



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 294 706 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 C 211/27 A 61 K 31/13
C 07 C 211/30 A 61 K 31/155
C 07 C 309/14 A 61 K 31/185
C 07 C 335/32

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

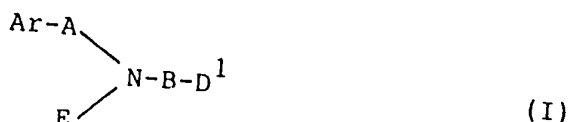
(21)	DD C 07 C / 341 144 F	(22)	30.05.90	(44)	10.10.91
(31)	8912784.9	(32)	02.06.89	(33)	GB
	8927087.0		30.11.89		

(71) siehe (73)
(72) White, John F.; Minchin, Michael Ch. W.; Ennis, Christine, GB
(73) John Wyeth u. Brother Limited, Berkshire, GB
(74) Reitsötter, Kinzebach und Partner, Sternwartstraße 4, W - 8000 München 86, DE

(54) Verfahren zur Herstellung von Aminderivaten

(55) Verfahren; Herstellung; Aminderivate; pharmazeutische Mittel; Gamma-Aminobuttersäure; senile Demenz; Depressionen

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) oder von Salzen davon, worin E ein Wasserstoffatom, eine Niedrigalkylgruppe oder eine Gruppe Ar¹-A¹ - bedeutet; Ar und Ar¹ gleiche oder verschiedene Arylgruppen (einschließlich Heteroarylgruppen) bedeuten, welche gegebenenfalls substituiert sind, und zwar durch einen oder mehrere, üblicherweise in der pharmazeutischen Chemie verwendete Substituenten; A und A¹ gleiche oder unterschiedliche Alkylengruppen mit ein oder zwei Kohlenstoffatomen bedeuten, welche Ar oder Ar¹ mit N verknüpfen und gegebenenfalls durch Niedrigalkyl und/oder gegebenenfalls substituiertes Aryl substituiert sind; B eine Alkylengruppe mit 3 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, die durch eine Niedrigalkylgruppe substituiert sein kann; D¹ ein Wasserstoffatom, CH₃, CR¹R²NH₂, SO₃H oder SO₂NR⁶R⁷ bedeutet, worin R¹ und R² jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine Niedrigalkylgruppe bedeuten und R⁶ und R⁷ jeweils ein Wasserstoffatom, eine Niedrigalkyl- oder Arylgruppe mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen bedeuten oder R⁶ und R⁷ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6gliedrigen Ring bedeuten. Diese Verbindungen eignen sich zur Behandlung von Depressionen, cerebraler Insuffizienz oder Demenz von Säugetieren einschließlich dem Menschen. Formel (I)



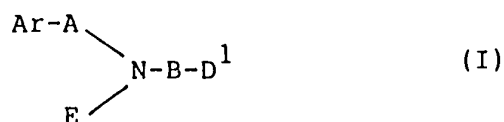
1 M/31 102

5

PATENTANSPRÜCHE

1. Verbindungen der allgemeinen Formel

10



15

und die Salze davon, worin

E ein Wasserstoffatom, eine Niedrigalkylgruppe oder eine Gruppe $\text{Ar}^1\text{-A}^1$ bedeutet;

Ar und Ar^1 für gleiche oder verschiedene Arylgruppen (einschließlich Heteroarylgruppen) stehen, die gegebenenfalls durch einen oder mehrere Substituenten, welche üblicherweise in der pharmazeutischen Chemie verwendet werden, substituiert sind;

20

A und A^1 für gleich oder verschiedene Alkylengruppen mit ein oder zwei Kohlenstoffatomen stehen, die Ar oder Ar^1 mit N verbinden und gegebenenfalls durch Niedrigalkyl und/oder gegebenenfalls substituiertem Aryl substituiert sind;

25

B für eine Alkylengruppe mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen steht, die durch Niedrigalkyl substituiert sein kann;

30

D^1 ein Halogenatom, CH_3 , $\text{CR}^1\text{R}^2\text{NH}_2$, SO_3H oder $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ bedeutet, worin R^1 und R^2 jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine Niedrigalkylgruppe bedeuten und R^6 und R^7 jeweils ein Wasserstoffatom, eine Niedrigalkylgruppe oder eine Aralkylgruppe mit 7 bis 12

35

1 Kohlenstoffatomen bedeuten oder R^6 und R^7 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden.

5

2. Verbindungen nach Anspruch 1 der allgemeinen Formel (I),
worin Ar und Ar^1 jeweils unabhängig voneinander gegebenenfalls substituierte mono- oder bicyclische Arylgruppen bedeuten, wobei die Arylgruppen ausgewählt sind unter carbocyclischen Gruppen mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen und Heteroarylgruppen mit 5 bis 10 Ringatomen, worin das (die) Heteroatom(e) ausgewählt ist (sind) unter Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel.

15

3. Verbindungen nach Anspruch 2 der allgemeinen Formel (I), worin Ar und Ar^1 ausgewählt sind unter einem gegebenenfalls substituierten Phenyl-, Naphthyl-, Pyridyl-, Furyl-, Thienyl-, Thiazolyl-, Chinolyl- und Benzofuranylrest.

20

4. Verbindungen nach Anspruch 2 oder Anspruch 3 der allgemeinen Formel (I), worin die Substituenten von Ar und Ar^1 ausgewählt sind unter einem Niedrigalkyl-, Niedrigalkoxy-, Halogen-, Haloniedrigalkyl-, Haloniedrigalkoxy-, Cyano-, Amino- und Nitrorest.

25

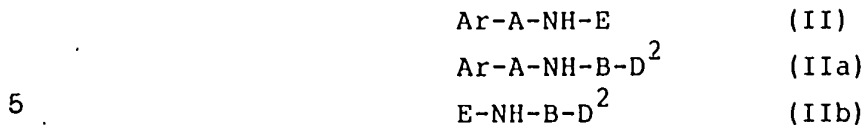
30

5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4 der allgemeinen Formel I, worin A und A^1 jeweils unabhängig voneinander für $-(CH_2)_m-$ stehen, wobei die Gruppe gegebenenfalls durch Niedrigalkyl und/oder Aryl substituiert ist und m für 1 oder 2 steht.

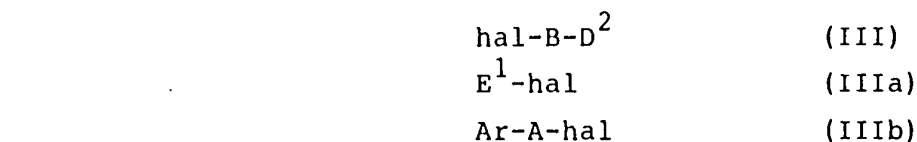
35

- 1
6. Verbindungen nach Anspruch 5 der allgemeinen Formel (I),
worin A und A¹ jeweils unabhängig voneinander für -CHR³-
stehen, worin R³ ein Wasserstoffatom, eine Niedrigalkyl-
5 gruppe oder eine gegebenenfalls substituierte Arylgruppe
gemäß der Definition für Ar bedeutet.
7. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 6 der
10 allgemeinen Formel I, worin B für -CH₂CH₂CH₂- oder für
eine solche Gruppe mit einem Methylsubstituenten steht.
8. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 7 der all-
15 gemeinen Formel (I), worin D¹ für CH₃, SO₃H oder SO₂NH₂
steht.
9. Verbindungen nach Anspruch 1, nämlich
20 N-Butyl-4-chlorbenzylmethanamin,
N-(1-Methylbutyl)-4-chlorbenzylmethanamin,
N-Butyl-N-methyl-4-chlorbenzylmethanamin,
N-Butyl-N-methylbenzylmethanamin,
25 N,N-Bis-(4-chlorbenzyl)-butylamin,
N-Butyldibenzylamin,
N,N-Dibenzyl-1,4-diaminobutan,
N-(3-Chlorpropyl)-dibenzylamin,
3-[N,N-Benzyl]-aminopropansulfonsäure
30 oder den Salzen dieser Verbindungen.
10. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der allge-
meinen Formel I gemäß der Definition in Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, daß man

- 1 a) eine Verbindung der allgemeinen Formel II, IIa oder IIb

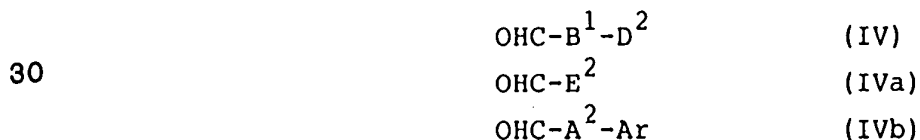


10 worin Ar, E und A die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen und D² für CH₃ oder SO₂NR⁶R⁷ steht, mit einer geeigneten Verbindung der allgemeinen Formel III, IIIa oder IIIb



20 worin B, Ar und A die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen, hal ein Chlor- oder ein Bromatom bedeutet, und E¹ die Bedeutungen von E mit Ausnahme von Wasserstoff besitzt, alkyliert, wobei man eine Verbindung der allgemeinen Formel I erhält, worin D¹ für CH₃ oder SO₂NR⁶R⁷ steht; oder

- 25 b) eine reduktive Alkylierung einer der oben definierten Verbindungen der allgemeinen Formel II, IIa oder IIb unter Verwendung einer geeigneten Verbindung der allgemeinen Formel IV, IVa oder IVb

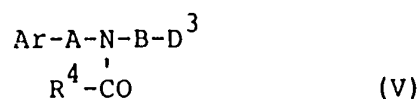


35 worin D² die oben angegebenen Bedeutungen besitzt, E² eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder Ar¹-CH₂- bedeutet, A² für CH₂ steht und B¹ eine

1 Alkylenkette mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,
 die gegebenenfalls durch Niedrigalkyl substituiert
 ist, in Gegenwart eines Reduktionsmittels, wie
 Natriumcyanoborhydrid durchführt, wobei man eine Ver-
 5 bindung der allgemeinen Formel I erhält, worin D^1 für
 CH_3 oder $SO_2NR^6R^7$ steht;
 oder

c) eine Verbindung der allgemeinen Formel V

10



15

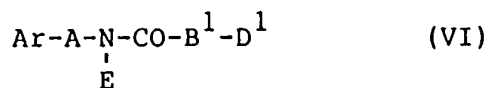
worin D^3 für CH_3 , $CR^1R^2NH_2$ oder $CONH_2$ steht, R^4 eine
 Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder
 Ar^1-A^2 - bedeutet; Ar, Ar^1 , A und B die oben angege-
 benen Bedeutungen besitzen und A^2 eine Direktbindung
 oder eine Alkylengruppe mit einem Kohlenstoffatom
 bedeutet, die gegebenenfalls durch einen Niedrigalkyl-
 20 rest und/oder einen Arylrest substituiert ist, zu
 einer Verbindung der allgemeinen Formel I reduziert,
 worin D^1 für CH_3 oder $CR^1R^2NH_2$ steht und E für R^4CH_2
 steht, worin R^4 die oben angegebenen Bedeutungen be-
 sitzt;

25

oder

d) eine Verbindung der allgemeinen Formel VI

30



35

worin Ar, A und E die oben angegebenen Bedeutungen be-
 sitzen, D^3 die oben angegebenen Bedeutungen besitzt
 und B^1 die im Zusammenhang mit Formel IV angegebenen
 Bedeutungen besitzt, zu einer Verbindung der allge-

1 meinen Formel I reduziert, worin B für $-\text{CH}_2\text{B}^1-$ steht
und D^1 für CH_3 oder $\text{CR}^1\text{R}^2\text{NH}_2$ steht;
oder

5 e) eine Verbindung der allgemeinen Formel



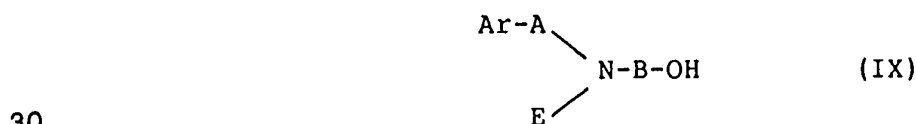
mit einem Amin der allgemeinen Formel



worin Ar, A, E und B die oben angegebenen Bedeutungen
besitzen und D^1 für CH_3 steht, in Gegenwart einer Säure
15 umgesetzt, wobei man eine Verbindung der allgemeinen
Formel I erhält, worin D^1 für CH_3 steht;
oder

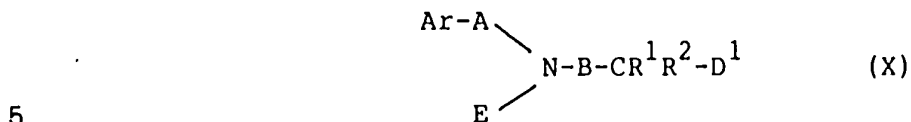
20 f) eine Mannich-Reaktion mit einem Arylanion der allge-
meinen Formel $\text{Ar}^\oplus$, Formaldehyd und einem Amin der
allgemeinen Formel VIII durchführt, wobei man eine
Verbindung der allgemeinen Formel I erhält, worin
 D^1 für CH_3 steht;
oder

25 g) eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin Ar, A, B und E die oben angegebenen Bedeutungen
besitzen, beispielsweise mit Thionylchlorid, Phosphor-
oxychlorid, PBr_3 oder einer Säure HX , worin X ein
35 Halogenatom bedeutet, halogeniert, wobei man eine
Verbindung der allgemeinen Formel I erhält, worin
 D^1 ein Halogenatom bedeutet;
oder

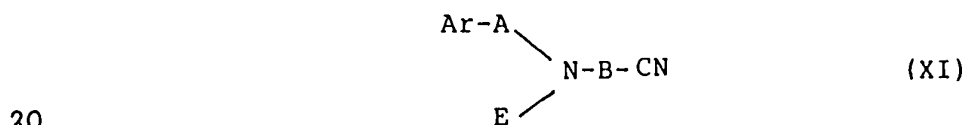
1 h) eine Verbindung der allgemeinen Formel X



worin D^1 ein Halogenatom bedeutet

- (i) mit einem Alkalimetallazid, gefolgt von einer Hydrierung, oder
- 10 (ii) unter den Bedingungen einer Gabriel-Synthese umgesetzt, wobei man eine Verbindung der allgemeinen Formel I erhält, worin D^1 für NH_2 steht; oder

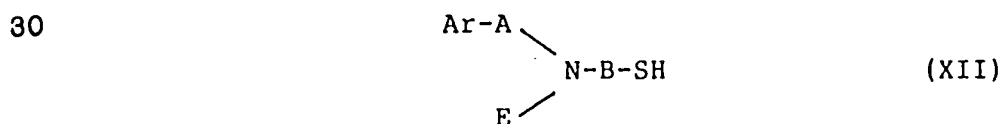
15 i) eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin Ar, A, E und B die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, reduziert, wobei man eine Verbindung der allgemeinen Formel I erhält, worin D^1 für $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ steht;

25 oder

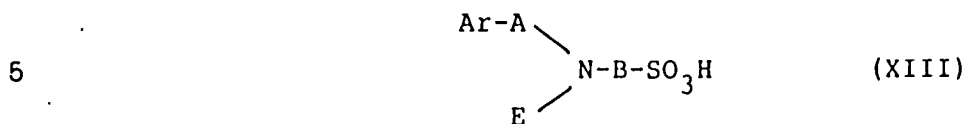
j) eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin Ar, A, B und E die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I oxidiert, worin D^1 für SO_3H steht;

35 oder

- 1 k) ein reaktives Derivat einer Verbindung der allgemeinen Formel



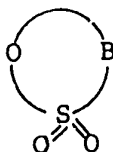
worin Ar, A, E und B die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, mit einem Amin der allgemeinen Formel



umsetzt, wobei man eine Verbindung der allgemeinen Formel I erhält, worin D^1 für $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ steht;
15 oder

- 20 1) eine Verbindung der allgemeinen Formel I zur Bildung des Säureadditionssalzes ansäuert, oder ein Säureadditionssalz zur Bildung der freien Base neutralisiert;
oder

- 25 m) eine Verbindung der oben definierten allgemeinen Formel II mit einem Sulton der allgemeinen Formel



- 30 umsetzt,
worin B die oben angegebenen Bedeutungen besitzt, wobei man eine Verbindung der allgemeinen Formel I, worin D^1 für SO_3H steht, oder ein Salz davon erhält.

1

11. Pharmazeutisches Mittel, enthaltend eine Verbindung nach Anspruch 1 der Formel (I) oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon und einen pharmazeutisch verträglichen Träger.

5

10

15

20

25

30

35

1 M/31 102

5 Verfahren zur Herstellung von Aminderivaten

10 Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Aminderivaten, welche neue pharmakologische Eigenschaften besitzen. Weiterhin betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Mitteln, welche diese Verbindungen enthalten. Die erfindungsgemäß hergestellten Amine eignen sich zur Behandlung von Depressionen.

20 Charakteristik des bekannten Standes der Technik

In Großbritannien leiden durchschnittlich 300 - 400 von 10^5 Personen unter Depressionen, wobei in 10 - 15% dieser Fälle eine Einlieferung ins Krankenhaus erforderlich ist. Gegenwärtig besteht die effektivste und sicherste Behandlung schwerer Depressionen in einer Elektrokrampftherapie (ECT), bei der der Patient eine Serie kontrollierter Elektroschocks erhält. Verständlicherweise erzeugt eine derartige Behandlung in vielen Patienten atavistische Furchtzustände. Eine derartige Behandlung weist außerdem unerwünschte Nebenwirkungen, insbesondere Gedächtnisstörungen, auf.

Eine ECT ist außerdem kostspielig und unter großem Zeitaufwand durchzuführen und erfordert die Anwesenheit von

1 Spezialisten, wie Psychiatern und Anästhesisten. Als Alternative zur ECT ermöglicht eine Medikamententherapie eine
für den Patienten erträglichere Behandlung. Gegenwärtig kann
jedoch eine derartige Therapie eine ECT nicht als optimale Be-
5 handlungsmethode in schweren Fällen ersetzen, da diese nicht
immer wirksam ist. Es besteht daher die Notwendigkeit, neue
Wirkstoffe zur Behandlung von Depressionen zu finden, ins-
besondere Wirkstoffe, welche neue Wirkungsmechanismen be-
sitzen und hierbei eine ECT mehr oder weniger nachahmen.

10 Der Wirkungsmechanismus einer ECT ist nicht bekannt, wobei
aber in den letzten Jahren viele Einzelheiten über die
biologischen Effekte von elektrokonvulsiven Schocks (ECS)
bei Tieren gelernt werden konnten. Insbesondere ergaben sich
15 in Nagetieren Veränderungen in Monoaminfunktionen, wenn ein
ECS in Anlehnung an eine klinische ECT-Therapie wiederholt
verabreicht wurde. Diese Funktionen beinhalten: verstärktes
5-HT-vermitteltes Verhalten, verstärktes dopaminerges Ver-
halten und verringerte Beta-Adrenorezeptorbindung und
20 Sensitivität der gekoppelten Adenylatcyclase. Letzteres ist
ebenfalls bei chronischer Behandlung mit einer Vielzahl von
antidepressiven Wirkstoffen zu beobachten.

Die Effekte eines wiederholten ECS sind vermutlich eine
25 Antwort auf oder eine Adaptation an die akuten Effekte der
Anfälle. Einer dieser akuten Effekte besteht in einer deut-
lichen Veränderung der Freisetzung, Synthese und dem Gehalt
an Gamma-Aminobuttersäure (GABA) im Gehirn
(vgl. A.R.Green et al, British J. Pharmacol., 92, 5-11 und
30 13-18 (1987) und Bowdler et al, ibid, 76, 291-298 (1982)).

GABA ist einer der am weitesten verbreiteten und häufigsten
Transmitter im Zentralnervensystem von Säugetieren und spielt
eine zentrale Rolle bei der Kontrolle der Anregbarkeit des
35 Gehirns. In ähnlicher Weise ist er bei der Benzodiazepin-
vermittelten Linderung von Angst beteiligt. Kürzlich er-

1 hielt man Hinweise darauf, daß eine GABA-Transmission an
therapeutischen Effekten einiger antidepressiver Behand-
lungsmethoden beteiligt sein kann. Insbesondere konnte in
vorläufigen klinischen Tests gezeigt werden, daß neuartige,
5 als GABA-Agonisten konstruierte Verbindungen eine anti-
depressive Wirkung besitzen (Fengabine und Progabide).
Die Ergebnisse weisen somit darauf hin, daß speziell auf
die GABA-Transmission gerichtete Eingriffe eine Basis für
neue Therapiemethoden zur Behandlung manisch depressiver
10 Psychosen führen können.

Bis zum gegenwärtigen Zeitpunkt wurden drei GABA-Rezeptoren
im Zentralnervensystem identifiziert. Diese sind:

- 15 1. ein GABA_A-Rezeptor, der überwiegend postsynaptisch vor-
kommt und eine Inhibition der neuronalen Signalübermitt-
lung vermittelt - vgl. z.B. F.A.Stephenson, Biochem, J.,
249, Seiten 21-32 (1988);
- 20 2. ein präsynaptischer GABA_B-Rezeptor der die Inhibition
der Freisetzung einer Vielzahl von Neurotransmittern,
wie z.B. Noradrenalin und Asparaginsäure, jedoch nicht von
GABA vermittelt - vgl. z.B. N.G. Bowery et al, Nature,
283, 92-94 (1980); und
- 25 3. ein GABA-Autorezeptor, der die Freisetzung von GABA
durch Neuronen moduliert - vgl. z.B. P.R. Mitchell und
I.L.Martin, Nature, 274, 904-905 (1978); S.Arquilla,
J.L.Kanal und S.Z.Langer, Eur.J.Pharmac., 57, 211-217
30 (1979) und M.J.W.Brennan et al, Molec. Pharmac., 19,
27-30 (1981).

Die pharmakologische Bedeutung dieser Rezeptoren ist der-
zeit Gegenstand von Untersuchungen, wobei ein Hauptteil
35 der Arbeit die Suche nach antikonvulsiven Wirkstoffen be-

- 1 inhalten, an deren Wirkung GABA_A-Rezeptoren beteiligt sind.
Für zwei auf GABA-Rezeptoren wirkende Stoffe, Progabide
und Fengabine, konnten antidepressive Effekte in vorläufigen
klinischen Untersuchungen gezeigt werden - vgl.
- 5 P.L. Morselli et al, L.E.R.S., Band 4 (1986), Seiten 9-126
und B. Scatton et al, Journal of Pharm. and Exp.
Therapeutics., 241, 251-257 (1987). Die letztgenannter
Forscher konnten zeigen, daß Fengabine eine biologische
Wirkung zeigt, die sich von herkömmlichen Antidepressiva
10 unterscheidet. Der antidepressive Wirkungsmechanismus von
Fengabine war jedoch nicht klar. Man entwickelte die Vorstellung,
daß dieser mit einer GABAergen Wirkung wahrscheinlich an GABA_A-
Rezeptoren, zusammenhängen könnte.
- 15 Im Falle von Progabide schrieben Morselli et al den antidepressiven
Effekt einer erhöhten GABAergen Transmission zu.
- 20 In der gleichzeitig anhängigen UK Pat.Anm. 8813185.9 sind
Hinweise darauf enthalten, daß der antidepressive Effekt
von Progabide und Fengabine in der Tat auf deren agonistischer
Aktivität am GABA-Autorezeptor beruht. Der GABA-Autorezeptor
reguliert die Freisetzung von GABA aus GABAergen Neuronen,
was bedeutet, daß ein Agonist am Autorezeptor die GABA-
25 Freisetzung verringert und somit die GABA-Funktion, d.h.
eine den GABA_A-Agonisten entgegengesetzte Wirkung verringern
würde. Früher glaubte man, daß der Autorezeptor die gleiche
Pharmakologie wie die GABA_A-Stelle besitzt - vgl. Molec.
Pharm, 19, 27-30 (1981). Es wurde nun gefunden, daß der
30 GABA-Autorezeptor eine eigene Pharmakologie besitzt und daß
es Verbindungen gibt, welche eine selektive Agonisten-
aktivität am GABA-Autorezeptor besitzen. Diese Verbindungen
können in der Medizin vorteilhaft verwendet werden.
- 35 Es gibt außerdem Hinweise darauf, daß am Benzodiazepin-
Rezeptor als inverse Agonisten wirkende Verbindungen die

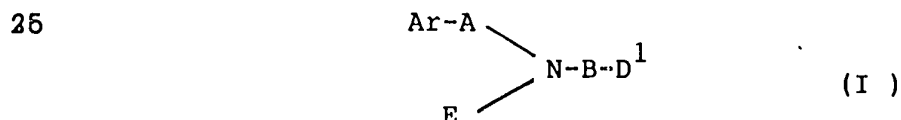
1 GABA-Funktion im Gehirn herabsetzen und somit die Acetyl-
 cholintransmission erhöhen. Zusätzlich begünstigen sie,
 möglicherweise als Folge dieser Wirkungen, das Gedächtnis
 in Tieren und Menschen (vgl. M.Sarter et al., Trends in
 5 Neuroscience, 11, 13-17 (1988)). Verbindungen, die selektiv
 als GABA-Autorezeptoragonisten wirken, zeigen vermutlich
 ähnliche Effekte, wie z.B. eine nootrope Aktivität (z.B.
 erhöhte Wachsamkeit und Wahrnehmungsfähigkeit) und eignen
 sich deshalb zur Behandlung von cerebralen Insuffizienzen
 10 und Demenz.

Ziel der Erfindung

15 Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung von Aminen mit
 neuartiger pharmakologischer Aktivität, welche sich ins-
 besondere zur Behandlung von Depressionen eignen.

20 Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren
 zur Herstellung von Aminen der folgenden allgemeinen Formel:



oder von Salzen dieser Verbindungen bereitzustellen, worin
 30 E ein Wasserstoffatom, eine Niedrigalkylgruppe oder eine
 Gruppe $\text{Ar}^1\text{-A}^1$ bedeutet;
 Ar und Ar^1 für gleiche oder unterschiedliche Arylgruppen
 (einschließlich Heteroarylgruppen) stehen, welche gegebenen-
 falls substituiert sind, z.B. durch einen oder mehrere Sub-
 35 stituenten, die üblicherweise in der pharmazeutischen

- 1 Chemie verwendet werden, wie z.B. einem Niedrigalkyl-, Niedrigalkoxy-, Halogen-, Haloniedrigalkyl-, Haloniedrigalkoxy-, Cyano-, Amino- (einschließlich substituiertem Amino-, wie z.B. Mono- oder Diniedrigalkylamino-) und Nitrosubstituenten;
- 5 A und A¹ für gleiche oder unterschiedliche Alkylengruppen mit ein oder zwei Kohlenstoffatomen stehen, welche Ar oder Ar¹ mit N verbinden und welche gegebenenfalls durch einen Niedrigalkylrest und/oder einen gegebenenfalls substituierten Arylrest substituiert sind;
- 10 B eine Alkylengruppe mit 3 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, welche durch einen Niedrigalkylrest substituiert sein kann; D¹ für Halogen, CH₃, SO₃H, CR¹R²NH₂ oder SO₂NR⁶R⁷ steht, worin R¹ und R² jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom oder eine Niedrigalkylgruppe bedeuten und R⁶ und
- 15 R⁷ jeweils unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, eine Niedrigalkyl- oder Aralkylgruppe mit 7 bis 12 Kohlenstoffatomen bedeuten oder R⁶ und R⁷ zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- oder 6-gliedrigen Ring bilden, wie z.B. Pyrrolidin oder Piperidin. Diese Verbindungen sind als pharmazeutische Wirkstoffe verwendbar. Mit dem Ausdruck "Niedrig" wird eine Gruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen bezeichnet. Beispiele für Niedrigalkyl sind Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl.
- 20 Beispiele für D¹ sind Halogenreste, wie ein Fluor-, Chlor- oder Bromrest.
- 25 Beispiele für Ar und Ar¹ sind mono- oder bicyclische Arylreste, wie z.B. carbocyclische Arylgruppen mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen (z.B. Phenyl- oder Naphthylreste) und
- 30 Heteroarylgruppen mit 5 bis 10 Ringatomen, worin das Heteroatom ein Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelatom ist (z.B. Pyridin, Furan, Thiophen) oder aromatische Gruppen, welche zwei oder mehr Heteroatome enthalten (z.B. eine Thiazolylgruppe). Bicyclische Heteroarylgruppen sind beispielsweise Chinolin und Benzofuran.
- 35

1 Beispiele für A und A¹ sind jeweils unabhängig voneinander
- (CH₂)_m -, gegebenenfalls substituiert durch einen Niedrig-
alkyl- und/oder Arylrest, worin m für 1 oder 2 steht. Vor-
zugsweise bedeuten A und A¹ jeweils unabhängig voneinander
5 -CHR³-, worin R³ ein Wasserstoffatom, eine Niedrigalkyl-
gruppe, wie z.B. eine Methyl- oder Ethylgruppe, oder eine
gegebenenfalls substituierte Arylgruppe gemäß der Definition
für Ar, wie z.B. eine Phenylgruppe, bedeutet. Beispiele für
B sind -CH₂CH₂CH₂- sowie eine solche Gruppe, die durch einen
10 Niedrigalkylrest, wie z.B. einen Methylrest, substituiert
ist. B steht beispielsweise für -CH(CH₃)CH₂CH₂- oder
-CH₂CH(CH₃)CH₂-.

Beispiele für R¹ und/oder R² sind Wasserstoff und Methyl.

15 Gemäß einer weiteren Ausführungsform der vorliegenden Er-
findung wird eine Verbindung der allgemeinen Formel I oder
ein Salz davon gemäß obiger Definition bereitgestellt. Die
vorliegende Erfindung stellt außerdem pharmazeutische Mittel
20 bereit, welche eine Verbindung der allgemeinen Formel I
oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon und einen
pharmazeutisch verträglichen Träger enthalten.

Die Verbindungen der oben definierten allgemeinen Formel I
25 besitzen pharmakologische Aktivität. Insbesondere beeinflussen
sie das Nervensystem. Die Verbindungen der allgemeinen For-
mel I sind insbesondere Inhibitoren der Gamma-Aminobutter-
säure (GABA)-Freisetzung durch die Nervenenden, indem sie
auf den GABA-Autorezeptor wirken.

30 Für mehrere Verbindungen konnte bereits gezeigt werden, daß
sie als Agonisten am GABA-Autorezeptor wirken. Dies gilt
z.B. für Muscimol, Isoguvacine und THIP (vgl. Merck Index
1983 Nr. 9214); diese Verbindungen sind jedoch unselektiv
35 und wirken ebenfalls auf andere GABA-Rezeptoren (d.h. GABA_A

- 1 und/oder GABA_B). Soweit bekannt; wurde den oben erwähnten Verbindungen aufgrund ihrer GABA-Autorezeptoraktivität keine medizinische Anwendung zugeschrieben.
- 5 Verbindungen mit selektiven Eigenschaften gegenüber dem GABA-Autorezeptor sind wünschenswert, da eine zusätzliche Aktivität gegenüber anderen GABA-Rezeptoren zu einer Vielzahl von Nebenwirkungen, wie z.B. einer Sedierung und ungünstigen Muskeltonuswirkungen, führen kann.
- 10 Die Verbindungen der allgemeinen Formel I wirken auf GABA-Autorezeptoren und sind insbesondere als Agonisten wirksam, was mit Hilfe von standardisierten in vitro-Tests gezeigt werden kann. Vorteilhafterweise scheinen die Verbindungen
- 15 der allgemeinen Formel I dadurch selektiv zu wirken, daß sie nur eine geringfügige oder keinerlei Aktivität gegenüber GABA_A- oder GABA_B-Rezeptoren zeigen. Die folgenden Testmethoden werden verwendet zur Bestimmung der Aktivität gegenüber
- 20 (a) GABA-Autorezeptoren und GABA_B-Rezeptoren durch Inhibition von Kalium-stimulierter GABA- und Noradrenalinfreisetzung von Rattenkortex in vitro (Methode 1); und
- (b) GABA_A-Rezeptoren durch Depolarisierung des isolierten
- 25 Rattenvagusnervs (Methode 2).

Methode (1)

- 30 Schnitte (0,25 x 0,25 x 2,0 mm) von cerebralem Rattenkortex werden mit Hilfe einer McIlwain-Gewebeschnidvorrichtung vorbereitet. Die Stücke werden in einer Krebs-Henseleit-Lösung, die [³H]-GABA (10⁻⁷M) und [¹⁴C]-Noradrenalin (10⁻⁷M) in Gegenwart von Aminooxyessigsäure (AOAA) (10⁻⁵M), Pargylin (10⁻⁶M) und Ascorbinsäure (10⁻⁴M) enthält,
- 35 20 min bei 37°C inkubiert, mit 5 ml Portionen der Krebs-

1 Henseleit-Lösung gespült und auf 10 Superfusions-Kammern
(Volumen 300 μ l) übertragen. Die Stücke werden kontinuierlich mit Krebs-Henseleit-Lösung ($0,4 \text{ ml min}^{-1}$), die AOAA (10^{-5} M) enthält, übergossen. Fraktionen des Superfusates
5 werden in 4-minütigem Abstand genommen. Die Transmitterfreisetzung wird nach 68 (S_1) und 92 (S_2) Minuten Superfusion durch 4-minütige Behandlung mit Krebs-Henseleit-Lösung, die 25 mM Kalium (bei gleichzeitiger Reduzierung des Natriums zur Beibehaltung der Osmolarität) enthält,
10 induziert. Die untersuchte Verbindung wird zum Superfusionsmedium 20 min vor der zweiten Kalium-Stimulation zugegeben. Die verbleibende Radioaktivität in den Gewebestücken wird am Ende des Experiments zusammen mit der Radioaktivität in den Superfusat-Fraktionen durch Flüssigkeitsszintillationszählung im Tritium/Kohlenstoff-14-Kanal gemessen.
15

Berechnungen: Die Radioaktivitätsmenge (entweder Tritium oder Kohlenstoff-14) wird in jeder Fraktion als Prozentsatz bezogen auf die jeweilige Gesamtradioaktivität im
20 Gewebe zu Beginn der jeweiligen Entnahme ausgedrückt. Die durch die erhöhten Kaliumwerte freigesetzte und über dem Grundwert liegende Radioaktivitätsmenge wird berechnet, wobei man das Verhältnis S_2/S_1 erhält. Das S_2/S_1 -Verhältnis von wirkstoffbehandelten Schnitten wird in Prozenten bezogen
25 auf das S_2/S_1 -Kontrollverhältnis ausgedrückt. Für Verbindungen, welche eine Inhibition von 30% oder mehr bewirken, werden die pD_2 -Werte aus Auftragungen der Inhibition der Freisetzung gegen die Wirkstoffkonzentration berechnet. Ist
keine Inhibition zu beobachten, so weist dies darauf hin,
30 daß das Molekül keine GABA_B -Agonistenaktivität besitzt.

Methode (2)

Männliche Sprague-Dawley-Ratten (250 - 400 g) werden durch
35 einen Schlag auf den Kopf und zervikale Luxation getötet.

1 Die zervikalen Vagusnerven werden bei Zimmertemperatur in
eine Krebs'sche Lösung übertragen und die Bindegewebshülle
wird entfernt. Die Vagusnerven werden in zweigeteilten
5 Perspexbädern plaziert, um eine extrazelluläre Bestimmung
der agonisteninduzierten Depolarisierung zu ermöglichen.
Jeder Nerv erstreckt sich von einem Kompartiment in das
andere über einen mit Fett gefüllten Spalt, wobei das
Fett zur gegenseitigen Isolierung der Kompartimente dient.
10 Das Gleichstrompotential zwischen den Kompartimenten be-
stimmt man unter Verwendung von Silber-Silberchlorid-
Elektroden in Saline-Agar-Brücken und Aufzeichnung auf
einem Grass-Polygraphen. Ein Kompartiment wird kontinuier-
lich mit Krebs'scher Lösung bei 27°C übergossen (5 ml min^{-1}).
In diese Lösung gibt man die agonistischen und anta-
15 gonistischen Wirkstoffe. Das zweite Kompartiment wird mit
der Krebs'schen Lösung alleine gefüllt. Man erhält nicht-
kumulative Konzentrations-Ansprechkurven auf GABA (10^{-6} bis
 $3 \times 10^{-4} \text{ M}$) bei Verwendung einer 5-minütigen Kontaktzeit und
einem 10- bis 20-minütigen Waschintervall. Der Einfluß der
20 Testverbindung wird mit GABA verglichen.

Ergebnisse

In den oben erwähnten Tests führten repräsentative Ver-
bindungen zu den folgenden Ergebnissen:

26

30

35

1	Verbindung	GABA-Autorezeptor pD2 Werte	Inhibition der Frei- setzung von Noradrenalin bei $10^{-5}M$	Depolarisation des Ratten- Vagusnervs bei $10^{-4}M$
5	N-Butyl-N-methyl- 4-chlorbenzol- methanamin	6,3	kein Effekt	kein Effekt
10	N-Butyl-N-methyl- benzylmethanamin	7,0	"	"
	N,N-Bis-(4-chlor- benzyl)-butylamin	6,8	"	nicht getestet
	N-Butyldibenzyl- amin	6,2	"	"
15	N,N-Bis-(phenyl- methyl)-1,4-di- aminobutan	6,0	"	"

20

Die Erfindung betrifft außerdem die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I zur Herstellung von Medikamenten zur Behandlung von seniler Demenz und/oder Depressionen.

25

Weiterhin wird ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen bereitgestellt.

30

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I können mit Hilfe eines der folgenden Verfahren hergestellt werden:

a) durch Alkylierung einer Verbindung der allgemeinen Formel II, IIa oder IIb

35

- 1 Ar-A-NH-E (II)
 Ar-A-NH-B-D² (IIa)
 E-NH-B-D² (IIb)

5 worin Ar, E und A die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und D² eine Methylgruppe bedeutet, mit einer geeigneten Verbindung der allgemeinen Formel III, IIIa oder IIIb:

- 10 hal-B-CN (III)
 E¹-hal (IIIa)
 Ar-A-hal (IIIb)

15 worin B, Ar und A die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, hal einen Chlor- oder Bromrest bedeutet und E¹ für E mit Ausnahme eines Wasserstoffatoms steht, wobei man eine Verbindung der allgemeinen Formel I erhält, worin D¹ für CH₃ oder SO₂NR⁶R⁷ steht;
 oder

20 b) durch reduktive Alkylierung einer Verbindung der oben angegebenen allgemeinen Formel II, IIa oder IIb mit einer geeigneten Verbindung der allgemeinen Formel IV, IVa oder IVb

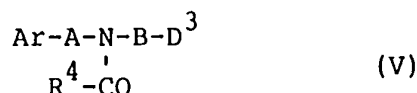
- 25 OHC-B¹-D² (IV)
 OHC-E² (IVa)
 OHC-A²-Ar (IVb)

30 worin D² die oben angegebenen Bedeutungen besitzt, E² eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder Ar¹-CH₂- bedeutet, A² für CH₂ steht und B¹ eine Alkylkette mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, die gegebenenfalls durch einen Niedrigalkylrest substituiert
 35 ist, in Gegenwart eines Reduktionsmittels, wie z.B.

1 Natriumcyanoborhydrid, wobei man die entsprechende Ver-
 bindung der Formel I erhält, worin D^1 für CH_3 oder
 $SO_2NR^6R^7$ steht;
 oder

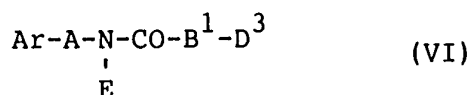
5

c) durch Reduktion einer Verbindung der allgemeinen Formel V



10 worin D^3 für CH_3 , $CR^1R^2NH_2$ oder $CONH_2$ steht, R^4 eine
 Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder Ar^1-A^2 -
 bedeutet; Ar, Ar^1 , A und B die oben angegebenen Bedeu-
 tungen besitzen und A^2 eine Direktbindung oder eine
 15 Alkylengruppe mit einem Kohlenstoffatom bedeutet, die
 gegebenenfalls durch einen Niedrigalkylrest und/oder
 Arylrest substituiert ist, wobei man die entsprechende
 Verbindung der oben angegebenen Formel I erhält, worin
 D^1 für CH_3 oder $CR^1R^2NH_2$ steht und E für R^4CH_2 steht,
 worin R^4 die oben angegebenen Bedeutungen besitzt;
 20 oder

d) durch Reduktion einer Verbindung der allgemeinen Formel VI



25

worin Ar, A, E und D^3 die oben angegebenen Bedeutungen
 besitzen und B^1 wie bei Formel IV definiert ist, wobei
 man die entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I
 erhält, worin B für $-CH_2B^1-$ und D^1 für CH_3 oder $CR^1R^2NH_2$
 30 stehen;
 oder

e) durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel

35

1



mit einem Amin der allgemeinen Formel



5

worin Ar, A, E und B die oben angegebenen Bedeutungen besitzen und D^1 für CH_3 steht, in Gegenwart einer Säure, z.B. Schwefelsäure, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel I, worin D^1 für CH_3 steht;
oder

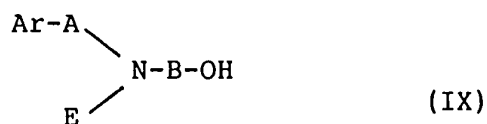
10

f) unter Durchführung einer Mannich-Reaktion mit einem Arylanion der Formel $\text{Ar}^\ominus$, Formaldehyd und einem Amin der allgemeinen Formel VIII, wobei man eine Verbindung der allgemeinen Formel I erhält, worin D^1 für CH_3 steht;
oder

15

g) durch Halogenierung einer Verbindung der allgemeinen Formel

20

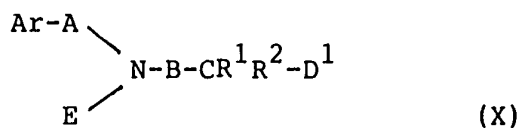


25

worin Ar, A, B und E die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, beispielsweise mit Thionylchlorid, Phosphoroxychlorid, PBr_3 oder einer Säure HX , worin X für Halogen steht, wobei man eine Verbindung der allgemeinen Formel I erhält, worin D^1 für Halogen steht;
oder

30

h) durch Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel X



35

1 worin D^1 ein Halogenatom, beispielsweise ein Chloratom bedeutet,

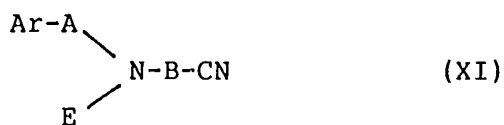
(i) mit einem Alkalimetallazid, gefolgt von einer Hydrierung mit beispielsweise H_2/Pd ; oder

5 (ii) unter Durchführung einer Gabriel-Synthese,

wobei man eine Verbindung der allgemeinen Formel I erhält, worin D^1 für NH_2 steht;

10 oder

i) durch Reduktion einer Verbindung der allgemeinen Formel



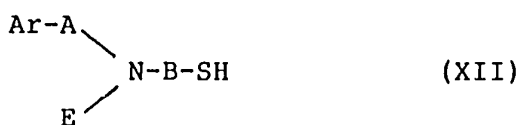
15

worin Ar, A, E und B die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, beispielsweise mit Lithiumaluminiumhydrid, wobei man eine Verbindung der allgemeinen Formel I erhält, worin D^1 für $-CH_2NH_2$ steht;

20

oder

j) durch Oxidation einer Verbindung der allgemeinen Formel



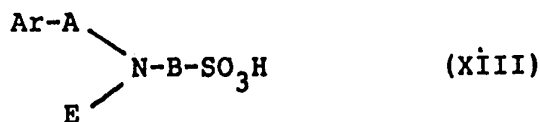
25

worin Ar, A, B und E die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, wobei man eine Verbindung der allgemeinen Formel I erhält, worin D^1 für SO_3H steht;

30

oder

k) durch Umsetzung eines reaktiven Derivats einer Verbindung der allgemeinen Formel



35

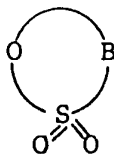
- 1 worin Ar, A, E und B die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, mit einem Amin der allgemeinen Formel



5

wobei man eine Verbindung der allgemeinen Formel I erhält, worin D^1 für $\text{SO}_2\text{NR}^6\text{R}^7$ steht; oder

- 10 1) durch Ansäuern einer Verbindung der allgemeinen Formel I, wobei man ein Säureadditionssalz erhält oder durch Neutralisation eines Säureadditionssalzes, wobei man die freie Base der Verbindung erhält; oder
 15 m) durch Umsetzung einer Verbindung der oben definierten allgemeinen Formel II mit einem Sulton der allgemeinen Formel



20

worin B die oben angegebenen Bedeutungen besitzt, wobei man eine Verbindung der allgemeinen Formel I, worin D^1 für SO_3H steht, oder ein Salz davon erhält.

- 25 Die Reaktion gemäß Verfahren a) kann in herkömmlicher Weise in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels und einer Base, wie z.B. einem tertiären Amin (z.B. Diisopropylethylamin) und gegebenenfalls unter Erhitzen durchgeführt werden. Beispiele für geeignete inerte Lösungsmittel sind Dimethyl-
 30 formamid, Acetonitril und Dimethylsulfoxid.

1

Die reduktive Alkylierung gemäß Verfahren b) wird in herkömmlicher Weise in Abhängigkeit vom Reduktionsmittel in einem inerten Lösungsmittel und ohne Erhitzen durchgeführt. Ist das Reduktionsmittel Natriumcyanoborhydrid so kann das Lösungsmittel ein wäßriger Alkohol, wie z.B. wäßriges Ethanol, sein. Es kann auch eine katalytische Hydrierung durchgeführt werden, beispielsweise unter Verwendung von Pd/C und eines alkoholischen Lösungsmittels, z.B. Ethanol.

Die Verfahren c) und d) können beide mit Hilfe geeigneter

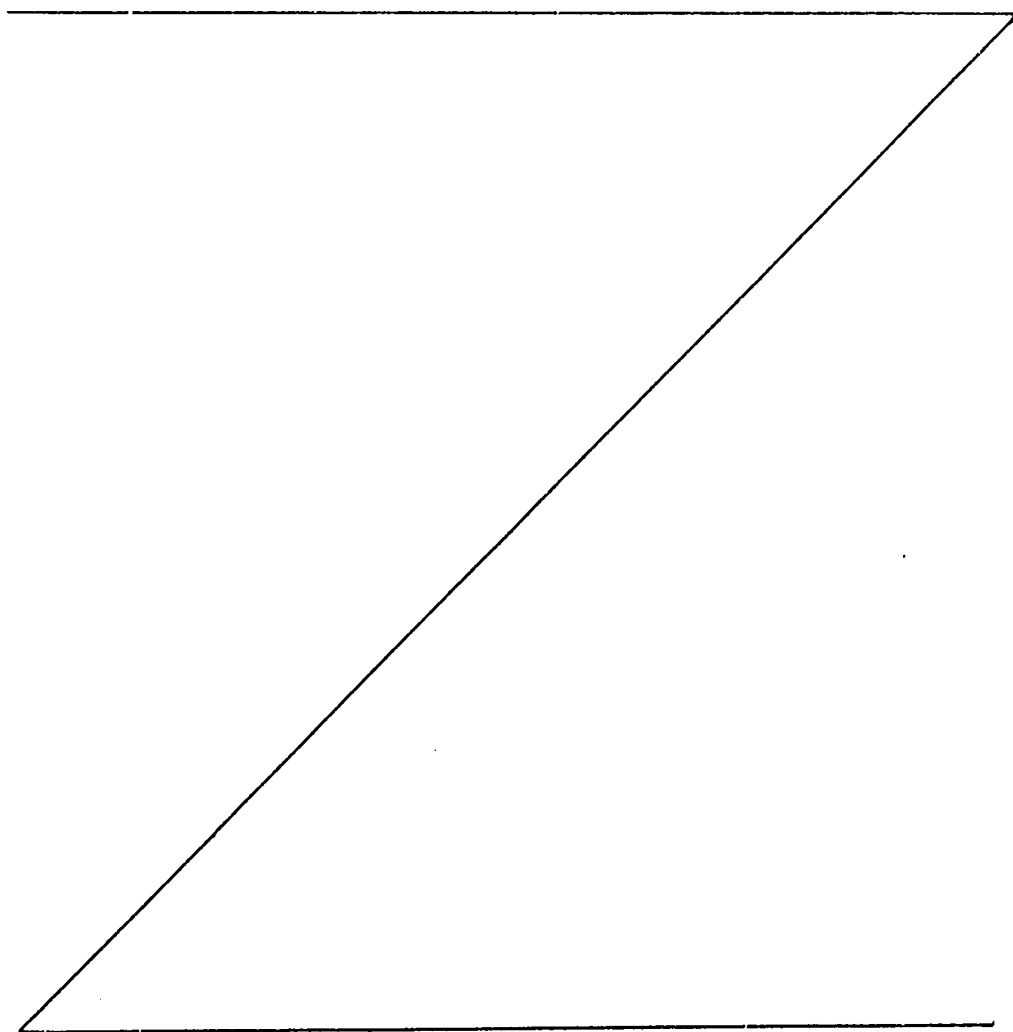
15

20

25

30

35



1 Reduktionsmittel durchgeführt werden. Beispielsweise kann
eine ionische Hydrierung durchgeführt werden, vgl. Kursanor
et al, Synthesis 1974, Band 9, 633-651. Andere Reduktions-
mittel, wie z.B. Diboran, Raney-Nickel oder LiAlH_4 , können
5 ebenfalls verwendet werden.

Das Verfahren k) kann in einem inerten Lösungsmittel unter
Ausbildung eines reaktiven Derivates der Säure der Formel
XIII in situ durchgeführt werden (wie z.B. die Herstellung
10 eines Sulfonylhalogenids durch Zugabe von PCl_5). Um eine
interne Quaternisierung zu vermeiden, wird die zuerst ge-
bildete reaktive Zwischenstufe nicht gereinigt, sondern
sofort mit dem Amin der allgemeinen Formel XIV behandelt.
Verfahren m) kann durch Umsetzung der Ausgangsverbindungen
15 in einem inerten Lösungsmittel ohne Erhitzen durchgeführt
werden.

Die Ausgangsmaterialien der allgemeinen Formel II, welche
im Verfahren a) eingesetzt werden, sind bekannte Verbin-
dungen oder können mit Hilfe analoger Methoden, beispiels-
weise durch Reduktion eines Amids der allgemeinen Formel
20 Ar-A-NHCO-E^1 , worin E^1 eine CH_2 -Gruppe weniger als E be-
sitzt, hergestellt werden.

25 Verbindungen der allgemeinen Formel V können durch Acylierung
einer entsprechenden Verbindung der allgemeinen Formel
 Ar-A-NH-B-D^1 unter Verwendung eines Säurechlorids der Formel
 R^4COCl hergestellt werden. Verbindungen der Formel
 Ar-A-NH-B-D^1 können ihrerseits durch Alkylierung von
30 Aminen der allgemeinen Formel $\text{NH}_2\text{-B-D}^1$ mit Hilfe von
Halogeniden der allgemeinen Formel Ar-A-hal hergestellt
werden.

Verbindungen der allgemeinen Formel VI können durch Acylierung
35 von Aminen der allgemeinen Formel Ar-A-NH-E unter Ver-
wendung von Säurechlorid der allgemeinen Formel $\text{ClCO B}^1\text{-D}^1$
hergestellt werden, worin B^1 die im Zusammenhang mit Ver-
fahren d) angegebenen Bedeutungen besitzt.

1 Verbindungen der allgemeinen Formel XII können durch Hydro-
lyse des entsprechenden Isothiouroniumsalzes in Gegenwart
einer Base, wie NaOH, hergestellt werden. Das Isothiouronium-
salz kann aus einer Verbindung der allgemeinen Formel I,
5 worin D^1 für Halogen steht, mit Hilfe von Thioharnstoff
hergestellt werden.

Ausgangsmaterialien für die hierin beschriebenen Verfahren
sind bekannte Verbindungen oder können mit Hilfe analoger
10 Methoden für bekannte Verbindungen hergestellt werden.

In jeder der oben beschriebenen Reaktionen können Verbin-
dungen der Formel I entweder in Form der freien Base oder
als Säureadditionssalz isoliert werden. Beispiele für
15 derartige Salze sind Salze mit pharmazeutisch verträglichen
Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Jodwasserstoff-
säure, Schwefel-, Phosphor-, Salpeter-, Essig-, Zitronen-,
Wein-, Bernstein-, Malon-, Ameisen-, Fumar- und Maleinsäure
oder Organosulfonsäuren, wie Methansulfonsäure oder Tosyl-
20 säure.

Sind saure Substituenten vorhanden, so können Salze mit
starken Basen, wie z.B. Alkalimetallen (wie Natrium) her-
gestellt werden. Derartige Salze von Verbindungen der all-
gemeinen Formel I sind ebenfalls Gegenstand der vor-
25 liegenden Erfindung.

Verbindungen der allgemeinen Formel XII und die Isothio-
uroniumprecursoren (d.h. Verbindungen der allgemeinen
Formel I, worin D^1 für $-SH$ oder $-SC(NH)NH_2$ steht), sind
30 ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

1 Die vorliegende Erfindung stellt außerdem pharmazeutische
Mittel bereit, welche eine Verbindung der allgemeinen Formel
I oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon und
einen pharmazeutisch verträglichen Träger enthalten.

5

Für die pharmazeutischen Mittel kann jeder geeignete, aus
dem Stand der Technik bekannte Träger verwendet werden. In
den Mitteln kann der Träger in fester oder flüssiger Form
oder in einem Gemisch aus fester und flüssiger Form vor-
10 liegen. Feste Mittel umfassen Pulver, Tabletten und Kapseln.
Ein fester Träger kann aus einer oder mehreren Substanzen
bestehen, die ebenfalls als Geschmacksmittel, Schmiermittel,
Solubilisierungsmittel, Suspendiermittel, Bindemittel oder
Tablettenzerfallsbeschleuniger wirken. Der Träger kann auch
15 ein Einkapselungsmaterial sein. In Pulvern liegt der Träger
in Form eines feinverteilten Feststoffes vor, der sich im
Gemisch mit dem feinverteilten aktiven Bestandteil befindet.
In Tabletten liegt der aktive Bestandteil im Gemisch mit
einem Träger vor, der die erforderlichen Bindungseigenschaften
20 besitzt und ist in geeigneten Anteilen enthalten und zur ge-
wünschten Form und Größe tablettiert. Pulver und Tabletten
enthalten 5 - 99%, vorzugsweise 10 - 80% des aktiven Be-
standteils. Geeignete feste Träger sind Magnesiumstearat,
Talk, Zucker, Lactose, Pectin, Dextrin, Stärke, Gelatine,
25 Tragantgummi, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose,
ein niedrigschmelzendes Wachs und Kakaobutter. Der Ausdruck
"Mittel" umfaßt auch die Formulierung des aktiven Bestand-
teils mit einem Träger in Form eines Einkapselungsmaterials,
wobei man Kapseln erhält, in denen der aktive Bestandteil
30 (mit oder ohne Träger) von Trägern umhüllt wird und auf
diese Weise mit ihnen kombiniert ist. In ähnlicher Weise
werden Cachets von der vorliegenden Erfindung umfaßt.

Sterile, flüssige Mittel sind sterile Lösungen, Suspensionen,
35 Emulsionen, Sirups und Elixiere.

- 1 Der aktive Bestandteil kann in einem pharmazeutisch ver-
träglichen Träger gelöst oder suspendiert vorliegen. Bei-
spiele hierfür sind steriles Wasser, ein steriles organi-
sches Lösungsmittel oder ein Gemisch aus beiden. Die aktiven
5 Bestandteile werden häufig in einem geeigneten organischen
Lösungsmittel gelöst. Beispielsweise ist eine wäßrige
Propylenglykollösung, die 10 - 75 Gew.-% Glykol enthält,
im allgemeinen geeignet. Andere Mittel können durch Dis-
pergieren des feinverteilten aktiven Bestandteils in einer
10 wäßrigen Stärke- oder Natriumcarboxymethylcelluloselösung
oder in einem geeigneten Öl, wie z.B. Arachisöl, hergestellt
werden. Die Mittel können auf oralem, nasalem, rektalem oder
parenteralem Weg verabreicht werden.
- 15 Vorzugsweise liegt das pharmazeutische Mittel in Dosisein-
heitsform vor, wobei das Mittel in Dosiseinheiten aufge-
teilt ist, die geeignete Mengen des aktiven Bestandteils
enthalten. Die Dosiseinheit kann ein abgepacktes Mittel
sein, wobei die Packung bestimmte Mengen des Mittels ent-
20 hält, wie z.B. abgepackte Pulver oder Gefäße oder Ampullen.
Die Dosiseinheit kann eine Kapsel, ein Cachet, eine Tablette
oder eine geeignete Anzahl dieser abgepackten Formen sein.
Die Menge des aktiven Bestandteils in einer Dosiseinheit
des Mittels kann variieren oder auf Mengen von 1 - 500 mg
25 oder mehr, beispielsweise 25 mg bis 250 mg, je nach dem
jeweiligen Erfordernis und der jeweiligen Aktivität des
aktiven Bestandteils, eingestellt werden. Die vorliegende
Erfindung umfaßt außerdem Mittel, in denen die Verbindungen
ohne einen Träger in Dosiseinheitsform vorliegen. Ausgehend
30 von den Ergebnissen der Tierversuche kann gesagt werden,
daß der Dosisbereich für die Behandlung von Menschen mit
Verbindungen der allgemeinen Formel I im Bereich von etwa
1 mg bis 2 g pro Tag in Abhängigkeit von der Aktivität der
jeweiligen Verbindung liegt.

- 1 Die folgenden Beispiele veranschaulichen die vorliegende Erfindung sowie die erfindungsgemäßen Verfahren zur Herstellung der Verbindungen.

5

Anwendungsbeispiele

Beispiel 1

10

N-Butyl-4-chlorbenzylmethanamin

- Eine Lösung aus N-Butyl-4-chlorbenzamid (2,26 g; 0,011 Mol) in trockenem THF (25 ml) gibt man langsam zu einer eisgekühlten Lösung des B_2H_6 -THF-Komplexes (1,0 M; 45 ml; 0,045 Mol) unter einer Stickstoffatmosphäre. Nach Beendigung der Zugabe rührt man das Gemisch und erhitzt es 3 h auf Rückflußtemperatur, kühlt ab und zersetzt durch tropfenweise Zugabe eines 1:1-Gemisches aus konzentrierter wäßriger HCl und Wasser (10 ml). Das Gemisch wird anschließend im Rotationsverdampfer innerhalb einer halben Stunde bei 60°C eingedampft, wobei man den Bor-Amin-Komplex zersetzt. Den Rückstand nimmt man in Wasser auf, macht mit wäßriger NaOH stark basisch und extrahiert mit CH_2Cl_2 (3 x 25 ml). Die vereinigten Extrakte wäscht man mit Wasser, trocknet ($MgSO_4$), filtriert und dampft ab, wobei man n-Butyl-4-chlorbenzylmethanamin (1,79 g) in Form eines Öls erhält. Das Öl konzentriert man, wobei man das Hydrochloridsalz der Titelverbindung (1,98 g) durch Kristallisation aus ethanölicher HCl und Ethylacetat erhält; Smp 250 - 252°C nach Schmelzen und Erstarren bei 203 - 207°C.

30

Analyse für $C_{11}H_{16}ClN \cdot HCl$:

	C	H	N
ber.:	56,4	7,3	6,0%
gef.:	56,4	7,4	6,2%

35

1 Beispiel 2N-(1-Methylbutyl)-4-chlorbenzylmethanamin

5 In ähnlicher Weise wie in Beispiel 1 wird eine Lösung von N-(1-Methylbutyl)-4-chlorbenzamid (2,26 g; 0,01 Mol) in trockenem THF (25 ml) in einer eisgekühlten Lösung des B_2H_6 -THF-Komplexes (1,0 M; 45 ml; 0,045 Mol) unter einer Stickstoffatmosphäre umgesetzt, wobei man die Titelverbindung in Form eines Öls erhält.

10

Das Öl setzt man zum Hydrochloridsalz (1,58 g) durch Auskristallisation aus ethanolischer HCl und Ethylacetat um, Smp 170 - 171°C.

15 Analyse für $C_{12}H_{18}ClN \cdot HCl$:

	C	H	N
ber.:	58,1	7,7	5,6%
gef.:	58,2	8,0	6,0%

20 Beispiel 3N-Butyl-N-methyl-4-chlorbenzylmethanamin

25 In ähnlicher Weise wie in Beispiel 1 setzt man eine Lösung von N-Butyl-N-methyl-4-chlorbenzamid (4,49 g; 0,02 Mol) in trockenem THF (50 ml) mit einer eisgekühlten Lösung von Diboran-THF-Komplex (1,0 M; 90 ml; 0,09 Mol) um, wobei man die Titelverbindung erhält, die man mit Salzsäure umsetzt und aus Ethylacetat auskristallisiert (1,51 g; 65,7%), Smp 136 - 138°C.

30

Analyse für $C_{12}H_{18}ClN \cdot HCl$:

	C	H	N
ber.:	58,1	7,7	5,6%
gef.:	58,3	7,7	5,8%

35

1 Beispiel 4N-Butyl-N-methylbenzolmethanamin

5 Benzylchlorid (1,15 ml; 0,01 Mol) gibt man tropfenweise zu
 einer stark gerührten eisgekühlten Lösung von N-Methylbutyl-
 amin (10 ml; großer Überschuß) in Ethanol (30 ml). Die klare
 Lösung wird anschließend 2 h bei Zimmertemperatur aufbewahrt
 und zur Trockene eingedampft. Den Rückstand nimmt man in
 10 Wasser und verdünnter HCl auf und wäscht mit Ether (2 x 25 ml)
 und trocknet die vereinigten Extrakte (MgSO_4). Nach Filtra-
 tion und Eindampfen erhält man ein gelbes Öl (1,68 g), das
 man in das HCl-Salz mit etherischer HCl überführt. Die Lö-
 sungsmittel dampft man ab und kristallisiert den Rückstand
 15 zweimal aus Ethylacetat aus, wobei man die Titelverbindung
 in Form des Hydrochlorid-quarterhydrates erhält (0,6 g),
 Smp 115 - 118°C.

Analyse für $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N} \cdot \text{HCl} \cdot \frac{1}{4}\text{H}_2\text{O}$:

		C	H	N
20	ber.:	66,0	9,5	6,4%
	gef.:	65,6	9,5	6,4%

Beispiel 5N,N-Bis-(4-chlorbenzyl)butylamin

25 Eine Lösung von N-n-Butyl-N-(4-chlorbenzyl)-4-chlorbenzamid
 (2,9 g; 8,6 mMol) in trockenem Tetrahydrofuran (25 ml) gibt
 man zu einer 1,0 M Lösung aus Diboran in Tetrahydrofuran
 (43 ml; 43 mMol). Das Gemisch rührt man eine halber Stunde
 bei 0°C und erhitzt anschließend 3 h unter Rühren auf Rück-
 30 flußtemperatur. Nach dem Abkühlen versetzt man das Gemisch
 durch vorsichtige Zugabe eines 1:1-Gemisches aus Wasser und
 konzentrierter Salzsäure (20 ml) bei 0°C. Die Lösungsmittel
 dampft man ab und rührt und erhitzt den weißen, mit Bor
 komplexierten Rückstand in einer 1:1-Lösung aus Wasser und
 35 konzentrierter HCl (70 ml) 7 1/4 h auf Rückflußtemperatur.

- 1 Nach dem Abkühlen trennt sich ein schweres Öl ab. Das Öl
extrahiert man in Dichlormethan (3 x 25 ml) und wäscht die
vereinigten Extrakte mit Kochsalzlösung und trocknet diese
(MgSO₄). Nach Filtration und Abdampfen erhält man einen
5 blaßgelben Sirup (1,41 g).

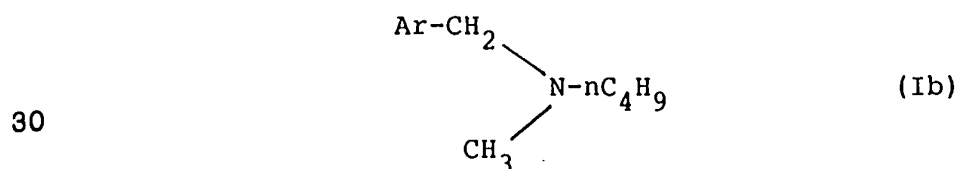
- Den Sirup setzt man mit wäßriger NaOH zur freien Base um
und extrahiert in Dichlormethan. Nach dem Trocknen (MgSO₄)
und Eindampfen erhält man durch Chromatographie über Kiesel-
10 gel und Elution mit Toluol das Produkt (1 g) in Form eines
Öles als das erste isolierte Produkt. Dieses wird mit salz-
saurem Ether in das HCl-Salz überführt. Das Lösungsmittel
dampft man ab und kristallisiert den Rückstand aus Ethyl-
acetat-Ether aus, wobei man in zwei Portionen die Titel-
15 verbindung und das Hydrochloridsalz (0,93 g) erhält.
Smp 174 - 178°C.

Analyse für C₁₈H₂₁Cl₂·HCl:

		C	H	N
20	ber.:	60,3	6,2	3,9%
	gef.:	60,3	6,2	4,2%

Beispiele 6 bis 10

- 25 Mit Hilfe analoger Verfahren erhält man die folgenden Ver-
bindungen der allgemeinen Formel Ib:



worin Ar die folgenden Bedeutungen besitzt:

1	Beispiel Nr.	Ar	Schmelzpunkt
	6	4-Hydroxyphenyl	135 - 137°C (Hemioxalat Hemihydrat)
5	7	2-Methoxyphenyl	121 - 123°C (Oxalat, Hydrat)
	8	4-Chlor-2-methoxyphenyl	142 - 144°C (Oxalat)
10	9	2,6-Dimethylphenyl	83 - 84,5°C (Maleat)
	10	4-Amino-5-chlor-2-methoxy- phenyl	167 - 174°C (Zers.) (Dihydrochlorid)

15

Beispiel 11N-Butyldibenzylamin

- 20 Eine Lösung von N,N-Dibenzylbutyramid (2,67 g) in Tetrahydro-
furan (10 ml) gibt man tropfenweise innerhalb von 10 min zu
einer gerührten Suspension von Lithiumaluminiumhydrid
(1,52 g) in Tetrahydrofuran (40 ml) bei 90°C hinzu. Das Ge-
misch erhitzt man 14 h auf Rückflußtemperatur und stoppt
25 durch tropfenweise Zugabe von Wasser (1,61 ml), 2N wäßrigem
Natriumhydroxid (3 ml) und Wasser (3 ml). Das weiße Gemisch
rührt man 1 h bei Zimmertemperatur und filtriert anschließend
ab. Den Rückstand wäscht man mit Tetrahydrofuran (2 x 10 ml)
und konzentriert die vereinigten Filtrate und Waschflüssig-
30 keiten im Vakuum. Man gibt Diisopropylether (50 ml) zu dem
Gemisch hinzu und wäscht mit einer gesättigten wäßrigen
Natriumchloridlösung (1 x 10 ml), trocknet (Na_2SO_4) und
konzentriert im Vakuum auf, wobei man ein oranges Öl (2,43 g)
erhält. Das Produkt chromatographiert man mit Diisopropyl-
35 ether als Eluenten über Kieselgel und destilliert Kolben für

- 1 Kolben, wobei man die Titelverbindung in Form der freien
Base erhält (1,82 g, 72%, Sdp 160°C/0,5 mm Hg). Anschließend
gibt man Ether (20 ml) und salzsauren Ether (5 ml) hinzu.
Das Gemisch konzentriert man im Vakuum auf und kristalli-
5 siert das Produkt langsam bei Zimmertemperatur in Ether
aus, wobei man das Hydrochlorid-hemihydratsalz (1,79 g)
erhält, Smp 131 - 133°C.

Analyse für $C_{18}H_{23}N \cdot HCl \cdot 0,5 H_2O$:

	C	H	N
ber.:	72,35	8,1	4,7%
gef.:	72,6	8,3	4,6%

15 Beispiel 12

N,N-Dibenzylldiaminobutan

- Eine Lösung von 4-(N,N-Dibenzylamino)-butyramid·HCl
(0,01 Mol) in trockenem THF (50 ml) gibt man tropfenweise
zu einer Lösung von $LiAlH_4$ (3,25 g; 0,0855 Mol) in trockenem
20 THF (50 ml) hinzu. Man rührt das Gemisch und erhitzt 2 h
auf Rückflußtemperatur, kühlt ab und zersetzt anschließend
durch tropfenweise Zugabe von Wasser (3 ml), 15%igem
wäßrigem NaOH (3 ml) und Wasser (9 ml). Nach Filtrieren
25 trocknet man das Filtrat ($MgSO_4$), filtriert ab und dampft
ein, wobei man ein Öl (2,95 g) erhält. Das Öl löst man
in heißem Ethanol (5 ml) und behandelt mit Oxal-
säure (1,0 g; 1 Äquivalent). Die Lösung filtriert man in
heißem Zustand, verdünnt mit Ethylacetat, kühlt ab und
30 filtriert die Kristalle ab. Nach zweimaligem Umkristalli-
sieren aus Ethanol-Ether erhält man das 3/4-Ethandionat-
salz (1,34 g) in Form sehr blasser cremefarbener Kristalle,
Smp 156 - 167°C (Zersetzung, Erweichung oberhalb 150°C).

1 Analyse für $C_{18}H_{24}N_2 \cdot \frac{3}{4}(COOH)_2$:

	C	H	N
ber.:	69,7	7,7	8,3%
gef.:	69.3	7,7	8,1%

5

Beispiel 13

N,N-Bis-(4-chlorbenzyl)-1,4-diaminobutan

10 Eine Lösung von 4-[N,N-Bis-(4-chlorbenzyl)amino]butyronitril (2,2 g; 0,0066 Mol) in trockenem THF (25 ml) gibt man tropfenweise zu einer eisgekühlten Lösung von 1,0 M BH_3 -THF (40 ml; 0,04 Mol) unter einer Stickstoffatmosphäre hinzu. Das Gemisch wird anschließend 7 h auf Rückfluß-
 15 temperatur erhitzt. Nach Abkühlen zersetzt man das Gemisch durch tropfenweise Zugabe einer 1:1-Gemisches aus konzentrierter HCl und Wasser (30 ml). Die Lösungsmittel dampft man im Vakuum ab und kocht den Rückstand 4 h mit Wasser (50 ml) und konzentrierter H_2SO_4 (20 ml). Nach dem
 20 Abkühlen wird das Gemisch mit wäßriger NaOH basifiziert und mit CH_2Cl_2 (3 x 30 ml) extrahiert. Die vereinigten Extrakte wäscht man mit Wasser und trocknet ($MgSO_4$). Nach Filtration und Eindampfen erhält man ein gummiartiges Produkt (1,59 g), das man über Silikagel durch Elution
 25 mit reinem Ethylacetat chromatographiert. Nach weiterer Elution mit einer Lösung aus 2% Et_3N -20% $EtOH$ -78% Ethylacetat erhält man 1,52 g eines gummiartigen Produktes, das man in heißem Ethanol auflöst und mit 1 Äquivalent Oxalsäure behandelt, mit Ether verdünnt und abkühlt. Nach
 30 langsamer Kristallisation erhält man einen Feststoff, den man aus Ethanol umkristallisiert, wobei man die Titelverbindung in Form des 3/4 Oxalatsalzes (0,76 g) erhält, Smp 158 - 166°C (Zersetzung).

35 Analyse für $C_{18}H_{22}Cl_2N_2 \cdot \frac{3}{4}(COOH)_2$:

	C	H	N
ber.:	57,9	5,85	6,9%
gef.:	57,9	6,0	7,0%

1 Beispiel 14N-(3-Chlorpropyl)-dibenzylamin

Die Titelverbindung in Form des Hydrochloridsalzes stellt
 5 man durch Halogenierung von N-(3-Hydroxypropyl)-dibenzyl-
 amin mit Thionylchlorid her, Smp 118 - 121°C (Zers.).

Analyse für $C_{17}H_{20}ClN \cdot HCl$:

		C	H	N
10	ber.:	65,8	6,8	4,5%
	gef.:	65,7	6,9	4,7%

Beispiel 1515 S-[4-(N,N-Dibenzyl)-aminobutyl]-isothioharnstoff

Ein Gemisch aus N-(3-Chlorpropyl)-dibenzylamin (1,98 g;
 7,2 mMol), hergestellt gemäß Beispiel 14, und Thioharnstoff
 (0,55 g, 7,2 mMol) in Ethanol (25 ml) rührt man und erhitzt
 17 h auf Rückflußtemperatur. Die Lösung kühlt man anschlie-
 20 ßend ab und dampft das Lösungsmittel ab, wobei man einen
 öligen Rückstand erhält. Das Öl verreibt man mit Ether, wo-
 bei sich über Nacht Kristalle ausbilden. Die Kristalle
 filtriert man ab und kristallisiert aus Isopropanol-Ethyl-
 acetat um, wobei man Kristalle der Titelverbindung in Form
 25 des Hydrochlorid-quaterhydrates erhält (1,09 g),
 Smp 139 - 141°C.

Analyse für $C_{18}H_{23}N_3S \cdot HCl \cdot \frac{1}{4}H_2O$:

		C	H	N
30	ber.:	61,0	7,0	11,9%
	gef.:	60,8	6,9	11,9%

1 Beispiel 163-[N,N-Bis-benzyl]-aminopropansulfonsäure

- 5 a) S-[(N,N-Dibenzyl)-aminobutyl]-isothioharnstoff-hydrochlorid (hergestellt gemäß Beispiel 15) hydrolysiert man in wäßrigem ethanolischem Natriumhydroxid. Die Lösungsmittel dampft man ab und nimmt den Rückstand in Wasser auf und extrahiert dreimal mit Methylendichlorid. Die
- 10 Extrakte trocknet man (MgSO_4), filtriert und dampft ab, wobei man N-(3-Mercaptopropyl)-dibenzylamin erhält.
- b) Eine Lösung der in Stufe a) hergestellten Mercaptoverbindung (4,18 g, 0,015 Mol) in Essigsäure (50 ml) und
- 15 Wasser (50 ml) kühlt man auf 0°C ab (Eisbad), rührt anschließend heftig unter tropfenweiser Zugabe einer Lösung aus Brom (7,84 g, 0,049 Mol) in Essigsäure (50 ml). Das entstehende Gas wird in eine Wasserfalle eingeleitet. Nach Beendigung der Zugabe der Bromlösung rührt man das
- 20 Gemisch 1 h bei Zimmertemperatur. Die Lösungsmittel dampft man im Vakuum ab und wäscht den Rückstand zweimal mit Wasser. Das verbleibende gummiartige Produkt kocht man 4,75 h mit Wasser, wobei das Gemisch vollständig aufgelöst wird. Die Lösung wird abgekühlt und zur Trockene
- 25 eingedampft, wobei man 3-[N,N-Bis-benzyl]-aminopropansulfonsäure in Form eines Öls erhält.

Dieses reinigt man durch C-18 Reverse-Phase-HPLC mit 2,5 M Ammoniumacetat in 25 - 75 % Acetonitril/Wasser, gepuffert auf pH 3,5. Man erhält ein organisch reines Produkt, welches 1 Moläquivalent Ammoniumacetat enthält.

30

1 Beispiel 172-[N-Butyl-N-methyl]-naphthalinmethanamin

- 5 a) 2-Napththoylchlorid (3,81 g, 0,020 Mol), gelöst in Dichlormethan (10 ml) gibt man tropfenweise in eine eisgekühlte Lösung von N-Methylbutylamin (1,74 g, 0,020 Mol) und Diisopropylethylamin (4,5 ml, 0,025 Mol) in Dichlormethan (40 ml). Das Gemisch rührt man 18 h bei Zimmer-
10 temperatur und dampft im Vakuum ein. Den Rückstand nimmt man in Dichlormethan (50 ml) auf, wäscht mit 2M HCl (2 x 25 ml), trocknet (MgSO_4) und dampft anschließend im Vakuum ein, wobei man N-Butyl-N-methylnaphthalin-2-carboxamid (4,6 g, 0,019 Mol) in Form eines gelben Öles
15 erhält.
- b) Eine 10M Lösung von Boran/Methylsulfid in Tetrahydrofuran (5 ml, 0,05 Mol) gibt man tropfenweise zu einer Lösung des Produktes aus Schritt a), gelöst in wasser-
20 freiem Tetrahydrofuran (75 ml). Das Gemisch erhitzt man 18 h auf Rückflußtemperatur, kühlt auf 20°C ab und gibt anschließend tropfenweise eine 5M Schwefelsäurelösung (20 ml) innerhalb 1 h hinzu. Das Gemisch rührt man 1 h und destilliert anschließend Dimethylsulfid und Tetra-
25 hydrofuran aus dem Reaktionsgemisch bei 80°C ab. Man gibt weitere 5M Schwefelsäure hinzu (10 ml) und erhitzt das Gemisch 1 1/2 h auf Rückflußtemperatur und rührt anschließend 16 h bei Zimmertemperatur. Das Gemisch basis-
30 fiziert man mit 2M Natriumbicarbonat, extrahiert mit Dichlormethan (2 x 50 ml), trocknet (MgSO_4) und dampft im Vakuum ein, wobei man die Titelverbindung (3,95 g, 0,017 Mol) in Form eines gelben Öles erhält. Man löst Tosylsäure (3,23 g, 0,017 Mol) in Isopropanol (20 ml) und gibt die Lösung anschließend zu dem oben hergestellten
35 Produkt. Nach Abdampfen im Vakuum und Kristallisation

1 aus Ethylacetat/Toluol erhält man das Toluol-4-sulfonsäure-
salz (4,15 g, 52%) in Form eines weißen Feststoffes.

Analyse für $C_{16}H_{21}N \cdot C_7H_8SO_3$:

5		C	H	N
	ber.:	69,2	7,32	3,51%
	gef.:	69,2	7,18	3,47%

10 Beispiel 18

1-[N-Butyl-N-methyl]-naphthalinmethanamin

- 15 a) Eine Lösung von 1-Naphthoylchlorid (3,81 g, 0,020 Mol),
gelöst in Dichlormethan (10 ml), gibt man tropfenweise
zu einer eisgekühlten Lösung von N-Methylbutylamin
(1,74g, 0,020 Mol) und Diisopropylethylamin (4,5 ml,
ca. 0,025 Mol), gelöst in Dichlormethan (50 ml). Das
Gemisch rührt man 18 h bei Zimmertemperatur und dampft
anschließend im Vakuum ein, nimmt in Dichlormethan
20 (50 ml) auf, wäscht mit verdünnter Salzsäure (2 x 25 ml),
trocknet ($MgSO_4$) und dampft anschließend im Vakuum ein,
wobei man 1-(n-Butyl-N-methyl)-naphthalincarboxamid
(4,46 g, 0,018 Mol) erhält.
- 25 b) Zu dem Produkt aus Stufe a), gelöst in Tetrahydrofuran
(25 ml), gibt man eine 10M Lösung von Boran/Methyl-
sulfid in Tetrahydrofuran (5 ml, 0,05 Mol). Das Gemisch
erhitzt man 18 h auf Rückflußtemperatur und kühlt an-
schließend auf Zimmertemperatur ab. Man gibt 5M
30 Schwefelsäure (20 ml) tropfenweise hinzu und rührt
das Gemisch 1 h und destilliert anschließend die Lö-
sungsmittel und Methylsulfid ab. Man gibt Schwefel-
säure (20 ml, 10M) hinzu und erhitzt das Gemisch
1 1/2 h auf Rückflußtemperatur. Nach dem Abkühlen und
35 Eindampfen im Vakuum nimmt man den Rückstand in

- 1 wäßrigem Natriumbicarbonat (50 ml) auf, extrahiert mit
 Dichlormethan (2 x 100 ml), trocknet (MgSO_4) und dampft
 anschließend im Vakuum ein, wobei man die Titelverbin-
 5 dung (4,2 g, 0,017 Mol) in Form eines Öls erhält. Hierzu
 gibt man Toluol-4-sulfonsäure (3,23 g, 0,017 Mol) und
 erhitzt das Gemisch in Ethanol/Ethylacetat, wobei man
 bei Abkühlen Kristalle des Toluol-4-sulfonsäuresalzes
 der Titelverbindung erhält (3,97 g), Smp 126 - 130°C.

- 10 Analyse für $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{N} \cdot \text{C}_7\text{H}_8\text{SO}_3$:

	C	H	N
ber.:	69,1	7,32	3,51%
gef.:	68,8	7,40	3,40%

15

Beispiel 19

3-(1,2-Diphenylethylamino)-propansulfonsäure,
Natriumsalz

20

- Eine Lösung von 12,2g 3-Hydroxy-1-propansulfonsäure- γ -
 sulton, 19,7 g 1,2-Diphenylethylamin und 150 ml Methanol
 läßt man 72 Stunden bei Zimmertemperatur stehen. Den
 ausgefällten Niederschlag trennt man ab und suspendiert
 25 diesen in siedendem Methanol. Nach Abkühlen auf Zimmer-
 temperatur trennt man den Feststoff ab und trocknet
 diesen im Vakuum. Den resultierenden Feststoff rührt
 man mit einem Liter Methanol und 2,792 g Natriumhydroxid,
 bis eine klare Lösung gebildet wird. Nach Entfernung
 30 des Lösungsmittels im Vakuum erhält man 22 g der Titel-
 verbindung in Form des 1/4-Hydrates. Smp 285 - 290°C.

Analyse für $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{SNa} \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$:

35

	C	H	N	S
Gefunden:	58,46	5,81	4,01	9,36
Berechnet:	58,85	6,25	4,04	9,24

1

Beispiel 20

5

3-[(Diphenylmethyl)amino]-1-propansulfonsäure,
Natriumsalz

10

Eine Lösung von 18,3 g Aminodiphenylmethan, 12,2g
3-Hydroxy-1-propansulfonsäure- γ -sulton und 200 ml
Methanol läßt man 72 Stunden bei Zimmertemperatur
stehen. Das gummiartige Präzipitat trennt man ab und
löst es in einem Gemisch aus Isopropanol und Ethanol.
Während des Stehens bildet sich ein kristalliner Nieder-
schlag aus. Den Feststoff trennt man ab und löst ihn
in 800 ml Methanol. Die Lösung wird bis zum Kristallisa-
tionspunkt eingedampft, abgekühlt und filtriert, wo-
bei man 12 g eines Feststoffes erhält.

15

20

Den Feststoff suspendiert man in 300 ml Methanol und
filtriert mit 2N Natriumhydroxid-Lösung. Die Lösung
dampft man im Vakuum ein, wobei man 12,6 g der Titel-
verbindung in Form des 2/3-Hydrates erhält.
Smp 150 bis 154 °C (Zersetzung).

25

Analyse für $C_{16}H_{18}NO_3SNa \cdot 2/3H_2O$:

	C	H	N
ber.:	56,64	5,73	4,13
gef.:	56,90	5,68	4,13

30

Beispiel 213-(2,2-Diphenylethylamino)-1-propansulfonsäure,
Natriumsalz

35

Eine Lösung von 12,2 g 3-Hydroxy-1-propansulfonsäure-
 γ -sulton, 19,7 g 2,2-Diphenylethylamin und 270 ml
Methanol läßt man 58 Stunden bei Zimmertemperatur stehen.

1

Den ausgefällten Feststoff filtriert man ab und wäscht
ihn mit Methanol. Den Feststoff trocknet man im Vakuum,
5 wobei man 15,3 g 3-(2,2-Diphenylethylamino)-1-propan-
sulfonsäure, Smp 283-5°C (Zers.), erhält.

Analyse für $C_{17}H_{21}NO_3S$:

10		C	H	N	S
	gef.:	63,98	6,87	4,49	9,96
	ber.:	63,92	6,63	4,39	10,04

Das Natriumsalz stellt man her, indem man 11,36 g der
Säure und 1,424 g Natriumhydroxid in 500 ml Methanol
15 löst. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum
erhält man 8,6 g der Titelverbindung, Smp 283-285 °C.

Analyse für $C_{17}H_{20}NO_3SNa$:

20		C	H	N	S
	gef.:	59,62	5,98	4,01	9,01
	ber.:	59,81	5,91	4,10	9,39

25

30

35