



(12) Ausschließungspatent

erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 281 376 A5

5(51) C 07 C 217/94 C 07 C 311/18
 C 07 C 233/07 C 07 D 453/02
 C 07 C 237/06
 C 07 D 295/033
 C 07 C 255/25 C 07 D 211/58
 C 07 C 271/20

PATENTAMT der DDR

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) AP C 07 C / 310 089 0
 (31) P3642192.8
 P3718317.6

(22) 08.12.87
 (32) 10.12.86
 01.06.87

(44) 08.08.93
 (33) DE

(71) siehe (73)

(72) Schohe, Rudolf, Dr. Dipl.-Chem., DE; Glaser, Thomas, Dr. Dipl.-Chem., DE; Traber, Jörg, Dr. Dipl.-Chem., DE; Allen, George S., Prof. Dr., US

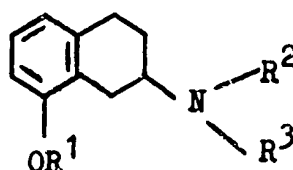
(73) Bayer AG, Leverkusen, DE

(74) Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD

(54) Verfahren zur Herstellung von substituierten basischen 2-Aminotetralinen

(55) 2-Aminotetraline; Herstellungsverfahren; Arzneimittel; serotonin-Rezeptor

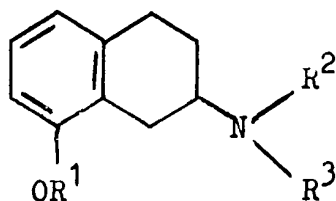
(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von substituierten basischen 2-Aminotetralinen der allgemeinen Formel (I), in welcher die Substituenten die in der Beschreibung angegebene Bedeutung besitzen. Die neuen Verbindungen können als Wirkstoff in Arzneimitteln verwendet werden. Mit ihrer Wirkung auf den Serotonin-1-Rezeptor eignen sie sich zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems, wie von Angst-, Spannungs- und Depressionszuständen, zentralnervös bedingten Sexualdysfunktionen und Schlafstörungen.
 Formel (I)



(I)

Patentansprüche

i. Verfahren zur Herstellung von substituierten basischen
2-Aminotetralinen der allgemeinen Formel



(I),

in welcher

R^1 - für Wasserstoff oder Alkyl steht,

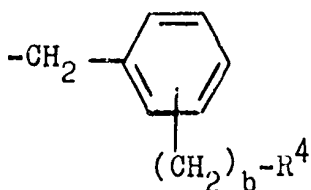
R^2 - für Wasserstoff, Alkyl oder Acyl steht,

und

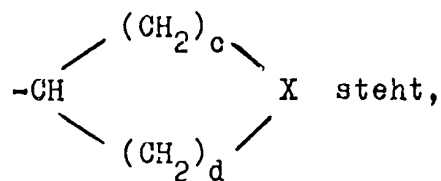
R^3 - für Chinuclidin oder

- für eine Gruppe der Formel

- $(CH_2)_a-R^4$, $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_b-R^4$, $-CH_2-C\equiv C-(CH_2)_b-R^4$,



oder



steht,

worin

a - eine Zahl 1 bis 10 bedeutet,

b - eine Zahl 0, 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

c - eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

d - eine Zahl 2 oder 3 bedeutet,

X - Sauerstoff, Schwefel oder NR^5 bedeutet,
wobei

R^5 - für Wasserstoff oder Cycloalkyl steht,
oder

- für Alkyl steht, das durch Halogen,
Hydroxy, Amino, Alkylamino, Dialkyl-
amino, Carbamoyl oder Sulfamoyl
substituiert sein kann,

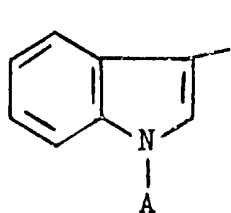
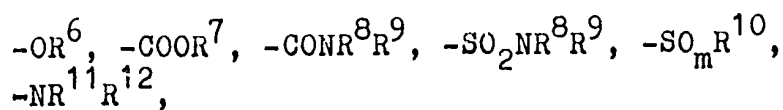
oder

- für Aryl, Heteroaryl, Aralkyl, Alkoxy-
carbonyl, Alkylsulfonyl, Phenylsul-
fonyl, Tolylsulfonyl, Benzylsulfonyl,
Formyl, Carbamoyl oder Sulfamoyl steht,

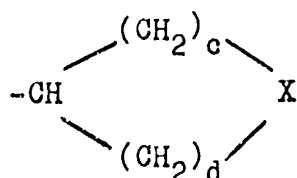
und

R^4 - Cyano oder

- eine Gruppe der Formel



oder



bedeutet,

wobei

c, d und X die oben angegebene Bedeutung haben,

- A - für Wasserstoff, Alkylsulfonyl,
Phenylsulfonyl, Tolylsulfonyl,
Benzylsulfonyl, Acyl oder Alkoxy-
carbonyl steht,
- R^6 - für Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl,
Cycloalkyl, Aryl, Aralkyl, Acyl,
Alkoxy-carbonyl, Aryloxy-carbonyl,
Aralkoxy-carbonyl, Tetrahydronaphthalin-
1-yl oder Benzothiadiazolyl steht,
- R^7 - für Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl,
Aryl oder Aralkyl steht,
- R^8 und R^9 gleich oder verschieden sind
und
- für Wasserstoff, Alkyl, Aryl oder
Aralkyl stehen,
- R^{10} - für Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder
Aralkyl steht, wobei die Arylreste
bis zu 3-fach gleich oder ver-
schieden durch Halogen, Cyano,
Alkyl, Alkoxy, Trifluormethyl oder
Trifluormethoxy substituiert sein
können,
- m - für eine Zahl 0, 1 oder 2 steht,
- R^{11} und R^{12} gleich oder verschieden sind
und
- für Wasserstoff, Alkyl, Aryl oder
Aralkyl stehen, wobei die Arylreste
durch Halogen, Cyano, Alkyl, Alkoxy
oder Trifluormethyl substituiert
sein können,
oder

- für eine Gruppe der Formel $-\text{COR}^{13}$
oder $-\text{SO}_2\text{R}^{14}$ stehen,

worin

- R^{13} - Wasserstoff bedeutet, oder
- eine Gruppe NHR^{15} bedeutet,
oder
 - Alkyl oder Alkoxy bedeutet,
oder
 - Aryl, Aryloxy, Aralkyl,
Aralkoxy oder Heteroaryl
bedeutet, wobei die genannten
Reste bis zu 3-fach gleich
oder verschieden durch Alkyl,
Alkoxy, Alkylthio, Halogen,
Cyano, Trifluormethyl, Tri-
fluormethoxy, Trifluormethyl-
thio, Amino, Alkylamino oder
Dialkylamino substituiert sein
können,
- R^{14} - Cycloalkyl bedeutet, oder
- Alkyl bedeutet, das durch
Cyano, Halogen, Trifluor-
methyl, Trifluormethoxy oder
Alkoxycarbonyl substituiert
sein kann, oder
 - Aryl, Aralkyl oder Heteroaryl
bedeutet, wobei die genannten
Reste bis zu 3-fach gleich
oder verschieden durch Alkyl,
Alkoxy, Alkylthio, Halogen,

Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino substituiert sein können, oder

- eine Gruppe NR^8R^9 bedeutet, wobei R^8 und R^9 die oben angegebene Bedeutung haben

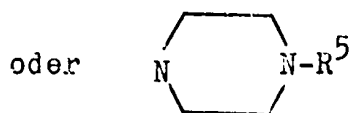
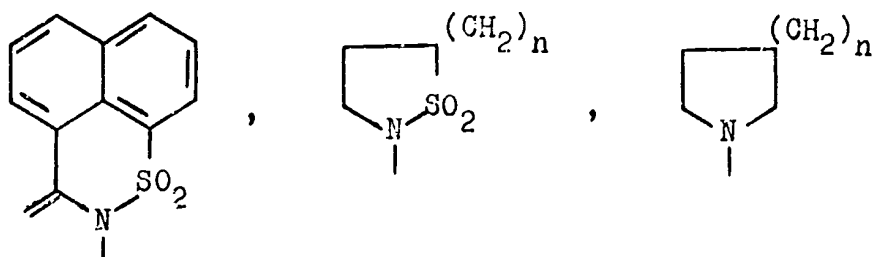
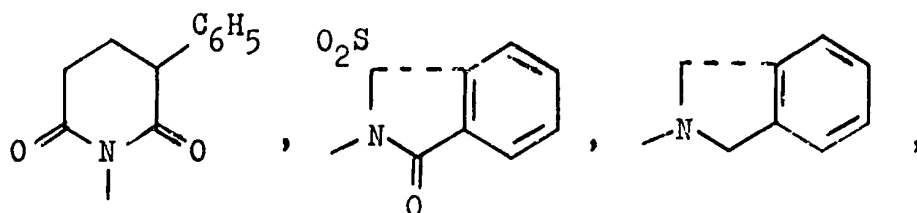
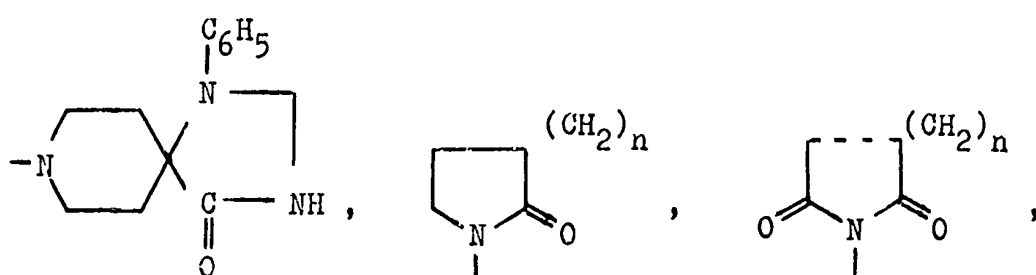
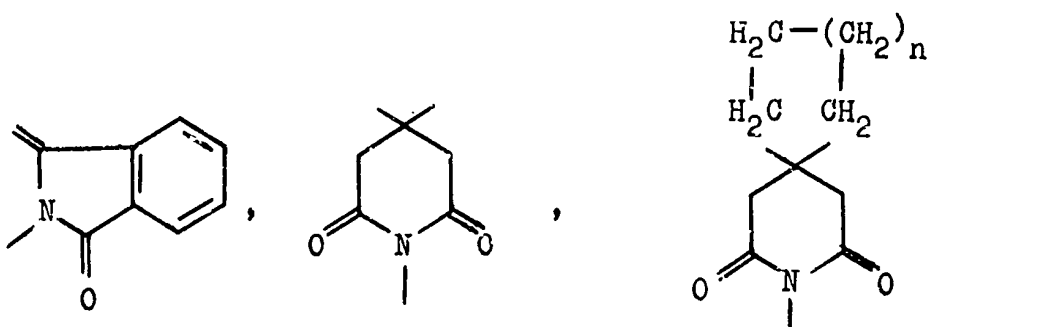
und

R^{15} - Wasserstoff bedeutet, oder

- Cycloalkyl bedeutet, oder
- gegebenenfalls durch Cyano, Halogen, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiertes Alkyl bedeutet, oder
- Aryl, Aralkyl oder Heteroaryl bedeutet, wobei die Arylreste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino substituiert sein können,

oder wobei

R^{11} und R^{12} zusammen mit dem Stickstoffatom einen Ring der Reihe



bilden,

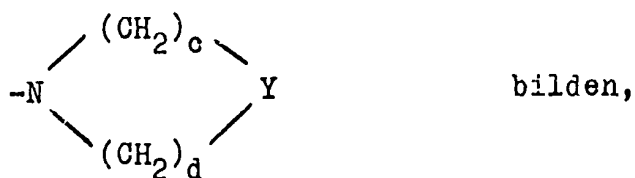
worin

n - eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

oder

in welcher

R^2 und R^3 - gemeinsam mit dem Stickstoffatom eine Gruppe der Formel



worin

c und d die oben angegebene Bedeutung haben,

und

Y - Sauerstoff, Schwefel oder eine Gruppe der Formel

NR^5 oder $CH(CH_2)_e-NHR^5$ bedeutet,

wobei

R^5 die oben angegebene Bedeutung hat,

und

e - für eine Zahl 0 bis 4 steht,

wobei jedoch

R^3 nicht 3-Hydroxypropyl bedeutet, wenn

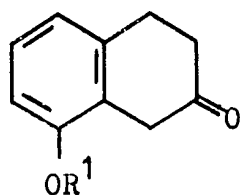
R^1 - für Methyl und R^2 für Propyl steht,

und wobei

R^3 nicht 2-Methylthioethyl bedeutet, wenn

R^1 - für Wasserstoff oder Methyl und R^2 für Wasserstoff, Propyl oder Propionyl steht,

und deren Salze, dadurch gekennzeichnet ist, daß man Tetralone der allgemeinen Formel (II)

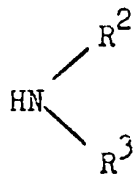


(II)

in welcher

R^1 - die angegebene Bedeutung hat,

mit Aminen der allgemeinen Formel (III)



(III)

in welchen

R^2 und R^3 die angegebene Bedeutung haben,
 R^2 jedoch nicht für Acyl steht,

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit von Hilfsstoffen umgesetzt,

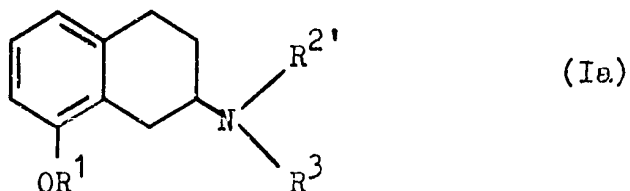
dann die erhaltenen Zwischenprodukte in inerten Lösemitteln reduziert,

dann im Fall der Herstellung der Acylverbindungen (R^2 = Acyl) mit einem Acylierungsmittel umgesetzt,

dann gegebenenfalls funktionelle Gruppen durch Reduktion, Hydrolyse, Oxidation oder Umsetzung mit elektrophilen Reagenzien in andere funktionelle Gruppen überführt

und dann im Fall der Herstellung der Salze, mit der entsprechenden Säure umgesetzt,

oder daß man im Fall der Herstellung der Verbindungen der Formel (Ia)

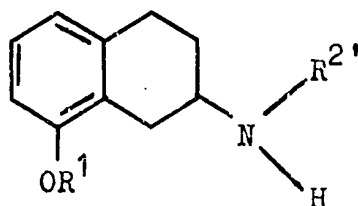


wobei

R^1 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben und $R^{2'}$ für Alkyl steht,

entweder

(A) alkylsubstituierte 2-Aminotetraline der allgemeinen Formel (Ib)



(Ib)

in welcher

R^1 und $R^{2'}$ die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Halogenverbindungen der allgemeinen Formel (IV)



in welcher

R^3 die oben angegebene Bedeutung hat

und

Hal - für Halogen, bevorzugt für Chlor, Brom oder Jod
steht

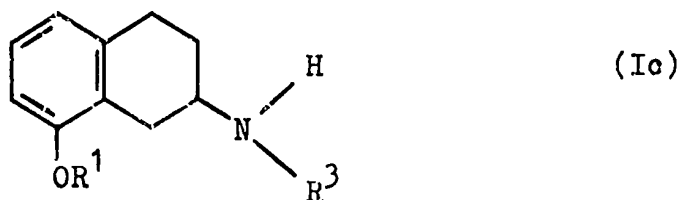
in inerten Lösemitteln, in Anwesenheit von Basen,
gegebenenfalls in Gegenwart von Reaktionsbeschleunigern
umsetzt,

dann gegebenenfalls funktionelle Gruppen durch
Reduktion, Hydrolyse, Oxidation oder Umsetzung mit
elektrophilen Reagenzien in andere funktionelle
Gruppen überführt,

und dann im Fall der Herstellung der Salze mit
entsprechenden Säuren umsetzt,

oder

(B) monosubstituierte basische 2-Aminotetraline der allgemeinen Formel (Ic)



in welcher

R^1 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (V)



in welcher

$R^{2'}$ die oben angegebene Bedeutung hat

und

D für einen Carbonylsauerstoff steht,
in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in
Gegenwart eines Katalysators umgesetzt,

dann die erhaltenen Zwischenprodukte in inerten
Lösemitteln reduziert,

dann gegebenenfalls funktionelle Gruppen durch Reduktion, Hydrolyse, Oxidation oder Umsetzung mit elektrophilen Reagenzien in andere funktionelle Gruppen überführt

und dann im Fall der Herstellung der Salze mit entsprechenden Säuren umgesetzt.

2. Verfahren zur Herstellung von substituierten basischen 2-Aminotetralinen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als Amin



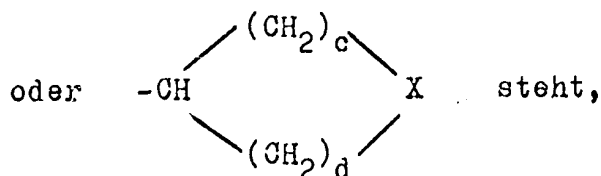
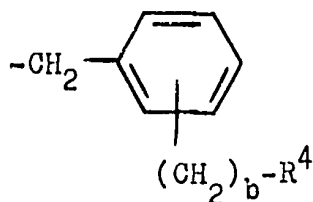
wobei

R^2 - für Wasserstoff oder Niederalkyl steht,

und

R^3 - für Chinuclidin oder
- für eine Gruppe der Formel

$-(\text{CH}_2)_a-\text{R}^4$, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_b-\text{R}^4$, $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$
 $(\text{CH}_2)_b-\text{R}^4$,



worin

a - eine Zahl 1 bis 8 bedeutet,

b - eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 bedeutet,

c - eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

d - eine Zahl 2 oder 3 bedeutet,

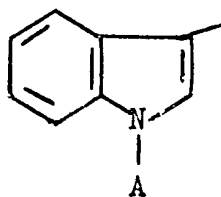
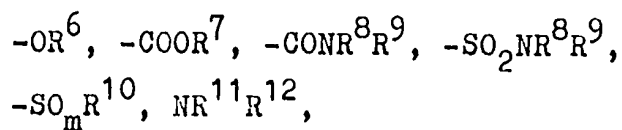
X - Sauerstoff oder die Gruppe NR^5 bedeutet,

wobei

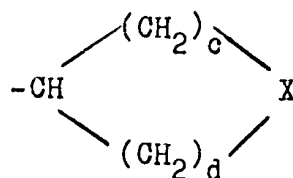
- R^5 - für Wasserstoff, oder
 - für gegebenenfalls durch Hydroxy
 oder Amino substituiertes Niederalkyl,
 oder
 - für Phenyl, Benzyl, Niederalkoxy-
 carbonyl, Niederalkylsulfonyl oder
 Carbamoyl steht,

und

R^4 - Cyano oder eine Gruppe der Formel



oder



bedeutet,

wobei

c, d und X die oben angegebene Bedeutung haben,

A - für Wasserstoff, Niederalkylsulfonyl, Acetyl, Phenylsulfonyl, Tolylsulfonyl oder Niederalkoxycarbonyl steht,

R⁶ - für Wasserstoff, Niederalkyl, Phenyl, Benzyl, Niederalkylcarbonyl, Niederalkoxycarbonyl, Tetrahydronaphthalin-1-yl oder Benzothiadiazolyl steht.

R⁷ - für Wasserstoff, Niederalkyl oder Phenyl steht,

R⁸ und R⁹ gleich oder verschieden sind,
und
- für Wasserstoff, Niederalkyl oder Phenyl stehen,

R¹⁰ - für Niederalkyl, oder
- für Phenyl steht, das bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Niederalkyl oder Niederalkoxy substituiert sein kann,

m - für eine Zahl 0, 1 oder 2 steht,

R^{11} und R^{12} gleich oder verschieden sind und

- für Wasserstoff, Niederalkyl, Phenyl oder Benzyl, wobei die Phenylreste durch Fluor, Chlor, Brom, Niederalkyl, Niederalkoxy oder Trifluormethyl substituiert sein können, oder
- für eine Gruppe der Formel $-COR^{13}$ oder $-SO_2R^{14}$ stehen,

worin

- R^{13} - Wasserstoff oder
- eine Gruppe NHR^{15} bedeutet, oder
 - Niederalkyl oder Niederalkoxy bedeutet, oder
 - gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Dimethylamino oder Diethylamino substituiertes Phenyl, Benzyl, Benzyloxy, Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl oder Isothiazolyl bedeutet,

- R^{14} - Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, oder

- gegebenenfalls durch Cyano, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl oder Niederalkoxycarbonyl substituiertes Niederalkyl bedeutet, oder
- gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Dimethylamino oder Diethylamino substituiertes Phenyl, Benzyl, Thienyl, Furyl, Pyrimidyl, Pyridyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl oder Isothiazolyl bedeutet, oder
- eine Gruppe NR^8R^9 bedeutet,

wobei

R^8 und R^9 die oben angegebene Bedeutung haben,

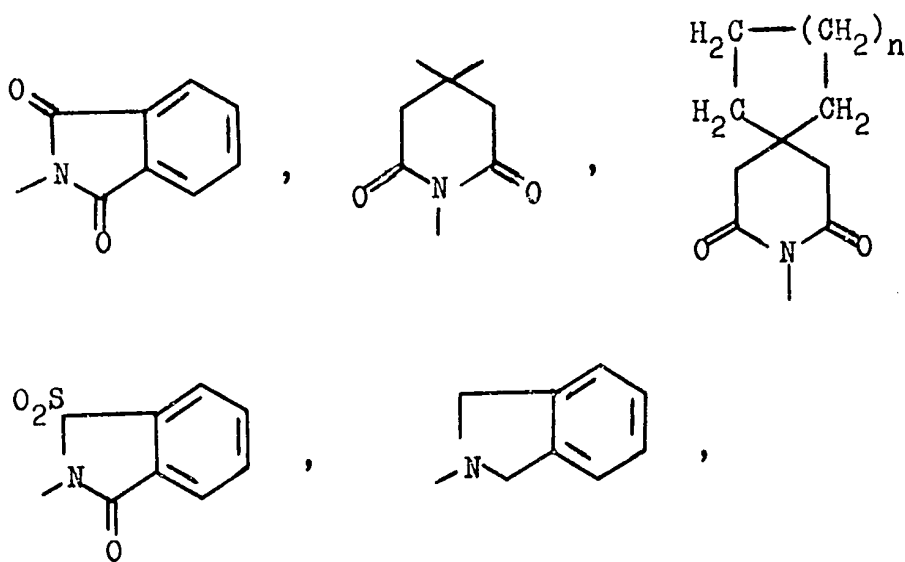
und

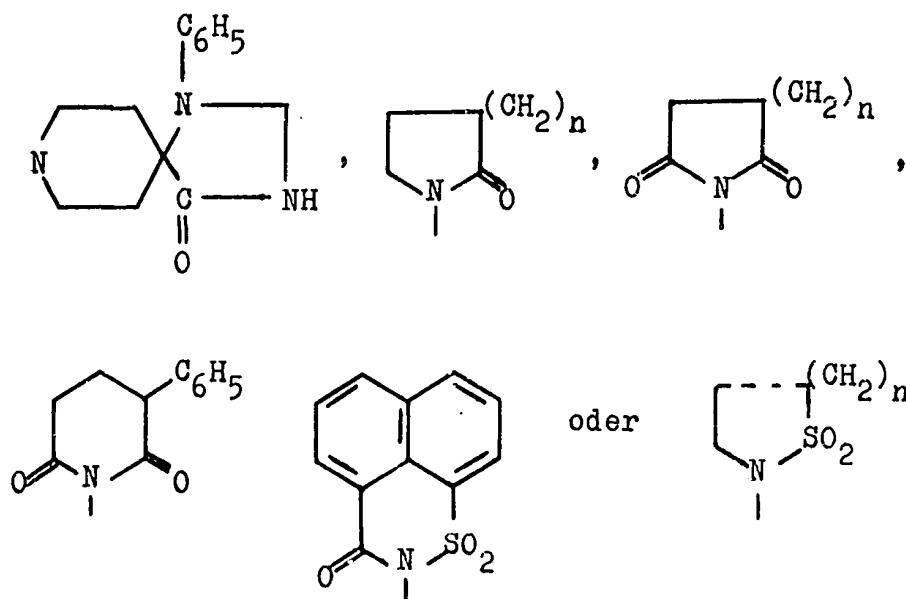
- R^{15} - gegebenenfalls durch Cyano, Fluor, Chlor oder Brom substituiertes Niederalkyl bedeutet, oder

- gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Dimethylamino oder Diethylamino substituiertes Phenyl, Benzyl, Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl oder Isothiazolyl bedeutet,

oder

R^{11} und R^{12} zusammen mit dem Stickstoffatom einen Ring der Reihe





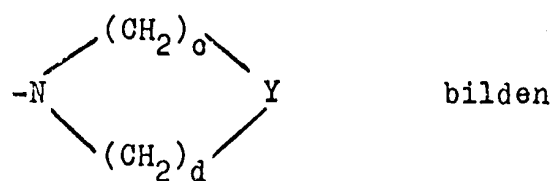
bilden, worin

n - eine Zahl 1 oder 2 bedeutet

oder

in welcher

R^2 und R^3 gemeinsam mit dem Stickstoffatom eine Gruppe der Formel



bilden

worin

c und d die oben angegebene Bedeutung haben,

und

Y - Sauerstoff oder eine Gruppe NR^5 oder $CH(CH_2)_e-NHR^5$ bedeutet

wobei

R^5 - die oben angegebene Bedeutung hat,

und

e - für eine Zahl 0, 1 oder 2 steht,

wobei jedoch

R^3 nicht 3-Hydroxypropyl bedeutet, wenn

R^2 für Propyl steht,

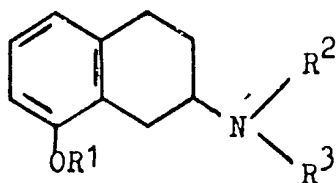
und

R^3 nicht 2-Methylthioethyl bedeutet, wenn

R^2 für Wasserstoff, Propyl oder Propionyl steht,

einsetzt.

3. Verfahren zur Herstellung von substituierten basischen 2-Aminotetralinen nach den Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß man die Reaktion als Eintopfverfahren durchführt.
4. Verwendung von substituierten basischen 2-Aminotetralinen der allgemeinen Formel



(I) ,

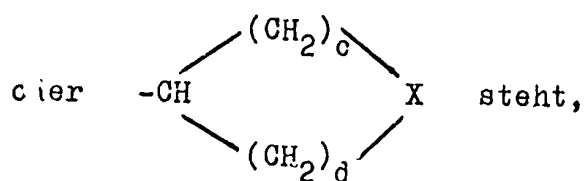
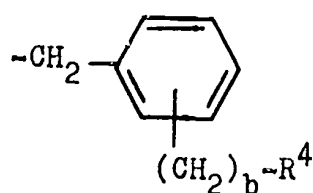
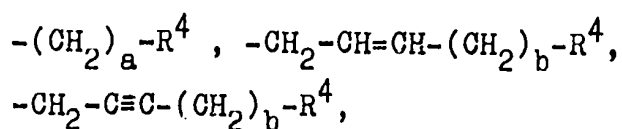
in welcher

R^1 - für Wasserstoff oder Alkyl steht,

R^2 - für Wasserstoff, Alkyl oder Acyl steht,

und

R^3 - für Chinuclidin oder
- für eine Gruppe der Formel



worin

a - eine Zahl 1 bis 10 bedeutet,

b - eine Zahl 0, 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

c - eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

d - eine Zahl 2 oder 3 bedeutet,

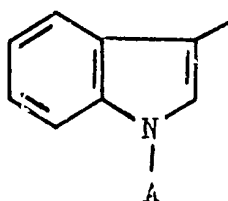
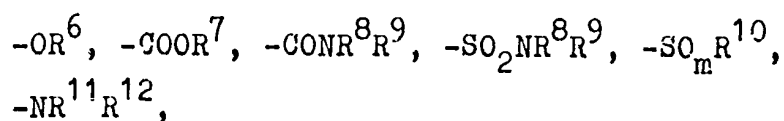
X - Sauerstoff, Schwefel oder NR^5 bedeutet,
wobei

R^5 - für Wasserstoff oder Cycloalkyl steht,
oder

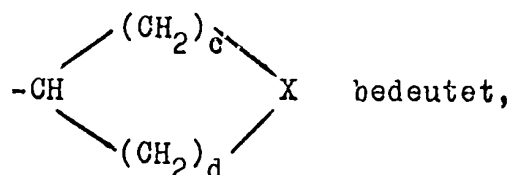
- für Alkyl steht, das durch Halogen, Hydroxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Carbamoyl oder Sulfamoyl substituiert sein kann, oder
- für Aryl, Heteroaryl, Aralkyl, Alkoxy-carbonyl, Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Tolylsulfonyl, Benzylsulfonyl, Formyl, Carbamoyl oder Sulfamoyl steht,

und

- R^4 - Cyano oder
 - eine Gruppe der Formel



oder



bedeutet,

wobei

c, d und X die oben angegebene Bedeutung haben,

A - für Wasserstoff, Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Tolylsulfonyl, Benzylsulfonyl, Acyl oder Alkoxy-carbonyl steht,

R^6 - für Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Aryl, Aralkyl, Acyl, Alkoxy-carbonyl, Aryloxy-carbonyl, Aralkoxy-carbonyl, Tetrahydronaphthalin-1-yl oder Benzothiadiazolyl steht,

R^7 - für Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Aryl oder Aralkyl steht,

R^8 und R^9 gleich oder verschieden sind und
- für Wasserstoff, Alkyl, Aryl oder Aralkyl stehen,

R^{10} - für Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Aralkyl steht, wobei die Arylreste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano, Alkyl, Alkoxy, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sein können,

m - für eine Zahl 0, 1 oder 2 steht,

R^{11} und R^{12} gleich oder verschieden sind und
- für Wasserstoff, Alkyl, Aryl oder Aralkyl stehen, wobei die Arylreste durch Halogen, Cyano, Alkyl, Alkoxy oder Trifluormethyl substituiert sein können,
oder
- für eine Gruppe der Formel $-COR^{13}$ oder $-SO_2R^{14}$ stehen,

worin

- R¹³ - Wasserstoff, oder
- eine Gruppe NHR¹⁵ bedeutet,
oder
- Alkyl oder Alkoxy bedeutet,
oder
- Aryl, Aryloxy, Aralkyl, Aralkoxy oder Heteroaryl bedeutet, wobei die genannten Reste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino substituiert sein können,
- R¹⁴ - Cycloalkyl bedeutet, oder
- Alkyl bedeutet, das durch Cyano, Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy oder Alkoxy-carbonyl substituiert sein kann, oder
- Aryl, Aralkyl oder Heteroaryl bedeutet, wobei die genannten Reste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Amino, Alkylamino oder

- Dialkylamino substituiert sein können, oder
- eine Gruppe NR^8R^9 bedeutet,

wobei

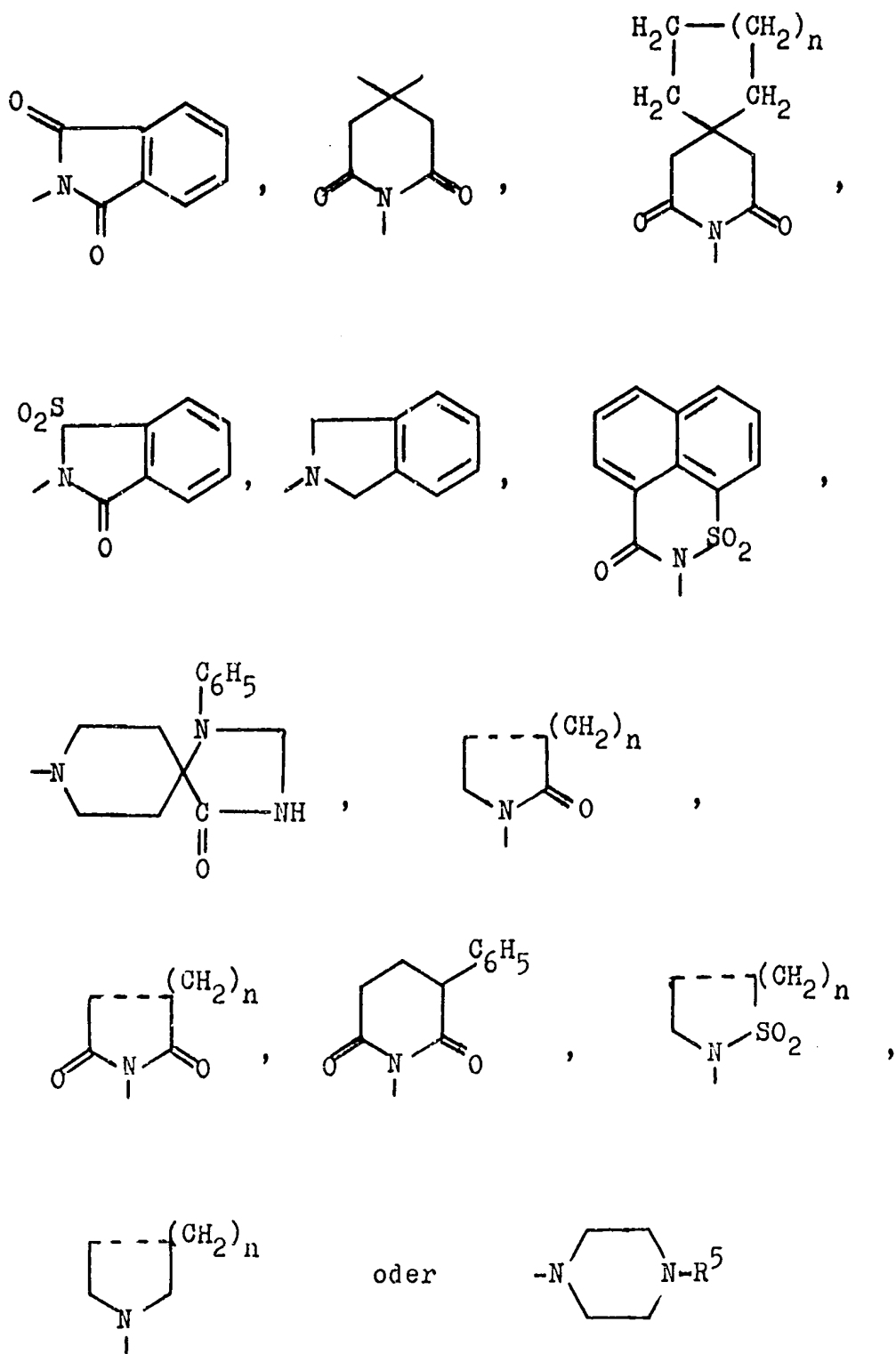
R^8 und R^9 die oben angegebene Bedeutung haben

und

- R^{15}
- Wasserstoff bedeutet, oder
 - Cycloalkyl bedeutet, oder
 - gegebenenfalls durch Cyano, Halogen, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiertes Alkyl bedeutet, oder
 - Aryl, Aralkyl oder Heteroaryl bedeutet, wobei die Arylreste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino substituiert sein können,

oder wobei

R^{11} und R^{12} zusammen mit dem Stickstoffatom einen Ring der Reihe



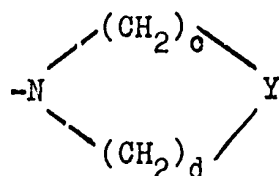
bilden, worin

n - eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

oder

in welcher

R^2 und R^3 - gemeinsam mit dem Stickstoffatom eine Gruppe der Formel



bilden,

worin

c und d die oben angegebene Bedeutung haben,

und

Y - Sauerstoff, Schwefel oder eine Gruppe der Formel

NR^5 oder $\text{CH}(\text{CH}_2)_e\text{-NHR}^5$ bedeutet,

wobei

R^5 die oben angegebene Bedeutung hat,

und

e - für eine Zahl 0 bis 4 steht,

wobei jedoch

R^3 nicht 3-Hydroxypropyl bedeutet, wenn

R^1 - für Methyl und R^2 für Propyl steht,

und wobei

R^3 nicht 2-Methylthioethyl bedeutet, wenn

R^1 - für Wasserstoff oder Methyl und R^2 für Wasserstoff, Propyl oder Propionyl steht,

und/oder deren Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß sie in Arzneimitteln eingesetzt werden.

5. Verwendung von substituierten basischen 2-Aminotetralinen nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems eingesetzt werden.
6. Verwendung von substituierten basischen 2-Aminotetralinen nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie zur Herstellung von Arzneimitteln zur Modulation des kardiovaskulären Systems eingesetzt werden.
7. Verwendung von substituierten basischen 2-Aminotetralinen nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Erkrankungen des Intestinaltraktes eingesetzt werden.
8. Verwendung von substituierten basischen 2-Aminotetralinen nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie zur Herstellung von Arzneimitteln für Tiere eingesetzt werden.

Verfahren zur Herstellung von substituierten basischen 2-Aminotetralinen

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von substituierten basischen 2-Aminotetralinen, die als Wirkstoff in Arzneimitteln verwendet werden können.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Aus der EP-A1-41 488 ist bekannt, daß am Stickstoff mono- oder dialkylsubstituierte 2-Aminotetraline auf das Zentralnervensystem wirken.

Ebenso ist bekannt (Biochem. Pharmacol. 34 (6), 883-92), daß 2-(N-2'-Chloropropyl-N-propyl)amino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Hydrochlorid irreversibel an verschiedenen 5-HT-Rezeptor-Typen bindet.

Darüber hinaus ist 2-(N-3-Hydroxypropyl-N-propyl)amino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin als Zwischenprodukt zur Herstellung von ZNS-wirksamen Stoffen bekannt (Eur. J. Pharm. 127, 67 - 81, 1986).

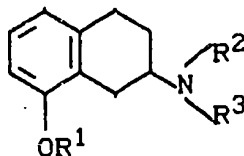
Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Suche nach neuen Arzneimitteln mit verbesserten Eigenschaften, die insbesondere zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems eingesetzt werden können.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Es wurden neue substituierte basische 2-Aminotetraline der allgemeinen Formel (I)

5



(I),

in welcher

10 R¹ - für Wasserstoff oder Alkyl steht,

R² - für Wasserstoff, Alkyl oder Acyl steht,

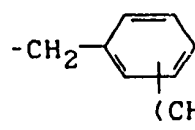
und

15

R³ - für Chinuclidin oder
- für eine Gruppe der Formel

$-(CH_2)_a-R^4$, $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_b-R^4$, $-CH_2-C\equiv C-(CH_2)_b-R^4$,

20



oder $\begin{array}{c} \diagup (CH_2)_c \diagdown \\ -CH \\ \diagdown (CH_2)_d \diagup \end{array} X$ steht,

worin

25

a - eine Zahl 1 bis 10 bedeutet,

b - eine Zahl 0, 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

30

c - eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

d - eine Zahl 2 oder 3 bedeutet,

X - Sauerstoff, Schwefel oder NR⁵ bedeutet,

35

wobei

5

R^5 - für Wasserstoff oder Cycloalkyl steht,
oder

10

- für Alkyl steht, das durch Halogen, Hydroxy,
Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Carbamoyl
oder Sulfamoyl substituiert sein kann,
oder

15

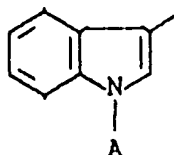
- für Aryl, Heteroaryl, Aralkyl, Alkoxycarbonyl,
Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Tolylsulfonyl,
Benzylsulfonyl, Formyl, Carbamoyl
oder Sulfamoyl steht,

und

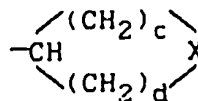
R^4 - Cyano oder

20

- eine Gruppe der Formel
-OR⁶, -COOR⁷, -CONR⁸R⁹, -SO₂NR⁸R⁹, -SO_mR¹⁰,
-NR¹¹R¹²,



oder



bedeutet,

25

wobei

c, d und X die oben angegebene Bedeutung haben,

30

A - für Wasserstoff, Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl,
Tolylsulfonyl, Benzylsulfonyl, Acyl
oder Alkoxy-carbonyl steht,

35

R^6 - für Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl,
Aryl, Aralkyl, Acyl, Alkoxy-carbonyl, Aryl-
oxy-carbonyl, Aralkoxy-carbonyl, Tetrahydro-
naphthalin-1-yl oder Benzothiadiazolyl
steht,

- 5 R^7 - für Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Aryl oder Aralkyl steht,
- R^8 und R^9 gleich oder verschieden sind und
- für Wasserstoff, Alkyl, Aryl oder Aralkyl stehen,
- 10 R^{10} - für Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Aralkyl steht, wobei die Arylreste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano, Alkyl, Alkoxy, Trifluormethyl oder
- 15 Trifluormethoxy substituiert sein können,
- m - für eine Zahl 0, 1 oder 2 steht,
- 20 R^{11} und R^{12} gleich oder verschieden sind und
- für Wasserstoff, Alkyl, Aryl oder Aralkyl stehen, wobei die Arylreste durch Halogen, Cyano, Alkyl, Alkoxy oder Trifluormethyl substituiert sein können,
oder
- 25 - für eine Gruppe der Formel
-COR¹³ oder -SO₂R¹⁴ stehen,
- worin
- 30 R^{13} - Wasserstoff, oder
- eine Gruppe NHR¹⁵ bedeutet, oder
- Alkyl oder Alkoxy bedeutet, oder
- Aryl, Aryloxy, Aralkyl, Aralkoxy oder Heteroaryl bedeutet, wobei die genannten Reste bis zu 3-fach gleich oder
- 35 verschieden durch Alkyl, Alkoxy, Al-

5 kylthio, Halogen, Cyano, Trifluorme-
thyl, Trifluormethoxy, Trifluormethyl-
thio, Amino, Alkylamino oder Dialkyl-
amino substituiert sein können,

10 R^{14} - Cycloalkyl bedeutet, oder
- Alkyl bedeutet, das durch Cyano, Ha-
logen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy
oder Alkoxycarbonyl substituiert sein
kann, oder
15 - Aryl, Aralkyl oder Heteroaryl bedeu-
tet, wobei die genannten Reste bis zu
3-fach gleich oder verschieden durch
Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Halogen,
Cyano, Trifluormethyl, Trifluormeth-
oxy, Trifluormethylthio, Amino, Alkyl-
20 amino oder Dialkylamino substituiert
sein können, oder
- eine Gruppe NR^8R^9 bedeutet,

wobei
25 R^8 und R^9 die oben angegebene Bedeu-
tung haben

und
30 R^{15} - Wasserstoff bedeutet, oder
- Cycloalkyl bedeutet, oder
- gegebenenfalls durch Cyano, Halogen,
Trifluormethyl oder Trifluormethoxy
substituiertes Alkyl bedeutet, oder
35 - Aryl, Aralkyl oder Heteroaryl bedeu-
tet, wobei die Arylreste bis zu 3-fach

5

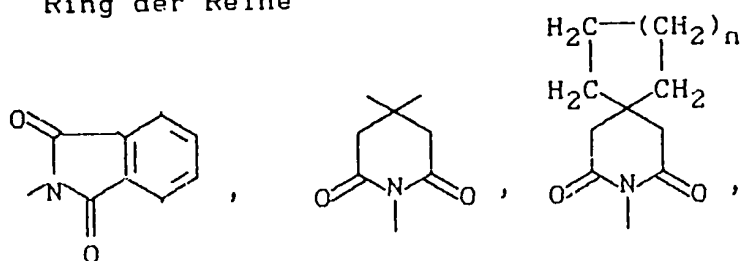
gleich oder verschieden durch Alkyl,
 Alkoxy, Alkylthio, Halogen, Cyano,
 Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Tri-
 fluormethylthio, Amino, Alkylamino
 oder Dialkylamino substituiert sein
 können,

10

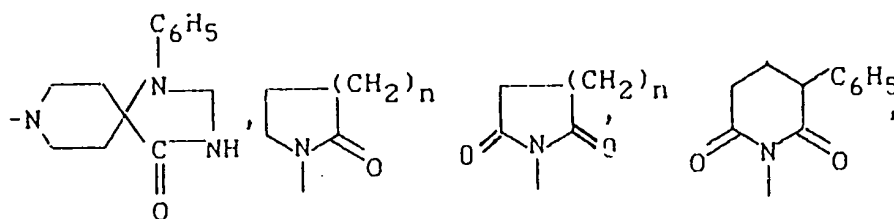
oder wobei

R^{11} und R^{12} zusammen mit dem Stickstoffatom einen
 Ring der Reihe

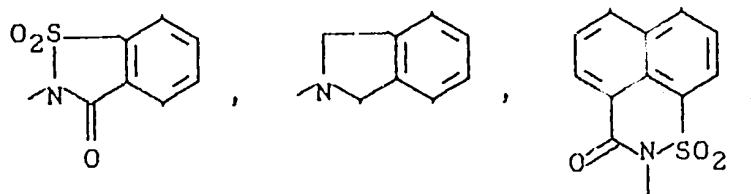
15



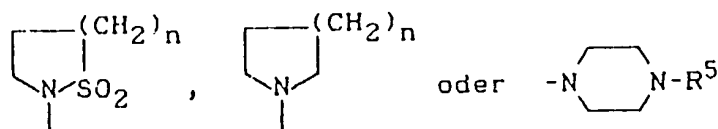
20



25



30



bilden,

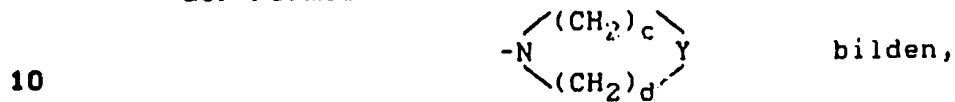
35

worin

n - eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

oder
5 in welcher

R^2 und R^3 - gemeinsam mit dem Stickstoffatom eine Gruppe
der Formel



worin

c und d die oben angegebene Bedeutung haben,

15 und

Y - Sauerstoff, Schwefel oder eine Gruppe der Formel
 NR^5 oder $CH(CH_2)_e-NHR^5$ bedeutet,

20 wobei

R^5 die oben angegebene Bedeutung hat,

und

25

e - für eine Zahl 0 bis 4 steht,

wobei jedoch

30 R^3 nicht 3-Hydroxypropyl bedeutet, wenn

R^1 - für Methyl und R^2 für Propyl steht,

und wobei

35

R^3 nicht 2-Methylthioethyl bedeutet, wenn

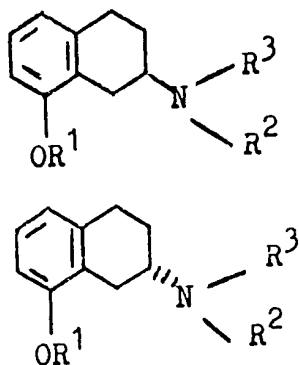
Le A 24 826-Ausland

R^1 - für Wasserstoff oder Methyl und R^2 für Wasserstoff, Propyl oder Propionyl steht,

und deren Salze gefunden.

Die erfindungsgemäß hergestellten Stoffe zeigen überraschenderweise eine gute Wirkung auf das Zentralnervensystem und können zu therapeutischen Behandlung von Menschen und Tieren verwendet werden.

Die erfindungsgemäß hergestellten Stoffe haben mehrere asymmetrische Kohlenstoffatome und können daher in verschiedenen stereochemischen Formen existieren. Darüber hinaus können Verbindungen mit einer Sulfoxidgruppe ebenfalls in unterschiedlichen stereochemischen Formen existieren. Sowohl die einzelnen Isomeren, als auch deren Mischungen sind Gegenstand der Erfindung. Beispielsweise seien folgende isomeren Formen der substituierten basischen 2-Aminotetraline genannt:



Die erfindungsgemäß hergestellten substituierten basischen 2-Aminotetraline können auch in Form ihrer Salze vorliegen. Im allgemeinen seien hier Salze mit anorganischen oder organischen Säuren genannt.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden physiologisch
5 unbedenkliche Salze bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche
Salze der substituierten basischen 2-Aminotetraline können
Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Car-
bonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind
10 beispielsweise Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwas-
serstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfon-
säure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfon-
säure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure,
Milchsäure, Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Malein-
säure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Zitronensäure
15 oder Benzoesäure.

Alkyl steht im allgemeinen für einen verzweigten Kohlen-
wasserstoffrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt
wird Niederalkyl mit 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatomen. Bei-
20 spielsweise seien Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl,
Isobutyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl, Isohexyl, Heptyl, Iso-
heptyl, Octyl und Isooctyl genannt.

Alkenyl steht im allgemeinen für einen geradkettigen
25 oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 2 bis 12 Koh-
lenstoffatomen und einer oder mehreren, bevorzugt mit
einer oder zwei Doppelbindungen. Bevorzugt ist der Nie-
deralkylrest mit 2 bis etwa 6 Kohlenstoffatomen und
einer Doppelbindung. Besonders bevorzugt ist ein Alke-
30 nylrest mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen und einer Dop-
pelbindung. Beispielsweise seien Allyl, Propenyl, Iso-
propenyl, Butenyl, Isobutenyl, Pentenyl, Isopentenyl,
Hexenyl, Isohexenyl, Heptenyl, Isoheptenyl, Octenyl und
Isooctenyl genannt.

35

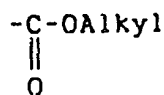
- 5 Cycloalkyl steht im allgeinem für einen cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 5 bis 8 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt sind der Cyclopentan- und der Cyclohexanring. Beispielsweise seien Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl genannt.
- 10 Aryl steht im allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis etwa 12 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl, Naphthyl und Biphenyl.
- 15 Aralkyl steht im allgemeinen für einen über eine Alkylkette gebundenen Arylrest mit 7 bis 14 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt werden Aralkylreste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen im aliphatischen Teil und 6 bis 12 Kohlenstoffatome im aromatischen Teil. Beispielsweise seien folgende Aralkylreste genannt: Benzyl, Naphthylmethyl, Phenethyl und
- 20 Phenylpropyl.
- 25 Alkoxy steht im allgemeinen für einen über ein Sauerstoffatom gebundenen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist Niederalkoxy mit 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt ist ein Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, Pentoxy, Isopentoxy, Hexoxy, Isohexoxy, Heptoxy, Isoheptoxy, Octoxy oder
- 30 Isooctoxy genannt.
- 35 Aryloxy steht im allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis etwa 12 Kohlenstoffatomen, der über ein Sauerstoffatom gebunden ist. Bevorzugte Aryloxyreste sind Phenoxy oder Naphthyl oxy.

5 Aralkoxy steht im allgemeinen für einen Aralkylrest mit
7 bis 14 Kohlenstoffatomen, wobei die Alkylkette über
ein Sauerstoffatom gebunden ist. Bevorzugt werden Aral-
koxyreste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen im aliphatischen
Teil und 6 bis 12 Kohlenstoffatomen im aromatischen Teil.
Beispielsweise seien folgende Aralkoxyreste genannt:
10 Benzyloxy, Naphthylmethoxy, Phenethoxy und Phenylpropoxy.

Alkylthio steht im allgemeinen für einen über ein Schwe-
felatom gebundenen geradkettigen oder verzweigten Kohlen-
wasserstoffrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt
15 ist Niederalkylthio mit 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatomen.
Besonders bevorzugt ist ein Alkylthiorest mit 1 bis 4 Koh-
lenstoffatomen. Beispielsweise seien Methylthio, Ethyl-
thio, Propylthio, Isopropylthio, Butylthio, Isobutylthio,
Pentylthio, Isopentylthio, Hexylthio, Isohexylthio, Hep-
20 tylthio, Isoheptylthio, Octylthio oder Isooctylthio ge-
nannt.

Acyl steht im allgemeinen für Phenyl oder geradkettiges
oder verzweigtes Niedrigalkyl mit 1 bis etwa 6 Kohlen-
25 stoffatomen, die über eine Carbonylgruppe gebunden sind.
Bevorzugt sind Phenyl und Alkylreste mit bis zu 4 Koh-
lenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Benzoyl,
Acetyl, Ethylcarbonyl, Propylcarbonyl, Isopropylcarbonyl,
Butylcarbonyl und Isobutylcarbonyl.

30 Alkoxy-carbonyl kann beispielsweise durch die Formel



35 dargestellt werden.

Alkyl steht hierbei für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 12 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt wird Niederalkoxy-carbonyl mit 1 bis etwa 6 Kohlenstoffatomen im Alkylteil. Insbesondere bevorzugt wird ein Alkoxy-carbonyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkylteil. Beispielsweise seien die folgenden Alkoxy-carbonylreste genannt: Methoxy-carbonyl, Ethoxy-carbonyl, Propoxy-carbonyl, Isopropoxy-carbonyl, Butoxy-carbonyl oder Isobutoxy-carbonyl.

Aryloxy-carbonyl kann beispielsweise durch die Formel -COO-Aryl dargestellt werden. Aryl steht hierbei im allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis 12 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien zu nennen: Phenoxy-carbonyl und Naphthyl-oxy-carbonyl.

Aralkoxy-carbonyl kann beispielsweise durch die Formel -COO-Aralkyl dargestellt werden. Aralkyl steht hierbei im allgemeinen für einen über eine Alkylenkette gebundenen Arylrest mit 7 bis 14 Kohlenstoffatomen, bevorzugt werden Aralkylreste mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen im aliphatischen Teil und 6 bis 12 Kohlenstoffatomen im aromatischen Teil. Beispielsweise seien als Aralkoxy-carbonylreste genannt: Benzyloxy-carbonyl, Naphthylmethyloxy-carbonyl.

Heteroaryl im Rahmen der oben angegebenen Definition steht im allgemeinen für einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Ring, der als Heteroatome Sauerstoff, Schwefel und/oder Stickstoff enthalten kann und an den ein weiterer aromatischer Ring ankondensiert sein kann. Bevorzugt sind 5- und 6-gliedrige aromatische Ringe, die einen Sauerstoff, ein Schwefel und/oder bis zu 2 Stickstoffatome enthalten

und die gegebenenfalls benzokondensiert sind. Als besonders bevorzugte Heteroarylreste seien genannt:
 5 Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl, Chinolyl, Isochinolyl, Chinazolyl, Chinoxalyl, Thiazolyl, Benzothiazolyl, Isothiazolyl, Oxazolyl, Benzoxazolyl, Isoxazolyl, Imidazolyl, Benzimidazolyl, Pyrazolyl
 10 und Indolyl.

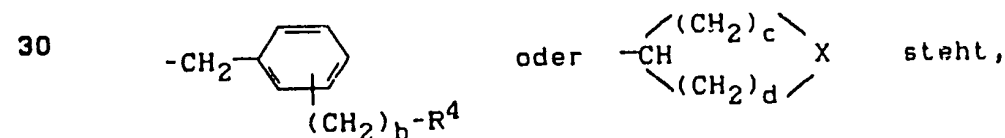
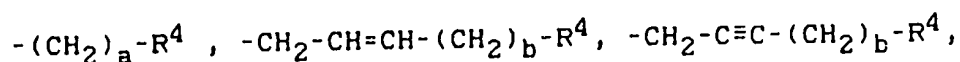
Halogen steht im allgemeinen für Fluor, Chlor, Brom oder Iod, bevorzugt für Fluor, Chlor oder Brom. Besonders bevorzugt steht Halogen für Fluor oder Chlor.

15 Bevorzugt werden Verbindungen der allgemeinen Formel (I), in welcher

R^1 - für Wasserstoff oder Niederalkyl steht,

20 R^2 - für Wasserstoff, Niederalkyl, Niederalkylcarbonyl, oder Benzoyl steht,
 und

25 R^3 - für Chinuclidin oder
 - für eine Gruppe der Formel



worin

35 a - eine Zahl 1 bis 8 bedeutet,

- 5 b - eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 bedeutet,
- c - eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,
- d - eine Zahl 2 oder 3 bedeutet,
- 10 X - Sauerstoff oder die Gruppe NR^5 bedeutet,

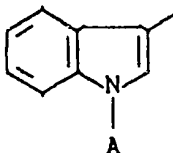
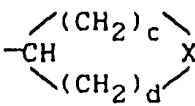
wobei

- R^5 - für Wasserstoff, oder
- 15 - für gegebenenfalls durch Hydroxy oder Amino
 substituiertes Niederalkyl, oder
- für Phenyl, Benzyl, Niederalkoxycarbonyl,
 Niederalkylsulfonyl oder Carbamoyl steht,

und

- 20 R^4 - Cyano oder eine Gruppe der Formel

$-\text{OR}^6$, $-\text{COOR}^7$, $-\text{CONR}^8\text{R}^9$, $-\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{SO}_m\text{R}^{10}$,
 $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$,

- 25  oder  bedeutet,

wobei

- 30 c, d und X die oben angegebene Bedeutung haben,

- A - für Wasserstoff, Niederalkylsulfonyl, Ace-
 tyl, Phenylsulfonyl, Tolylsulfonyl oder
- 35 Niederalkoxycarbonyl steht,

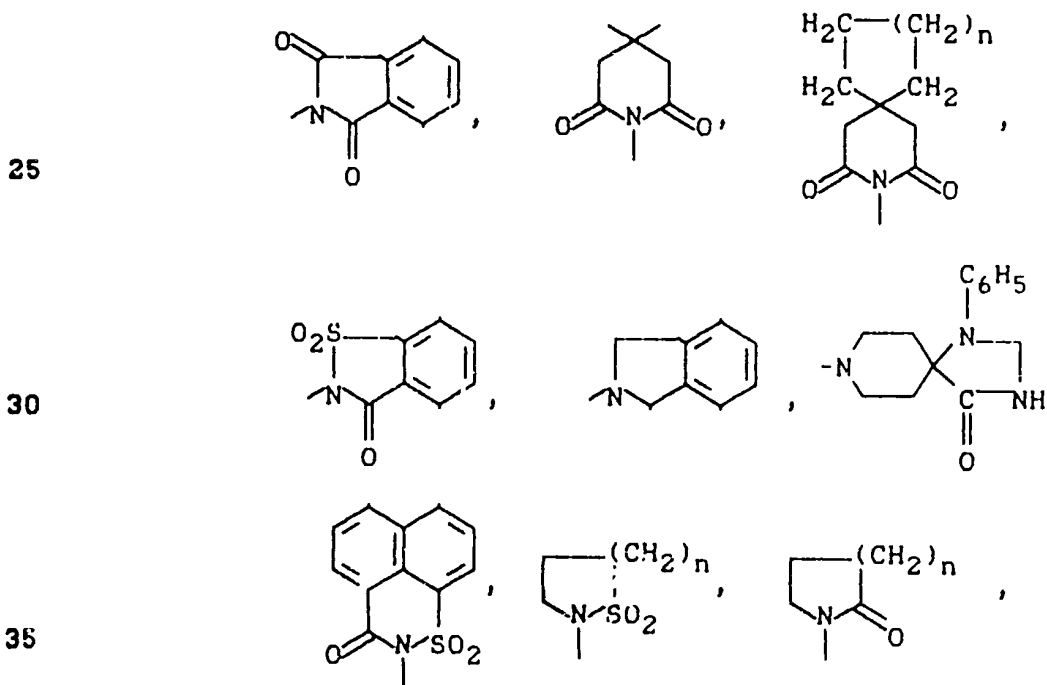
- 5 R^6 - für Wasserstoff, Niederalkyl, Phenyl, Benzyl, Niederalkylcarbonyl, Niederalkoxycarbonyl, Tetrahydronaphthalin-1-yl oder 1,2,3-Benzothiadiazol-6-yl steht,
- 10 R^7 - für Wasserstoff, Niederalkyl oder Phenyl steht,
- R^8 und R^9 gleich oder verschieden sind, und
- für Wasserstoff, Niederalkyl oder Phenyl stehen,
- 15 R^{10} - für Niederalkyl, oder
- für Phenyl steht, das bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Niederalkyl oder Niederalkoxy substituiert sein kann,
- 20 m - für eine Zahl 0, 1 oder 2 steht,
- R^{11} und R^{12} gleich oder verschieden sind und
- für Wasserstoff, Niederalkyl, Phenyl oder Benzyl stehen, wobei die Phenylreste durch
25 Fluor, Chlor, Brom, Niederalkyl, Niederalkoxy oder Trifluormethyl substituiert sein können, oder
- für eine Gruppe der Formel
-COR¹³ oder -SO₂R¹⁴ stehen,
- 30 worin
- R^{13} - Wasserstoff bedeutet, oder
- eine Gruppe NHR¹⁵ bedeutet, oder
35 - Niederalkyl oder Niederalkoxy bedeutet, oder

- 5 - gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Dimethylamino oder Diethylamino substituiertes Phenyl, Benzyl, Benzyloxy, Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Chinolyl, Iso-
- 10 chinolyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl oder Isothiazolyl bedeutet,
- 15 R^{14} - Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, oder
- gegebenenfalls durch Cyano, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl oder Niederalkoxycarbonyl substituiertes
- 20 Niederalkyl bedeutet, oder
- gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Dimethylamino oder Diethylamino substituiertes Phenyl, Benzyl, Thienyl, Furyl, Pyrimidyl,
- 25 Pyridyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl oder Isothiazolyl bedeutet, oder
- eine Gruppe NR^8R^9 bedeutet,
- 30
- wobei
- R^8 und R^9 die oben angegebene
- Bedeutung haben,
- 35
- und

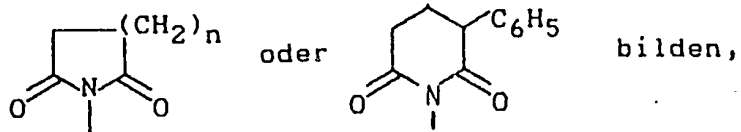
- 5 R^{15} - gegebenenfalls durch Cyano, Fluor, Chlor oder Brom substituiertes
Niederalkyl bedeutet, oder
- 10 - gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Fluor, Chlor, Brom, Trifluormethyl, Dimethylamino oder Diethylamino substituiertes Phenyl, Benzyl, Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Chinolyl, Isochinolyl, Benzothiazolyl, Benzoxazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl oder Isothiazolyl bedeutet,
- 15

oder

- 20 R^{11} und R^{12} zusammen mit dem Stickstoffatom einen Ring der Reihe



5



worin

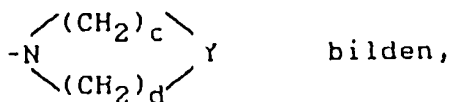
10

oder

in welcher

15

R^2 und R^3 gemeinsam mit dem Stickstoffatom eine Gruppe der Formel



20

worin

c und d die oben angegebene Bedeutung haben,

und

25

Y - Sauerstoff oder eine Gruppe NR^5 oder $CH(CH_2)_e-NHR^5$ bedeutet, wobei

30

R^5 - die oben angegebene Bedeutung hat,

und

e - für eine Zahl 0, 1 oder 2 steht,

35

wobei jedoch

5 R^3 nicht 3-Hydroxypropyl bedeutet, wenn

R^1 - für Methyl und R^2 für Propyl steht,

und

10 R^3 nicht 2-Methylthioethyl bedeutet, wenn

R^1 - für Wasserstoff oder Methyl und R^2 für Wasserstoff, Propyl oder Propionyl steht,

15 und deren Salze.

Besonders bevorzugt sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

20 in welcher

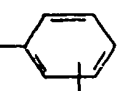
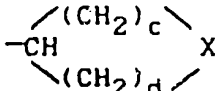
R^1 - für Wasserstoff oder Methyl steht,

25 R^2 - für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Acetyl oder Propionyl steht,

und

30 R^3 - für Chinuclidin oder eine Gruppe der Formel

$-(CH_2)_a-R^4$, $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_b-R^4$, $-CH_2-C\equiv C-(CH_2)_b-R^2$,

35 $-CH_2-$  oder  steht,

worin

5

a - eine Zahl 1 bis 6 bedeutet,

b - eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

10

c - eine Zahl 1 oder 2 bedeutet.

d - die Zahl 2 bedeutet,

X - die Gruppe NR^5 bedeutet,

15

wobei

R^5 - für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl,
Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Phenyl, Benzyl,
20 Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxy-
carbonyl, Isopropoxycarbonyl, Methylsul-
fonyl, Ethylsulfonyl oder Carbamoyl steht,

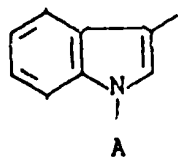
und

25

R^4 - Cyano oder
- eine Gruppe der Formel

$-\text{OR}^6$, $-\text{COOR}^7$, $-\text{CONR}^8\text{R}^9$, $-\text{SO}_m\text{R}^{10}$, $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$,

30



oder $\begin{array}{c} \diagup (\text{CH}_2)_c \diagdown \\ -\text{CH} \\ \diagdown (\text{CH}_2)_d \diagup \end{array} \text{X}$ bedeutet,

wobei

35

c, d und X die oben angegebene Bedeutung haben,

- 5 A - für Wasserstoff, Methylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Tolylsulfonyl, Methoxycarbonyl oder Ethoxycarbonyl steht,
- 10 R^6 - für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Acetyl, Ethylcarbonyl, Propylcarbonyl, Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl, Isobutoxycarbonyl, Tetrahydronaphthalin-1-yl oder 1,2,3-Benzothiadiazol-6-yl steht,
- 15 R^7 - für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl oder Isobutyl steht,
- 20 R^8 und R^9 gleich oder verschieden sind und
- für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl oder Isobutyl stehen,
- 25 R^{10} - für Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, oder
- für gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Methyl, Ethyl, Propyl oder Isopropyl substituiertes Phenyl steht,
- 30 m - für eine Zahl 0, 1 oder 2 steht,
- 35 R^{11} und R^{12} gleich oder verschieden sind, und
- für Wasserstoff, Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, oder
- für gegebenenfalls durch Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy substituiertes Phenyl, oder

- für eine Gruppe $-\text{COR}^{13}$ oder $-\text{SO}_2\text{R}^{14}$
stehen,

5

worin

R^{13} - eine Gruppe NHR^{15} bedeutet, oder

10

- Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl,
Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy,
oder

- gegebenenfalls durch Methyl, Methoxy,
Fluor oder Chlor substituiertes Phe-
nyl, Benzyl, Benzyloxy, Thienyl, Fur-
yl, Pyridyl, Pyrimidyl, Chinolyl oder
Isochinolyl bedeutet,

15

R^{14} - gegebenenfalls durch Fluor, Chlor,
Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl,
Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl,
Butoxycarbonyl oder Isobutoxycarbonyl
substituiertes Methyl, Ethyl, Propyl,
Isopropyl, Butyl oder Isobutyl bedeu-
tet, oder

20

- gegebenenfalls durch Methyl, Ethyl,
Propyl, Isopropyl, Methoxy, Fluor
oder Chlor substituiertes Phenyl,
Thienyl, Furyl, Pyridyl, Pyrimidyl,
Chinolyl oder Isochinolyl bedeutet,
oder

25

- eine Gruppe NR^8R^9 bedeutet,

30

wobei

35

5

R^8 und R^9 die oben angegebene Bedeutung haben,

und

10

R^{15} - gegebenenfalls durch Fluor oder Chlor substituiertes Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl oder Isohexyl bedeutet, oder

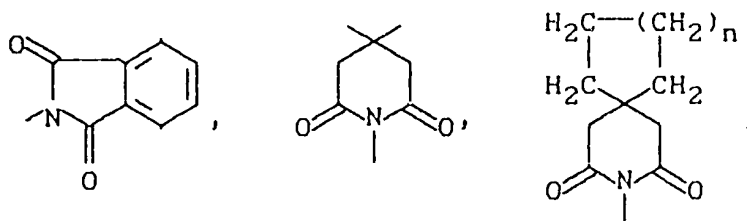
- Phenyl bedeutet, das durch Fluor, Chlor, Methyl oder Methoxy substituiert sein kann,

15

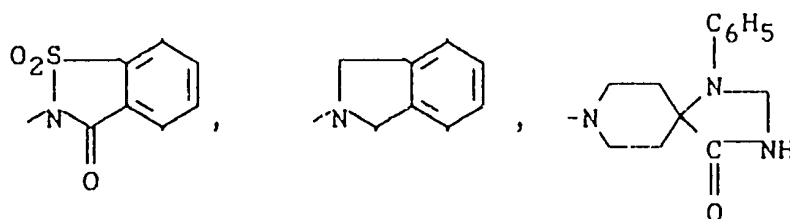
oder

R^{11} und R^{12} gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Ring der Reihe

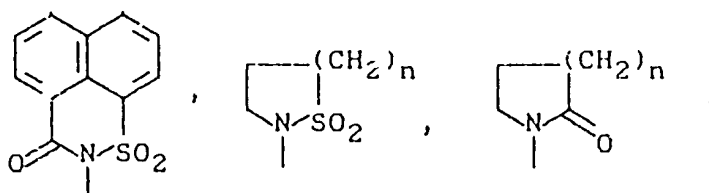
20



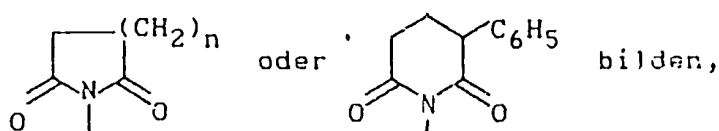
25



30



35



worin

5

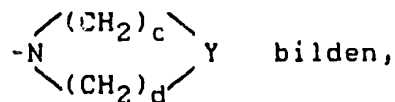
n - eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

oder

10 in welcher

R^2 und R^3 gemeinsam mit dem Stickstoffatom eine Gruppe der Formel

15



worin

20

c und d die oben angegebene Bedeutung haben,

und

25

Y - eine Gruppe der Formel NR^5 oder $CH(CH_2)_e-NHR^5$ bedeutet,

wobei

30

R^5 die oben angegebene Bedeutung hat

und

e - für eine Zahl 1 oder 2 steht,

35

wobei jedoch

5

R^3 nicht 3-Hydroxypropyl bedeutet, wenn

R^1 - für Methyl und R^2 für Propyl steht,

10

und

R^3 nicht 2-Methylthioethyl bedeutet, wenn

15

R^1 - für Wasserstoff oder Methyl und R^2 für Wasserstoff, Propyl oder Propionyl steht,

und deren Salze.

20

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I), die einen basischen Stickstoff enthalten.

Unter basischem Stickstoff werden Stickstoffgruppen, z.B. Aminogruppen verstanden, die nicht desaktiviert sind. Eine Stickstoffgruppe kann durch elektronenanziehende Gruppen desaktiviert werden. Solche desaktivierende Gruppen können

25 Acyl oder Sulfonylgruppen sein, die am Stickstoff gebunden sind. Hierzu gehören bevorzugt Alkyl-, Aryl- oder Aralkyl-carbonylgruppen, Alkyl-, Aryl- oder Aralkylsulfonyl- oder -sulfamoylgruppen, Carboxy, Carbamoyl oder Alkoxy-, Aryl-oxy- oder Aralkoxycarbonylgruppen.

30

35

Le A 24 826-Ausland

- Beispielhaft seien folgende substituierte basische 2-
- 5 Aminotetraline genannt:
- N-6-Chlorhexyl-N'-(3-[N-(8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl)-N-propyl]amino)propylharnstoff
- 8-Methoxy-2-[N-propyl-N-(3-phthalimidoyl-propyl)]amino-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin
- 10 2-(2-Ethoxycarbonylamido-ethyl)amino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin
- 2-[N-(Diethylcarbonamidoethyl)-N-propyl]amino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin
- 2-[N-(3-(4-Fluorbenzolsulfonamido)propyl)-N-propyl]amino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin
- 15 8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin
- 2-[N-(3-Aminopropyl)-N-propyl]amino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin
- 8-Methoxy-2-[N-(2-toluolsulfonamidoethyl)-N-propyl]amino-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin
- 20 2-{4-[N-(8-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-N-propyl]amino-butyl}-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid
- 2-[N-(2-Methansulfonamido-ethyl)-N-propyl]amino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin
- 25 2-[N-(2-Aminoethyl)-N-propyl]amino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin
- 2-(N-Ethoxycarbonylmethyl-N-propyl)amino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin
- 2-(N-Cyanomethyl-N-propyl)amino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin
- 30 N-{2-[N-(8-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-N-propyl]amino}ethyl-N'-phenylharnstoff
- 8-Methoxy-2-[N-propyl-N-(2-nicotinoylamino-ethyl)]amino-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin
- 35

- 2-(N-[2-(3-Chlorpropylsulfonamido)ethyl]-N-propyl)amino-
5 8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin
2-(N-[2-(4-Chlorbutylsulfonamido)ethyl]-N-propyl)amino-8-
methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin
2-[N-(2-Dimethylaminosulfonylamido)ethyl-N-propyl]amino-8-
methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin
10 2-[N-(2-Cyanoethyl)-N-propyl]amino-8-methoxy-1,2,3,4-
tetrahydronaphthalin
2-[N-(2-Carbonamido-ethyl)-N-propyl]amino-8-methoxy-
1,2,3,4-tetrahydronaphthalin
2-[N-(2-Ethyl-carbonyldioxy-ethyl)-N-propyl]amino-8-
15 methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin
2-(2-[N-Propyl-N-(8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-
2-yl)]amino)ethyl-perhydrothiazin-1,1-dioxid
2-(2-[N-propyl-N-(8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-
2-yl)]amino)ethyl-isothiazolidin-1,1-dioxid
20 2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-
naphthalin
2-(N-Chinuclidin-3-yl-N-propyl)amino-8-methoxy-1,2,3,4-
tetrahydronaphthalin
2-(N-Diethylcarbonamidomethyl-N-propyl)amino-8-methoxy-
25 1,2,3,4-tetrahydronaphthalin
2-[N-(2-Methoxycarbonylamido-ethyl)-N-propyl]amino-8-
methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin
2-(2-Diethylaminoethyl)amino-8-methoxy-1,2,3,4-
tetrahydronaphthalin
30 2-[N-(2-Methylaminoethyl)-N-propyl]amino-8-methoxy-
1,2,3,4-tetrahydronaphthalin
2-[N-(2-Diethylaminoethyl)-N-propyl]amino-8-methoxy-
1,2,3,4-tetrahydronaphthalin

35

- 5 2-(1-Ethoxycarbonyl-piperidin-4-yl)amino-8-methoxy-
1,2,3,4-tetrahydronaphthalin
2-(4-Ethoxycarbonylaminomethyl)piperidin-1-yl-8-methoxy-
1,2,3,4-tetrahydronaphthalin
2-(3-Dimethylaminopropyl)amino-8-methoxy-1,2,3,4-
tetrahydronaphthalin
10 2-[N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-propyl]amino-8-methoxy-
1,2,3,4-tetrahydronaphthalin
2-(1-Methylpiperidin-4-yl)amino-8-methoxy-1,2,3,4-
tetrahydronaphthalin
2-[N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-propionyl]amino-8-methoxy-
15 1,2,3,4-tetrahydronaphthalin
2-[N-(2-Diethylaminoethyl)-N-acetyl]amino-8-methoxy-
1,2,3,4-tetrahydronaphthalin
N-6-Chlorhexyl-N'-(3-[N-(8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-
naphthyl)-N-propyl]amino)propylharnstoff Hydrochlorid
20 8-Methoxy-2-[N-propyl-N-(3-phthalimidoyl-propyl)]amino-
1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Hydrochlorid
2-(2-Ethoxycarbonylamido-ethyl)amino-8-methoxy-1,2,3,4-
tetrahydronaphthalin Hydrochlorid
2-[N-(Diethylcarbonamidoethyl)-N-propyl]amino-8-methoxy-
25 1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Hydrochlorid
2-[N-(3-(4-Fluorbenzolsulfonamido)propyl)-N-propyl]amino-
8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Hydrochlorid
8-Methoxy-2-[N-(2-toluolsulfonamidoethyl)-N-propyl]amino-
1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Hydrochlorid
30 2-[N-(2-Methansulfonamido-ethyl)-N-propyl]amino-8-methoxy-
1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Hydrochlorid
2-[N-(2-Aminoethyl)-N-propyl]amino-8-methoxy-1,2,3,4-
tetrahydronaphthalin Dihydrochlorid

35

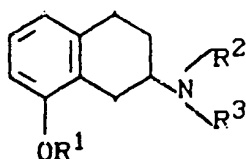
Le A 24 826-Ausland

- 5 2-(N-Cyanomethyl-N-propyl)amino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Hydrochlorid
N {2-[N-(8-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-N-propyl]amino}ethyl-N'-phenylharnstoff Hydrochlorid
8-Methoxy-2-[N-propyl-N-(2-nicotinoylamino-ethyl)]amino-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Hydrochlorid
- 10 2-(N-[2-(3-Chlorpropylsulfonamido)ethyl]-N-propyl)amino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Dihydrochlorid
2-(N-[2-(4-Chlorbutylsulfonamido)ethyl]-N-propyl)amino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Hydrochlorid
2-(N-(2-Dimethylaminosulfonamido)ethyl-N-propyl)amino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Hydrochlorid
- 15 2-[N-(2-Cyanoethyl)-N-propyl]amino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Hydrochlorid
2-[N-(2-Carbonamido-ethyl)-N-propyl]amino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Hydrochlorid
- 20 2-[N-(2-Ethyl-carbonyldioxy-ethyl)-N-propyl]amino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Hydrochlorid
2-{2-[N-Propyl-N-(8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)]amino}ethyl-perhydrothiazin-1,1-dioxid Hydrochlorid
2-{2-[N-Propyl-N-(8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)]amino}ethyl-isothiazolidin-1,1-dioxid Hydrochlorid
- 25 2-(4-Methylpiperazin-1-yl)-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Hydrochlorid
2-(N-Chinuclidin-3-yl-N-propyl)amino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Dihydrochlorid
- 30 2-(N-Diethylaminocarbonamidomethyl-N-propyl)amino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Dihydrochlorid
2-[N-(2-Methoxycarbonylamido-ethyl)-N-propyl]amino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Hydrochlorid

35

- 2-(2-Diethylaminoethyl)amino-8-methoxy-1,2,3,4-
5 tetrahydronaphthalin Hydrochlorid
2-[N-(2-Methylaminomethyl)-N-propyllamino-8-methoxy-
1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Dihydrochlorid
2-[N-(2-Diethylaminoethyl)-N-propyllamino-8-methoxy-
1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Dihydrochlorid
10 2-(1-Carbethoxypiperidin-4-yl)amino-8-methoxy-1,2,3,4-
tetrahydronaphthalin Dihydrochlorid
2-(4-Ethoxycarbonylamido-methyl)piperidin-1-yl-8-methoxy-
1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Hydrochlorid
2-(3-Dimethylaminopropyl)amino-8-methoxy-1,2,3,4-
15 tetrahydronaphthalin Hydrochlorid
2-[N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-propyllamino-8-methoxy-
1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Dihydrochlorid
2-(1-Methylpiperidin-4-yl)amino-8-methoxy-1,2,3,4-
tetrahydronaphthalin Dihydrochlorid
20 2-[N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-propionyllamino-8-methoxy-
1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Dihydrochlorid
2-[N-(2-Diethylaminoethyl)-N-acetyllamino-8-methoxy-
1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Hydrochlorid
25 Weiterhin wurde ein Verfahren zur Herstellung der
erfindungsgemäßen substituierten basischen 2-Amino-
tetralinen der allgemeinen Formel (I)

30



(I),

in welcher

- 35 R^1 - für Wasserstoff oder Alkyl steht,

R^2 - für Wasserstoff, Alkyl oder Acyl steht,

5

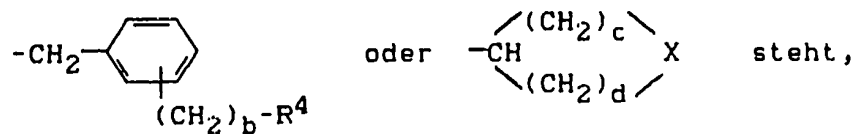
und

R^3 - für Chinuclidin oder

- für eine Gruppe der Formel

10

$-(CH_2)_a-R^4$, $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_b-R^4$, $-CH_2-C\equiv C-(CH_2)_b-R^4$,



15

worin

a - eine Zahl 1 bis 10 bedeutet,

20

b - eine Zahl 0, 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,

c - eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

25

d - eine Zahl 2 oder 3 bedeutet,

X - Sauerstoff, Schwefel oder NR^5 bedeutet,

wobei

30

R^5 - für Wasserstoff oder Cycloalkyl steht,
oder

35

- für Alkyl steht, das durch Halogen, Hydroxy,
Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Carbamoyl
oder Sulfamoyl substituiert sein kann,
oder

- 5 - für Aryl, Heteroaryl, Aralkyl, Alkoxycarbonyl, Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Tolylsulfonyl, Benzylsulfonyl, Formyl, Carbamoyl oder Sulfamoyl steht,

und

- 10 R⁴- Cyano oder
 - eine Gruppe der Formel
 -OR⁶, -COOR⁷, -CONR⁸R⁹, -SO₂NR⁸R⁹, -SO_mR¹⁰,
 -NR¹¹R¹²,



wobei

c, d und X die oben angegebene Bedeutung haben,

20

A - für Wasserstoff, Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Tolylsulfonyl, Benzylsulfonyl, Acyl oder Alkoxycarbonyl steht,

25

R⁶ - für Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Aryl, Aralkyl, Acyl, Alkoxycarbonyl, Aryloxycarbonyl, Aralkoxycarbonyl, Tetrahydronaphthalin-1-yl oder Benzothiadiazolyl steht,

30

R⁷ - für Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Aryl oder Aralkyl steht,

35

R⁸ und R⁹ gleich oder verschieden sind und
 - für Wasserstoff, Alkyl, Aryl oder Aralkyl stehen,

- 5 R^{10} - für Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Aralkyl steht, wobei die Arylreste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano, Alkyl, Alkoxy, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sein können,
- 10 m - für eine Zahl 0, 1 oder 2 steht,
- 15 R^{11} und R^{12} gleich oder verschieden sind und
- für Wasserstoff, Alkyl, Aryl oder Aralkyl stehen, wobei die Arylreste durch Halogen, Cyano, Alkyl, Alkoxy oder Trifluormethyl substituiert sein können,
oder
- für eine Gruppe der Formel
-COR¹³ oder -SO₂R¹⁴ stehen,
- 20 worin
- 25 R^{13} - Wasserstoff bedeutet, oder
- eine Gruppe NHR¹⁵ bedeutet, oder
- Alkyl oder Alkoxy bedeutet, oder
- Aryl, Aryloxy, Aralkyl, Aralkoxy oder Heteroaryl bedeutet, wobei die genannten Reste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino substituiert sein können,
- 30
- 35 R^{14} - Cycloalkyl bedeutet, oder
- Alkyl bedeutet, das durch Cyano, Halogen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy

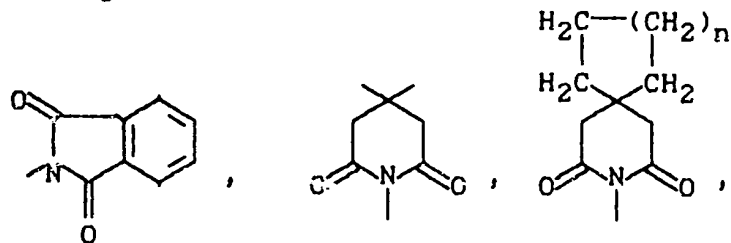
- 5 oder Alkoxycarbonyl substituiert sein kann, oder
- 10 - Aryl, Aralkyl oder Heteroaryl bedeutet, wobei die genannten Reste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino substituiert sein können, oder
- 15 - eine Gruppe NR^8R^9 bedeutet,
- wobei
- R^8 und R^9 die oben angegebene Bedeutung haben
- 20 und
- R^{15} - Wasserstoff bedeutet, oder
- 25 - Cycloalkyl bedeutet, oder
- gegebenenfalls durch Cyano, Halogen, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiertes Alkyl bedeutet, oder
- 30 - Aryl, Aralkyl oder Heteroaryl bedeutet, wobei die Arylreste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Trifluormethylthio, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino substituiert sein können,
- 35

oder wobei

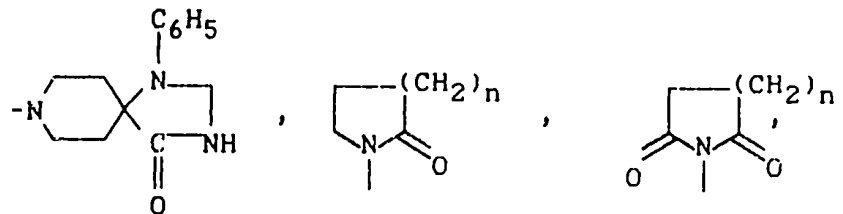
5

R^{11} und R^{12} zusammen mit dem Stickstoffatom einen Ring der Reihe

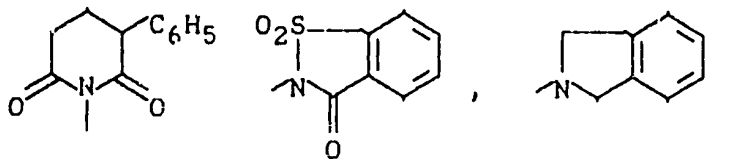
10



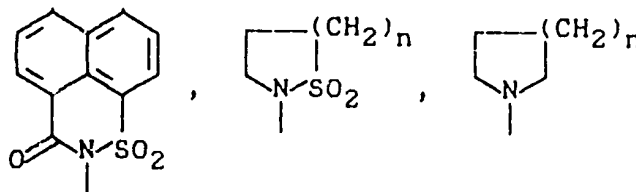
15



20



25



30

oder $-N$ bilden, worin

n - eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

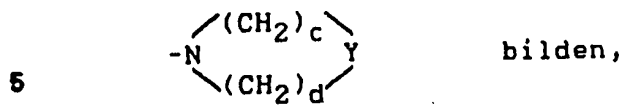
oder

in welcher

35

R^2 und R^3 - gemeinsam mit dem Stickstoffatom eine Gruppe der Formel

Le A 24 826-Ausland



worin

10 c und d die oben angegebene Bedeutung haben,

und

Y - Sauerstoff, Schwefel oder eine Gruppe der Formel
15 NR^5 oder $\text{CH}(\text{CH}_2)_e\text{-NHR}^5$ bedeutet,

wobei

R^5 die oben angegebene Bedeutung hat,

20 und

e - für eine Zahl 0 bis 4 steht,

wobei jedoch

25 R^3 nicht 3-Hydroxypropyl bedeutet, wenn

R^1 - für Methyl und R^2 für Propyl steht,

30 und wobei

R^3 nicht 2-Methylthioethyl bedeutet, wenn

R^1 - für Wasserstoff oder Methyl und R^2 für Wasser-
35 stoff, Propyl oder Propionyl steht,

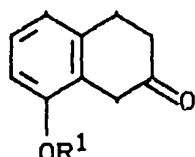
und deren Salze

5

gefunden, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man

Tetralone der allgemeinen Formel (II)

10



(II)

in welcher

15

R¹ - die angegebene Bedeutung hat,

mit Aminen der allgemeinen Formel (III)

20



(III),

in welchen

25

R² und R³ die angegebene Bedeutung haben,
R² jedoch nicht für Acyl stehen darf,

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit von
Hilfsstoffen umgesetzt,

30

dann die Zwischenprodukte in inerten Lösemitteln redu-
ziert,

dann im Fall der Herstellung der Acylverbindungen (R² =
Acyl) mit einem Acylierungsmittel umgesetzt,

35

Le A 24 826-Ausland

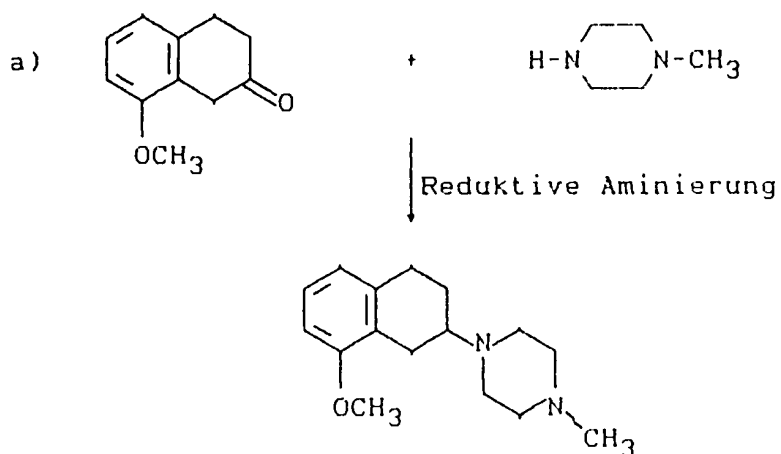
5 dann gegebenenfalls funktionelle Gruppen durch Reduktion, Hydrolyse, Oxidation oder Umsetzung mit elektrophilen Reagenzien in andere funktionelle Gruppen überführt

und dann im Fall der Herstellung der Salze, mit der entsprechenden Säure umgesetzt.

10

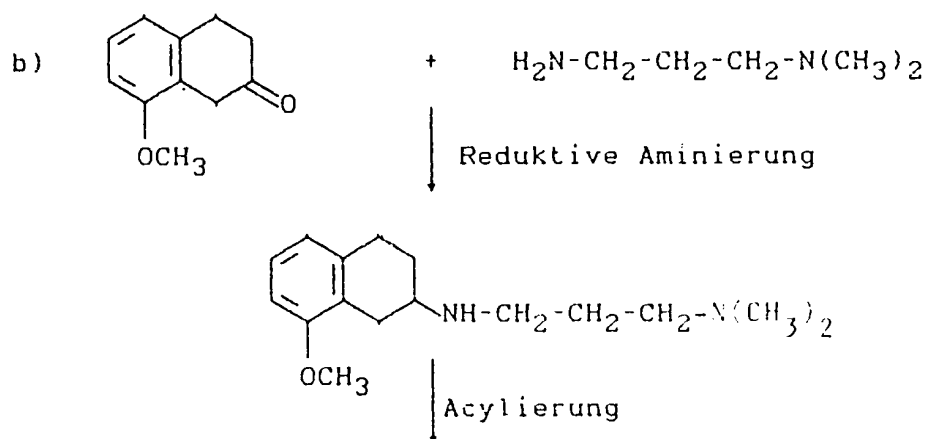
Das erfindungsgemäße Verfahren kann für den Fall der Umsetzung mit cyclischen Aminen nach Reaktionsschema (a) und für den Fall der Umsetzung mit offenkettigen Aminen nach Reaktionsschema (b) beschrieben werden:

15



20

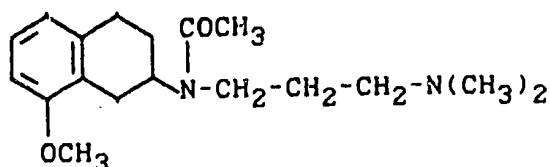
25



30

35

E



- 10 Die als Ausgangsmaterialien verwendeten Tetralone der allgemeinen Formel (II) sind bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden [P.A. Robins, J. Walker, J. Chem. Soc. 1958, 409; Cornforth et al. J. Chem. Soc. 1942, 689].
- 15 Die als Ausgangsstoffe verwendeten Amine der allgemeinen Formel (III) sind bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden [Houben-Weyl's "Methoden der organischen Chemie" Bd XI/1 und XI/2].
- 20 Im Fall der Reaktion mit primären Aminen sind die Zwischenprodukte Schiff'sche Basen, und im Fall der Reaktion mit sekundären Aminen sind die Zwischenprodukte Enamine oder Immoniumsalze.
- 25 Die Herstellung der Zwischenverbindungen durch Umsetzung der Tetralone (II) mit Aminen (III) erfolgt in inerten organischen Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Katalysators und gegebenenfalls in Anwesenheit eines wasserbindenden Mittels.
- 30 Das erfindungsgemäße Verfahren kann in zwei Schritten, d.h. mit Isolierung der Zwischenprodukte durchgeführt werden. Ebenso ist es möglich das erfindungsgemäße Verfahren als Eintopfverfahren durchzuführen.

35

Als inerte Lösemittel eignen sich hierbei die üblichen organischen Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol, oder Ether wie Diethylether, Butylmethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie beispielsweise Methylenchlorid, Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, oder Erdölfraktionen, oder Amide wie Dimethylformamid oder Hexamethylphosphorsäuretriamid, oder Essigsäure.

15

Außerdem ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden.

Als Katalysatoren werden im allgemeinen Protonensäuren verwendet. Hierzu gehören bevorzugt anorganische Säuren wie beispielsweise Salzsäure oder Schwefelsäure, oder organische Carbonsäuren mit 1-6 C-Atomen, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor und/oder Brom, wie beispielsweise Essigsäure, Trifluoressigsäure, Trichloressigsäure oder Propionsäure, oder Sulfonsäuren mit C₁-C₄-Alkylresten oder mit Arylresten wie beispielsweise Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure oder Toluolsulfonsäure.

25

Das bei der Reaktion gebildete Wasser kann gegebenenfalls im Gemisch mit dem verwendeten Lösemittel während oder nach der Reaktion z.B. durch Destillation oder durch Zugabe von wasserbindenden Mitteln, wie beispielsweise Phosphorpentoxid oder bevorzugt durch Molekularsieb, entfernt werden.

35

Die Reaktion wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +150°C, bevorzugt von +20°C bis +100°C durchgeführt.

Bei dem azeotropen Abdestillieren des bei der Reaktion gebildeten Wassers mit den verwendeten Lösemitteln, arbeitet man bevorzugt bei der Siedetemperatur des Azeotrops.

Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem und bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. 0,5 - 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Bei der Durchführung der Reaktion werden im allgemeinen die Ausgangsstoffe in einem molaren Verhältnis von Tetralon (II) zu Amin (III) von 0,5 : 2 bis 1 : 2 eingesetzt. Bevorzugt verwendet man molare Mengen der Reaktanden.

Die Reduktion der Zwischenprodukte erfolgt entweder durch Wasserstoff in Wasser oder inerten organischen Lösemitteln wie Alkoholen, Ethern oder Halogenkohlenwasserstoffen, oder deren Gemischen, mit Katalysatoren wie Raney-Nickel, Palladium, Palladium auf Tierkohle oder Platin, oder aber mit Hydriden in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Katalysators.

Bevorzugt wird die Reaktion mit Hydriden, wie komplexen Borhydriden oder Aluminiumhydriden, durchgeführt. Besonders bevorzugt werden hierbei Natriumborhydrid, Lithiumaluminiumhydrid oder Natriumcyanoborhydrid eingesetzt.

35

Als Lösemittel eignen sich hierbei alle inerten organischen Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol, oder Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, oder Amide wie Hexamethylphosphorsäuretriamid, oder Dimethylformamid oder Essigsäure. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden.

Als Katalysatoren bei der Reduktion werden im allgemeinen Protonensäuren verwendet. Hierzu gehören bevorzugt anorganische Säuren wie beispielsweise Salzsäure oder Schwefelsäure, oder organische Carbonsäuren mit 1-6 C-Atomen, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor und/oder Brom, wie beispielsweise Essigsäure, Trifluoressigsäure, Trichloressigsäure oder Propionsäure, oder Sulfonsäuren mit C₁-C₄-Alkylresten oder mit Arylresten wie beispielsweise Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure oder Toluolsulfonsäure.

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens hat es sich als günstig erwiesen, die Umsetzung der Tetralone (II) mit den Aminen (III) in einem inerten Lösemittel, bevorzugt in Essigester oder in Alkoholen wie beispielsweise Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol, oder deren Gemische in Anwesenheit von anorganischen oder organischen Säuren, wie beispielsweise Chlorwasserstoffsäure oder Essigsäure, und in Anwesenheit eines Reduktionsmittels, bevorzugt von komplexen Hydriden wie beispiels-

35

5 weise Natriumborhydrid oder Natriumcyanoborhydrid, gegebenenfalls in Anwesenheit eines wasserentziehenden Mittels, bevorzugt von Molsieb, als Eintopfverfahren durchzuführen.

10 In diesem Fall wird die Reaktion in einem Temperaturbereich von 0°C bis +150°C, bevorzugt von 0°C bis +100°C bei Normaldruck durchgeführt. Es ist ebenso möglich, die Reaktion bei Unterdruck oder bei Überdruck (z.B. im Bombenrohr) durchzuführen.

15 Wird das erfindungsgemäße Verfahren als Eintopfreaktion durchgeführt, hat es sich als günstig erwiesen, das Amin in einem bis zu 10-fachen, bevorzugt in einem bis zu 5-fachen Überschuß über das Tetralon einzusetzen.

20 Die Acylierung erfolgt im allgemeinen in inerten Lösemitteln durch Umsetzung der erfindungsgemäßen Verbindungen mit $R^2 = H$, mit Acylierungsmittel, bevorzugt reaktiven Carbonsäurederivaten, gegebenenfalls in Anwesenheit von Basen.

25 Inerte Lösemittel sind hierbei im allgemeinen Wasser oder organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol, oder
30 Ether wie Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Glykoldimethylether, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol oder Erdölfraktionen, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff, oder Carbonsäuren wie Essigsäure oder Propionsäure, oder Carbonsäureanhydride wie Propionsäureanhydrid oder Acetanhydrid. Ebenso ist es möglich, Gemische
35 der genannten Lösemittel einzusetzen.

5 Reaktive Carbonsäurederivate sind im allgemeinen Carbon-
säurehalogenide oder Carbonsäureanhydride. Bevorzugt sind
hierbei aliphatische Carbonsäurebromide, -chloride oder
-anhydride. Besonders bevorzugt sind Essigsäurechlorid,
Essigsäurebromid, Essigsäureanhydrid, Propionsäurechlorid,
Propionsäurebromid, Propionsäureanhydrid.

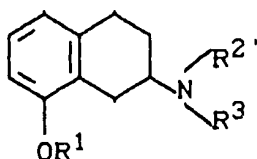
10

Als Basen können übliche basische Verbindungen für basi-
sche Reaktionen eingesetzt werden. Hierzu gehören vor-
zugsweise Alkali- oder Erdalkalihydroxide oder -carbonate
wie beispielsweise Lithiumhydroxid, Natriumhydroxid, Ka-
15 liumhydroxid oder Bariumhydroxid, Natriumcarbonat oder
Kaliumcarbonat, oder Alkalialkoholate wie beispielsweise
Natriummethanolat, Natriumethanolat, Kaliummethanolat oder
Kaliumethanolat.

20 Die Acylierung wird im allgemeinen in einem Temperaturbe-
reich von -20°C bis $+100^{\circ}\text{C}$, bevorzugt von 0°C bis $+50^{\circ}\text{C}$,
bei Normaldruck durchgeführt.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung entsprechen die
25 disubstituierten 2-Aminotetraline (Ia) der allgemeinen
Formel

30



(Ia)

in welcher

35 R¹ und R³ die angegebene Bedeutung haben

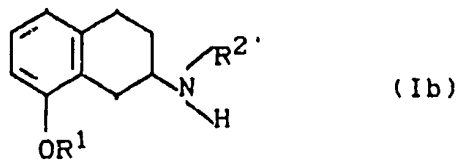
und

5

$R^{2'}$ für Alkyl steht.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung entsprechen die
alkylsubstituierten 2-Aminotetraline (Ib) der allgemeinen
10 Formel

15



in welcher

R^1 die oben angegebene Bedeutung hat

20

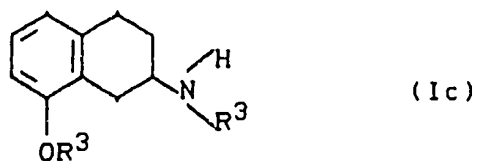
und

$R^{2'}$ für Alkyl steht.

25

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung entsprechen die
monosubstituierten basischen 2-Aminotetraline (Ic) der
Formel

30



in welcher

35

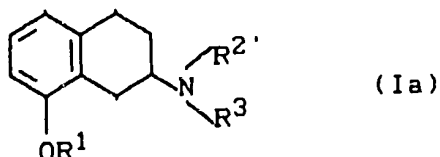
R^1 und R^3 die angegebene Bedeutung haben.

Es wurde ein weiteres Verfahren für die Herstellung der
 5 Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia) ausgehend von den
 erfindungsgemäßen Verbindungen der Formeln (Ib) und (Ic)
 gefunden, wobei die Ausgangsverbindungen (Ib) und (Ic)
 nach dem oben angegebenen erfindungsgemäßen Verfahren der
 reduktiven Aminierung erhalten werden.

10

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)

15



in welcher

20

R¹ - für Wasserstoff oder Alkyl steht,

R²' - für Alkyl steht,

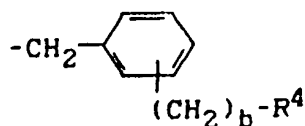
25

und

R³ - für Chinuclidin oder
 - für eine Gruppe der Formel

30

$-(CH_2)_a-R^4$, $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_b-R^4$, $-CH_2-C\equiv C-(CH_2)_b-R^4$,



oder $\begin{array}{c} (CH_2)_c \\ \diagup \quad \diagdown \\ -CH \quad X \\ \diagdown \quad \diagup \\ (CH_2)_d \end{array}$ steht,

worin

35

- 5 a - eine Zahl 1 bis 10 bedeutet,
- b - eine Zahl 0, 1, 2, 3 oder 4 bedeutet,
- c - eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,
- 10 d - eine Zahl 2 oder 3 bedeutet,
- X - Sauerstoff, Schwefel oder NR^5 bedeutet,

wobei

15

R^5 - für Wasserstoff oder Cycloalkyl steht,
oder

20

- für Alkyl steht, das durch Halogen, Hydroxy, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Carbamoyl oder Sulfamoyl substituiert sein kann,
oder

25

- für Aryl, Heteroaryl, Aralkyl, Alkoxycarbonyl, Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Tolylsulfonyl, Benzylsulfonyl, Formyl, Carbamoyl oder Sulfamoyl steht,

und

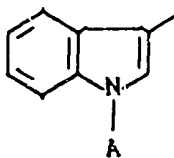
30

R^4 - Cyano oder

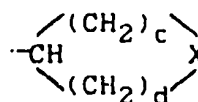
- eine Gruppe der Formel

$-\text{OR}^6$, $-\text{COOR}^7$, $-\text{CONR}^8\text{R}^9$, $-\text{SO}_2\text{NR}^8\text{R}^9$, $-\text{SO}_m\text{R}^{10}$,
 $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$,

35



oder



bedeutet,

wobei

- 5 c,d und X die oben angegebene Bedeutung haben,
- A - für Wasserstoff, Alkylsulfonyl, Phenylsulfonyl, Tolylsulfonyl, Benzylsulfonyl, Acyl oder Alkoxycarbonyl steht,
- 10 R^6 - für Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Cycloalkyl, Aryl, Aralkyl, Acyl, Alkoxycarbonyl, Aryl-oxycarbonyl, Aralkoxycarbonyl, Tetrahydro-naphthalin-1-yl oder Benzothiadiazolyl steht,
- 15 R^7 - für Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Aryl oder Aralkyl steht,
- 20 R^8 und R^9 gleich oder verschieden sind und
- für Wasserstoff, Alkyl, Aryl oder Aralkyl stehen,
- 25 R^{10} - für Alkyl, Cycloalkyl, Aryl oder Aralkyl steht, wobei die Arylreste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano, Alkyl, Alkoxy, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiert sein können,
- 30 m - für eine Zahl 0, 1 oder 2 steht,
- 35 R^{11} und R^{12} gleich oder verschieden sind und
- für Wasserstoff, Alkyl, Aryl oder Aralkyl stehen, wobei die Arylreste durch Halogen, Cyano, Alkyl, Alkoxy oder Trifluormethyl substituiert sein können,
oder

5 - für eine Gruppe der Formel
 -COR¹³ oder -SO₂R¹⁴ stehen,
 worin

10 R¹³ - Wasserstoff bedeutet, oder
 - eine Gruppe NHR¹⁵ bedeutet, oder
 - Alkyl oder Alkoxy bedeutet, oder
 - Aryl, Aryloxy, Aralkyl, Aralkoxy oder
 Heteroaryl bedeutet, wobei die genann-
 ten Reste bis zu 3-fach gleich oder
 verschieden durch Alkyl, Alkoxy, Al-
15 kylthio, Halogen, Cyano, Trifluorme-
 thyl, Trifluormethoxy, Trifluormethyl-
 thio, Amino, Alkylamino oder Dialkyl-
 amino substituiert sein können,

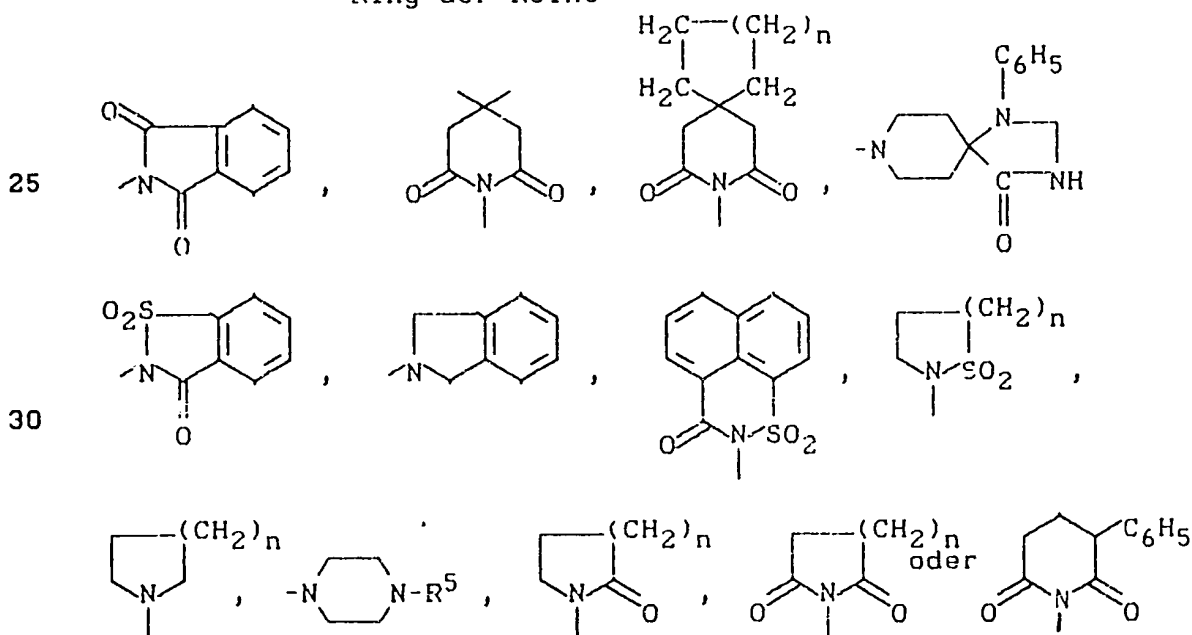
20 R¹⁴ - Cycloalkyl bedeutet, oder
 - Alkyl bedeutet, das durch Cyano, Ha-
 logen, Trifluormethyl, Trifluormethoxy
 oder Alkoxycarbonyl substituiert sein
 kann, oder
25 - Aryl, Aralkyl oder Heteroaryl bedeu-
 tet, wobei die genannten Reste bis zu
 3-fach gleich oder verschieden durch
 Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Halogen,
 Cyano, Trifluormethyl, Trifluormeth-
30 oxy, Trifluormethylthio, Amino, Alkyl-
 amino oder Dialkylamino substituiert
 sein können, oder
 - eine Gruppe NR⁸R⁹ bedeutet,
 wobei

35 R⁸ und R⁹ die oben angegebene Bedeu-
 tung haben

- und
 5 R^{15} - Wasserstoff bedeutet, oder
 - Cycloalkyl bedeutet, oder
 - gegebenenfalls durch Cyano, Halogen, Trifluormethyl oder Trifluormethoxy substituiertes Alkyl bedeutet, oder
 10 - Aryl, Alkyl oder Heteroaryl bedeutet, wobei die Arylreste bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Alkyl, Alkoxy, Alkylthio, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, Tri-
 15 fluormethylthio, Amino, Alkylamino oder Dialkylamino substituiert sein können,

oder wobei

- 20 R^{11} und R^{12} zusammen mit dem Stickstoffatom einen Ring der Reihe



bilden,

worin

5

n - eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

oder

10 in welcher

R^2 und R^3 - gemeinsam mit dem Stickstoffatom eine Gruppe der Formel

15
$$\begin{array}{c} \diagup (CH_2)_c \diagdown \\ -N \quad \quad Y \\ \diagdown (CH_2)_d \diagup \end{array}$$
 bilden,

worin

20 c und d die oben angegebene Bedeutung haben,

und

25 Y - Sauerstoff, Schwefel oder eine Gruppe der Formel NR^5 oder $CH(CH_2)_e-NHR^5$ bedeutet,

wobei

R^5 die oben angegebene Bedeutung hat,

30 und

e - für eine Zahl 0 bis 4 steht,

35 wobei jedoch

5 R^3 nicht 3-Hydroxypropyl bedeutet, wenn

R^1 - für Methyl und R^2 für Propyl steht,

und wobei

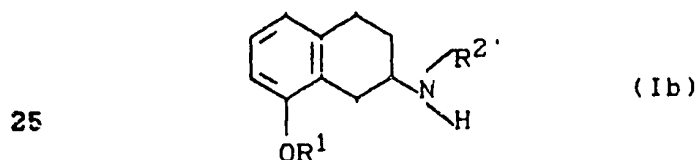
10 R^3 nicht 2-Methylthioethyl bedeutet, wenn

R^1 - für Wasserstoff oder Methyl und R^2 für Propyl
steht,

15 und deren Salze

können hergestellt werden, indem man

20 [A] alkylsubstituierte 2-Aminotetraline der allgemeinen
Formel (Ib)



in welcher

30 R^1 und $R^{2'}$ die oben angegebene Bedeutung haben,

mit Halogenverbindungen der allgemeinen Formel (IV)



in welcher

Le A 24 826-Ausland

R^3 die oben angegebene Bedeutung hat

5

und

Hal - für Halogen, bevorzugt für Chlor, Brom oder Iod
steht,

10

in inerten Lösemitteln, in Anwesenheit von Basen,
gegebenenfalls in Gegenwart von Reaktionsbeschleunigern
umsetzt,

15

dann gegebenenfalls funktionelle Gruppen durch Reduktion,
Hydrolyse, Oxidation oder Umsetzung mit elektrophilen
Reagenzien in andere funktionelle Gruppen überführt,

20

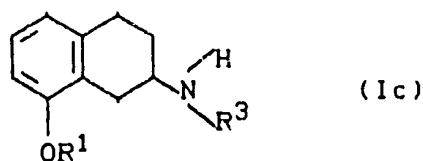
und dann im Fall der Herstellung der Salze mit entspre-
chenden Säuren umsetzt,

oder indem man

25

[B] monosubstituierte basische 2-Aminotetraline der allge-
meinen Formel (Ic)

30



in welcher

35

Le A 24 826-Ausland

R¹ und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,

5

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (V)



10 in welcher

R^{2'} die oben angegebene Bedeutung hat

und

15

D für einen Carbonylsauerstoff steht,

in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Gegenwart eines Katalysators umgesetzt,

20

dann die erhaltenen Zwischenprodukte in inerten Lösungsmitteln reduziert,

25 dann gegebenenfalls funktionelle Gruppen durch Reduktion, Hydrolyse, Oxidation oder Umsetzung mit elektrophilen Reagenzien in andere funktionelle Gruppen überführt,

und dann im Fall der Herstellung der Salze mit entsprechenden Säuren umgesetzt,

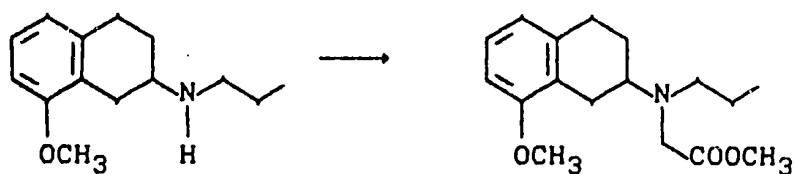
30

Je nach Art der verwendeten Ausgangsstoffe lassen sich die beiden Verfahrensvarianten A und B durch folgende Formelschemata erläutern:

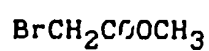
35

Le A 24 826-Ausland

5 [A]

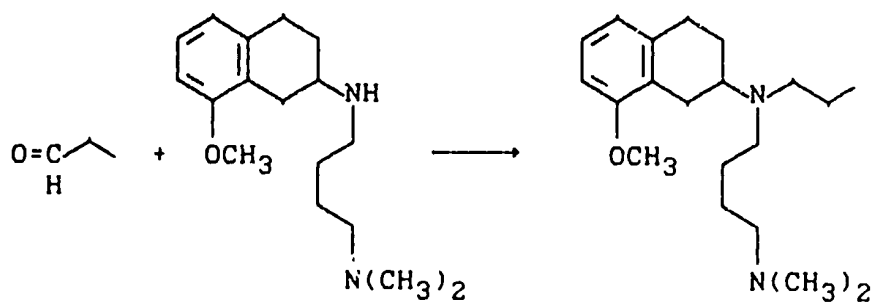


10



15

[B]



20

25

30

35

Verfahrensvariante A:

- 5
- Als Lösemittel können hier die üblichen organischen Lösemittel verwendet werden, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol,
- 10 oder Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Butylmethylether, oder Ketone wie Aceton oder Butanon, oder Amide wie Dimethylformamid oder Hexamethylphosphorsäuretriamid, oder Dimethylsulfoxid, Acetonitril, Essigester, oder Halogenkohlenwasserstoffe
- 15 wie Methylenchlorid, Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff, oder Pyridin, Picolin oder N-Methylpiperidin. Ebenso können Gemische der genannten Lösemittel verwendet werden.
- 20 Als Basen eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder Alkalicarbonat wie Natrium- oder Kaliumcarbonat, oder Alkalialkoholate wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumme-
- 25 thanolat, oder Natrium- oder Kaliummethanolat, oder organische Amine wie Triethylamin, Picolin oder N-Methylpiperidin, oder Amide wie Natriumamid oder Lithiumdiisopropylamid, oder metallorganische Verbindungen wie Butyllithium oder Phenyllithium.
- 30 Die Umsetzung wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +150°C, bevorzugt von Raumtemperatur bis +80°C durchgeführt.

35

Le A 24 826-Ausland

Die Reaktion wird im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist jedoch ebenso möglich, die Reaktion bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck durchzuführen.

Als Reaktionsbeschleuniger werden im allgemeinen Alkali-iodide eingesetzt, bevorzugt Natriumiodid oder Kaliumiodid.

Die Base wird hierbei in einer Menge von 1 bis 5, bevorzugt von 1 bis 2 Mol, bezogen auf 1 Mol der Halogenverbindung eingesetzt. Die Halogenverbindung wird bevorzugt in einer bis zu 10-fachen, bevorzugt in einer bis zu 5-fachen Überschußmenge über das alkylsubstituierte 2-Aminotetralin (Ib) eingesetzt.

Verfahrensvariante B:

Im Fall der Reaktion mit primären Aminen sind die Zwischenprodukte Schiff'sche Basen, und im Fall der Reaktion mit sekundären Aminen sind die Zwischenprodukte Enamine oder Immoniumsalze.

Die Herstellung der Zwischenprodukte im ersten Schritt erfolgt in inerten organischen Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Katalysators und gegebenenfalls in Anwesenheit eines wasserbindenden Mittels.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann in 2 Schritten, d.h. mit Isolierung der Zwischenprodukte durchgeführt werden. Ebenso ist es möglich die Reduktion als Eintopfverfahren durchzuführen.

35

Als inerte Lösemittel eignen sich hierbei die üblichen organischen Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol, oder Ether wie Diethylether, Butylmethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldiethylether, oder Halogenkohlenwasserstoffe wie beispielsweise Methylenchlorid, Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff, oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, oder Erdölfraktionen, oder Amide wie Dimethylformamid oder Hexamethylphosphorsäuretriämid oder Essigsäure. Außerdem ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden.

Als Katalysatoren werden im allgemeinen Protonensäuren verwendet. Hierzu gehören bevorzugt anorganische Säuren wie beispielsweise Salzsäure oder Schwefelsäure, oder organische Carbonsäuren mit 1-6 C-Atomen, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor und/oder Brom, wie beispielsweise Essigsäure, Trifluoressigsäure, Trichloroessigsäure oder Propionsäure, oder Sulfonsäuren mit C₁-C₄-Alkylresten oder mit Arylresten wie beispielsweise Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure oder Toluolsulfonsäure.

Das bei der Reaktion gebildete Wasser kann gegebenenfalls im Gemisch mit dem verwendeten Lösemittel während oder nach der Reaktion z.B. durch Destillation oder durch Zugabe von wasserbindenden Mitteln, wie beispielsweise Phosphorpentoxid oder bevorzugt durch Molekularsieb entfernt werden.

35

Die Reaktion wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +150°C, bevorzugt von +20°C bis +100°C durchgeführt.

Bei dem azeotropen Abdestillieren des bei der Reaktion gebildeten Wassers mit den verwendeten Lösemitteln, arbeitet man bevorzugt bei der Siedetemperatur des Azeotrops.

Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem und bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. 0,5 - 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Bei der Durchführung wird die Verbindung (V) in einer Menge von 0,1 - 10, bevorzugt von 0,5 - 5 mol, bezogen auf 1 mol monosubstituiertes basisches 2-Aminotetralin (Ic) eingesetzt.

Die Reduktion der Zwischenprodukte erfolgt entweder durch Wasserstoff in Wasser oder in inerten organischen Lösemitteln wie Alkoholen, Ethern oder Halogenkohlenwasserstoffen, oder deren Gemischen, mit Katalysatoren wie Raney-Nickel, Palladium, Palladium auf Tierkohle oder Platin, oder mit Hydriden in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Katalysators.

Bevorzugt wird die Reaktion mit Hydriden, wie komplexen Borhydriden oder Aluminiumhydriden durchgeführt. Besonders bevorzugt werden hierbei Natriumborhydrid, Lithiumaluminiumhydrid oder Natriumcyanoborhydrid eingesetzt.

35

Als Lösemittel eignen sich hierbei alle inerten organischen Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol, oder Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether, oder Diethylenglykoldimethylether oder Amide wie Hexamethylphosphorsäuretriamid oder Dimethylformamid, oder Essigsäure. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden.

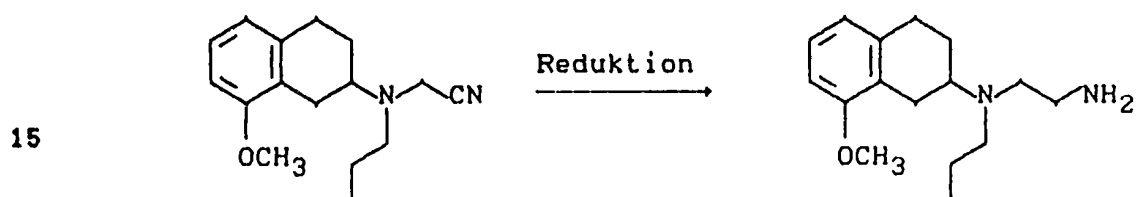
Als Katalysatoren bei der Reduktion werden im allgemeinen Protonensäuren verwendet. Hierzu gehören bevorzugt anorganische Säuren wie beispielsweise Salzsäure oder Schwefelsäure, oder organische Carbonsäuren mit 1-6 C-Atomen, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor und/oder Brom, wie beispielsweise Essigsäure, Trifluoressigsäure, Trichloressigsäure oder Propionsäure, oder Sulfonsäuren mit C₁-C₄-Alkylresten oder mit Arylresten wie beispielsweise Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure oder Toluolsulfonsäure.

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens hat es sich als günstig erwiesen, die Umsetzung der Verbindungen (V) mit den Aminen (Ic) in einem inerten Lösemittel, bevorzugt in Essigsäure oder Alkoholen wie beispielsweise Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol oder deren Gemischen, in Anwesenheit von anorganischen oder organischen Säuren wie beispielsweise Chlorwasserstoffsäure oder Essigsäure, und in Anwesenheit eines Reduktionsmittels, bevorzugt von komplexen Hydriden wie beispielsweise Natriumborhydrid oder Natriumcyanoborhydrid, gegebenenfalls in Anwesenheit eines wasserentziehenden Mittel, bevorzugt Molekularsieb, als Eintopfverfahren durchzuführen.

- 5 In diesem Fall wird die Reaktion in einem Temperaturbereich von 0°C bis +150°C, bevorzugt von 0°C bis +100°C bei Normaldruck durchgeführt. Es ist ebenso möglich die Reaktion bei Unterdruck oder bei Überdruck (z.B im Bombenrohr) durchzuführen.
- 10 Wird das erfindungsgemäße Verfahren als Eintopfreaktion durchgeführt, hat es sich als günstig erwiesen, das Aminotetralin (Ic) in einer Menge von 0,1 bis 10, bevorzugt von 0,5 bis 5 mol, bezogen auf 1 mol der Verbindung (V) einzusetzen.
- 15 Das Überführen von funktionellen Gruppen in andere funktionelle Gruppen in den oben aufgeführten Herstellungsverfahren erfolgt je nach Art der funktionellen Gruppen durch Oxidation, Reduktion, Hydrolyse oder durch Umsetzung mit elektrophilen Reagenzien und soll im folgenden erläutert werden.
- 20 1. Die Reduktion der Nitrilgruppe zur Aminogruppe erfolgt im allgemeinen mit Metallhydriden, bevorzugt mit Lithiumaluminiumhydrid, Aluminiumhydrid (hergestellt z.B. durch Umsetzung von Lithiumaluminiumhydrid mit 100%iger Schwefelsäure oder mit Aluminiumchlorid) oder deren Gemischen in inerten Lösemitteln wie Ethern oder Chlorkohlenwasserstoffen, bevorzugt in Ethern wie
- 25 beispielsweise Tetrahydrofuran, Diethylether oder Dioxan in einem Temperaturbereich von -20°C bis +100°C, bevorzugt von 0°C bis +50°C bei Normaldruck.
- 30 Die Reduktion ist außerdem durch Hydrieren der Nitrile in inerten Lösemitteln wie Alkoholen z.B. Methanol,
- 35

5 Ethanol, Propanol oder Isopropanol in Gegenwart eines Edelmetallkatalysators wie Platin, Palladium, Palladium auf Tierkohle oder Raney-Nickel, in einem Temperaturbereich von 0°C bis +150°C, bevorzugt von Raumtemperatur bis +100°C bei Normaldruck oder bei Überdruck möglich.

10 Die Reaktion kann durch folgendes Schema verdeutlicht werden:



2. Die Überführung von Carbamaten in N-Methylamine erfolgt im allgemeinen durch Reduktion mit Hydriden, bevorzugt mit Lithiumaluminiumhydrid in inerten Lösemitteln wie Ethern, Kohlenwasserstoffen oder Chlorkohlenwasserstoffen, bevorzugt in Ethern wie beispielsweise Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, in einem Temperaturbereich von 0°C bis +150°C, bevorzugt von +20°C bis +100°C bei Normaldruck.

30

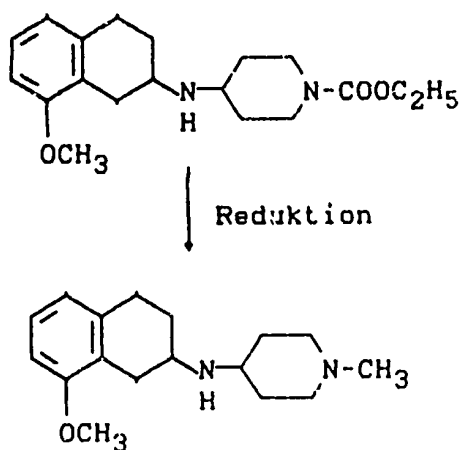
35

Die Reaktion kann durch folgendes Schema verdeutlicht werden:

5

10

15



3. Die Reduktion von Alkoxycarbonylgruppen in Alkoholgruppen erfolgt im allgemeinen mit Hydriden, bevorzugt mit Lithiumaluminiumhydrid in inerten Lösemitteln wie Ethern, Kohlenwasserstoffen oder Halogenkohlenwasserstoffen oder deren Gemischen, bevorzugt in Ethern wie beispielsweise Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan in einem Temperaturbereich von 0°C bis $+150^{\circ}\text{C}$, bevorzugt von $+20^{\circ}\text{C}$ bis $+100^{\circ}\text{C}$ bei Normaldruck.

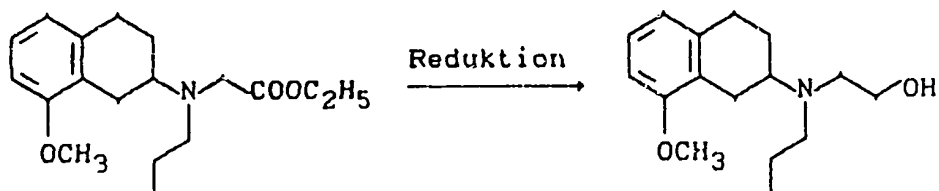
20

25

Die Reaktion kann durch folgendes Schema verdeutlicht werden:

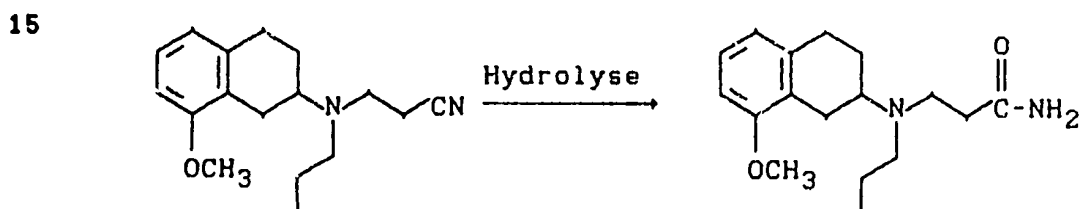
30

35



4. Die Hydrolyse der Nitrilgruppe zur Carbonamidgruppe erfolgt im allgemeinen mit Hilfe von starken Mineralsäuren, bevorzugt mit Chlorwasserstoff in inerten Lösemit-
5 teln wie Wasser und/oder Alkoholen wie beispielsweise Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol in einem Temperaturbereich von 0°C bis +150°C, bevorzugt von
10 +20°C bis +100°C bei Normaldruck.

Die Reaktion kann durch folgendes Schema erläutert werden:



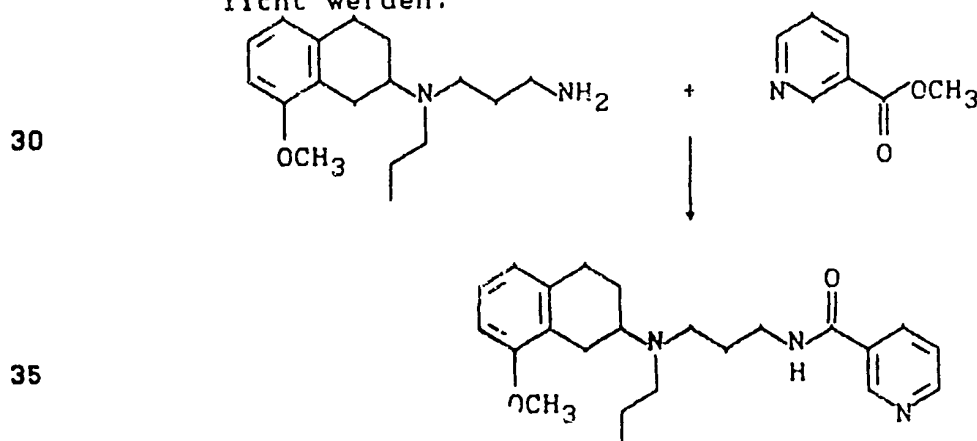
5. Durch Umsetzung von NH- oder OH-aciden Verbindungen (R^4 = OH oder NR^5R^6 wobei R^5 = H und R^6 = H, Alkyl, Aryl oder Aralkyl ist) mit elektrophilen Reagenzien erhält man eine Vielzahl weiterer erfindungsgemäßer Verbindungen:
- 25

- a) Die Überführung von Aminen in Carbonamide erfolgt im allgemeinen durch Umsetzung mit Carbonsäure-
30 estern in inerten LösemitteIn wie Ethern oder deren Gemischen oder Kohlenwasserstoffen, bevorzugt in Ethern wie beispielsweise Diethylether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, gegebenenfalls in Anwesenheit von Basen wie Alkalimetalle, Alkalihydride, Alkali-
35 alkoholate oder lithiumorganischen Verbindungen,

bevorzugt in Anwesenheit von Alkalimetallen wie beispielsweise Natrium oder Alkalihydriden wie Natriumhydrid oder Kaliumhydrid in einem Temperaturbereich von $+20^{\circ}\text{C}$ bis $+150^{\circ}\text{C}$, bevorzugt bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösemittels bei Normaldruck.

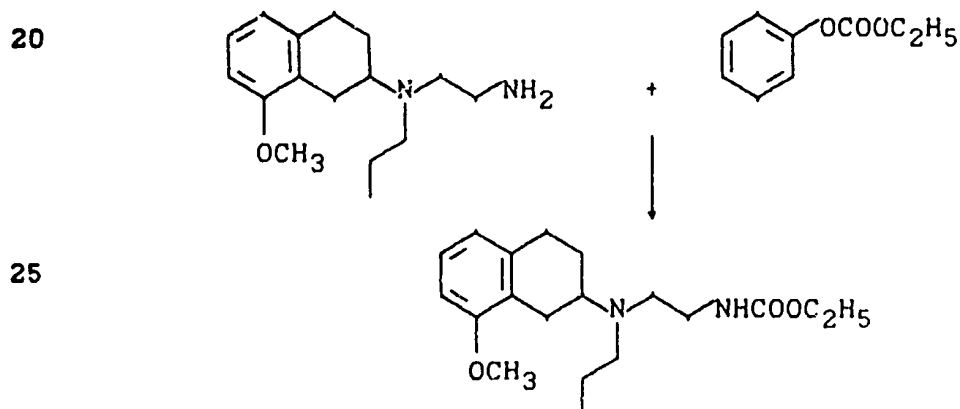
Darüberhinaus ist es möglich, die Amide mit Carbonsäurehalogeniden oder -anhydriden, bevorzugt mit Carbonsäurechloriden in inerten Lösemitteln wie Ethern, Kohlenwasserstoffen oder Halogenkohlenwasserstoffen oder deren Gemische, bevorzugt in Ethern wie beispielsweise Diethylether, Tetrahydrofuran, oder Halogenkohlenwasserstoffen wie Methylenchlorid oder Chloroform, gegebenenfalls in Anwesenheit von Basen wie Alkalicarbonate beispielsweise Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, oder organischen Aminen wie beispielsweise Triethylamin oder Pyridin, in einem Temperaturbereich von -20°C bis $+100^{\circ}\text{C}$, bevorzugt von 0°C bis $+60^{\circ}\text{C}$ bei Normaldruck herzustellen.

Die Reaktion kann durch folgendes Schema verdeutlicht werden:



- 5 b) Die Überführung von Aminen in Carbamate erfolgt im
allgemeinen mit Kohlensäurederivaten wie Kohlen-
säureester oder -halogeniden, bevorzugt mit unsym-
metrischen Kohlensäureestern, besonders bevorzugt
mit Kohlensäureestern, die einen Phenylesterrest
10 tragen, oder mit Kohlensäurechloriden in inerten
Lösemitteln wie Ethern, Kohlenwasserstoffen oder
Halogenkohlenwasserstoffen oder deren Gemische,
bevorzugt in Ethern wie beispielsweise Diethyl-
ether, Tetrahydrofuran oder Dioxan, in einem Tempe-
raturbereich von $+20^{\circ}\text{C}$ bis $+150^{\circ}\text{C}$, bevorzugt von
15 $+20^{\circ}\text{C}$ bis $+100^{\circ}\text{C}$ bei Normaldruck.

Die Reaktion kann durch folgendes Schema erläutert
werden:



- 30 c) Die Überführung von Aminen in Harnstoffe erfolgt
im allgemeinen durch Umsetzung mit Isocyanaten in
inerten Lösemitteln wie Ethern, Kohlenwasserstoffen
oder Halogenkohlenwasserstoffen oder deren Gemi-
sche, bevorzugt in Ethern wie beispielsweise Di-
ethylether oder Tetrahydrofuran, oder in Halogen-
35 kohlenwasserstoffen wie beispielsweise Methylen-

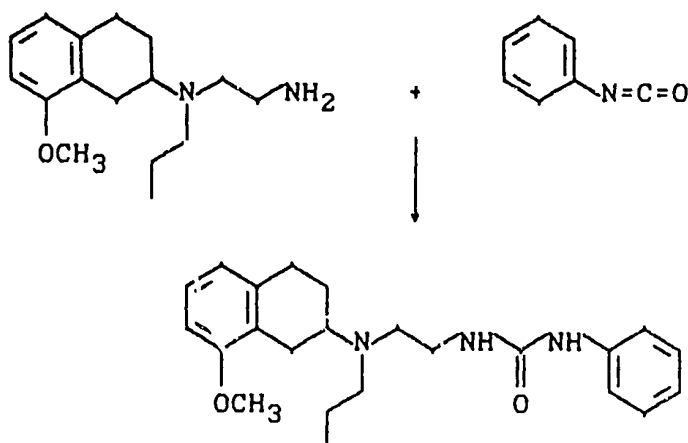
5 chlorid oder Chloroform, in einem Temperaturbereich
von -20°C bis $+150^{\circ}\text{C}$, bevorzugt von 0°C bis $+100^{\circ}\text{C}$
bei Normaldruck.

Die Reaktion kann durch folgendes Schema erläutert
werden:

10

15

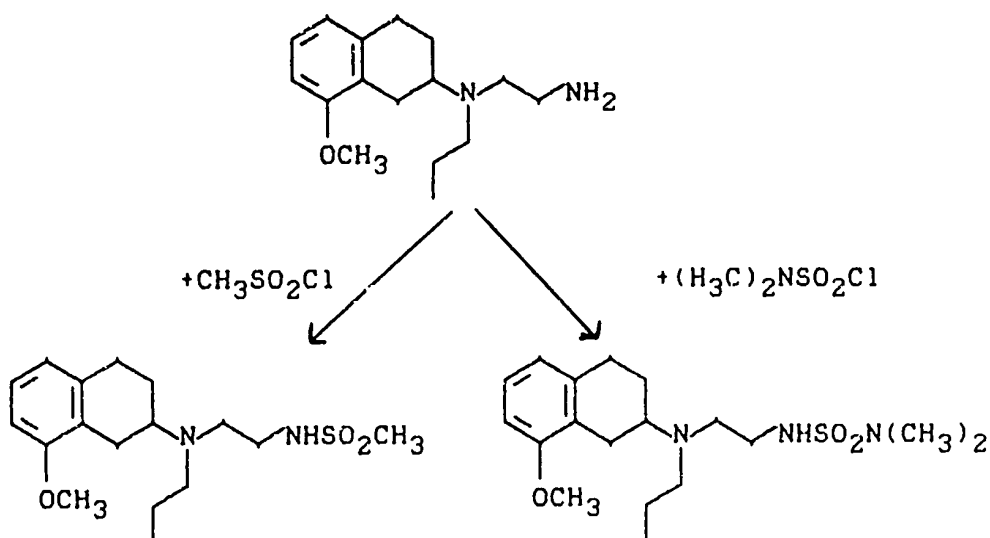
20



- d) Die Überführung von Amiden in Sulfonamide bzw. Amidosulfamoylderivate erfolgt im allgemeinen mit Sulfonsäurehalogeniden bzw. mit Amidosulfonsäurehalogeniden, bevorzugt mit den entsprechenden Chloriden in inerten Lösemitteln wie Ethern, Kohlenwasserstoffen oder Halogenkohlenwasserstoffen oder deren Gemische, bevorzugt in Halogenkohlenwasserstoffen wie beispielsweise Methylenchlorid oder Chloroform, gegebenenfalls in Anwesenheit von Basen wie Alkalihydroxide, Alkalicarbonate, Alkalialkoholate oder organische Amine, bevorzugt mit Alkalihydroxiden wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, Alkalicarbonaten wie beispielsweise Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, oder organischen Aminen wie Triethyl-

amin oder Pyridin, in einem Temperaturbereich von
-20°C bis +100°C, bevorzugt von 0°C bis +50°C bei
Normaldruck.

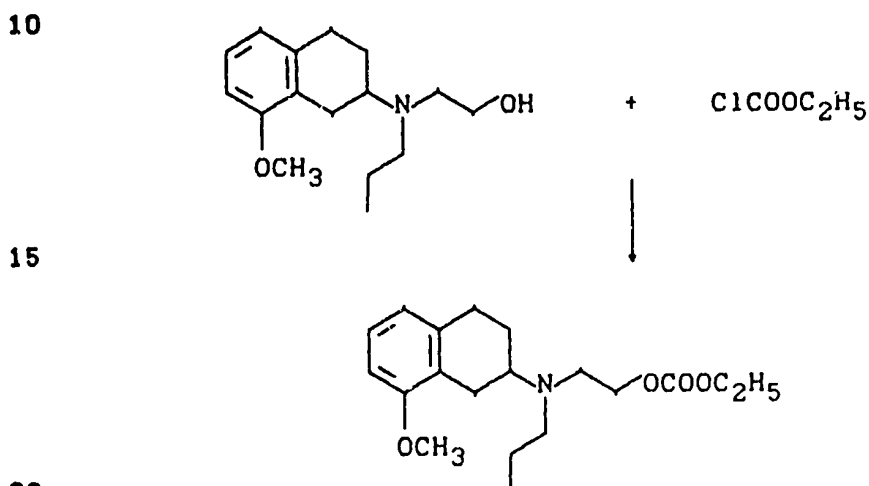
Die Reaktion kann durch folgendes Schema verdeut-
licht werden:



e) Die Überführung der Hydroxygruppe in Kohlensäure-
ester erfolgt im allgemeinen durch Umsetzen mit Ha-
logenameisensäureestern, bevorzugt mit Chloramei-
senssäureestern in inerten Lösemitteln wie Ethern,
Kohlenwasserstoffen oder Halogenkohlenwasserstof-
fen, bevorzugt in Halogenkohlenwasserstoffen wie
Methylenchlorid oder Chloroform, oder in Ethern wie
Diethylether oder Tetrahydrofuran, gegebenenfalls
in Anwesenheit von Basen wie Alkylhydroxide, Alka-
licarbonate oder organischen Aminen, bevorzugt in
Anwesenheit von organischen Aminen wie Triethyl-
amin, Pyridin, Picolin oder Dimethylaminopyridin

5 in einem Temperaturbereich von -20°C bis $+100^{\circ}\text{C}$,
bevorzugt von 0°C bis $+30^{\circ}\text{C}$ bei Normaldruck.

Die Reaktion läßt sich durch folgendes Schema ver-
deutlichen:



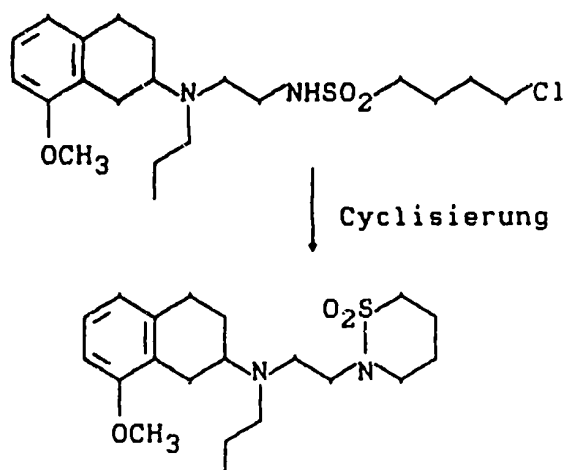
f) Cyclische Sulfonamide werden im allgemeinen durch
Reaktion intramolekularer Elektrophile in inerten
dipolar aprotischen Lösemitteln bevorzugt in Dime-
thylformamid, Hexamethylphosphorsäuretriamid oder
25 Dimethylsulfoxid, gegebenenfalls in Anwesenheit von
Basen wie Alkalimetalle, Alkalihydride, Alkaliami-
de, Alkalialkoholate oder lithiumorganischen Ver-
bindungen, bevorzugt in Anwesenheit von Alkalihy-
driden wie Natriumhydrid oder Kaliumhydrid, oder
30 Alkaliaminen wie Natriumamid oder Lithiumdiisopro-
pylamid, gegebenenfalls in Gegenwart katalytischer
Mengen eines Alkaliiodides beispielsweise Natrium-
iodid oder Kaliumiodid in einem Temperaturbereich
35 von -20°C bis $+100^{\circ}\text{C}$, bevorzugt von 0°C bis $+50^{\circ}\text{C}$
bei Normaldruck hergestellt.

Die Reaktion läßt sich durch folgendes Schema verdeutlichen:

5

10

15



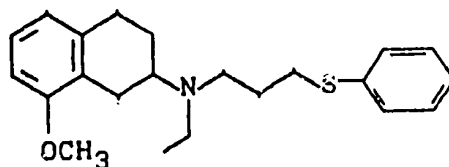
5. Die Oxidation der Thioethergruppe zu Sulfoxiden bzw. Sulfonen erfolgt im allgemeinen mit Oxidationsmitteln wie Peroxoverbindungen oder Wasserstoffperoxid selbst, bevorzugt mit Wasserstoffperoxid, in inerten Lösemit-
 teln wie Carbonsäuren und Carbonsäureanhydriden, be-
 vorzugt in Essigsäure, in einem Temperaturbereich von
 -20°C bis +100°C, bevorzugt von 0°C bis +50°C.

Die Reaktion läßt sich durch folgendes Schema verdeut-
 lichen:

30

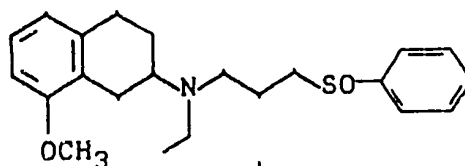
35

5



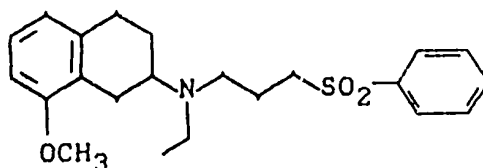
Oxidation

10



Oxidation

15



20

Über die Variation der funktionellen Gruppen in R^3 hinaus sind 8-Hydroxy-substituierte 2-Aminotetraline ($R^1 = H$) aus den entsprechenden 8-Methoxy-substituierten Verbindungen ($R^1 = CH_3$) durch bekannte Methoden der Dealkylierung zugänglich [T. Green, Protective Groups in Organic Chemistry, Seite 89, 1. Auflage, J. Wiley & Sons, New York, 1981]. Zweckmäßigerweise gelangen jeweils die Methoden zum Einsatz, die mit der Natur des Restes R^4 zu vereinbaren sind.

Außerdem ist es möglich disubstituierte 2-Aminotetraline (Ia), in welchen R^1 und R^2 die oben angegebene Bedeutung haben und R^3 für eine 2-Cyanoethylgruppe steht, durch Umsetzung von alkylsubstituierten 2-Aminotetralinen (Ib)

mit Acrylnitril, gegebenenfalls in Anwesenheit eines
5 Katalysators, insbesondere Kupferacetat, herzustellen.

Außerdem ist es möglich, den Rest R^3 durch Mannich-Reak-
tion einzuführen (durch Reaktion von alkylsubstituierten
2-Aminotetralinen (Ib) mit Formaldehyd und CH-aciden Ver-
10 bindungen, insbesondere mit Acetylengruppen).

Als Tetralone können beispielsweise erfindungsgemäß ver-
wendet werden:

8-Hydroxytetralon, 8-Methoxytetralon.

15

Die als Ausgangsstoffe eingesetzten Amine der allgemeinen
Formel (III) sind bekannt oder können nach bekannten
Methoden hergestellt werden [Houben-Weyl's "Methoden der
20 organischen Chemie" Bd XI/1 und XI/2].

20

Als Amine können beispielsweise erfindungsgemäß verwendet
werden:

Methylamin, Ethylamin, Propylamin, Isopropylamin, Butyl-
amin, 4-Dimethylaminobutylamin, 4-Diethylaminobutylamin,
25 3-Dimethylaminopropylamin, 3-Diethylaminopropylamin, 2-
Dimethylaminoethylamin, 2-Diethylaminoethylamin, 2-Amino-
1-ethoxycarbonylamido-ethan, 3-Amino-1-ethoxycarbonyl-
amido-propan, 4-Amino-1-ethoxycarbonylamido-butan, 3-Ami-
nochinuclidin, 2-[(Phenylaminocarbonyl)amino]ethylamin,
30 2-[(Phenylaminocarbonyl)amino]propylamin, 4-Aminomethyl-
piperidin, 4-(Ethoxycarbonyl)amino-ethyl-piperidin, N-
Methylpiperazin, 4-Amino-1-carboxyethyl-piperidin, N,N-
Dimethylpropyliden-diamin, N,N-Diethylpropyliden-diamin,
N,N-Diethylethyliden-diamin, N,N-Dimethylethylen-diamin,

35

N-(2-Aminoethyl)ethylcarbammat, N-(2-Aminoethyl)propylcarbammat.

Die Halogenverbindungen der allgemeinen Formel (IV) sind bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden (Beilstein's Handbuch der organischen Chemie 2, 197, 201, 250, 278; 3, 9, 10; 21, 461, 462, 463).

Als Halogenverbindungen können beispielsweise erfindungsgemäß verwendet werden:

Chloracetonitril, 2-Chlorpropionnitril, 3-Chlorbutyronitril, 3-Brompropylphthalimid, 3-Chlorpropylphthalimid, 2-Brommethylphthalimid, 2-Bromethylphthalimid, 4-Brombutylphthalimid, 4-Chlorbutylphthalimid, Chloressigsäurediethylamid, Chloressigsäuredimethylamid, Chlor-essigsäuremethylester, Chloressigsäureethylester, Bromessigsäureethylester, Bromessigsäuremethylester, 2- δ -Brombutyl-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid, 2- γ -Brompropyl-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid.

Die als Ausgangsstoffe eingesetzten Carbonylverbindungen der allgemeinen Formel (V) sind bekannt oder können nach bekannten Methoden hergestellt werden (Beilstein's Handbuch der organischen Chemie 1, 594, 629, 662).

Als Ketonverbindungen können beispielsweise erfindungsgemäß verwendet werden:

Acetaldehyd, Propionaldehyd, Butyraldehyd;

Die erfindungsgemäßen Stoffe der allgemeinen Formel (I) haben eine hohe Affinität zu cerebralen 5-Hydroxy-tryptamin-Rezeptoren vom 5-HT₁-Typ. Diese Affinität der er-

findungsgemäßen Verbindungen ist im Vergleich zu denen aus dem Stand der Technik bekannten erhöht (EP-A1-41 488). Hiermit verbunden sind agonistisch, partiell agonistische oder antagonistische Wirkungen am Serotonin-Rezeptor, wogegen die bekannten Stoffe rein agonistische Eigenschaften besitzen.

Die in der vorliegenden Erfindung beschriebenen hochaffinen Liganden für den Serotonin-1-Rezeptor stellen somit bessere Wirkstoffe zur Bekämpfung von Krankheiten dar, die durch Störungen des serotoninergen Systems, insbesondere bei Involvierung von Rezeptoren, die hohe Affinität zu 5-Hydroxytryptamin besitzen (5-HT₁-Typ), gekennzeichnet sind. Sie eignen sich daher zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems wie Angst-, Spannungs- und Depressionszuständen, zentralnervös bedingten Sexualdysfunktionen und Schlafstörungen. Die erfindungsgemäßen Substanzen eignen sich weiterhin zur Behandlung von kognitiven Defiziten, wie sie beispielsweise bei der senilen Demenz und der Alzheimerschen Erkrankung auftreten, und anderer Hirnleistungsstörungen. Weiterhin eignen sich diese Wirkstoffe auch zur Modulation des kardiovaskulären Systems. Sie greifen auch in die Regulation der cerebralen Durchblutung ein und stellen somit wirkungsvolle Mittel zur Bekämpfung von Migräne dar. Ebenso können die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Bekämpfung von Schmerzzuständen eingesetzt werden. Auch eignen sie sich zur Bekämpfung von Erkrankungen des Intestinaltraktes, die durch Störungen des serotoninergen Systems gekennzeichnet sind.

Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen überführt werden, wie Tabletten, Dragees, Pillen, Granulate, Aerosole, Sirupe, Emulsionen,

5 Suspensionen und Lösungen, unter Verwendung inerter, nicht
toxischer, pharmazeutisch geeigneter Trägerstoffe oder Lö-
sungsmittel. Hierbei soll die therapeutisch wirksame Ver-
bindung jeweils in einer Konzentration von etwa 0,5 bis
90-Gew.-% der Gesamtmischung vorhanden sein, d.h. in Men-
10 gen, die ausreichend sind, um den angegebenen Dosierungs-
spielraum zu erreichen.

Die Formulierungen werden beispielsweise hergestellt durch
Verstrecken der Wirkstoffe mit Lösungsmitteln und/oder
Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von Emul-
15 gierungsmitteln und/oder Dispergierungsmitteln, wobei z.B. im Fall
der Benutzung von Wasser als Verdünnungsmittel gegebenen-
falls organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel ver-
wendet werden können.

20 Als Hilfsstoffe seien beispielsweise aufgeführt:
Wasser, nicht-toxische organische Lösungsmittel, wie
Paraffine (z.B. Erdölfraktionen), pflanzliche Öle (z.B.
Erdnuß/Sesamöl), Alkohole (z.B. Ethylalkohol, Glycerin),
Trägerstoffe, wie z.B. natürliche Gesteinsmehle (z.B. Ka-
25 oline, Tonerden, Talkum, Kreide), synthetische Gesteins-
mehle (z.B. hochdisperse Kieselsäure, Silikate), Zucker
(z.B. Rohr-, Milch- und Traubenzucker), Emulgiermittel
(z.B. Polyoxyethylen-Fettsäure-Ester, Polyoxyethylen-Fett-
alkohol-Ether, Alkylsulfonate, Arylsulfonate), Dispergier-
30 mittel (z.B. Lignin, Sulfitablaugen, Methylcellulose,
Stärke und Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z.B.
Magnesiumstearat, Talkum, Stearinsäure und Natriumlauryl-
sulfat).

35 Die Applikation erfolgt in üblicher Weise, vorzugsweise
oral oder parenteral, insbesondere perlingual oder intra-
venös. Im Falle der oralen Anwendung können Tabletten

5 selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch
Zusätze, wie Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Dicalcium-
phosphat zusammen mit verschiedenen Zuschlagstoffen, wie
Stärke, vorzugsweise Kartoffelstärke, Gelatine und der-
gleichen enthalten. Weiterhin können Gleitmittel, wie Mag-
nesiumstearat, Natriumlaurylsulfat und Talkum zum Tablet-
10 tieren mitverwendet werden. Im Falle wäßriger Suspensionen
können die Wirkstoffe außer den obengenannten Hilfsstoffen
mit verschiedenen Geschmacksaufbesserern oder Farbstoffen
versetzt werden.

15 Für den Fall der parenteralen Anwendung können Lösungen
der Wirkstoffe unter Verwendung geeigneter flüssiger Trä-
germaterialien eingesetzt werden.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei
20 intravenöser Applikation Mengen von etwa 0,001 bis 1
mg/kg, vorzugsweise etwa 0,01 bis 0,5 mg/kg Körpergewicht
zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen, und
bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0,01 bis
20 mg/kg, vorzugsweise 0,1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

25 Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den
genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit vom
Körpergewicht bzw. der Art des Applikationsweges, vom in-
dividuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art
30 von dessen Formulierung und dem Zeitpunkt bzw. Intervall,
zu welchen die Verabreichung erfolgt. So kann es in eini-
gen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorge-
nannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fäl-
len die genannte obere Grenze überschritten werden muß.
35 Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfeh-
lenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag
zu verteilen.

Le A 24 826-Ausland

Herstellungsbeispiele

5

Die jeweils aufgeführten R_f -Werte wurden - sofern nicht anders vermerkt - durch Dünnschichtchromatographie auf Kieselgel (Alufolie, Kieselgel 60 F254, Fa. E. Merck) ermittelt. Die Visualisierung der Substanzfleck geschah
10 durch Betrachtung unter UV-Licht und/oder durch Besprühen mit 1%iger Kaliumpermanganat-Lösung.

Die Flash-Chromatographie wurde auf Kieselgel 60, 0,040 - 0,063 mm, Fa. E. Merck, durchgeführt (siehe Still et
15 al., J. Org. Chem. 43, 2923, 1978; für einfachere Trennprobleme siehe Aldrichimica Acta 18, 25, 1985). Elution mit Lösemittelgradienten bedeutet: Beginnend mit der reinen, unpolaren Lösemittelgemischkomponente wird in steigendem Ausmaß die polare Laufmittelkomponente zuge-
20 mischt, bis das gewünschte Produkt eluiert wird (DC-Kontrolle).

Bei allen Produkten wurde bei ca. 0,1 Torr das Lösemittel abgetrennt. Hydrochloride wurden bei diesem Druck
25 über Nacht über Kaliumhydroxid/Phosphorpentoxid aufbewahrt.

30

35

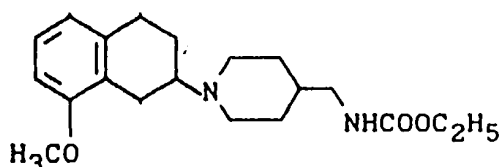
Le A 24 826-Ausland

Beispiel 1

5

2-[4-(Ethoxycarbonylamino-methyl)piperidin-1-yl]-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin

10



15

Die Lösung von 1,70 g (9,0 mmol) 4-(Ethoxycarbonylamino-methyl)-piperidin (erhalten aus 4-Aminomethyl-piperidin und Diethylcarbonat in Gegenwart von 4-Dimethylamino-pyridin) in 18 ml Methanol wurde mit 9,0 ml (9,0 mmol) 1N methanolischer Salzsäure versetzt. Nach Zugabe von 0,53 g (3,0 mmol) 8-Methoxy-2-tetralon wurde noch 5 min gerührt. Danach wurden 0,20 g (3,3 mmol) Natriumcyano-

20

borhydrid zugegeben und 15 h bei Raumtemperatur gerührt, gefolgt von 18 Tagen Stehen bei ca. +4°C.

25

Die Reaktionsmischung wurde am Rotationsverdampfer weitgehend eingeeengt, mit tert.-Butylmethylether aufgenommen und 30 min intensiv mit verdünnter Natronlauge (pH der wäßrigen Phase wurde auf 10 eingestellt) verrührt. Die wäßrige Phase wurde sorgfältig mit tert.-Butylmethylether extrahiert. Waschen der vereinigten organischen Phasen mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung, Trocknen über Magnesiumsulfat und Einengen am Rotationsverdampfer ergab das Rohprodukt als Öl.

30

Durch Chromatographie auf Kieselgel (Toluol-Ethanol-Gradienten) ließen sich 0,45 g (43%) der Titelverbindung als gelblichen Sirup gewinnen.

35

Le A 24 826-Ausland

R_f (Toluol-Methanol 4:1): 0,38

5 IR (Chloroform): 3460, 3003, 2920, 1681, 1587

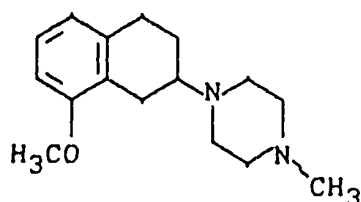
Beispiel 2

2-[4-(Ethoxycarbonylamino-methyl)piperidin-1-yl]-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Hydrochlorid

Das Hydrochlorid der Verbindung aus Beispiel 1 wurde durch Behandeln mit etherischer Salzsäure erhalten. Schmelzpunkt: 85°C Sintern, 105-110°C unter Zersetzung

Beispiel 3

8-Methoxy-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin



1,76 g (10 mmol) 8-Methoxy-2-tetralon, 3,00 g (30 mmol) N-Methylpiperazin und 1,80 g (30 mmol) Eisessig wurden in 30 ml Methanol 4 h zum Rückfluß erhitzt. Danach wurden 1,30 g (20 mmol) Natriumcyanoborhydrid zugegeben und es wurde noch eine weitere Stunde zum Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde am Rotationsverdampfer weitgehend eingedunstet, mit tert.-Butylmethylether aufgenommen

- und 30 min intensiv in 20% Natronlauge verrührt. Die
5 wäßrige Phase wurde sorgfältig mit tert.-Butylmethylether extrahiert. Waschen der vereinigten organischen Phasen mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung, Trocknen über Kaliumcarbonat und Einengen am Rotationsverdampfer ergab das Rohprodukt als Öl (2,9 g).
10 Dieses Rohprodukt wurde mit dem aus einem gleichgroßen Ansatz erhaltenen (Durchführung dieser Reaktion in Gegenwart von Molsieb 3Å, sonst gleich) vereinigt und auf Kieselgel chromatographiert (Toluol-Methanol 4:1). Auf diese Weise erhielt man 4,20 g der Titelverbindung als
15 bräunliches Öl (80%).
R_f (Chloroform - Methanol 2:1): 0,61

Beispiel 4

- 20 8-Methoxy-2-(4-methylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Dihydrochlorid

Mit etherischer Salzsäure gewann man aus der Verbindung des Beispiels 3 das Dihydrochlorid als fast farblosen
25 Feststoff.

Schmelzpunkt: >265°C

Analyse (C₁₆H₂₄N₂O x 2HCl x 0,5 H₂O)

Ber. C 56.1 H 7.9 N 8.2 Cl 20.7

Gef. C 56.0 H 7.9 N 8.1 Cl 20.6

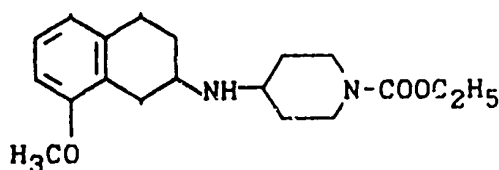
30

Beispiel 5

2-(1-Ethoxycarbonylpiperidin-4-yl)amino-8-methoxy-
1,2,3,4-tetrahydronaphthalin

35

Le A 24 826-Ausland



- 10 Die Lösung von 2,00 g (11,4 mmol) 8-Methoxy-2-tetralon,
2,90 g (17 mmol) 4-Amino-1-ethoxycarbonyl-piperidin und
3,40 g (57 mmol) Eisessig in 80 ml Methanol wurde bei
0°C 30 min gerührt. Nach Zugabe von 3,85 g (45,6 mmol)
15 Natriumcyanoborhydrid wurde 3 h bei Raumtemperatur ge-
rührt. Die Reaktionsmischung wurde weitgehend eingeeengt,
mit Toluol aufgenommen, nochmals eingedampft, mit tert-
Butylmethylether versetzt und 30 min intensiv mit ver-
dünnter Natronlauge (pH der wäßrigen Phase auf 10 ein-
gestellt) verrührt. Die wäßrige Phase wurde sorgfältig
20 mit tert.-Butylmethylether extrahiert. Waschen der ver-
einigten organischen Phasen mit Wasser und gesättigter
Kochsalzlösung, Trocknen über Kaliumcarbonat und Einen-
gen am Rotationsverdampfer ergab das Rohprodukt als Öl.
- 25 Nach Chromatographie auf Kieselgel (Toluol-Essigester-
Gradienten unter Zusatz von 0,5% Triethylamin) erhielt
man 2,10 g (55%) der Titelverbindung.
R_f (Toluol-Methanol 4:1): 0,26
IR (Chloroform): 3005, 2931, 1679, 1587

30

Beispiel 6

2-(1-Ethoxycarbonylpiperidin-4-yl)amino-8-methoxy-
1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Hydrochlorid

35

Le A 24 826-Ausland

Das durch Behandeln mit etherischer Salzsäure aus der
 5 Verbindung des Beispiels 5 zugängliche Hydrochlorid
 fiel als farbloser Festkörper an.

Schmelzpunkt: $>270^{\circ}\text{C}$

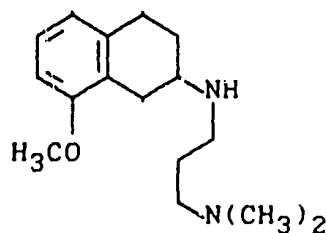
Analyse ($\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3 \times \text{HCl}$)

Ber.: C 61,9 H 7,9 N 7,6 Cl 9,6

10 Gef.: C 61,3 H 8,0 N 7,6 Cl 9,4

Beispiel 7

2-(3-Dimethylaminopropyl)amino-8-methoxy-1,2,3,4-
 15 tetrahydronaphthalin



Die Lösung von 7,04 g (40 mmol) 8-Methoxy-2-tetralon,
 6,12 g (60 mmol) 3-Dimethylamino-1-propylamin und 18 g
 25 (300 mmol) Eisessig wurde bei 0°C 30 Minuten gerührt.
 Nach Zugabe von 10,0 g (160 mmol) Natriumcyanoborhydrid
 wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt.

Die Reaktionsmischung wurde am Rotationsverdampfer weit-
 30 gehend eingengt, mit tert.-Butylmethylether aufgenommen
 und 30 min intensiv mit 20% Natronlauge verrührt. Die
 wäßrige Phase wurde sorgfältig mit tert.-Butylmethyl-
 ether extrahiert. Waschen der vereinigten organischen

35

Phasen mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung,
5 Trocknen über Kaliumcarbonat und Einengen am
Rotationsverdampfer ergab das Rohprodukt als Öl. Das
Rohprodukt wurde durch Chromatographie auf Kieselgel
(Chloroform-Methanol-Gradienten unter Zusatz von 1%
Triethylamin) gereinigt. Auf diese Weise erhielt man
10 5,10 g (49%) der Titelverbindung als braunes Öl.
 R_f (Chloroform-Methanol-Triethylamin 20:10:0,1): 0,1
IR (Chloroform): 3666, 3006, 1587, 1470

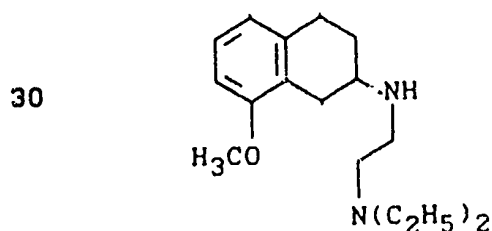
Beispiel 8

15 2-(3-Dimethylaminopropyl)amino-8-methoxy-1,2,3,4-
tetrahydronaphthalin Dihydrochlorid

Mit etherischer Salzsäure ließ sich das Dihydrochlorid
20 der Verbindung des Beispiels 7 in Form hellgrauer
Kristalle gewinnen.
Schmelzpunkt: 173 - 178°C

Beispiel 9

25 2-(2-Diethylaminoethyl)amino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahy-
dronaphthalin



35

Le A 24 826-Aueland

Bei 0°C wurden 3,50 g (20 mmol) 8-Methoxy-2-tetralon,
5 4,60 g 2-Diethylamino-1-ethylamin und 4,80 g (80 mmol)
Eisessig in 150 ml Methanol 30 min gerührt. Nach Zugabe
von 5,00 g Natriumcyanoborhydrid wurde 15 h bei Raumtem-
peratur stehengelassen.

- 10 Die Reaktionsmischung wurde am Rotationsverdampfer weit-
gehend eingeeengt, mit tert.-Butylmethylether aufgenommen
und 30 min intensiv mit 20% Natronlauge verrührt. Die
wäßrige Phase wurde sorgfältig mit tert.-Butylmethyl-
ether extrahiert. Waschen der vereinigten organischen
15 Phasen mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung, Trock-
nen über Kaliumcarbonat und Einengen am Rotationsverdamp-
fer ergab das Rohprodukt als Öl. Chromatographie auf
Kieselgel (Toluol-Ethanol-Gradienten) lieferte 3,80 g
(69%) der Titelverbindung als Sirup.
20 R_f (Chloroform-Methanol 2:1): 0,18
IR (Chloroform, CHCl_3): 3282, 2970, 1586, 1470

Beispiel 10

- 25 2-(2-Diethylaminoethyl)amino-8-methoxy-1,2,3,4-tetra-
hydronaphthalin Hydrochlorid

Das aus der Verbindung des Beispiels 9 durch Behandeln
mit etherischer Salzsäure in Ether erhaltene Dihydro-
30 chlorid fiel als beiger Feststoff an.
Schmelzpunkt: 60°C Sintern, ca. 100°C Zersetzung

35

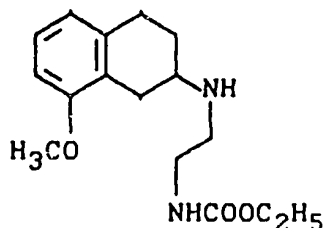
Le A 24 826-Ausland

Beispiel 11

5

2-(2-Ethoxycarbonylamino-ethyl)amino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin

10



15

Bei 0°C wurde die Lösung von 7,00 g (40 mmol) 8-Methoxy-2-tetralon, 8,00 g (61 mmol) N-(2-Aminoethyl)ethylcarbamamat und 9,60 g (160 mmol) Eisessig mit 10,0 g (159 mmol) Natriumcyanoborhydrid versetzt. Nach 15 h bei Raumtemperatur wurde eingeeengt, mit tert.-Butylmethylether aufgenommen und mit Wasser versetzt. Mit Natronlauge wurde der pH der wäßrigen Phase auf 10 eingestellt. Das Gemisch wurde 30 min intensiv gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt, die wäßrige Phase gut mit dem zuletzt genannten Lösemittel extrahiert. Trocknen der organischen Phase und Einengen lieferten ein Öl, welches durch Chromatographie auf Kieselgel (Toluol-Ethanol-Gradienten unter Zusatz von 0,3% Triethylamin) gereinigt wurde. Man erhielt 5,40 g (46%) reine Titolverbindung als bräunliches Öl.

25

Weitere 6,00 g des gewünschten Produktes wurden zusammen mit geringeren Mengen polarerer Verunreinigungen eluiert (Diese Fraktion war für weitere Umsetzungen von hinreichender Reinheit).

30

R_f (Toluol-Methanol 4:1): 0,17

35

Le A 24 826-Ausland

Beispiel 12

5

2-(2-Ethoxycarbonylamino-ethyl)amino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Hydrochlorid

10

Aus dem Reinprodukt des Beispiels 11 wurde mit etherischer Salzsäure das Hydrochlorid gewonnen.

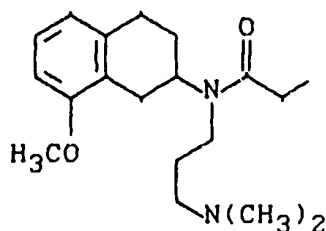
Schmelzpunkt: 80°C (unter Zersetzung)

Beispiel 13

15

2-[N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-propionyl]amino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin

20



25

Zum Gemisch von 1,30 g (5 mmol) 2-(3-Dimethylaminopropyl)amino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin in 35 ml Ether und 7 ml Wasser wurden bei 0°C 3,3 g (25 mmol) Propionsäureanhydrid und 22 ml 3N Natronlauge gegeben. Nach 1 h intensivem Rühren wurde nochmals die gleiche Menge Propionsäureanhydrid sowie 16 ml 3N Natronlauge zugegeben. Nach einer weiteren Stunde erfolgte der Zusatz von weiteren 2,5 g Propionsäureanhydrid und 12 ml 3N Natronlauge. Nach 15 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die organische Phase abgetrennt. Die wäßrige Phase wurde zweimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden mit gesättigter Kochsalzlösung

35

5 gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum vom Lösemittel befreit. Man erhielt so 1,20 g (75%) der freien Base als helles Öl.

R_f (Toluol-Methanol 4:1): 0,22

IR (Chloroform): 2981, 1626, 1588, 1469

MS : 318, 217, 190, 160

10

Beispiel 14

2-[N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-propionylamino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Hydrochlorid

15

Mit etherischer Salzsäure ließ sich das Hydrochlorid der Verbindung aus Beispiel 13 als Schaum gewinnen.

Analyse ($C_{19}H_{30}N_2O_2 \times HCl \times H_2O$):

Ber.: C 61,2 H 8,9 N 7,5

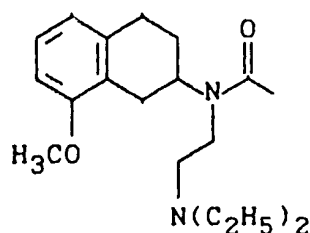
20

Gei.: C 61,5 H 8,9 N 7,5

Beispiel 15

25 2-[N-(2-Diethylaminoethyl)-N-acetyl-amino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin

25



30

Zum Gemisch von 1,20 g (4,3 mmol) 2-(2-Diethylaminoethyl)-amino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin in 35 ml Ether und 7 ml Wasser wurden bei 0°C 2,2 g (22 mmol) Essigsäureanhydrid und 20 ml 3 N Natronlauge gegeben.

35

- 5 Nach 1 h intensivem Rühren wurde nochmals die gleiche
Menge Essigsäureanhydrid sowie 15 ml 3N Natronlauge
zugegeben. Nach einer weiteren Stunde erfolgte der Zu-
satz von weiteren 1,6 g Essigsäureanhydrid und 12 ml 3N
Natronlauge. Nach 15 h Rühren bei Raumtemperatur wurde
10 die organische Phase abgetrennt. Die wäßrige Phase wurde
zweimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organi-
schen Extrakte wurden mit gesättigter Kochsalzlösung ge-
waschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum
vom Lösemittel befreit. Das so erhaltene Rohprodukt wur-
15 de durch Chromatographie auf Kieselgel (Toluol-Essig-
ester-Gradienten) gereinigt. Dies lieferte 0,50 g (37%)
der Titelverbindung als gelbes Öl.
R_f (Toluol-Methanol 4:1): 0,22
IR (Chloroform): 3002, 2970, 1625, 1588,
1470
20 MS: 318, 246, 161

Beispiel 16

- 25 2-[N-(2-Diethylaminoethyl)-N-acetyl]amino-8-methoxy-
1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Hydrochlorid

- Mit etherischer Salzsäure konnte das Hydrochlorid der
Verbindung aus Beispiel 15 als farbloser Festkörper in
Ether gefällt werden.
30 Schmelzpunkt: ca. 100°C Sintern, ca. 150°C unter
Zersetzung

35

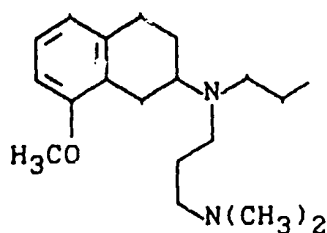
Analyse ($C_{19}H_{30}N_2O_2 \times HCl$)

5 Ber.: C 64,3 H 8,8 N 7,9
 Gef.: C 63,9 H 8,8 N 7,9

Beispiel 17

10 2-[N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-propylamino-8-methoxy-
 1,2,3,4-tetrahydronaphthalin

15



Die Lösung von 1,30g (5,0 mmol) 2-(3-Dimethylaminopropyl)amino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin, 2,90 g
 20 (50 mmol) Propionaldehyd und 1,50 g (25 mmol) Eisessig
 wurde 30 min bei 0°C gerührt. Nach Zugabe von 0,70 g
 (10 mmol) Natriumcyanoborhydrid wurde 15 h bei Raumtem-
 peratur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde am Rotati-
 25 onsverdampfer weitgehend eingengt, mit tert.-Butylme-
 thylether aufgenommen und 30 min intensiv mit 20% Na-
 tronlauge verrührt. Die wäßrige Phase wurde sorgfältig
 mit tert.-Butylmethylether extrahiert. Waschen der ver-
 einigten organischen Phasen mit Wasser und gesättigter
 30 Kochsalzlösung, Trocknen über Kaliumcarbonat und Ein-
 engen am Rotationsverdampfer ergab die gewünschte Ver-
 bindung als helles Öl.

35

Le A 24 826-Ausland

Ausbeute: 1,50 g (98%)

5 R_f (Chloroform-Methanol-Triethylamin 20:10:0,1): 0,26

IR (Chloroform): 3040, 3007, 2936, 1653,
1587

MS: 304, 259, 232, 218, 204

10 Beispiel 18

2-[N-(3-Dimethylaminopropyl)-N-propylamino-8-methoxy-
1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Dihydrochlorid

15 Mit etherischer Salzsäure erhielt man aus der Verbindung
des Beispiels 17 1,3 α (70%) Dihydrochlorid als
amorphes, sehr hygroskopisches Pulver.

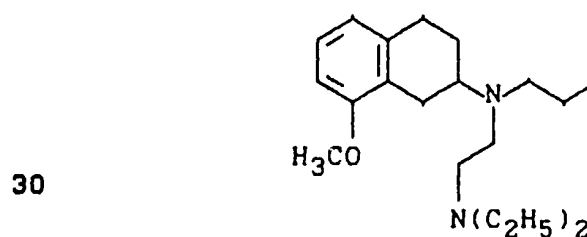
Analyse ($C_{19}H_{32}N_2O_2 \times 2 HCl \times H_2O$):

Ber.: C 55,2 H 9,3 N 6,8 Cl 17,2

20 Gef.: C 55,8 H 9,1 N 6,3 Cl 17,3

Beispiel 19

25 2-[N-(2-Diethylaminoethyl)-N-propylamino-8-methoxy-
1,2,3,4-tetrahydronaphthalin



Die Lösung von 1,20 g (4,3 mmol) 2-(2-Diethylamino-
ethyl)amino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin, 2,50
35 g (43 mmol) Propionaldehyd und 0,80 g (13 mmol) Eisessig
wurde 30 min bei 0°C gerührt. Anschließend wurde mit

Le A 24 826-Ausland

5 1,10 g (17 mmol) Natriumcyanoborhydrid versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt.

Die Reaktionsmischung wurde am Rotationsverdampfer weitgehend eingeeengt, mit tert.-Butylmethylether aufgenommen und 30 min intensiv mit 20% Natronlauge verrührt. Die
10 wäßrige Phase wurde sorgfältig mit tert.-Butylmethylether extrahiert. Waschen der vereinigten organischen Phasen mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung, Trocknen über Kaliumcarbonat und Einengen am Rotationsverdampfer ergab das Rchprodukt als Öl.

15 Chromatographie auf Kieselgel (Toluol-Essigester-Gradienten) ergab 0,85 g (62%) Titelverbindung als gelbes Öl.

R_f (Toluol-Methanol 4:1): 0,17

MS : 318, 232, 161

20 IR (Chloroform): 3058, 2972, 1586

Beispiel 20

25 2-[N-(2-Diethylaminoethyl)-N-propyllamino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Dihydrochlorid

Das aus der Verbindung des Beispiels 19 durch Behandeln mit etherischer Salzsäure zugängliche Dihydrochlorid fiel amorph an und war sehr hygroskopisch.

30 Analyse ($C_{20}H_{34}N_2O \times 2 HCl \times 2 H_2O$):

Ber.: C 56,2 H 9,4 N 6,6

Gef.: C 56,7 H 9,4 N 6,5

35

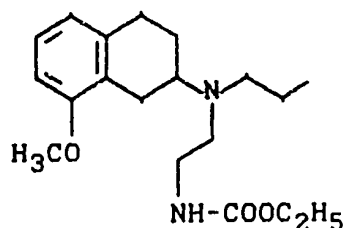
Le A 24 826-Ausland

Beispiel 21

5

2-[N-(2-Ethoxycarbonylamido-ethyl)-N-propylamino]-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin

10



- 15 5,09g (20 mmol) 2-(2-Ethoxycarbonylamido-ethyl)amino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin, 11,6 g (200 mmol) Propionaldehyd und 2,40 g (40 mmol) Eisessig wurden 30 min bei 0°C in 150 ml Methanol gerührt. Danach wurden 2,50 g (40 mmol) Natriumcyanoborhydrid zugegeben und 15
- 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

Die Reaktionsmischung wurde am Rotationsverdampfer weitgehend eingeengt, mit tert.-Butylmethylether aufgenommen und 30 min intensiv mit Natronlauge/Wasser bei pH 10

25 verrührt. Die wäßrige Phase wurde sorgfältig mit tert.-Butylmethylether extrahiert. Waschen der vereinigten organischen Phasen mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung, Trocknen über Magnesiumsulfat und Einengen am Rotationsverdampfer ergab das Rohprodukt als Öl. Das er-

30 haltene Rohprodukt wurde auf Kieselgel (Toluol-Ethanol-Gradienten) chromatographiert. So erhielt man 5,20 g (78%) der gewünschten Verbindung als hellbraunes Öl.

R_f (Toluol-Methanol 4:1): 0,25

IR (Chloroform, CHCl_3): 3403, 2931, 1702, 1585

35

Le A 24 826-Ausland

Beispiel 22

5

2-[N-(2-Ethoxycarbonylamido-ethyl)-N-propylamino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Hydrochlorid

10

Mit etherischer Salzsäure war aus der Verbindung des Beispiels 21 das Hydrochlorid als Schaum zugänglich.

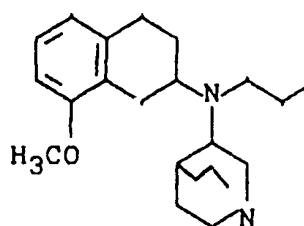
MS (C.I., reagent gas: NH₃): 335, 289, 232, 161

Beispiel 23

15

2-(N-Chinuclidin-3-yl-N-propylamino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin

20



25

1,60 g (5,6 mmol) 2-(Chinuclidin-3-ylamino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (aus 8-Methoxy-2-tetralon und 3-Aminochinuclidin durch reduktive Aminierung in der üblichen Weise erhalten), 3,20 g (56 mmol) Propionaldehyd und 1,70 g (28 mmol) Eisessig wurden 30 min bei 0°C gerührt. Dann wurde 0,80 g (11 mmol) Natriumcyanoborhydrid zugegeben und es wurde 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt, mit Toluol aufgenommen und nochmals eingeeengt, mit tert-Butylmethylether aufgenommen und 30 min intensiv mit 20% Natronlauge verrührt. Die wäßrige Phase wurde sorgfältig mit

30

35

5 tert.-Butylmethylether extrahiert. Waschen der vereinigten organischen Phasen mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung, Trocknen über Kaliumcarbonat und Einengen am Rotationsverdampfer ergab das Rohprodukt als Öl (2,0 g). Chromatographie auf Kieselgel (Toluol-Ethanol 3:1) lieferte die Titelverbindung als Sirup.

10 Ausbeute: 0,50 g (27%).

R_f (Chloroform-Methanol 2:1): 0,13

MS : 328, 216, 168, 160

Beispiel 24

15

2-(N-Chinuclidin-3-yl-N-propyl)amino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Dihydrochlorid

20 Mit etherischer Salzsäure wurde aus etherischer Lösung der Verbindung des Beispiels 23 das Dihydrochlorid in Form farbloser Kristalle gefällt.

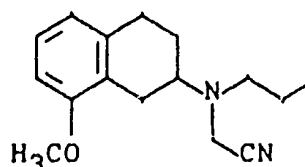
Schmelzpunkt: 200 - 205°C

Beispiel 25

25

2-(N-Cyanomethyl-N-propyl)amino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin

30



35

3,2 g (15 mmol) 8-Methoxy-2-propylamino-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin, 5,6 g (72 mmol) Chloracetonitril, 9,6 g (72 mmol) Kaliumcarbonat wurden in 65 ml 2-Butanon sus-

- pendiert, mit 80 mg Natriumiodid versetzt und über Nacht
5 bei 60°C gerührt. Nach Filtration über Celite wurde vom
Solvens befreit (Rotationsverdampfer). Nach Chromatogra-
phie auf Kieselgel (Toluol-Essigester-Gradienten) er-
hielt man 3,65 g (98%) schwach gelbes Öl.
R_f (Toluol-Methanol 4:1): 0,81
10 MS : 258, 229, 161

Beispiel 26

- 2-(N-Cyanomethyl-N-propyl)amino-8-methoxy-1,2,3,4-
15 tetrahydronaphthalin Hydrochlorid

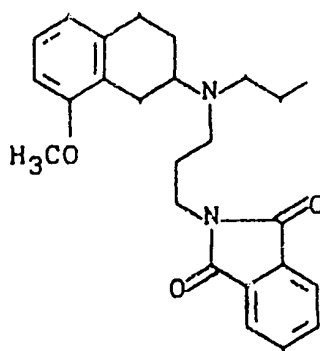
Mit etherischer Salzsäure gewann man aus der freien
Base (Beispiel 25) das Hydrochlorid als farblose
Kristalle.

- 20 Schmelzpunkt: 164 - 166°C

Beispiel 27

- 8-Methoxy-2-[N-propyl-N-(3-phthalimidoyl-propyl)]amino-
25 1,2,3,4-tetrahydronaphthalin

30



- 35 1,55 g (7,0 mmol) 8-Methoxy-2-N-propylamino-1,2,3,4-
tetrahydronaphthalin, 1,40 g (14 mmol) Triethylamin,

Le A 24 826-Ausland

- 5 1,90 g (7,0 mmol) N-(3-Brompropyl)phthalimid und eine
Spatelspitze Natriumiodid wurden in 35 ml absolutem
Dimethylformamid 4 h bei 60°C gerührt. Nach Abziehen des
Lösemittels am Rotationsverdampfer (zuletzt bei 0,2
Torr) wurde das Hauptprodukt durch Flash-Chromatographie
10 auf Kieselgel (Toluol-Essigester-Gradienten 0 - 33%
Essigester) als gelbliches Öl gewonnen.
Ausbeute: 0,90 g
R_f (Toluol-Essigester 1:1): 0,12

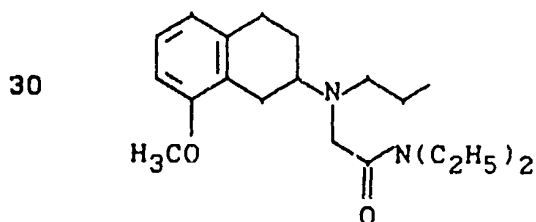
Beispiel 28

- 15 8-Methoxy-2-[N-propyl-N-(3-phthalimidoyl-propyl)]amino-
1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Hydrochlorid

- 20 Mit etherischer Salzsäure gewann man aus Beispiel 27 das
Hydrochlorid als farblosen, hygroskopischen Feststoff.
Ausbeute: 0,58 g
Schmelzpunkt: 80 - 100°C

Beispiel 29

- 25 2-[N-(N,N-Diethylcarbamoylmethyl)-N-propylamino-8-
methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin



35

Bei 60°C wurden 0,80 g (3,7 mmol) 8-Methoxy-2-propyl-
5 amino-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin, 2,75 g (18 mmol)
Chloressigsäurediethylamid, 2,50 g (18 mmol) gepulvertes
Kaliumcarbonat und 30 mg Natriumiodid in 10 ml 2-Butanon
zur Reaktion gebracht. Das Reaktionsgemisch wurde mit
100 ml tert.-Butylmethylether verdünnt. Vom Ungelösten
10 wurde abfiltriert und das Lösemittel entfernt. Der hier-
bei verbliebene Rückstand wurde mit tert.-Butylmethyl-
ether aufgenommen. Nach Ansäuern wurde die organische
Phase abgetrennt und verworfen. Die wäßrige Phase wurde
15 basisch gestellt und mit dem letztgenannten Lösemittel
extrahiert. Nach Trocknen und Einengen der organischen
Phase verblieben 1,2 g Rohprodukt als braunes Öl.
R_f (Toluol-Methanol 4:1): 0,5
MS (C.I.-Spektrum reagent gas NH₃): 333
(M+1), 232, 161

20

Beispiel 30

2-[N-(N,N-Diethylcarbamoylethyl)-N-propyl]amino-8-
25 methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Hydrochlorid

25

Aus dem Rohprodukt des Beispiels 29 wurde mit etheri-
scher Salzsäure 795 mg (58%) Hydrochlorid als hell-
brauner Feststoff gewonnen.

MS (C.I., reagent gas: NH₃): 333 (M + 1), 232, 161.

30

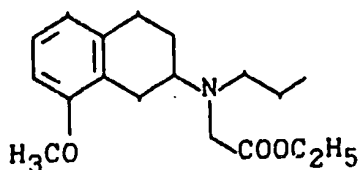
Beispiel 31

2-(N-Ethoxycarbonylmethyl-N-propyl)amino-8-methoxy-
35 1,2,3,4-tetrahydronaphthalin

35

Le A 24 826-Ausland

5



2,6 g (12 mmol) 8-Methoxy-2-propylamino-1,2,3,4-tetra-
 10 hydronaphthalin, 1,7 g (12 mmol) Kaliumcarbonat, 6,0 g
 Mölsieb (3Å), 2,0 g (12 mmol) Bromessigsäureethylester
 und 100 mg Natriumiodid in 42 ml Ethanol wurden 2 h zum
 Rückfluß erhitzt. Nach dieser Zeit wurden nochmals 0,25
 15 äquivalente Kaliumcarbonat und 0,25 äquivalente Bromes-
 sigsäureethylester zugegeben und weitere 2 h zum Rück-
 fluß erhitzt. Filtration über Celite und Einengen lie-
 ferten ein Rohprodukt, welches durch Chromatographie auf
 Kieselgel (Toluol-Essigester-Gradienten) gereinigt wur-
 de. Man erhielt auf diese Weise 3,5 g farblosen Sirup
 20 (enthält nach NMR noch ca. 4% Toluol).

R_f (Toluol-Methanol 4:1): 0,79

IR (Chloroform): 1736, 1587, 1378, 1255

Beispiel 32

25

2-(N-Ethoxycarbonylmethyl-N-propyl)amino-8-methoxy-
 1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Hydrochlorid

Durch Behandeln mit etherischer Salzsäure erhielt man
 30 aus 600 mg der freien Base aus Beispiel 31 580 mg Hydro-
 chlorid als farblosen, amorphen, hygroskopischen Fest-
 stoff.

Analyse ($C_{18}H_{27}NO_3 \times HCl \times H_2O$):

Ber.: C 60,0 H 8,3 N 3,9

35

Gef.: C 60,0 H 8,4 N 3,7

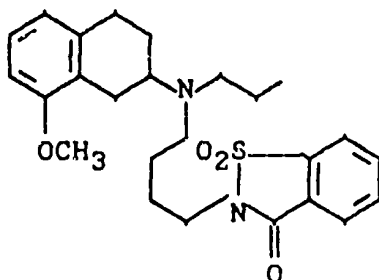
Le A 24 826-Ausland

Beispiel 33

5

2-{4-[N-(8-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl)-N-propyl-aminolbutyl]-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid

10



15

Zur Lösung von 1,3 g (6,0 mmol) 8-Methoxy-2-propylamino-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin und 1,3 g (12 mmol) Triethylamin in 15 ml Dimethylformamid wurden 1,9 g (6,0 mmol) 2-(4-Brombutyl)-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid zugetropft. Nach 15 h Rühren bei Raumtemperatur wurde eine Spatelspitze Natriumiodid zugegeben und auf 60°C erhitzt. Nach 4 h bei dieser Temperatur wurden 0,4 g obigen Aminotetralins und 0,3 g Triethylamin zugegeben. Chromatographie des nach Entfernen des Lösemittels im Vakuum erhaltenen Rohproduktes auf Kieselgel (Toluol-Essigester-Gradienten) ergab 0,70 g (25%) der Titelver-

25

30

R_f (Toluol-Essigester 1:1): 0,36

MS : 456, 427, 232, 219, 196, 190, 161.

35

Beispiel 34

5

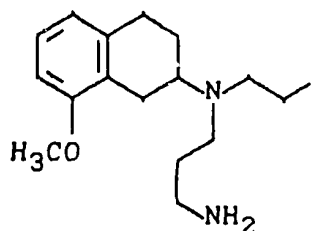
2-{4-[N-(8-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl)-N-propyl-aminolbutyl]-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid Hydrochlorid

- 10 Durch Behandeln der Verbindung des Beispiels 33 mit etherischer Salzsäure erhielt man das Hydrochlorid als farblosen Festkörper.
Schmelzbereich: 65 - 80°C

15 Beispiel 35

2-[N-(3-Aminopropyl)-N-propyllamino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin

20



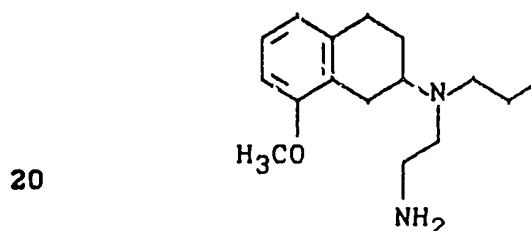
25

- Bei Raumtemperatur wurden 135 mmol Aluminiumhydrid in 100 ml Ether (hergestellt bei 0°C aus 5,1 g Lithiumaluminiumhydrid und einer Mischung von 3,3 g 95% Schwefelsäure und 3,3 g 20% Oleum in Ether mit anschließendem
30 einstündigem Rühren bei Raumtemperatur) vorsichtig mit einer Lösung von 12,2 g (45 mmol) 2-[N-(2-Cyanoethyl)-N-propyllamino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin in 20 ml Ether versetzt. Es wurden 2 h zum Rückfluß erhitzt, anschließend 15 h bei Raumtemperatur nach-
35 gerührt. Nach Zugabe von 30 ml Wasser und 60 ml 10%iger

5 Natronlauge wurde die organische Phase vom voluminösen
Niederschlag abgetrennt. Letzterer wurde dreimal in der
Siedehitze mit Ether ausgelaugt. Trocknen der organi-
schen Phase (Kaliumcarbonat) und Eindampfen des Löse-
mittels ergaben 9,30 g (75%) braunes, zähes Öl.
R_f (Chloroform-Methanol-Ammoniak 30:10:1): 0,52
10 MS : 276, 247, 232

Beispiel 36

15 2-[N-(2-Aminoethyl)-N-propyl]amino-8-methoxy-1,2,3,4-
tetrahydronaphthalin



Bei 0°C wurden 1,4 g (13 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in
25 ml Ether langsam mit einer Mischung von 0,9 g 95%
Schwefelsäure und 0,9 g 20% Oleum versetzt. Nach 1 h
25 Rühren bei Raumtemperatur wurde eine Lösung von 3,1 g
(12 mmol) 2-(N-Cyanomethyl-N-propyl)amino-8-methoxy-
1,2,3,4-tetrahydronaphthalin in 5 ml Ether zugetropft.
Es wurde 2 h zum Rückfluß erhitzt. Danach wurde vorsich-
tig mit 10 ml Wasser versetzt, gefolgt von 20 ml 10% Na-
30 tronlauge. Vom Ungelösten wurde abgetrennt; dieser Fest-
stoff wurde mehrmals mit Ether gewaschen. Nach Trocknen
der organischen Phase über Kaliumcarbonat und nach Ent-
fernen des Lösemittels im Vakuum (zuletzt Hochvakuum)
erhielt man 2,3 g (73%) der Titelverbindung als Öl.
35 R_f (Chloroform-Methanol 2:1 + 1% Triethylamin): 0,1
MS (C.I., reagent gas: NH₃): 263, 232, 161

Le A 24 826-Ausland

Beispiel 37

5

2-[N-(2-Aminoethyl)-N-propylamino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Dihydrochlorid

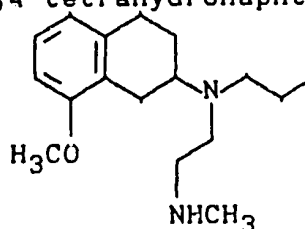
10 Durch Behandeln von 1,0 g der freien Base aus Beispiel 3 mit etherischer Salzsäure erhielt man 1,3 g Dihydrochlorid als farblosen Feststoff.
Schmelzpunkt: ab 73°C Sintern

Beispiel 38

15

8-Methoxy-2-[N-(2-methylaminoethyl)-N-propylamino-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin

20



25 Zur Suspension von 0,75 g (20 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 25 ml Ether wurden bei Raumtemperatur 3,40 g (10 mmol) 2-[N-(2-Ethoxycarbonylamido-ethyl)-N-propyl]-amino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin in 25 ml Ether langsam zugetropft. Nach Rühren über Nacht wurde mit 15 ml Ether verdünnt. Anschließend wurden vorsichtig
30 nacheinander 1 ml Wasser, 0,75 ml Natronlauge und 3,0 ml Wasser zugegeben. Zum Trocknen wurden 10 g Kaliumcarbonat zugesetzt und 20 min gerührt. Filtration und Einengen lieferten 2,7 g Rohprodukt. Zweimalige Chromatographie über Kieselgel (Chloroform-Methanol-Gradienten) ergab 0,60 g (33%) der Titelverbindung als farblosen
35 Sirup.

R_f (Chloroform-Methanol-Triethylamin 2:1:0,01): 0,29

Le A 24 826-Ausland

Beispiel 39

5

8-Methoxy-2-[N-(2-methylaminoethyl)-N-propylamino-
1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Dihydrochlorid

10

Aus der Verbindung des Beispiels 38 war durch Behandeln
mit etherischer Salzsäure das als sehr hygroskopischer,
amorpher, farbloser Feststoff anfallende Dihydrochlorid
zugänglich.

Analyse ($C_{17}H_{28}N_2O \times 2 HCl \times H_2O$):

15

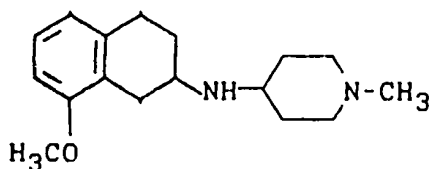
Ber. C 55,6 H 8,8 N 7,6

Gef. C 55,4 H 8,7 N 7,3

Beispiel 40

20

8-Methoxy-2-(1-methylpiperidin-4-yl)amino-1,2,3,4-
tetrahydronaphthalin



25

Zur Suspension von 0,27 g (7,2 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 10 ml Ether wurde bei Raumtemperatur eine Lösung von 1,20 g (3,6 mmol) 2-(1-Ethoxycarbonyl-piperidin-4-yl)amino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin in 10 ml Ether zugetropft. Nach 15 h Rühren bei Raumtemperatur wurde mit 30 ml Ether verdünnt. Anschließend wurden nacheinander vorsichtig 0,3 ml Wasser, 0,25 ml 20% Natronlauge und 1 ml Wasser zugetropft. Zum Trocknen wurden 3 g Kaliumcarbonat zugesetzt und 20 min gerührt. Durch Filtration und Einengen (zuletzt Hochvakuum) erhielt man 0,90 g (91%) der Titelverbindung als Öl. R_f (Chloroform-Methanol-Triethylamin 20:10:0,1): 0,26

30

35

Le A 24 826-Ausland

Beispiel 41

5

8-Methoxy-2-(1-methylpiperidin-4-yl)amino-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Dihydrochlorid

Das durch Umsetzung der Verbindung aus Beispiel 40 mit etherischer Salzsäure zugängliche Dihydrochlorid fiel in Form hellgelber Kristalle an.

Schmelzpunkt: $>260^{\circ}\text{C}$

Analyse ($\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O} \times 2 \text{ HCl} \times \text{H}_2\text{O}$)

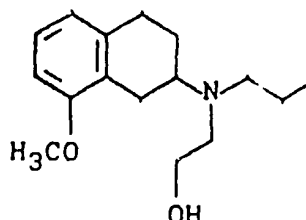
Ber.: C 56,2 H 8,3 N 7,7

15 Gef.: C 55,9 H 8,2 N 7,7

Beispiel 42

20 2-[N-(2-Hydroxyethyl)-N-propyl]amino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin

25



Zur Suspension von 0,22 g (5,7 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 10 ml Ether wurden 2,9 g (9,5 mmol) 2-(N-Ethoxycarbonyl-ethyl-N-propyl)amino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin in 20 ml Ether zugetropft. Nach 1 h Rühren bei Raumtemperatur wurde nacheinander mit 0,3 ml Wasser, 0,35 ml 20% Natronlauge und 1,0 ml Wasser versetzt. Es wurde Trockenmittel (Magnesiumsulfat) zugegeben, 20 min bei Raumtemperatur gerührt, über Celite filtriert und im Vakuum (zuletzt im Hochvakuum) vom Lösemittel befreit. Es verblieben 1,8 g (72%) klares Öl.

35

Le A 24 826-Ausland

R_f (Toluol-Ethanol 6:1): 0,25

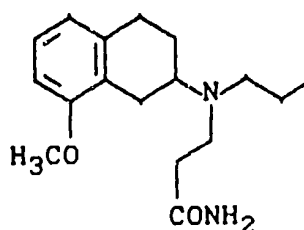
5 MS : 263, 232, 161

IR (Chloroform): 3670, 3430, 1587.

Beispiel 43

10 2-[N-(2-Carbamoylethyl)-N-propylamino-8-methoxy-
1,2,3,4-tetrahydronaphthalin

15



0,54 g (2,0 mmol) 2-[N-(2-Cyanoethyl)-N-propylamino-8-
20 methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin wurden 2 h bei
Raumtemperatur mit 2 ml konzentrierter Salzsäure
gerührt. Nach Verdünnen mit 20 ml Wasser wurde unter
Kühlen mit 20% Natronlauge pH 7 eingestellt und die
wäßrige Phase sorgfältig mit Essigester extrahiert. Das
25 nach Trocknen und Einengen der organischen Phase
erhaltene Rohprodukt wurde durch Chromatographie auf
Aluminiumoxid (neutral, Aktivitätstufe III) mit Toluol-
Essigester-Gradienten gereinigt.

R_f (Aluminiumoxid, Toluol-Essigester 1:1): 0,1

30 MS : 290, 261, 232, 161

35

Beispiel 44

5

2-[N-(2-Carbamoylethyl)-N-propyllamino-8-methoxy-
1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Hydrochlorid

10

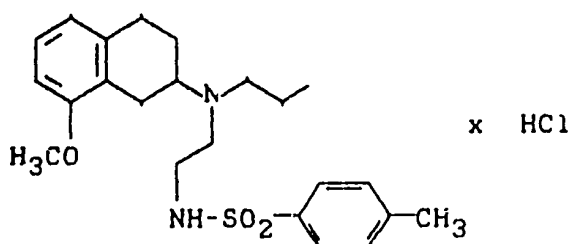
Durch Behandeln mit etherischer Salzsäure in Ether
erhielt man aus der Verbindung des Beispiels 43
Hydrochlorid als farblosen Feststoff.
Schmelzpunkt: 30° C (Sintern ab 65° C)

Beispiel 45

15

8-Methoxy-2-{N-[2-(4-toluol-sulfonamido)ethyl]-N-pro-
pyl}amino-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Hydrochlorid

20



25

Bei 0° C wurden zur Lösung von 1,00 g (4,0 mmol) 2-[N-(2-
Aminoethyl)-N-propyllamino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-
naphthalin in 10 ml Dichlormethan 0,77 g (4,0 mmol) To-
sylvchlorid in 5 ml Dichlormethan zugetropft. Nach 15 h
Rühren bei Raumtemperatur wurde im Vakuum vom Lösemittel
befreit. Digerieren des Rückstandes in Ether ergab 1,6 g
des Hydrochlorid der Titelverbindung als gelblichen,
feinkristallinen Feststoff.
Schmelzbereich: ab 100° C unter Zersetzung

35

Beispiel 46

5

8-Methoxy-2-{N-[2-(4-toluol-sulfonamido)ethyl]-N-propyl}amino-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin

Durch Behandeln der Verbindung aus Beispiel 45 mit Natriumhydrogencarbonatlösung erhielt man die freie Base.

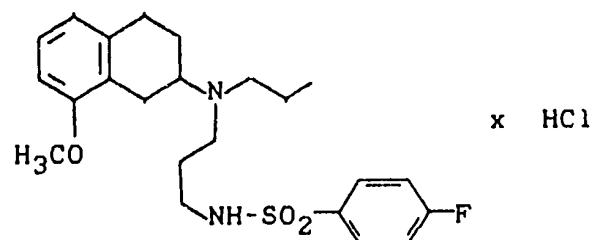
R_f (Toluol-Ethanol 3:1): 0,53

Beispiel 47

15

2-{N-[3-(4-Fluorphenylsulfonamido)propyl]-N-propyl}-amino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Hydrochlorid

20



25

Bei 0°C wurden zur Lösung von 0,55 g (2,0 mmol) 2-[N-(3-Aminopropyl)-N-propylamino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin in 8 ml Methylenchlorid 0,39 g (2,0 mmol) 4-Fluorphenylsulfochlorid in 5 ml Methylenchlorid zuge-

30

tropft. Nach 15 h Rühren bei Raumtemperatur wurde eingengt und aus ethanolischer Lösung durch Zusatz von Ether das Hydrochlorid in Form weißer Kristalle gefällt.

Ausbeute: 0,82 g (94%)

Schmelzbereich: 120 - 140°C (nach Sintern),

35

MS : 434, 405, 232, 219, 186, 161

Beispiel 48

5

2-{N-[3-(4-Fluorphenylsulfonamido)propyl]-N-propyl}-
amino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin

Durch Behandeln der Verbindung des Beispiels 47 mit
10 Natriumhydrogencarbonatlösung erhielt man die freie
Base.

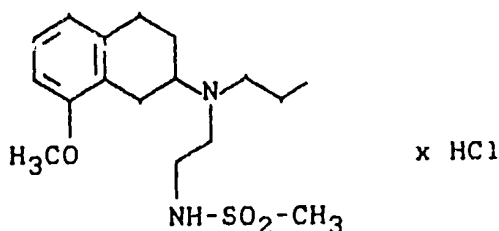
R_f (Toluol-Ethanol 3:1): 0,45

Beispiel 49

15

2-[N-(2-Methansulfonamidoethyl)-N-propyl]amino-8-
methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Hydrochlorid

20



25

Bei 0°C wurden zur Lösung von 520 mg (2,0 mmol) 2-[N-(2-
Aminoethyl)-N-propyl]amino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-
naphthalin in 5 ml Methylenchlorid 230 mg (2,0 mmol)
Methansulfonsäurechlorid in 2 ml Methylenchlorid zuge-
tropft. Nach 15 h Rühren bei Raumtemperatur wurde bei
einer Badtemperatur von maximal +25°C am Rotationsver-
dampfer vom Lösemittel befreit. Digerieren des Rück-
standes mit Diethylether ergab nach Trocknen des Fest-
stoffes im Hochvakuum 673 mg (89%) Hydrochlorid.

30

Schmp.: ab 100°C unter Zers.

MS (C.I., reagent gas: NH_3): 341 (M+1), 232, 161

35

Beispiel 50

5

2-[N-(2-Methansulfonamidoethyl)-N-propyl]-8-methoxy-
1,2,3,4-tetrahydronaphthalin

10 Durch Behandeln der Verbindung des Beispiels 49 mit
Natriumhydrogencarbonatlösung erhielt man die freie
Base.

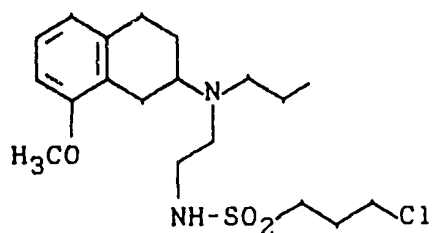
R_f (Chloroform-Methanol 2:1): 0,65

Beispiel 51

15

2-{N-[2-(3-Chlorpropylsulfonamido)ethyl]-N-propyl}-
amino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin

20



25 Zur Lösung von 2,70 g (10 mmol) 2-[N-(2-Aminoethyl)-N-
propyl]amino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin in
50 ml Dichlormethan wurden unter Feuchtigkeitsausschluß
bei 0°C 1,80 g (10 mmol) 3-Chlorpropansulfonsäurechlorid
in 20 ml Dichlormethan langsam zugetropft. Nach 15 h bei
30 Raumtemperatur wurde mit 150 ml Essigester und 50 ml
Wasser verdünnt. Mit Natronlauge wurde pH 7 eingestellt.
Extraktion mit Essigester, Waschen der organischen Phase
mit gesättigter Kochsalzlösung und Trocknen über Magne-
siumsulfat ergab nach Eindampfen des Lösemittels 4,3 g
35 Rohprodukt.

Flashchromatographie auf Kieselgel (Toluol-Essigester-Gradienten) lieferte 4,10 g noch geringfügig mit Lösemittel behaftetes Reinprodukt.

R_f (Toluol-Ethanol 3:1): 0,62

IR (Chloroform): 3319, 3019, 2961, 1587, 1470

MS (C.I., reagent gas: NH_3): 405/403 ($M+1$), 367, 232, 161

Beispiel 52

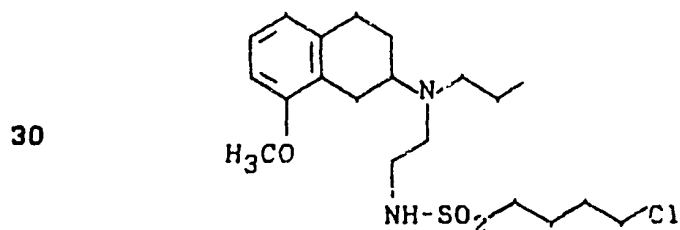
2-(N-[2-(3-Chlorpropylsulfonamido)ethyl]-N-propyl)amino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Hydrochlorid

Mit etherischer Salzsäure wurde aus der freien Base des Beispiels 51 das Hydrochlorid in einer Ausbeute von 92% als schwach gelblicher, hygroskopischer Feststoff gewonnen.

Schmelzbereich: 60 - 70°C

Beispiel 53

2-(N-[2-(4-Chlorbutansulfonamido)ethyl]-N-propyl)amino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin



- 5 Zur Lösung von 2,70 g (10 mmol) 2-[N-(2-Aminoethyl)-N-propyllamino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin in 50 ml Dichlormethan wurden unter Feuchtigkeitsausschluß bei 0°C 2,00 g (10 mmol) 4-Chlorbutansulfonsäurechlorid in 20 ml Dichlormethan langsam zugetropft. Nach 15 h bei
- 10 Raumtemperatur wurde mit 150 ml Essigester und 50 ml Wasser verdünnt. Mit Natronlauge wurde pH 7 eingestellt. Extraktion mit Essigester, Waschen der organischen Phase mit gesättigter Kochsalzlösung und Trocknen über Magnesiumsulfat ergab nach Eindampfen des Lösemittels 4,5 g Rohprodukt.
- 15 Flash-Chromatographie auf Kieselgel (Toluol-Essigester-Gradienten) lieferte 3,2 g (77%) der Titelverbindung als Sirup.
- R_f (Toluol-Ethanol-Triethylamin 30:10: 0,5):
0,46
- 20 IR (Chloroform): 3296, 3010, 2964, 1587, 1470
- MS (C.I., reagent gas: NH₃): 419/417 (M+1), 381, 232, 161

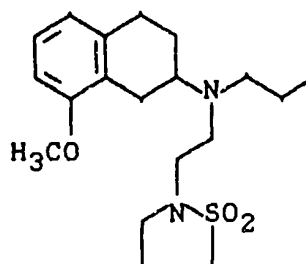
Beispiel 54

- 25 2-{N-[2-(4-Chlorbutansulfonamido)ethyl]-N-propyl}amino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Hydrochlorid
- Mit etherischer Salzsäure wurde aus der freien Base
- 30 (Verbindung 53) das Hydrochlorid als schwach gelblicher, hygroscopischer Feststoff gewonnen.
- Schmelzpunkt: 70°C

35

Beispiel 55

2-{2-[N-propyl-N-(8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl)amino]ethyl-isothiazolidin-1,1-dioxid



Zur Suspension von 144 mg (4,8 mmol) Natriumhydrid (80% in Paraffin) und einer Spatelspitze Natriumiodid in 20 ml Dimethylformamid wurden 1,60 g (4,0 mmol) 2-{N-[2-(3-Chlorpropylsulfonamido)ethyl]-N-propyl}amino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin in 3 ml Dimethylformamid zugegeben. Nach einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur wurde 0,3 ml Wasser zugegeben. Nach Einengen am Rotationsverdampfer wurde zwischen Toluol und Wasser verteilt. Durch gründliche Extraktion, Trocknen über Magnesiumsulfat und Einengen erhielt man 1,2 g (82%) der Titelverbindung als Öl.

R_f (Toluol-Essigester 1:1): 0.28

MS (C.I., reagent gas: NH_3): 367 ($M + 1$), 232

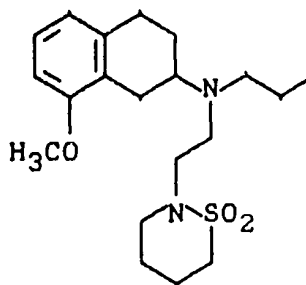
Beispiel 56

2-{2-[N-propyl-N-(8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl)amino]ethyl-isothiazolidin-1,1-dioxid Hydrochlorid

Durch Behandeln mit etherischer Salzsäure in Ether erhielt man das Hydrochlorid der Verbindung des Beispiels 55 als farblosen, hygroskopischen Feststoff. Schmelzpunkt: 90 - 100°C

Beispiel 57

2-[2-N-propyl-N-(8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl)amino]ethyl-perhydro-1,2-thiazin-1,1-dioxid



Zur Suspension von 126 mg (4,2 mmol) Natriumhydrid (80% in Paraffin) und 175 mg (1,1 mmol) Natriumiodid in 18 ml Dimethylformamid wurden 1,46 g (3,5 mmol) 2-{N-[2-(4-Chlorbutansulfonamido)ethyl]-N-propyl}amino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin in 7 ml Dimethylformamid zugegeben. Nach einer Stunde Rühren bei Raumtemperatur wurde 0,1 ml Wasser zugegeben. Nach Einengen am Rotationsverdampfer wurde zwischen Toluol und Wasser verteilt. Durch gründliche Extraktion, Trocknen über Magnesiumsulfat und Einengen erhielt man 1,2 g (90%) der Titelverbindung als Öl.

R_f (Toluol-Essigester 1:1): 0,4

MS (C.I., reagent gas: NH₃): 381 (M + 1), 232, 161

Beispiel 58

5

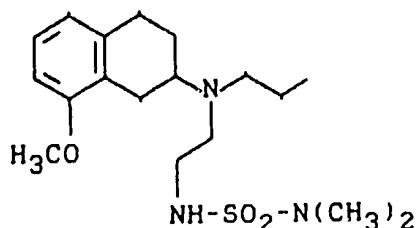
2-[2-N-propyl-N-(8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl)amino]ethyl-perhydro-1,2-thiazin-1,1-dioxid Hydrochlorid

- 10 Durch Behandeln mit etherischer Salzsäure in Ether der Verbindung des Beispiels 57 erhielt man das Hydrochlorid als farblosen, hygroskopischen Feststoff.
Schmelzpunkt: 80 - 90°C

15 Beispiel 59

2-{N-[2-(N,N-Dimethylaminosulfonamido)]ethyl-N-propyl}-amino-3-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin

20



25

- Zur Lösung von 0,53 g (2,0 mmol) 2-[N-(2-Aminoethyl)-N-propyllamino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin in 8 ml wasserfreiem Methylenchlorid wurde bei 0°C langsam 0,30 g (2,0 mmol) Dimethylamidodisulfonsäurechlorid in 5 ml wasserfreiem Methylenchlorid zugetropft. Nach Rühren über Nacht wurde mit 50 ml Essigester und 30 ml Wasser verdünnt, mit Natronlauge auf pH 7 eingestellt und die organische Phase abgetrennt. Trocknen der organischen Phase (Magnesiumsulfat) und Einengen lieferte 0,6 g Rohprodukt.
- 35

Flash-Chromatographie auf Kieselgel (Toluol-Essigester-Gradienten) ergab 0,38 g (52%) der Titelverbindung als farblosen Sirup.

R_f (Toluol-Ethanol-Triethylamin 30:10:0,5):
0.47

IR (Chloroform): 3009, 2929, 1584, 1468, 1372

MS (C.I., reagent gas: NH_3): 370 (M+1), 232, 153, 121

Beispiel 60

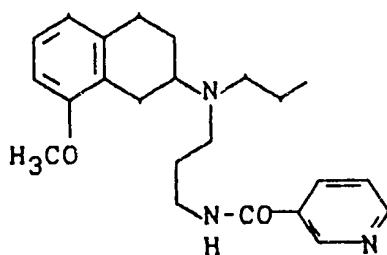
2-{N-[2-(N,N-Dimethylaminosulfonamido)ethyl-N-propyl]-amino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin
Hydrochlorid

Mit etherischer Salzsäure gewinnt man das Hydrochlorid der Verbindung 59 als hygroskopischen Feststoff.

Schmelzpunkt: 65 - 70°C

Beispiel 61

8-Methoxy-2-[N-propyl-N-(2-nicotinoylamido-propyl)]amino-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin



- Die Lösung von 0,55 g (2,0 mmol) 2-(N-3-Aminopropyl-N-propyl)amino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin und 0,28 g (2,0 mmol) Nicotinsäuremethylester in 20 ml Tetrahydrofuran wurden mit 20 mg Natriumhydrid-Suspension (80% in Paraffin) versetzt und 5 h zum Rückfluß erhitzt. Das Solvens wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Der verbliebene Rückstand wurde mit 30 ml Toluol und 30 ml eiskaltem pH 7 Puffer aufgenommen. Phasentrennung, Extraktion der wässrigen Phase mit Essigester, Trocknen der vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat und Eindampfen des Lösemittels ergaben 680 mg Rohprodukt. Die Reinigung dieses Rohproduktes erfolgte durch Flash-Chromatographie auf Kieselgel (Laufmittel: Toluol, Toluol-Essigester 1:1 und Toluol-Ethanol 5:1). Man erhielt 520 mg (76%) der Titelverbindung als bräunlichen Sirup. R_f (HPTLC-Fertigplatte NH_2 F254s, Fa. Merck; Toluol-Essigester 1:1): 0,3

Beispiel 62

- 8-Methoxy-2-[N-propyl-N-(2-nicotinoylamido-propyl)]amino-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Dihydrochlorid

Mit etherischer Salzsäure gewann man aus der Verbindung des Beispiels 61 das Dihydrochlorid als farblosen, hygroskopischen Feststoff.

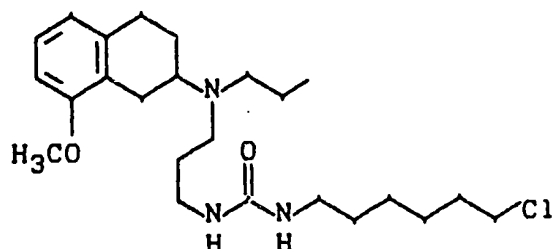
- Schmelzpunkt: 110°C

Beispiel 63

- N-6-Chlorhexyl-N'-{3-[N-(8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl)-N-propyl]aminopropyl}-harnstoff

Le A 24 826-Ausland

5



- 10 Zur Lösung von 550 mg (2,0 mmol) 2-[N-(3-Aminopropyl)-N-propyllamino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin in 10 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wurden bei 0°C 330 mg (2,0 mmol) 6-Chlorhexylisocyanat in 3 ml Tetrahydrofuran langsam zugetropft. Nach 1 h bei 0°C wurde noch 1 h bei
- 15 Raumtemperatur gerührt. Das nach Eindampfen des Lösemit- tels erhaltene Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatogra- phie auf Kieselgel (Toluol-Methanol-Gradienten) gerei- nigt.

Ausbeute: 950 mg gelblicher Sirup (enthält noch

20 Solvensreste)

R_f (Toluol-Methanol 4:1): 0,26

MS : 439/437, 410/408, 396/394, 372, 232, 161

25 Beispiel 64

N-6-Chlorhexyl-N'-{3-[N-(8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl)-N-propyllaminopropyl}harnstoff Hydrochlorid

- 30 Behandeln der Verbindung aus Beispiel 64 mit etherischer Salzsäure lieferte das Hydrochlorid als farblosen, amorphen Feststoff (795 mg).

¹H-NMR (CD₃OD): δ = 1,05 (t, 2H); 1,25 - 2,05 (m, 13H);

2,30 (m, 1H); 2,78 (m, 1H); 2,9 - 3,6

- 35 (m); 3,75 (m, 1H); 3,85 (s, 3H); 6,7 (m, 2H); 7,15 (m, 1H).

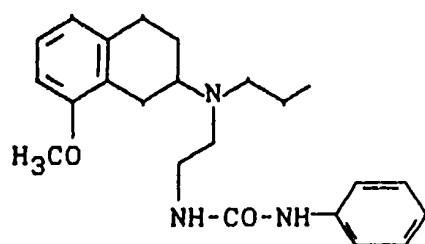
Le A 24 826-Ausland

Beispiel 65

5

N-{2-[N-(8-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl)-N-propylaminoethyl]-N'-phenyl-harnstoff

10



15

0,50 g (1,91 mmol) 2-[N-(2-Aminoethyl)-N-propylamino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin wurde in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei 0°C langsam mit 0,23 g (1,92 mmol) Phenylisocyanat in der gleichen Menge Tetrahydrofuran versetzt. Nach 1 h bei 0°C und 1 h bei Raumtemperatur wurde eingeeengt. Das Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie auf Kieselgel (Toluol-Methanol-Gradienten) gereinigt. Man erhielt so 0,60 g (82%) der Titelverbindung als Sirup.

20

R_f (Toluol-Ethanol-Triethylamin 3 : 1 : 0,05): 0,35
 IR (Chloroform): 3430, 3360, 3030, 1666
 MS (FAB): 382 (M+1), 232, 161

Beispiel 66

30

N-{2-[N-(8-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl)-N-propylaminoethyl]-N'-phenyl-harnstoff Hydrochlorid

35

Mit etherischer Salzsäure wurde aus der freien Base des Beispiels 65 das Hydrochlorid als amorpher, hygroskopischer Feststoff erhalten.

Analyse ($C_{23}H_{31}N_3O_2 \times HCl \times H_2O$):

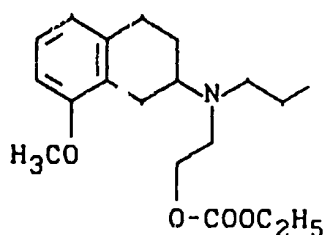
5 Ber.: C 63,5 H 7,8 N 9,6

Gef.: C 64,0 H 7,8 N 10,1

Beispiel 67

- 10 2-[N-(2-Ethyl-carbonyldioxy-ethyl)-N-propylamino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin

15



- 20 Zur Lösung von 0,70 g (8,8 mmol) Pyridin und 1,10 g (4,0 mmol) 2-[N-(2-Hydroxyethyl)-N-propylamino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin in 20 ml Methylenchlorid wurde bei 0°C eine Lösung von 0,50 g (4,4 mmol) Chlorameisensäureethylester in 15 ml Methylenchlorid zuge-
- 25 tropft. Nach 15 h Rühren bei Raumtemperatur wurde filtriert und die organische Phase mit Wasser sowie gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Trocknen (Magnesiumsulfat) und Einengen lieferten 0,8 g Rohprodukt. Chromatographie auf Kieselgel (Toluol-Essigester-Gradienten) lieferte 0,25 g (19%) der Titelverbindung.
- 30 R_f (Toluol-Essigester 3:1): 0,56
MS : 335, 306, 232, 176, 161

35

Beispiel 68

5

2-[N-(2-Ethyl-carbonyldioxy-ethyl)-N-propylamino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Hydrochlorid

10 Mit etherischer Salzsäure läßt sich das Hydrochlorid der Verbindung aus Beispiel 67 als farblosen, amorphen Feststoff gewinnen.

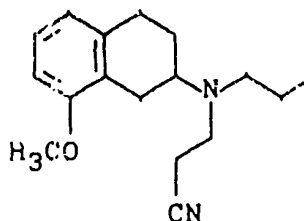
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ = 1,05 (t, 3H); 1,38 (t, 3H); 1,82 (m, 3H); 2,35 (m, 1H); 2,7 - 3,85 (m); 4,25 (q, 2H); 4,5 (m, 2H); 6,75 (m, 2H); 7,15 (m, 1H).

15

Beispiel 69

20 2-[N-(2-Cyanoethyl)-N-propylamino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin

25



30 1,10 g (5,0 mmol) 8-Methoxy-2-propylamino-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin, 1,30 g (25 mmol) Acrylnitril und 20 mg Kupferacetat wurden 3,5 h bei 100°C gerührt. Flash-Chromatographie des Reaktionsansatzes auf Kieselgel (Toluol-Essigester-Gradient) ergab 1,10 g (81%) der Titelverbindung als gelbliches Öl.

R_f (Toluol-Essigester 3:1): 0,62

MS : 272, 243, 232, 161

35

IR (Chloroform): 2249, 1587

Le A 24 826-Ausland

Beispiel 70

5

2-[N-(2-Cyanoethyl)-N-propylamino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Hydrochlorid

10 Mit etherischer Salzsäure wurde aus der Verbindung des Beispiels 69 das Hydrochlorid als farbloser Feststoff gewonnen.

Schmelzbereich.: 60 - 67° C

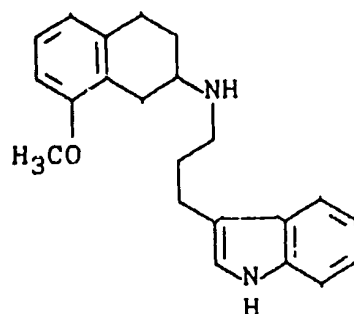
Analog den Beispielen 1 bis 12 wurden hergestellt:

15

Beispiel 71

2-[3-(Indol-3-yl)propylamino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin

20



25

Schmelzpunkt: 154° C

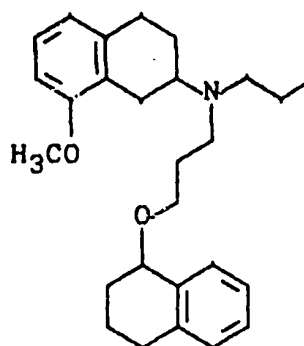
30 Analog Beispiel 17 bis 24 wurden hergestellt:

Beispiel 72

35 2-{N-Propyl-N-[3-(1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-1-yloxy)-propyl]}amino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Hydrochlorid (Diastereomeregemisch)

Le A 24 826-Ausland

5



x HCl

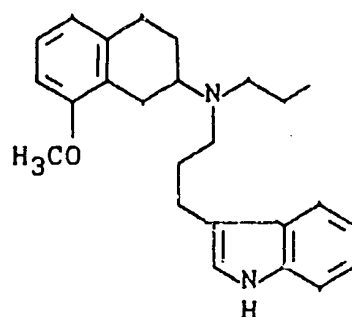
10

15 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ = 1,0 (m, 3H); 1,6 - 2,3 (m, 10 H); 2,6 - 3,9 (m); 4,5 (m, 1H); 6,7 (2d, 2H); 7,0 - 7,4 (m, 5H).

Beispiel 73

20 2-(N-[3-(Indol-3-yl)propyl]-N-propyl)amino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Dihydrochlorid

25



x 2 HCl

30

Schmelzbereich: 70 - 130°C (hygroskopisch)

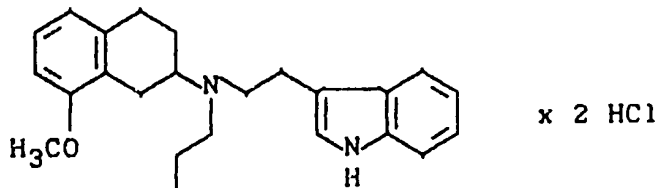
35 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ = 0,95 (t, 3H); 1,6 - 1,9 (m, 3H); 2,1 - 2,2 (m, 3H); 2,6 - 3,75 (m); 3,8 (s, 3H); 6,7 (2d, 2H); 6,9 - 7,1 (m); 7,35 (d, 1H); 7,55 (d, 1H).

Beispiel 74

5

2-{N-[2-(Indol-3-yl)ethyl]-N-propyl}amino-8-methoxy-
1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Dihydrochlorid

10



15

Schmelzpunkt: > 100°C

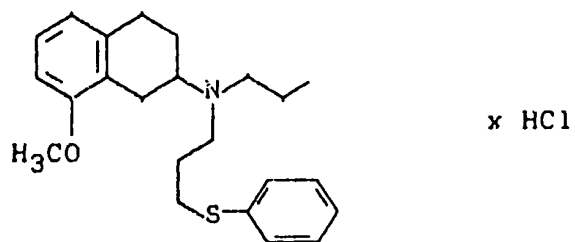
¹H-NMR (CD₃OD): δ = 1,05 (t, 3H); 1,7 - 2,0 (m, 3H); 2,3
(m, 1H); 2,7 - 3,9 (m,); 6,6 - 6,8 (m, 2H); 7,0
(m, 3H); 7,25 (d, 1H); 7,4 (d, 1H); 7,6 (dd, 1H).

20

Beispiel 75

2-[N-(3-Phenylthio-propyl)-N-propyl]amino-1,2,3,4-tetrahy-
dronaphthalin Hydrochlorid

25



30

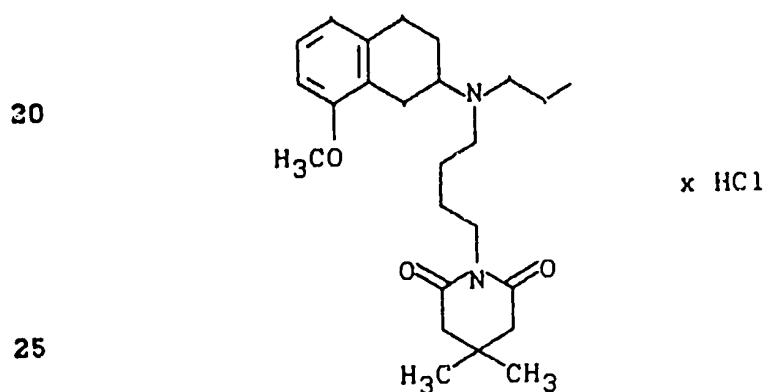
35

5 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 1,0$ (d, 3H); 1,6 - 1,9 (m, 3H); 2,1 (m, 2H); 2,25 (m, 1H); 2,1 - 3,5 (m); 3,65 (m, 1H); 3,8 (s, 3H); 6,7 (d, 1H); 6,75 (d, 1H); 7,15 (dd, 1H); 7,15 - 7,4 (m, 5H).

10 Analog Beispiel 25 bis 34 wurden hergestellt:

Beispiel 76

15 2-[N-4-(4,4-Dimethyl-2,6-dioxo-piperidin-1-yl)butyl-N-propyl]amino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Hydrochlorid



30 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 1,0 - 1,1$ (m, 9H); 1,6 - 2,0 (m, 7H) 2,3 (m, 1H); 2,55 (s, 4H); 2,8 - 3,9 (m); 6,85 (2d, 2H), 7,1 (dd, 1H).

35

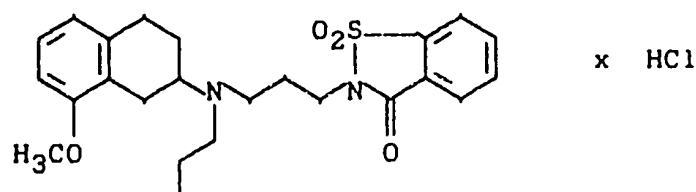
Le A 24_826-Ausland

Beispiel 77

5

2-{3-[N-(8-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-N-propyl-aminolpropyl]-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid Hydrochlorid

10



15

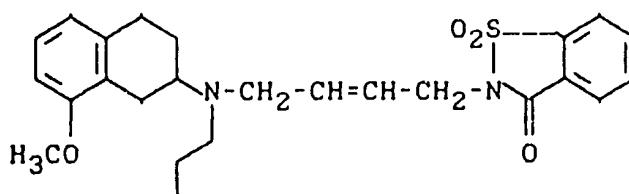
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1,0 (t, 3H); 1,8 - 2,2 (m); 2,5 - 4,0, (m); 6,6 - 6,8 (m, 2H); 7,15 (dd, 1H); 7,8 - 8,2 (m, 4H) 12,3 (1H).

20

Beispiel 78

2-{4-[N-(8-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-N-propyl-aminolbut-2-enyl]-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid (trans-Form)

25



30

IR (Chloroform): 3008, 2935, 2840, 1732, 1587, 1470, 1440.

35

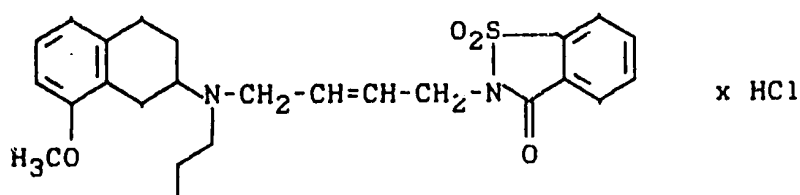
Le A 24 826-Ausland

Beispiel 79

5

2-(4-[N-(8-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-N-propyl-aminolbut-2-enyl]-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid Hydrochlorid (trans-Form)

10



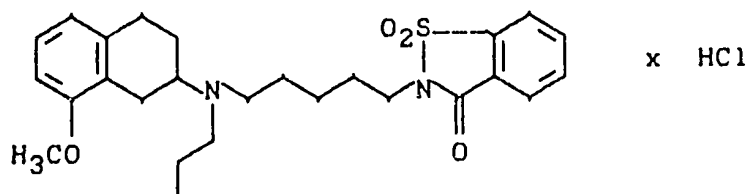
15

Beispiel 80

20

2-(5-[N-(8-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-N-propyl-aminolpentyl]-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid Hydrochlorid

25



30

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ = 1,05 (t, 3H); 1,5 (m, 2H); 1,7 - 2,0 (m, 7H); 2,3 (m, 1H); 2,7 - 3,9 (m); 6,7 (2d, 2H); 7,15 (t, 1H); 7,9 - 8,1 (m, 4H).

35

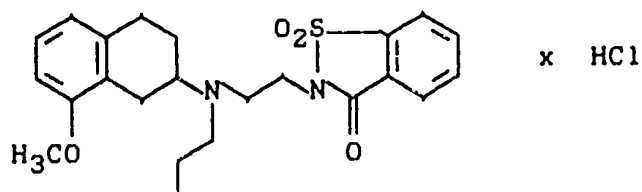
Le A 24 826-Ausland

Beispiel 81

5

2-{2-[N-(8-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin-2-yl)-N-propyl-aminolpropyl]-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid Hydrochlorid

10



15

Schmelzbereich: 90 - 110°C (hygroskopisch)

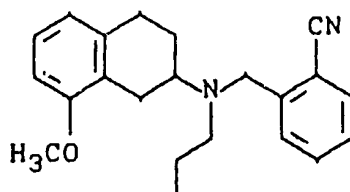
¹H-NMR (CD₃OD): δ = 1,05 (t, 3H); 1,7 - 2,0 (m, 3H); 2,3 (m, 1H); 2,7 - 4,1 (m); 3,8 (s, 3H); 4,3 (m, 2H); 6,75 (2d, 2H); 7,15 (dd, 1H); 7,9 - 8,2 (m, 4H).

20

Beispiel 82

2-[N-(2-Cyano-benzyl)-N-propyl]amino-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin

25



30

IR (Chloroform): 3010, 2965, 2938, 2227, 1603, 1588, 1471 1441.

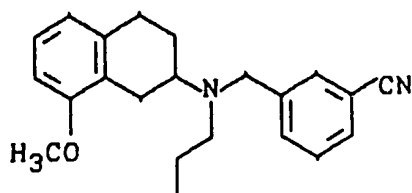
35

Beispiel 83

5

2-[N-(3-Cyano-benzyl)-N-propylamino-1,2,3,4-tetrahydro-
naphthalin

10



15

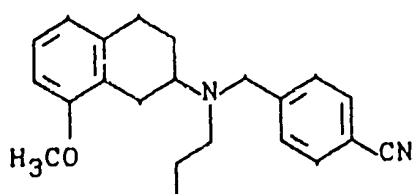
IR (Chloroform): 3008, 2964, 2938, 2842, 2234, 1604,
1588, 1471, 1442.

20

Beispiel 84

2-[N-(4-Cyano-benzyl)-N-propylamino-1,2,3,4-tetrahydro-
naphthalin

25



30

IR (Chloroform) 3010, 2934, 2876, 2230, 1610, 1588, 1471,
1441.

35

Analog Beispiel 45 bis 54 wurden hergestellt:

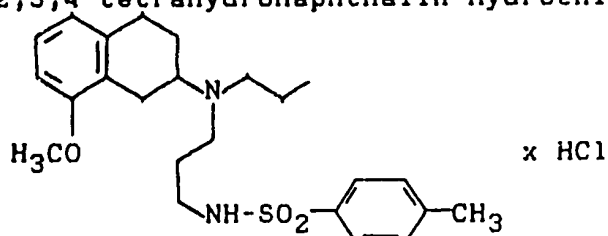
Le A 24 826-Ausland

Beispiel 85

5

2-(N-[3-(4-Methylphenylsulfonamido)propyl]-N-propyl)amino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Hydrochlorid

10



Schmelzbereich: 80 - 90°C

15

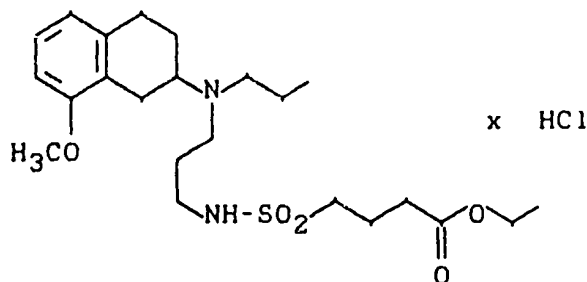
¹H-NMR (CD₃OD): δ = 1,05 (t, 3H); 1,7 - 2,0 (m, 5H); 2,25 (m, 1H); 2,4 (s, 3H); 2,6 - 3,8 (m); 3,85 (s, 3H); 6,75 (2d, 2H); 7,15 (dd, 1H); 7,45 (d, 2H); 7,75 (d, 2H).

20

Beispiel 86

2-(N-[3-(3-Ethoxycarbonyl-propylsulfonamido)propyl]-N-propyl)amino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Hydrochlorid

25



30

Schmelzpunkt: > 50°C

35

¹H-NMR (CD₃OD): δ = 1,0 (2t, 3H); 1,25 (t, 3H); 1,8 - 2,2 (m, 7H); 2,35 (m, 1H), 2,5 (m, 2H); 2,7 - 3,9 (m); 3,85 (s, 3H); 4,1 (q, 2H); 6,75 (2d, 2H); 7,15 (dd, 1H).

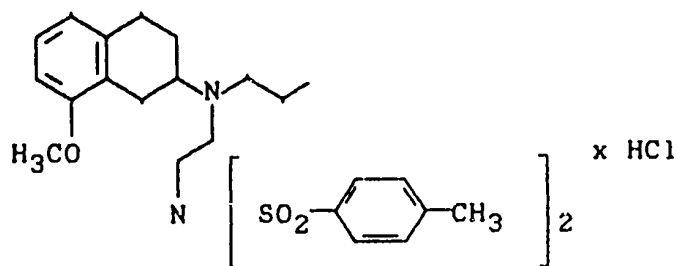
Le A 24 826-Ausland

Beispiel 87

5

2-{N-[2-[N',N'-Bis(4-methylphenylsulfonyl)amino]ethyl]-N-propyl}amino-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Hydrochlorid

10



15

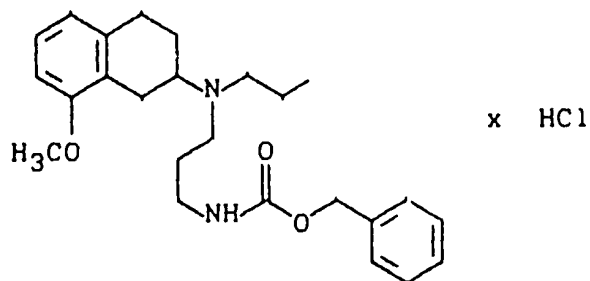
Schmelzbereich: 105 - 110° C

Beispiel 88

20

2-[N-3-Benzyloxycarbonylamido]propyl-N-propylamino-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Hydrochlorid

25



30

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ = 1,05 (t, 3H); 1,7 - 2,1 (m, 5H); 2,25 (m, 1H), 2,6 - 3,8 (m); 3,85 (s, 3H); 5,1 (ws, 2H); 6,75 (2d, 2H); 7,15 (t, 1H); 7,2 - 7,4 (m, 5H).

35

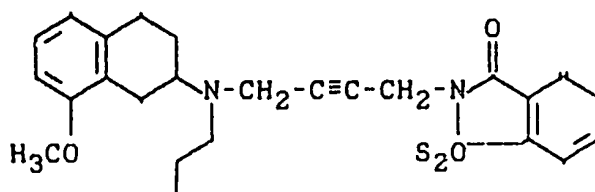
Le A 24 826-Ausland

Beispiel 89

5

2-{4-[N-(8-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl)-N-propyl-amino]but-2-ynyl}-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid

10



15

Bei 50°C wurden zu 2,19 g (10 mmol) 8-Methoxy-2-propylamino-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin, 0,36 g (12 mmol) Paraformaldehyd und 0,1 g Kupfer(II)acetat-monohydrat in 10 ml Dioxan 2,21 g Propargylsaccharin in 20 ml Dioxan zuge-
 20 tropft. Nach 5 h bei 80°C wurde vom Lösungsmittel befreit. Das verbliebene Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie auf Kieselgel mit Toluol-Essigester-Gradienten gereinigt. Man erhielt 3,4 g (75%) der Titelverbindung als erstarrendes Öl.

25

Schmelzpunkt: 80 - 84°C (aus Ethanol)

E_f (Toluol-Ethanol 1:1): 0,51

IR (Chloroform) 3008, 2967, 2949, 2839, 1740, 1589, 1470, 1440

30

Beispiel 90

2-{4-[N-(8-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthyl)-N-propyl-amino]but-2-ynyl}-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on-1,1-dioxid Hydrochlorid

35

Le A 24 826-Ausland

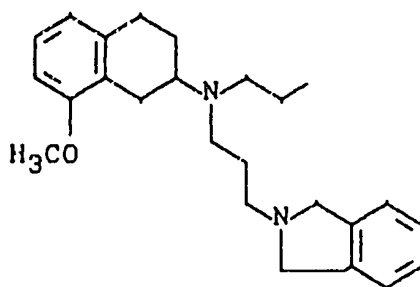
Durch Behandeln der Verbindung des Beispiels 89 mit
5 etherischer Salzsäure erhielt man 2,0 g des Hydrochlorids
als farblose Kristalle .
Schmelzpunkt: 195 - 200°C

Beispiel 91

10

8-Methoxy-2-{N-propyl-N-[3-(2-isoindolinyl)propyl]}amino-
1,2,3,4-tetrahydronaphthalin

15



20

Bei 0°C wurden zur Suspension von 0,88 g (23 mmol) Lithi-
umaluminiumhydrid in 35 ml Tetrahydrofuran 2,35 g 8-Meth-
oxy-2-{N-propyl-N-(3-phthalimidoyl-propyl)}amino-1,2,3,4-
25 tetrahydronaphthalin in 15 ml Tetrahydrofuran zugetropft.
Nach 3 h bei Rückfluß wurde mit 10 ml Tetrahydrofuran-Was-
ser-Gemisch 2:1 vorsichtig hydrolysiert. Anschließend wur-
den 2 ml verdünnte Natronlauge zugegeben. Nach Trocknen
über Kaliumcarbonat und Filtration wurde eingeeengt. Das
30 derart erhaltene Rohprodukt wird durch Flash-Chromatogra-
phie auf Kieselgel mit Toluol-Essigester-Gradienten in Ge-
genwart von 2% Triethylamin gereinigt. Man erhielt 1,0 g
(46%) der Titelverbindung als Öl.
R_f (Toluol-Essigester 1:1): - 0,1
35 IR (Chloroform) 3010, 2938, 2840, 1585, 1470, 1439

Beispiel 92

5

8-Methoxy-2-{N-propyl-N-[3-(2-isoindoliny)-propyl]}amino-
1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Dihydrochlorid

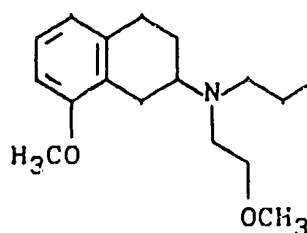
10 Aus der Verbindung des Beispiels 91 ließ sich mit
etherischer Salzsäure das Dihydrochlorid in Form
hellgrauer Kristalle gewinnen.
Schmelzpunkt: > 75°C (Sintern, Zers.)

Beispiel 93

15

2-[N-(2-Methoxyethyl)-N-propyl]amino-8-methoxy-1,2,3,4-
tetrahydronaphthalin

20



25

Die Lösung von 2,0 g (6,9 mmol) 2-(N-Methoxyacetyl-N-propyl)amino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin in 10 ml Tetrahydrofuran wurde zur siedenden Suspension von 0,53 g (8,3 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 20 ml Tetrahydrofuran zugetropft. Nach 2 h bei Siedetemperatur wurde die Reaktionsmischung nacheinander mit 0,5 ml Wasser, 0,3 ml
30 20%iger Natronlauge und 1,8 ml Wasser versetzt. Die organische Phase wurde mit Kaliumcarbonat getrocknet und eingengt. Man erhielt auf diese Weise 1,5 g (79%) der Titelverbindung als Öl.

35

R_f (Toluol-Essigester 1:1): 0,36

5 MS: 277, 248, 232, 205, 161

IR (Chloroform): 3009, 2963, 2934, 1588, 1471, 1441

Beispiel 94

10 2-[N-(2-Methoxyethyl)-N-propylamino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Hydrochlorid

Mit etherischer Salzsäure gewann man aus 1,5 g der Verbindung aus Beispiel 93 das Hydrochlorid als amorphen

15 hygroskopischen Feststoff (1,6 g) gewinnen.

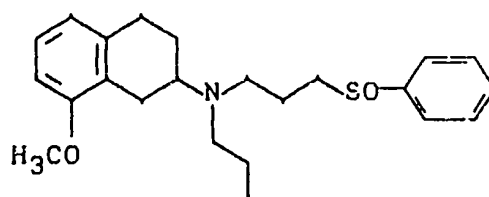
¹H-NMR (CD₃OD): δ = 1,05 (t, 3H); 1,8 (m, 3H); 2,3 (m, 1H); 2,75 (m, 1H); 2,95 (m, 2H); 3,2 - 3,9 (m,); darunter 3,42 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 6,75 (dd, 2H); 7,15 (dd, 1H).

20

Beispiel 95

8-Methoxy-2-[N-(3-phenylsulfinyl-propyl)-N-propylamino-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin

25



35 Die Lösung von 3,7 g (10 mmol) 8-Methoxy-2-[N-(3-phenylthio-propyl)-N-propylamino-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin in 50 ml Eisessig wurde bei 0°C mit 1,2 g 30%igem Wasser-

5 stoffperoxid versetzt. Innerhalb 1 h wurde die Reaktions-
mischung auf Raumtemperatur erwärmt. Dann wurde mit 0,3
g 30%igem Wasserstoffperoxid versetzt und weitere 2 h bei
Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf
10%ige Kaliumcarbonatlösung und Essigester gegossen. Die
10 Essigesterphase wurde abgetrennt und die wäßrige Phase
mehrmals mit Essigester extrahiert. Trocknen der organi-
schen Phase und Einengen lieferten ein Rohprodukt, das
durch Flash-Chromatographie auf Kieselgel mit Toluol-Es-
sigester-Gradienten gereinigt wurde. Man erhielt 2,35 g
15 (61%) der Titelverbindung als 1:1 Diastereomergemisch
(farbloses Öl).

MS: 385, 368, 340, 232, 161

^{13}C -NMR (CDCl_3): δ = 11,8 (q), 21,1 (t), 21,9 (t), 22,0
(t), 24,9 (t), 25,0 (t), 25,8 (t), 25,9 (t), 30,0
(t), 48,2 (t), 48,6 (t), 52,1 (t), 52,1 (t), 54,8
20 (t), 54,9 (t), 55,1 (q), 55,1 (d), 106,7 (d),
120,7 (d), 123,9 (d), 124,9 (s), 125,9 (d), 129,0
(d), 130,7 (d), 137,6 (s), 143,9 (s), 157,4 (s).

Beispiel 96

25

8-Methoxy-2-[N-(3-phenylsulfinyl-propyl)-N-propyl]amino-
1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Hydrochlorid

30 Aus der Verbindung des Beispiels 95 ließ sich mit etheri-
scher Salzsäure das Hydrochlorid in Form eines farblosen
hygroskopischen Feststoffs gewinnen.

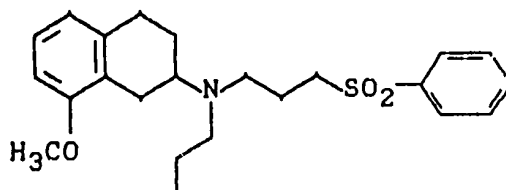
^1H -NMR (CD_3OD): δ = 1,05 (m, 3H); 1,8 (m, 3H); 2,2 (m,
3H); 2,6 - 3,9 (m) darunter 3,85 (2s), insgesamt
3H; 6,85 (2d, 2H); 7,15 (dd, 1H); 7,5 - 7,8 (m,
35 5H).

Beispiel 97

5

8-Methoxy-2-[N-(3-phenylsulfonylpropyl)-N-propylamino]-
1,2,3,4-tetrahydronaphthalin

10



15

Die Lösung von 3,7 g (10 mmol) 2-[N-(3-Phenylthiopropyl)-
N-propyllamino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin und
2,6 g 30%iges Wasserstoffperoxid in 50 ml Eisessig wurde
1 h bei 90°C erhitzt. Dann wurden 0,4 g 30%iges Wasser-
stoffperoxid zugegeben. Nach einer weiteren Stunde bei
90°C wurden 0,4 g 30%iges Wasserstoffperoxid zugegeben.
Nach weiteren 2 h bei 90°C wurde abgekühlt. Das Reaktions-
gemisch wurde auf ca. 10%ige Kaliumcarbonatlösung und Es-
sigester gegossen. Die Essigesterphase wurde abgetrennt,
die wäßrige Phase extrahiert. Trocknen und Einengen erga-
ben ein Rohprodukt, welches durch Flash-Chromatographie
auf Kieselgel mit Toluol-Essigester-Gradienten gereinigt
wurde. Auf diese Weise erhielt man 1,65 g (41%) der Titel-
verbindung als zähen Sirup.

30 R_f (Toluol-Essigester 3:1): 0,23

MS: 401, 372, 232, 161

35

Le A 24 826-Ausland

Beispiel 98

5

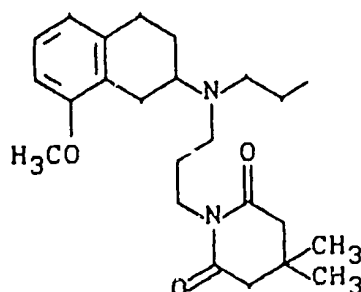
8-Methoxy-2-[N-(3-phenylsulfonylpropyl)-N-propylamino-
1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Hydrochlorid

Aus der Verbindung des Beispiels 97 ließ sich mit
10 etherischer Salzsäure das Hydrochlorid in Form eines
farblosen sehr hygroskopischen Feststoffs gewinnen.
 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 1,05$ (t, 3H); 1,8 - 2,0 (m, 3H); 2,1
- 2,4 (m, 3H); 2,7 - 3,9 (m), darunter 3,85 (s,
3H); 6,75 (2d, 2H); 7,15 (t, 1H); 7,6 - 7,8 (m,
15 3H); 8,0 (d, 2H).

Beispiel 99

2-[N-3-(4,4-Dimethyl-2,6-dioxo-piperidin-1-yl)propyl-N-
20 propylamino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin

25



30

2,2 g (8 mmol) 2-[N-(3-Aminopropyl)-N-propylamino-8-meth-
oxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin, 1,1 g (8 mmol) 3,3-Di-
methylglutarsäureanhydrid, 1 Tropfen Tributylamin, 0,5 g

35

- 5 Molsieb 3 Å wurden in 5 ml Toluol 2 h zum Rückfluß erhitzt. Das nach Filtration und Einengen erhaltene Rohprodukt wurde durch Flash-Chromatographie auf Kieselgel mit Toluol-Essigester- dann Toluol-Ethanol-Gradienten gereinigt. Man erhielt so 1,6 g (50%) der Titelverbindung als zähen Sirup.
- 10 R_f (Toluol-Methanol 4:1): 0,3
 MS 400, 371, 232, 182, 161
 IR (Chloroform) 3007, 2965, 2875, 2841, 1727, 1670, 1602, 1588, 1471, 1441

15 Beispiel 100

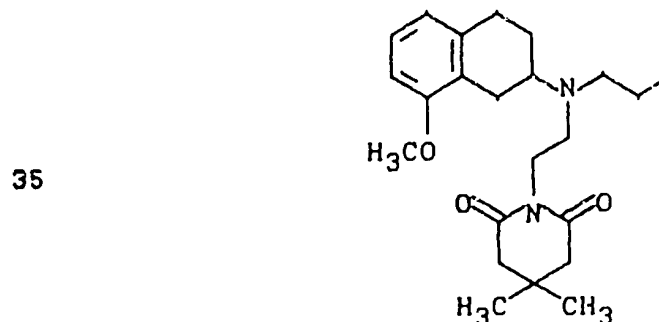
- 2-[N-3-(4,4-Dimethyl-2,6-dioxo-piperidin-1-yl)propyl-N-propyllamino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Hydrochlorid
- 20

Mit etherischer Salzsäure ließ sich das Hydrochlorid aus Beispiel 99 gewinnen.

- 25 Analog den Beispielen 98 und 99 wurden hergestellt:

Beispiel 101

- 30 2-[N-2-(4,4-Dimethyl-2,6-dioxo-piperidin-1-yl)ethyl-N-propyllamino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin



Le A 24 826-Ausland

Ausbeute: 2,3 g (75%) der Titelverbindung als zähen Sirup
5 R_f (Toluol-Methanol 4:1): 0,49
IR (Chloroform) 3009, 2966, 2933, 2877, 1726, 1675, 1603,
1587, 1470, 1441

Beispiel 102

10

2-[N-2-(4,4-Dimethyl-2,6-dioxo-piperidin-1-yl)ethyl-N-propyl]amino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Hydrochlorid

15 Mit etherischer Salzsäure ließ sich aus der Verbindung des Beispiels 101 das Hydrochlorid gewinnen.

20

25

30

35

Le A 24 826-Ausland

A

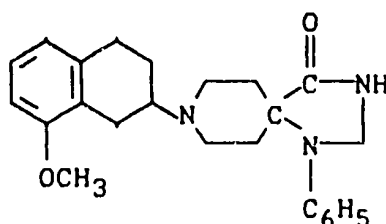
Analog zu den Beispielen 1 - 12 wurden hergestellt:

5

Beispiel 103

8-(8-Methoxy-1,2,3,4-tetrahydro-2-naphthalinyl)-1-phenyl-1,3,8-triazabicyclo[4,5]decan-4-on

10



15

Schmp. (aus Toluol/Petrolether): 210 - 220°C

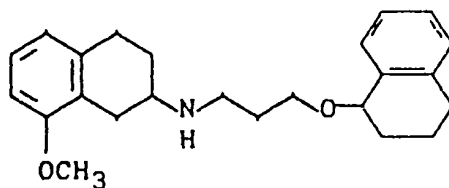
IR (KBr): 3424, 2926, 2839, 1703, 1600, 1502, 1470

20

Beispiel 104

2-{N-[3-(1,2,3,4-Tetrahydronaphthalin-1-yloxy)-propyl]}-amino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (Diastereomerengemisch)

25



30

Aus 8-Methoxy-2-tetralon und 1-(3-Aminopropyloxy)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin (zugänglich aus 1-Hydroxy-

35

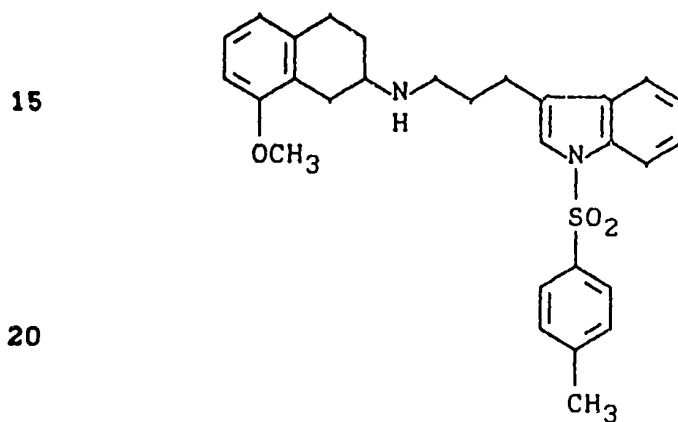
Le A 24 826-Ausland

1,2,3,4-tetrahydronaphthalin und Acrylnitril mit anschließender Reduktion).

R_f (Acetonitril: Triethylamin 30:1): 0.44

Beispiel 105

8-Methoxy-2-{3-[3-(N-4-methylphenylsulfonyl)indolyl]-propyl}amino-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin



Aus 8-Methoxy-2-tetralon und 3-(3-Aminopropyl)-1-tosylindol

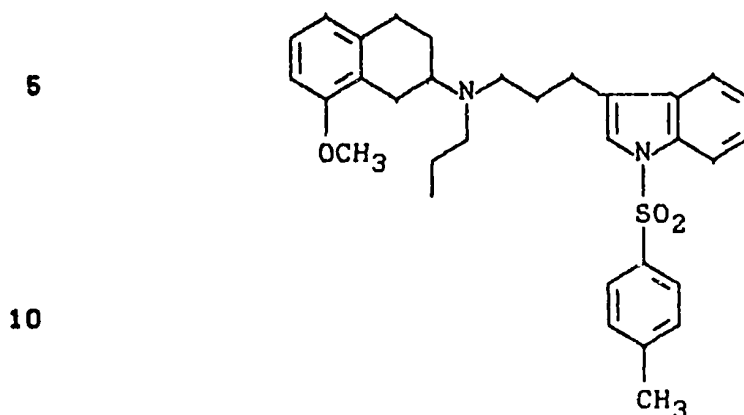
R_f (Chloroform:Methanol 2:1): 0,5

Analog zu den Beispielen 17 - 24 wurden hergestellt:

Beispiel 106

8-Methoxy-2-{N-propyl-N-{3-[3-(N-4-methylphenylsulfonyl)indolyl]propyl}}amino-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin

Le A 24 826-Ausland



R_f (Toluol:Essigester 1:1): 0,34

15 IR (Chloroform): 3006, 2936, 2839, 1599, 1586, 1495

Beispiel 107

20 8-Methoxy-2-{N-propyl-N-[3-[3-(N-4-methylphenylsulfonyl)indolyl]propyl]}amino-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin
Hydrochlorid

Schmp.: 55 - 90°C (unter Zersetzung)

25 ¹H-NMR (CD₃OD): δ = 0,9 - 1,0 (m, 3H); 1,6 - 1,9 (m, 4H); 2,1 - 2,2 (m, 3H); 2,3 (s, 3H);
2,6 - 3,3 (m); 3,6 - 3,8 (m, 1H);
3,8 (s, 3H); 6,7 (d, 1H); 6,75 (d, 1H); 7,15 (dd, 1H); 7,25 (m, 3H);
7,35 (dd, 1H); 7,55 (m, 2H); 7,8 (m, 2H); 8,0 (d, 1H).

30

35

Le A 24 826-Ausland

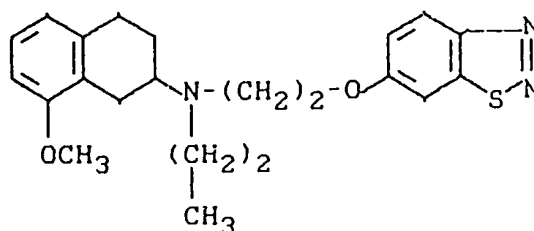
Analog zu den Beispielen 25 - 34 wurden hergestellt:

5

Beispiel 108

2-{3-[6-(1,2,3-Benzothiadiazolyl)oxy]ethyl-N-propyl}amino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin

10



15

Aus 2-Propylamino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin und 6-(2-Chlorethyloxy)-1,2,3-benzothiadiazol.

R_f (Toluol:Essigester 3:1): 0,46

20

MS: 397, 368, 232, 161

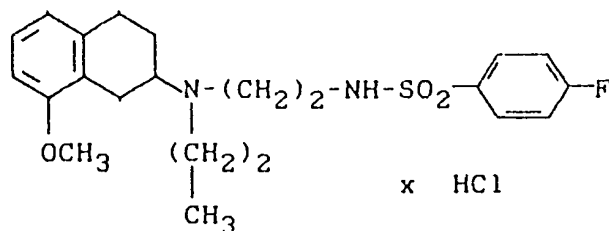
Analog zu den Beispielen 45 - 54 wurden hergestellt:

25

Beispiel 109

2-{N-[3-(4-Fluorphenylsulfonamido)ethyl]-N-propyl}amino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Hydrochlorid

30



35

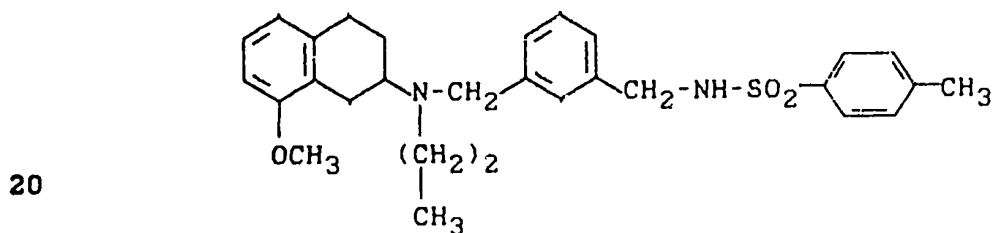
Le A 24 826-Ausland

Schmelzbereich: 95 - 110°C

5 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): δ = 1,05 (t, 3H); 1,7 - 2,0 (m, 2H);
 2,35 (m, 1H); 2,75 (dd, 1H); 2,95
 (m, 2H); 3,2 - 3,6 (m); 3,85 (s,
 3H); 6,75 (d, 1H); 6,8 (d, 1H); 7,15
 (dd, 1H); 7,35 (m, 2H); 7,95 (m,
 10 2H) ppm.

Beispiel 110

2-{N-[3-(4-Methylphenylsulfonylamido)methyl]phenylme-
 15 thyl-N-propyl}-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin



R_f (Toluol:Essigester 3:1): 0,42

25 Beispiel 111

2-{N-[3-(4-Methylphenylsulfonylamido)methyl]phenylme-
 thyl-N-propyl}-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin
 Hydrochlorid

30

Schmp.: 115°C

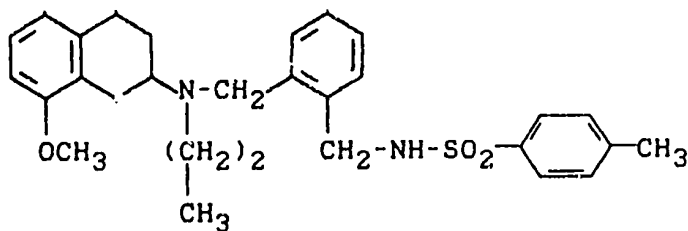
35

Beispiel 112

5

2-{N-[2-(4-Methylphenylsulfonylamido)methyl]phenylmethyl-N-propyl}-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin

10



15 R_f (Toluol:Essigester 3:1): 0,73

Beispiel 113

20 2-{N-[2-(4-Methylphenylsulfonylamido)methyl]phenylmethyl-N-propyl}-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Hydrochlorid

Schmp.: 120° C

25 Beispiel 114

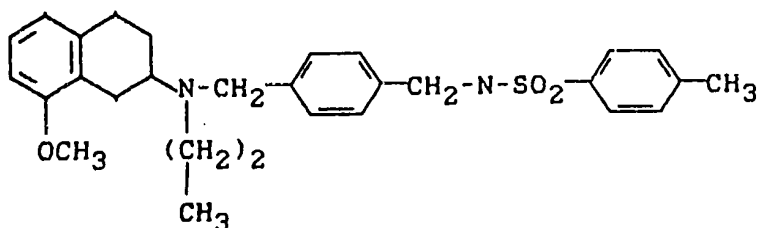
2-{N-[4-(4-Methylphenylsulfonylamido)methyl]phenylmethyl-N-propyl}-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin

30

35

Le A 24 826-Ausland

5



10

R_f (Toluol:Essigester 3:1): 0,37

Beispiel 115

15

2-[N-[4-(4-Methylphenylsulfonylamido)methylphenylmethyl-N-propyl]-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Hydrochlorid

Schmp.: 185° C

20

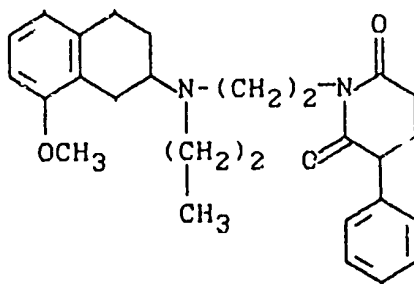
Analog zu den Beispielen 99 - 102 wurden hergestellt:

Beispiel 116

25

2-[N-2-(3-Phenyl-2,6-dioxo-piperidin-1-yl)ethyl-N-propylamino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin

30



35

Le A 24 826-Ausland

5 Aus Verbindung von Beispiel 36 und 2-Phenylglutarsäure-anhydrid.

Ausbeute: 77% zäher Sirup

R_f (Methylenchlorid:Methanol 10:1): 0,9

IR (Chloroform): 3010, 2963, 2841, 1727, 1676, 1602,
1587

10

Beispiel 117

15 2-[N-2-(3-Phenyl-2,6-dioxo-piperidin-1-yl)ethyl-N-propyllamino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Hydrochlorid

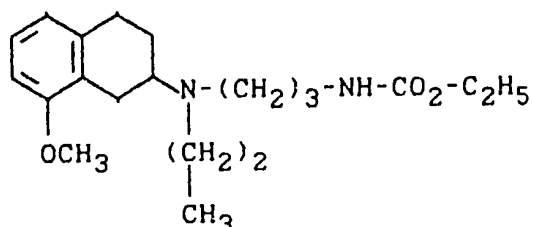
Schmelzbereich: 110 - 115°C

Beispiel 118

20

2-[N-(2-Ethoxycarbonylamido-propyl)-N-propyllamino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin

25



30

Bei 0°C wurde zu einer Lösung von 550 mg (2,0 mmol) Verbindung aus Beispiel 35 und 1,40 g (20 mmol) gepulvertem Kaliumcarbonat in 10 ml Diisopropylether eine Lö-

35

Le A 24 826-Ausland

- 5 sung von 220 mg (2,0 mmol) Chlorameisensäureethylester
in 2 ml Diisopropylether getropft. Nach 2 Stunden wurde
auf Raumtemperatur gebracht und 3 Tage gerührt. Das
Reaktionsgemisch wurde auf 50 ml Essigester/Eiswasser-
Gemisch gegossen. Die wäßrige Phase wurde mehrmals mit
Essigester extrahiert. Trocknen (Magnesiumsulfat) und
10 Einengen der vereinigten organischen Extrakte lieferte
ein Rohprodukt, welches durch Chromatographie auf Kie-
selgel (Toluol/Essigester bzw. Toluol/Ethanol-Gradien-
ten) gereinigt wurde. Dies ergab 380 mg (55%) der Ti-
telverbindung als zähes Öl.
- 15 MS: 348, 319, 232, 161
IR (Chloroform): 3008, 2937, 2855, 1704, 1588, 1512,
1471

Beispiel 119

- 20 2-[N-(2-Ethoxycarbonylamido-propyl)-N-propylamino-8-
methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Hydrochlorid

- 25 In etherischer Lösung läßt sich aus der Verbindung von
Beispiel 118 mit etherischer Salzsäure das Hydrochlorid
als hygroskopischer Schaum gewinnen.

- ¹H-NMR (CD₃OD): δ = 1,05 (t, 3H); 1,25 (t, 3H); 1,7 -
2,1 (m, 5H); 2,3 (m, 1H); 2,6 - 3,5
(m); 3,7 - 3,9 (m, 4H), darunter
30 3,85 (s, 3H); 4,10 (q, 2H); 6,75 (m,
2H); 7,15 (dd, 1H) ppm.

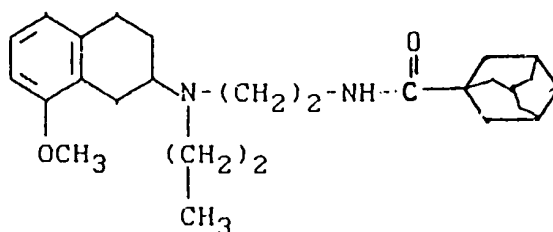
35

Beispiel 120

5

2-[N-(1-Adamantylcarbonamido-ethyl)-N-propylamino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin

10



15

Bei 0°C wurden zur Lösung von 1,05 g (4,0 mmol) Verbindung von Beispiel 36 in 10 ml Toluol die Lösung von 0,80 g (4,0 mmol) 1-Adamantancarbonsäurechlorid in 5 ml Toluol zugegeben. Es wurde auf Raumtemperatur kommen gelassen und 1 Tag gerührt. Die Lösung wurde mit Natriumhydrogencarbonat versetzt und extrahiert. Trocknen der organischen Phase (Magnesiumsulfat) und Einengen ergaben 1,80 g Rohprodukt. Hieraus wurde durch Flash-Chromatographie auf Kieselgel (Toluol/Essigester bzw. Toluol/Ethanol-Gradienten) 1,50 g der Titolverbindung (83%) als Sirup gewonnen.

IR (Chloroform): 3407, 3005, 2908, 2856, 1638, 1588, 1509, 1471

20

25

R_f (Toluol:Ethanol 3:1): 0,65

30

Beispiel 121

2-[N-(1-Adamantylcarbonamido-ethyl)-N-propylamino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Hydrochlorid

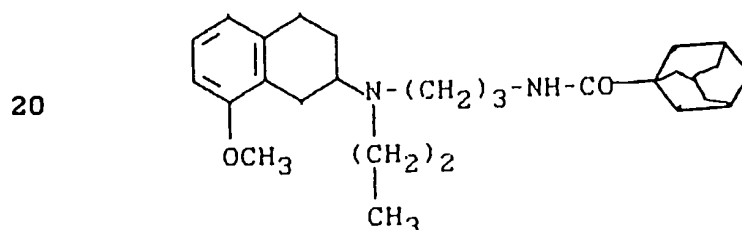
35

5 In etherischer Lösung wurde hieraus mit etherischer Salzsäure das Hydrochlorid als amorpher Feststoff gewonnen.

10 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD): $\delta = 1,1$ (t, 3H); 1,6 - 2,1 (m), 2,3 (m, 1H); 2,7 (m, 1H); 2,95 (m, 2H); 3,1 - 3,9 (m); 6,7 (d, 1H); 6,75 (d, 1H); 7,15 (dd, 1H) ppm.

Beispiel 122

15 2-[N-(1-Adamantylcarbonamido-propyl)-N-propylamino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin



25 Analog Beispiel 120 mit der Verbindung aus Beispiel 35.
 R_f (Toluol:Ethanol 3:1): 0,53
 IR (Methylenchlorid): 3467, 3318, 3004, 2910, 2856,
 1630, 1588, 1510, 1470.

30 Beispiel 123

2-[N-(1-Adamantylcarbonamido-propyl)-N-propylamino-8-methoxy-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Hydrochlorid

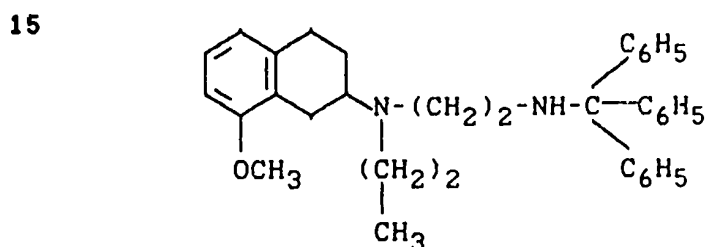
35

Le A 24 826-Ausland

¹H-NMR (CD₃OD): δ = 1,05 (t, 3H); 1,55 - 2,1 (m); 2,35
 5 (m, 1H); 2,30 (m, 1H); 2,95 (m, 2H);
 3,1 - 3,4 (m); 3,75 (m, 1H); 3,85
 (s, 3H); 6,70 (d, 1H); 6,75 (d, 1H);
 7,15 (t, 1H) ppm.

10 Beispiel 124

8-Methoxy-2-[N-propyl-N-(2-triphenylmethylamino-ethyl)]-
 amino-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin



Bei 0°C wurde die Lösung von 1,30 g (5,0 mmol) Verbindung
 aus Beispiel 36 und 0,75 g (7,5 mmol) Triethylamin in 30
 ml Methylenchlorid mit 1,70 g (6,0 mmol) Tritylchlorid
 25 versetzt. Anschließend wurde 15 Stunden bei Raumtempera-
 tur zur Reaktion gebracht. Das Reaktionsgemisch wurde
 mit Wasser versetzt und gut extrahiert. Die organische
 Phase wurde getrocknet (Magnesiumsulfat) und eingeeengt.
 Das derart erhaltene Rohprodukt konnte durch Chromato-
 30 graphie auf Kieselgel (Toluol/Essigester-Gradienten)
 gereinigt werden. Auf diese Weise erhielt man 2,05 g
 (81%) der Titelverbindung als Sirup.
 R_f (Toluol/Essigester 3:1): 0,67

35

Le A 24 826-Ausland

5 IR (Chloroform): 3586, 3306, 3062, 3006, 2961, 2839,
1586, 1489, 1470

Beispiel 125

10 8-Methoxy-2-[N-propyl-N-(2-triphenylmethylamino-ethyl)]-
amino-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Dihydrochlorid

Aus der etherischen Lösung mit etherischer Salzsäure
gewonnen.

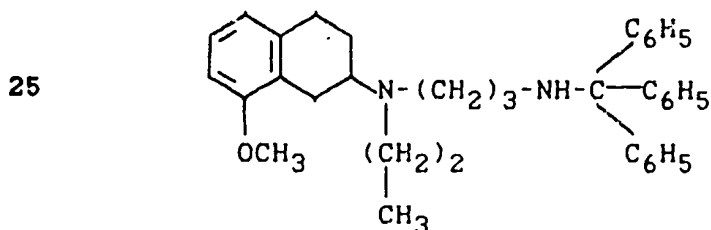
Schmp.: 140 - 150° C

15 Analyse (C₃₅H₄₀N₂O x 2HCl x H₂O):
Ber.: C 70,6 H 7,4 N 4,7 O 5,4 Cl 11,9
Gef.: C 70,8 H 7,7 N 4,7 O 5,0 Cl 12,2

Beispiel 126

20

8-Methoxy-2-[N-propyl-N-(2-triphenylmethyl)amino-propyl]
lamino-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin



30 Wie in Beispiel 124 mit der Verbindung aus Beispiel 35.
R_f (Toluol:Essigester 3:1) : 0,40
IR (Chloroform): 3584, 3061, 3008, 2961, 2839, 1587,
1489, 1470.

35

Beispiel 127

5

8-Methoxy-2-[N-propyl-N-(2-triphenylmethyl)amino-propyl]amino-1,2,3,4-tetrahydronaphthalin Dihydrochlorid

10 Aus der Verbindung des Beispiels 126 wurde mit etherischer Salzsäure das Produkt in Form farbloser Kristalle gefällt.

Schmelzbereich: 130°C - 150°C

Anwendungsbeispiele

15

Beispiel 128

A) Affinität zum 5-HT₁-Rezeptor

20 In Tabelle 1 wird beispielhaft die hohe Affinität der erfindungsgemäßen Verbindungen zu 5-Hydroxytryptamin-Rezeptoren vom Subtyp 1 dargestellt. Bei den angegebenen Werten handelt es sich um Daten, die aus Rezeptorbindungsstudien mit Kalbs-Hippocampus-Membranpräparationen ermittelt wurden. Als radioaktiv markierter Ligand wurde hierzu ³H-Serotonin verwendet.

25

30

35

Tabelle 1

	Verbindung des Beispiels-Nr.	Ki (nmol/l)
5	20	11
	22	3
	26	2
10	34	1
	42	4
	45	1
15	58	4
	62	4

20

25

30

35

Le A 24 826-Ausland

B.) Untersuchungen auf Serotonin-agonistische / -antagonistische Wirkung.

Hierzu wird die Wirkung auf die Serotonin-vermittelte

- 5 Kontraktion der arteria basilaris des Hundes untersucht [vgl. Peroutka et al., Brain Research 259, 327 (1983)].

Tabelle 2

10	Verbindung des Beispiels-Nr.	Effekt	
		agonist.	antagonist.
	2	+	+
	22	++	0
15	34	0	++
	45	0	+++
	66	+	++
zum Vergleich aus EP-A1 41 488			
20	$R^1 = H, R^2 = nC_3H_7, R^3 = nC_3H_7$	++	0

In diesem Testmodell kann eine agonistische Wirkung durch die serotonin-mimetische Wirkung (Kontraktion) erkannt werden. Die agonistische Wirkkomponente zeigt sich durch die dosisabhängige Unterdrückung der Kon-

25 traktion bei der Gabe von Serotonin zu mit Testsubstanz vorbehandelten Präparationen.

30

35

Beispiel 129

5

Aufhebung des Abwehrverhaltens der Maus

10 In diesem Test (Tedeschi et al., J. Pharm. Esep. Ther.
125, 28 bis 34 (1959)) wird die tranquilisierende und
anxiolytische Wirkung von Wirkstoffen untersucht. Dabei
wird die Kampfaktivität von Mäusen, die mindestens 8
Tage isoliert gehalten wurden, nach Reizung mit elektri-
schen Fußschocks mit und ohne Verabreichung der erfin-
dungsgemäßen substituierten basischen 2-Aminotetraline
15 gemessen. Die 2-Aminotetraline hemmen die Kampfaktivität
der Mäuse.

20

25

30

35

Le A 24 826-Ausland