

G.S. Sidhu, P.B. Sattur und Y.S. Sadanandam

## Synthese und Pharmakologie von N-Aminoacyl-benzylaminen

Aus dem Regional Research Laboratory, Hyderabad-9 (Indien)  
(Eingegangen am 3. März 1972)

Eine große Anzahl von N-Aminoacyl-benzylaminen wurde hergestellt. Ihre antipyretischen, entzündungshemmenden und antikonvulsiven Eigenschaften sowie ihre pharmakologische Wirkung auf das Zentralnervensystem wurden im Tierversuch getestet. Versuche zur Struktur-Wirkungsbeziehung wurden unternommen.

### N-Aminoacyl-benzylamines

A number of N-aminoacyl-benzylamines has been synthesized and tested for their action on Central Nervous System in experimental animals. Marked antipyretic, antiinflammatory and anticonvulsant actions were observed with some of these compounds. An attempts has been made to correlate the structure of the compounds with their activity.

Systematische Untersuchungen an N-Aminoacyl-benzylaminen wurden bisher nicht durchgeführt. Einige Veröffentlichungen behandeln jedoch die Synthese und Pharmakologie verschiedener Benzylamine<sup>1-5</sup>. Aus diesem Grunde befaßten wir uns mit N-Aminoacyl-benzylaminen, um pharmakologisch wirksame Substanzen zu finden und Struktur-Wirkungs-Beziehungen zu untersuchen.

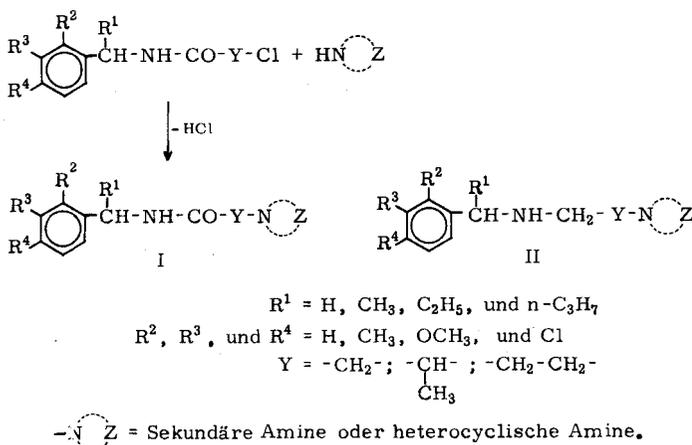
N-Aminoacyl-benzylamine der Struktur (I), die voraussichtlich pharmakologisch wirksam sind, wurden wie folgt variiert.

1. Substitution am Aromaten
2. Alkylsubstitution am  $\alpha$ -C-Atom
3. Abwandlung der Kettenlänge zwischen dem Benzylaminstickstoff und dem Aminoacylstickstoff
4. Abwandlung der endständigen Aminogruppe

Der Einfluß der Substitution bzw. der Einfluß der Abwandlung der Grundstruktur auf die pharmakologische Wirkung wurde untersucht. N-Aminoacyl-benzylamine der Struktur (I) werden durch Substitution des endständigen Chloratoms von N-Haloacyl-benzylaminen<sup>6</sup> durch entsprechende Dialkylamine oder heterocyclische sek. Amine

- 
- 1 S. Chiavarelli und G.B. Marini-Bettolo, *Gazz. chim. ital.*, **81**, 87 (1951); *C.A.* **45**, 8990 (1951).
  - 2 E. Profft, *Arch. Pharmaz.* **293**, 543 (1960).
  - 3 A. Jumar, *Z. Chem.*, **1**, 25-6 (1961); *C.A.* **55**, 25941 (1961).
  - 4 S.L. Dalal und J.J. Trivedi, *J. Indian chem. Soc.* **39**, 191 (1962); **40**, 885 (1963).
  - 5 N.I. Kudryashova und N.V. Khromov-Borisov, *J. Gen. Chem.*, U.S.S.R. **32**, 1156 (1962), *C.A.* **58**, 2387 (1963).
  - 6 Y.S. Dadanandam, P.B. Sattur und G.S. Sidhu, *Arch. Pharmaz.* **305**, 891 (1972).

hergestellt. Diese sind auch Ausgangsprodukte zur Synthese von N-Aminoalkylbenzylaminen (II).



## Beschreibung der Versuche

*Allgemeine Vorschrift zur Darstellung von I aus N-Haloacyl-benzylaminen und sekundären Aminen (Tab. 1 – 3).*

*Weg A:* 0,1 Mol N-Haloacyl-benzylamin<sup>6)</sup> werden mit 0,25 Mol sek. Amin in getrocknetem Benzol (150 – 200 ml) gelöst und anschließend 6 bis 8 Std. unter Rückfluß auf dem Wasserbad erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das ausgefallene sek. Aminhydrochlorid abfiltriert und das Filtrat i. Vak. eingedunstet. Das dickflüssige Öl nimmt man mit verd. Salzsäure auf (1 : 1) und schüttelt mit Äther aus. Die salzsäure Phase wird mit verd. Natronlauge (10 %) alkalisiert, die ausfallende Base in Äther aufgenommen und die Ätherphasen mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  und dem Abdampfen des Äthers wird im Feinvak. fraktioniert.

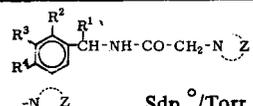
*Weg B:* 0,1 Mol N-(2-Chlor- oder 3-Chlor-propionyl)-benzylamin und 0,25 Mol heterocyclisches Amin werden gemischt. Dabei erwärmt sich die Mischung. Man erhitzt noch 2 bis 4 Std. im Ölbad auf 120 – 130°. Das feste oder manchmal auch dickflüssige Reaktionsgemisch wird nach dem Erkalten in Wasser aufgenommen und die wäßrige Phase mit 10 proz. Natronlauge alkalisiert. Man äthert aus, entfernt das Lösungsmittel und fraktioniert im Feinvak.

*Weg C:* 0,1 Mol N-(2-Chlor- oder 3-Chlor-propionyl)-benzylamin wird mit 0,25 Mol Diäthylamin in einem Glasautoklaven gemischt und 2 bis 3 Std. im Ölbad erhitzt. Nach dem Erkalten wird in Wasser aufgenommen. Die weitere Aufarbeitung erfolgt nach „A“ oder „B“

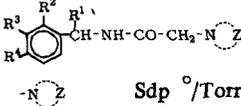
### Pharmakologisches Screening

Die in Tab. 1, 2 und 3 beschriebenen Verbindungen wurden im Tierversuch dem pharmakologischen Screening unterworfen, das gleichzeitig in den Riker Laboratories Northridge, California, U.S.A., und im Pharmazeutischen Institut Seth, G.S. Medical College, Bombay, und Osmania Medical College Hyderabad durchgeführt wurde.

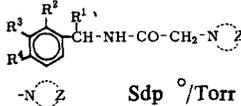
Tabelle 1: N-Aminoacetyl-benzylamine und ihre Eigenschaften

Präp. Nr. R.R.L.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>		Sdp °/Torr oder Schmp.	Ausbeute %	Weg (Mol.-Gew.)	Summenformel
108	H	H	H	H	Pyrrolidin	180-182/1,5	87	A	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O (218,3)
110	H	H	H	H	2-Methylpiperidin	182-184/0,8	91	A	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O (246,3)
111	H	H	H	H	3-Methylpiperidin	198-200/1,5	90	A	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O (246,3)
112	H	H	H	H	4-Methylpiperidin	Schmp. 83-84 (Äthanol)	92	A	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O (246,3)
117	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	2-Methylpiperidin	220-222/2,5	83	A	C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O (276,4)
118	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	3-Methylpiperidin	218-220/3	87	A	C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (276,4)
120	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	Diäthylamin	202-204/1,5	88	A	C <sub>14</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (250,3)
121	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	Morpholin	226-228/1,5	92	A	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (264,3)
124	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	2-Methylpiperidin	210-212/1,5	83	A	C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (276,4)
125	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	3-Methylpiperidin	216-218/1,5	80	A	C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (276,4)
126	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	4-Methylpiperidin	220-222/1,5	83	A	C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (276,4)
131	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	2-Methylpiperidin	226-228/1,5	83	A	C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (276,4)
132	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	3-Methylpiperidin	230-232/2,5	83	A	C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (276,4)
134	H	H	-O-CH <sub>2</sub> -O-		Morpholin	240-242/2	86	A	C <sub>14</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (278,3)
137	CH <sub>3</sub>	H	H	H	Pyrrolidin	Schmp. 95-96 (Äthanol)	97	A	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O (232,3)
139	CH <sub>3</sub>	H	H	H	2-Methylpiperidin	178-180/0,7	85	A	C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O (260,4)
140	CH <sub>3</sub>	H	H	H	3-Methylpiperidin	180-182/0,9	81	A	C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O (260,4)
141	CH <sub>3</sub>	H	H	H	4-Methylpiperidin	180-182/1,5	84	A	C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O (260,4)
146	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	2-Methylpiperidin	178-180/0,6	84	A	C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O (274,4)
147	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub>	3-Methylpiperidin	210-212/1,5	87	A	C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O (274,4)
153	CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	2-Methylpiperidin	200-202/1	86	A	C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (290,4)

Fortsetzung von Tabelle I:

Präp. Nr. R.R.L.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>		Sdp °/Torr oder Schmp.	Aus- beute %	Weg (Mol.-Gew.)	Summenformel
154	CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	3-Methyl- piperidin	220-222/3	93	A	C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (290,4)
156	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Diäthylamin	180-182/1,5	95	A	C <sub>16</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O (262,4)
157	CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	Morpholin	218-220/2	94	A	C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (276,4)
158	CH <sub>3</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	Morpholin	230-232/1,5	94	A	C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (308,4)
164	CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	2-Methyl- piperidin	210-212/1	88	A	C <sub>16</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>2</sub> O (294,8)
165	CH <sub>3</sub>	H	H	Cl	3-Methyl- piperidin	208-210/1,5	88	A	C <sub>16</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>2</sub> O (294,8)
171	CH <sub>3</sub>	H	Cl	Cl	2-Methyl- piperidin	228-230/1,5	91	A	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O (329,3)
172	CH <sub>3</sub>	H	Cl	Cl	3-Methyl- piperidin	230-232/1,5	88	A	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O (329,3)
174	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	Dimethyl- amin	158-160/2	67	A	C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O (220,3)
175	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	Diäthyl- amin	160-162/0,5	89	A	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O (248,4)
176	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	Morpholin	190-192/0,4	87	A	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (262,3)
177	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	Pyrrolidin	172-174/0,5	87	A	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O (246,3)
178	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	Piperidin	194-196/1,5	90	A	C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O (260,4)
179	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	2-Methyl- piperidin	158-160/0,7	84	A	C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O (274,4)
180	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	3-Methyl- piperidin	238-240/0,9	87	A	C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O (274,4)
181	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	4-Methyl- piperidin	188-190/0,6	85	A	C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O (274,4)
182	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	Diäthyl- amin	208-210/2	90	A	C <sub>16</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (278,4)
183	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	Morpholin	234-236/2,5	85	A	C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (292,4)
185	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	Piperidin	218-220/2	89	A	C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (290,4)
186	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	2-Methyl- piperidin	228-230/2,7	92	A	C <sub>18</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (304,4)
187	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	3-Methyl- piperidin	234-236/0,9	92	A	C <sub>18</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (304,4)

## Fortsetzung von Tabelle 1:

Präp. Nr. R.R.L.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>		Sdp °/Torr oder Schmp.	Aus- beute %	Weg (Mol.-Gew.)	Summenformel
188	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	4-Methyl- piperidin	220-222/1,5	87	A	C <sub>18</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (304,4)
189	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	Morpholin	234-236/1,5	87	A	C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (322,4)
190	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	Cl	Diäthyl- amin	190-192/1,5	90	A	C <sub>15</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>2</sub> O (282,8)
191	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	Cl	Morpholin	202-204/0,9	88	A	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (296,8)
192	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	Cl	Pyrrolidin	220-222/0,8	92	A	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> ClN <sub>2</sub> O (280,8)
193	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	Cl	Piperidin	190/1	88	A	C <sub>16</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>2</sub> O (294,8)
194	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	Cl	2-Methyl- piperidin	200-202/0,9	87	A	C <sub>17</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>2</sub> O (308,8)
195	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	Cl	3-Methyl- piperidin	214-216/1	89	A	C <sub>17</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>2</sub> O (308,8)
196	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	Cl	4-Methyl- piperidin	218-220/1,5	89	A	C <sub>17</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>2</sub> O (308,8)
197	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Cl	Cl	Diäthyl- amin	190-192/0,6	80	A	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O (317,3)
198	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Cl	Cl	Morpholin	234/1,5	92	A	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (331,2)
199	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Cl	Cl	Pyrrolidin	212-214/1,5	92	A	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O (315,2)
200	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Cl	Cl	Piperidin	210/0,5	93	A	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O (329,2)
201	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Cl	Cl	2-Methyl- piperidin	238-240/1,5	91	A	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O (343,3)
202	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Cl	Cl	3-Methyl- piperidin	226-228/1,3	88	A	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O (343,3)
203	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Cl	Cl	4-Methyl- piperidin	224-226/1,3	90	A	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O (343,3)
204	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	H	Diäthyl- amin	162-164/0,9	90	A	C <sub>16</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O (262,4)
205	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	H	Morpholin	202-204/1,5	90	A	C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (276,4)
206	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	H	Pyrrolidin	182-184/0,8	88	A	C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O (260,4)
207	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	H	Piperidin	180-182/0,6	88	A	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O (272,4)
208	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	H	2-Methyl- piperidin	196-198/1,5	90	A	C <sub>18</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O (288,4)

Fortsetzung von Tabelle 1:

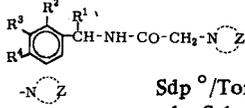
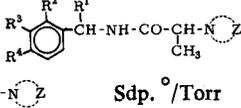
Präp. Nr. R.R.L.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>		Sdp °/Torr oder Schmp.	Aus- beute %	Weg (Mol.-Gew.)	Summenformel
209	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	H	3-Methyl- piperidin	202-204/2,5	90	A	C <sub>18</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O (288,42)
210	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	H	4-Methyl- piperidin	206-208/2	90	A	C <sub>18</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O (288,4)
212	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	Morpholin	238-240/4	87	A	C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (306,4)
214	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	Piperidin	236-238/4	85	A	C <sub>18</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (304,4)
215	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	2-Methyl- piperidin	216-218/1,5	91	A	C <sub>19</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (318,4)
216	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	3-Methyl- piperidin	212-214/1,5	88	A	C <sub>19</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (318,4)

Tabelle 2: N-[2-Aminopropionyl]-benzylamine und ihre Eigenschaften

Präp. Nr. R.R.L.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>		Sdp. °/Torr	Aus- beute %	Weg	Summenformel (Mol.-Gew.)
237	CH <sub>3</sub>	H	Cl	Cl	2-Methyl- piperidin	214-216/1	61	A	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O (343,3)
238	CH <sub>3</sub>	H	Cl	Cl	3-Methyl- piperidin	218-220/1,5	91	A	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O (343,3)
239	CH <sub>3</sub>	H	Cl	Cl	4-Methyl- piperidin	224-226/1,5	61	A	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O (343,3)
240	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	Morpholin	186-188/1,5	89	B	C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (276,4)
241	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	Cl	Diäthyl- amin	184-186/1,5	91	C	C <sub>16</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>2</sub> O (296,8)
242	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	Cl	Morpholin	206-208/1,5	90	B	C <sub>16</sub> H <sub>23</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (310,8)
243	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	Cl	Piperidin	200-202/1	83	B	C <sub>17</sub> H <sub>25</sub> ClN <sub>2</sub> O (308,8)
244	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	Diäthyl- amin	202-204/1,5	92	C	C <sub>18</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (322,4)
245	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	Morpholin	248-250/2	88	B	C <sub>18</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (336,4)
247	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	Piperidin	224-226/1,5	90	B	C <sub>19</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (334,4)

Fortsetzung von Tabelle 2:

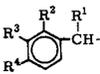
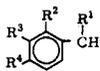
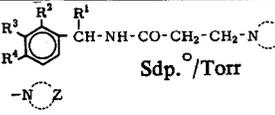
Präp. Nr. R.R.L.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>		Sdp. °/Torr	Aus- beute %	Weg	Summenformel (Mol.-Gew.)
248	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	4-Methyl- piperidin	252-254/4	86	B	C <sub>20</sub> H <sub>32</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (348,5)
249	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Cl	Cl	Diäthyl- amin	208-210/2	93	C	C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O (331,3)
250	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Cl	Cl	Morpholin	192-194/1	93	B	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (345,3)
251	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Cl	Cl	Pyrrolidin	206-208/1,5	93	B	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O (329,3)
252	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Cl	Cl	Piperidin	226-228/2	90	B	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O (343,3)
253	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Cl	Cl	2-Methyl- piperidin	208-210/2	89	B	C <sub>18</sub> H <sub>26</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O (357,3)
254	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Cl	Cl	3-Methyl- piperidin	216-218/2,5	87	B	C <sub>18</sub> H <sub>26</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O (357,3)
255	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Cl	Cl	4-Methyl- piperidin	226-228/2	89	B	C <sub>18</sub> H <sub>26</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O (357,3)

Tabelle 3: N-[3-Aminopropionyl]-benzylamine und ihre Eigenschaften

Präp. Nr. R.R.L.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>		Sdp. °/Torr	Aus- beute %	Weg	Summenformel (Mol.-Gew.)
261	H	Cl	H	H	Morpholin	212-214/1	88	B	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (282,8)
264	CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	Morpholin	248-250/2	89	B	C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (292,4)
266	CH <sub>3</sub>	H	Cl	Cl	Diäthyl- amin	212-214/1,5	94	C	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O (317,3)
267	CH <sub>3</sub>	H	Cl	Cl	Morpholin	212-214/3	90	B	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (331,2)
269	CH <sub>3</sub>	H	Cl	Cl	Piperidin	210-212/2	85	B	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O (329,3)
270	CH <sub>3</sub>	H	Cl	Cl	2-Methyl- piperidin	228-230/4	87	B	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O (343,3)
271	CH <sub>3</sub>	H	Cl	Cl	3-Methyl- piperidin	220-222/2	91	B	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O (343,3)

Fortsetzung von Tabelle 3:

Präp. Nr. R.R.L.	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>		Sdp. °/Torr	Aus- beu- te %	Weg	Summenformel (Mol.-Gew.)
272	CH <sub>3</sub>	H	Cl	Cl	4-Methyl- piperidin	224-226/1	90	B	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O (343,3)
273	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	Diäthyl- amin	184-186/3	91	C	C <sub>16</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O (262,4)
274	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	Morpholin	214-216/1,5	89	B	C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (276,4)
275	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	Pyrrolidin	184-186/2,5	88	B	C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> N <sub>2</sub> O (260,4)
276	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	Piperidin	206-208/2	85	B	C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O (274,4)
277	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	2-Methyl- piperidin	218-220/3,5	83	B	C <sub>18</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O (288,4)
278	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	3-Methyl- piperidin	180/2,5	84	B	C <sub>18</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O (288,4)
279	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	4-Methyl- piperidin	200-202/2,5	87	B	C <sub>18</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O (288,4)
281	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	Morpholin	262-264/2	88	B	C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (306,4)
283	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	Piperidin	232-234/2	85	B	C <sub>18</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (304,4)
284	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	2-Methyl- piperidin	248-250/2	90	B	C <sub>19</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (318,4)
285	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	4-Methyl- piperidin	238-240/2	88	B	C <sub>19</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (318,4)
286	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Cl	Cl	Diäthyl- amin	210-212/1,5	90	C	C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O (331,3)
287	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Cl	Cl	Morpholin	218-220/3	85	B	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (345,3)
288	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Cl	Cl	Pyrrolidin	204-206/1,5	91	B	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O (329,3)
289	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Cl	Cl	Piperidin	230/1	91	B	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O (343,3)
290	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Cl	Cl	2-Methyl- piperidin	206-208/1,5	87	B	C <sub>18</sub> H <sub>26</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O (357,3)
291	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Cl	Cl	3-Methyl- piperidin	214-216/2	84	B	C <sub>18</sub> H <sub>26</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O (357,3)
292	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	Cl	Cl	4-Methyl- piperidin	220-222/1,5	88	B	C <sub>18</sub> H <sub>26</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O (357,3)
293	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	H	Morpholin	218-220/1,5	87	B	C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (290,4)
294	n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	H	H	H	4-Methyl- piperidin	210-212/1,5	81	B	C <sub>19</sub> H <sub>30</sub> N <sub>2</sub> O (302,4)

Die N-Aminoacyl-benzylamine zeigen eine depressive Wirkung auf das ZNS, die stärker ist als bei den entsprechenden N-Chloroacylbenzylaminen<sup>6)</sup>.

Außer der depressiven Wirkung zeigen die Verbindungen Gänsehautbildung, Juckreiz und sowohl Hyper- als auch Hypoaktivität. In einigen Fällen wurde sedative und schlafherzeugende Wirkung, Ptosis und das Mäuseschwanzphänomen n. Straub beobachtet. Einige N-Aminoacyl-benzylamine wirken stark antipyretisch, entzündungshemmend und antikonvulsiv. Die wirksamsten Verbindungen haben entweder eine Morpholino- oder eine Diäthylaminogruppierung. Pyrrolidinoverbindungen zeigen keine bemerkenswerte pharmakologische Wirkung.

- I) *Antipyretische Wirkung*: Beobachtet in Verbindungen mit Diäthylamin, Morpholin und Piperidingruppen, Nr. RRL. 176, 191, 194, 195, 196, 197, 204, 273 und 274.
- II) *Antikonvulsive Wirkung*: Die Verbindungen Nr. RRL., 175, 204, 205, 273, 274 und 287 zeigten bei Mäusen schwachen bis starken Schutz vor den Auswirkungen des Elektroschocks. Durch Einführen einer zusätzlichen Methylengruppe in die Seitenkette (I : Y = -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-) wurde die antikonvulsive Wirkung erhöht, Nr. RRL., 273 und 274. Diese Verbindungen hatten auch schwache bis starke antipyretische, entzündungshemmende und analgetische Wirkung. Letztere besitzen im allg. Substanzen, die am  $\alpha$ -C-Atom eine Äthylgruppe tragen. Die Substanz Nr. RRL., 175 zeigte bei einer Dosis von 75 mg/kg i. p. bei Mäusen den größten Schutz beim Elektroschock. Weitere Untersuchungen der therapeutischen Wirkung werden durchgeführt.

#### Toxikologische Untersuchungen

*LD<sub>50</sub> Untersuchung*: Es ist auffällig (vgl. Tab. 4), daß die Morpholin-Derivate bedeutend weniger toxisch sind als die Diäthylamin-, Piperidin- und Pyrrolidin-Derivate. Abwandlungen in der Struktur, wie z.B.

- Substitution durch eine Methylgruppe, Äthylgruppe oder  $\alpha$ -n-Propylgruppe (Nr. RRL. 176 und 205) am  $\alpha$ -C-Atom oder
- Vermehrung oder Verzweigen um eine Methylengruppe in der Seitenkette Nr. RRL. 240, 274 oder
- Substitution am Benzolring Nr. RRL. 191, 198 verändern die Toxizität und die pharmakologische Wirkung.

Tab. 4: Toxizität von N-Aminoacyl-benzylaminen LD<sub>50</sub> in mg/kg i. p. bei (Mäusen)

Nr.	Verbindungen									
		Cl	Morpholin	Diäthylamin	Pyrrolidin	Piperidin	N-Methylpiperidin	N,N-Dimethylpiperidin	N-Methylpiperazin	
1		290	800	300	290	—	70	185	185	
2		570	720	360	250	260	260	260	200	
3		180	160	125	180	75	140	185	85	

## Nachtrag zur Arbeit C.H. Brieskorn und G. Mechtold

## Struktur der Seitenkette 3-substituierter Indole und Farbintensität bei der Reaktion mit Glyoxylsäure/Schwefelsäure

Diese Arbeit ist im Arch. Pharmaz. [305, 950 (1972)] ohne chemische Strukturformeln veröffentlicht worden; sie werden hier nachgetragen:

