt ter ontluchting van het
sap onder roeren vacuum gezogen.

Voorbeeld E

35 Zetpillen met 50 mg 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2- \bar{N} -(3-
fenylpropyl)-2-propylamino $\bar{7}$ -ethanol-hydrochloride.

1 Zetpil bevat:

	Werkzame stof	0,05 g
	Hard vet (bijv. Witepsol W 45)	1,65 g
5		<hr/> 1,70 g

Bereiding.

Het harde vet wordt gesmolten. Bij 38°C wordt de gemalen werkzame stof in de smelt gedispergeerd. Deze wordt tot 35°C afgekoeld en in enigszins voorgekoelde zetpil-vormen uitgegoten.

Zetpilgewicht: 1,7 g.

Voorbeeld F

Ampullen met 20 mg 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2- \bar{N} -(3-fenylpropyl)-2-propylamino- $\bar{7}$ -ethanol-hydrochloride

15

1 Ampul bevat:

	Werkzame stof	20,0 mg
	Citroenzuur	12,5 mg
	Natriummonohydrogeenfosfaat	37,5 mg
	Sorbiet	36,5 mg
20	Water voor injectie-doeleinden tot	5,0 ml

Bereiding.

In een geschikt mengvat wordt water voor injectie-doeleinden gebracht en achtereenvolgens worden onder roeren de werkzame stof, citroenzuur, natriummonohydrogeenfosfaat en sorbiet bij kamertemperatuur opgelost.

25

Na de aanvulling tot het ijk-merkteken wordt door een membraanfilter afgefiltreerd en in een inerte gasatmosfeer in gezuiverde en gesteriliseerde ampullen afgevuld.

30

Sterilisatie: 20 minuten bij 121°C.

C o n c l u s i e s

1. Nieuwe fenylalkylaminen met de algemene formule 1, waarin
- 5 R_1 een hydroxygroep, een eventueel door een alkanoylgroep met 1-3 koolstofatomen of een alkoxy-carbonylgroep met in totaal 2-4 koolstofatomen gesubstitueerde aminogroep, een alkyl-amino- of dialkylaminogroep, waarbij ieder alkylgedeelte 1-3 koolstofatomen bevat en telkens door een fenylgroep gesubstitueerd kan zijn,
- 10 R_2 en R_3 , die gelijk of verschillend kunnen zijn, halogeenatomen, trifluormethyl-, cyaan- of nitrogroepen, of een van de resten R_2 of R_3 ook een waterstofatoom,
- R_4 een waterstofatoom of een alkylgroep met 1-3 koolstofatomen,
- 15 R_5 een waterstofatoom, een rechte of vertakte alkylgroep met 1-4 koolstofatomen, een cycloalkylgroep met 3-6 koolstofatomen, een alkenylgroep met 2-5 koolstofatomen of een aralkylgroep met 7-10 koolstofatomen,
- A de methyleen-, ethyleen- of hydroxymethyleengroep en B een groep met de formules 13 of 14, waarbij
- 20 R_6 een waterstof- of halogeenatoom, een hydroxygroep, een eventueel door een fenylgroep gesubstitueerde alkoxygroep met 1-3 koolstofatomen, een alkylsulfenyl- of alkylsulfinylgroep, met telkens 1-3 koolstofatomen,
- R_7 een waterstofatoom, een hydroxygroep of een alkoxygroep met 25 1-3 koolstofatomen of R_6 en R_7 samen de methyleendioxygroep,
- R_8 een waterstofatoom of een alkylgroep met 1-3 koolstofatomen, D een zuurstof- of zwavelatoom, een sulfinyl- of sulfonylgroep, n het getal 1 of 2 en
- E een eventueel door een één of twee alkylgroepen met telkens 30 1-3 koolstofatomen gesubstitueerde rechte alkyleengroep met 3-5 koolstofatomen of, wanneer
- A een methyleen- of ethyleengroep en/of
- R_1 een door een alkanoylgroep met 1-3 koolstofatomen of een alkoxy-carbonylgroep met in totaal 2-4 koolstofatomen gesubstitueerde aminogroep, een hydroxy-, alkylamino- of dialkyl- 35 aminogroep, waarbij ieder alkylgedeelte 1-3 koolstofatomen be-

vat en telkens door een fenylgroep gesubstitueerd kan zijn, en/of
R₂ een trifluormethyl-, cyaan- of nitrogroep en/of
R₃ een fluoratoom en/of
R₄ een alkylgroep met 1-3 koolstofatomen en/of
5 R₅ een alkylgroep met 1-4 koolstofatomen, een cycloalkylgroep
met 3-6 koolstofatomen, een alkenylgroep met 2-5 koolstofatomen
of een aralkylgroep met 7-10 koolstofatomen en/of
R₆ een fluor- of chlooratoom, een alkylsulfenyl- of alkylsulfi-
nylgroep met telkens 1-3 koolstofatomen voorstellen, een ethyleen-
10 groep of ook, wanneer A de methyleengroep voorstelt, een groep
met de formule
$$\begin{array}{c} R_9 \\ | \\ -CH - CH_2 - \end{array}$$

voorstellen, waarin R₉ een alkylgroep met 1-3 koolstofatomen
voorstelt, de optisch actieve antipoden daarvan, de diastereo-
15 mere racematen daarvan en de optische antipoden daarvan zowel
als de zuuradditiezouten daarvan.

2. Nieuwe fenylalkylaminen met de alge-
mene formule 1 volgens conclusie 1, waarin

R₁ een eventueel door een benzylgroep of een alkoxy-carbonyl-
20 groep met in totaal 2-4 koolstofatomen gesubstitueerde amino-
groep, een alkylamino- of dialkylaminogroep, waarbij ieder
alkylgedeelte 1-3 koolstofatomen kan bevatten,
R₂ een waterstof-, chloor-, broom- of joodatoom, een trifluor-
methyl-, cyaan- of nitrogroep,
25 R₃ een fluor-, chloor- of broom- of een cyaangroep,
R₄ een waterstofatoom of een methylgroep,
R₅ een waterstofatoom, een eventueel door een fenylgroep ge-
substitueerde alkylgroep met 1-3 koolstofatomen, een allyl-
of cyclopropylgroep,
30 A de methyleen-, ethyleen- of hydroxymethyleengroep en
B een groep met de formules 13 of 14 voorstellen, waarbij
R₈, D en n de boven aangegeven betekenissen bezitten,
R₆ een waterstof-, fluor- of chlooratoom, een hydroxy-, methoxy-,
ethoxy-, benzyloxy-, methylsulfenyl- of methylsulfinylgroep,
35 R₇ een waterstofatoom of een methoxygroep of R₆ en R₇ samen de
methyleendioxygroep en

E de n-propyleen-, 1-methyl-n-propyleen-, 1.1-dimethyl-n-propyleen- of n-butyleengroep of, wanneer

A de methyleen- of ethyleengroep en/of

5 R₁ een eventueel door een benzylgroep of door een alkoxy-carbonylgroep met in totaal 2-4 koolstofatomen gesubstitueerde amino-groep, een alkylamino- of dialkylaminogroep, waarbij ieder alkylgedeelte 1-3 koolstofatomen bevatten kan, en/of

R₂ een trifluormethyl-, cyaan- of nitrogroep en/of

R₃ een fluoratoom en/of

10 R₅ een eventueel door een fenylgroep gesubstitueerde alkyl-groep met 1-3 koolstofatomen, de allyl- of cyclopropylgroep voorstellen,

ook een ethyleengroep voorstellen, de optisch actieve antipoden daarvan, de diastereomere racematen daarvan en de optische antipoden daarvan en de fysiologisch aanvaardbare zuur-additiezouten daarvan met anorganische of organische zuren.

3. Nieuwe fenylalkylaminen volgens

conclusie 1, waarin

20 R₁ een eventueel door een ethoxycarbonylgroep gesubstitueerde aminogroep, een alkylamino- of dialkylaminogroep, waarbij ieder alkylgedeelte 1-3 koolstofatomen kan bevatten,

R₂ een waterstof-, chloor- of broomatoom of de cyaangroep,

R₃ een fluor- of chlooratoom of de cyaangroep,

R₄ een waterstofatoom of de methylgroep,

25 R₅ een waterstofatoom, een eventueel door een fenylgroep gesubstitueerde alkylgroep met 1-3 koolstofatomen, de allyl- of cyclopropylgroep,

A de methyleen- of hydroxymethyleengroep en

B een groep met de formule 14 voorstellen, waarbij

30 E de n-propyleen-, 1-methyl-n-propyleen-, 1.1-dimethyl-n-propyleen-, n-butyleengroep of, wanneer

R₁ de ethoxycarbonylaminogroep en/of

R₂ de cyaangroep en/of

R₃ een fluoratoom en/of

35 R₅ een eventueel door een fenylgroep gesubstitueerde alkyl-

groep met 1-3 koolstofatomen, de allyl- of cyclopropylgroep voorstellen, ook een ethyleengroep,

R₆ een waterstofatoom, een hydroxy- of methoxygroep en

5 R₇ een waterstofatoom of een methoxygroep voorstellen, de optisch actieve antipoden daarvan, de diastereomere racematen daarvan en de optische antipoden daarvan en de fysiologisch aanvaardbare zuuradditiezouten daarvan met anorganische of organische zuren.

10 4. Nieuwe fenylalkylaminen met de algemene formule 1 volgens conclusie 1, waarin

R₁ een amino-, dimethylamino- of alkylaminogroep met 1-3 koolstofatomen in het alkylgedeelte,

R₂ een chloor- of broomatoom,

15 R₃ een fluor- of chlooratoom, of een van de resten R₂ of R₃ ook een cyaangroep,

R₄ een waterstofatoom of de methylgroep,

R₅ een waterstofatoom, een alkylgroep met 1-3 koolstofatomen of de allylgroep,

A de methyleen- of hydroxymethyleengroep en

20 B een op de 3-plaats door een fenyl-, 4-hydroxyfenyl-, 4-methoxyfenyl- of 4-chloorfenylgroep gesubstitueerde n-propyl-, 1-methyl-n-propyl- of 1.1-dimethyl-n-propylgroep, een 4-(4-methoxyfenyl)-butylgroep of ook een 2-(3.4-dimethoxyfenyl)-ethylgroep, wanneer R₅ een alkylgroep met 1-3 koolstofatomen, 25 de allylgroep en/of R₂ de cyaangroep voorstelt, voorstellen, de optisch actieve antipoden daarvan, de diastereomere racematen daarvan en de optische antipoden daarvan en de fysiologisch aanvaardbare zuuradditiezouten daarvan met anorganische of organische zuren.

30 5. Nieuwe fenylalkylaminen met de algemene formule 1 volgens conclusie 1, waarin

R₁-R₅ en A de in conclusie 4 aangegeven betekenissen bezitten en

B een op de 3-plaats door een fenyl-, 4-hydroxyfenyl-, 4-methoxyfenyl- of 4-chloorfenylgroep gesubstitueerde n-propyl-,

35 1-methyl-n-propyl- of 1.1-dimethyl-n-propylgroep of een 4-(4-methoxyfenyl)-butylgroep voorstellen, de optisch actieve anti-

poden daarvan, de diastereomere racematen daarvan en hun optische antipoden en de fysiologisch aanvaardbare zuuradditie-zouten daarvan met anorganische of organische zuren.

5 6. 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2- \bar{N} -(3-fenylpropyl)-2-propylamino \bar{N} -ethanol, de optisch actieve antipoden daarvan en de zuuradditieszouten daarvan.

7. 1-(4-amino-3.5-dichloorfenyl)-2- \bar{N} - \bar{N} -1.1-dimethyl-3-(4-hydroxyfenyl)-propyl \bar{N} -amino \bar{N} -ethanol, de optisch actieve antipoden daarvan en de zuuradditieszouten daarvan.
10 van.

8. Geneesmiddel, bevattende een verbinding volgens conclusies 1-7 naast één of meer inerte dragerstoffen en/of verdunningsmiddelen.

9. Toepassing van een verbinding volgens
15 conclusies 1-7 ter bereiding van een geneesmiddel ter bestrijding van hart- en bloedsomloopziekten langs niet-chemische weg.

10. Werkwijze ter bereiding van nieuwe fenylalkylaminen met de algemene formule 1, waarin R_1 een hydroxygroep, een eventueel door een alkanoylgroep met
20 1-3 koolstofatomen of een alkoxy-carbonylgroep met in totaal 2-4 koolstofatomen gesubstitueerde aminogroep, een alkylamino- of dialkylaminogroep, waarbij ieder alkylgedeelte 1-3 koolstofatomen bevat en telkens door een fenylgroep gesubstitueerd kan zijn,

25 R_2 en R_3 , die gelijk of verschillend kunnen zijn, halogeenatomen, trifluormethyl-, cyaan- of nitrogroepen of een van de resten R_2 of R_3 ook een waterstofatoom,

R_4 een waterstofatoom of een alkylgroep met 1-3 koolstofatomen,
 R_5 een waterstofatoom, een rechte of vertakte alkylgroep met
30 1-4 koolstofatomen, een cycloalkylgroep met 3-6 koolstofatomen, een alkenylgroep met 2-5 koolstofatomen of een aralkylgroep met 7-10 koolstofatomen,

A de methyleen-, ethyleen- of hydroxymethyleengroep en

B een groep met de formules 13 of 14, waarbij

35 R_6 een waterstof- of halogeenatoom, een hydroxygroep, een eventueel door een fenylgroep gesubstitueerde alkoxygroep met

1-3 koolstofatomen, een alkylsulfenyl- of alkylsulfinylgroep met telkens 1-3 koolstofatomen,

R₇ een waterstofatoom, een hydroxygroep of een alkoxygroep met 1-3 koolstofatomen of R₆ en R₇ samen de methyleendioxygroep,

5 R₈ een waterstofatoom of een alkylgroep met 1-3 koolstofatomen, D een zuurstof- of zwavelatoom, een sulfinyl- of sulfonyl-groep,

n het getal 1 of 2 en

10 E een eventueel door één of twee alkylgroepen met telkens 1-3 koolstofatomen gesubstitueerde rechte alkyleengroep met 3-5 koolstofatomen of, wanneer

A een methyleen- of ethyleengroep en/of

15 R₁ een door een alkanoylgroep met 1-3 koolstofatomen of een alkoxy-carbonylgroep met in totaal 2-4 koolstofatomen gesubstitueerde aminogroep, een hydroxy-, alkylamino- of dialkylaminogroep, waarbij ieder alkylgedeelte 1-3 koolstofatomen bevatten en telkens door een fenylgroep gesubstitueerd zijn kan, en/of

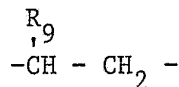
20 R₂ een trifluormethyl-, cyaan- of nitrogroep en/of

R₃ een fluoratoom en/of

R₄ een alkylgroep met 1-3 koolstofatomen en/of

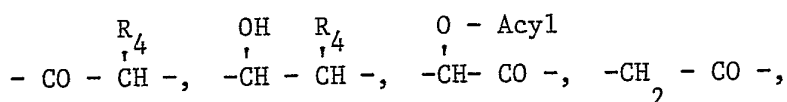
R₅ een alkylgroep met 1-4 koolstofatomen, een cycloalkylgroep met 3-6 koolstofatomen, een alkenylgroep met 2-5 koolstofatomen of een aralkylgroep met 7-10 koolstofatomen en/of

25 R₆ een fluor- of chlooratoom, een alkylsulfenyl- of alkylsulfinylgroep met telkens 1-3 koolstofatomen voorstellen, een ethyleengroep of ook, wanneer A de methyleengroep voorstelt, een groep met de formule



30 voorstellen, waarin R₉ een alkylgroep met 1-3 koolstofatomen voorstelt, en van de optisch actieve antipoden daarvan, de diastereomere racematen daarvan en hun optische antipoden en van de zuuradditie-zouten daarvan, met het kenmerk, dat

35 (a) een verbinding met de algemene formule 2, waarin R₁-R₃, R₅ en B de boven aangegeven betekenissen bezitten en X een groep met de formules



5 $-\underset{\text{Z}}{\underset{|}{\text{CH}}} - \underset{\text{R}_4}{\underset{|}{\text{CH}}} -$ of $-\underset{\text{Z}}{\underset{|}{\text{CH}}} - \text{CH}_2 - \underset{\text{R}_4}{\underset{|}{\text{CH}}} -$ voorstelt, waarbij R_4 de boven aangegeven betekenissen bezit, Acyl een organische acylgroep en Z een reductief afsplitsbare groep voorstellen, wordt gereduceerd of

(b) een eventueel in het reactiemengsel gevormde carbonylverbinding met de algemene formule 3, waarin K samen met een naburig waterstofatoom in het alkylgedeelte van de rest L een zuurstofatoom voorstelt, L de voor B of met uitzondering van het waterstofatoom de voor R_5 hierboven genoemde betekenissen bezit of een groep met de formule 15 voorstelt, waarin $\text{R}_1 - \text{R}_4$ de boven aangegeven betekenissen bezitten en A' de carbonyl-, methyleen- of ethyleengroep voorstelt, of het aldehyde-hydraat daarvan met een amine met de algemene formule 4, waarin M en Q, die verschillend zijn, de voor B en R_5 hierboven genoemde betekenissen bezitten of een van de resten M of Q de groep met de formule 16 voorstelt, waarbij $\text{R}_1 - \text{R}_4$ en A de boven aangegeven betekenissen bezitten, en een reductiemiddel wordt omgezet of

(c) een of meer beschermingsgroepen van een verbinding met de algemene formule 5, waarin R_2 , R_3 en R_4 de boven aangegeven betekenissen bezitten, R_1' de voor R_1 hierboven genoemde betekenissen bezit of een door een beschermingsrest beschermde hydroxy- of aminogroep voorstelt, A'' de voor A hierboven genoemde betekenissen bezit of een door een beschermingsrest beschermde hydroxymethyleengroep voorstelt, R_5' de voor R_5 hierboven genoemde betekenissen bezit of een beschermingsrest voor een aminogroep voorstelt en B' de voor B hierboven genoemde betekenissen bezit of een groep met de formules 17 of 18 voorstelt, waarin R_3 , D, E en n de boven aangegeven betekenissen bezitten en R_6' en R_7' , die gelijk of verschillend kunnen zijn, de voor R_6 en R_7 hierboven genoemde betekenissen bezitten of door beschermingsresten beschermde hydroxygroepen

voorstellen, waarbij tenminste één van de resten R_1' , A'' , R_5' en/of B' een van de bovengenoemde beschermingsresten voorstellen, respectievelijk bevatten moet, worden afgesplitst of

5 (d) een verbinding met de algemene formule 6, waarin R_1 , R_3 - R_5 , A en B de boven aangegeven betekenissen bezitten en Hal een chloor-, broom- of joodatoom voorstelt, wordt gedehalogeneerd of

10 (e) een verbinding met de algemene formule 7, waarin R_1 - R_4 en A de boven aangegeven betekenissen bezitten, R_5'' de voor R_5 hierboven genoemde betekenissen bezit of een waterstofatoom voorstelt en B'' de voor B hierboven genoemde betekenissen bezit, waarbij, indien R_5'' geen waterstofatoom voorstelt, tenminste één van de resten R_6 of R_7 een hydroxygroep of R_1 een eventueel door een alkylgroep met 1-3
15 koolstofatomen gesubstitueerde aminogroep, waarbij de alkylgroep bovendien door een fenylgroep gesubstitueerd kan zijn, moet voorstellen, wordt gealkyleerd of

(f) ter bereiding van een verbinding met de algemene formule 1, waarin R_1 een door een alkanoylgroep met
20 1-3 koolstofatomen of een alkokycarbonylgroep met in totaal 2-4 koolstofatomen gesubstitueerde aminogroep en R_5 geen waterstofatoom voorstelt, een verbinding met de algemene formule 8, waarin R_2 - R_5 , A en B de boven aangegeven betekenissen bezitten, met een verbinding met de algemene formule 9, waarin R_{10} een
25 waterstofatoom, een methyl- of ethylgroep of een alkoxygroep met 1-3 koolstofatomen en Y een nucleofiel uitwisselbare groep voorstelt, wordt geacyleerd of

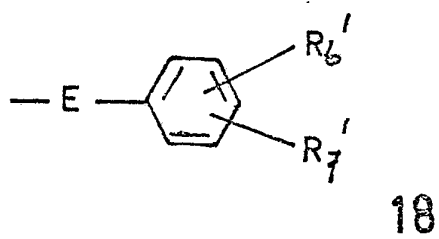
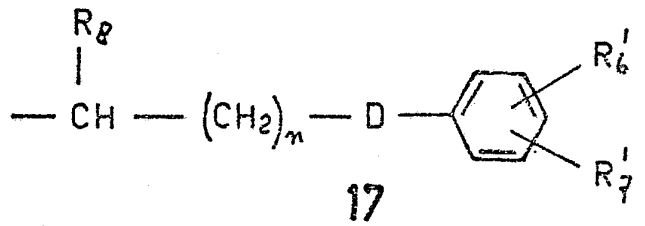
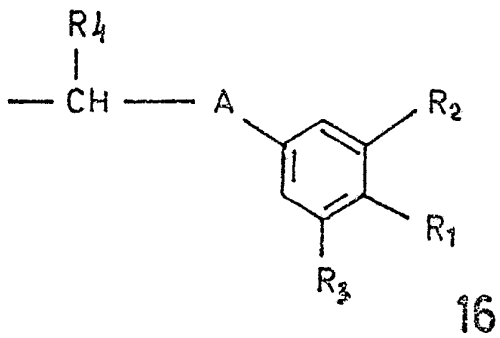
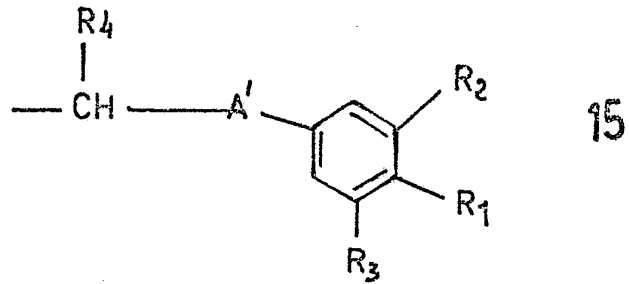
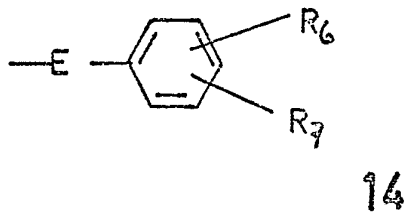
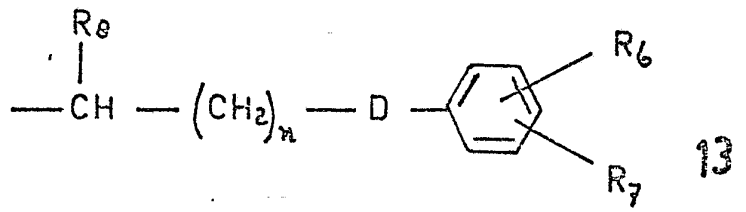
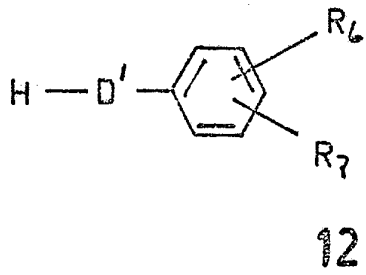
(g) ter bereiding van een verbinding met de algemene formule 1, waarin D een sulfinyl- of sulfonyl-groep
30 voorstelt, een verbinding met de algemene formule 10, waarin R_1 - R_8 , A en n de boven aangegeven betekenissen bezitten en m het getal 0 of 1 voorstelt, wordt geoxydeerd of

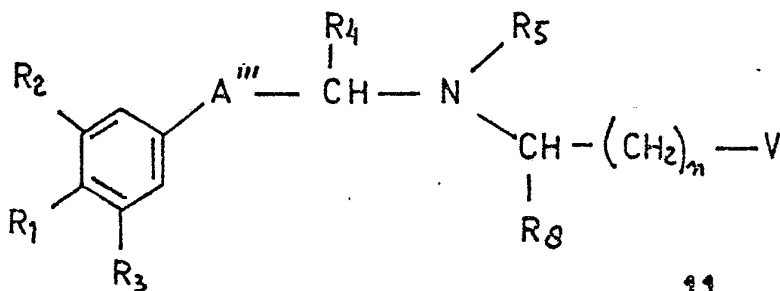
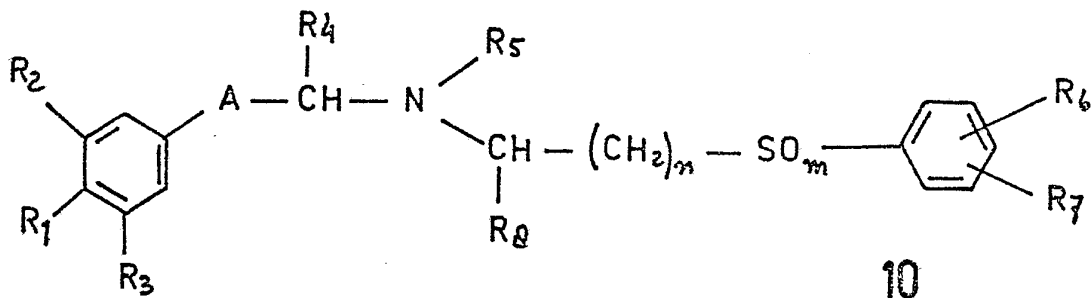
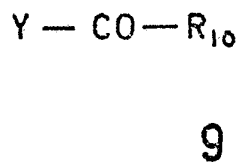
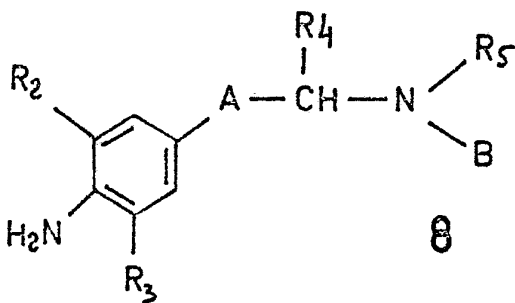
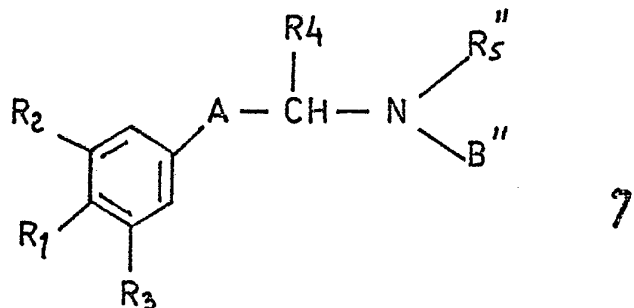
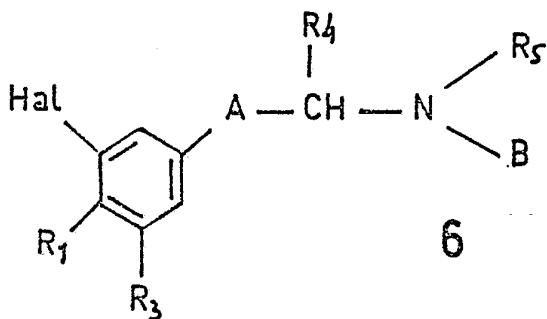
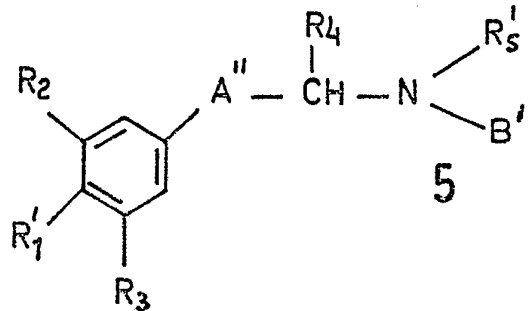
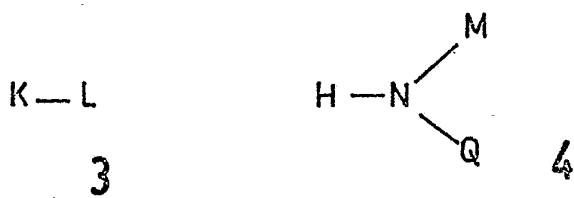
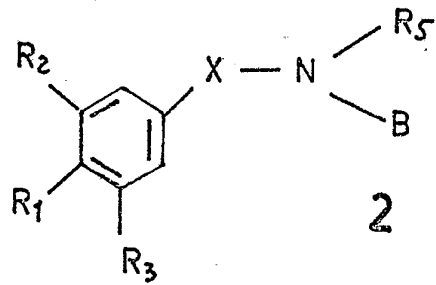
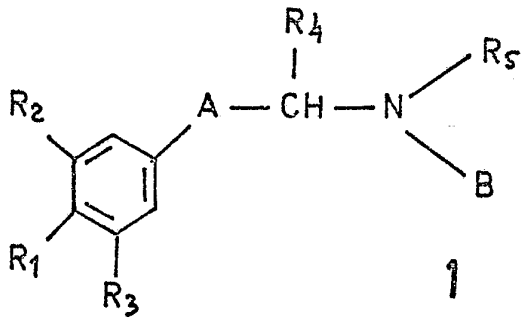
(h) ter bereiding van een verbinding met de algemene formule 1, waarin D een zuurstof- of zwavelatoom voor-
35 stelt en R_5 geen waterstofatoom voorstelt, een verbinding met de algemene formule 11, waarin R_1 - R_5 , R_8 en n de boven aangegeven

betekenissen bezitten, V een nucleofiel uitwisselbare groep en
A''' de methyleen- of ethyleengroep voorstellen, met een ver-
binding met de algemene formule 12, waarin R₆ en R₇ de boven
aangegeven betekenissen bezitten en D' een zuurstof- of zwavel-
5 atoom voorstelt, of de alkalimetaal- of aardalkalimetaal-
zouten daarvan wordt omgezet en desgewenst vervolgens een ver-
kregen verbinding met de algemene formule 1, die één, twee
of drie optisch actieve koolstofatomen bevat, in de optisch ac-
tieve antipoden daarvan, de diastereomere racematen daarvan
10 en de optische antipoden daarvan wordt gesplitst en/of een
verkregen verbinding met de algemene formule 1 in de fysiolo-
gisch aanvaardbare zuuradditieozouten daarvan met anorganische
of organische zuren wordt omgezet.

11. Verbindingen, geneesmiddelen en
15 werkwijzen als beschreven in de beschrijving en/of voorbeelden.

20





8105170