

Antimykobakterielle 1-Phenyl-1-alkylaminoalkane

Wolfgang Meindl

Institut für Pharmazie der Universität Regensburg, Universitätsstraße 31, D-8400 Regensburg, Deutschland

Eingegangen am 9. April 1992

Beschrieben wird die Synthese und die Prüfung auf antimykobakterielle Eigenschaften (*M. tuberculosis* H 37 Ra, Middlebrook-7H9-Nährlösung) von 1-Phenyl-1-alkylaminoalkanen, die sich von antimykobakteriellen *N*-Alkylbenzylaminen durch eine zusätzliche Alkylgruppe in α -Stellung unterscheiden. Durch Variation beider Alkylketten und Ringsubstitution mit 1 oder 2 Cl-Atomen steigt die Wirksamkeit bis zu einem Optimum innerhalb der homologen Reihen an. Ein Überschreiten der optimalen Lipophilie und Verzweigungen in den Alkylketten vermindern die Aktivität.

Die Verbindungen **19**, **20**, **33-35**, **51-53**, **61-63**, **65-67**, **70-73**, **96** und **102-104** hemmen das Wachstum von *M. tuberculosis* in Konzentrationen von 2 bis 4 $\mu\text{g/ml}$.

Antimycobacterial 1-Phenyl-1-alkylaminoalkanes

Synthesis and testing for antimycobacterial properties (*M. tuberculosis* H 37 Ra, Middlebrook-7H9-broth) of 1-phenyl-1-alkylaminoalkanes, which differ from antimycobacterial *N*-alkylbenzylamines by an additional alkyl chain in α -position, is described. By variation of both alkyl chains and introduction of one or two Cl-substituents in the aromatic ring the activity increases up to an optimum within the homologous series. Overstepping optimal lipophilicity or ramification of the alkyl chains decrease activity. Compounds **19**, **20**, **33-35**, **51-53**, **61-63**, **65-67**, **70-73**, **96** and **102-104** inhibit the growth of *M. tuberculosis* in concentrations of 2 to 4 $\mu\text{g/ml}$.

N-Alkylbenzylamine besitzen eine spezifisch gegen Mykobakterien gerichtete Wirksamkeit, die durch eine Variation der Alkylketten am Stickstoff und durch Ringsubstitution verbessert werden kann¹⁾²⁾.

Struktur-Wirkungs-Studien führten zu Verbindungen, die das Wachstum von *Mycobacterium tuberculosis* und *Mycobacterium leprae*, den Erregern der Tuberkulose und der Lepra, *in vitro* und *in vivo* in therapeutisch interessanten Konzentrationen hemmen und in Kombinationen mit in der Therapie eingeführten Arzneistoffen synergistisch wirken²⁾³⁾⁴⁾.

1-Phenyl-1-alkylaminoalkane, die aus *N*-Alkylbenzylaminen durch die Substitution eines H-Atoms der CH_2 -Gruppe durch eine Alkylkette entstehen, sind nach Ruckdeschel et al.¹⁾ gegen Mykobakterien unwirksam. Diese mikrobiologischen Testungen wurden mit den Teststämmen *M. tuberculosis* H 37 Rv und *M. smegmatis* ATCC 607 auf Löwenstein-Jensen-Medium durchgeführt¹⁾.

Eigene Untersuchungen zeigten allerdings, daß sich dieses lipidreiche Medium, das als Hauptbestandteil komplex zusammengesetzte Eiflüssigkeit enthält, zwar für die Anzucht von Mykobakterien, nicht aber für die Testung möglicher Wirkstoffe gegen Mykobakterien eignet⁵⁾. Gründe dafür sind eine mögliche thermische Inaktivierung der Testverbindungen bei der Erwärmung des Nährbodens auf 85°C zur Koagulierung des Eiweißes oder eine unphysiologisch hohe Proteinbindung der Wirkstoffe.

Ein alternativer Nährboden, der diese Nachteile nicht besitzt und damit irrtümlich negative Testergebnisse ausschließt, ist die synthetische Middlebrook-7H9-Nährlösung.

Die Wirksamkeit von Verbindungen gegen Mykobakterien wird u.a. von der Lipophilie bestimmt²⁾.

Da durch die Alkylierung der Benzylamine am α -C-Atom die Lipophilie steigt, ist es einerseits möglich, daß diese 1-Phenyl-1-alkylaminoalkane stärker gegen Mykobakterien wirken. Andererseits ist durch die erhöhte Lipophilie eine erhöhte Proteinbindung bei der Testung auf Löwenstein-Jensen-Nährboden zu erwarten.

Aus diesen Gründen wurde eine Struktur-Wirkungs-Analyse in der Klasse der 1-Phenyl-1-alkylaminoalkane an Mykobakterien unter Verwendung der Middlebrook-7H9-Nährlösung durchgeführt.

Variiert werden dabei die Alkylketten am α -C-Atom und am N der Benzylamine sowie der oder die Ringsubstituenten.

Tab. 1 zeigt die ringunsubstituierten Verbindungen, die nach der Länge der Alkylkette bzw. der Anzahl der C-Atome am N geordnet sind. Bei gleichbleibender Kette am N wird nach ansteigender Kettenlänge am α -C-Atom geordnet.

Den Anfang einer homologen Reihe bildet das Benzylamin als Bezugssubstanz.

Dieselbe Reihung wird in Tab. 2 vorgenommen (ringsubstituierte 3-Chlor-Derivate).

Am Ende einer homologen Reihe wird 3,5-Dichlorbenzylamin · HCl als Vergleich angeführt.

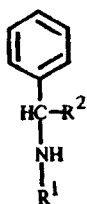
Chemischer Teil

Die Methode zur Herstellung der Benzylamine **1**, **7**, **11**, **23**, **45**, **55**, **65**, **75**, **78**, **79**, **81**, **82**, **86**, **87**, **91**, **92**, **96**, **97**, **101**, **102** und **106** durch Bildung der *N*-Alkyl-benzylidenamine aus den entspr. Benzaldehyden und Alkylaminen sowie durch Reduktion dieser Imine mit LiAlH_4 ist beschrieben²⁾.

Die 1-Phenyl-1-alkylaminoethane **2**, **8**, **12**, **24**, **46**, **56**, **66**, **76**, **83**, **88**, **93** und **98** entstehen durch Addition von CH_3MgI an die entspr. *N*-Alkyl-benzylidenamine nach Schema 1⁶⁾ (Allgem. Arbeitsvorschrift 1).

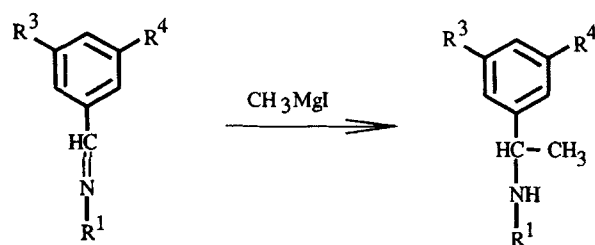
Diese α -methylierten Benzylamine sind auch über die Methode zugänglich, nach der die Verbindungen **13**, **14**, **17**, **19-21**, **25**, **26**, **34-36**, **47**, **48**, **50-54**, **57**, **58**, **60-64**, **67**, **68**, **70-74**, **84**, **89**, **94**, **99**, **103** und **104** synthetisiert werden (Schema 2): Man geht von den käuflichen Ketonen aus und bildet in Gegenwart von ZnCl_2 mit den entspr. Alkylaminen die Imine⁷⁾, die mit LiAlH_4 zu den 1-Phenyl-1-alkylamino-

Tab. 1: Minimale Hemmkonzentrationen (in µg/ml, Middlebrook-7H9-Nährlösung) der ringunsubstituierten Benzylamine und 1-Phenyl-1-alkyl-amino-alkane



Nr.	R ¹	R ²	MHK
1	CH ₃	H	>256
2	CH ₃	CH ₃	>256
3	CH ₃	(CH ₂) ₂ CH ₃	>256
4	CH ₃	CH(CH ₃) ₂	>256
5	CH ₃	(CH ₂) ₃ CH ₃	256
6	CH ₃	(CH ₂) ₅ CH ₃	32
7	CH ₂ CH ₃	H	>256
8	CH ₂ CH ₃	CH ₃	>256
9	CH ₂ CH ₃	(CH ₂) ₃ CH ₃	128
10	CH ₂ CH ₃	(CH ₂) ₅ CH ₃	32
11	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	>256
12	(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃	>256
13	(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	>256
14	(CH ₂) ₂ CH ₃	(CH ₂) ₂ CH ₃	256
15	(CH ₂) ₂ CH ₃	CH(CH ₃) ₂	>256
16	(CH ₂) ₂ CH ₃	(CH ₂) ₃ CH ₃	64
17	(CH ₂) ₂ CH ₃	(CH ₂) ₄ CH ₃	16
18	(CH ₂) ₂ CH ₃	(CH ₂) ₅ CH ₃	16
19	(CH ₂) ₂ CH ₃	(CH ₂) ₆ CH ₃	4
20	(CH ₂) ₂ CH ₃	(CH ₂) ₇ CH ₃	4
21	(CH ₂) ₂ CH ₃	(CH ₂) ₈ CH ₃	8
22	CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	256
23	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	256
24	(CH ₂) ₃ CH ₃	CH ₃	256
25	(CH ₂) ₃ CH ₃	CH ₂ CH ₃	256
26	(CH ₂) ₃ CH ₃	(CH ₂) ₂ CH ₃	128
27	(CH ₂) ₃ CH ₃	CH(CH ₃) ₂	256
28	(CH ₂) ₃ CH ₃	(CH ₂) ₃ CH ₃	32
29	(CH ₂) ₃ CH ₃	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	128
30	(CH ₂) ₃ CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	128
31	(CH ₂) ₃ CH ₃	C(CH ₃) ₃	128
32	(CH ₂) ₃ CH ₃	(CH ₂) ₄ CH ₃	16
33	(CH ₂) ₃ CH ₃	(CH ₂) ₅ CH ₃	4
34	(CH ₂) ₃ CH ₃	(CH ₂) ₆ CH ₃	4
35	(CH ₂) ₃ CH ₃	(CH ₂) ₇ CH ₃	4
36	(CH ₂) ₃ CH ₃	(CH ₂) ₈ CH ₃	8
37	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	(CH ₂) ₃ CH ₃	128
38	CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	128
39	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	CH(CH ₃) ₂	256

40	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	(CH ₂) ₃ CH ₃	64
41	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	C(CH ₃) ₃	32
42	C(CH ₃) ₃	CH(CH ₃) ₂	256
43	C(CH ₃) ₃	(CH ₂) ₃ CH ₃	128
44	C(CH ₃) ₃	C(CH ₃) ₃	64
45	(CH ₂) ₄ CH ₃	H	128
46	(CH ₂) ₄ CH ₃	CH ₃	128
47	(CH ₂) ₄ CH ₃	CH ₂ CH ₃	128
48	(CH ₂) ₄ CH ₃	(CH ₂) ₂ CH ₃	64
49	(CH ₂) ₄ CH ₃	(CH ₂) ₃ CH ₃	16
50	(CH ₂) ₄ CH ₃	(CH ₂) ₄ CH ₃	8
51	(CH ₂) ₄ CH ₃	(CH ₂) ₅ CH ₃	4
52	(CH ₂) ₄ CH ₃	(CH ₂) ₆ CH ₃	2
53	(CH ₂) ₄ CH ₃	(CH ₂) ₇ CH ₃	4
54	(CH ₂) ₄ CH ₃	(CH ₂) ₈ CH ₃	8
55	(CH ₂) ₅ CH ₃	H	32
56	(CH ₂) ₅ CH ₃	CH ₃	16-32
57	(CH ₂) ₅ CH ₃	CH ₂ CH ₃	32
58	(CH ₂) ₅ CH ₃	(CH ₂) ₂ CH ₃	16
59	(CH ₂) ₅ CH ₃	(CH ₂) ₃ CH ₃	8
60	(CH ₂) ₅ CH ₃	(CH ₂) ₄ CH ₃	4-8
61	(CH ₂) ₅ CH ₃	(CH ₂) ₅ CH ₃	2
62	(CH ₂) ₅ CH ₃	(CH ₂) ₆ CH ₃	2
63	(CH ₂) ₅ CH ₃	(CH ₂) ₇ CH ₃	2-4
64	(CH ₂) ₅ CH ₃	(CH ₂) ₈ CH ₃	8
65	(CH ₂) ₆ CH ₃	H	2
66	(CH ₂) ₆ CH ₃	CH ₃	2
67	(CH ₂) ₆ CH ₃	CH ₂ CH ₃	4
68	(CH ₂) ₆ CH ₃	(CH ₂) ₂ CH ₃	8
69	(CH ₂) ₆ CH ₃	(CH ₂) ₃ CH ₃	8
70	(CH ₂) ₆ CH ₃	(CH ₂) ₄ CH ₃	4
71	(CH ₂) ₆ CH ₃	(CH ₂) ₅ CH ₃	4
72	(CH ₂) ₆ CH ₃	(CH ₂) ₆ CH ₃	4
73	(CH ₂) ₆ CH ₃	(CH ₂) ₇ CH ₃	2
74	(CH ₂) ₆ CH ₃	(CH ₂) ₈ CH ₃	8



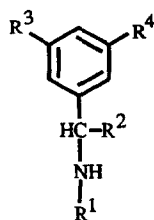
Schema 1

alkanen reduziert werden (Schema 2; Allgem. Arbeitsvorschrift 2).

Die 1-Phenyl-1-alkylaminopentane 5, 9, 16, 28, 49, 59, 69, 77, 80, 85, 90, 95, 100 und 105 gewinnt man durch Addition von Butyllithium an die entspr. N-Alkylbenzylidenamine⁸⁾ nach Schema 3 (Allgem. Arbeitsvorschrift 3).

Die Synthese der Verbindungen 3, 4, 6, 10, 15, 18, 22, 27, 29-33 und 37-44 erfolgt durch Addition von Alkylmagnesi-

Tab. 2: Minimale Hemmkonzentrationen (in µg/ml, Middlebrook-7H9-Nährlösung) der ringsubstituierten Benzylamine und 1-Phenyl-1-alkylaminoalkane



Nr.	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	MHK
75	CH ₃	H	Cl	H	256
76	CH ₃	CH ₃	Cl	H	>256
77	CH ₃	(CH ₂) ₃ CH ₃	Cl	H	64
78	CH ₃	H	Cl	Cl	16
79	CH ₂ CH ₃	H	Cl	H	>256
80	CH ₂ CH ₃	(CH ₂) ₃ CH ₃	Cl	H	64
81	CH ₂ CH ₃	H	Cl	Cl	64
82	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	Cl	H	256
83	(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₃	Cl	H	256
84	(CH ₂) ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₃	Cl	H	128
85	(CH ₂) ₂ CH ₃	(CH ₂) ₃ CH ₃	Cl	H	32
86	(CH ₂) ₂ CH ₃	H	Cl	Cl	32
87	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	Cl	H	64
88	(CH ₂) ₃ CH ₃	CH ₃	Cl	H	64
89	(CH ₂) ₃ CH ₃	CH ₂ CH ₃	Cl	H	64
90	(CH ₂) ₃ CH ₃	(CH ₂) ₃ CH ₃	Cl	H	32
91	(CH ₂) ₃ CH ₃	H	Cl	Cl	16
92	(CH ₂) ₄ CH ₃	H	Cl	H	64
93	(CH ₂) ₄ CH ₃	CH ₃	Cl	H	32
94	(CH ₂) ₄ CH ₃	CH ₂ CH ₃	Cl	H	32
95	(CH ₂) ₄ CH ₃	(CH ₂) ₃ CH ₃	Cl	H	8-16
96	(CH ₂) ₄ CH ₃	H	Cl	Cl	4
97	(CH ₂) ₅ CH ₃	H	Cl	H	32
98	(CH ₂) ₅ CH ₃	CH ₃	Cl	H	16
99	(CH ₂) ₅ CH ₃	CH ₂ CH ₃	Cl	H	16
100	(CH ₂) ₅ CH ₃	(CH ₂) ₃ CH ₃	Cl	H	8
101	(CH ₂) ₅ CH ₃	H	Cl	Cl	8
102	(CH ₂) ₆ CH ₃	H	Cl	H	4
103	(CH ₂) ₆ CH ₃	CH ₃	Cl	H	4
104	(CH ₂) ₆ CH ₃	CH ₂ CH ₃	Cl	H	2
105	(CH ₂) ₆ CH ₃	(CH ₂) ₃ CH ₃	Cl	H	8
106	(CH ₂) ₆ CH ₃	H	Cl	Cl	16

umhalogeniden bzw. Alkylolithium an die entspr. Imine und ist beschrieben¹⁸⁾. Mit steigender Verzweigung sowohl der *N*- als auch der *C*-Alkylketten nehmen dabei die Ausbeuten bei der Verwendung der Alkylmagnesiumhalogenide ab.

Mikrobiologische Testergebnisse

Aufgrund der beschriebenen Problematik der Prüfung auf dem Eimedium nach Löwenstein-Jensen werden die Verbindungen ausschließlich auf Middlebrook-7H9-Nährlösung gegen *M. tuberculosis* H 37 Ra getestet.

Die Minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) in µg/ml sind in den Tab. 1 und 2 angegeben.

Die 1-Phenyl-1-alkylaminoalkane können auch als α-Alkyl-N-alkylbenzylamine bezeichnet werden.

N-Methylbenzylamin (**1**) ist mit MHK > 256 µg/ml wirkungslos. Ersetzt man einen Methylenwasserstoff durch verschiedene Alkylketten (homologe Reihe), so kann man ab 1-Phenyl-1-methylaminopentan (**5**) eine Verbesserung der Wirksamkeit feststellen. Das analoge Heptan (**6**) ist mit einer MHK von 32 µg/ml wirksam.

Die gleiche Wirkungsverbesserung läßt sich bei den homologen Reihen der 1-Phenyl-1-ethylaminoalkane **7-10** und 1-Phenyl-1-propylaminoalkane **11-16** beobachten.

Vergleicht man die Verbindungen **5**, **9** und **16**, so sieht man bei gleichbleibendem Substituenten am α-C-Atom und ansteigender C-Zahl am N eine Wirkungsverbesserung: die MHK von 256 µg/ml bei **5** sinkt über 128 bei **9** zu 64 µg/ml bei **16**.

Dieser Befund läßt darauf schließen, daß für die Wirksamkeit gegen Mykobakterien die Lipophilie der Gesamtverbindung entscheidend ist.

Da auch eine Alkylkettenverlängerung am α-C-Atom die Wirkung verbessert, scheint es für die Aktivität gleichbedeutend zu sein, ob die Alkylkette am N oder am α-C-Atom verlängert wird.

Vergleicht man die Verbindung **14**, 1-Phenyl-1-propylaminobutan mit **15**, 1-Phenyl-1-propylamino-2-methylpropan, so liegt bei **15**, das in der Alkylkette am α-C-Atom verzweigt ist, die MHK über der Testgrenze von 256 µg/ml.

Da sich die beiden Verbindungen praktisch nicht in ihrem Lipophiliewert unterscheiden, deutet dies auf einen zusätzlichen Einfluß des sterischen Parameters für die Wirksamkeit gegen Mykobakterien hin.

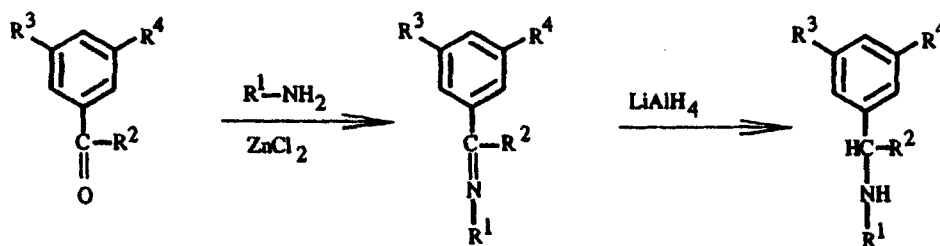
Es überrascht nicht, daß auch Verbindung **22** mit Verzweigungen in beiden Alkylketten praktisch unwirksam ist.

Es war notwendig, den negativen Einfluß von Verzweigungen der Alkylketten an weiteren Beispielen zu bestätigen, da man sich bei den Verbindungen **14** und **15** am Rand der Wirksamkeits- und Testzone befindet.

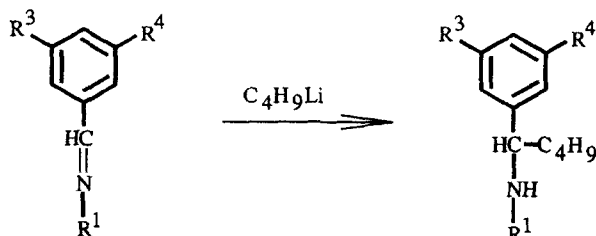
Verlängert man bei gleichbleibender *N*-Alkylkette die Alkylkette am α-C-Atom (**17** bis **21**), so zeigt sich ein konstanter Anstieg der Wirksamkeit bis zur Verbindung **20** (MHK = 4 µg/ml).

Eine darüber hinausgehende Verlängerung läßt die Wirksamkeit wieder absinken, wie bei Verbindung **21** (MHK = 8 µg/ml) zu sehen ist. Grund dafür können ein Absinken der Löslichkeit, das Überschreiten der optimalen Lipophilie oder Änderungen in der Faltung der Kette sein.

Das Wirkoptimum liegt in der homologen Reihe der 1-Phenyl-1-propylaminoalkane bei den Verbindungen **19** und **20**.



Schema 2



Schema 3

Analoge Beobachtungen lassen sich innerhalb der α -Alkyl-*N*-butylbenzylamine **23** bis **36** anstellen: Auch hier wird durch Verlängerung der α -Alkylkette die Wirkung verbessert: Das Optimum liegt bei den Verbindungen **33** bis **35** (4 $\mu\text{g/ml}$).

Diese homologe Reihe eignet sich aufgrund der besseren Wirksamkeit zur Untersuchung der bereits angeschnittenen Frage, ob Verzweigungen in den Alkylketten immer negative Auswirkungen auf die Wirksamkeit gegen Mykobakterien besitzen: Vergleicht man die verzweigten Verbindungen mit den unverzweigten (**27** mit **26**; **29**, **30** und **31** mit **28**), so bestätigt das allgemein einen negativen Einfluß von Alkylkettenverzweigungen.

Hält man die α -C-Alkylkette geradlinig und verzweigt die Kette am N, so sinkt die Wirkung ebenfalls (**37**, **40** und **43** im Vergleich mit **28**).

Eine darüber hinausgehende Wirksamkeitsverschlechterung durch eine Verzweigung beider Alkylketten ist allerdings nicht festzustellen (vgl. **38** mit **37** sowie **39** und **42** mit **27**).

Überraschenderweise steigt die Wirkung sogar, wenn die α -Butylgruppe der am N verzweigten Verbindungen **40** und **43** durch eine *tert*-Butylgruppe (**41** und **44**) ersetzt wird.

Grundsätzlich besitzen verzweigte Verbindungen etwas niedrigere Lipophiliewerte als geradkettige Substanzen. Da aber der Lipophilieunterschied unverzweigter und verzweigt-kettiger Verbindungen gleicher C-Zahl nur geringfügig ist, die Wirksamkeit gegen Mykobakterien aber um mehrere Verdünnungsstufen absinkt, müssen neben der Lipophilie andere Parameter wie z.B. sterische Faktoren eine Rolle spielen.

Da in der Regel Verzweigungen die Wirksamkeit senken, wurden in der Folge Strukturvariationen nur noch mit geradliniger Kette durchgeführt.

Innerhalb der 1-Phenyl-1-pentylaminoalkane **45** bis **54** und der 1-Phenyl-1-hexylaminoalkane **55** bis **64** zeichnet

sich dasselbe Ergebnis ab wie bei den homologen Reihen **11-21** und **23-36**:

- Alle untersuchten α -alkylsubstituierten Verbindungen sind zumindest gleich aktiv wie das entspr. Benzylamin, meist allerdings wirksamer.

- Innerhalb der homologen Reihe existiert ein Wirkungsoptimum.

- Wird die optimale Lipophilie durch zu lange Ketten überschritten, so sinkt die Wirksamkeit wieder.

Die homologe Reihe der 1-Phenyl-1-hexylaminoalkane **65** bis **74** weicht von diesen allgemeinen Regeln ab:

Innerhalb der homologen Reihe sind bereits die Verbindungen **65**, *N*-Heptylbenzylamin und **66**, 1-Phenyl-1-heptylaminoethan mit MHK-Werten von 2 $\mu\text{g/ml}$ sehr gut wirksam. Durch eine Verlängerung der Kette am α -C-Atom verschlechtert sich die Aktivität (**67** bis **69**), um dann ab der Verbindung **70** wieder anzusteigen.

Ein weiteres Wirkoptimum liegt in dieser homologen Reihe bei Verbindung **73**, 1-Phenyl-1-heptylaminoethan (MHK = 2 $\mu\text{g/ml}$).

Auch dieser Effekt ist nicht allein durch Lipophilie-Einflüsse zu erklären.

In früheren Untersuchungen war festgestellt worden, daß die antimykobakterielle Aktivität der *N*-Alkylbenzylamine durch Halogensubstitution in der *meta*-Position des Aromaten erhöht werden kann²⁾.

Durch die Variation der Alkylketten am N und am α -C-Atom in der Reihe der 3-Chlorbenzylamine und 1-(3-Chlorphenyl)-1-alkylaminoalkane sollte mit den Verbindungen der Tab. 2 versucht werden, die Aktivität erneut zu steigern.

Bezugssubstanzen sind 3-Chlor- und 3,5-Dichlorbenzylamin.

Untersucht werden die homologen 3-Chlor-benzylamine und die 1-(3-Chlorphenyl)-1-alkylamino-ethane, -propane, und -pentane.

Verbindung **75** besitzt eine MHK von 256 $\mu\text{g/ml}$ und ist damit geringfügig besser wirksam als die analoge ringunsubstituierte Verbindung **1**.

Durch die Einführung einer Methylgruppe am α -C-Atom sinkt die antimykobakterielle Aktivität unter die Testgrenze von 256 $\mu\text{g/ml}$. Aus diesem und den bisher beschriebenen Befunden kann geschlossen werden, daß durch eine Verlängerung der α -C-Kette zwar durch die Lipophilieerhöhung eine Wirkungsverbesserung eintreten müßte, diese aber durch einen negativen sterischen Faktor mehr als kompensiert wird. Das Resultat ist insgesamt die beobachtete Verschlechterung beim Vergleich der Verbindungen **75** und **76**.

Wie bei den ringunsubstituierten Verbindungen wird durch eine Verlängerung der Alkylkette am α -C-Atom die

Wirksamkeit erhöht. Vergleicht man die ringunsubstituierten Verbindungen mit den analogen 3-Chlor-Produkten, so sind die halogenierten Substanzen wirksamer (vgl. **80** mit **9** oder **85** mit **16**). - Bei Verbindungen mit längeren Ketten an N und α -C-Atom ist dies allerdings nicht mehr der Fall (vgl. **95** mit **49** oder **100** mit **59** oder **105** mit **69**).

Zu erklären ist dieser Befund damit, daß bei den kurzen Alkylketten ein zusätzliches Halogenatom im Aromaten durch den Lipophiliebeitrag einen überproportionalen positiven Einfluß ausübt, während bei den länger-kettigen Verbindungen eine anzunehmende optimale Lipophilie erreicht ist und zusätzliche Halogenatome im Aromaten keine positiven Einflüsse mehr bringen.

Da bei den länger-kettigen Verbindungen praktisch keine Wirkungsunterschiede zwischen halogenierten und unhalogenierten Verbindungen bestehen, wird darauf verzichtet, ebenso ausführliche Struktur-Wirkungs-Beziehungen durchzuführen.

Wichtig ist allerdings die Feststellung, daß eine 3,5-Dichlorsubstitution die Wirksamkeit zumindest ebenso oder sogar stärker verbessert als eine zusätzliche Alkylierung mit Ketten bis zu 4C-Atomen am α -C-Atom der 3-chlorierten Verbindungen.

Erst die 1-(3-Chlorphenyl)-1-heptylaminoalkane (**102** bis **105**) sind aktiver als Verbindung **106**, N-Heptyl-3,5-dichlorbenzylamin.

Die aktivsten Verbindungen der untersuchten Klasse sollen *in vitro* und *in vivo* gegen *M. leprae* und gegen den Erreger der Geflügeltuberkulose, *M. avium-intracellulare*, getestet werden. Dieser Keim verursacht opportunistische Infektionen bei AIDS-Patienten und kann aufgrund seiner Multiresistenz nicht mehr mit den gängigen Therapeutika behandelt werden.

Da in den bisherigen Tests Racemate eingesetzt wurden, soll durch Enantiomerentrennung bzw. enantioselektive Synthese versucht werden, die Wirkung weiter zu verbessern.

Der Autor dankt der Wilhelm-Sander-Stiftung, München, und dem Deutschen Aussätzigen Hilfswerk, Würzburg für die finanzielle Unterstützung. Weiterer Dank gilt Frau E. Schreiber und Frau H. Vilser für die Mithilfe bei den mikrobiologischen und chemischen Arbeiten.

Experimenteller Teil

Schmp.: Büchi-510-Schmelzpunktapparat, nicht korrr.- $^1\text{H-NMR}$: Varian EM 360 A (60 MHz) oder Varian EM 390 (90 MHz), TMS als int. Stand. δ (ppm).- Elementaranalysen: Mikroanalytisches Labor der Universität Regensburg.

Herstellung der Verbindungen

Allgemeine Arbeitsvorschrift 1

(1-Phenyl-1-alkylaminoethane **2**, **8**, **12**, **24**, **46**, **56**, **66**, **76**, **83**, **88**, **93** und **98**)

a. N-Alkylbenzylidenamine: Lit.²⁾

b. 1-Phenyl-1-alkylaminoethane

0.1 Grammatom Magnesiumspäne und 0.1 mol CH_3I werden in absol. Ether 2 h unter Rückfluß gekocht. Anschließend filtriert man überschüssi-

ges Mg ab und entfernt das Lösungsmittel. Das Grignard-Reagens wird in trockenem Toluol aufgenommen. Zu dieser Lösung tropft man 0.02 mol Imin in trockenem Toluol und kocht 24 h unter Rückfluß. Anschließend hydrolysiert man mit Eiswasser, ersetzt Toluol durch Ether, trennt die org. Phase ab und trocknet mit Na_2SO_4 . Nach dem Füllen mit ether. HCl reinigt man durch Umkristallisation aus MeOH/Ether¹⁾⁸⁾⁹⁾.

Allgemeine Arbeitsvorschrift 2

(Verbindungen **13**, **14**, **17**, **19-21**, **25**, **26**, **34-36**, **47**, **48**, **50-54**, **57**, **58**, **60-64**, **67**, **68**, **70-74**, **84**, **89**, **94**, **99**, **103** und **104**)

a. Ketimine

0.02 mol des entspr. Ketons und 0.018 mol Amin werden in 70 ml trockenem Toluol mit einer Spatelspitze ZnCl_2 18 h am Wasserabscheider rückflußgekocht. Nach Abdestillieren des Toluols wird Ether zugegeben und mit H_2O ausgeschüttelt. Die ether. Phase wird abgetrennt und mit Na_2SO_4 getrocknet⁷⁾.

b. Reduktion der Ketimine mit LiAlH_4 : Lit.²⁾

Allgemeine Arbeitsvorschrift 3

(1-Phenyl-1-alkylaminopentane **5**, **9**, **16**, **28**, **49**, **59**, **69**, **77**, **80**, **85**, **90**, **95**, **100** und **105**)

a. N-Alkyl-benzylidenamine: Lit.²⁾

b. Addition von Butyllithium an Imine

0.017 mol Imin werden in 70 ml trockenem Ether gelöst und auf -70°C (Trockeneis/Aceton) gekühlt. Man tropft 0.025 mol Butyllithium langsam zu und rührt 4 h bei -70°C . Anschließend läßt man auf 0°C erwärmen und gießt auf Eiswasser. Die ether. Phase wird abgetrennt. Nach dem Trocknen der etherischen Phase mit Na_2SO_4 fällt man mit ether. HCl und kristallisiert aus MeOH-/Ether um⁸⁾.

Verbindungen

Folgende Verbindungen sind bekannt:

1²⁾¹⁰⁾, **2**⁶⁾⁹⁾, **3**⁶⁾¹¹⁾, **4**⁶⁾¹¹⁾, **5**⁶⁾¹²⁾, **7**²⁾, **8**⁶⁾, **9**⁶⁾, **10**¹³⁾, **11**²⁾¹⁴⁾, **12**¹⁵⁾, **13**⁶⁾¹¹⁾, **14**¹⁶⁾, **16**¹³⁾, **17**¹³⁾, **20**¹⁷⁾, **22**¹⁶⁾, **23**²⁾¹⁸⁾, **24**⁶⁾, **25**⁶⁾¹¹⁾, **26**⁶⁾, **27**¹⁾, **28**⁶⁾, **29**¹⁾, **30**¹⁾, **31**¹⁾, **33**¹⁾, **37**¹⁾, **39**¹⁾, **40**¹⁾, **41**¹⁾, **42**¹⁾, **43**¹⁾, **44**¹⁾, **45**²⁾⁸⁾, **46**¹⁹⁾, **49**²⁰⁾, **55**²⁾⁸⁾, **56**²¹⁾, **65**²⁾⁸⁾, **75**²⁾²²⁾, **76**²³⁾, **78**²⁾, **79**²⁾, **81**²⁾, **82**²⁾, **86**²⁾, **91**²⁾, **92**²⁾, **96**²⁾ und **106**²⁾.

10, **12**, **16**, **17**, **20**, **46** und **49** werden trotzdem beschrieben, da die Lit. schwer zugänglich ist.

Die Substanzen kristallisieren farblos. Die Kopplungskonstanten sind in Hz, die chem. Verschiebungen in ppm angegeben.

1-Phenyl-1-methylamino-heptan•HCl (**6**)

Schmp. 123°C .- $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}^+\text{HCl}$ (241.8) Ber. C 69.5 H 10.00 N 5.8 Gef. C 69.6 H 10.19 N 5.5.- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.97 (t, J = 7, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.07-1.96 (m, 11 H, $(\text{CH}_2)_5\text{-CH}_3$ und NH), 2.48 (s, 3H, N- CH_3), 3.73 (t, J = 7, 1H, CH), 7.96 (s, 5H arom.).

1-Phenyl-1-ethylamino-heptan•HCl (**10**)

Schmp. $153^\circ\text{C}^{13)}$.- $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}^+\text{HCl}$ (255.8) Ber. C 70.4 H 10.24 N 5.5 Gef. C 70.2 H 10.18 N 5.4.- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.76-2.01 (m, 17 H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, NH, $(\text{CH}_2)_5\text{-CH}_3$), 2.62 (q, J = 7, 2H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 3.87 (t, J = 7, 1H, CH), 7.93 (s, 5H arom.).

1-Phenyl-1-propylamino-ethan•HCl (**12**)

Schmp. 177°C ; Lit.¹⁵⁾: D,L*HBr: 157°C ; (-)*HBr: $182\text{-}188^\circ\text{C}$.- $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{N}^+\text{HCl}$ (199.7) Ber. C 66.2 H 9.08 N 7.0 Gef. C 66.0 H 9.09 N 7.0.-

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.97 (t, J = 7, 3H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.29-1.87 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, NH, CH-CH_3), 2.70 (t, J = 7, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$), 4.15 (q, J = 7, 1H, CH), 8.07 (s, 5H, arom.).

1-Phenyl-1-propylamino-2-methyl-propan-HCl (15)

Schmp. $221^\circ\text{C}^{(8)}$.- $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}^+\text{HCl}$ (227.8) Ber. C 68.6 H 9.74 N 6.2 Gef. C 68.5 H 9.70 N 6.3.- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.70-2.29 (m, 13 H, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$, NH, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.59 (t, J = 7, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$), 3.63 (d, J = 7, 1H, CH-N), 8.00 (s, 5H arom.).

1-Phenyl-1-propylamino-pentan-HCl (16)

Schmp. $210.5^\circ\text{C}^{(13)}$.- $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}^+\text{HCl}$ (241.8) Ber. C 69.5 H 10.00 N 5.8 Gef. C 69.8 H 9.95 N 5.6.- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.68-1.02 (m, 6H, $(\text{CH}_2)_2\text{-CH}_3$ und $(\text{CH}_2)_3\text{-CH}_3$), 1.07-1.93 (m, 9H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$, NH, $(\text{CH}_2)_3\text{-CH}_3$), 2.40 (t, J = 7, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$), 3.58 (t, J = 7, 1H, CH), 7.37 (s, 5H arom.).

1-Phenyl-1-propylamino-hexan-HCl (17)

Schmp. $181^\circ\text{C}^{(13)}$.- $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}^+\text{HCl}$ (255.8) Ber. C 70.4 H 10.24 N 5.5 Gef. C 70.3 H 10.20 N 5.3.- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.71-1.11 (m, 6H, $(\text{CH}_2)_2\text{-CH}_3$ und $(\text{CH}_2)_4\text{-CH}_3$), 1.20-1.95 (m, 11 H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$, NH, $(\text{CH}_2)_4\text{-CH}_3$), 2.62 (t, J = 7, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$), 3.90 (t, J = 7, 1H, CH), 8.01 (s, 5H arom.).

1-Phenyl-1-propylamino-heptan-HCl (18)

Schmp. 164°C .- $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{N}^+\text{HCl}$ (269.9) Ber. C 71.2 H 10.46 N 5.2 Gef. C 71.2 H 10.50 N 5.0.- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.73-1.07 (m, 6H, $(\text{CH}_2)_2\text{-CH}_3$ und $(\text{CH}_2)_5\text{-CH}_3$), 1.15-1.97 (m, 13 H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$, NH, $(\text{CH}_2)_5\text{-CH}_3$), 2.60 (t, J = 7, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$), 3.91 (t, J = 7, 1H, CH), 8.03 (s, 5H arom.).

1-Phenyl-1-propylamino-octan-HCl (19)

Schmp. 153°C .- $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{N}^+\text{HCl}$ (283.9) Ber. C 71.9 H 10.65 N 4.9 Gef. C 71.7 H 10.78 N 4.7.- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.70-1.08 (m, 6H, $(\text{CH}_2)_2\text{-CH}_3$ und $(\text{CH}_2)_6\text{-CH}_3$), 1.11-1.85 (m, 15 H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$, NH, $(\text{CH}_2)_6\text{-CH}_3$), 2.58 (t, J = 7, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$), 3.87 (t, J = 7, 1H, CH), 8.04 (s, 5H arom.).

1-Phenyl-1-propylamino-nonan-HCl (20)

Schmp. $145^\circ\text{C}^{(17)}$.- $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{N}^+\text{HCl}$ (297.9) Ber. C 72.6 H 10.83 N 4.7 Gef. C 72.5 H 10.94 N 4.6.- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.74-1.10 (m, 6H, $(\text{CH}_2)_2\text{-CH}_3$ und $(\text{CH}_2)_7\text{-CH}_3$), 1.19-1.89 (m, 17 H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$, NH, $(\text{CH}_2)_7\text{-CH}_3$), 2.60 (t, J = 7, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$), 3.88 (t, J = 7, 1H, CH), 7.98 (s, 5H arom.).

1-Phenyl-1-propylamino-decan-HCl (21)

Schmp. 141°C .- $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{N}^+\text{HCl}$ (311.9) Ber. C 73.2 H 10.99 N 4.5 Gef. C 73.3 H 10.98 N 4.5.- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.72-1.07 (m, 6H, $(\text{CH}_2)_2\text{-CH}_3$ und $(\text{CH}_2)_8\text{-CH}_3$), 1.10-1.80 (m, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$, NH, $(\text{CH}_2)_8\text{-CH}_3$), 2.46 (t, J = 7, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$), 3.62 (t, J = 7, 1H, CH), 7.37 (s, 5H arom.).

1-Phenyl-1-butylamino-hexan-HCl (32)

Schmp. 193°C .- $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{N}^+\text{HCl}$ (269.9) Ber. C 71.2 H 10.46 N 5.2 Gef. C 71.2 H 10.21 N 4.9.- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.78-1.14 (m, 6H, $(\text{CH}_2)_3\text{-CH}_3$

und $(\text{CH}_2)_4\text{-CH}_3$), 1.19-1.90 (m, 13 H, $\text{CH}_2\text{-(CH}_2)_2\text{-CH}_3$, NH, $(\text{CH}_2)_4\text{-CH}_3$), 2.71 (t, J = 7, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$), 3.93 (t, J = 7, 1H, CH), 8.01 (s, 5H arom.).

1-Phenyl-1-butylamino-octan-HCl (34)

Schmp. 157°C .- $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{N}^+\text{HCl}$ (297.9) Ber. C 72.6 H 10.83 N 4.7 Gef. C 72.6 H 10.85 N 4.5.- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.69-1.08 (m, 6H, $(\text{CH}_2)_3\text{-CH}_3$ und $(\text{CH}_2)_6\text{-CH}_3$), 1.11-1.89 (m, 17 H, $\text{CH}_2\text{-(CH}_2)_2\text{-CH}_3$, NH, $(\text{CH}_2)_6\text{-CH}_3$), 2.63 (t, J = 7, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$), 3.87 (t, J = 7, 1H, CH), 8.00 (s, 5H arom.).

1-Phenyl-1-butylamino-nonan-HCl (35)

Schmp. 150°C .- $\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{N}^+\text{HCl}$ (311.9) Ber. C 73.2 H 10.99 N 4.5 Gef. C 73.2 H 10.88 N 4.5.- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.71-1.11 (m, 6H, $(\text{CH}_2)_3\text{-CH}_3$ und $(\text{CH}_2)_7\text{-CH}_3$), 1.17-1.92 (m, 19 H, $\text{CH}_2\text{-(CH}_2)_2\text{-CH}_3$, NH, $(\text{CH}_2)_7\text{-CH}_3$), 2.68 (t, J = 7, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$), 3.91 (t, J = 7, 1H, CH), 8.00 (s, 5H arom.).

1-Phenyl-1-butylamino-decan-HCl (36)

Schmp. 147°C .- $\text{C}_{20}\text{H}_{35}\text{N}^+\text{HCl}$ (326.0) Ber. C 73.7 H 11.13 N 4.3 Gef. C 73.6 H 10.96 N 4.3.- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.59-0.98 (m, 6H, $(\text{CH}_2)_3\text{-CH}_3$ und $(\text{CH}_2)_8\text{-CH}_3$), 1.00-1.79 (m, 21 H, $\text{CH}_2\text{-(CH}_2)_2\text{-CH}_3$, NH, $(\text{CH}_2)_8\text{-CH}_3$), 2.39 (t, J = 7, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$), 3.50 (t, J = 7, 1H, CH), 7.30 (s, 5H arom.).

1-Phenyl-1-(1-methyl-propylamino)-3-methyl-butan-HCl (38)

Schmp. 268°C .- $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}^+\text{HCl}$ (255.8) Ber. C 70.4 H 10.24 N 5.5 Gef. C 70.4 H 10.34 N 5.1.- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.78-1.08 (m, 12 H, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{-CH}_3$ und $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.31-2.52 (m, 7H, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{-CH}_3$, NH, $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{CH}_3)_2$), 3.92 (t, J = 7, 1H, CH), 8.00 (s, 5H arom.).

1-Phenyl-1-pentylamino-ethan-HCl (46)

Schmp. $127^\circ\text{C}^{(19)}$.- $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{N}^+\text{HCl}$ (227.8) Ber. C 68.6 H 9.74 N 6.2 Gef. C 68.8 H 9.68 N 6.0.- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.97 (t, J = 7, 3H, $(\text{CH}_2)_4\text{-CH}_3$), 1.18-1.79 (m, 10 H, $\text{CH}_2\text{-(CH}_2)_3\text{-CH}_3$, NH, CH-CH_3), 2.71 (t, J = 7, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$), 4.14 (q, J = 7, 1H, CH), 8.03 (s, 5H arom.).

1-Phenyl-1-pentylamino-propan-HCl (47)

Schmp. 175°C .- $\text{C}_{14}\text{H}_{23}\text{N}^+\text{HCl}$ (241.8) Ber. C 69.5 H 10.00 N 5.8 Gef. C 69.5 H 9.99 N 5.7.- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.65-1.02 (m, 6H, $(\text{CH}_2)_4\text{-CH}_3$ und $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.10-1.95 (m, 9H, $\text{CH}_2\text{-(CH}_2)_3\text{-CH}_3$, NH, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 2.45 (t, J = 7, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$), 3.51 (t, J = 7, 1H, CH), 7.33 (s, 5H arom.).

1-Phenyl-1-pentylamino-butan-HCl (48)

Schmp. 197°C .- $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}^+\text{HCl}$ (255.8) Ber. C 70.4 H 10.24 N 5.5 Gef. C 70.3 H 10.04 N 5.4.- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.71-1.05 (m, 6H, $(\text{CH}_2)_4\text{-CH}_3$ und $(\text{CH}_2)_2\text{-CH}_3$), 1.09-1.81 (m, 11 H, $\text{CH}_2\text{-(CH}_2)_3\text{-CH}_3$, NH, $(\text{CH}_2)_2\text{-CH}_3$), 2.47 (t, J = 7, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$), 3.62 (t, J = 7, 1H, CH), 7.37 (s, 5H arom.).

1-Phenyl-1-pentylamino-pentan-HCl (49)

Schmp. $188.5^\circ\text{C}^{(20)}$.- $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{N}^+\text{HCl}$ (269.9) Ber. C 71.2 H 10.46 N 5.2 Gef. C 71.3 H 10.41 N 5.0.- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.62-1.00 (m, 6H, $(\text{CH}_2)_4\text{-CH}_3$ und $(\text{CH}_2)_3\text{-CH}_3$), 1.05-1.85 (m, 13 H, $\text{CH}_2\text{-(CH}_2)_3\text{-CH}_3$, NH, $(\text{CH}_2)_3\text{-CH}_3$), 2.40 (t, J = 7, 2H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$), 3.55 (t, J = 7, 1H, CH), 7.37 (s, 5H arom.).

1-Phenyl-1-pentylamino-hexan•HCl (50)

Schmp. 198°C.- $C_{17}H_{29}N^+HCl$ (283.9) Ber. C 71.9 H 10.65 N 4.9 Gef. C 72.3 H 10.72 N 4.9.- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 0.70-1.05 (m, 6H, $(CH_2)_4-CH_3$ und $(CH_2)_4-CH_3$), 1.10-1.80 (m, 15 H, $CH_2-(CH_2)_3-CH_3$, NH, $(CH_2)_4-CH_3$), 2.45 (t, J = 7, 2H, N- CH_2-CH_2), 3.58 (t, J = 7, 1H, CH), 7.36 (s, 5H arom.).

1-Phenyl-1-pentylamino-heptan•HCl (51)

Schmp. 178°C.- $C_{18}H_{31}N^+HCl$ (297.9) Ber. C 72.6 H 10.83 N 4.7 Gef. C 72.5 H 10.89 N 4.5.- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 0.71-1.08 (m, 6H, $(CH_2)_4-CH_3$ und $(CH_2)_5-CH_3$), 1.11-1.83 (m, 17 H, $CH_2-(CH_2)_3-CH_3$, NH, $(CH_2)_5-CH_3$), 2.61 (t, J = 7, 2H, N- CH_2-CH_2), 3.86 (t, J = 7, 1H, CH), 8.01 (s, 5H arom.).

1-Phenyl-1-pentylamino-octan•HCl (52)

Schmp. 157°C.- $C_{19}H_{33}N^+HCl$ (311.9) Ber. C 73.2 H 10.99 N 4.5 Gef. C 73.0 H 10.70 N 4.3.- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 0.67-1.05 (m, 6H, $(CH_2)_4-CH_3$ und $(CH_2)_6-CH_3$), 1.12-1.90 (m, 19 H, $CH_2-(CH_2)_4-CH_3$, NH, $(CH_2)_6-CH_3$), 2.62 (t, J = 7, 2H, N- CH_2-CH_2), 3.90 (t, J = 7, 1H, CH), 7.97 (s, 5H arom.).

1-Phenyl-1-pentylamino-nonan•HCl (53)

Schmp. 140°C.- $C_{20}H_{35}N^+HCl$ (326.0) Ber. C 73.7 H 11.13 N 4.3 Gef. C 73.5 H 11.05 N 4.3.- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 0.70-1.04 (m, 6H, $(CH_2)_4-CH_3$ und $(CH_2)_7-CH_3$), 1.10-1.90 (m, 21 H, $CH_2-(CH_2)_3-CH_3$, NH, $(CH_2)_7-CH_3$), 2.62 (t, J = 7, 2H, N- CH_2-CH_2), 3.86 (t, J = 7 Hz, 1H, CH), 7.92 (s, 5H arom.).

1-Phenyl-1-pentylamino-decan•HCl (54)

Schmp. 132.5°C.- $C_{21}H_{37}N^+HCl$ (340.0) Ber. C 74.2 H 11.27 N 4.1 Gef. C 74.0 H 11.19 N 4.1.- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 0.77-1.02 (m, 6H, $(CH_2)_4-CH_3$ und $(CH_2)_8-CH_3$), 1.07-1.79 (m, 23 H, $CH_2-(CH_2)_3-CH_3$, NH, $(CH_2)_8-CH_3$), 2.45 (t, J = 7, 2H, N- CH_2-CH_2), 3.58 (t, J = 7, 1H, CH), 7.37 (s, 5H arom.).

1-Phenyl-1-hexylamino-propan•HCl (57)

Schmp. 143°C.- $C_{15}H_{25}N^+HCl$ (255.8) Ber. C 70.4 H 10.24 N 5.5 Gef. C 70.6 H 10.25 N 5.3.- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 0.67-1.05 (m, 6H, $(CH_2)_5-CH_3$ und CH_2-CH_3), 1.10-1.98 (m, 11 H, $CH_2-(CH_2)_4-CH_3$, NH, CH_2-CH_3), 2.50 (t, J = 7, 2H, N- CH_2-CH_2), 3.55 (t, J = 7, 1H, CH), 7.38 (s, 5H arom.).

1-Phenyl-1-hexylamino-butan•HCl (58)

Schmp. 164°C.- $C_{16}H_{27}N^+HCl$ (269.9) Ber. C 71.2 H 10.46 N 5.2 Gef. C 71.1 H 10.49 N 5.2.- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 0.77-1.10 (m, 6H, $(CH_2)_5-CH_3$ und $(CH_2)_2-CH_3$), 1.17-1.95 (m, 13 H, $CH_2-(CH_2)_4-CH_3$, NH, $(CH_2)_2-CH_3$), 2.63 (t, J = 7, 2H, N- CH_2-CH_2), 3.90 (t, J = 7, 1H, CH), 7.97 (s, 5H arom.).

1-Phenyl-1-hexylamino-pentan•HCl (59)

Schmp. 185°C.- $C_{17}H_{29}N^+HCl$ (283.9) Ber. C 71.9 H 10.65 N 4.9 Gef. C 72.0 H 10.74 N 4.8.- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 0.59-0.93 (m, 6H, $(CH_2)_5-CH_3$ und $(CH_2)_3-CH_3$), 0.99-1.70 (m, 15 H, $CH_2-(CH_2)_4-CH_3$, NH, $(CH_2)_3-CH_3$), 2.40 (t, J = 7, 2H, N- CH_2-CH_2), 3.51 (t, J = 7, 1H, CH), 7.30 (s, 5H arom.).

1-Phenyl-1-hexylamino-hexan•HCl (60)

Schmp. 188°C.- $C_{18}H_{31}N^+HCl$ (297.9) Ber. C 72.6 H 10.83 N 4.7 Gef. C 72.5 H 10.78 N 4.6.- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 0.79-0.97 (m, 6H, $(CH_2)_5-CH_3$ und $(CH_2)_4-CH_3$), 1.02-1.78 (m, 17 H, $CH_2-(CH_2)_4-CH_3$, NH, $(CH_2)_4-CH_3$), 2.40 (t, J = 7, 2H, N- CH_2-CH_2), 3.55 (t, J = 7, 1H, CH), 7.32 (s, 5H arom.).

1-Phenyl-1-hexylamino-heptan•HCl (61)

Schmp. 173°C.- $C_{19}H_{33}N^+HCl$ (311.9) Ber. C 73.2 H 10.99 N 4.5 Gef. C 73.2 H 10.92 N 4.1.- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 0.75-1.02 (m, 6H, $(CH_2)_5-CH_3$ und $(CH_2)_5-CH_3$), 1.10-1.77 (m, 19 H, $CH_2-(CH_2)_4-CH_3$, NH, $(CH_2)_5-CH_3$), 2.41 (t, J = 7, 2H, N- CH_2-CH_2), 3.58 (t, J = 7, 1H, CH), 7.37 (s, 5H arom.).

1-Phenyl-1-hexylamino-octan•HCl (62)

Schmp. 154°C.- $C_{20}H_{35}N^+HCl$ (326.0) Ber. C 73.7 H 11.13 N 4.3 Gef. C 73.4 H 11.06 N 4.0.- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 0.72-1.03 (m, 6H, $(CH_2)_5-CH_3$ und $(CH_2)_6-CH_3$), 1.10-1.80 (m, 21 H, $CH_2-(CH_2)_4-CH_3$, NH, $(CH_2)_6-CH_3$), 2.48 (t, J = 7, 2H, N- CH_2-CH_2), 3.58 (t, J = 7, 1H, CH), 7.35 (s, 5H arom.).

1-Phenyl-1-hexylamino-nonan•HCl (63)

Schmp. 132°C.- $C_{21}H_{37}N^+HCl$ (340.0) Ber. C 74.2 H 11.27 N 4.1 Gef. C 74.2 H 11.06 N 4.0.- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 0.79-1.10 (m, 6H, $(CH_2)_5-CH_3$ und $(CH_2)_7-CH_3$), 1.17-1.90 (m, 23 H, $CH_2-(CH_2)_4-CH_3$, NH, $(CH_2)_7-CH_3$), 2.65 (t, J = 7, 2H, N- CH_2-CH_2), 3.88 (t, J = 7, 1H, CH), 8.00 (s, 5H arom.).

1-Phenyl-1-hexylamino-decan•HCl (64)

Schmp. 130°C.- $C_{22}H_{39}N^+HCl$ (354.0) Ber. C 74.6 H 11.39 N 4.0 Gef. C 74.7 H 11.00 N 3.9.- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 0.75-1.08 (m, 6H, $(CH_2)_5-CH_3$ und $(CH_2)_8-CH_3$), 1.12-1.82 (m, 25 H, $CH_2-(CH_2)_4-CH_3$, NH, $(CH_2)_8-CH_3$), 2.45 (t, J = 7, 2H, N- CH_2-CH_2), 3.55 (t, J = 7, 1H, CH), 7.33 (s, 5H arom.).

1-Phenyl-1-heptylamino-ethan•HCl (66)

Schmp. 109°C.- $C_{15}H_{25}N^+HCl$ (255.8) Ber. C 70.4 H 10.24 N 5.5 Gef. C 70.1 H 10.08 N 5.3.- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 0.91 (t, J = 7, 3H, $(CH_2)_6-CH_3$), 1.17-1.76 (m, 14 H, $CH_2-(CH_2)_5-CH_3$, NH, $CH-CH_3$), 2.65 (t, J = 7 Hz, 2H, N- CH_2-CH_2), 4.08 (q, J = 7, 1H, CH), 7.97 (s, 5H arom.).

1-Phenyl-1-heptylamino-propan•HCl (67)

Schmp. 125°C.- $C_{16}H_{27}N^+HCl$ (269.9) Ber. C 71.2 H 10.46 N 5.2 Gef. C 71.2 H 10.49 N 5.1.- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 0.61-0.99 (m, 6H, $(CH_2)_6-CH_3$ und CH_2-CH_3), 1.11-1.86 (m, 13 H, $CH_2-(CH_2)_5-CH_3$, NH, CH_2-CH_3), 2.41 (t, J = 7, 2H, N- CH_2-CH_2), 3.45 (t, J = 7, 1H, CH), 7.27 (s, 5H arom.).

1-Phenyl-1-heptylamino-butan•HCl (68)

Schmp. 144°C.- $C_{17}H_{29}N^+HCl$ (283.9) Ber. C 71.9 H 10.65 N 4.9 Gef. C 71.9 H 10.70 N 4.9.- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 0.65-1.03 (m, 6H, $(CH_2)_6-CH_3$ und $(CH_2)_2-CH_3$), 1.05-1.75 (m, 15 H, $CH_2-(CH_2)_5-CH_3$, NH, $(CH_2)_2-CH_3$), 2.38 (t, J = 7, 2H, N- CH_2-CH_2), 3.52 (t, J = 7, 1H, CH), 7.25 (s, 5H arom.).

1-Phenyl-1-heptylamino-pentan•HCl (69)

Schmp. 156°C.- $C_{18}H_{31}N^+HCl$ (297.9) Ber. C 72.6 H 10.83 N 4.7 Gef. C 72.6 H 10.85 N 4.7.- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 0.69-0.97 (m, 6H, $(CH_2)_6-CH_3$ und $(CH_2)_3-CH_3$), 1.04-1.90 (m, 17 H, $CH_2-(CH_2)_5-CH_3$, NH, $(CH_2)_3-CH_3$), 2.40 (t, J = 7, 2H, N- CH_2-CH_2), 3.53 (t, J = 7, 1H, CH), 7.30 (s, 5H arom.).

1-Phenyl-1-heptylamino-hexan•HCl (70)

Schmp. 162°C.- $C_{19}H_{33}N^+HCl$ (311.9) Ber. C 73.2 H 10.99 N 4.5 Gef. C 73.1 H 10.94 N 4.5.- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 0.70-0.98 (m, 6H, $(CH_2)_6-CH_3$ und $(CH_2)_4-CH_3$), 1.05-1.75 (m, 19 H, $CH_2-(CH_2)_5-CH_3$, NH, $(CH_2)_4-CH_3$), 2.41 (t, J = 7, 2H, N- CH_2-CH_2), 3.55 (t, J = 7, 1H, CH), 7.33 (s, 5H arom.).

1-Phenyl-1-heptylamino-heptan•HCl (71)

Schmp. 148°C.- $C_{20}H_{35}N^+HCl$ (326.0) Ber. C 73.7 H 11.13 N 4.3 Gef. C 73.7 H 11.18 N 4.3.- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 0.77-1.03 (m, 6H, $(CH_2)_6-CH_3$ und $(CH_2)_5-CH_3$), 1.10-1.79 (m, 21 H, $CH_2-(CH_2)_5-CH_3$, NH, $(CH_2)_5-CH_3$), 2.49 (t, J = 7, 2H, N- CH_2-CH_2), 3.61 (t, J = 7, 1H, CH), 7.33 (s, 5H arom.).

1-Phenyl-1-heptylamino-octan•HCl (72)

Schmp. 144°C.- $C_{21}H_{37}N^+HCl$ (340.0) Ber. C 74.2 H 11.27 N 4.1 Gef. C 74.0 H 10.85 N 4.1.- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 0.65-0.98 (m, 6H, $(CH_2)_6-CH_3$ und $(CH_2)_6-CH_3$), 1.05-1.75 (m, 23 H, $CH_2-(CH_2)_5-CH_3$, NH, $(CH_2)_6-CH_3$), 2.40 (t, J = 7, 2H, N- CH_2-CH_2), 3.54 (t, J = 7, 1H, CH), 7.33 (s, 5H arom.).

1-Phenyl-1-heptylamino-nonan•HCl (73)

Schmp. 131°C.- $C_{22}H_{39}N^+HCl$ (354.0) Ber. C 74.6 H 11.39 N 4.0 Gef. C 74.7 H 11.30 N 3.9.- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 0.80-1.07 (m, 6H, $(CH_2)_6-CH_3$ und $(CH_2)_7-CH_3$), 1.17-1.98 (m, 25 H, $CH_2-(CH_2)_5-CH_3$, NH, $(CH_2)_7-CH_3$), 2.63 (t, J = 7, 2H, N- CH_2-CH_2), 3.87 (t, J = 7, 1H, CH), 7.97 (s, 5H arom.).

1-Phenyl-1-heptylamino-decan•HCl (74)

Schmp. 126°C.- $C_{23}H_{41}N^+HCl$ (368.0) Ber. C 75.1 H 11.50 N 3.8 Gef. C 75.2 H 11.47 N 3.7.- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 0.76-1.02 (m, 6H, $(CH_2)_6-CH_3$ und $(CH_2)_8-CH_3$), 1.10-1.78 (m, 27 H, $CH_2-(CH_2)_5-CH_3$, NH, $(CH_2)_8-CH_3$), 2.47 (t, J = 7, 2H, N- CH_2-CH_2), 3.60 (t, J = 7, 1H, CH), 7.37 (s, 5H arom.).

1-(3-Chlorphenyl)-1-methylamino-pentan•HCl (77)

Schmp. 145°C.- $C_{12}H_{18}NCl^+HCl$ (248.2) Ber. C 58.1 H 7.72 N 5.6 Gef. C 58.0 H 7.55 N 5.4.- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 0.86 (t, J = 7, 3H, $(CH_2)_3-CH_3$), 1.02-1.84 (m, 7H, $(CH_2)_3-CH_3$, NH), 2.20 (s, 3H, N- CH_3), 3.47 (t, J = 7, 1H, CH), 7.19-7.47 (m, 4H arom.).

1-(3-Chlorphenyl)-1-ethylamino-pentan•HCl (80)

Schmp. 163°C.- $C_{13}H_{20}NCl^+HCl$ (262.2) Ber. C 59.6 H 8.07 N 5.3 Gef. C 59.6 H 8.20 N 5.3.- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 0.64-1.69 (m, 13H, N- CH_2-CH_3 , NH, $(CH_2)_3-CH_3$), 2.44 (q, J = 7, 2H, N- CH_2-CH_3), 3.52 (t, J = 7, 1H, CH), 7.12-7.41 (m, 4H arom.).

1-(3-Chlorphenyl)-1-propylamino-ethan•HCl (83)

Schmp. 176°C.- $C_{11}H_{16}NCl^+HCl$ (234.2) Ber. C 56.4 H 7.32 N 6.0 Gef. C 56.5 H 7.33 N 5.9.- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 0.88 (t, J = 7, 3H, $(CH_2)_2-CH_3$), 1.17-1.71 (m, 6H, CH- CH_3 , NH, $CH_2-CH_2-CH_3$), 2.45 (t, J = 7, 2H, N- CH_2-CH_2), 3.75 (q, J = 7, 1H, CH), 7.20-7.42 (m, 4H arom.).

1-(3-Chlorphenyl)-1-propylamino-propan•HCl (84)

Schmp. 196°C.- $C_{12}H_{18}NCl^+HCl$ (248.2) Ber. C 58.1 H 7.72 N 5.6 Gef. C 58.4 H 7.75 N 5.6.- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 0.69-1.13 (m, 6H, $(CH_2)_2-CH_3$ und CH_2-CH_3), 1.16-2.18 (m, 5H, $CH_2-CH_2-CH_3$, NH, CH_2-CH_3), 2.61 (t, J = 7, 2H, N- CH_2-CH_2), 3.80 (t, J = 7, 1H, CH), 7.79-8.06 (m, 4H arom.).

1-(3-Chlorphenyl)-1-propylamino-pentan•HCl (85)

Schmp. 180.5°C.- $C_{14}H_{22}NCl^+HCl$ (276.3) Ber. C 60.9 H 8.39 N 5.1 Gef. C 60.5 H 8.18 N 4.9.- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 0.61-0.95 (m, 6H, $(CH_2)_2-CH_3$ und $(CH_2)_3-CH_3$), 0.98-1.78 (m, 9H, $CH_2-CH_2-CH_3$, NH, $(CH_2)_3-CH_3$), 2.22 (t, J = 7, 2H, N- CH_2-CH_2), 3.45 (t, J = 7, 1H, CH), 7.08-7.40 (m, 4H arom.).

N-Butyl-3-chlor-benzylamin•HCl (87)

Schmp. 236°C⁸⁾.- $C_{11}H_{16}NCl^+HCl$ (234.2) Ber. C 56.4 H 7.31 N 6.0 Gef. C 56.5 H 7.30 N 5.9.- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 1.00 (t, J = 7, 3H, $(CH_2)_3-CH_3$), 1.29-1.84 (m, 5H, $CH_2-(CH_2)_2-CH_3$, NH), 2.86 (t, J = 7, 2H, N- CH_2-CH_2), 4.14 (s, 2H, CH_2), 7.90-8.15 (m, 4H arom.).

1-(3-Chlorphenyl)-1-butylamino-ethan•HCl (88)

Schmp. 154°C.- $C_{12}H_{18}NCl^+HCl$ (248.2) Ber. C 58.1 H 7.72 N 5.6 Gef. C 58.2 H 7.69 N 5.4.- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 0.92 (t, J = 7, 3H, $(CH_2)_3-CH_3$), 1.20-1.68 (m, 8H, $CH_2-(CH_2)_2-CH_3$, NH, CH- CH_3), 2.64 (t, J = 7, N- CH_2-CH_2), 4.04 (q, J = 7, 1H, CH), 7.82-8.05 (m, 4H arom.).

1-(3-Chlorphenyl)-1-butylamino-propan•HCl (89)

Schmp. 176°C.- $C_{13}H_{20}NCl^+HCl$ (262.2) Ber. C 59.6 H 8.07 N 5.3 Gef. C 59.8 H 7.99 N 5.2.- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 0.69-1.14 (m, 6H, $(CH_2)_3-CH_3$ und CH_2-CH_3), 1.22-2.12 (m, 7H, $CH_2-(CH_2)_2-CH_3$, NH, CH_2-CH_3), 2.65 (t, J = 7, 2H, N- CH_2-CH_2), 3.78 (t, J = 7, 1H, CH), 7.81-8.05 (m, 4H arom.).

1-(3-Chlorphenyl)-1-butylamino-pentan•HCl (90)

Schmp. 192.5°C.- $C_{15}H_{24}NCl^+HCl$ (290.3) Ber. C 62.1 H 8.68 N 4.8 Gef. C 62.1 H 8.69 N 4.7.- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 0.60-0.95 (m, 6H, $(CH_2)_3-CH_3$ und $(CH_2)_3-CH_3$), 0.98-1.76 (m, 11 H, $CH_2-(CH_2)_2-CH_3$, NH, $(CH_2)_3-CH_3$), 2.38 (t, J = 7, 2H, N- CH_2-CH_2), 3.49 (t, J = 7, 1H, CH), 7.09-7.36 (m, 4H arom.).

1-(3-Chlorphenyl)-1-pentylamino-ethan•HCl (93)

Schmp. 137.5°C.- $C_{13}H_{20}NCl^+HCl$ (262.2) Ber. C 59.6 H 8.07 N 5.3 Gef. C 59.8 H 7.96 N 5.1.- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 0.90 (t, J = 7, 3H, $(CH_2)_4-CH_3$), 1.10-1.64 (m, 10 H, $CH_2-(CH_2)_3-CH_3$, NH, CH- CH_3), 2.60 (t, J = 7, 2H, N- CH_2-CH_2), 4.03 (q, J = 7, 1H, CH), 7.79-8.06 (m, 4H arom.).

1-(3-Chlorphenyl)-1-pentylamino-propan•HCl (94)

Schmp. 150°C.- $C_{14}H_{22}NCl^+HCl$ (276.3) Ber. C 60.9 H 8.39 N 5.1 Gef. C 61.0 H 8.47 N 4.9.- 1H -NMR ($CDCl_3$): δ = 0.66-1.10 (m, 6H, $(CH_2)_4-$

CH_3 und $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.13-2.10 (m, 9H, $\text{CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$, NH, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 2.63 (t, J = 7, 2H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 3.78 (t, J = 7, 1H, CH), 7.82-8.09 (m, 4H arom.).

1-(3-Chlorphenyl)-1-pentylamino-pentan•HCl (95)

Schmp. 181°C.- $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{ClN•HCl}$ (304.3) Ber. C 63.2 H 8.94 N 4.6 Gef. C 63.3 H 8.67 N 4.5.- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.70-1.00 (m, 6H, $(\text{CH}_2)_4\text{-CH}_3$ und $(\text{CH}_2)_3\text{-CH}_3$), 1.00-1.81 (m, 13 H, $\text{CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3\text{-CH}_3$, NH, $(\text{CH}_2)_3\text{-CH}_3$), 2.38 (t, J = 7, 2H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 3.50 (t, J = 7, 1H, CH), 7.08-7.40 (m, 4H arom.).

N-Hexyl-3-chlor-benzylamin•HCl (97)

Schmp. 217°C.- $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{ClN•HCl}$ (262.2) Ber. C 59.6 H 8.07 N 5.3 Gef. C 59.6 H 8.09 N 5.2.- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.95 (t, J = 7, 3H, $(\text{CH}_2)_5\text{-CH}_3$), 1.18-1.78 (m, 9H, $\text{CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_4\text{-CH}_3$, NH), 2.84 (t, J = 7, 2H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 4.12 (s, 2H, CH_2), 7.86-8.12 (m, 4H arom.).

1-(3-Chlorphenyl)-1-hexylamino-ethan•HCl (98)

Schmp. 129°C.- $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{ClN•HCl}$ (276.3) Ber. C 60.9 H 8.39 N 5.1 Gef. C 61.1 H 8.42 N 4.9.- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 1.02 (t, J = 7, 3H, $(\text{CH}_2)_5\text{-CH}_3$), 1.18-1.74 (m, 12 H, $\text{CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_4\text{-CH}_3$, NH, CH- CH_3), 2.69 (t, J = 7, 2H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 4.10 (q, J = 7, 1H, CH), 7.88-8.14 (m, 4H arom.).

1-(3-Chlorphenyl)-1-hexylamino-propan•HCl (99)

Schmp. 149°C.- $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{ClN•HCl}$ (290.3) Ber. C 62.1 H 8.68 N 4.8 Gef. C 62.2 H 8.50 N 4.8.- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.68-1.12 (m, 6H, $(\text{CH}_2)_5\text{-CH}_3$ und $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.17-2.13 (m, 11 H, $\text{CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_4\text{-CH}_3$, NH, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 2.69 (t, J = 7, 2H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 3.80 (t, J = 7, 1H, CH), 7.78-8.04 (m, 4H arom.).

1-(3-Chlorphenyl)-1-hexylamino-pentan•HCl (100)

Schmp. 163°C.- $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{ClN•HCl}$ (318.3) Ber. C 64.1 H 9.18 N 4.4 Gef. C 64.2 H 9.36 N 4.2.- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.66-1.00 (m, 6H, $(\text{CH}_2)_5\text{-CH}_3$ und $(\text{CH}_2)_3\text{-CH}_3$), 1.05-1.70 (m, 15 H, $\text{CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_4\text{-CH}_3$, NH, $(\text{CH}_2)_3\text{-CH}_3$), 2.40 (t, J = 7, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 3.42 (t, J = 7, 1H, CH), 7.08-7.38 (m, 4H arom.).

N-Hexyl-3,5-dichlor-benzylamin•HCl (101)

Schmp. 200°C.- $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{N•HCl}$ (296.7) Ber. C 52.6 H 6.80 N 4.7 Gef. C 53.0 H 6.68 N 4.7.- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.86 (t, J = 7, 3H, $(\text{CH}_2)_5\text{-CH}_3$), 1.05-1.69 (m, 8H, $\text{CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_4\text{-CH}_3$), 2.27 (s, 1H, NH), 2.63 (t, J = 7, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 3.82 (s, 2H, CH_2), 7.34 (s, 3H arom.).

N-Heptyl-3-chlor-benzylamin•HCl (102)

Schmp. 193°C.- $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{ClN•HCl}$ (276.3) Ber. C 60.9 H 8.39 N 5.1 Gef. C 60.9 H 8.39 N 5.0.- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.83 (t, J = 7, 3H, $(\text{CH}_2)_6\text{-CH}_3$), 1.09-1.61 (m, 11 H, $\text{CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_5\text{-CH}_3$, NH), 2.63 (t, J = 7, 2H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 3.79 (s, 2H, CH_2), 7.13-7.41 (m, 4H arom.).

1-(3-Chlorphenyl)-1-heptylamino-ethan•HCl (103)

Schmp. 122°C.- $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{ClN•HCl}$ (290.3) Ber. C 62.1 H 8.68 N 4.8 Gef. C 62.5 H 8.40 N 4.6.- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.91 (t, J = 7, 3H, $(\text{CH}_2)_6\text{-CH}_3$), 1.11-1.61 (m, 14 H, $\text{CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_5\text{-CH}_3$, NH, CH- CH_3), 2.48 (t, J = 7, 2H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 3.75 (q, J = 7, 1H, CH), 7.17-7.41 (m, 4H arom.).

1-(3-Chlorphenyl)-1-heptylamino-propan•HCl (104)

Schmp. 134°C.- $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{ClN•HCl}$ (304.3) Ber. C 63.2 H 8.87 N 4.6 Gef. C 63.1 H 8.74 N 4.6.- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.67-1.08 (m, 6H, $(\text{CH}_2)_6\text{-CH}_3$ und $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 1.21-2.02 (m, 13 H, $\text{CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_5\text{-CH}_3$, NH, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 2.63 (t, J = 7, 2H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 3.80 (t, J = 7, 1H, CH), 7.87-8.11 (m, 4H arom.).

1-(3-Chlorphenyl)-1-heptylamino-pentan•HCl (105)

Schmp. 143°C.- $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{ClN•HCl}$ (332.4) Ber. C 65.1 H 9.40 N 4.2 Gef. C 64.9 H 9.11 N 4.0.- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.70-0.98 (m, 6H, $(\text{CH}_2)_6\text{-CH}_3$ und $(\text{CH}_2)_3\text{-CH}_3$), 1.05-1.76 (m, 17 H, $\text{CH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_5\text{-CH}_3$, NH, $(\text{CH}_2)_3\text{-CH}_3$), 2.33 (t, J = 7, 2H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 3.50 (t, J = 7, 1H, CH), 7.11-7.42 (m, 4H arom.).

Mikrobiologische Testmethode

Die Verbindungen werden in H_2O oder DMSO gelöst und der *Middlebrook-7H9*-Nährlösung in geometrischer Verdünnungsreihe zugegeben. Die Endkonzentration an DMSO beträgt 2.5%. Die Teströhrchen werden mit einer Suspension von *M. tuberculosis H 37 Ra* (Max-von-Pettenkofer-Institut für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie der Univ. München) in physiologischer Kochsalzlösung so beimpft, daß in den Kulturgefäßen (18 mm Durchmesser) eine Extinktionsdifferenz von 0.04 festzustellen ist (Eppendorf 1101 M Photometer, 546 nm). Dies entspricht $5 \cdot 10^6$ Keimen/ml. Es wird 21 Tage bei 37°C in einem Rundschtüttler (TR-1 und ITH-1, B. Braun-Melsungen, 100 Umdrehungen/min) inkubiert. Das Bakterienwachstum wird 1 x täglich und 5 x wöchentlich durch Trübungsmessung ausgewertet. Die kleinste Konzentration, die eine Wachstumskurve ergibt, die den Wert 0.2 nicht übersteigt, wird als minimale Hemmkonzentration (MHK) bezeichnet.

Literatur

- 1 G. Ruckdeschel, D. Stransky, H. Schönenberger, *Pharmazie* **1976**, 31, 374-381.
- 2 W. Meindl, E.v. Angerer, H. Schönenberger, G. Ruckdeschel, *J. Med. Chem.* **1984**, 27, 1111-1118.
- 3 W. Meindl, H. Schönenberger, A.M. Dhople, K.J. Seydel, *Drugs Future* **1987**, 12, 1108-1110.
- 4 A.M. Dhople, L.C. Strong, W. Meindl, H. Schönenberger, G.D. Gardner, *Arzneim. Forsch.* **1991**, 41, 253-256.
- 5 W. Meindl, H. Schönenberger, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1989**, 322, 453-456.
- 6 H. Thies, H. Schönenberger, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1956**, 289, 408-417.
- 7 G. Reddelien, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, 43, 2476-2480.
- 8 D. Stransky, Dissertation, Universität München, **1975**.
- 9 M. Busch, L. Leefhelm, *J. Prakt. Chem.* **1907**, 77, 20-24.
- 10 H. Emde, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **1909**, 247, 351-368.
- 11 K.N. Campbell, C.H. Helbing, M.P. Florkowski, B.K. Campbell, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 3868-3870.
- 12 R.E. Lutz, P.S. Bailey, J.R. Rowlett, J.W. Wilson, R.K. Allison, M.T. Clark, N.H. Leake, R.H. Jordan, R.J. Keller, K.C. Nicodemus, *J. Org. Chem.* **1947**, 12, 760-766.
- 13 N.S. Kozlov, L.I. Moiseenok, S.I. Kozintsev, *Dokl. Akad. Nauk BSSR* **1979**, 23, 1006-1009; *Chem. Abstr.* **1980**, 92, 110598h.
- 14 S.L. Shapiro, V.A. Parrino, L. Freedman, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 3728-3736.
- 15 A.P. Terent'ev, E.G. Rukhadze, V.V. Dunina, E.V. Drobyshevskaya, *Zh. Obshch. Khim.* **1968**, 38, 715-720; *Chem. Abstr.* **1968**, 69, 51756h.
- 16 J. Huet, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1964**, 952-978.

- 17 Ciba-Geigy AG (Erf. D. Reinher, B. Hugelin, E. Troxler), Ger. Offen. 2,507,007, **1975**, (Cl.C07C.A61L); *Chem. Abstr.* **1975**, 83, 205757n.
- 18 A. Einhorn, H. Pfeiffer, *Liebigs Ann. Chem.* **1900**, 310, 225-229.
- 19 Dow Chemical Co. (Erf. G.H. Coleman, F.B. Smith), U.S. 2,422,658, 24.6.1947; *Chem. Abstr.* **1947**, 41, 6899e.
- 20 L. Hu, B. Mauze, L. Miginiac, *C.R. Hebd. Seances Acad. Sci., Ser. C.* **1977**, 284, 195-198; *Chem. Abstr.* **1977**, 86, 170982q.
- 21 S. Murahashi, T. Shimamura, I. Moritani, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1974**, 22, 931-932.
- 22 J.v. Braun, R. Michalis, *Liebigs Ann. Chem.* **1933**, 507, 1-14.
- 23 R.W. Fuller, B.B. Molloy, W.A. Day, B.W. Roush, M.M. Marsh, *J. Med. Chem.* **1973**, 16, 101-106.

[Ph40]