

EP 0494 8383 3-240-1
 Bristol-Myers Squibb Co.
 Adv. Ref.: G285560

L150

Aus den Forschungslaboratorien der Bayer AG, Wuppertal-Elberfeld

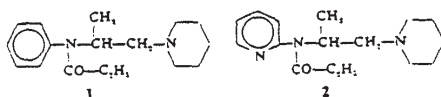
2-Acylaminopyridin-Derivate mit morphinagonistischer und -antagonistischer Wirksamkeit

Von R. Hiltmann, F. Hoffmeister, E. Niemers, U. Schlichting und H. Wollweber

Einleitung

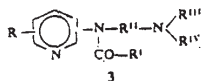
Lasagna u. Beecher [1] fanden 1954, daß das seit 1941 als Morphinantagonist bekannte 11-Allyl-normorphin (Nalorphin) [2] am Menschen stark analgetisch wirkt. Wenn auch das Nalorphin als Analgetikum wegen seiner halluzinogenen Eigenschaften klinisch nicht verwendet werden konnte, war diese Entwicklung doch Anlaß zu einer intensiven Suche nach neuen Morphinantagonisten mit dem Ziel, weitgehend abhängigkeitsfreie starke Analgetika ohne nalorphinähnliche psychomimetische Nebenwirkungen zu finden. Durch chemische Abwandlung von Derivaten des Morphins, Morphinans und besonders des Benzomorphans, sind auch beachtliche Erfolge in dieser Hinsicht erzielt worden [3, 4].

Wir haben seit längerem nach solchen analgetisch wirksamen Morphinantagonisten in anderen als den o. g. Stoffklassen gesucht. Dabei fanden wir, daß sich im Phenampromid (1) [5], einer seit einigen Jahren bekannten Verbindung mit morphinähnlicher analgetischer Aktivität [6], der Phenylring durch einen 2-Pyridylrest ersetzen läßt, ohne daß die analgetische Potenz wesentlich beeinträchtigt wird [7].

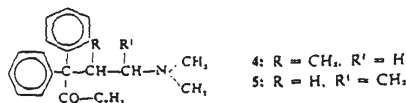


Überraschenderweise zeigte die neue Verbindung 2, das N-(1-Methyl-2-piperidinoäthyl)-N-(2-pyridyl)-propionamid (Propiram¹⁾) im Gegensatz zu 1 am morphinabhängigen Affen einen deutlichen schwachen bis mittleren Morphinantagonismus [8].

Wir haben daraufhin die neue Stoffklasse sowohl chemisch als auch pharmakologisch sehr eingehend untersucht; einmal um möglicherweise pharmakologisch interessante Morphinantagonisten mit noch günstigeren Eigenschaften zu finden, und zum anderen, um abzuklären, ob die hier überraschenderweise aufgetretene morphinantagonistische Wirkungsqualität allen entsprechenden, einen Pyridinring enthaltenden Abkömmlingen von 2 zukommt, oder ob auch in dieser neuen Stoffgruppe Morphinagonisten existieren. Die dafür benötigten und von uns synthetisierten Verbindungen entsprechen der allgemeinen Formel 3:



Hierin bedeuten R Wasserstoff oder Methyl, CO-R' einen Acylrest und R'' eine mindestens zweigliedrige Alkylbrücke, die durch Alkyl substituiert sein kann. NR''R''' steht für eine Dialkylaminogruppe, deren Alkylreste substituiert oder die zusammen mit dem Stickstoff einen ggf. substituierten oder überbrückten Heterocyclus bilden können. Die meisten der im folgenden beschriebenen Verbindungen haben die gleiche Verzweigung der Alkylbrücke R'' wie Propiram (2) und entsprechen in dieser Hinsicht ebenso wie das Phenampromid (1) dem Isomethadon (4). Als „Isopropiram“-Derivate bezeichnen wir solche Stoffe, deren Alkylbrücke derjenigen des Methadons (5) entspricht.



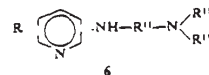
¹⁾ Klinisch geprüft als Fumarat (Propiramfumarat, Bay 4503); Hersteller: Bayer AG, Leverkusen.

Um vergleichbare Ergebnisse zu erhalten, wählten wir Propiram als Bezugssubstanz und veränderten nach Möglichkeit jeweils nur einen der variablen Reste.

Chemie

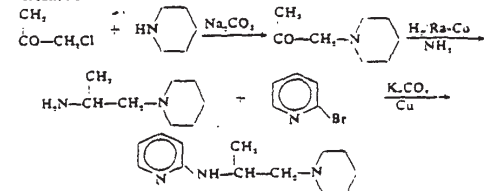
1. Herstellungsverfahren

Zur Herstellung der Endprodukte wurden die ihnen zugrundeliegenden Diamine der allgemeinen Formel 6

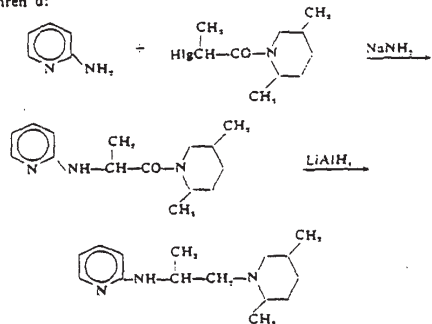


mittels Säureanhydriden (Verfahren a) oder Säurechloriden (Verfahren b) acyliert. Die für die Synthese der Diamine 6 verwendeten Verfahren werden an typischen Beispielen durch die folgenden Formelschemata veranschaulicht:

Verfahren c:

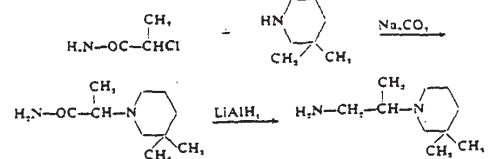


Verfahren d:



Das Verfahren c ist in bezug auf die Komponenten sehr variabel, zumal in der zweiten Stufe auch nach anderen Methoden zugängliche Äthylendiamine eingesetzt werden können, wie z. B.:

Verfahren e:

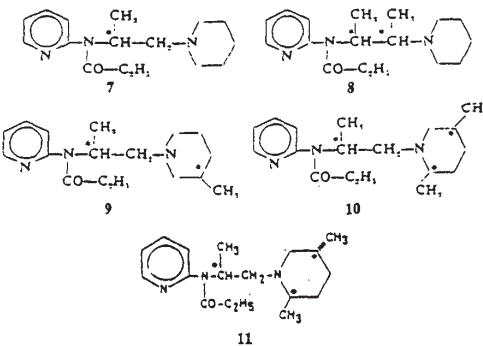


Vor allem eignet es sich zur Herstellung größerer Substanzmengen, insbesondere, wenn Isomerieprobleme keine Rolle spielen.

2. Isomerieprobleme und Trennverfahren

Propiram enthält ein in der Formel 7 durch „*“ gekennzeichnetes chirales Zentrum und läßt sich in die Enantiomeren spalten. Hierüber und über die pharmakologischen Eigenschaften der Enantio-

meren wird später ausführlich berichtet werden (orientierende Angaben s. (8)). Führt man in 7 durch geeignete Substitution der Alkylbrücke oder des Piperidintringens ein oder mehrere chirale Zentren ein (beispielsweise 8–11), so ist die Bildung von zusätzlichen diastereomeren Razematen, bzw. von Enantiomeren möglich.



Bei Versuchen zur Trennung solcher Diastereomeren ergaben sich meist erhebliche Schwierigkeiten. Sowohl die Endprodukte als auch die nach c erhältlichen basischen Zwischenprodukte fallen fast immer als Öle an, die nur selten gut kristallisierende Salze bilden. Aus derartigen öligen Diastereomergemischen lassen sich die Komponenten nur mittels Verteilungschromatographie¹⁾ isolieren, und auch nur dann, wenn eine einwandfreie Trennung und Identifizierung der Isomeren mittels Gas- oder Dünnschichtchromatographie möglich ist, wie z. B. bei 8. Dagegen erhält man beim Verfahren d in der zweiten Stufe häufig gut kristallisierende 2-(2-Pyridylamino)-propionsäureamide (s. Tab. 3). Wenn hier Diastereomergemische vorliegen, ist eine Isolierung der (mit A und B bezeichneten) Komponenten durch fraktionierte Kristallisation meist möglich. So konnten wir z. B. alle vier Razemate von 10 und 11 auf diesem Wege erhalten.

Wir haben die stets aufwendigen Trennungen nur bei gut wirkenden Derivaten des Propirams durchgeführt. In allen untersuchten Fällen von Isomergemischen — letztere werden in den Tab. 7 u. 9 durch „**“ gekennzeichnet — enthalten diese höchstens zwei diastereomere Formen (A und B). Das gilt auch für Propiram-Derivate mit drei chiralen Zentren, wie 10 und 11, da wir bei Verwendung von nicht geminal substituierten Dimethylpiperidinen und -hexahydroazepinen stets von sterisch einheitlichen cis- und trans-Isomeren ausgingen, die, soweit sie noch nicht bekannt waren, in unseren Laboratorien synthetisiert wurden (9–12).

3. Herstellung der Verbindungen

Die Analysendaten, die IR- und NMR-Spektren stehen in allen Fällen in Einklang mit der angegebenen Struktur. Die Schmelz- und Siedepunkte sind nicht korrigiert.

3.1. Zwischenprodukte nach Verfahren c 3-Piperidino-butanon-(2)

Zu einer gerührten Lösung von 140 g Piperidin in 850 ml Benzol gibt man 350 g wasserfreies Natriumcarbonat und tropft anschließend unter Kühlung bei 20–30° C 262 g 3-Brombutanon-(2) ein. Nach dem Erkalten wird abgesaugt, das Filtrat eingedampft und der Rückstand im Vakuum destilliert. Man erhält 201 g 3-Piperidino-butanon-(2) vom Kp., 78° (73% der Theorie) als farblose Flüssigkeit.

1,2-Dimethyl-2-piperidino-äthylamin

200 g 3-Piperidino-butanon-(2), 6 g Ammoniumacetat und 12 g Raney-Kohalt werden in einem Rührautoklaven vorgelegt. Nach Eindringen von 125 ml flüssigem Ammoniak wird bei 100–120° C und 40 at. bis zur Beendigung der Wasserstoffaufnahme hydriert. Nach Verjagen des überschüssigen Ammoniaks saugt man vom Katalysator ab und destilliert im Vakuum, wobei man 122 g 1,2-Dimethyl-2-piperidinoäthylamin vom Kp., 80° als farblose Flüssigkeit erhält (53% der Theorie).

2-[N-(1,2-Dimethyl-2-piperidinoäthyl)-amino]-pyridin

124 g 2-Brompyridin, 122 g 1,2-Dimethyl-2-piperidinoäthylamin und 0,8 g Kupferpulver werden im Rührkolben auf 160° C erhitzt. Man trägt portionsweise 118 g gemahlenes wasserfreies Kaliumcarbonat ein und führt weitere 48 h bei 160° C. Nach dem Erkalten nimmt man mit Wasser auf und macht mit Natronlauge stark alkalisch. Das Gemisch wird ausgeleert und der Ätherextrakt mit Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Verjagen des Äthers destilliert man im Vakuum und

¹⁾ Für die Durchführung der Verteilungen danken wir Herrn Prof. Dr. H. Feltkamp, früher Labor für Meß- und Trennmethode der Bayer AG, Wuppertal-Elberfeld.

erhält nach zweimaliger Fraktionierung 79,3 g eines gelblichen Öls vom Kp., 150–153°, das sich gaschromatographisch in zwei Komponenten zerlegen läßt.

2-[N-(1,2-Dimethyl-2-piperidinoäthyl)-amino]-pyridin: Trennung der Diastereomeren A und B

Aus dem Gemisch der diastereomeren 2-[N-(1,2-Dimethyl-2-piperidino-äthyl)-amino]-pyridine werden mittels von Dyk-Verteilung zwei Komponenten A und B erhalten.

System: Ligroin 100 Vol.-T.
Methanol 95 Vol.-T.
Wasser 5 Vol.-T.

Konstanten: $K_A \sim 0,6$
 $K_B \sim 0,37$ } (Verteilungskoeffizienten)
 $\beta \sim 1,6$ } (Trennfaktor)
 $S \sim 2,1$ } (Phasenverhältnis)

Einsatz: 76 g
Zugabe: 10 g/h

Reinheitsprüfung: GC

Ausbeute: Diastereomeres A:
18,8 g in organ. Phase (LP)
Kp., 130–135°
Diastereomeres B:
16 g in wäbr. Phase (SP)
Kp., 158–59°
Schmp. 65–66° C (aus Petroläther)

In analoger Weise erhält man die in der Tab. 1 aufgeführten Verbindungen.

3.2. Zwischenprodukte nach Verfahren e und c

2-(3,3-Dimethylpiperidino)-propionamid

Eine Lösung von 57 g 3,3-Dimethylpiperidin und 54 g 2-Chlorpropionamid in 400 ml Trichloräthylen wird nach Zugabe von 70 g gemahlener wasserfreier Natriumcarbonat 12 h unter Rückfluß erhitzt, nach dem Erkalten abgesaugt und das Filtrat im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird zwischen je 200 ml Petroläther und Wasser verteilt. Die Petrolätherlösung wird mit 4 × 100 ml Wasser gewaschen und mit Kaliumcarbonat getrocknet. Nach Verjagen des Lösungsmittels wird der Rückstand aus einem Schwertkolben destilliert. Kp., 96–102°. Das farblose Destillat kristallisiert beim Erkalten. Ausbeute: 58,5 g = 62% der Theorie. Schmp. 67–69° C (aus Petroläther). In der gleichen Weise erhält man aus N-(2-Phenäthyl)-N-methylamin das 2-[N-(2-Phenäthyl)-N-methyl-amino]-propionamid vom Kp., 155–158°.

2-(3,3-Dimethylpiperidino)-propylamin

Zu einer unter Stickstoff gerührten Suspension von 33,5 g LiAlH₄ in 600 ml trockenem Tetrahydrofuran tropft man eine Lösung von 80,8 g 2-(3,3-Dimethylpiperidino)-propionamid in 200 ml trockenem Tetrahydrofuran und kocht 12 h unter Rückfluß. Nach dem Erkalten wird unter Eiskühlung mit 240 ml 20%iger Natronlauge zersetzt. Man saugt ab, kocht den Filterrückstand mehrmals mit insgesamt 400 ml Benzol aus, dampft die vereinigten Filtrate im Vakuum ein und fraktioniert den Rückstand im Vakuum. Man erhält 61,5 g einer farblosen Flüssigkeit vom Kp., 90–94° (82% der Theorie).

In der gleichen Weise erhält man durch Reduktion von 2-[N-(2-Phenäthyl)-N-methyl-amino]-propionsäureamid das 2-[N-(2-Phenäthyl)-N-methyl-amino]-aminopropylamin vom Kp., 112–114°. Diese, sowie einige weitere literaturbekannte Alkylendiamine werden nach Verfahren c mit ggf. subst. Brompyridinen zu den entsprechenden N-substituierten Aminopyridinen umgesetzt (Tab. 2).

3.3. Zwischenprodukte nach Verfahren d

N-(2-Chlorpropionyl)-cis-2,5-dimethylpiperidin

Zu einer Lösung von 66,6 g cis-2,5-Dimethylpiperidin und 61 g Triäthylamin in 600 ml Chloroform tropft man bei 0–5° C 75 g 2-Chlorpropionsäurechlorid in 120 ml Chloroform und rührt anschließend je ½ h bei 20° C und bei 40–50° C nach. Nach dem Erkalten wäscht man mit gesättigter Natriumcarbonatlösung und trocknet mit Natriumsulfat. Nach Verjagen des Lösungsmittels fraktioniert man im Vakuum. Kp., 135–137°, Ausbeute: 91,3 g (77% d. Th.).

N-[2-(2-Pyridylamino)-propionyl]-cis-2,5-dimethylpiperidine A und B

Eine Lösung von 45,2 g 2-Aminopyridin in 500 ml Toluol wird nach Zugabe von 38,2 g Natriumamid bis zur Beendigung der Ammoniakentwicklung unter Rückfluß erhitzt. Danach läßt man eine Lösung von 91 g N-(2-Chlorpropionyl)-cis-2,5-dimethylpiperidin in 150 ml Toluol eintropfen und kocht weitere 8 h. Nach dem Erkalten wird auf Eis gegossen, die Toluolphase abgetrennt und die übrige Lösung mit Toluol ausgeschüttelt. Die vereinigten Toluollösungen werden mit Wasser gewaschen und mit Kaliumcarbonat getrocknet. Nach Verjagen des Lösungsmittels im Vakuum verbleibt ein zäher brauner Rückstand, der aus Ligroin umgelöst wird. Man erhält 56,8 g eines Kristallits vom Schmp. 70–83° C, aus dem durch wiederholte fraktionierte Kristallisation mit Ligroin 19,5 g farblose Kristalle vom Schmp. 116–117° C (Isomeres A) und 3,3 g farblose Kristalle vom Schmp. 84–87° C (Isomeres B) erhalten werden (Misch-Schmp. 89–110° C).

leit

Produkt

runde-

(Verzweigungen)

3-Co

NH-

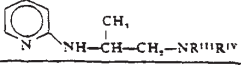

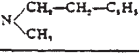
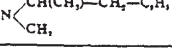








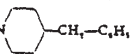





iribel, ügung-

CH₂ CH₃
engen.


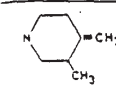
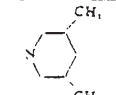




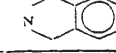


chnetes Hier-tutio-

a (1974) umarat

Tab. 1

NR ^{III} R ^{IV}	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CO}-\text{CH}_2-\text{NR}^{\text{III}}\text{R}^{\text{IV}} \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{NH}-\text{CH}-\text{CH}_2-\text{NR}^{\text{III}}\text{R}^{\text{IV}} \end{array}$	
	Kp. torr/°C	Kp. torr/°C	Kp. torr/°C
N(CH ₃) ₂	11/36—38	112—114	0,1/90—94
N(C ₂ H ₅) ₂	14/68—74	153	0,1/109—111
N(n-C ₄ H ₉) ₂	12/82—85	12/75	0,7/128—132
	9/118—120	11,5/118—119	0,4/132—154
	1,2/92	0,5/70—75	0,5/160—166
	12/155	12/145—148	0,2/170—180
	14/75	14/64	0,15/113—115
	11/82	10/72—74	0,2/121—127
	12/76—78	13/78—82	0,3/112—118
	11/94—95	11,5/90	0,2/139—142
	10/88	10/83—84	0,3/132—136
	12/88—90	11/82—84	0,4/130—134
	11/88	11/82—84	0,1/132—133
	0,7/120—123	0,4/120—124	0,4/170—174
	0,5/140—142	0,3/134—136	0,3/174—178
	10/105—108	12/85—88	0,1/136
	10/87—88	11/87—89	0,5/140—141
	8/88—90	10/80—85	0,6/152—159
	18/100—104	16/95—97	1,3/147—153
	10/91—92	10/88—90	Schmp. 60—66° C (Petroäther)

Fortsetzung Tab. 1

	CH ₃ CO-CH ₂ -NR ^{III} R ^{IV}	CH ₃ NH ₂ -CH-CH ₂ -NR ^{III} R ^{IV}	 CH ₃ NH ₂ -CH-CH ₂ -NR ^{III} R ^{IV}
NR ^{III} R ^{IV}	Kp. torr. °C	Kp. torr. °C	Kp. torr. °C
	10.94—95	11.88—90	0.4:154—160
	13.94—95	15.89—92	0.5:139—144
	11.99—103	10.94—97	0.7:146—156
	12:124	12:118—120	1:148—160
	11:116	13:120—122	0.4:152—155
	12:108—110	11:104—105	0.2:142—144
	5.5:148—150	4.5:135—137	0.6:187—189
	12.98—101	10:83	0.3:138—140
	11.96—98	10/90	0.1:142—144

2-(N-(1-Methyl-2-(cis-2,5-dimethylpiperidino)-äthyl)-amino)-pyridin A

Zu einer unter Stickstoff gerührten Suspension von 5,7 g LiAlH₄ in 100 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran tropft man eine Lösung von 19,5 g N-(2-(2-Pyridylamino)-propionyl)-cis-2,5-dimethylpiperidin in 50 ml trockenem Tetrahydrofuran und kocht 12 h unter Rückfluss. Danach zersetzt man unter Eiskühlung mit 40 ml 20%iger Natronlauge, saugt ab und kocht den Filtrückstand dreimal mit je 100 ml Benzol aus. Die vereinigten Filtrate werden mit Kaliumcarbonat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Die Destillation des Rückstandes liefert 15,7 g (84% d. Th.) eines gelblichen Öls vom Kp.₁₀ 141—144° C.

In analoger Weise erhält man:
N-(2-Brom-n-butyl)-piperidin, Kp.₁₀ 91—93° C,
N-(2-(2-Pyridylamino)-n-butyl)-piperidin, Schmp. 86—87° C (aus Methanol/Wasser).

2-(N-(1-Aethyl-2-piperidinoäthyl)-amino)-pyridin

Kp.₁₀ 112—114° C

sowie die in Tab. 3 aufgeführten Verbindungen.

3.4. Endprodukte nach Verfahren a und b

N-(1-Methyl-2-piperidinoäthyl)-N-(2-pyridyl)-acetamid
(Verfahren a)

30 g 2-[N-(1-Methyl-2-piperidinoäthyl)-amino]-pyridin und 50 ml Essigsäureanhydrid werden 8 h auf 120° C erhitzt. Danach dampft man im Vakuum ein, nimmt den Rückstand in Wasser auf und füllt die Base mit Natronlauge. Man extrahiert mit Äther und trocknet die ätherische Lösung mit Kaliumcarbonat. Nach Verjagen des Lösungsmittels wird im Vakuum destilliert, wobei 25,2 g N-(1-Methyl-2-piperidinoäthyl)-N-(2-pyridyl)-acetamid als gelbliches Öl vom Kp.₁₀ 143° erhalten werden (70% der Theorie).

N-(1-Methyl-2-piperidinoäthyl)-N-(2-pyridyl)-formamid [13]
40,8 ml Essigsäureanhydrid und 19,2 ml wasserfreie Ameisensäure werden 2 h unter Feuchtigkeitsschluss auf 50—60° C erhitzt. Nach Kühlen auf 12° C tropft man 21,9 g 2-[N-(1-Methyl-2-piperidinoäthyl)-amino]-pyridin zu, wobei die Temperatur auf 40° C ansteigt. Man rührt 5 h bei 30—35° C und läßt nach Zugabe von 100 ml Äther über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Die Aufarbeitung ergibt 17 g (69% der Theorie) gelbliches Öl vom Kp.₁₀ 150—155° C.

N-(1-Methyl-2-piperidinoäthyl)-N-(2-pyridyl)-propionamid.
(Propiram) (Verfahren b)

Zu einer gerührten Lösung von 30,6 g (0,33 Mol) Propionylchlorid in 60 ml Methylenchlorid tropft man unter guter Kühlung eine Lösung von 65,7 g (0,3 Mol) 2-[N-(1-Methyl-2-piperidinoäthyl)-amino]-pyridin. Nach 1 h Stehen bei Raumtemperatur wird die Lösung im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird wie beim Verfahren a aufgearbeitet. Man erhält 71 g N-(1-Methyl-2-piperidinoäthyl)-N-(2-pyridyl)-propionamid als gelbliches Öl vom Kp.₁₀ 150—152° C (86% der Theorie); Dihydrochlorid Schmp. 163—165° C (aus Athanol/Äther).

C₁₈H₂₆N₂O, Mol.-Gew. 275,38.
Ber.: C 69,73; H 9,15; N 15,26.
Gef.: C 69,50; H 8,91; N 15,0;
C 69,62; H 8,97; N 15,2.

Fumarat (Propiram-fumarat) Schmp. 122—123° C

C₂₀H₂₈N₂O · C₄H₂O₄, Mol.-Gew. 391,46.
Ber.: C 61,36; H 7,47; N 10,74.
Gef.: C 61,08; H 7,33; N 10,70;
C 60,92; H 7,29; N 10,83.

IR-Spektrum (Base)

Lösungsmittel: Tetrachlorkohlenstoff (4000—650 cm⁻¹),
Konzentration: 5%,
Schichtdicke: 0,16 mm.

Lage der Banden (cm⁻¹)

3055 w	CH-Pyridin, Valenzschwingung	1265 s
2985 m		1213 m
2945 s		1156 m
2885 w		1126 m
2860 w	aliphatische	1096 w
2820 m		1063 w
1665 s	C=O-Valenzschwingung, Amid	1057 w
1584 s		1038 w
1568 w		996 m aromatic
1471 s		856 w CH-wagging
1460 sh	aliphatische	
	Deformationsschwingung	

Tab. 2

$R - \text{C}_5\text{H}_4\text{N} - \text{NH} - \text{R}^{\text{II}} - \text{NR}^{\text{III}}\text{R}^{\text{IV}}$			
R	NH-R ^{II}	NR ^{III} R ^{IV}	Kp. torr:° C
	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{NH}-\text{CH}-\text{CH}_3 \end{array}$		0,2/135—136
	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{NH}-\text{CH}-\text{CH}_3 \end{array}$		0,5/160—164
	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{NH}-\text{CH}-\text{CH}_3 \end{array}$		0,3/128—130
	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{NH}-\text{CH}-\text{CH}_3 \end{array}$		0,5/131—133
	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{NH}-\text{CH}-\text{CH}_3 \end{array}$		0,4/132—136
	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{NH}-\text{CH}-\text{CH}_3 \end{array}$		0,4/129—135
	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{NH}-\text{CH}-\text{CH}_3 \end{array}$		0,5/206—212
	NH-(CH ₂) ₂		0,3/129—134
	NH-(CH ₂) ₃		Schmp. 65—66° C (Petroläther)
	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{NH}-\text{C}-\text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$		0,1/122
	NH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃		0,3/130—132
	NH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃		0,4/130—138
	NH-CH ₂ -CH ₂ -CH ₃		0,2/193—196
	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{NH}-\text{CH}_2-\text{C} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$		0,1/128—130

Explore Litigation Insights

Docket Alarm provides insights to develop a more informed litigation strategy and the peace of mind of knowing you're on top of things.

Real-Time Litigation Alerts



Keep your litigation team up-to-date with **real-time alerts** and advanced team management tools built for the enterprise, all while greatly reducing PACER spend.

Our comprehensive service means we can handle Federal, State, and Administrative courts across the country.

Advanced Docket Research



With over 230 million records, Docket Alarm's cloud-native docket research platform finds what other services can't. Coverage includes Federal, State, plus PTAB, TTAB, ITC and NLRB decisions, all in one place.

Identify arguments that have been successful in the past with full text, pinpoint searching. Link to case law cited within any court document via Fastcase.

Analytics At Your Fingertips



Learn what happened the last time a particular judge, opposing counsel or company faced cases similar to yours.

Advanced out-of-the-box PTAB and TTAB analytics are always at your fingertips.

API

Docket Alarm offers a powerful API (application programming interface) to developers that want to integrate case filings into their apps.

LAW FIRMS

Build custom dashboards for your attorneys and clients with live data direct from the court.

Automate many repetitive legal tasks like conflict checks, document management, and marketing.

FINANCIAL INSTITUTIONS

Litigation and bankruptcy checks for companies and debtors.

E-DISCOVERY AND LEGAL VENDORS

Sync your system to PACER to automate legal marketing.