



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 698 18 709 T2 2004.08.19

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 051 393 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 698 18 709.1

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/FR98/00147

(96) Europäisches Aktenzeichen: 98 904 231.2

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 99/037606

(86) PCT-Anmeldetag: 27.01.1998

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: 29.07.1999

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 15.11.2000

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: 01.10.2003

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 19.08.2004

(51) Int Cl.⁷: C07C 309/15

C07C 309/24, C07F 9/30, A61K 31/185,
A61K 31/66

(73) Patentinhaber:

Merck Santé, Lyon, FR

(74) Vertreter:

COHAUSZ & FLORACK, 40211 Düsseldorf

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI,
LU, MC, NL, PT, SE

(72) Erfinder:

BERTHELON, Jean-Jacques, F-69005 Lyon, FR;
DURBIN, Philippe, F-69100 Villeurbanne, FR

(54) Bezeichnung: DERIVATIVES OF AMINOALKANE SULPHONIC, PHOSPHONIC AND PHOSPHINIC ACIDS, THEIR
PREPARATION AND THEIR USE AS MEDICAMENTS

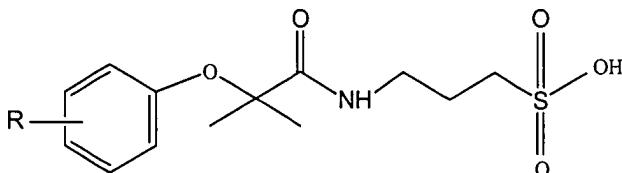
Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingeleitet, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die Erfindung betrifft Sulfon-, Phosphon- und Phosphinsäurederivate, die zur Behandlung einer Abhängigkeit von Alkohol und anderen Substanzen vorgesehen sind.

[0002] Im japanischen Patent JP 7 612 093 sind Verbindungen mit der Formel

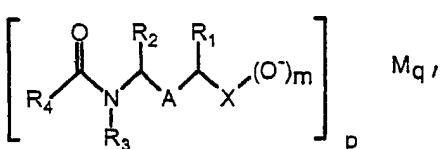


als den Cholesterinspiegel senkende Mittel beschrieben.

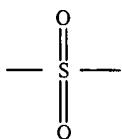
[0003] Im japanischen Patent JP 63 201 643 ist die Verwendung von Kalium-4-palmitylsulfonat als Zusatzstoff in photographischen Trägern beschrieben.

[0004] In FR-A-2 457 281 sind Acetylhomotaurinsalze als Membranstabilisatoren beschrieben. Dabei wird das Acetylhomotaurincalciumsalz (unter dem Namen Acamprosat) bei der Behandlung der Alkoholsucht eingesetzt.

[0005] Die Erfindung hat zum Gegenstand neue Sulfon-, Phosphon- und Phosphinsäurederivate mit der Formel (I)

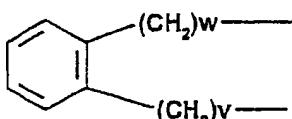


in welcher
– X

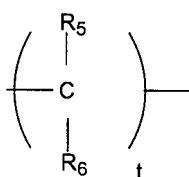


bedeutet,

- R1, R2 und R3 aus Wasserstoff und einem C1- bis C7-Alkylrest ausgewählt sind und
- A eine Gruppierung mit der Formel



mit v und w = 0, 1 und 2, oder eine Gruppierung mit der Formel



bedeutet, worin

- R5 und R6 unabhängig voneinander aus Wasserstoff, einem C1- bis C7-Alkylrest, einem Arylrest mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen und einem aus Furyl, Thienyl und Thiazolyl ausgewählten Heteroarylrest ausgewählt sind, wobei der Aryl- und der Heteroarylrest 1 bis 3 Substituenten tragen kann, die aus einer C1- bis C7-Alkylgruppe, einem Halogenatom oder einer Trifluormethylgruppe ausgewählt sind, und t = 1 bis 3,
- R4 aus Wasserstoff, einem C1- bis C7-Alkylrest, CF3, einem Arylrest mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen und einem aus Furyl, Thienyl und Thiazolyl ausgewählten Heteroarylrest ausgewählt ist, wobei der Aryl- und der Heteroarylrest 1 bis 3 Substituenten tragen kann, die aus einer C1- bis C7-Alkylgruppe, einem Halogenatom oder einer Trifluormethylgruppe ausgewählt sind, und
- M ein einwertiges Metall (Na, K, Li) oder ein zweiwertiges Metall (Ca, Mg, Sr, Zn) bedeutet,
- m = 1 oder 2,

- p = 1 bis 2 und q = 1 bis 2, wobei p und q derart sind, dass die elektrische Neutralität des Salzes sichergestellt bleibt, und
- R4 keinen Methylrest bedeutet, wenn R1, R2 und R3 Wasserstoff bedeuten.

[0006] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können chirale Zentren enthalten. Dabei gehören die optischen Isomeren, Racemate, Enantiomeren und Diastereoisomeren zum Erfindungsumfang.

[0007] Die Anmelderin hat gezeigt, dass es diese Produktfamilie erlaubt, den Alkoholkonsum bei alkoholabhängigen Ratten zu senken. Ihre therapeutische Verabreichung betrifft u. a. das Gebiet der Abhängigkeit von Alkohol und anderen Substanzen, die in der Lage sind, zu einer Sucht zu führen, beispielsweise Opium-, Nikotin- und Koffeinverbindungen, Amphetamine, Cannabinoide und Beruhigungsmittel.

[0008] Die Erfindung erstreckt sich auch auf pharmazeutische Zusammensetzungen, die als Wirkstoff eine Verbindung mit der Formel (I) enthalten, gegebenenfalls mit einer oder mehreren pharmazeutisch verträglichen Grundlagen oder einem oder mehreren pharmazeutisch geeigneten Trägern kombiniert.

[0009] Von den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen sind beispielhaft Tabletten, Dragees, trinkbare Lösungen und Kapseln zu nennen.

[0010] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können mit einer Dosis von 0,01 bis 1 g ein bis drei Mal täglich verabreicht werden.

[0011] von den bevorzugten Verbindungen mit der Formel I sind beispielhaft zu nennen:

Calcium-3-(2-(methyl)propanoylamino)-propansulfonat
Magnesium-3-(2-(methyl)propanoylamino)-propansulfonat
Calcium-3-(butanoylamino)-propansulfonat
Magnesium-3-(butanoylamino)-propansulfonat
Calcium-3-(pentanoylamino)-propansulfonat
Calcium-3-(benzoylamino)-propansulfonat
Magnesium-3-(benzoylamino)-propansulfonat
Zink-3-(2-(methyl)propanoylamino)-propansulfonat
Strontium-3-(2-(methyl)propanoylamino)-propansulfonat
Calcium-3-(3-(methyl)butanoylamino)-propansulfonat
Magnesium-3-(3-(methyl)butanoylamino)-propansulfonat
Calcium-3-(2,2-(dimethyl)propanoylamino)-propansulfonat
Magnesium-3-(2,2(dimethyl)propanoylamino)-propansulfonat
Calcium-3-(acetylamino)-2-methylpropansulfonat
Calcium-3-(acetylamino)-3-methylpropansulfonat
Magnesium-3-(acetylamino)-3-methylpropansulfonat
Calcium-3-(acetylamino)-1-methylpropansulfonat
Calcium-3-(acetylamino)-2-peenylpropansulfonat
Calcium-2-(2-acetylaminomethyl)-phenylmethansulfonat
Calcium-N-methyl-3-(acetylamino)-propansulfonat
Calcium-3-(acetylamino)-2,2-dimethylpropansulfonat
Calcium-3-(trifluormethylcarbonyl)-propansulfonat.

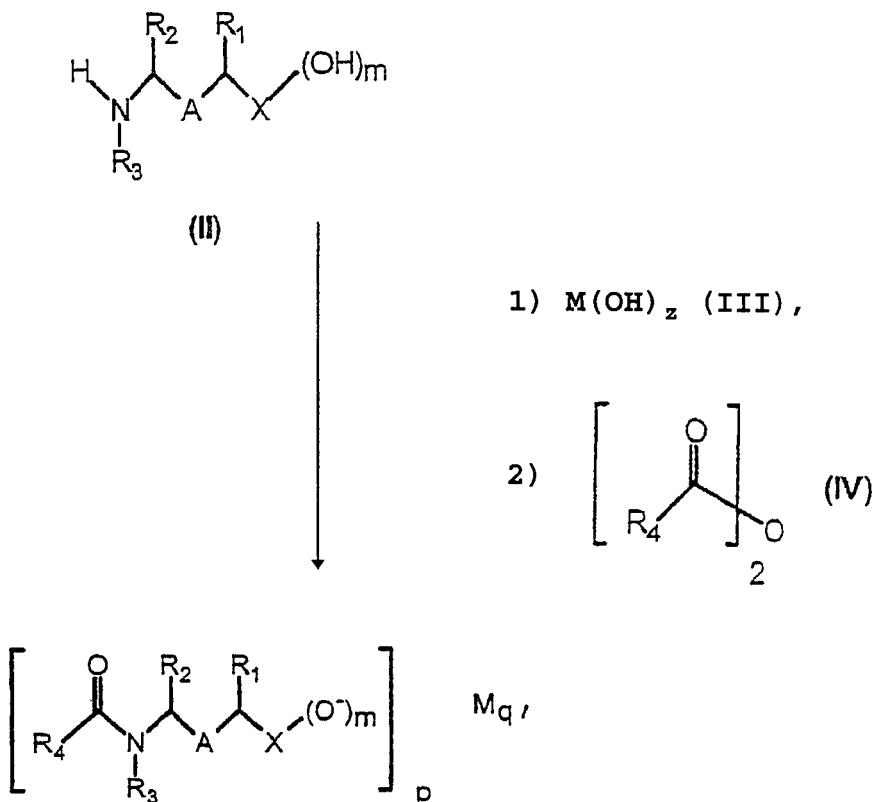
[0012] Besonders bevorzugt sind Verbindungen mit der Formel I, in welcher R4 einen C2- bis C7-Alkylrest und insbesondere einen verzweigten Rest bedeutet.

[0013] Folgende Verbindungen gehören ebenfalls zum Erfindungsumfang:

3-((2-Methyl)-propanoylamino)-propansulfonsäure
3-(Butanoylamino)-propansulfonsäure
3-(Pantanoylamino)-propansulfonsäure
3-(Benzoylamino)-propansulfonsäure
N-Methyl-3-(acetylamino)-propansulfonsäure
3-((3-Methyl)butanoylamino)-propansulfonsäure
3-((2,2-Dimethyl)propanoylamino)-propansulfonsäure
3-(Acetylamino)-2-methylpropansulfonsäure
3-(Acetylamino)-3-methylpropansulfonsäure
3-(Acetylamino)-1-methylpropansulfonsäure
3-(Acetylamino)-2-peenylpropansulfonsäure
2-(2-Acetylaminomethyl)-phenylmethansulfonsäure
3-(Acetylamino)-2,2-dimethylpropansulfonsäure
3-(Trifluormethylcarbonyl)-propansulfonsäure.

[0014] Die Erfindung ist auch auf ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen gerichtet. Dieses ist zusammengefasst im Reaktionsschema 1.

Reaktionsschema 1:

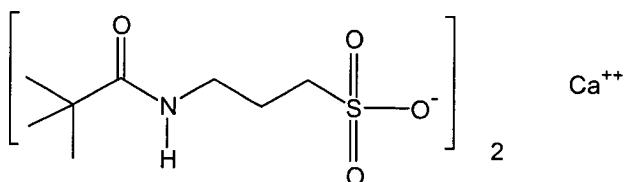


[0015] Die Umsetzung kann durchgeführt werden, indem die Verbindung mit der Formel (II) mit der Base $M(OH)_z$, worin z die Wertigkeit von M bedeutet, umgesetzt wird, wobei die Temperatur auf 15 bis 20°C gehalten und das Anhydrid mit der Formel (IV) zugegeben wird. Die Umsetzung wird eine Nacht lang stattfinden gelassen, wonach nach Behandlung die Verbindung mit der Formel (I) erhalten wird.

[0016] Die Reihe der die Erfindung erläuternden Beispiele ist nicht beschränkend. Bei den Werten der Protonen-Kernmagnetresonanzspektroskopie (1H-NMR) werden folgende Abkürzungen benutzt:

- ppm für Teile auf eine Million
 - s für Singulett
 - d für Dublett
 - t für Triplette
 - q für Quadruplett
 - m für massiver Komplex
 - j für die in Hertz angegebenen Kopplungen
 - dd für Dublett-Dublett.

Beispiel 1
Calcium-3-(2,2-(dimethyl)propanoylamino)-propansulfonat



[0017] C₁₆H₃₂CaN₂O₈S₂ MG = 484,65.

[0018] 8,1 g (0,11 mol) Ca(OH)₂ wurden zu einer Lösung von 22,3 g (0,1 mol) Aminopropansulfonsäure in einer ausreichenden Menge destillierten Wassers gegeben. Es wurde eine weiße Suspension erhalten, die 15 Minuten lang gerührt wurde.

[0019] Es wurde auf 15°C abgekühlt und tropfenweise 35,2 g (0,2 mol) (2,2-Dimethyl)-propansäureanhydrid zugegeben und die Temperatur auf zwischen 15 und 20°C gehalten. Anschließend wurde unter Rühren eine Nacht lang auf Umgebungstemperatur gebracht. Die erhaltene Lösung wurde danach im Vakuum eingedampft und der Rückstand von einer ausreichenden Menge destillierten Wassers aufgenommen, um ihn zu solubili-

sieren. Erneut wurden 17,6 g (0,1 mol) (2,2-Dimethyl)-propansäureanhydrid bei zwischen 15 und 20°C zugegeben und anschließend erneut eine Nacht lang unter Rühren bei Umgebungstemperatur belassen. Es wurde unter Vakuum bis zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in 300 ml absolutem Ethanol aufgenommen, das 1,5 ml konzentrierte Salzsäure enthielt. Der erhaltene Niederschlag wurde zentrifugiert und getrocknet. Danach wurde er von der Menge destillierten Wassers aufgenommen, die für seine Auflösung nötig war. Nach Waschen mit Ether wurde zur wässrigen Phase langsam Aceton bis zum Erhalten einer bleibenden Trübung zugegeben. Das Rühren wurde bis zum Ende der Ausfällung fortgesetzt und danach zentrifugiert und getrocknet.

Erhaltenes Gewicht: 4,5 g (Ausbeute: 37%)

Fp: 300°C

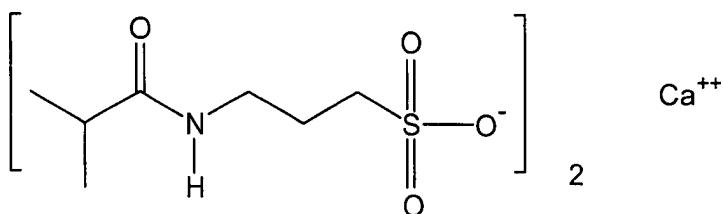
IRgC=O: 1623 cm⁻¹

1H-NMR (D₂O) δ in ppm: 0,83 (s, 3CH₃); 1,59 (m, CH₂); 2,56 (m, CH₂); 2,97 (m, CH₂).

Elementaranalyse: (C₁₆H₃₂CaN₂O₈S₃ × 0,25H₂O)

	C %	H %	Ca %	N %	S %
berechnet	39,65	6,66	8,27	5,78	13,23
gefunden	38,72	6,61	8,49	5,87	13,33

Beispiel 2
Calcium-3-(2-(methyl)propanoylamino)-propansulfonat



[0020] C₁₄H₂₈CaN₂O₈S₂ MG = 456,60

Fp: > 360°C

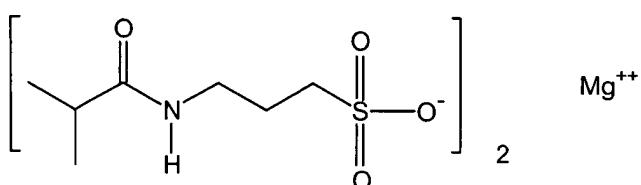
IRgC=O: 1644 cm⁻¹

1H-NMR (D₂O) δ in ppm: 1,1 (d, 2CH₃); 1,93 (m, CH₂); 2,48 (m, CH₂); 2,90 (m, CH₂); 3,29 (t, CH₂).

Elementaranalyse:

	C %	H %	Ca %	N %	S %
berechnet	36,83	6,18	8,78	6,14	14,04
gefunden	36,96	6,27	8,70	6,27	14,25

Beispiel 3
Magnesium-3-(2-(methyl)propanoylamino)-propansulfonat



[0021] C₁₄H₂₈MgN₂O₈S₂ MG = 440,83

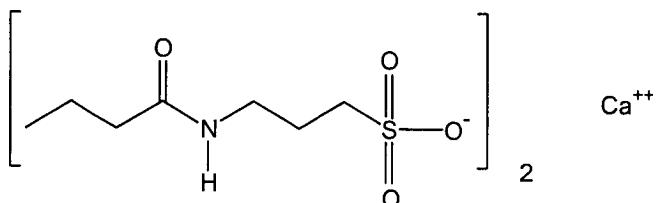
Fp: 270 bis 273°C

IRgC=O: 1644 cm⁻¹

1H-NMR (D₂O) δ in ppm: 0,95 (d, 2CH₃); 1,78 (m, CH₂); 2,34 (m, CH₂); 2,76 (m, CH₂); 3,14 (t, CH₂).

Elementaranalyse:

	C %	H %	Mg %	N %	S %
berechnet	36,65	6,59	5,30	6,11	13,97
gefunden	36,56	6,60	5,52	6,15	13,57

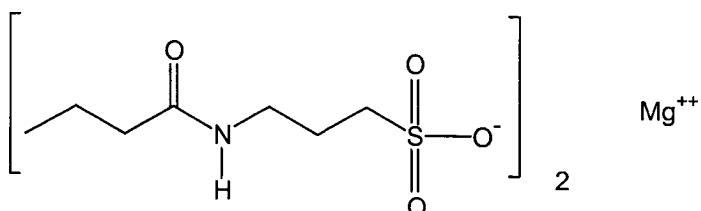
Beispiel 4
Calcium-3-(butanoylamino)-propansulfonat[0022] $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{CaN}_2\text{O}_8\text{S}_2$ MG = 456,60

Fp: > 360°C

IRgC=O: 1633 cm⁻¹1H-NMR (D_2O) δ in ppm: 0,81 (t, CH_3); 1,49 (m, CH_2); 1,84 (m, CH_2); 2,12 (t, CH_2); 2,83 (m, CH_2); 3,21 (t, CH_2).

Elementaranalyse:

	C %	H %	Ca %	N %	S %
berechnet	36,83	6,18	8,78	6,14	14,04
gefunden	36,84	6,23	8,79	6,30	14,29

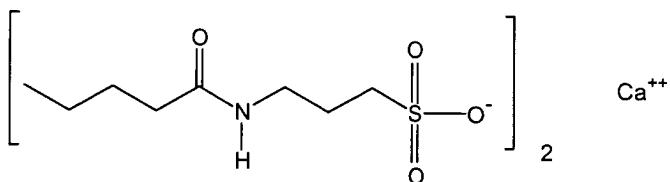
Beispiel 5
Magnesium-3-(butanoylamino)-propansulfonat[0023] $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{MgN}_2\text{O}_8\text{S}_2$ MG = 440,83

Fp: 325°C

IRgC=O: 1635 cm⁻¹1HNMR (D_2O) δ in ppm: 0,94 (t, CH_3); 1,64 (m, CH_2); 1,98 (m, CH_2); 2,26 (t, CH_2); 2,97 (m, CH_2); 3,35 (t, CH_2).Elementaranalyse: $(\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{MgN}_2\text{O}_8\text{S}_2 \times 2\text{H}_2\text{O})$

	C %	H %	Mg %	N %	S %
berechnet	35,26	6,76	5,10	5,38	13,45
gefunden	35,11	6,62	5,35	5,90	13,10

Beispiel 7
Calcium-3-(pentanoylamino)-propansulfonat



[0024] $C_{16}H_{32}CaN_2O_8S_2$ MG = 484,65

Fp: > 360°C

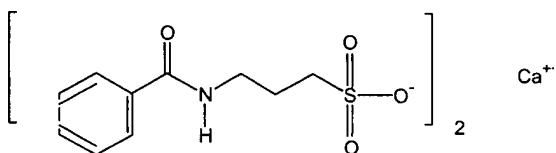
IRgC=O: 1633 cm⁻¹

¹H-NMR (D₂O) δ in ppm: 0,99 (t, CH₃); 1,4 (m, CH₂); 1,67 (m, CH₂); 2,04 (m, CH₂); 2,35 (t, CH₂); 3,03 (m, CH₂); 3,41 (t, CH₂).

Elementaranalyse:

	C %	H %	Ca %	N %	S %
berechnet	39,65	6,66	8,27	5,78	13,23
gefunden	39,75	6,75	8,33	5,54	13,23

Beispiel 8
Calcium-3-(benzoylamino)-propansulfonat



[0025] $C_{20}H_{24}CaN_2O_8S_2$ MG = 524,63

Fp: > 360°C

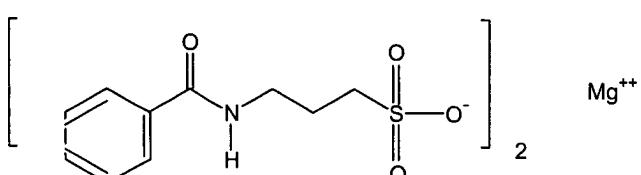
IRgC=O: 1637 cm⁻¹

¹H-NMR (D₂O) δ in ppm: 1,78 (m, CH₂); 2,72 (m, CH₂); 3,21 (t, CH₂); 7,2–7,45 (m, 5AR).

Elementaranalyse: ($C_{20}H_{24}CaN_2O_8S_2 \times 1H_2O$)

	C %	H %	Ca %	N %	S %
berechnet	44,27	4,83	7,39	5,16	11,82
gefunden	43,98	4,75	7,23	5,11	11,42

Beispiel 9
Magnesium-3-(benzoylamino)-propansulfonat



[0026] $C_{20}H_{24}MgN_2O_8S_2$ MG = 508,86

Fp: 350°C

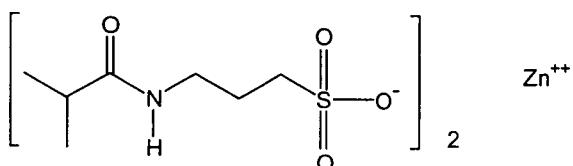
IRgC=O: 1640 cm⁻¹

¹H-NMR (D₂O) δ in ppm: 1,9 (m, CH₂); 2,83 (m, CH₂); 3,33 (t, CH₂); 7,32–7,68 (m, 5AR).

Elementaranalyse: $(C_{20}H_{24}MgN_2O_8S_2 \times 2H_2O)$

	C %	H %	Mg %	N %	S %
berechnet	44,08	5,18	4,46	5,14	11,77
gefunden	44,49	5,18	4,48	5,16	11,42

Beispiel 11
Zink-3-(2-(methyl)propanoylamino)-propansulfonat

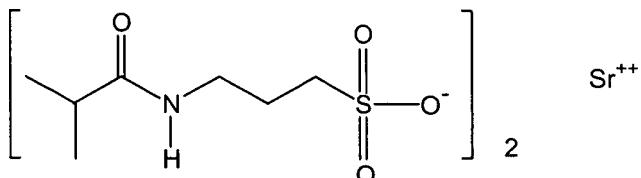
 Zn^{++} [0027] $C_{14}H_{28}N_2O_8S_2Zn$ MG = 481,89

Fp: 114°C

IRgC=O: 1637 cm⁻¹1H-NMR (D_2O) δ in ppm: 0,77 (d, CH₃); 1,6 (m, CH₂); 2,17 (m, CH); 2,58 (m, CH₂); 2,97 (t, CH₂).Elementaranalyse: $(C_{14}H_{28}N_2O_8S_2Zn \times 2H_2O)$

	C %	H %	N %	S %	Zn %
berechnet	32,46	6,27	5,41	12,38	12,62
gefunden	32,46	6,27	5,30	12,38	12,44

Beispiel 12
Strontium-3-(2-(methyl)propanoylamino)-propansulfonat

 Sr^{++} [0028] $C_{14}H_{28}N_2O_8S_2Sr$ MG = 504,14

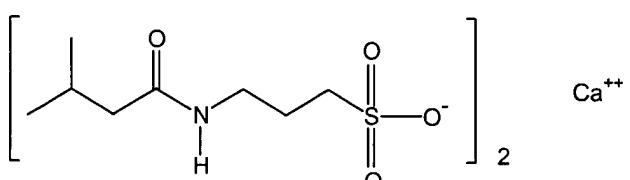
Fp: 345 bis 350°C

IRgC=O: 1642 cm⁻¹1H-NMR (D_2O) δ in ppm: 1 (d, CH₃); 1,83 (m, CH₂); 2,39 (m, CH); 2,8 (m, CH₂); 3,19 (t, CH₂).

Elementaranalyse:

	C %	H %	N %	S %	Sr %
berechnet	33,36	5,60	5,56	12,72	17,38
gefunden	33,12	5,62	5,24	12,24	17,85

Beispiel 13
Calcium-3-(3-(methyl)butanoylamino)-propansulfonat

 Ca^{++}

[0029] $C_{16}H_{32}CaN_2O_8S_2$ MG = 484,65

Fp: > 350°C

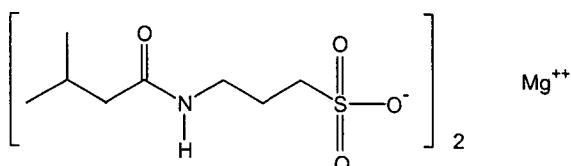
IRgC=O: 1633 cm⁻¹1H-NMR (D_2O) δ in ppm: 0,91 (d, 2CH₃); 1,89–2,12 (m, 2CH₂ + CH); 2,92 (m, CH₂); 3,3 (t, CH₂).

Elementaranalyse:

	C %	H %	Ca %	N %	S %
berechnet	39,65	6,66	8,27	5,78	13,23
gefunden	39,07	6,41	8,37	5,83	13,08

Beispiel 14

Magnesium-3-(3-(methyl)butanoylamino)-propansulfonat

[0030] $C_{16}H_{32}MgN_2O_8S_2$ MG = 468,88

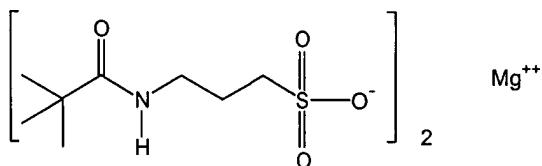
Fp: 280 bis 287°C

IRgC=O: 1644 cm⁻¹1H-NMR (D_2O) δ in ppm: 0,66 (d, 2CH₃); 1,63–1,87 (m, 2CH₂ + CH); 2,67 (m, CH₂); 3,05 (t, CH₂).Elementaranalyse: ($C_{16}H_{32}MgN_2O_8S_2 \times 2H_2O$)

	C %	H %	Mg %	N %	S %
berechnet	38,05	7,18	4,81	5,55	12,70
gefunden	38,40	7,10	5,53	5,67	13,13

Beispiel 15

Magnesium-3-(2,2-(dimethyl)propanoylamino)-propansulfonat

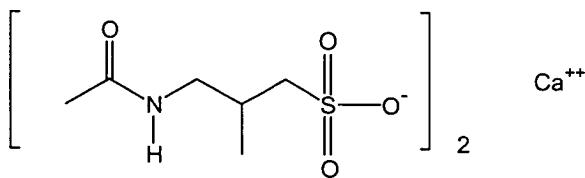
[0031] $C_{16}H_{32}MgN_2O_8S_2$ MG = 468,88

Fp: 200 bis 250°C

IRgC=O: 1630 cm⁻¹1H-NMR (D_2O) δ in ppm: 1,28 (s, 3CH₃); 2,04 (m, CH₂); 3,02 (m, CH₂); 3,42 (t, CH₂).Elementaranalyse: ($C_{16}H_{32}MgN_2O_8S_2 \times 5H_2O$)

	C %	H %	Mg %	N %	S %
berechnet	34,42	7,57	4,35	5,04	11,49
gefunden	33,94	7,48	4,35	5,38	11,68

Beispiel 16
Calcium-3-(acetylamino)-2-methylpropansulfonat



[0032] $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{CaN}_2\text{O}_8\text{S}_2$ MG = 428,54

Fp: 270°C

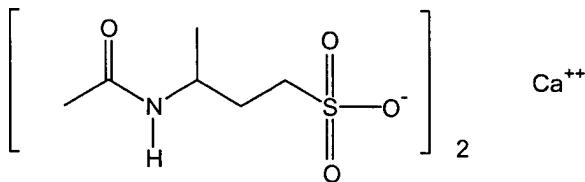
IRgC=O: 1638 cm⁻¹

1H-NMR (D_2O) δ in ppm: 1,15 (d, CH_3); 2,07 (s, CH_3); 2,25 (m, CH); 2,83 (m, CH); 3,02 (m, CH); 3,24 (n, CH).

Elementaranalyse: ($\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{CaN}_2\text{O}_8\text{S}_2 \times 0,5\text{H}_2\text{O}$)

	C %	H %	Ca %	N %	S %
berechnet	33,63	5,65	9,35	6,54	14,96
gefunden	32,41	5,74	9,28	6,27	14,47

Beispiel 17
Calcium-3-(acetylamino)-3-methylpropansulfonat



[0033] $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{CaN}_2\text{O}_8\text{S}_2$ MG = 428,54

Fp: 275 bis 285°C

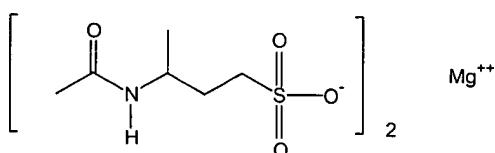
IRgC=O: 1364 cm⁻¹

1H-NMR (D_2O) δ in ppm: 1,15 (d, CH_3); 1,85 (m, CH_2); 1,98 (s, CH_3); 2,91 (t, CH_2); 3,94 (m, CH).

Elementaranalyse: ($\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{CaN}_2\text{O}_8\text{S}_2 \times 0,5\text{H}_2\text{O}$)

	C %	H %	Ca %	N %	S %
berechnet	32,96	5,76	9,17	6,41	14,66
gefunden	32,61	5,79	8,95	6,34	14,29

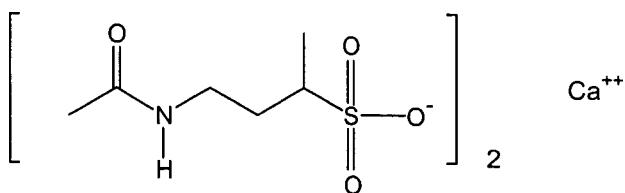
Beispiel 18
Magnesium-3-(acetylamino)-3-methylpropansulfonat



[0034] $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{MgN}_2\text{O}_8\text{S}_2$ MG = 428,54

1H-NMR (D_2O) δ in ppm: 1,1 (d, CH_3); 1,78 (m, CH_2); 1,9 (s, CH_3); 2,84 (t, CH_2); 3,85 (m, CH).

Beispiel 19
Calcium-3-(acetylamino)-1-methylpropansulfonat



[0035] $C_{12}H_{24}CaN_2O_8S_2$ MG = 428,54

Fp: > 360°C

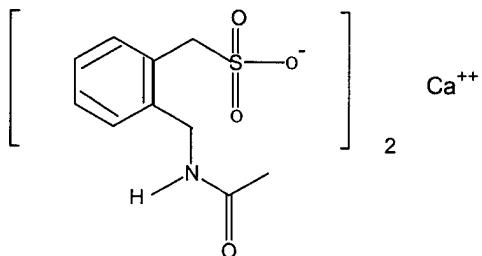
IRgC=O: 1670 cm⁻¹

¹H-NMR (D_2O) δ in ppm: 1,44 (d, CH₃); 1,77 (m, CH); 2,11 (s, CH₃); 2,33 (m, CH); 3,03 (m, CH); 3,45 (m, CH₂).

Elementaranalyse:

	C %	H %	Ca %	N %	S %
berechnet	33,63	5,65	9,35	6,54	14,96
gefunden	33,34	5,67	9,35	6,50	15,06

Beispiel 20
Calcium-2-(2-acetylaminomethyl)-phenylmethansulfonat



[0036] $C_{20}H_{24}CaN_2O_8S_2$ MG = 524,63

Fp: 260 bis 265°C

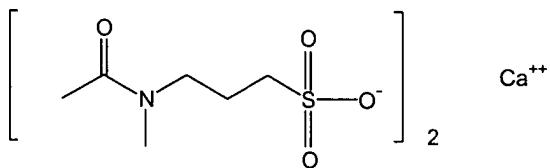
IRgC=O: 1640 cm⁻¹

¹H-NMR (D_2O) δ in ppm: 2 (s, CH₃); 4,26 (m, CH₂); 4,48 (s, CH₂); 7,3–7,4 (m, 4AR).

Elementaranalyse: ($C_{20}H_{24}CaN_2O_8S_2 \times 1H_2O$)

	C %	H %	Ca %	N %	S %
berechnet	44,26	4,83	7,38	5,16	11,81
gefunden	44,45	4,80	7,63	5,23	11,25

Beispiel 21
Calcium-N-methyl-3-(acetylamino)-propansulfonat

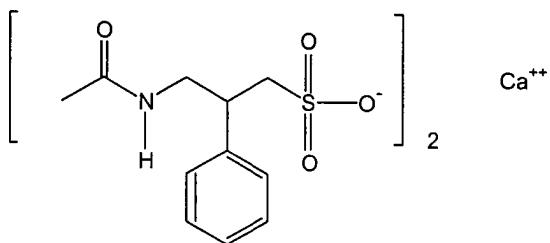


[0037] $C_{12}H_{24}CaN_2O_8S_2$ MG = 428,54

IRgC=O: 1611 cm⁻¹

¹H-NMR (D_2O) δ in ppm: 2 (m, CH₂); 2,1 (s, CH₃); 2,9 (m, CH₂); 3,06 (s, CH₃); 3,48 (n, CH₂).

Beispiel 23
Calcium-3-(acetylamino)-2-phenylpropansulfonat



[0038] $C_{22}H_{28}CaNO_8S_2$ MG = 552,69

Fp: 240 bis 250°C

IRgC=O: 1636 cm⁻¹

¹H-NMR (D_2O) δ in ppm: 1,88 (s, CH_3); 3,28–3,48 (m, $2CH_2$); 3,59–3,66 (m, CH); 7,33–7,46 (m, 5AR).

Elementaranalyse: $(C_{22}H_{28}CaN_2O_8S_2 \times 1H_2O)$

	C %	H %	Ca %	N %	S %
berechnet	46,33	5,30	7,02	4,91	11,24
gefunden	46,66	5,04	7,23	4,96	10,36

[0039] Anschließend werden die Ergebnisse einer pharmakologischen Studie zu den erfindungsgemäßen Verbindungen mitgeteilt.

Alkoholkonsum bei abhängigen Ratten:

[0040] Ratten vom Stamm Long-Evans, die bei Versuchsdurchführung 200 g wogen, wurden in einem einzelnen Käfig isoliert. Um die Alkoholabhängigkeit auszulösen, wurde ihnen drei Wochen lang als einzige Trinkflüssigkeit eine Lösung von 10% (Vol./Vol.) Alkohol in Wasser gegeben. Die Ernährung dazu ist beliebig.

[0041] Nach diesen drei Wochen wurde den Ratten zwei Wochen lang die Wahl zwischen Wasser und alkoholhaltigem Wasser gelassen. Nur die Ratten, die mehr als 3 g/kg Alkohol pro Tag konsumierten, wurden für den weiteren Versuch genommen.

[0042] Nach diesem Zeitraum wurde das zu untersuchende Produkt intraperitoneal mit einer Dosis von 100 mg/kg/d zwei Wochen lang an Gruppen aus 5 bis 8 Ratten verabreicht.

[0043] Eine Kontrollgruppe erhielt intraperitoneal physiologisches Wasser. Alle Ratten hatten die freie Wahl zwischen dem Wasser und der alkoholhaltigen wäßrigen Lösung, das Futter war beliebig.

[0044] Vor und während der Behandlung wurde der Konsum an Wasser und alkoholhaltiger Lösung registriert und auf das Gewicht der Versuchstiere bezogen.

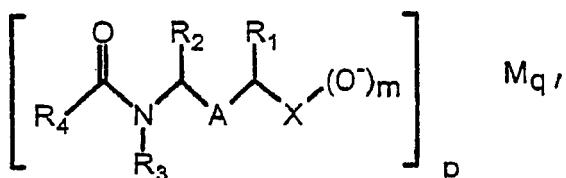
[0045] Beispielsweise ist in Fig. 1 die Wirkung der Verbindung des Beispiels 1 auf den Alkoholkonsum dargestellt.

[0046] In in-vitro-Versuchen wurde weiterhin gezeigt, dass diese Verbindungen das Vermögen hatten, tritiieretes Calciumacetylhomotaurinat aus einem Gehirnschnittpräparat von Ratten zu verdrängen.

Beispiel	IC50 (μM)
1	46,9
3	28,9
14	42
15	49,5
17	93

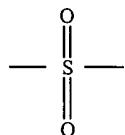
Patentansprüche

1. Verbindungen mit der Formel

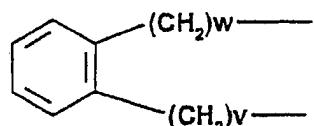


(I)

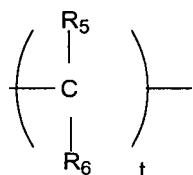
in welcher
– X



bedeutet,
– R₁, R₂ und R₃ aus Wasserstoff und einem C₁- bis C₇-Alkylrest ausgewählt sind und
– A eine Gruppierung mit der Formel



mit v und w = 0, 1 und 2, oder eine Gruppierung mit der Formel



bedeutet, worin

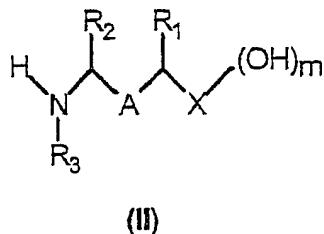
- R₅ und R₆ unabhängig voneinander aus Wasserstoff, einem C₁- bis C₇-Alkylrest, einem Arylrest mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen und einem aus Furyl, Thienyl und Thiazolyl ausgewählten Heteroarylrest ausgewählt sind, wobei der Aryl- und der Heteroarylrest 1 bis 3 Substituenten tragen kann, die aus einer C₁- bis C₇-Alkylgruppe, einem Halogenatom oder einer Trifluormethylgruppe ausgewählt sind, und t = 1 bis 3,
- R₄ aus Wasserstoff, einem C₁- bis C₇-Alkylrest, CF₃, einem Arylrest mit 6 bis 14 Kohlenstoffatomen und einem aus Furyl, Thienyl und Thiazolyl ausgewählten Heteroarylrest ausgewählt ist, wobei der Aryl- und der Heteroarylrest 1 bis 3 Substituenten tragen kann, die aus einer C₁- bis C₇-Alkylgruppe, einem Halogenatom oder einer Trifluormethylgruppe ausgewählt sind, und
- M ein einwertiges Metall (Na, K, Li) oder ein zweiwertiges Metall (Ca, Mg, Sr, Zn) bedeutet,
- m = 1 oder 2,
- p = 1 bis 2 und q = 1 bis 2, wobei p und q derart sind, dass die elektrische Neutralität des Salzes sichergestellt bleibt, und
- R₄ keinen Methylrest bedeutet, wenn R₁, R₂ und R₃ Wasserstoff bedeuten.

2. Verbindungen nach Anspruch 1, die aus folgenden Verbindungen ausgewählt sind:

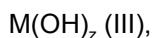
Calcium-3-(2-(methyl)propanoylamino)-propansulfonat
 Magnesium-3-(2-(methyl)propanoylamino)-propansulfonat
 Calcium-3-(butanoylamino)-propansulfonat
 Magnesium-3-(butanoylamino)-propansulfonat
 Calcium-3-(pentanoylamino)-propansulfonat
 Calcium-3-(benzoylamino)-propansulfonat
 Magnesium-3-(benzoylamino)-propansulfonat
 Zink-3-(2-(methyl)propanoylamino)-propansulfonat
 Strontium-3-(2-(methyl)propanoylamino)-propansulfonat
 Calcium-3-(3-(methyl)butanoylamino)-propansulfonat
 Magnesium-3-(3-(methyl)butanoylamino)-propansulfonat
 Calcium-3-(2,2-(dimethyl)propanoylamino)-propansulfonat

Magnesium-3-(2,2(dimethyl)propanoylamino)-propansulfonat
 Calcium-3-(acetylamino)-2-methylpropansulfonat
 Calcium-3-(acetylamino)-3-methylpropansulfonat
 Magnesium-3-(acetylamino)-3-methylpropansulfonat
 Calcium-3-(acetylamino)-1-methylpropansulfonat
 Calcium-3-(acetylamino)-2-peenylpropansulfonat
 Calcium-2-(2-acetylaminomethyl)-phenylmethansulfonat
 Calcium-N-methyl-3-(acetylamino)-propansulfonat
 Calcium-3-(acetylamino)-2,2-dimethylpropansulfonat
 Calcium-3-(trifluormethylcarbonyl)-propansulfonat.

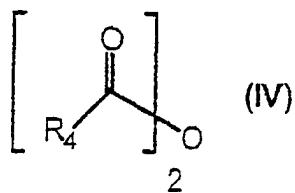
3. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen mit der Formel I nach Anspruch 1, das darin besteht, eine Verbindung mit der Formel II



mit einer Verbindung mit der Formel III



wobei z die Wertigkeit des Metalls M bedeutet, und anschließend mit einer Verbindung mit der Formel IV

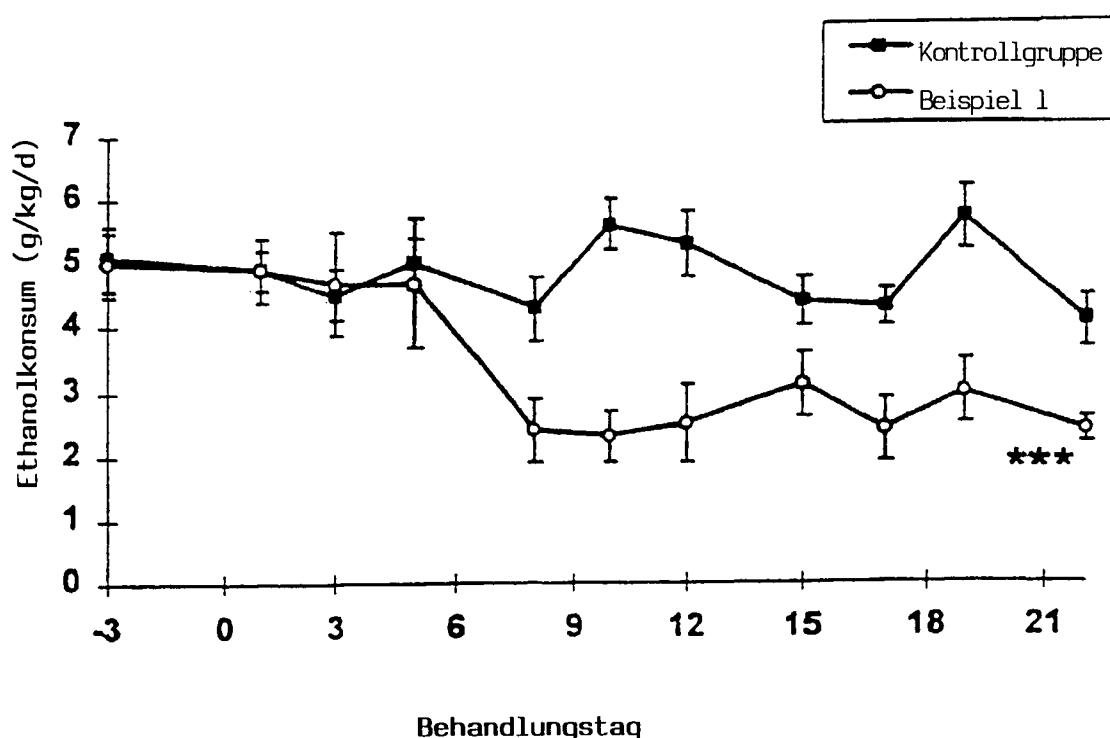


umzusetzen.

4. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 enthält.

Es folgt ein Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen



FIGUR 1