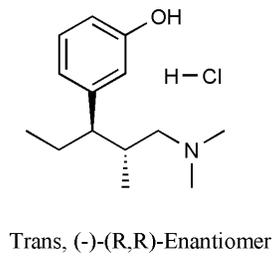
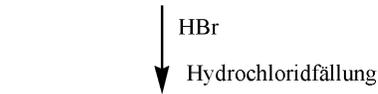
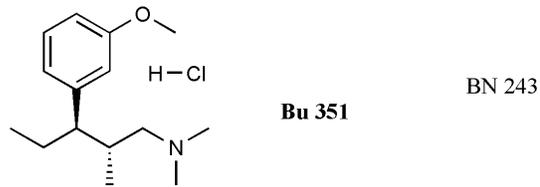
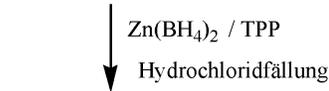
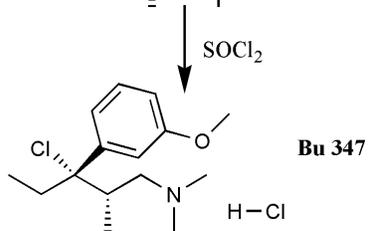
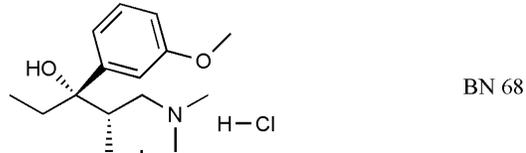
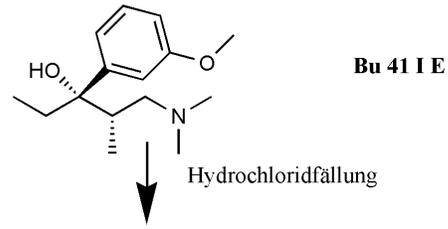


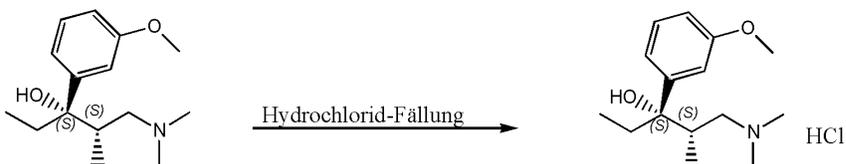
Base aus HPLC an CSP:



Trans, (-)-(R,R)-Enantiomer

GB-Bu41 I E (BN68)

Hydrochlorid-Fällung



Bu41 I E

Base: C₁₅H₂₅NO₂
Mol. Wt.: 251,36

Bu41 I E, BN68

Hydrochlorid: C₁₅H₂₆ClNO₂
Mol. Wt.: 287,83

Projektcode: FHWF99

Abgabecode:

Bearbeiter: M. Mueller

Datum: 15. August 2002

Hydrochlorid-Fällung	M [g/mol]	m [g]	n [mmol]	V [ml]
Base, HPLC-Fr. II	251,36	7,60	30,24	
Methylethylketon				45,14
Wasser				0,60
Trimethylchlorsilan			30,24	3,82

Apparatur: 100ml-Rundkolben, Magnetrührer, Tropftrichter, Thermometer.

Patentvorschrift EP 0 693 475 B1:

Aus (1) wurde mit Dichlormethan/Natronlauge die Base freigesetzt. Nach dem Trocknen der Lösung wurde Dichlormethan im Vakuum abdestilliert. Das Racemat wurde dann auf der chiralen HPLC-Säule getrennt. Aus den erhaltenen Enantiomeren wurden durch Umsetzung mit Trimethylchlorsilan/Wasser in 2-Butanon die Hydrochloride mit einem Schmelzpunkt von 150-151°C hergestellt.

Ausführung: Die Base in Methylethylketon lösen und unter Rühren zunächst mit Wasser und dann tropfenweise mit TMCs versetzen. Die Temperatur steigt dabei auf 41°C an. 30 Minuten rühren. Es fällt kein Feststoff an, die Lösung ist klar und farblos.

Am Rotationsverdampfer etwa die Hälfte des Lösungsmittels abziehen. Unter Rühren 35ml Diethylether zutropfen. Dabei ölt das Hydrochlorid aus. Den Diethylether am Rotationsverdampfer abziehen; hierbei fällt das Hydrochlorid als Feststoff an. Weitere 30 Minuten im Eisbad rühren.

Aufarbeitung: Vom Feststoff absaugen, diesen gründlich mit Diethylether waschen und trockensaugen. Die Mutterlauge einengen und den Rückstand im Vakuum trocknen. Den verbliebenen Feststoff in Diethylether aufschlämmen, absaugen und trockensaugen. Mit der 1. Fällung vereinen. = 8,537g weißer Feststoff.

DC: GB-Bu41 I E x HCl Fließmittel: Essigester / Methanol = 3 / 1

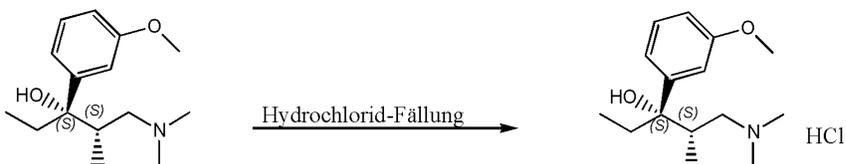
¹H-NMR: Lösungsmittel: DMSO
au16.009: GB-Bu41 I E x HCl: OK.



theor.Ausbeute: 8,70g Hydrochlorid
Ausbeute (roh): m = 8,537g (entsprechen 98,1% der Theorie)
Aussehen: weißer Feststoff
Fp: 150 – 152°C

GB-Bu41 I E (BN68)

Hydrochlorid-Fällung



Bu41 I E

Base: C₁₅H₂₅NO₂
Mol. Wt.: 251,36

Bu41 I E, BN68

Hydrochlorid: C₁₅H₂₆ClNO₂
Mol. Wt.: 287,83

Projektcode: FHWF99

Abgabecode:

Bearbeiter: M. Mueller

Datum: 07. Oktober 2002

Hydrochlorid-Fällung	M [g/mol]	m [g]	n [mmol]	V [ml]
Base, HPLC-Fr. II	251,36	7,60	30,24	
Methylethylketon				45,14
Wasser				0,60
Trimethylchlorsilan			30,24	3,82

Apparatur: 100ml-Rundkolben, Magnetrührer, Tropftrichter, Thermometer.

Patentvorschrift EP 0 693 475 B1:

Aus (1) wurde mit Dichlormethan/Natronlauge die Base freigesetzt. Nach dem Trocknen der Lösung wurde Dichlormethan im Vakuum abdestilliert. Das Racemat wurde dann auf der chiralen HPLC-Säule getrennt. Aus den erhaltenen Enantiomeren wurden durch Umsetzung mit Trimethylchlorsilan/Wasser in 2-Butanon die Hydrochloride mit einem Schmelzpunkt von 150-151°C hergestellt.

Ausführung: Die Base in Methylethylketon lösen und unter Rühren zunächst mit Wasser und dann tropfenweise mit TMCS versetzen. Die Temperatur steigt dabei auf 41°C an. Am Rotationsverdampfer etwa die Hälfte des Lösungsmittels abziehen. 30 Minuten im Eisbad rühren. 35ml Diethylether zutropfen und weitere 90 Minuten im Eisbad rühren.

Aufarbeitung: Vom Feststoff absaugen, diesen gründlich mit Diethylether waschen und trockensaugen. Die Mutterlauge einengen und den Rückstand im Vakuum trocknen. = 8,07g weißer Feststoff. Die Mutterlauge einengen, den Rückstand in Diethylether aufschlännen und über Nacht bei Raumtemperatur rühren. Der Rückstand ist ölig und wird verworfen.

¹H-NMR: Lösungsmittel: DMSO
dpX022008.003: GB-Bu41 I E x HCl: OK.

theor. Ausbeute: 8,70g Hydrochlorid
Ausbeute (roh): m = 8,07g (entsprechen 92,76% der Theorie)
Aussehen: weißer Feststoff
Fp: 148-150°C

GB-Bu347-1-1



Bu41 I E, BN68

Hydrochlorid: C₁₅H₂₆ClNO₂
Mol. Wt.: 287,83

Bu347 C₁₅H₂₄ClNO

Mol. Wt.: 269,81

Hydrochlorid: C₁₅H₂₅Cl₂NO
Mol. Wt.: 306,27

Projektcode: FHW99 Abgabecode: Bearbeiter: M. Mueller Datum: 19. August 2002

Ansatzgröße:	M [g/mol]	Dichte	Faktor	n [mmol]	m [g]	V [ml]
GB-Bu41 I E x HCl	287,83		1,0	29,6	8,53	
Thionylchlorid						8,47

Apparatur: 500ml-Rundkolben, Magnetrührer.

Patentvorschrift EP 0 693 475 B1:

(+)-(2R,3R)-[3-Chloro-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentyl]-dimethylamin, Hydrochlorid (+22)

10g (35 mmol) (+1), hergestellt nach Beispiel 2, wurden bei Raumtemperatur mit 10 ml Thionylchlorid versetzt. Zur Entfernung von überschüssigem Thionylchlorid wurde anschließend zwei Stunden Stickstoff über das Reaktionsgemisch geleitet. Nach erneuter Zugabe von 10 ml Thionylchlorid wurde das Reaktionsgemisch 12 Stunden stehen gelassen, bevor innerhalb von 2,5 Stunden überschüssiges Thionylchlorid mit Hilfe eines Stickstoffstromes erneut entfernt wurde. Nach Trocknung wurde der Rückstand in 10 ml eiskaltem 2-Butanon gelöst und unter Rühren mit 200 ml Ether und anschließend mit 140 ml Diisopropylether versetzt. Die überstehende Lösungsmittelphase wurde abdekantiert und das zurückbleibende Öl erneut in 10 ml 2-Butanon aufgenommen. Nach Zugabe von Impfkristallen wurden 300 ml Diisopropylether innerhalb von drei Stunden unter kräftigem Rühren zutropft, wobei das Hydrochlorid auskristallisierte. Es wurden 9,8 g (91 % der Theorie) (22) erhalten.

Schmp: 120° C (Zersetzung)

[α]_D^{RT} = +24,7° (c = 1,01; Methanol)

Ausführung: Bu41 I E x HCl mit Thionylchlorid versetzen und 1 Stunde rühren bei Raumtemperatur. 2 Stunden lang Stickstoff überleiten, um überschüssiges Thionylchlorid zu entfernen. Wieder 8,47ml Thionylchlorid zugeben und 16 Stunden stehenlassen.

Aufarbeitung: Erneut unter Rühren 2,5 Stunden lang Stickstoff überleiten und anschließend den Rückstand im Vakuum gründlich trocknen.

Hydrochlorid-Fällung: Den Rückstand in 8,47ml eiskühlem Methylethylketon lösen und unter Rühren 169ml Diethylether und anschließend 118ml Diisopropylether zugeben. Die überstehende Lösungsmittelphase abdekantieren und das verbleibende Öl erneut in 8,47ml Methylethylketon aufnehmen.

Unter kräftigem Rühren 254ml Diisopropylether während 3 Stunden zutropfen und weiter über Nacht bei Raumtemperatur rühren.

Das Produkt ist ölig. Das Lösungsmittel abziehen und den Rückstand gründlich im Vakuum trocknen. Das verbleibende grüne Öl wie oben beschrieben in Methylethylketon lösen und Diisopropylether während 3 Stunden zutropfen. Über Nacht bei Raumtemperatur rühren.

Das Produkt beginnt zu kristallisieren. Absaugen und an der Luft trockensaugen. Der Feststoff ist stark hygroskopisch, er wird mit Methanol aus der Fritte gelöst. Das Lösungsmittel abziehen und den Rückstand über Nacht in Diisopropylether rühren.

Das Lösungsmittel vollständig abziehen und den Rückstand im Vakuum trocknen. = 8,547g
Sofort weiter umsetzen zu Bu351-1-1.

theor. Ausbeute: 9,076g Hydrochlorid

Ausbeute (roh): m = 8,547g (entsprechen 94,17% der Theorie)

Aussehen: grau-grüner Feststoff

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.