(19) **Bundesrepublik Deutschland**
**Deutsches Patent- und Markenamt**

(10) **DE 696 13 377 T4** 2009.08.13

# (12) Berichtigte Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 842 143 B2**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **696 13 377.6**
(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP96/02961**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **96 924 888.9**
(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1997/005102**
(86) PCT-Anmeldetag: **05.07.1996**
(87) Veröffentlichungstag der PCT-Anmeldung: **13.02.1997**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **20.05.1998**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **13.06.2001**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **13.08.2009**

(51) Int Cl.[8]: ***C07C 237/06*** (2006.01)
***A61K 31/16*** (2006.01)
***C07C 321/30*** (2006.01)

(30) Unionspriorität:
**9515412 27.07.1995 GB**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LI, NL, PT, SE**

(73) Patentinhaber:
**Newron Pharmaceuticals S.p.A., Bresso, IT**

(74) Vertreter:
**Patent- und Rechtsanwälte Kraus & Weisert, 80539 München**

(72) Erfinder:
**PEVARELLO, Paolo, I-27100 Pavia, IT; AMICI, Raffaella, I-29100 Piacenza, IT; VARASI, Mario, I-20146 Milan, IT; BONSIGNORI, Alberto, I-20146 Milan, IT; SALVATI, Patricia, I-20020 Arese, IT**

(54) Bezeichnung: **2-(4-SUBSTITUIERTE)-BENZYLAMINO-2-METHYL-PROPANAMID-DERIVATE**

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 eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die berichtigte Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 4 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

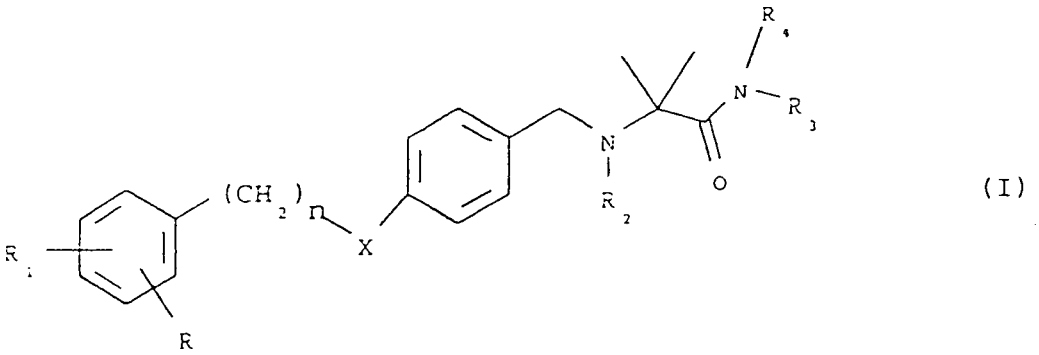
## Beschreibung

**[0001]** Die vorliegende Erfindung betrifft neue 2-(4-substituierte)-Benzylamino-2-methylpropanamide, ihre Verwendung als therapeutische Mittel, ein Verfahren zur Herstellung und sie enthaltende pharmazeutische Zubereitungen.

**[0002]** In der WO 90/14334 werden N-Phenylalkyl-substituierte α-Aminocarboxamidderivate beschrieben, die auf das zentrale Nervensystem wirken.

**[0003]** Es wurden gefunden, dass neue 2-(4-substituierte)-Benzylamino-2-methylpropanamide, wie sie hier definiert werden, wertvolle biologische Eigenschaften besitzen, insbesondere als antiepileptische, Anti-Parkinson-, neuroprotektive, antidepressive, antispastische und/oder hypnotische Mittel.

**[0004]** Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der folgenden allgemeinen Formel (I)



(I)

worin
n 1, 2 oder 3 bedeutet;
X -O-, -S-, $-CH_2-$ oder -NH- bedeutet;
jeder der Substituenten R und $R_1$ unabhängig Wasserstoff, $C_1$-$C_6$-Alkyl, Halogen, Hydroxy, $C_1$-$C_4$-Alkoxy oder Trifluormethyl bedeutet;
jeder der Substituenten $R_2$, $R_3$ und $R_4$ unabhängig Wasserstoff, $C_1$-$C_6$-Alkyl oder $C_3$-$C_7$-Cycloalkyl bedeutet; und die pharmazeutisch annehmbaren Salze davon für die Verwendung als aktive therapeutische Substanzen.

**[0005]** Die pharmazeutisch annehmbaren Salze der Verbindungen der Formel (I) umfassen Säureadditionssalze mit anorganischen Säuren, beispielsweise Chlorwasserstoff-, Bromwasserstoff-, Schwefel- und Phosphorsäuren, oder organischen Säuren, beispielsweise Essig-, Propion-, Milch-, Oxal-, Äpfel-, Malein-, Wein-, Citronen-, Benzoe-, Mandel-, $C_1$-$C_4$-Alkylsulfon-, Salicyl- und Fumarsäuren.

**[0006]** Die Verbindungen der Formel (I), ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze können ebenfalls pharmazeutisch annehmbare Solvate, wie Mono-, Di- oder Trihydrate, bilden, die ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind.

**[0007]** Die Alkyl- und Alkoxygruppen können verzweigt oder geradkettig sein.

**[0008]** Die $C_1$-$C_6$-Alkylgruppe ist bevorzugt eine $C_1$-$C_4$-Alkylgruppe, insbesondere Methyl, Ethyl, n- und Isopropyl, n-, Iso-, sek.- und tert.-Butyl, bevorzugter Methyl oder Ethyl.

**[0009]** Repräsentative Beispiele von $C_1$-$C_4$-Alkoxygruppen umfassen Methoxy oder Ethoxy.

**[0010]** Das Halogenatom kann beispielsweise Chlor, Fluor oder Brom sein.

**[0011]** Die $C_3$-$C_7$-Cycloalkylgruppe kann beispielsweise eine Cyclopropyl-, Cyclohexyl- oder Cycloheptylgruppe sein, insbesondere Cyclopropyl.

**[0012]** Gegenstand der Erfindung sind weiterhin alle möglichen Isomeren der Verbindungen der Formel (I) und ihre Gemische, wie auch die Metaboliten und die pharmazeutisch annehmbaren Bio-Vorstufen (sonst als Prodrugs bekannt) der Verbindungen der Formel (I).

**[0013]** Die obigen Verbindungen der Formel (I), mit der Ausnahme der Verbindung, worin X -S- bedeutet, R,

$R_1$, $R_2$, $R_3$ und $R_4$ Wasserstoff bedeuten, und n 1 bedeutet, sind neue Verbindungen.

**[0014]** Die Verbindung der Formel (I), worin X -S- bedeutet, R, $R_1$, $R_2$, $R_3$ und $R_4$ Wasserstoff bedeuten und n 1 bedeutet und ihre Herstellung durch Hydrolyse des entsprechenden Nitrils zu Amid wird von M. R. Euerby et al., Journal of Chemical Research (M), N. 9, 1982, 2417–2460 beschrieben. Jedoch wird keine therapeutische Aktivität der genannten Verbindung in dieser Druckschrift beschrieben.

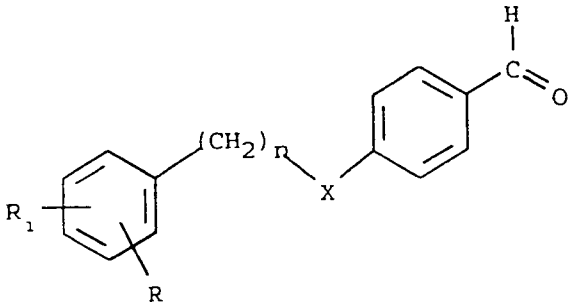
**[0015]** Bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen sind Verbindungen der Formel (I), worin
n 1 oder 2 bedeutet,
X -O-, -S- oder -NH- bedeutet;
R Wasserstoff bedeutet;
$R_1$ Wasserstoff oder Halogen bedeutet;
jeder der Substituenten $R_2$, $R_3$ und $R_4$ unabhängig Wasserstoff oder $C_1$-$C_4$-Alkyl bedeutet; und die pharmazeutisch annehmbaren Salze.

**[0016]** Bevorzugtere erfindungsgemäße Verbindungen sind Verbindungen der Formel (I), woin
n 1 bedeutet;
X -O-, -S- oder -NH- bedeutet;
$R_1$ Wasserstoff oder Halogen bedeutet;
R, $R_2$, $R_3$ und $R_4$ Wasserstoff bedeuten; und die pharmazeutisch annehmbaren Salze davon.

**[0017]** Beispiele von spezifischen erfindungsgemäßen Verbindungen sind:
2-[4-(3-Fluorbenzyloxy)benzylamino]-2-methylpropanamid;
2-[4-(3-Chlorbenzyloxy)benzylamino]-2-methylpropanamid;
2-[4-(4-Chlorbenzyloxy)benzylamino]-2-methylpropanamid;
2-[4-(3-Brombenzyloxy)benzylamino]-2-methylpropanamid;
2-[4-(4-Fluorbenzyloxy)benzylamino]-2-methylpropanamid;
2-[4-(2-Fluorbenzyloxy)benzylamino]-2-methylpropanamid;
2-[4-(3-Fluorbenzylamino)benzylamino]-2-methylpropanamid;
2-[4-(3-Fluorbenzyloxy)benzylmethylamino]-2-methylpropanamid;
2-{[4-(3-Fluorbenzyloxy)benzyl]-amino}-2-methyl-N-methylpropanamid;
2-{[4-(3-Chlorbenzyloxy)benzyl]methylamino}-2-methylpropanamid und
2-{[4-(3-Brombenzyloxy)benzyl]methylamino}-2-methylpropanamid und die pharmazeutisch annehmbaren Salze davon.

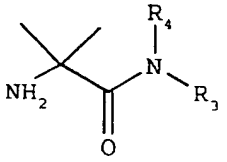
**[0018]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen und ihre Salze können gemäß einem Verfahren erhalten werden, das umfasst

a) Umsetzung einer Verbindung der Formel (II)




(II)

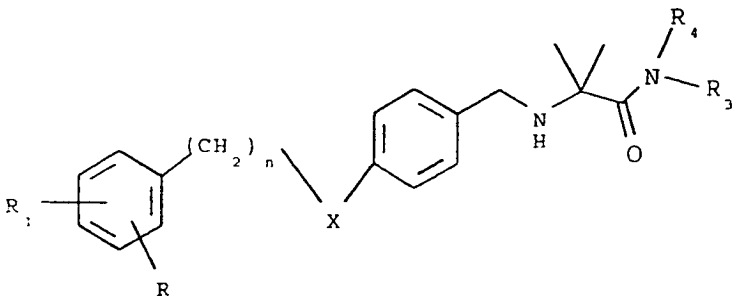
worin n, R, $R_1$ und X die obengegebenen Definitionen besitzen, mit einer Verbindung der Formel (III)




(III)

worin $R_3$ und $R_4$ die oben gegebenen Definitionen besitzen, in Anwesenheit eines Reduktionsmittels, wobei eine Verbindung der Formel (I) erhalten wird, worin $R_2$ Wasserstoff bedeutet; oder

b) Umsetzung einer Verbindung der Formel (IV)



(IV)

worin R, $R_1$, $R_3$ und $R_4$, n und X die oben gegebenen Definitionen besitzen, mit einer Verbindung der Formel (V) oder (VI), im letzteren Fall in Anwesenheit eines Reduktionsmittels,

$R'_2W$ (V)

$R''_2CHO$ (VI)

wobei W ein Halogenatom bedeutet; $R'_2$ ein $C_1$-$C_6$-Alkyl bedeutet und $R''_2$ Wasserstoff oder $C_1$-$C_5$-Alkyl bedeutet, wobei eine erfindungsgemäße Verbindung erhalten wird, worin $R_2$ $C_1$-$C_6$-Alkyl bedeutet und gegebenenfalls, wenn eine Verbindung der Formel (I) in Form der freien Verbindung erhalten wird, Umwandlung der Verbindung in ein pharmazeutisch annehmbares Salz, und wenn eine Verbindung der Formel (I) in Form eines Salzes erhalten wird, Umwandlung des Salzes in die freie Verbindung.

**[0019]** Alle oben beschriebenen Verfahren sind Analogieverfahren und können nach gut bekannten Verfahren der organischen Chemie durchgeführt werden.

**[0020]** Die Verbindung der Formel (IV) ist eine Verbindung der Formel (I), worin $R_2$ Wasserstoff bedeutet.

**[0021]** Die Umsetzung einer Verbindung der Formel (II) mit einer Verbindung der Formel (III) unter Bildung einer Verbindung der Formel (I) oder (IV) ist eine reduktive Aminierungsreaktion, die nach gut bekannten Verfahren durchgeführt werden. Gemäß einer bevorzugten erfindungsgemäßen Ausführungsform kann sie in Stickstoffatmosphäre in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, wie einem Alkohol, beispielsweise einem niedrigen Alkanol, insbesondere Methanol, oder in Acetonitril bei einer Temperatur im Bereich von etwa 0°C bis etwa 40°C in Anwesenheit eines Reduktionsmittels, wobei das geeignetste Natriumcyanoborhydrid ist, durchgeführt werden. Gelegentlich können Molekularsiebe zu dem Reaktionsgemisch zur Erleichterung der Reaktion zugegeben werden.

**[0022]** In der Verbindung der Formel (V) ist das Halogen W bevorzugt Iod. Die Alkylierungsreaktion einer Verbindung der Formel (IV) mit einer Verbindung der Formel (V) kann in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, wie einem Alkohol, beispielsweise Methanol, Ethanol oder Isopropanol, insbesondere Ethanol, bei einer Temperatur im Bereich von etwa 0°C bis etwa 50°C durchgeführt werden.

**[0023]** Die Alkylierungsreaktion der Verbindung der Formel (IV) mit einem Aldehyd der Formel (VI) kann in einem geeigneten organischen Lösungsmittel, wie einem Alkohol, beispielsweise Methanol, Ethanol, oder Acetonitril in Anwesenheit eines geeigneten Reduktionsmittels, wie Natriumcyanoborhydrid, bei einer Temperatur im Bereich von etwa 0°C bis etwa 30°C durchgeführt werden.

**[0024]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen können wie oben angegeben in eine andere erfindungsgemäße Verbindung nach bekannten Verfahren umgewandelt werden. Die Verfahrensvariante b) oben kann als Beispiel einer möglichen Umwandlung einer erfindungsgemäßen Verbindung in eine andere erfindungsgemäße Verbindung angesehen werden.

**[0025]** Die mögliche Salzbildung einer erfindungsgemäßen Verbindung wie auch die Umwandlung eines Salzes in die freie Verbindung können nach bekannten Verfahren durchgeführt werden.

**[0026]** Die Verbindungen der Formel (II), (III), (V) und (VI) sind bekannte Verbindungen oder können nach an sich bekannten Verfahren erhalten werden.

**[0027]** Wenn in den erfindungsgemäßen Verbindungen und in den Zwischenprodukten davon Gruppen vorhanden sind, die geschützt werden müssen, bevor sie den oben erläuterten Reaktionen unterworfen werden,

können sie nach an sich bekannten Verfahren, bevor sie umgesetzt werden, geschützt werden, und dann kann die Schutzgruppe nach an sich bekannten Verfahren in der organischen Chemie abgespalten werden.

## PHARMAKOLOGIE

**[0028]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind gegenüber dem zentralen Nervensystem (ZNS) wirksam, und sie können in der Therapie beispielsweise als antiepileptische Mittel, zur Behandlung der Parkinson-Krankheit und als neuroprotektive Mittel, beispielsweise bei der Prophylaxe oder der Behandlung neuronaler Verluste, assoziiert mit Schlaganfall, Hypoxia, Ischämie, ZNS-Trauma, Hypoglykämie oder Chirurgie, und bei der Behandlung und der Prophylaxe von neurogenerativen Krankheiten, wie der Alzheimer-Krankheit, amyotropher lateraler Sklerose, dem Down-Syndrom, der Huntington-Krankheit, Demenz, erworben durch ein erlangtes Immunodefizitsyndrom (AIDS), bei infarktualer Demenz und Infektionen oder Entzündungen des Gehirns verwendet werden; sie können ebenfalls als antidepressive Mittel, Hypnotika und als antispastische Mittel und bei der Behandlung von okularen Schäden und bei Rethinopatie verwendet werden.

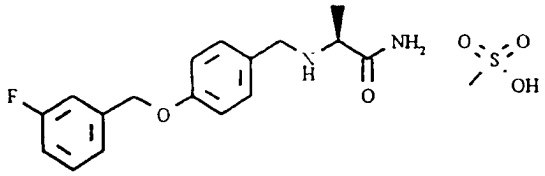
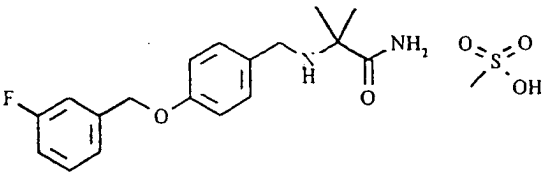
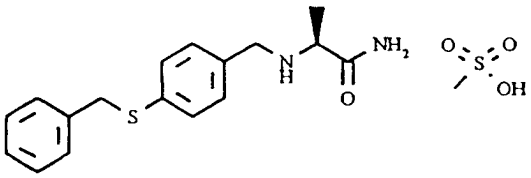
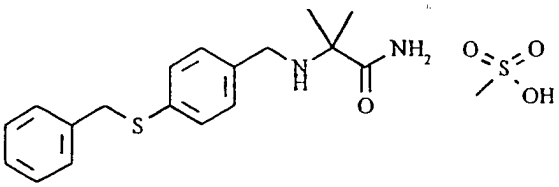
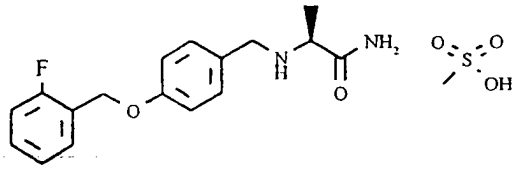
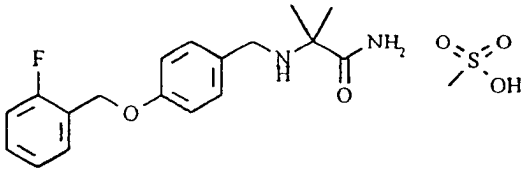
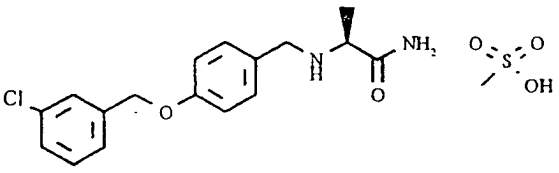
**[0029]** Die Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen auf das ZNS (zentrales Nervensystem) wurde aufgrund pharmakologischer Verfahren, wie beispielsweise dem Antagonismus von Konvulsionen, und der Letalität, induziert durch intravenöse Injektion von Bicucullin in Mäusen (Antiepileptic Drugs, D. M. Woodbury et al., Hrsg., 2. Aufl., Raven Press, New York, 1982) oder durch den Antagonismus auf maximale Elektroschockkrämpfe (MES) (Woodbury, L. A. und Davenport, V. D., Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 92; 97–104, 1952) bestimmt.

**[0030]** In der folgenden Tabelle sind die Aktivitätswerte, erhalten durch Testen bei dem MES-Test einer repräsentativen Gruppe von erfindungsgemäßen Verbindungen in Vergleich mit den entsprechenden 2-Desmethyl-verwandten Verbindungen, die aus der WO 90/14334 bekannt sind, dargestellt.

**[0031]** Das Symbol * identifiziert die aus dem Stand der Technik bekannten 2-Desmethyl-Verbindungen, die aus der WO 90/14334 bekannt sind.

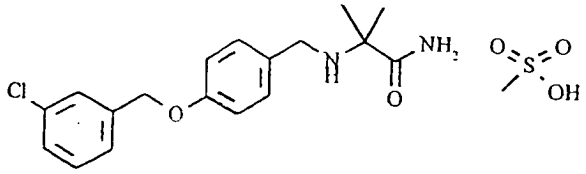
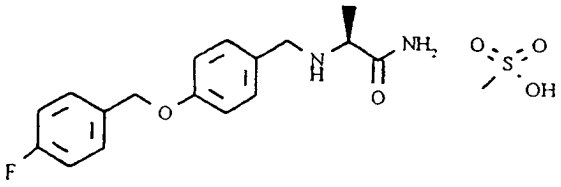
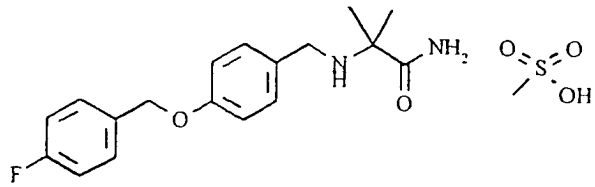
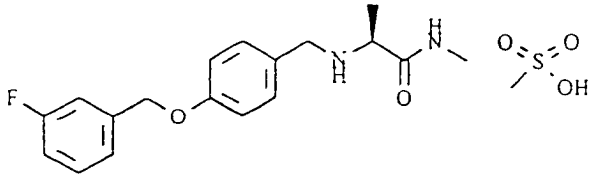
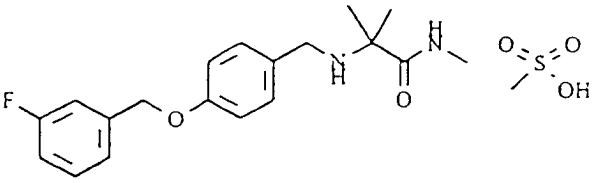
**[0032]** $ED_{50}$ bedeutet die wirksame Dosis in 50% der behandelten Tiere nach der per-os(po)-Verabreichung.

Tabelle 1

| Struktur | Verbindung (interner Code) | *MES-$ED_{50}$* (po) mg/kg |
|---|---|---|
|  | FCE 26743A* | 8,2 (7,2-9,4) |
|  | FCE 29088A | 4,4 (2,8-6,3) |
|  | FCE 26727A* | 12,72 (9,19-17,62) |
|  | FCE 29482A | 3,12 (2,28-4,27) |
|  | FCE 26742A* | 7,13 (5,70-8,91) |
|  | FCE 29484A | 3,10 (2,25-4,28) |
|  | FCE 26193A* | 9,41 (7,12-12,4) |

(Fortsetzung)

Tabelle 1 (Fortsetzung)

| Struktur | Verbindung (interner Code) | MES-$ED_{50}$ (po) mg/kg |
|---|---|---|
|  | FCE 29644A | 3,88 (2,90-5,19) |
|  | FCE 26998A* | 16,30 (7,18-37,12) |
|  | FCE 29645A | 6,58 (4,02-16,97) |
|  | FCE 28657A* | 9,35 (4,34-13,11) |
|  | FCE 29647A | 4,34 (3,28-5,75) |

wobei der interne Code wie folgt ist:
FCE 29088A bedeutet 2-(4-(3-Fluorbenzyloxy)benzylamino)-2-methylpropanamid, Methansulfonat;
FCE 26743A* bedeutet (S)-2-(4-(3-Fluorbenzyloxy)benzylamino)propanamid, Methansulfonat;
FCE 29482A bedeutet (2-(4-Benzylthio)benzylamino)-2-methylpropanamid, Methansulfonat;
FCE 26727A* bedeutet (S)-2-(4-Benzylthio)benzylamino-propanamid, Methansulfonat;
FCE 29484A bedeutet 2-(4-(2-Fluorbenzyloxy)benzylamino)-2-methylpropanamid, Methansulfonat;
FCE 26742A* bedeutet (S)-2-(4-(2-Fluorbenzyloxy)benzylamino)propanamid, Methansulfonat;
FCE 29664A bedeutet 2-(4-(3-Chlorbenzyloxy)benzylamino)-2-methylpropanamid, Methansulfonat;
FCE 26193A* bedeutet (S)-2-(4-(3-Chlorbenzyloxy)benzylamino)propanamid, Methansulfonat;
FCE 29645A bedeutet 2-(4-(4-Fluorbenzyloxy)benzylamino)-2-methylpropanamid, Methansulfonat;
FCE 26998A* bedeutet (S)-2-(4-(4-Fluorbenzyloxy)benzylamino)propanamid, Methansulfonat;
FCE 29647A bedeutet 2-(4-(3-Fluorbenzyloxy)benzylamino)-2-methyl-N-methylpropanamid, Methansulfonat;
FCE 28657A* bedeutet (S)-2-(4-(3-Fluorbenzyloxy)benzylamino)-N-methylpropanamid, Methansulfonat.

**[0033]** Die Vergleichs-Aktivitätstest-Werte, die in der obigen Tabelle angegeben sind, zeigen, dass die neuen erfindungsgemäßen Verbindungen um das 2- bis 4fache aktiver sind als die eng verwandten bekannten Verbindungen.

**[0034]** Ein Patient wird erfindungsgemäß gemäß einem Verfahren behandelt, das die Verabreichung einer wirksamen Menge einer der erfindungsgemäßen Verbindungen an den Patienten umfasst. Auf diese Weise

können die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Störungen des zentralen Nervensystems, bei Epilepsie oder Parkinson-Krankheit; oder als neuroprotektive Mittel, antidepressive Mittel, Hypnotika oder antispastische Mittel verwendet werden. Der Zustand des Patienten kann so verbessert werden.

**[0035]** Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in einer Vielzahl von Dosierungsformen verabreicht werden, beispielsweise oral in Form von Tabletten, Kapseln, mit Zucker oder Film beschichteten Tabletten, flüssigen Lösungen oder Suspensionen, rektal in Form von Suppositorien, parenteral, beispielsweise intramuskulär oder durch intravenöse Injektion oder Infusion, verabreicht werden.

**[0036]** Die Dosis hängt von dem Alter, dem Gewicht, dem Zustand des Patienten und dem Verabreichungsweg ab; beispielsweise liegt die angenommene Dosis für die orale Verabreichung an den erwachsenen Menschen, beispielsweise für die repräsentative erfindungsgemäße Verbindung 2-[4-(3-Fluorbenzyloxy)benzylamino)-2-methylpropanamid im Bereich von etwa 1 bis etwa 500 mg pro Dosis, 1- bis 5 mal täglich.

**[0037]** Die Erfindung betrifft weiterhin pharmazeutische Zubereitungen, die als aktives Prinzip eine erfindungsgemäße Verbindung in Assoziation mit einem pharmazeutisch annehmbaren Exzipienten (der ein Träger oder Verdünnungsmittel sein kann) enthält.

**[0038]** Die pharmazeutischen Zubereitungen, die die erfindungsgemäße Verbindung enthalten, werden üblicherweise nach an sich bekannten Verfahren hergestellt und werden in einer pharmazeutisch geeigneten Form verabreicht.

**[0039]** Beispielsweise können die festen oralen Formen zusammen mit der aktiven Verbindung, Verdünnungsmitteln, beispielsweise Lactose, Dextrose, Saccharose, Cellulose, Maisstärke oder Kartoffelstärke; Gleitmittel, beispielsweise Siliciumdioxid, Talk, Stearinsäure, Magnesium- oder Calciumstearat und/oder Polyethylenglykole; Bindemittel, beispielsweise Stärken, Gummi arabicum, Gelatine, Methylcellulose, Carboxymethylcellulose oder Polyvinylpyrrolidon; Zerfallmittel, beispielsweise Stärke, Alginsäure, Alginate oder Natriumstärkeglykolat; Brausegemische; Farbstoffe; Süßstoffe; Benetzungsmittel, wie Lecithin, Polysorbate, Laurylsulfate; und im Allgemeinen nicht-toxische und pharmakologisch inaktive Substanzen, die in pharmazeutischen Zubereitungen verwendet werden, enthalten. Die genannten pharmazeutischen Zubereitungen können in an sich bekannter Weise, beispielsweise durch Misch-, Granulier-, Tablettierungs-, Zucker-Beschichtungs- oder Filmbeschichtungs-Verfahren, hergestellt werden.

**[0040]** Die flüssige Dispersion für die orale Verabreichung kann beispielsweise ein Sirup, eine Emulsion und eine Suspension sein.

**[0041]** Der Sirup kann als Träger beispielsweise Saccharose oder Saccharose mit Glycerin und/oder Mannit und/oder Sorbit enthalten.

**[0042]** Die Suspension und die Emulsion können als Träger beispielsweise Naturgummi, Agar, Natriumalginat, Pectin, Methylcellulose, Carboxymethylcellulose oder Polyvinylalkohol enthalten.

**[0043]** Die Suspension oder Lösungen für die intramuskuläre Injektion können zusammen mit der aktiven Verbindung einen pharmazeutisch annehmbaren Träger, beispielsweise steriles Wasser, Olivenöl, Ethyloleat, Glykole, beispielsweise Propylenglykol, und gegebenenfalls eine geeignete Menge an Lidocainhydrochlorid enthalten. Die Lösungen für die intravenöse Injektion oder Infusion können als Träger beispielsweise steriles Wasser enthalten oder bevorzugt können sie in Form einer sterilen, wässrigen, isotonen Salzlösung vorliegen.

**[0044]** Die Suppositorien können zusammen mit der aktiven Verbindung einen pharmazeutisch annehmbaren Träger, beispielsweise Kakaobutter, Polyethylenglykol, einen Polyoxyethylensorbitanfettsäureester als grenzflächenaktives Mittel oder Lecithin enthalten.

**[0045]** Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung, ohne sie zu beschränken.

Beispiel 1

2-[4-(3-Fluorbenzyloxy)benzylamino]-2-methylpropanamid, Methansulfonat (FCE 29088A)

**[0046]** Zu einer Lösung aus 2-Amino-2-methylpropanamid, Hydrochlorid (7,01 g; 0,051 mol) in wasserfreiem Methanol (160 ml) werden unter Rühren und Stickstoff 7,0 g 3 Molekularsieb zugegeben, und dann wird in einer

einzigen Portion $NaBH_3CN$ (2,31 g; 0,037 mol) zugegeben. Nach 10 Minuten werden 10,6 g (0,046 mol) 4-(3-Fluorbenzyloxy)benzaldehyd in 140 ml wasserfreiem Methanol zugegeben. Nach 24 Stunden ist die Reaktion beendigt. Das Gemisch wird filtriert, die Lösung wird verdampft, wobei ein Rückstand erhalten wird, der direkt an Silicagel Flash-chromatographiert wird (Eluierungsmittel: $CHCl_3$ 98: $CH_3OH$ 2: 30% $NH_4OH$ 0,15), wobei ein weißer Feststoff (6,2 g; 43%) erhalten wird. Die so erhaltene freie Base wird mit einer stöchiometrischen Menge Methansulfonsäure behandelt, wobei die Titelverbindung (Fp. 209–213°C) erhalten wird.

**[0047]** Analog können die folgenden Produkte, ausgehend von dem entsprechenden Aldehyd und dem geeigneten Amid, hergestellt werden:
2-[4-(3-Chlorbenzyloxy)benzylamino]-2-methylpropanamid, Methansulfonat, Fp. 202–206°C (FCE 29644A);
2-[4-(3-Brombenzyloxy)benzylamino]-2-methylpropanamid, Methansulfonat, Fp. 197–202°C (FCE 29494A);
2-[4-(4-(Fluorbenzyloxy)benzylamino)-2-methylpropanamid, Methansulfonat, Fp. 233°C (FCE 29645A);
2-[4-(2-Fluorbenzyloxy)benzylamino]-2-methylpropanamid, Methansulfonat, Fp. 215–220°C (FCE 29484A);
2-[4-(3-Fluorbenzylamino)benzylamino]-2-methylpropanamid, Dihydrochlorid, Fp. 165° ca. (Zers.) (FCE 29822A);
2-[(4-Benzylthio)benzylamino]-2-methylpropanamid, Methansulfonat, Fp. 214–215°C (FCE 29482A);
2-[4-(3-Fluorbenzyloxy)benzylamino]-2-methyl-N-methylpropanamid, Methansulfonat, Fp. 213–218°C (FCE 29647A); und
2-[4-(4-Chlorbenzyloxy)benzylamino]-2-methylpropanamid, Fp. 226–227°C (FCE 29485A).

Beispiel 2

2-{[4-(3-Fluorbenzyloxy)benzyl]methylamino}-2-methylpropanamid (FCE 29486)

**[0048]** 1 g (0,00316 mol) 2-[(4-(3-Fluorbenzyloxy)benzylamino]-2-methylpropanamid wird in Acetonitril (50 ml) unter Stickstoffstrom gerührt. Zu diesem Gemisch werden 3,16 ml (0,0389 mol) 37%iges Formaldehyd und 0,29 g (0,00460 mol) Natriumcyanoborhydrid bei Raumtemperatur gegeben. Nach 20 Minuten wird Eisessig bis zur Neutralität der Lösung zugetropft. Das Gemisch wird 40 Minuten gerührt und zur Trockne eingedampft. 40 ml 2 N KOH werden zu dem Rückstand gegeben. Nach Extraktion mit Ethylacetat, Waschen mit N/2 KOH und dann mit Wasser und Salzlösung wird die organische Schicht über $Na_2SO_4$ getrocknet, dann filtriert und eingedampft, wobei ein Rückstand erhalten wird, der an Silicagel (Eluierungsmittel: $CHCl_3$ 200: $CH_3OH$ 3: 30% $NH_4OH$ 0,2) Flash-chromatographiert wird, wobei 0,75 g (72%) eines farblosen Feststoffs (Fp. 121–123°C) erhalten werden.

**[0049]** Analog können die folgenden Produkte, ausgehend von dem entsprechenden sekundären Amin, hergestellt werden:
2-{(4-(3-Chlorbenzyloxy)benzyl]methylamino}-2-methylpropanamid; und
2-{[4-(3-Brombenzyloxy)benzyl]methylamino}-2-methylpropanamid.

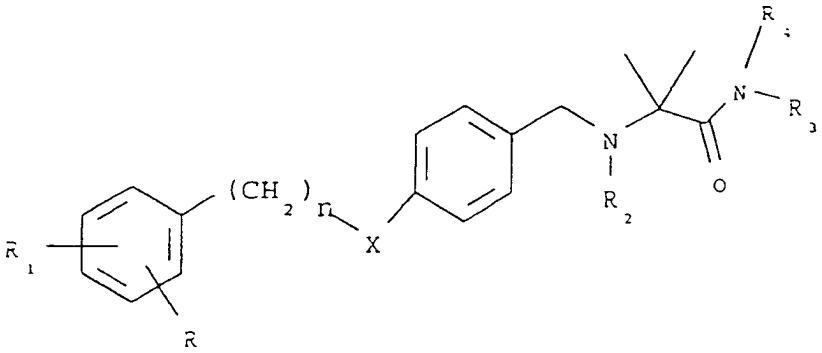
Beispiel 3

**[0050]** Unter Verwendung üblicher pharmazeutischer Verfahren können Präparate in Form von Kapseln mit der folgenden Zusammensetzung hergestellt werden:

| | |
|---|---|
| 2-[4-(3-Fluorbenzyloxy)benzylamino)-2-methylpropanamid, Methansulfonat | 50 mg |
| Talk | 2 mg |
| Maisstärke | 2 mg |
| Mikrokristalline Cellulose | 6 mg |
| Magnesiumstearat | 1 mg |

**Patentansprüche**

1. Verbindung der Formel (I)



(I)

worin
n 1, 2 oder 3 bedeutet;
X -O-, -S-, $-CH_2-$ oder -NH- bedeutet;
jeder der Substituenten R und $R_1$ unabhängig Wasserstoff, $C_1$-$C_6$-Alkyl, Halogen, Hydroxy, $C_1$-$C_4$-Alkoxy oder Trifluormethyl bedeutet;
jeder der Substituenten $R_2$, $R_3$ und $R_4$ unabhängig Wasserstoff, $C_1$-$C_6$-Alkyl oder $C_3$-$C_7$-Cycloalkyl bedeutet;
oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon für die Verwendung als aktive therapeutische Substanz.

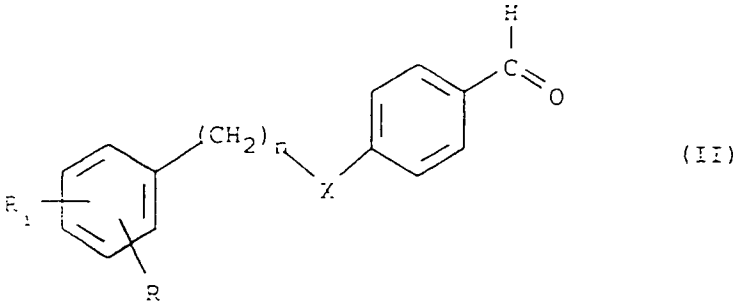
2. Pharmazeutische Zubereitung, enthaltend einen geeigneten Träger und/oder ein Verdünnungsmittel, und als aktives Prinzip eine Verbindung der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

3. Verbindung der Formel (I) wie in Anspruch 1 definiert, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon für die Verwendung als antiepileptisches Mittel bei der Behandlung der Parkinson-Krankheit, als neuroprotektives Mittel und bei der Behandlung und Prophylaxe von neurodegenerativen Krankheiten.

4. Verbindung der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon für die Verwendung bei der Behandlung von okularen Schäden und bei der Rethinopatie.

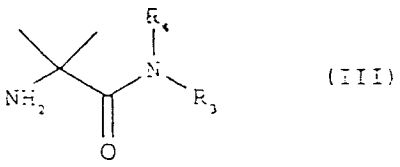
5. Verbindung der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon für die Verwendung als Antidepressivum, hypnotisches antispastisches Mittel.

6. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes davon, wobei das Verfahren umfasst:
a) Umsetzung einer Verbindung der Formel (II)



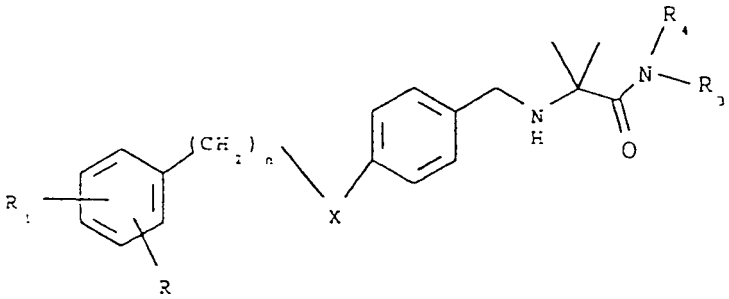
(II)

worin n, R, $R_1$ und X die in Anspruch 1 gegebenen Definitionen besitzen, mit einer Verbindung der Formel (III)



(III)

worin $R_3$ und $R_4$ die in Anspruch 1 gegebenen Definitionen besitzen, in Anwesenheit eines Reduktionsmittels, wobei eine Verbindung der Formel (I) erhalten wird, worin
$R_2$ Wasserstoff bedeutet; oder
b) Umsetzung einer Verbindung der Formel (IV)



(IV)

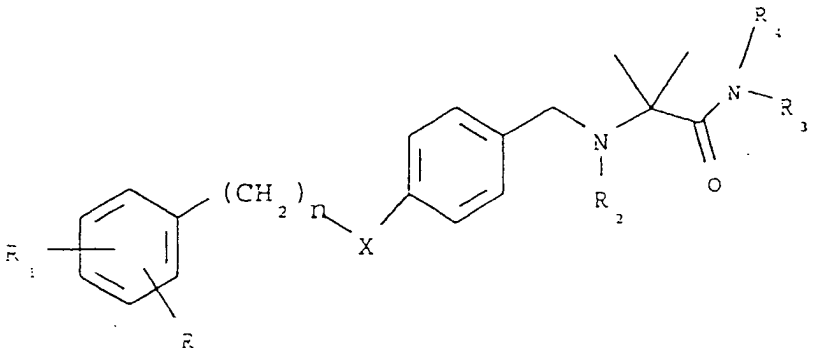
worin R, $R_1$, $R_3$ und $R_4$, n und X die in Anspruch 1 gegebenen Definitionen besitzen, mit einer Verbindung der Formel (V) oder (VI), im letzteren Fall in Anwesenheit eines Reduktionsmittels,

$R'_2W$ (V)

$R''_2CHO$ (VI)

wobei W ein Halogenatom bedeutet; $R'_2$ $C_1$-$C_6$-Alkyl bedeutet und $R''_2$ Wasserstoff oder $C_1$-$C_5$-Alkyl bedeutet, wobei eine erfindungsgemäße Verbindung erhalten wird, worin $R_2$ $C_1$-$C_6$-Alkyl bedeutet und gegebenenfalls, wenn eine Verbindung der Formel (I) in Form einer freien Verbindung erhalten wird, Umwandlung der Verbindung in ein pharmazeutisch annehmbares Salz und, wenn eine Verbindung der Formel (I) in Form eines Salzes erhalten wird, Umwandlung des Salzes in die freie Verbindung.

7. Verbindung der Formel (I)



(I)

worin
n 1, 2 oder 3 bedeutet;
X -O-, -S-, $-CH_2-$ oder -NH- bedeutet;
jeder der Substituenten R und $R_1$ unabhängig Wasserstoff, $C_1$-$C_6$-Alkyl, Halogen, Hydroxy, $C_1$-$C_4$-Alkoxy oder Trifluormethyl bedeutet;
jeder der Substituenten $R_2$, $R_3$, $R_4$ unabhängig Wasserstoff, $C_1$-$C_6$-Alkyl oder $C_3$-$C_7$-Cycloalkyl bedeutet; oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, mit der Maßgabe, dass wenn X -S- bedeutet, und R, $R_1$, $R_2$, $R_3$ und $R_4$ Wasserstoff bedeuten, n nicht 1 bedeutet.

8. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 7, worin:
n 1 oder 2 bedeutet;
X -O-, -S- oder NH- bedeutet;
R Wasserstoff bedeutet;
$R_1$ Wasserstoff oder Halogen bedeutet;
jeder der Substituenten $R_2$, $R_3$ und $R_4$ unabhängig Wasserstoff oder $C_1$-$C_4$-Alkyl bedeutet; oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

9. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 7, worin: n 1 bedeutet;
X -O-, -S- oder -NH- bedeutet;
$R_1$ Wasserstoff oder Halogen bedeutet,
R, $R_2$, $R_3$ und $R_4$ Wasserstoff bedeuten, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

10. Verbindung, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus:
2-[4-(3-Fluorbenzyloxy)benzylamino]-2-methylpropanamid;

2-[4-(3-Chlorbenzyloxy)benzylamino]-2-methylpropanamid;
2-[4-(4-Chlorbenzyloxy)benzylamino]-2-methylpropanamid;
2-[4-(3-Brombenzyloxy)benzylamino]-2-methylpropanamid;
2-[4-(4-Fluorbenzyloxy)benzylamino]-2-methylpropanamid;
2-[4-(2-Fluorbenzyloxy)benzylamino]-2-methylpropanamid;
2-[4-(3-Fluorbenzylamino)benzylamino]-2-methylpropanamid;
2-{[4-(3-Fluorbenzyloxy)benzyl]methylamino}-2-methylpropanamid;
2-[4-(3-Fluorbenzyloxy)benzylamino]-2-methyl-N-methylpropanamid;
2-{[4-(3-Chlorbenzyloxy)benzyl]methylamino}-2-methylpropanamid und
2-{[4-(3-Brombenzyloxy)benzyl]methylamino}-2-methylpropanamid und den pharmazeutisch annehmbaren Salzen davon.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen