



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑪ CH 654 001 A5

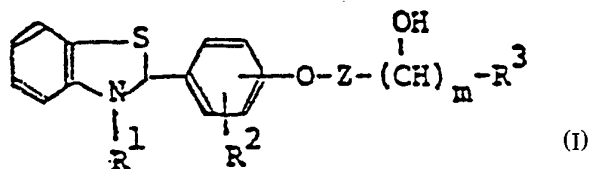
⑤① Int. Cl.⁴: C 07 D 277/66
C 07 D 417/12
A 61 K 31/425
A 61 K 31/44

⑫ PATENTSCHRIFT A5

②① Gesuchsnummer:	2716/83	⑦③ Inhaber:	Santen Pharmaceutical Co., Ltd., Higashiyodogawa-ku/Osaka (JP)
②② Anmeldungsdatum:	10.09.1982	⑦② Erfinder:	Iwao, Jun-ichi, Takarazuka-shi/Hyogo (JP) Iso, Tadashi, Sakai-shi/Osaka (JP) Oya, Masayuki, Ibaraki-shi/Osaka (JP)
③⑩ Priorität(en):	12.09.1981 JP 56-144148	⑦④ Vertreter:	E. Blum & Co., Zürich
②④ Patent erteilt:	31.01.1986	⑧⑥ Internationale Anmeldung: PCT/JP 82/00363 (Ja)	
④⑤ Patentschrift veröffentlicht:	31.01.1986	⑧⑦ Internationale Veröffentlichung: WO 83/00865 (Ja) 17.03.1983	

⑤④ Benzothiazolin-Verbindungen.

⑤⑦ Beschrieben sind Benzothiazolinderivate und Salze davon, die für kardiovaskuläre Krankheiten nützlich sind. Diese Verbindungen haben die Formel



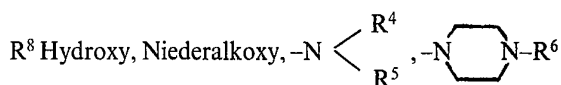
worin
R¹ bis R³ und m die im Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben.

Pharmazeutische Zusammensetzungen, die zur Behandlung kardiovaskulärer Krankheiten nützlich sind, enthalten als Wirkstoffkomponente eine Verbindung der Formel I.

(sind) aus der Gruppe bestehend aus Hydroxy, Phenyl, Pyridyl, Piperidyl und Phenylcarbonyl und der genannte Phenylring durch eine oder mehrere Gruppen, ausgewählt aus Niederalkyl, Hydroxy, Halogen, Niederalkoxy, Nitro, Cyano, Acetamino und Niederalkylamino, wieder substituiert sein kann.

R⁶ Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, Alkanoyl mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen, Alkenoyl mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen oder Furylcarbonyl ist, jedes Alkyl, Alkanoyl und Alkenoyl durch eine oder mehrere Gruppen, ausgewählt aus Hydroxy, Phenyl, Phenylcarbonyl und Phenylcarbonyloxy, substituiert sein kann, und der genannte Phenylring durch eine oder mehrere Gruppen, ausgewählt aus Niederalkyl, Hydroxy, Halogen, aus Niederalkoxy, Nitro, Cyano, Acetamino und Niederalkylamino, wieder substituiert sein kann;

R⁷ Wasserstoff, Hydroxy, Phenylniederalkyl oder Benzoyl ist;



oder $-N \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array} O$ ist;

Z ein geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen ist;

m 0 oder 1 ist;

n 0 oder 1 ist;

p 4 oder 5 ist;

worin die Definitionen Niederalkyl, Niederalkoxy und Niederalkanoyl sich auf Gruppen mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen beziehen.

Stand der Technik

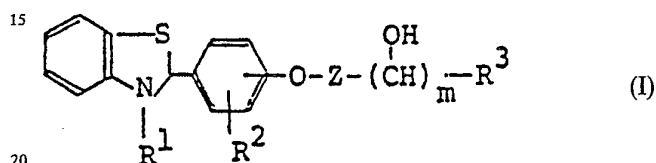
Die Verbindungen dieser Erfindung sind neu Benzothiazolin-Derivate, worin der Substituent in 3-Stellung an dem Benzothiazolinring, Niederalkanoyl ist und derjenige in 2-Stellung Phenyl bedeutet, das durch eine Ethergruppe in beliebiger Lage wieder substituiert ist. 2-Phenylbenzothiazolin-Derivate wurden von H. Breuer et al. (U.S. Pat. Nr. 3 720 683), H.D. Cossey et al. (J. Chem. Soc., 1965, 954) und P.J. Palmer et al. (J. Med. Chem., 14, 248) beschrieben. Das U.S. Patent von Breuer et al. bezieht sich auf 2-Phenylbenzo-

thiazolin-Derivate, in welchen der Phenylring durch ein Alkyl usw. substituiert ist, aber nicht durch eine Ethergruppe, und die pharmakologischen Wirkungen sind entzündungshemmend und anti-mikrobiell.

Cossey et al. und Palmer et al. beschreiben 2-Phenylbenzothiazolin-Derivate, in welchen der Phenylring durch eine Ethergruppe substituiert ist, aber der Substituent in 3-Stellung ist nicht Niederalkanoyl, aber Wasserstoff, Alkyl, Benzyl usw., und die pharmakologische Wirkung ist anti-mikrobiell.

Darstellung der Erfindung

Die Erfindung bezieht sich auf Benzothiazolin-Derivate der Formel (I)



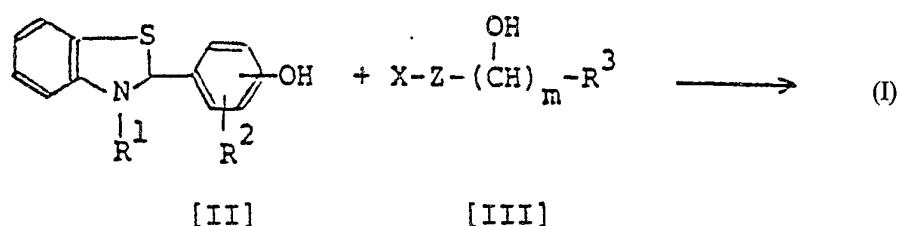
Die Verbindungen dieser Erfindung sind Benzothiazolin-Derivate, bei welchen der Substituent in 3-Stellung an dem Benzothiazolinring Niederalkanoyl und derjenige in 2-Stellung Phenyl ist, welcher wieder durch eine Ethergruppe in beliebiger Stellung substituiert ist. Die Verbindungen dieser Erfindung sind nicht nur neu in ihrer chemischen Struktur, aber ebenfalls wurden sie zur Behandlung von kardiovaskulären Krankheiten nützlich gefunden und eine derartige Wirkung auf kardiovaskuläre Krankheiten wurde nicht bei bekannten Benzothiazolin-Derivaten gefunden.

Kardiovaskuläre Krankheiten sind Angina cordis, Arrhythmia, Thrombose usw., und β -Blocker, Inhibitoren der Blutplättchen-Aggregation, Calciumantagonisten usw. werden als therapeutisches Mittel verwendet.

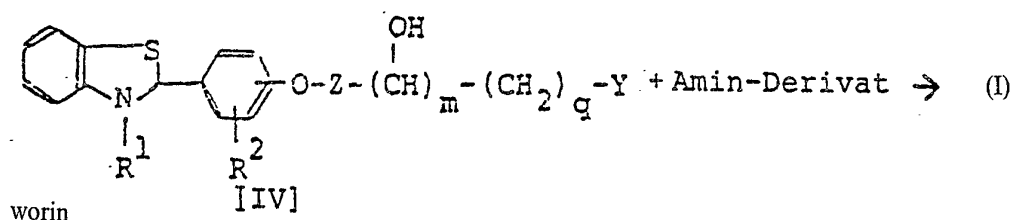
In pharmakologischen Tests wurde bewiesen, dass die Verbindung dieser Erfindung eine überlegene Blutplättchen-Anti-Aggregationswirkung und Calcium-Antagonisationswirkung aufweisen, so dass sie für kardiovaskuläre Krankheiten nützlich sind.

Bevorzugte Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen sind nachfolgend zusammengestellt:

Die Reaktion der Verbindung der Formel (II) mit der Verbindung der Formel (III),



worin X Halogen ist oder die umgekehrte Reaktion der obigen Reaktionsfolge, nämlich die Reaktion der Verbindung der Formel (IV) mit dem Amin-Derivat



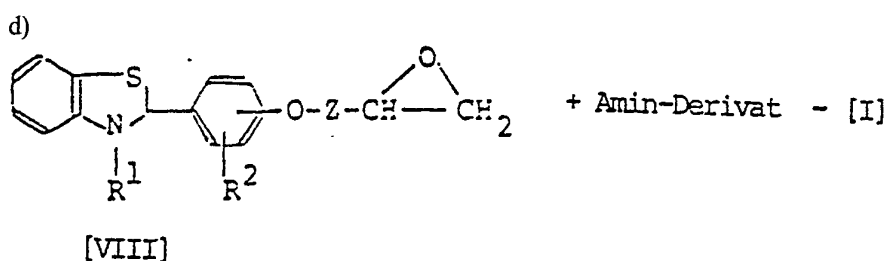
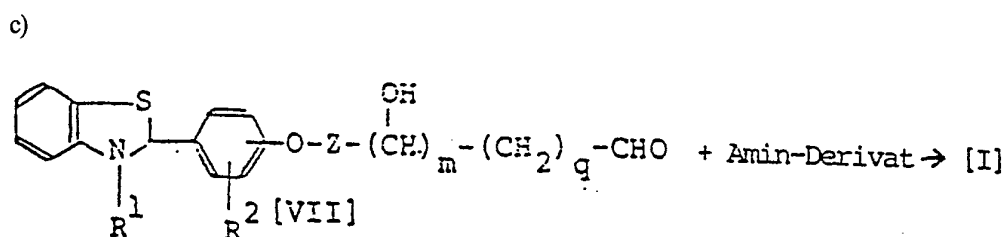
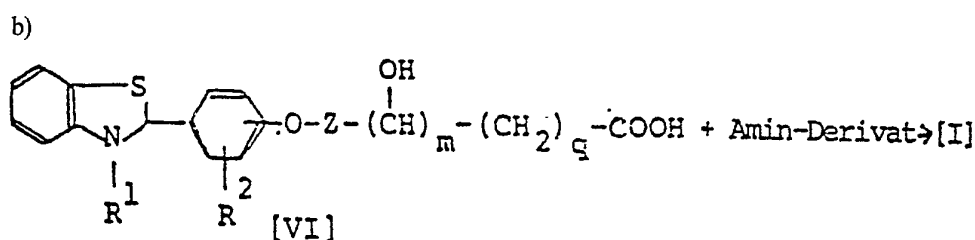
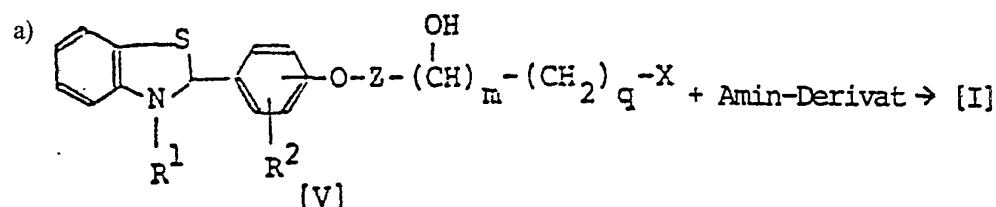
Y Halogen, Carboxy oder Formyl ist und Y und -OH zusammen einen Epoxyring bilden können;

ein Amin-Derivat ist z.B. $\text{HN} \begin{smallmatrix} \text{R}^4 \\ \text{R}^5 \end{smallmatrix}$, $\text{HN} \begin{smallmatrix} \text{R}^4 \\ \text{R}^5 \end{smallmatrix} \text{N-R}^6$,

$\text{HN} \begin{smallmatrix} \text{R}^4 \\ \text{R}^5 \end{smallmatrix} \text{O}$ oder $\text{HN} \begin{smallmatrix} \text{R}^4 \\ \text{R}^5 \end{smallmatrix} (\text{CH}_2)_p$;
 R^7

q ist 0 oder 1.

Die Verfahren werden ausführlich wie folgt beschrieben:
 Die Reaktion des Hydroxy-Derivates der Formel (II) mit dem Halogenid der Formel (III) benötigt keine spezifischen Bedingungen und bekannte Methoden, die allgemein für eine Reaktion eines Hydroxy-Derivates mit einem Halogenid benutzt werden, können verwendet werden, aber vorzugsweise wird die Reaktion in einem organischen Lösungsmittel (z.B. Dimethylformamid) in Gegenwart einer Base (z.B. NaH) ausgeführt. Die Reaktion der Verbindung der Formel (IV) mit dem Amin-Derivat kann in die folgenden Reaktionen a)-d) aufgeteilt werden:



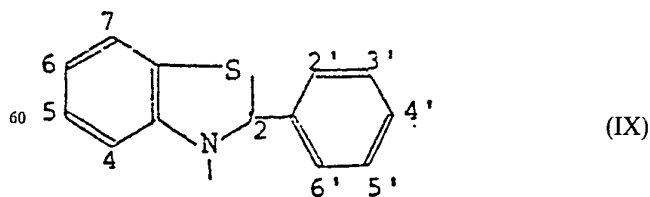
Man kann Methoden, die allgemein für eine Reaktion eines Amin-Derivates mit einem Halogenid, einem Carbonsäure-Derivat, Aldehyde-Derivat oder Epoxy-Derivat verwendet werden, anwenden.

Die Verbindungen dieser Erfindung können in Säure-Salze umgewandelt werden. Die genannten Salze werden gewöhnlich durch allgemeine Methoden unter Verwendung anorganischer Säuren oder organischer Säuren erhalten. Beispiele für pharmazeutisch annehmbare Salze dieser Verbindungen sind Chlorwasserstoffsäuresalze, Schwefelsäuresalze, Phosphorsäuresalze, Milchsäuresalze, Maleinsäuresalze, Fumarsäuresalze, Methansulfonsäuresalze, p-Toluolsulfonsäuresalze, Oxalsäuresalze usw.

Die Verbindungen der Formel (I) haben Stereoisomere, da eines oder mehrere asymmetrische Kohlenstoffatome vorhanden sind, und diese Isomere werden von dieser Erfindung ebenfalls erfasst.

Beispiele werden nachfolgend gezeigt, und die Verbindungen dieser Erfindung sind in Tabellen I-XI zusammengestellt.

Die Zuordnungen der NMR-Spektren in Tabelle X werden gemäss den Zahlen der Formel (IX) gemacht.



Aber Protonen (aromatische), die nicht zugeordnet werden, werden als aromatische H (Ar-H) bezeichnet.

Das Proton der -OCH3-Gruppe wird als -OCH3(P) zugeteilt, wenn die Gruppe die Gruppe in C2'-C6'-Stellung der For-

mel (IX) gebunden ist, und wird als $-OCH_3(A)$ bezeichnet, wenn die Gruppe an die Phenylgruppe, die der Substituent des Aminanteils der Seitenkette ist, gebunden ist.

Beispiel 1

3-Acetyl-2-[3-(*t*-butylamino-2-hydroxypropoxy)phenyl]benzothiazolin-Hydrochlorid (Verbindung Nr. 86)

1,31 g Acetyl-2-[2,3-epoxypropoxy]phenyl]benzothiazolin und 4,21 ml *t*-Butylamin werden in 10 ml Ethanol gelöst und man erhitzt die Lösung eine Stunde lang am Rückfluss. Nach dem Abkühlen gibt man 2 ml 2N HCl/Ethylacetat zu der Reaktionsmischung und die Lösung wird im Vakuum konzentriert. Zu dem Rückstand gibt man Ether, um Kristalle herzustellen. Die Kristalle werden durch Filtration gesammelt und ergeben 1,3 g (82%) der Titelverbindung.

Die physikalischen Daten sind in Tabelle VII gezeigt.

Die Verbindungen, die in der Tabelle VII gezeigt sind, werden durch eine ähnliche Methode, die weiter oben beschrieben ist, unter Verwendung entsprechender Amin-Derivate hergestellt.

Beispiel 2

3-Acetyl-2-[2-(3-(*t*-butylamino-2-hydroxypropoxy)phenyl]benzothiazolin-Hydrochlorid (Verbindung Nr. 86)

1,64 g 3-Acetyl-2-[2-(2,3-epoxypropoxy)phenyl]benzothiazolin, 1,82 g 3-Acetyl-2-[2-(3-chlor-2-hydroxypropoxy)benzothiazolin und 10 ml *t*-Butylamin werden in 30 ml Ethanol gelöst und man erhitzt die Lösung 3 Stunden lang am Rückfluss. Die Lösung wird im Vakuum konzentriert und der Rest in Ethylacetat gelöst. Die Lösung wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Zu dieser Lösung werden 2N HCl/Ether gegeben, um Kristalle zu produzieren. Die Kristalle werden filtriert, um 3,5 g (80%) der Titelverbindung zu geben.

Die physikalische Konstante der Kristalle ist die gleiche wie in der Verbindung, die nach Beispiel 1 erhalten wurde.

Beispiel 3

3-Acetyl-2-[2-(3-dimethylaminopropoxy)phenyl]benzothiazolin (Verbindung Nr. 7)

Zu der Suspension von 0,26 g Natriumhydrid in wasserfreiem DMF gibt man tropfenweise in einer Stickstoffatmosphäre bei Zimmertemperatur die Lösung von 1,36 g 3-Acetyl-2-(2-hydroxyphenyl)benzothiazolin in wasserfreiem DMF. Nach der Zugabe wird die Reaktionsmischung 20 Minuten lang bei Zimmertemperatur gerührt. Zu der Reaktionsmischung gibt man die Lösung von 0,61 g 3-Dimethylaminopropylchlorid in 10 ml wasserfreiem DMF. Die Reaktionsmischung wird zwei Stunden lang bei 80 °C gerührt und mit *n*-Hexane nach dem Abkühlen gewaschen und in Eiswasser gegossen. Das abgetrennte Öl wird mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wird mit N-NaOH-Lösung gewaschen, Wasser und gesättigter Natriumchloridlösung, in der angegebenen Reihenfolge und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Ethylacetat wird im Vakuum entfernt, um 1,0 g (56%) der Titelverbindung zu ergeben.

Physikalische Daten sind in Tabelle I gezeigt.

Die Verbindungen, die in Tabellen I, II und III gezeigt sind, werden durch ein ähnliches Verfahren, das weiter oben beschrieben ist, unter Verwendung entsprechender Benzothiazolin-Derivate und substituierten Aminoalkyl-Halogenide hergestellt.

Beispiel 4

3-Acetyl-2-[2-(3-aminopropoxy)phenyl]benzothiazolin-Hydrochlorid (Verbindung Nr. 1)

Durch Einsetzen von 0,83 g 3-Aminopropylbromid für

3-Dimethylaminopropylchlorid in dem Verfahren von Beispiel 3 erhält man 1,2 g der Titelverbindung.

Physikalische Daten sind in Tabelle I gezeigt.

Beispiel 5

3-Acetyl-2-[2-(3-Diethylaminopropoxy)phenyl]benzothiazolin-Hydrochlorid (Verbindung Nr. 10)

Zu der Lösung von 3,48 g 3-Acetyl-2-[2-(3-chlorpropoxy)-phenyl]benzothiazolin in 20 ml Ethanol gibt man 10,3 ml Diethylamin und die Mischung wird 2 Stunden lang am Rückfluss erhitzt. Nach Entfernung von Ethanol und der überschüssigen Menge von Diethylamin im Vakuum gibt man Ethylacetat und Wasser zu dem Rückstand. Die organische Schicht wird mit N-Chlorwasserstoffsäure extrahiert, die saure Schicht wird mit N-Natriumhydroxidlösung alkalisch gemacht und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das entstandene Öl wird in Methanol gelöst. Zu der Lösung gibt man Chlorwasserstoffsäure in Ethylacetat, um 3,4 g (80%) der Titelverbindung zu ergeben.

Die physikalischen Daten sind in Tabelle I gezeigt.

Die Verbindungen, gezeigt in den Tabellen I, II, III und VIII, werden durch eine ähnliche Methode, die weiter oben beschrieben ist, unter Verwendung entsprechender Benzothiazolin-Derivate und Amin-Derivate hergestellt.

Beispiel 6

3-Acetyl-2-[2-(3-methylaminopropoxy)phenyl]benzothiazolin-Fumarat (Verbindung Nr. 2)

Zu der Lösung von 6,55 g 3-Acetyl-2-[2-(3-oxopropoxy)phenyl]benzothiazolin in 100 ml Methanol gibt man 8,10 g Methylamin-Hydrochlorid und 10,0 g eines molekularen Siebes (3A), zerbrochen in kleine Teilchen. Zu der Suspension gibt man 1,26 g Natriumcyanoborhydrid und die Mischung wird eine Stunde lang bei Zimmertemperatur gerührt. 2N-Chlorwasserstoffsäure wird zu der Reaktionsmischung hinzugegeben und Methanol wird im Vakuum entfernt. Die wässrige Schicht wird mit Ethylacetat gewaschen und mit 2N-Natriumhydroxidlösung alkalisch gemacht und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wird mit gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und das entstandene Öl wird in Methanol gelöst. Zu der Lösung werden Fumarsäure und Ethylacetat zugefügt, um 4,9 g (65%) der Titelverbindung zu ergeben.

Physikalische Daten sind in Tabelle I gezeigt.

Beispiel 7

3-Acetyl-2-[2-[5-(*N*-cyclohexyl-*N*-methylamino)-pentyloxy]-5-methoxyphenyl]benzothiazolin-Fumarat (Verbindung Nr. 21)

Durch Einsetzen von 4,50 g 3-Acetyl-2-[2-(5-brompentyloxy)-5-methoxyphenyl]benzothiazolin für 3-Acetyl-2-[2-(3-chlorpropoxy)phenyl]benzothiazolin und 3,40 g *N*-Methylcyclohexylamin für Diethylamin im Verfahren von Beispiel 5 erhält man 4,2 g (70%) der Titelverbindung.

Physikalische Daten sind in Tabelle I gezeigt.

Die in Tabelle I gezeigten Verbindungen werden durch eine ähnliche Methode, wie weiter oben beschrieben, unter Verwendung entsprechender Benzothiazolin-Derivate und Amin-Derivate hergestellt.

Beispiel 8

3-Acetyl-2-[3-[3-(*N*-cyclohexyl-*N*-methylamino)propoxy]-4-hydroxyphenyl]benzothiazolin-Fumarat (Verbindung Nr. 37)

3,64 g 3-Acetyl-2-[3-chlorpropoxy]-4-hydroxyphenyl] benzothiazolin und 3,40 g N-Methylcyclohexylamin werden bei 100 °C eine Stunde lang gerührt. Nach Abkühlen auf Zimmertemperatur wird die Reaktionslösung in 50 ml Chloroform gelöst, die Lösung wird mit N-Chlorwasserstoffsäure, N-Natriumhydroxidlösung und gesättigter Natriumchloridlösung in der angegebenen Reihenfolge gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Chloroform wird im Vakuum entfernt und der Rückstand wird durch Silikagel-Kolonnen-Chromatographie gereinigt. Das ölige Produkt wird in 20 ml Ethylacetat gelöst. Zu der Lösung gibt man 0,71 g Fumarsäure in 3 ml Methanol, um 2,78 g (50%) der Titelverbindung zu ergeben.

Physikalische Daten sind in Tabelle II gezeigt.

Die Verbindungen, gezeigt in Tabelle II und III, werden durch eine ähnliche Methode, wie weiter oben beschrieben ist, unter Verwendung entsprechender Benzothiazolin-Derivate und Amin-Derivate hergestellt.

Beispiel 9

3-Acetyl-2-[2-[2-[4-(3,4-dimethoxyphenetyl)-1-piperazinyl]ethoxy] phenyl]benzothiazolin-Dimaleat (Verbindung Nr. 57)

3,34 g 3-Acetyl-2-[2-(2-chloroethoxy) phenyl]benzothiazolin und 5,01 g 1-(3,4-Dimethoxyphenetyl)piperazin werden bei 110 °C eine Stunde lang gerührt. Nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur wird die Reaktionsmischung in 50 ml Chloroform gelöst, die Lösung wird mit N-Chlorwasserstoffsäure, N-Natriumhydroxidlösung und gesättigter Natriumchloridlösung in der angegebenen Reihenfolge gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Chloroform wird im Vakuum entfernt und das erhaltene Öl wird in 50 ml Ethylacetat gelöst. Zu der Lösung gibt man 2,32 g Maleinsäure in 30 ml Ethylacetat, um 6,24 g (80%) der Titelverbindung zu ergeben.

Die physikalischen Daten sind in Tabelle IV gezeigt.

Die Verbindungen, gezeigt in den Tabellen I, IV, V, VI und VIII, werden durch eine ähnliche Methode, wie weiter oben beschrieben, unter Verwendung entsprechender Benzothiazolin-Derivate und Amin-Derivate hergestellt.

Beispiel 10

3-Acetyl-2-[2-[3-(ethoxycarbonyl) propoxy] phenyl] benzothiazolin (Verbindung Nr. 97)

Zu der Suspension von 1,59 g Natriumhydrid in 30 ml wasserfreiem DMF gibt man die Lösung von 8,13 g 3-Acetyl-2-(2-hydroxyphenyl) benzothiazolin in 30 ml wasserfreiem DMF tropfenweise unter Stickstoffatmosphäre bei Zimmertemperatur. Nach der Zugabe wird die Reaktionsmischung 20 Minuten lang bei Zimmertemperatur gerührt. Zu der Reaktionsmischung gibt man die Lösung von 4,95 g Ethyl-4-chlorbutyrat in 15 ml wasserfreiem DMF und rührt 5 Stunden lang bei 70 °C. Nach dem Abkühlen auf Zimmertemperatur wird die Reaktionsmischung in Eiswasser gegossen und mit Ethylacetat extrahiert.

Die organische Schicht wird mit N-Kaliumhydroxidlösung, Wasser, N-Chlorwasserstoffsäure und gesättigter Natriumchloridlösung in der angegebenen Reihenfolge gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird entfernt und das entstandene Öl wird durch Silikagel-Kolonnen-Chromatographie gereinigt, um 8,67 g (75%) der Titelverbindung zu ergeben.

Die physikalischen Daten sind in Tabelle IX gezeigt.

Beispiel 11

3-Acetyl-2-[2-[3-(carboxy) propoxy] phenyl] benzothiazolin (Verbindung Nr. 96)

Zu der Lösung von 7,71 g 3-Acetyl-2-[2-[3-(ethoxycar-

6

bonyl)-propoxyl] phenyl] benzothiazolin in 50 ml Methanol gibt man 2N-Natriumhydroxidlösung und die Reaktionsmischung wird 2 Stunden lang bei Zimmertemperatur gerührt. Methanol wird im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird mit 2N-Chlorwasserstoffsäure angesäuert, um 5,72 g (80%) der Titelverbindung zu ergeben.

Physikalische Daten sind in Tabelle IX gezeigt.

10

Beispiel 12

3-Acetyl-2-[2-[3-(morpholinocarbonyl) propoxy] phenyl] benzothiazolin (Verbindung Nr. 100)

Zu der Lösung von 1,79 g 3-Acetyl-2-[2-(carboxy)propoxy] phenyl] benzothiazolin und 0,51 g Triethylamin in 20 ml wasserfreiem Methylenchlorid gibt man tropfenweise unter Rühren bei -13 °C 0,68 g Isobutylchlorformiat und rührt zusätzlich 10 Minuten bei der gleichen Temperatur. Zu der Lösung gibt man tropfenweise 0,44 g Morpholin in 5 ml Methylenchlorid.

Nach der Zugabe wird die Reaktionsmischung eine Stunde lang unter Kühlung mit Eiswasser und eine Stunde lang bei Zimmertemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit 5%iger Zitronensäurelösung, Wasser, N-Kaliumhydroxidlösung und gesättigter Natriumchloridlösung in der genannten Reihenfolge gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, um 1,60 g (75%) der Titelverbindung zu geben.

Die physikalischen Daten sind in Tabelle IX gezeigt.

Beispiel 13

3-Acetyl-2-[5-methoxy-2-[4-[N-methyl-N-(3,4,5-trimethoxyphenetyl) amino] butoxy] phenyl] benzothiazolin-Hydrochlorid

Zu einer Suspension von 60% Natriumhydrid (4,4 g) in 15 ml wasserfreiem Dimethylformamid gibt man tropfenweise unter Eiskühlung in einer Stickstoffatmosphäre eine Lösung von 3-Acetyl-2-(2-hydroxy-5-methoxyphenyl) benzothiazolin (30,1 g) in wasserfreiem Dimethylformamid (50 ml). Die Mischung wird 10 Minuten lang bei der gleichen Temperatur gerührt. Man gibt tropfenweise 1,4-Dibrombutan (64,8 g) zu der Mischung und die Reaktionsmischung wird eine Stunde lang bei 50 °C gerührt und in Eiswasser gegossen. Man extrahiert das Produkt mit Ether. Die organische Schicht wird mit normaler Natriumhydroxidlösung gewaschen. Man trocknet die Lösung über wasserfreiem Magnesiumsulfat und konzentriert im Vakuum und erhält 24,8 g (65%) 1-Acetyl-2-[2-(4-brombutoxy)-5-methoxyphenyl] benzothiazolin mit einem Schmelzpunkt von 114,5–116 °C.

Zu einer Lösung von 1-Acetyl-2-[2-(4-brombutoxy)-5-methoxyphenyl] benzothiazolin, hergestellt nach dem obigen Verfahren, und N-Methyl-3,4,5-trimethoxyphenetylamin (22,0 g) in Ethanol (68 g) gibt man Triethylamin (9,9 g) und die Mischung wird 3 Stunden lang am Rückfluss erhitzt. Man gießt die Reaktionsmischung in Eiswasser und extrahiert mit Chloroform. Die organische Schicht wird mit 2-normaler Chlorwasserstoffsäure und einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen. Die Lösung wird über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum konzentriert und man erhält 26,1 g (65%) der Titelverbindung.

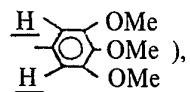
Schmelzpunkt 187–188 °C Methanol-Ethylacetat.

IR (KBr, cm^{-1}) 1669, 1590, 1498, 1458, 1418, 1380, 1235, 1213, 1121

NMR (CDCl_3 , δ)

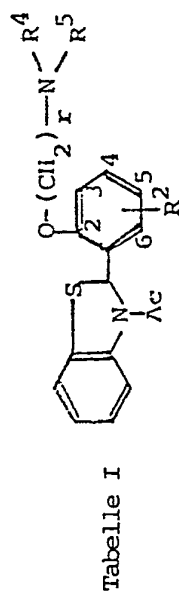
1.70–2.55 (4H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$),

2.23 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2.85 (3H, d, $J = 5.0\text{Hz}$, $-\text{N}-\text{CH}_3$),
 2.95–3.45 (6H, m, $-\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 3.61 (3H, s, $-\text{OCH}_3$),
 3.78 (9H, s, $-\text{OCH}_3 \times 3$), 4.01 (2H, br t,
 $J = 5.0\text{Hz}$, $-\text{OCH}_2-$), 6.43 (2H, s,



6.42–7.20 (7H, m, $\text{C}_2\text{-H}$ und aromatic H), 7.50–8.16 (1H, m, $\text{C}_4\text{-H}$), 11.95–12.72 (1H, br, HCl)

Die in der Tabelle IX angeführten Verbindungen können durch eine ähnliche Methode, wie sie weiter oben beschrieben ist, unter Verwendung entsprechender Amin-Derivate hergestellt werden.



Verbindung Nr.	R ²	R ⁴	R ⁵	Methode der Herstell. (Beisp. Nr.)	Ausbeute (%)	mp (°C) (Umkristalli- sierungs- Lösungsmittel)	IR (KBr, cm ⁻¹)	
1 ^{*1}	H	H	H	3	4	65	106-109 (Zers.)	3400, 1660, 1466, 1382, 1232, 748
2 ^{*2}	H	H	-CH ₃	3	6	65	111-113	3420, 1674, 1458, 1370, 724, 616
3 ^{*1}	H	H	-C(CH ₃) ₃	4	5	75	193-195	3500, 3430, 2950, 2770, 1667, 1585, 1455, 1371, 1320, 1266, 1221, 1095, 741
4 ^{*1}	H	H		3	5	75	235.5-238.0 (Zers.)	3020, 2940, 1678, 1598, 1488, 1462 1376, 1244, 1226, 1098, 744
5 ^{*1}	H	H		3	5	70	165-169	3420, 2940, 1676, 1514, 1462, 1378, 1324, 1262, 1250, 1228, 1022, 746
6 ^{*1}	H	-CH ₃	-CH ₃	2	3	80	209-210 (MeOH-AcOEt)	3430, 1670, 1460, 1387, 1354, 1325, 1272, 1245, 1230, 1170, 1103, 1050, 1022, 930, 750
7	H	-CH ₃	-CH ₃	3	3	56	92.5-94.5 ((Me ₂ CH) ₂ O - Hexan)	1678, 1600, 1466, 1376, 1312, 1274, 1246, 1218, 1006, 746
8 ^{*1}	H	-CH ₃		3	5	75	130-142 (MeOH - AcOEt)	3400, 2930, 2910, 1672, 1464, 1380, 1322, 1272, 1242, 1224, 750
9 ^{*3}	H	-CH ₃	-CH ₂ Ph	3	5	80	159-162	3450, 1676, 1580, 1490, 1466, 1380, 750, 702
10 ^{*1}	H	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	3	5	80	154-156 (MeOH - AcOEt)	3480, 3420, 2930, 1676, 1462, 1378, 1320, 1270, 1240, 1224, 1098, 752
11 ^{*1}	H	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	5	80	amorph	3420, 1665, 1465, 1380, 1324, 1270, 1230, 748
12 ^{*1}	H			3	5	65	amorph	2940, 2870, 1684, 1468, 1380, 750
13 ^{*1}	H	-CH ₂ CH ₂ OH	-CH ₂ CH ₂ OH	3	9	60	145-149	3320, 1666, 1466, 1380, 1314, 1236, 748

Tabelle I - Fortsetzung

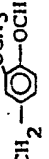
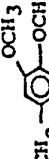
Verbindung Nr.	R ²	R ⁴	R ⁵	x	Methode der Herstell. (Beisp. Nr.)	Ausbeute (%)	mp (°C) (Unkristalli- sierungsmittel)	IR (KBr, cm ⁻¹)
14 ^{*1}	3-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	3	3	70	221-222 (MeOH)	3410, 1665, 1580, 1465, 1375, 1343, 1270, 1232, 1060, 1030, 753, 740
15 ^{*1}	3-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	4	5	65	199-200	3420, 2930, 1675, 1575, 1460, 1375, 1268, 753, 740
16 ^{*3}	3-OCH ₃	-CH ₃		3	5	70	amorph	3400, 2930, 1710, 1665, 1575, 1460, 1370, 1268, 1055, 745
17 ^{*1}	3-OCH ₃	-CH ₃		4	5	60	197-198	3550, 3460, 2950, 1675, 1660, 1482, 1466, 1380, 1272, 1055, 775, 750
18 ^{*3}	5-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	3	3	73	165.5-166 (MeOH)	3430, 1672, 1580, 1492, 1465, 1373, 1207, 1053, 870, 749
19 ^{*4}	5-OCH ₃	-CH ₃		3	5	80	191.5-192 (Zers.) (CH ₃ CN - MeOH)	3420, 3180, 2860, 1769, 1670, 1498, 1460, 1380, 1368, 1300, 1280, 1209, 1060, 750, 715
20 ^{*4}	5-OCH ₃	-CH ₃		4	5	60	147-148 (CH ₃ CN)	3420, 1670, 1493, 1463, 1372, 1275, 1240, 1208, 1037, 743, 720
21 ^{*2}	5-OCH ₃	-CH ₃		5	7	70	155.5-157.5	3420, 2930, 1670, 1466, 1380, 1275, 1207
22 ^{*4}	5-OCH ₃	-CH ₃		6	7	55	135-137	3440, 1675, 1493, 1465, 1380, 1280, 1210, 1040, 750, 720, 700
23 ^{*1}	5-OCH ₃	-CH ₃		4	9	80	amorph	3424, 1664, 1493, 1463, 1377, 1321, 1272, 1262, 1236, 1208, 1155, 1028 748
24 ^{*1}	5-OCH ₃		-CH ₂ CH ₂ OH	4	9	70	amorph	3336, 1664, 1493, 1464, 1397, 1274, 1208, 1036, 748
25 ^{*1}	5-OCH ₃			4	9	75	amorph	3424, 1668, 1510, 1496, 1466, 1272, 1262, 1237, 1208, 1025, 750

Tabelle I - Fortsetzung

Verbindung Nr.	R ²	R ⁴	R ⁵	Methode der Herstell. (Beisp. Nr.)	Ausbeute (%)	mp(°C) (Unkristalli- sierungs- Lösungsmittel)	IR(KBr, cm ⁻¹)
26 ^{*1}	5-Cl	-CH ₃	-CH ₃	3	3	70	3420, 1678, 1466, 1376, 1226 1110, 1035, 764
27 ^{*1}	3-NO ₂	-CH ₃		3	5	70	3420, 1668, 1598, 1528, 1464, 1376, 1348, 1319, 1270, 1225, 742
28 ^{*2}	5-NO ₂	-CH ₃	-CH ₃	3	3	65	3420, 1670, 1610, 1591, 1515, 1463, 1379, 1340, 1268, 1225, 1078, 1032, 980, 745
29 ^{*2}	5-NO ₂	-CH ₃		3	5	55	3460, 1693, 1670, 1588, 1512, 1461, 1375, 1336, 1265, 1212 1074, 741
30 ^{*2}	5-NO ₂	-CH ₃		4	5	60	3420, 1695, 1591, 1510, 1465, 1379, 1341, 1267, 1226, 1079, 755
31 ^{*2}	5-NO ₂	-CH ₃		5	7	70	3430, 1710, 1675, 1591, 1511, 1467, 1380, 1336, 1265, 1230, 1078, 982, 747
32 ^{*2}	5-NO ₂	-CH ₃		6	7	70	3430, 1715, 1679, 1591, 1511, 1461, 1377, 1335, 1268, 1227, 1077, 982, 749
33 ^{*5}	5-NO ₂	H	-CH ₂ - 	3	9	55	3400, 3290, 1678, 1612, 1592, 1580, 1522, 1466, 1348, 1338, 1268, 1080, 748
34 ^{*2}	3-Cl 5-NO ₂	-CH ₃		3	5	65	3420, 1705, 1677, 1570, 1530, 1463, 1370, 1340, 1294, 1273 1213, 1194, 1162, 1062, 981, 763, 738

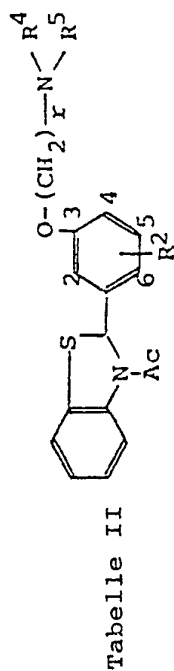
*1 Hydrochlorid

*2 Fumarat

*3 Maleat

*4 Oxalat

*5 Monohydrat



Verbindung Nr.	R ²	R ⁴	R ⁵	r	Methode der Herstell. (Beisp. Nr.)	Ausbeute (%)	mp(°C) (Umkristalli- sierungsmittel)	IR(KBr, cm ⁻¹)
35 ^{*1}	H	-CH ₃	-CH ₃	3	3	70	162-164	3420, 1716, 1680, 1606, 1586, 1463, 1381, 1306, 1288, 954
36	4-OH	-CH ₃	-CH ₃	3	8	30	Oel	3340, 1675, 1585, 1510, 1480, 1430, 1300, 1270, 1141, 750 (nah)
37 ^{*1}	4-OH	-CH ₃	- 	3	8	50	130-133 (Zers.)	3400, 1670, 1575, 1510, 1462, 1430, 1375, 1340, 1320, 1272, 1230, 1208, 985, 745
38 ^{*2}	4-OCH ₃	-CH ₃	- 	4	5	85	amorph	3400, 1660, 1512, 1460, 1380, 1340, 1255, 1135, 1020, 750
39 ^{*2}	4-NO ₂	-CH ₃	- 	3	5	70	115-117	3420, 1662, 1606, 1513, 1464, 1375, 1343, 1314, 1272, 745
40 ^{*2}	6-NO ₂	-CH ₃	- 	3	5	65	69-73	3430, 1665, 1610, 1580, 1510, 1468, 1378, 1318, 1290, 1226, 748

*1 Fumarat

*2 Hydrochlorid

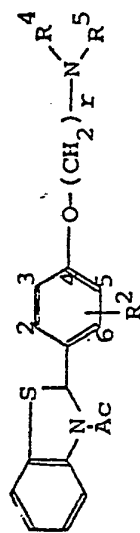


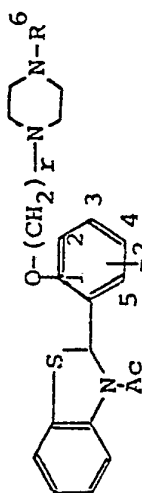
Tabelle III

Verbindung Nr.	R ²	R ⁴	R ⁵	r	Methode der Herstell. (Beisp. Nr.)	Ausbeute (%)	mp (°C) (Umkristalli- sierungsmittel)	IR (KBr, cm ⁻¹)
41 ^{*1}	H	-CH ₃	-CH ₃	2	3	80	amorph	3410, 1664, 1510, 1464, 1378, 1234, 748
42 ^{*1}	H	-CH ₃	-CH ₃	3	3	75	Oel	3400, 1660, 1610, 1580, 1460, 1380, 1230, 1174, 750 (nah)
43 ^{*1}	H	-CH ₃	-CH ₃	4	5	80	amorph	3420, 2940, 1666, 1510, 1464, 1376, 1244, 1174, 748
44 ^{*1}	H	-CH ₃	- 	3	5	75	amorph	3420, 2930, 1684, 1510, 1462, 1376, 1326, 1268, 1244, 1230, 1174, 748
45 ^{*1}	H	-CH ₃	- 	4	5	75	amorph	3420, 2940, 1666, 1510, 1464, 1376, 1328, 1270, 1244, 1174, 748
46 ^{*1}	H	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	3	5	75	amorph	3420, 2930, 1662, 1506, 1460, 1374, 1324, 1266, 1238, 1172, 748
47	3-OH	-CH ₃	- 	3	8	40	Oel	3330, 1666, 1575, 1502, 1461, 1376, 1340, 1270, 1216, 1121, 1025, 745 (nah)
48 ^{*1}	3-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	3	3	80	amorph	3420, 1662, 1510, 1460, 1375, 1335, 1256, 1230, 1132, 1025, 746
49 ^{*1}	3-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	4	5	70	amorph	3420, 1665, 1510, 1462, 1375, 1255, 1230, 1132, 1025, 750
50 ^{*1}	3-OCH ₃	-CH ₃	- 	3	5	75	amorph	3420, 1666, 1512, 1465, 1378, 1255, 1230, 1135, 1027, 750
51 ^{*1}	3-OCH ₃	-CH ₃	- 	4	5	70	amorph	3400, 1663, 1510, 1460, 1378, 1255, 1132, 1025, 746

Tabelle III - Fortsetzung

Verbindung Nr.	R ²	R ⁴	R ⁵	x	Methode der Herstell. (Beisp.Nr.)	Ausbeute (%)	mp(°C) (Umkristalli- sierungsmittel)	IR(KBr, cm ⁻¹)
52 ^{*1}	3-NO ₂	-CH ₃		3	5	75	amorph	3420, 1665, 1618, 1530, 1463, 1376, 1350, 1320, 1270, 1081, 1027, 749
53 ^{*1}	3-OCH ₃ 5-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	3	5	65	amorph	3410, 2940, 1656, 1582, 1452, 1412, 1368, 1318, 1220, 1112, 740
54 ^{*1}	3-OCH ₃ 5-OCH ₃	-CH ₃		3	5	60	amorph	3440, 2950, 1664, 1588, 1462, 1420, 1380, 1338, 1236, 1124, 752
55 ^{*1}	3-OCH ₃ 5-OCH ₃	-CH ₃		4	5	75	amorph	3420, 2932, 1664, 1589, 1458, 1419, 1379, 1327, 1271, 1229, 1122

^{*1} Hydrochlorid



Verbindung Nr.	R ²	R ⁶	Methode der Herstell. (Beisp.Nr.)	Ausbeute (%)	mp (°C) (Umkristalli- sierungsmittel)	IR (KBr, cm ⁻¹)
56 ^{*1}	H	-CH ₃	3 3	65	213-215	3400, 1664, 1460, 1376, 1322, 1272, 1226, 746
57 ^{*2}	H	-CH ₂ CH ₂ -	2 9	80	181-182 (Zers.) (MeOH - CH ₃ CN)	3430, 1683, 1615, 1573, 1513, 1460, 1375, 1352, 1319, 1259, 1222, 1095, 1022, 860, 755
58 ^{*2}	H	-CH ₂ CH ₂ -	3 9	70	172-173 (Zers.) (MeOH - CH ₃ CN)	3430, 1687, 1619, 1570, 1515, 1460, 1378, 1352, 1321, 1260, 1238, 1225, 1098, 1024, 864, 755, 743
59 ^{*3}	H	-COCH ₂ -	2 9	60	144-146 (Zers.) (MeOH - CH ₃ CN)	3420, 1705, 1682, 1651, 1586, 1511, 1459, 1374, 1263, 1223, 1152, 1022, 751
60 ^{*3}	H	-COCH ₂ -	3 9	75	149-151 (Zers.) (CH ₃ CN)	3420, 1712, 1679, 1647, 1590, 1513, 1460, 1375, 1262, 1227, 1155, 1023, 975, 750
61 ^{*4}	H	(E) -COCH=CH-	3 9	85	131-132 (Zers.) (MeOH - Et ₂ O)	3420, 1670, 1640, 1585, 1512, 1459, 1374, 1260, 1138, 1022, 740
62 ^{*2}	5-OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	3 9	60	181-182 (Zers.) (MeOH - CH ₃ CN)	3430, 1671, 1618, 1572, 1492, 1462, 1377, 1353, 1322, 1260, 1236, 1207, 1155, 1099, 1025, 862, 745
63 ^{*5}	5-OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	4 9	65	197.5-198.5 (MeOH - CH ₃ CN)	3420, 1708, 1668, 1575, 1495, 1461, 1373, 1295, 1267, 1233, 1205, 1152, 1022, 973, 743
64 ^{*2}	5-OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ -	5 9	70	195.5-197.5 (Zers.)	3440, 1664, 1580, 1500, 1466, 1381, 1208, 1023, 865

Tabelle IV - Fortsetzung

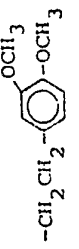
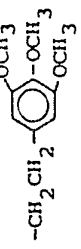
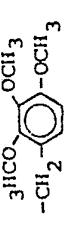
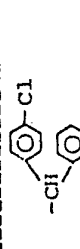
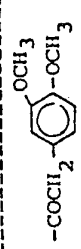
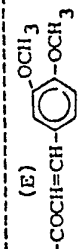
Verbindung Nr.	R ²	R ⁶	Methode der Herstell. (Beisp.Nr.)	Ausbeute (%)	mp(°C) (Umkristalli- sierungsmittel)	IR(KBr, cm ⁻¹)
65 ^{*2}	5-OCH ₃		6	9	188-189 (MeOH - CH ₃ CN)	3430, 1670, 1618, 1570, 1465, 1380, 1354, 1260, 1240, 1210, 1027, 865
66 ^{*2}	5-OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ OH	4	9	186-187 (Zers.) (MeOH - CH ₃ CN)	3480, 1700, 1672, 1620, 1575, 1490, 1468, 1380, 1359, 1276, 1210, 1070, 865, 746
67 ^{*1}	5-OCH ₃		4	9	239-240 (Zers.)	3420, 1674, 1588, 1500, 1460, 1420, 1376, 1232, 1212, 1120, 1040, 758
68 ^{*2}	5-OCH ₃		4	9	175-177 (EtOH - CH ₃ CN)	3430, 1664, 1571, 1492, 1465, 1379, 1360, 1277, 1208, 1102, 1062, 864
69 ^{*5}	5-OCH ₃		4	9	170-173	3440, 1491, 1465, 1379, 1274, 1209, 752
70 ^{*2}	5-OCH ₃		4	9	181-182.5 (Zers.) (MeOH - CH ₃ CN)	3450, 1710, 1672, 1580, 1466, 1378, 1355, 1330, 1210, 1123, 862, 746
71 ^{*3}	5-OCH ₃		3	9	130-131 (Zers.) (AcOEt)	3420, 1701, 1660, 1641, 1590, 1515, 1499, 1463, 1372, 1272, 1260, 1231, 1207, 1140, 1023, 980, 750
72 ^{*6}	5-OCH ₃		3	9	175-176 (Zers.) (CH ₃ CN)	3430, 1641, 1580, 1509, 1462, 1373, 1260, 1207, 1136, 1022, 975, 863, 745
73 ^{*2}	5-NO ₂	-(CH ₂) ₇ CH ₃	3	9	176.5-177.5 (MeOH - CH ₃ CN)	3420, 1676, 1610, 1580, 1510, 1468, 1380, 1342, 1272, 1080, 865, 748

Tabelle IV - Fortsetzung

Verbindung Nr.	R ²	R ⁶	Methode der Herstell. (Beisp.Nr.)	Ausbeute (%)	mp (°C) (Unkristalli- sierungs- Lösungsmittel)	IR (KBr, cm ⁻¹)
*2 74	5-NO ₂		3 9	90	156.5-158 (Zers.) (MeOH - CH ₃ CN)	3420, 1660, 1573, 1508, 1461, 1378, 1338, 1262, 1231, 1189, 1138, 1075, 1020, 860, 741, 710
*7 75	5-NO ₂		3 9	70	90-92.5 (CHCl ₃ - Et ₂ O)	3450, 1650, 1590, 1466, 1340, 1270, 748, 712
*2 76	5-NO ₂		3 9	75	144-145 (Zers.)	3410, 1661, 1572, 1508, 1462, 1378, 1337, 1267, 1225, 1074, 1011, 860, 741
*2 77	5-NO ₂		3 9	70	153-155 (Zers.) (EtOH)	3392, 1654, 1576, 1508, 1465, 1381, 1340, 1270, 1192, 1077, 1013, 863, 745, 701
*8 78	5-NO ₂		3 9	75	199-202 (Zers.) (DMSO - H ₂ O)	3400, 1663, 1647, 1597, 1510, 1463, 1398, 1380, 1339, 1271, 1225, 1168, 718
*4 79	5-NO ₂		3 9	80	181-183 (MeOH - CH ₃ CN)	3492, 3400, 1671, 1618, 1593, 1513, 1484, 1466, 1384, 1339, 1273, 1229, 1080, 759, 742
*1 80	3-OCH ₃ 5-NO ₂		3 9	75	147-150 (Zers.) (MeOH - H ₂ O)	3410, 1662, 1514, 1460, 1374, 1338, 1291, 1236, 1139, 1098, 1060, 1021, 951, 747
*1 Dihydrochlorid		*2 Dimaleat	*3 Fumarat	*4 Hydrochlorid	*5 Difumarat	*6 Maleat
*7 Oxalat		*8 Dioxalat				

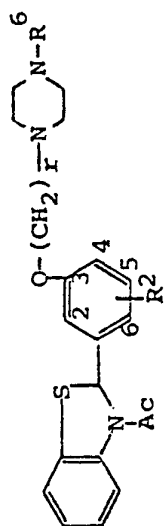
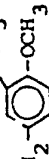


Tabelle V

Verbindung Nr.	R ²	R ⁶	Methode der Herstell. (Beisp. Nr.)	Ausbeute (%)	mp (°C) (Umkristallisierungsmittel)	IR (KBr, cm ⁻¹)
* 81	4-OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ - 	4	9	85 168-169 (MeOH - CH ₃ CN)	3450, 1682, 1620, 1580, 1515, 1460, 1375, 1359, 1336, 1260, 1240, 1139, 1027, 865, 745

* Dimalat

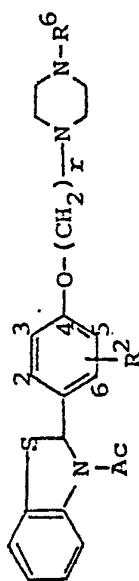
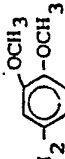
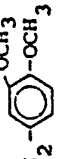
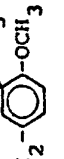
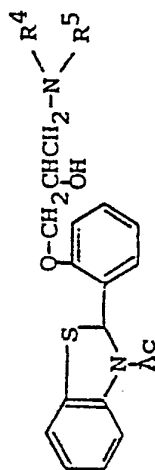


Tabelle VI

Verbindung Nr.	R ²	R ⁶	Methode der Herstell. (Beisp. Nr.)	Ausbeute (%)	mp (°C) (Umkristallisierungsmittel)	IR (KBr, cm ⁻¹)
*1 82	H	-CH ₂ CH ₂ - 	3	9	60 175-177 (Zers.) (MeOH - CH ₃ CN)	3420, 1712, 1660, 1575, 1509, 1462, 1373, 1300, 1260, 1233, 1171, 1024, 970, 757
*2 83	3-OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ - 	3	9	85 164-165 (MeOH - CH ₃ CN)	3430, 1665, 1619, 1570, 1510, 1460, 1375, 1353, 1325, 1256, 1235, 1132, 1025, 865
*2 84	3-OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ - 	4	9	80 167-168 (MeOH - CH ₃ CN)	3430, 1670, 1570, 1450, 1370, 1355, 1325, 1255, 1240, 1130, 1025, 865, 750
*2 85	3-OCH ₃ 5-OCH ₃	-CH ₂ CH ₂ - 	4	9	70 163.5-165.5	3450, 1670, 1577, 1499, 1460, 1379, 1328, 1261, 1236, 1122, 1024, 866

*1 Difumarat *2 Dimalat

Tabelle VII

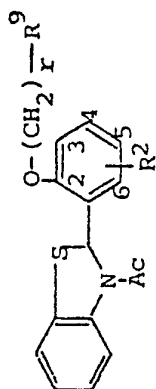


Verbindung Nr.	R ⁴	R ⁵	Methode der Herstell. (Beisp. Nr.)	Ausbeute (%)	mp (°C) (Umkristalli- sierungsmittel)	IR (KBr, cm ⁻¹)
86*	H	-C(CH ₃) ₃	1 2	81	188-192 (CHCl ₃ - Et ₂ O)	3350, 2980, 2790, 1672, 1660, 1470, 1384, 1224, 750
87a*	-CH ₃	- 	1	35	208-210	3225, 2940, 1686, 1464, 1382, 744
87b*	-CH ₃	- 	1	30	143-146	3350, 2940, 1672, 1464, 1382, 748
88*	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1	75	amorph	3400, 2930, 1658, 1600, 1460, 1380, 1326, 1274, 1234, 1102, 1028, 750

* Hydrochlorid.

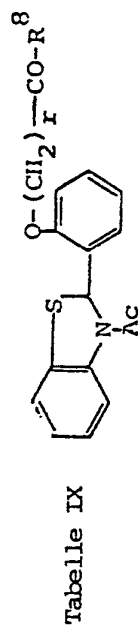
Verbindung 87a ist das Diastereoisomer der Verbindung 87b

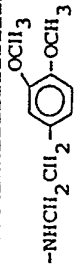
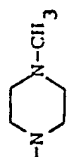
Tabelle VIII



Verbindung Nr.	R ²	R ⁹	Methode der Herstell. (Beisp. Nr.)	Ausbeute (%)	mp(°C) (Unkristalli- sierungsmittel)	IR(KBr, cm ⁻¹)
*1 89	H		3	5	124-127	3430, 2940, 1674, 1466, 1380, 746
90	H		3	3	121-122.5	1676, 1466, 1456, 1374, 1324, 1276, 1252, 1230, 1116, 752
*2 91	H		3	9	184-186 (Zers.)	3450, 1728, 1685, 1605, 1465, 1384, 1280, 1254, 1238, 758
*2 92	5-OCH ₃		4	9	148-150 (iso-PrOH - AcOEt - Et ₂ O)	3420, 1705, 1669, 1493, 1463, 1379, 1320, 1275, 1237, 1207, 1140, 745
*3 93	5-OCH ₃		4	9	182-184 (MeOH - CH ₃ CN)	3450, 1720, 1671, 1595, 1461, 1378, 1278, 1208, 702
*3 94	5-NO ₂		3	9	175-178 (Zers.) (MeOH - CH ₃ CN)	3408, 1664, 1610, 1592, 1509, 1459, 1381, 1340, 1270, 1226, 1074, 744, 700
*3 95	5-NO ₂		3	9	190-191 (Zers.) (MeOH - CH ₃ CN)	3424, 1718, 1689, 1608, 1594, 1510, 1465, 1376, 1339, 1269, 1195, 744, 701

*1 Hydrochlorid *2 Fumarat *3 Oxalat



Verbindung Nr.	R ⁸	r	Methode der Herstell. (Beisp. Nr.)	Ausbeute (%)	mp (°C) (Umkristalli- sierungsmittel)	IR(KBr, cm ⁻¹)
96	-OH	3	11	80	121-122.5 (AcOEt - Et ₂ O - Me ₂ CHOCHMe ₂)	3420, 1725, 1636, 1465, 1387, 1272, 1242, 1231, 1176, 1100, 1040, 745
97	-OCH ₂ CH ₃	3	10	75	Oel	1735, 1679, 1601, 1491, 1468, 1380, 1325, 1273, 1247, 1230, 1178, 1100, 1028, 730 (nah)
98	-NHCH ₂ CH ₂ - 	3	12	65	amorph	3310, 1650, 1510, 1461, 1375, 1321, 1257, 1230, 1023, 745
99*		3	12	80	195.5-197 (Zers.) (EtOH - H ₂ O)	3430, 1652, 1465, 1376, 1328, 1243, 1159, 1022, 975, 747, 642
100		3	12	75	133-134 (AcOEt)	1670, 1639, 1599, 1460, 1373, 1325, 1267, 1227, 1100, 1098, 1028, 750

* Fumarat

Nr. 101

 δ (ppm), J=Hz

1	DMSO-d ₆	1.90-2.40 (2H, m, -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N-), 2.19 (3H, s, -COCH ₃), 2.70-3.30 (2H, m, -CH ₂ N-), 4.17 (2H, t, J=6.0, -OCH ₂ -), 6.60-7.40 (8H, m, C ₂ -H und Ar-H), 7.70-8.20 (1H, m, C ₄ -H), 8.00-8.80 (3H, br, -NH ₂ und HCl)
2	DMSO-d ₆	1.90-2.50 (2H, m, -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N-), 2.20 (3H, s, -COCH ₃), 2.58 (3H, s, -N-CH ₃), 2.90-3.40 (2H, m, -CH ₂ N-), 4.18 (2H, t, J=6.0, -OCH ₂ -), 6.48 (2H, s,  , 6.50-7.50 (8H, m, C ₂ -H und Ar-H), 7.80-8.20 (1H, m, C ₄ -H), 9.13 (3H, br s, -NH- und -CO ₂ H x 2)
3	DMSO-d ₆	1.33 (9H, s, -C(CH ₃) ₃), 1.67-2.13 (4H, m, -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ N-), 2.23 (3H, s, -COCH ₃), 2.63-3.20 (2H, m, -CH ₂ N-), 3.93-4.30 (2H, m, -OCH ₂ -), 6.63-7.50 (8H, m, C ₂ -H und Ar-H), 7.73-8.23 (1H, m, C ₄ -H), 8.80-9.40 (2H, br, -NH- und HCl)
4	DMSO-d ₆	1.90-2.50 (2H, m, -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N-), 2.15 (3H, s, -COCH ₃), 2.67-3.98 (4H, m, -CH ₂ NHCH(Ph)CH ₂ Ph), 3.98-4.38 (2H, m, -OCH ₂ -), 4.48 (1H, dd, J=8.0, 3.0, -NCH-), 6.38-7.70 (18H, m, C ₂ -H und Ar-H), 7.70-8.17 (1H, m, C ₄ -H), 9.50-10.53 (2H, br, -NH- und HCl)
5	DMSO-d ₆	2.10-2.50 (2H, m, -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N-), 2.20 (3H, s, -COCH ₃), 2.80-3.50 (6H, m, -CH ₂ NCH ₂ CH ₂ -), 3.71 (3H, s, -OCH ₃), 3.74 (3H, s, -OCH ₃), 4.23 (2H, t, J=6.0, -OCH ₂ -), 6.60-7.50 (11H, m, C ₂ -H und Ar-H), 7.70-8.10 (1H, m, C ₄ -H), 9.50 (2H, br s, -NH- und HCl)
6	DMSO-d ₆	2.27 (3H, s, -COCH ₃), 2.90 (6H, s, -N(CH ₃) ₂), 3.43-3.83 (2H, m, -CH ₂ N-), 4.30-4.73 (2H, m, -OCH ₂ -), 6.73-7.63 (8H, m, C ₂ -H und Ar-H), 7.80-8.23 (1H, m, C ₄ -H), 11.53 (1H, br s, HCl)

Nr. Nd.	δ (ppm), J=Hz	*
7 CDCl ₃	2.23 (3H, s, -COCH ₃), 2.30 (6H, s, -N(CH ₃) ₂), 1.80-2.70 (4H, m, -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N-), 4.14 (2H, t, J=6.0, -OCH ₂ CH ₂ -), 6.60-7.40 (8H, m, C ₂ -H und Ar-H), 7.70-8.30 (1H, m, C ₄ -H)	
8 DMSO-d ₆	0.90-2.30 (12H, m, -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N-(CH ₂) ₅), 2.22 (3H, s, -COCH ₃), 2.60-2.83 (3H, m, -N-CH ₃), 2.90-3.50 (3H, m, -CH ₂ N-CH ₂), 4.21 (2H, t, J=5.5, -OCH ₂ -), 6.70-7.50 (8H, m, C ₂ -H und Ar-H), 7.70-8.10 (1H, m, C ₄ -H), 10.80-11.50 (1H, br, HCl)	
9 DMSO-d ₆	2.20-2.50 (2H, m, -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N-), 2.20 (3H, s, -COCH ₃), 2.75 (3H, s, -N-CH ₃), 3.10-3.50 (2H, m, -CH ₂ N-), 4.14 (2H, t, J=5.5, -OCH ₂ -), 4.35 (2H, s, -NCH ₂ Ph), 6.05 (2H, s, H ₂ C=CH ₂), 6.70-7.70 (8H, m, C ₂ -H und Ar-H), 7.47 (5H, s, -NCH ₂ C ₆ H ₅), 7.70-8.20 (1H, m, C ₄ -H), 11.00-14.00 (2H, br, -CO ₂ H x 2)	
10 DMSO-d ₆	1.32 (6H, t, J=7.0, -N(CH ₂ CH ₃) ₂), 2.00-2.50 (2H, m, -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N-), 2.23 (3H, s, -COCH ₃), 2.90-3.50 (6H, m, -CH ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂), 4.22 (2H, t, J=5.5, -OCH ₂ -), 6.70-7.40 (8H, m, C ₂ -H und Ar-H), 7.70-8.10 (1H, m, C ₄ -H), 10.90-11.50 (1H, br, HCl)	
11 DMSO-d ₆	1.25 (6H, t, J=7.0, -N(CH ₂ CH ₃) ₂), 1.57-2.13 (4H, m, -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ N-), 2.30 (3H, s, -COCH ₃), 2.70-3.40 (6H, m, -CH ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂), 3.90-4.33 (2H, m, -OCH ₂ -), 6.60-7.57 (8H, m, C ₂ -H und Ar-H), 7.67-8.23 (1H, m, C ₄ -H), 10.63-11.40 (1H, br, HCl)	
12 DMSO-d ₆	0.80-2.60 (22H, m, -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N-(CH ₂) ₅), 2.23 (3H, s, -COCH ₃), 3.10-3.70 (4H, m, -CH ₂ N-(CH ₂) ₂), 3.90-4.50 (2H, m, -OCH ₂ -), 6.70-7.50 (8H, m, C ₂ -H und Ar-H), 7.70-8.10 (1H, m, C ₄ -H), 10.10-10.60 (1H, br, HCl)	

<i>Nr. Sol.</i>	δ (ppm), J=Hz	δ
13	DMSO-d ₆	2.00-2.60 (2H, m, -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N-), 2.21 (3H, s, -COCH ₃), 3.10-3.70 (6H, m, -CH ₂ N(CH ₂ -) ₂ , 3.70-4.00 (4H, m, -CH ₂ OH x 2), 4.17 (2H, t, J=5.5, -OCH ₂ -), 4.50-5.20 (2H, br, -OH x 2), 6.60-7.50 (8H, m, C ₂ -H und Ar-H), 7.70-8.20 (1H, m, C ₄ -H), 10.00-10.60 (1H, br, HCl)
14	DMSO-d ₆	1.93-2.41 (2H, m, -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N-), 2.22 (3H, s, -COCH ₃), 2.77 (6H, s, -N(CH ₃) ₂), 3.06-3.50 (2H, m, -CH ₂ N-), 3.81 (3H, s, -OCH ₃), 4.13 (2H, t, J=6.0, -OCH ₂ -), 6.52 (1H, dd, J=6.0, 3.5, C ₄ '-H), 6.87-7.40 (6H, m, C ₂ -H und Ar-H), 7.73-8.16 (1H, m, C ₄ -H), 10.50-11.73 (1H, br, HCl)
15	CDCl ₃	1.60-2.30 (4H, m, -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ N-), 2.23 (3H, s, -COCH ₃), 2.83 (6H, br s, -N(CH ₃) ₂), 2.80-3.56 (2H, m, -CH ₂ N-), 3.84 (3H, s, -OCH ₃), 4.00-4.56 (2H, m, -OCH ₂ -), 6.60 (1H, dd, J=6.0, 3.5, C ₄ '-H), 6.70-7.30 (6H, m, C ₂ -H und Ar-H), 7.56-8.30 (1H, m, C ₄ -H), 11.87-12.80 (1H, br, HCl)
16	DMSO-d ₆	0.93-2.30 (12H, m, -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N-(CH ₂) ₅), 2.17 (3H, s, -COCH ₃), 2.75 (3H, s, -NCH ₃), 2.97-3.51 (3H, m, -CH ₂ N-CH ₂), 3.78 (3H, s, -OCH ₃), 4.10 (2H, t, J=6.0, -OCH ₂ -), 6.05 (2H, s, $\text{H} \text{---} \text{C} \text{---} \text{H}$), 6.52 (1H, dd, J=6.0, 3.5, C ₄ '-H), 6.63-7.27 (6H, m, C ₂ -H und Ar-H), 7.63-8.17 (1H, m, C ₄ -H), 10.00-14.50 (2H, br, -CO ₂ H x 2)
17	CDCl ₃	0.87-2.23 (14H, m, -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ N-(CH ₂) ₅), 2.22 (3H, s, -COCH ₃), 2.50-2.90 (3H, m, -NCH ₃), 2.90-3.53 (3H, m, -CH ₂ N-CH ₂), 3.83 (3H, s, -OCH ₃), 4.00-4.50 (2H, m, -OCH ₂ -), 6.57 (1H, dd, J=6.0, 3.5, C ₄ '-H), 6.57-7.30 (6H, m, C ₂ -H und Ar-H), 7.57-8.23 (1H, m, C ₄ -H), 11.40-12.23 (1H, br, HCl)
18	CDCl ₃	1.92-2.62 (2H, m, -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N-), 2.25 (3H, s, -COCH ₃), 2.88 (6H, s, -N(CH ₃) ₂), 3.12-3.55 (2H, m, -CH ₂ N-), 3.62 (3H, s, -OCH ₃), 4.12 (2H, t, J=5.5, -OCH ₂ -), 6.22 (2H, s, $\text{H} \text{---} \text{C} \text{---} \text{H}$), 6.60 (1H, d, J=2.0, C ₆ '-H), 6.63-7.30 (6H, m, C ₂ -H und Ar-H), 7.57-8.30 (1H, m, C ₄ -H), 12.65-15.50 (2H, br, -CO ₂ H x 2)

<i>N</i> ₁ - D ₂ O ₁	δ (ppm), J=Hz	<i>N</i> ₂
19	DMSO-d ₆	0.70-2.10 (12H, m, -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N ¹ -(CH ₂) ₅), 2.21 (3H, s, -COCH ₃), 2.70 (3H, s, -NCH ₃), 2.90-3.47 (3H, m, -CH ₂ N ¹ -CH ₂), 3.57 (3H, s, -OCH ₃), 4.10 (2H, br t, J=5.5, -OCH ₂ -), 6.45 (1H, d, J=2.0, C ₆ '-H), 6.62-7.37 (6H, m, C ₂ -H und Ar-H), 7.63-8.20 (1H, m, C ₄ -H), 9.82 (2H, br s, -CO ₂ H x 2)
20	DMSO-d ₆	0.72-2.12 (14H, m, -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ N ¹ -(CH ₂) ₅), 2.22 (3H, s, -COCH ₃), 2.68 (3H, s, -NCH ₃), 2.87-3.38 (3H, m, -CH ₂ N ¹ -CH ₂), 3.57 (3H, s, -OCH ₃), 3.82-4.35 (2H, m, -OCH ₂ -), 6.48 (1H, d, J=2.0, C ₆ '-H), 6.62-7.40 (6H, m, C ₂ -H und Ar-H), 7.70-8.20 (1H, m, C ₄ -H), 9.75 (2H, br s, -CO ₂ H x 2)
21	DMSO-d ₆	0.90-2.20 (16H, m, -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ N ¹ -(CH ₂) ₅), 2.21 (3H, s, -COCH ₃), 2.53 (3H, s, -NCH ₃), 2.60-3.40 (3H, m, -CH ₂ N ¹ -CH ₂), 3.57 (3H, s, -OCH ₃), 3.80-4.30 (2H, m, -OCH ₂ -), 6.40-7.50 (7H, m, C ₂ -H und Ar-H), 6.49 (2H, s, $\text{H} \text{---} \text{C} \text{---} \text{H}$), 7.70-8.20 (1H, m, C ₄ -H), 10.20-11.30 (2H, br, -CO ₂ H x 2)
22	DMSO-d ₆	0.73-2.40 (18H, m, -OCH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₂ N ¹ -(CH ₂) ₅), 2.20 (3H, s, -COCH ₃), 2.67 (3H, s, -NCH ₃), 2.80-3.40 (3H, m, -CH ₂ N ¹ -CH ₂), 3.57 (3H, s, -OCH ₃), 3.80-4.23 (2H, m, -OCH ₂ -), 6.43 (1H, d, J=2.0, C ₆ '-H), 6.63-7.40 (6H, m, C ₂ -H und Ar-H), 7.67-8.20 (1H, m, C ₄ -H), 9.17 (2H, br s, -CO ₂ H x 2)
23	DMSO-d ₆	1.60-2.10 (4H, m, -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ N ¹ -), 2.21 (3H, s, -COCH ₃), 2.70-2.90 (3H, m, -NCH ₃), 2.90-3.40 (6H, m, -CH ₂ N ¹ CH ₂ -), 3.56 (3H, s, -OCH ₃ (P)), 3.67 (3H, s, -OCH ₃ (A)), 3.71 (3H, s, -OCH ₃ (A)), 3.80-4.20 (2H, m, -OCH ₂ -), 6.45 (1H, d, J=2.0, C ₆ '-H), 6.60-7.30 (9H, C ₂ -H und Ar-H), 7.70-8.10 (1H, m, C ₄ -H), 10.90-11.50 (1H, br, HCl)

$N_1 - 401$	δ (ppm), J=Hz
24	0.90-2.40 (14H, m, $-OCH_2CH_2CH_2CH_2N^+(CH_2)_5$), 2.20 (3H, s, $-COCH_3$), 2.90-3.60 (5H, m, $-CH_2N^+(CH_2)_5$), 3.23 (3H, s, $-OCH_3(P)$), 3.70-4.00 (2H, m, $-CH_2OH$), 3.90-4.30 (2H, m, $-OCH_2-$), 4.67 (1H, s, $-OH$), 6.41 (1H, d, J=2.0, C_6'-H), 6.70-7.30 (6H, m, C_2-H und Ar-H), 7.70-8.20 (1H, m, C_4-H), 9.90-10.40 (1H, br, HCl)
25	0.90-2.40 (14H, m, $-OCH_2CH_2CH_2CH_2N^+(CH_2)_5$), 2.22 (3H, s, $-COCH_3$), 2.90-3.40 (7H, m, $-CH_2N^+(CH_2)_5$), 3.57 (3H, s, $-OCH_3(P)$), 3.65 (3H, s, $-OCH_3(A)$), 3.71 (3H, s, $-OCH_3(A)$), 3.90-4.30 (2H, m, $-OCH_2-$), 6.42 (1H, d, J=2.0, C_6'-H), 6.60-7.20 (9H, m, C_2-H und Ar-H), 7.70-8.20 (1H, m, C_4-H), 10.90-11.30 (1H, br, HCl)
26	2.00-2.50 (2H, m, $-OCH_2CH_2CH_2N^+$), 2.28 (1H, s, $-COCH_3$), 2.76 und 2.83 (6H, jedes s, $-N(CH_3)_2$), 3.10-3.68 (2H, m, $-CH_2N^+$), 4.21 (2H, t, J=5.5, $-OCH_2-$), 6.80-7.50 (7H, m, C_2-H und Ar-H), 7.70-8.10 (1H, m, C_4-H), 11.00-11.90 (1H, br, HCl)
27	0.68-2.20 (12H, m, $-OCH_2CH_2CH_2N^+(CH_2)_5$), 2.37 (3H, s, $-COCH_3$), 2.78 (3H, d, J=5.0, $-NCH_3$), 2.80-3.68 (3H, m, $-CH_2N^+(CH_2)_5$), 4.22 (2H, t, J=5.0, $-OCH_2-$), 6.67-7.45 (6H, m, C_2-H und Ar-H), 7.50-8.00 (1H, m, C_4-H), 7.77 (1H, dd, J=8.0, 2.0, C_4'-H), 11.30-12.20 (1H, br, HCl)
28	1.87-2.40 (2H, m, $-OCH_2CH_2CH_2N^+$), 2.28 (3H, s, $-COCH_3$), 2.62 (6H, s, $-N(CH_3)_2$), 3.07 (2H, t, J=7.0, $-CH_2N^+$), 4.32 (2H, t, J=5.5, $-OCH_2-$), 6.50 (2H, s, H), 6.83-7.30 (4H, m, C_2-H, C_5-H, C_6-H and C_7-H), 7.28 (1H, d, J=9.0, C_3'-H), 7.72 (1H, d, J=3.0, C_6'-H), 7.83-8.10 (1H, m, C_4-H), 8.15 (1H, dd, J=9.0, 3.0, C_4'-H), 11.33 (2H, s, $-CO_2H \times 2$)

N. N. 49.

 δ (ppm), J=Hz

z

29 DMSO-d₆

0.85-2.17 (12H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_2)_5$), 2.28 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2.53 (3H, s, $-\text{NCH}_3$), 2.72-3.30 (3H, m, $-\text{CH}_2\text{N}^+\text{CH}_2$), 4.32 (2H, br t, J=5.0, $-\text{OCH}_2-$), 6.50 (2H, s, $\text{H}-\text{C}=\text{C}-\text{H}$), 6.83-7.48 (4H, m, C₂-H, C₅-H, C₆-H und C₇-H), 7.26 (1H, d, J=9.0, C₃'-H), 7.73 (1H, d, J=2.5, C₆'-H), 7.80-8.10 (1H, m, C₄-H), 8.17 (1H, dd, J=9.0, 2.5, C₄'-H), 9.65 (2H, br s, $-\text{CO}_2\text{H} \times 2$)

30 DMSO-d₆

0.68-2.15 (14H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_2)_5$), 2.27 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2.53 (3H, s, $-\text{NCH}_3$), 2.70-3.23 (3H, m, $-\text{CH}_2\text{N}^+\text{CH}_2$), 4.00-4.57 (2H, m, $-\text{OCH}_2-$), 6.48 (2H, s, $\text{H}-\text{C}=\text{C}-\text{H}$), 6.83-7.43 (5H, m, C₂-H, C₅-H, C₆-H, C₇-H und C₃'-H), 7.60-8.20 (1H, m, C₄-H), 7.72 (1H, d, J=2.5, C₆'-H), 8.15 (1H, dd, J=9.0, 2.5, C₄'-H), 9.73-10.52 (2H, br, $-\text{CO}_2\text{H} \times 2$)

31 DMSO-d₆

0.72-2.13 (16H, m, $-\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_2)_5$), 2.28 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2.52 (3H, s, $-\text{NCH}_3$), 2.67-3.25 (3H, m, $-\text{CH}_2\text{N}^+\text{CH}_2$), 4.25 (2H, br t, J=5.5, $-\text{OCH}_2-$), 6.48 (2H, s, $\text{H}-\text{C}=\text{C}-\text{H}$), 6.82-7.48 (5H, m, C₂-H, C₅-H, C₆-H, C₇-H und C₃'-H), 7.72 (1H, d, J=2.5, C₆'-H), 7.62-8.17 (1H, m, C₄-H), 8.16 (1H, dd, J=9.0, 2.5, C₄'-H), 9.32-10.08 (2H, br, $-\text{CO}_2\text{H} \times 2$)

32 DMSO-d₆

0.67-2.18 (18H, m, $-\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_2)_5$), 2.28 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2.53 (3H, s, $-\text{NCH}_3$), 2.68-3.28 (3H, m, $-\text{CH}_2\text{N}^+\text{CH}_2$), 4.23 (2H, t, J=5.0, $-\text{OCH}_2-$), 6.48 (2H, s, $\text{H}-\text{C}=\text{C}-\text{H}$), 6.83-7.47 (5H, m, C₂-H, C₅-H, C₆-H, C₇-H und C₃'-H), 7.72 (1H, d, J=2.5, C₆'-H), 7.57-8.20 (1H, m, C₄-H), 8.18 (1H, dd, J=9.0, 2.5, C₄'-H), 9.43-10.13 (2H, br, $-\text{CO}_2\text{H} \times 2$)

N - NO_2	δ (ppm), $J=Hz$
33 CDCl ₃ - DMSO-d ₆	2.08 (2H, Quintett, $J=6.5$, $-OCH_2CH_2CH_2N^-(CH_2)_5$), 2.28 (3H, s, $-COCH_3$), 2.70 (2H, s, H_2O), 2.88 (2H, t, $J=6.5$, $-CH_2N^-$), 3.83 (2H, s, $-NCH_2-$), 4.30 (2H, t, $J=6.5$, $-OCH_2-$), 5.58-7.42 (6H, m, C_2-H und Ar-H), 7.48-7.92 (2H, m, C_4-H und $C_3'-H$), 7.78 (1H, d, $J=3.0$, $C_6'-H$), 8.12 (1H, dd, $J=9.0$, 3.0, $C_4'-H$), 8.38 (1H, dd, $J=4.5$, 2.0,  , 8.52 (1H, d, $J=2.0$, 
34 DMSO-d ₆	0.73-2.15 (12H, m, $-OCH_2CH_2CH_2N^-(CH_2)_5$), 2.27 (3H, s, $-COCH_3$), 2.58 (3H, s, $-NCH_3$), 2.77-3.40 (3H, m, $-CH_2N-CH$), 3.93 (3H, s, $-OCH_3$), 4.32 (2H, t, $J=5.0$, $-OCH_2-$), 6.52 (2H, s,  , 6.85-7.33 (4H, m, C_2-H , C_5-H , C_6-H und C_7-H), 7.38 (1H, d, $J=2.5$, $C_4'-H$), 7.67-8.10 (1H, m, C_4-H), 7.78 (1H, d, $J=2.5$, $C_6'-H$), 11.05 (2H, br s, $-CO_2H \times 2$)
35 DMSO-d ₆	1.80-2.40 (2H, m, $-OCH_2CH_2CH_2N^-(CH_2)_5$), 2.22 (3H, s, $-COCH_3$), 2.53 (6H, s, $-N(CH_3)_2$), 2.70-3.10 (2H, m, $-CH_2N^-$), 3.96 (2H, t, $J=6.0$, $-OCH_2-$), 6.49 (2H, s,  , 6.70-7.30 (8H, m, C_2-H und Ar-H), 7.70-8.10 (1H, m, C_4-H), 11.44 (2H, s, $-CO_2H \times 2$)
36 CDCl ₃	1.83-2.27 (2H, m, $-OCH_2CH_2CH_2N^-(CH_2)_5$), 2.18 (3H, s, $-COCH_3$), 2.37 (6H, s, $-N(CH_3)_2$), 3.00 (2H, t, $J=6.0$, $-CH_2N^-$), 4.10 (2H, t, $J=6.0$, $-OCH_2-$), 6.77-8.07 (8H, m, C_2-H , $-OH$ und Ar-H), 8.17-8.57 (1H, m, C_4-H)
37 DMSO-d ₆	0.70-2.37 (12H, m, $-OCH_2CH_2CH_2N^-(CH_2)_5$), 2.20 (3H, s, $-COCH_3$), 2.63 (s, $-NCH_3$), 2.87-3.53 (3H, m, $-CH_2N-CH$), 3.70-4.20 (2H, m, $-OCH_2-$), 6.37-7.40 (7H, m, C_2-H und Ar-H), 6.58 (2H, s,  , 7.70-8.10 (1H, m, C_4-H), 10.00-11.37 (3H, br, $-CO_2H \times 2$ und $-OH$)

δ (ppm), J=Hz	
38	0.67-2.17 (14H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_2)_5$), 2.20 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2.53-2.73 (3H, m, $-\text{NCH}_3$), 2.80-3.40 (3H, m, $-\text{CH}_2\text{N}^+\text{CH}_2$), 3.70 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.77-4.07 (2H, m, $-\text{OCH}_2$), 6.53-7.40 (7H, m, C_2-H and Ar-H), 7.73-8.10 (1H, m, C_4-H), 10.47-11.07 (1H, br, HCl) DMSO-d_6
39	0.72-2.40 (12H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_2)_5$), 2.26 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2.67 (3H, d, J=5.0, $-\text{NCH}_3$), 2.90-3.56 (3H, m, $-\text{CH}_2\text{N}^+\text{CH}_2$), 4.21 (2H, t, J=5.5, $-\text{OCH}_2$), 6.75-7.53 (6H, m, C_2-H und Ar-H), 7.69-8.10 (1H, m, C_4-H), 7.78 (1H, d, J=9.0, C_5'-H), 10.71-11.32 (1H, br, HCl) DMSO-d_6
40	0.90-2.30 (12H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_2)_5$), 2.33 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2.70 (3H, d, J=5.0, $-\text{NCH}_3$), 2.90-3.53 (3H, m, $-\text{CH}_2\text{N}^+\text{CH}_2$), 4.10 (2H, t, J=6.0, $-\text{OCH}_2$), 6.67-7.67 (6H, m, C_2-H und Ar-H), 7.67-8.10 (1H, m, C_4-H), 8.23 (1H, d, J=9.0, C_3'-H), 11.30-12.00 (1H, br, HCl) CDCl_3 - DMSO-d_6
41	2.20 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2.57 und 2.93 (6H, each s, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 3.20-3.70 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{N}^+$), 4.38 (2H, t, J=5.0, $-\text{OCH}_2$), 6.90-7.40 (4H, m, C_2-H, C_5-H und C_7-H), 6.95 (2H, d, J=9.0, C_3'-H und C_5'-H), 7.23 (2H, d, J=9.0, C_2'-H und C_6'-H), 7.80-8.10 (1H, m, C_4-H), 10.90-11.70 (1H, br, HCl) DMSO-d_6
42	1.80-2.30 (2H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+$), 2.17 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2.65 und 2.71 (6H, each s, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.90-3.40 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{N}^+$), 3.96 (2H, t, J=6.0, $-\text{OCH}_2$), 6.67-7.33 (4H, m, C_2-H, C_5-H und C_7-H), 6.80 (2H, d, J=9.0, C_3'-H und C_5'-H), 7.12 (2H, d, J=9.0, C_2'-H und C_6'-H), 7.60-8.00 (1H, m, C_4-H), 11.00-11.60 (1H, br, HCl) DMSO-d_6

NMR

 δ (ppm), J=Hz

43

DMSO- d_6

1.60-2.03 (4H, m, $-OCH_2CH_2CH_2\overset{|}{N}-$), 2.20 (3H, s, $-COCH_3$), 2.67 and 2.72 (6H, jedes s, $-N(CH_3)_2$),
 2.80-3.40 (2H, m, $-CH_2\overset{|}{N}-$), 3.80-4.20 (2H, m, $-OCH_2-$), 6.80-7.30 (4H, m, C_2-H , C_5-H , C_6-H und C_7-H),
 6.82 (2H, d, J=8.5, $C_3'-H$ und $C_5'-H$), 7.29 (2H, d, J=8.5, $C_2'-H$ und $C_6'-H$), 7.70-8.10 (1H, m, C_4-H),
 10.80-11.50 (1H, br, HCl)

44

DMSO- d_6

1.00-2.50 (12H, m, $-OCH_2CH_2CH_2\overset{|}{N}-((CH_2)_5)$), 2.18 (3H, s, $-COCH_3$), 2.58-2.67 (3H, m, $-NCH_3$), 2.80-3.40
 (3H, m, $-CH_2\overset{|}{N}-CH$), 4.00 (2H, t, J=6.0, $-OCH_2-$), 6.90-7.30 (4H, m, C_2-H , C_5-H , C_6-H und C_7-H),
 6.81 (2H, d, J=9.0, $C_3'-H$ und $C_5'-H$), 7.15 (2H, d, J=9.0, $C_2'-H$ und $C_6'-H$), 7.70-8.00 (1H, m, C_4-H),
 10.70-11.30 (1H, br, HCl)

45

DMSO- d_6

0.90-2.30 (14H, m, $-OCH_2CH_2CH_2\overset{|}{N}-((CH_2)_5)$), 2.18 (3H, s, $-COCH_3$), 2.50-2.77 (3H, m, $-NCH_3$), 2.80-
 3.40 (3H, m, $-CH_2\overset{|}{N}-CH$), 3.70-4.10 (2H, m, $-OCH_2-$), 6.78 (2H, d, J=8.5, $C_3'-H$ und $C_5'-H$), 6.80-
 7.30 (4H, m, C_2-H , C_5-H , C_6-H und C_7-H), 7.21 (2H, d, J=8.5, $C_2'-H$ und $C_6'-H$), 7.70-8.10 (1H, m,
 C_4-H), 10.50-11.20 (1H, br, HCl)

46

DMSO- d_6

1.23 (6H, t, J=7.0, $-N(CH_2CH_3)_2$), 1.90-2.40 (2H, m, $-OCH_2CH_2CH_2\overset{|}{N}-$), 2.19 (3H, s, $-COCH_3$), 2.80-3.40
 (6H, m, $-CH_2N(CH_2CH_3)_2$), 4.03 (2H, t, J=6.0, $-OCH_2-$), 6.80-7.40 (4H, m, C_2-H , C_5-H , C_6-H und C_7-H),
 6.83 (2H, d, J=8.5, $C_3'-H$ und $C_5'-H$), 7.16 (2H, d, J=8.5, $C_2'-H$ und $C_6'-H$), 7.70-8.00 (1H, m, C_4-H),
 10.70-11.30 (1H, br, HCl)

47

CDCl $_3$

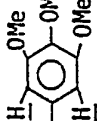
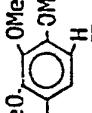
0.67-2.13 (12H, m, $-OCH_2CH_2CH_2\overset{|}{N}-((CH_2)_5)$), 2.22 (3H, s, $-COCH_3$), 2.25 (3H, s, $-NCH_3$), 2.37-2.80
 (1H, m, $-N-CH$), 2.70 (2H, t, J=6.0, $-CH_2\overset{|}{N}-$), 3.90 (2H, t, J=6.0, $-OCH_2-$), 6.43-7.33 (7H, m,
 C_2-H und Ar-H), 7.57-8.10 (1H, m, C_4-H), 8.83-9.30 (1H, br, -OH)

δ (ppm), J=Hz		
48	DMSO-d ₆	1.73-2.37 (2H, m, -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N-), 2.20 (3H, s, -COCH ₃), 2.57-2.87 (6H, m, -N(CH ₃) ₂), 2.93-3.43 (2H, m, -CH ₂ N-), 3.67 (3H, s, -OCH ₃), 3.96 (2H, t, J=6.0, -OCH ₂ -), 6.53-7.50 (7H, m, C ₂ -H und Ar-H), 7.70-8.10 (1H, m, C ₄ -H), 10.77-11.50 (1H, br, HCl)
49	DMSO-d ₆	1.47-2.03 (4H, m, -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ N-), 2.17 (3H, s, -COCH ₃), 2.50-2.83 (6H, m, -N(CH ₃) ₂), 2.83-3.33 (2H, m, -CH ₂ N-), 3.67 (3H, s, -OCH ₃), 3.70-4.10 (2H, m, -OCH ₂ -), 6.50-7.40 (7H, m, C ₂ -H und Ar-H), 7.70-8.10 (1H, m, C ₄ -H), 10.53-11.37 (1H, br, HCl)
50	DMSO-d ₆	0.67-2.40 (12H, m, -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ N-(CH ₂) ₅), 2.20 (3H, s, -COCH ₃), 2.50-2.80 (3H, m, -NCH ₃), 2.87-3.50 (3H, m, -CH ₂ N-CH ₂), 3.70 (3H, s, -OCH ₃), 4.00 (2H, t, J=6.0, -OCH ₂ -), 6.53-7.40 (7H, m, C ₂ -H Ar-H), 7.70-8.13 (1H, m, C ₄ -H), 10.67-11.33 (1H, br, HCl)
51	DMSO-d ₆	0.67-2.37 (14H, m, -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ N-(CH ₂) ₅), 2.20 (3H, s, -COCH ₃), 2.4-2.77 (3H, m, -NCH ₃), 2.77-3.43 (3H, m, -CH ₂ N-CH ₂), 3.68 (3H, s, -OCH ₃), 3.92 (2H, br t, J=6.0, -OCH ₂ -), 6.53-7.40 (7H, m, C ₂ -H und Ar-H), 7.73-8.10 (1H, m, C ₄ -H), 10.50-11.07 (1H, br, HCl)
52	DMSO-d ₆	0.72-2.30 (12H, m, -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ N-(CH ₂) ₅), 2.33 (3H, s, -COCH ₃), 2.73 (3H, d, J=5.0, -NCH ₃), 2.92-3.62 (3H, m, -CH ₂ N-CH ₂), 4.23 (2H, t, J=5.0, -OCH ₂ -), 6.75-7.28 (5H, m, C ₂ -H und Ar-H), 7.30-7.72 (1H, m, C ₄ -H), 7.33 (1H, dd, J=9.0, 2.5, C ₆ '-H), 7.78 (1H, d, J=2.5, C ₂ '-H), 11.17-11.85 (1H, br, HCl)
53	DMSO-d ₆	1.80-2.30 (2H, m, -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ N-), 2.24 (3H, s, -COCH ₃), 2.60-2.87 (6H, m, -N(CH ₃) ₂), 2.97-3.43 (2H, m, -CH ₂ N-), 3.64 (6H, s, -OCH ₃ x 2), 3.85 (2H, t, J=6.0, -OCH ₂ -), 6.53 (2H, s, C ₂ '-H C ₆ '-H), 6.98 (1H, s, C ₂ -H), 6.93-7.33 (3H, m, C ₅ -H, C ₆ -H und C ₇ -H), 7.80-8.00 (1H, m, C ₄ -H), 10.90-11.40 (1H, br, HCl)

54	DMSO-d ₆	0.90-2.40 (12H, m, -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N ⁺ (CH ₂) ₅), 2.24 (3H, s, -COCH ₃), 2.53-2.77 (3H, m, -NCH ₃), 2.90-3.40 (3H, m, -CH ₂ N ⁺ CH ₃), 3.68 (6H, s, -OCH ₃ x 2), 3.91 (2H, t, J=6.0, -OCH ₂ -), 6.58 (2H, s, C ₂ '-H und C ₆ '-H), 7.01 (1H, s, C ₂ -H), 7.00-7.40 (3H, m, C ₅ -H, C ₆ -H und C ₇ -H), 7.77-8.10 (1H, m, C ₄ -H), 10.68-11.20 (1H, br, HCl)
55	DMSO-d ₆	0.80-2.30 (14H, m, -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ N ⁺ (CH ₂) ₅), 2.24 (3H, s, -COCH ₃), 2.50-2.84 (3H, m, -NCH ₃), 2.80-3.40 (3H, m, -CH ₂ N ⁺ CH ₃), 3.63 (6H, s, -OCH ₃ x 2), 3.70-4.10 (2H, m, -OCH ₂ -), 6.55 (2H, s, C ₂ '-H und C ₆ '-H), 7.00-7.50 (4H, m, C ₂ -H, C ₅ -H, C ₆ -H und C ₇ -H), 7.80-8.10 (1H, m, C ₄ -H), 10.70-11.20 (1H, br, HCl)
56	DMSO-d ₆	1.90-2.50 (2H, m, -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N ⁺), 2.18 (3H, s, -COCH ₃), 2.83 (3H, s, -NCH ₃), 3.10-4.00 (10H, m, -CH ₂ N ⁺ (CH ₂) ₂ N ⁺ (CH ₂) ₂), 4.21 (2H, t, J=6.0, -OCH ₂ -), 6.60-7.30 (8H, m, C ₂ -H und Ar-H), 7.70-8.10 (1H, m, C ₄ -H), 11.20-12.50 (2H, br, HCl x 2)
57	DMSO-d ₆	2.22 (3H, s, -COCH ₃), 2.65-3.55 (14H, m, -CH ₂ N ⁺ (CH ₂) ₂ N ⁺ (CH ₂) ₂ CH ₂ -), 3.72 (3H, s, -OCH ₃ (A)), 3.75 (3H, s, -OCH ₃ (A)), 6.15 (4H, $\text{H}_2\text{C}=\text{CH}_2$ x 2), 6.57-7.50 (11H, m, C ₂ -H und Ar-H), 7.70-8.33 (1H, m, C ₄ -H), 11.77-13.03 (4H, br, -CO ₂ H x 4)

N_{Ox}	δ (ppm), J=Hz
58	DMSO-d_6 1.75-2.42 (2H, m, $-OCH_2CH_2CH_2N^i-$), 2.20 (3H, s, $-COCH_3$), 2.62-3.45 (14H, m, $-CH_2N^i(CH_2)_2NCH_2CH_2-$), 3.73 (3H, s, $-OCH_3(A)$), 3.77 (3H, s, $-OCH_3(A)$), 4.17 (2H, br t, J=5.0, $-OCH_2-$), 6.13 (4H, s, $H-C \equiv C-H$ x 2), 6.60-7.48 (11H, m, C_2-H und Ar-H), 7.70-8.18 (1H, m, C_4-H), 10.97-12.28 (4H, br, $-CO_2H$ x 4)
59	DMSO-d_6 2.18 (3H, s, $-COCH_3$), 2.35-2.70 (4H, m, $-N^i(CH_2)_2$), 2.83 (2H, br t, J=5.0, $-CH_2N^i-$), 3.27-3.68 (6H, m, $-CH_2NCOCH_2-$), 3.70 (6H, s, $-OCH_3$ x 2 (A)), 4.20 (2H, br t, J=5.0, $-OCH_2-$), 6.42-7.47 (1H, m, C_2-H und Ar-H), 6.62 (2H, s, $H-C \equiv C-H$), 7.67-8.18 (1H, m, C_4-H), 11.62 (2H, br s, $-CO_2H$ x 2)
60	DMSO-d_6 1.65-2.87 (8H, m, $-CH_2CH_2N^i(CH_2)_2$), 2.18 (3H, s, $-COCH_3$), 3.15-3.68 (6H, m, $-CH_2NCOCH_2-$), 3.70 (6H, s, $-OCH_3$ x 2 (A)), 4.11 (2H, t, J=5.5, $-OCH_2-$), 6.60 (2H, s, $H-C \equiv C-H$), 6.68-7.48 (11H, m, C_2-H und Ar-H), 7.67-8.20 (1H, m, C_4-H), 10.87 (2H, br s, $-CO_2H$ x 2)
61	DMSO-d_6 1.83-2.40 (2H, m, $-OCH_2CH_2CH_2N^i-$), 2.20 (3H, s, $-COCH_3$), 2.70-3.63 (10H, m, $-CH_2N^i(CH_2)_2NCO-$), 3.78 (3H, s, $-OCH_3(A)$), 3.82 (3H, s, $-OCH_3(A)$), 4.20 (2H, t, J=6.0, $-OCH_2-$), 6.62-7.70 (13H, m, C_2-H, $H-C \equiv C-H$ und Ar-H), 7.73-8.20 (1H, m, C_4-H), 11.60-12.30 (1H, br, HCl)

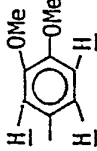
$N_{\text{U}} \text{ UNol.}$	δ (ppm), J=Hz	:
62	DMSO-d_6 1.57-2.42 (2H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^{\text{I}}-$), 2.23 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2.60-3.43 (14H, m, $-\text{CH}_2\text{N}^{\text{I}}(\text{CH}_2)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 3.57 (3H, s, $-\text{OCH}_3(\text{P})$), 3.70 (3H, s, $-\text{OCH}_3(\text{A})$), 3.73 (3H, s, $-\text{OCH}_3(\text{A})$), 4.10 (2H, br t, J=5.0, $-\text{OCH}_2-$), 6.13 (4H, s, $\text{H}^{\text{H}}\text{C}=\text{CH}^{\text{H}} \times 2$), 6.47 (1H, d, J=2.0, $\text{C}_6^{\text{I}}-\text{H}$), 6.60-7.38 (9H, C_2-H und Ar-H), 7.68-8.20 (1H, m, C_4-H), 11.37-12.83 (4H, br, $-\text{CO}_2\text{H} \times 4$)	:
63	DMSO-d_6 1.40-2.00 (4H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^{\text{I}}-$), 2.20 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2.50-3.20 (14H, m, $-\text{CH}_2\text{N}^{\text{I}}(\text{CH}_2)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 3.55 (3H, s, $-\text{OCH}_3(\text{P})$), 3.67 (3H, s, $-\text{OCH}_3(\text{A})$), 3.70 (3H, s, $-\text{OCH}_3(\text{A})$), 3.87-4.32 (2H, m, $-\text{OCH}_2-$), 6.45 (1H, d, J=2.0, $\text{C}_6^{\text{I}}-\text{H}$), 6.57 (4H, s, $\text{H}^{\text{H}}\text{C}=\text{CH}^{\text{H}} \times 2$), 6.67-7.35 (9H, m, C_2-H und Ar-H), 7.63-8.13 (1H, m, C_4-H), 10.83 (4H, br s, $-\text{CO}_2\text{H} \times 4$)	:
64	DMSO-d_6 1.40-2.10 (6H, m, $-\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2\text{N}^{\text{I}}-$), 2.22 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2.60-3.40 (14H, m, $-\text{CH}_2\text{N}^{\text{I}}(\text{CH}_2)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 3.59 (3H, s, $-\text{OCH}_3(\text{P})$), 3.70 (3H, s, $-\text{OCH}_3(\text{A})$), 3.74 (3H, s, $-\text{OCH}_3(\text{A})$), 3.80-4.30 (2H, m, $-\text{OCH}_2-$), 6.14 (4H, s, $\text{H}^{\text{H}}\text{C}=\text{CH}^{\text{H}} \times 2$), 6.44 (1H, d, J=2.0, $\text{C}_6^{\text{I}}-\text{H}$), 6.60-7.30 (9H, m, C_2-H und Ar-H), 7.70-8.20 (1H, m, C_4-H), 10.90-12.20 (4H, br, $-\text{CO}_2\text{H} \times 4$)	:
65	DMSO-d_6 1.17-2.03 (8H, m, $-\text{OCH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{N}^{\text{I}}-$), 2.23 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2.60-3.53 (14H, m, $-\text{CH}_2\text{N}^{\text{I}}(\text{CH}_2)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 3.57 (3H, s, $-\text{OCH}_3(\text{P})$), 3.70 (3H, s, $-\text{OCH}_3(\text{A})$), 3.73 (3H, s, $-\text{OCH}_3(\text{A})$), 3.87-4.33 (2H, m, $-\text{OCH}_2-$), 6.13 (4H, s, $\text{H}^{\text{H}}\text{C}=\text{CH}^{\text{H}} \times 2$), 6.45 (1H, d, J=2.0, $\text{C}_6^{\text{I}}-\text{H}$), 6.60-7.40 (9H, m, C_2-H und Ar-H), 7.67-8.17 (1H, m, C_4-H), 11.17-12.67 (4H, br, $-\text{CO}_2\text{H} \times 4$)	:

Nr. Nrd.	δ (ppm), J=Hz
66	DMSO-d₆ 1.40-2.00 (4H, m, -OCH₂CH₂CH₂CH₂Nⁱ-), 2.20 (3H, s, -COCH₃), 2.60-3.33 (12H, m, -CH₂Nⁱ(CH₂)₂NCH₂-), 3.53 (3H, s, -OCH₃(P)), 3.65 (2H, t, J=5.5, -CH₂OH), 3.87-4.23 (2H, m, -OCH₂-), 6.12 (4H, s, , 6.43 (1H, d, J=2.0, C₆'-H), 6.67-7.33 (6H, m, C₂-H und Ar-H), 7.70-8.10 (1H, m, C₄-H), 9.20-11.20 (5H, br, -CO₂H x 4 und -OH)
67	DMSO-d₆ 1.50-2.20 (4H, m, -OCH₂CH₂CH₂CH₂Nⁱ-), 2.25 (3H, s, -COCH₃), 2.70-3.80 (14H, m, -CH₂Nⁱ(CH₂)₂NCH₂CH₂-), 3.59 (3H, s, -OCH₃(P)), 3.64 (3H, s, -OCH₃(A)), 3.78 (6H, s, -OCH₃ x 2 (A)), 3.84-4.30 (2H, m, -OCH₂-), 6.43 (1H, d, J=2.0, C₆'-H), 6.63 (2H, s, , 6.80-7.40 (6H, m, C₂-H und Ar-H), 7.80-8.10 (1H, m, C₄-H), 11.00-13.50 (2H, br, HCl x 2)
68	DMSO-d₆ 1.60-2.10 (4H, m, -OCH₂CH₂CH₂CH₂Nⁱ-), 2.21 (3H, s, -COCH₃), 2.60-3.30 (10H, m, -CH₂Nⁱ(CH₂)₂N-), 3.56 (3H, s, -OCH₃(P)), 3.74 (3H, s, -OCH₃(A)), 3.77 (3H, s, -OCH₃(A)), 3.79 (3H, s, -OCH₃(A)), 3.60-3.80 (2H, m, -NCH₂-), 3.80-4.20 (2H, m, -OCH₂-), 6.01 (4H, s, , 6.41 (1H, d, J=2.0, C₆'-H), 6.72 (1H, d, J=9.0, , 6.80-7.30 (6H, m, C₂-H und Ar-H), 7.06 (1H, d, J=9.0, , 7.60-8.10 (1H, m, C₄-H), 10.50-12.50 (4H, br, -CO₂H x 4)

M. 44q.

 δ (ppm), J=Hz

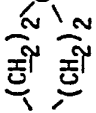
69	DMSO-d ₆	1.50-2.10 (4H, m, -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ N ^I -), 2.18 (3H, s, -COCH ₃), 2.10-3.10 (10H, m, -CH ₂ N ^I (CH ₂) ₂ (CH ₂) ₂ N ^I -),
		3.57 (3H, s, -OCH ₃ (P)), 3.80-4.20 (2H, m, -OCH ₂ -), 4.37 (1H, s, -NCH ^I -), 6.47 (1H, d, J=2.0, C ₆ ^I -H),
		6.58 (4H, s,  x 2), 6.80-7.70 (15H, m, C ₂ -H und Ar-H), 7.70-8.20 (1H, m, C ₄ -H), 10.61 (4H, br s, -CO ₂ H x 4)
70	DMSO-d ₆	1.57-2.10 (4H, m, -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ N ^I -), 2.23 (3H, s, -COCH ₃), 2.67-3.43 (12H, m, -CH ₂ N ^I (CH ₂) ₂ (CH ₂) ₂ NCH ₂ -),
		3.59 (3H, s, -OCH ₃ (P)), 3.74 (3H, s, -OCH ₃ (A)), 3.82 (6H, s, -OCH ₃ x 2 (A)), 3.93-4.23 (2H, m, -CH ₂ OCO-), 4.27-4.67 (2H, m, -OCH ₂ -), 6.10 (4H, s,  x 2), 6.45 (1H, d, J=2.0, C ₆ ^I -H), 6.67-7.37 (6H, m, C ₂ -H und Ar-H), 7.67-8.13 (1H, m, C ₄ -H), 9.50-11.50 (4H, br, -CO ₂ H x 4)
71	DMSO-d ₆	1.63-2.78 (8H, m, -CH ₂ CH ₂ N ^I (CH ₂) ₂ -), 2.18 (3H, s, -COCH ₃), 3.18-3.68 (6H, m, -CH ₂ N ^I (CH ₂) ₂ NCOCH ₂ -), 3.55 (3H, s, -OCH ₃ (P)), 3.70 (6H, s, -OCH ₃ x 2 (A)), 4.03 (2H, t, J=5.0, -OCH ₂ -), 6.45 (1H, d, J=2.0, C ₆ ^I -H), 6.58 (2H, s, ), 6.67-7.40 (9H, m, C ₂ -H und Ar-H), 7.63-8.17 (1H, m, C ₄ -H), 10.60 (2H, br s, -CO ₂ H x 2)
72	DMSO-d ₆	1.87-2.38 (2H, m, -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N ^I -), 2.20 (3H, s, -COCH ₃), 2.83-3.47 (6H, m, -CH ₂ N ^I (CH ₂) ₂ -), 3.65-4.37 (6H, m, -OCH ₂ - und -CH ₂ N ^I (CH ₂) ₂ NCO-), 3.53 (3H, s, -OCH ₃ (P)), 3.75 (3H, s, -OCH ₃ (A)), 3.78 (3H, s, -OCH ₃ (A)), 6.03 (2H, s, ), 6.43 (1H, d, J=2.0, C ₆ ^I -H), 6.63-7.67 (11H, m, C ₂ -H,  und Ar-H), 7.70-8.10 (1H, m, C ₄ -H), 9.83-12.00 (2H, br, -CO ₂ H x 2)

N^H -11401	δ (ppm), J=Hz	
73	DMSO- d_6	0.70-1.83 (15H, m, $\text{NCH}_2(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$), 1.83-2.40 (2H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+$), 2.28 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2.60-3.43 (12H, m, $-\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_2)_2\text{NCH}_2-$), 4.15-4.57 (2H, m, $-\text{OCH}_2-$), 6.15 (4H, s, $\text{H}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{H}$ x 2), 6.87-7.43 (5H, m, $\text{C}_2\text{-H}$, $\text{C}_5\text{-H}$, $\text{C}_6\text{-H}$ und $\text{C}_3\text{'-H}$), 7.75 (1H, d, J=2.5, $\text{C}_6\text{'-H}$), 7.70-8.37 (1H, m, $\text{C}_4\text{-H}$), 8.23 (1H, dd, J=9.0, 2.5, $\text{C}_4\text{'-H}$), 11.30-12.50 (4H, br, $-\text{CO}_2\text{H}$ x 4)
74	DMSO- d_6	1.68-2.20 (2H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+$), 2.27 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2.63-3.50 (14H, m, $-\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_2)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 3.70 (3H, s, $-\text{OCH}_3(\text{A})$), 3.73 (3H, s, $-\text{OCH}_3(\text{A})$), 4.10-4.60 (2H, m, $-\text{OCH}_2-$), 6.10 (4H, s, $\text{H}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{H}$ x 2), 6.80 (3H, s, , 6.97-7.40 (4H, m, $\text{C}_2\text{-H}$, $\text{C}_5\text{-H}$, $\text{C}_6\text{-H}$ und $\text{C}_7\text{-H}$), 7.28 (1H, d, J=9.0, $\text{C}_3\text{'-H}$), 7.72 (1H, d, J=2.5, $\text{C}_6\text{'-H}$), 7.77-8.10 (1H, m, $\text{C}_4\text{-H}$), 8.17 (1H, dd, J=9.0, 2.5, $\text{C}_4\text{'-H}$), 11.00-12.27 (4H, br, $-\text{CO}_2\text{H}$ x 4)
75	DMSO- d_6	0.58-1.75 (13H, m, $-\text{COCH}_2(\text{CH}_2)_5\text{CH}_3$), 1.75-2.38 (4H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+$ und $-\text{NCOCH}_2-$), 2.22 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2.58-3.32 (6H, m, $-\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_2)_2-$), 3.32-3.92 (4H, m, $-\text{CH}_2\text{NCO}-$), 4.08-4.58 (2H, m, $-\text{OCH}_2-$), 6.75-7.48 (5H, m, $\text{C}_2\text{-H}$, $\text{C}_5\text{-H}$, $\text{C}_6\text{-H}$, $\text{C}_7\text{-H}$ und $\text{C}_3\text{'-H}$), 7.63 (1H, d, J=2.5, $\text{C}_6\text{'-H}$), 7.65-8.25 (2H, m, $\text{C}_4\text{-H}$ und $\text{C}_4\text{'-H}$), 10.38 (2H, br s, $-\text{CO}_2\text{H}$ x 2)
76	DMSO- d_6	1.88-2.42 (2H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+$), 2.29 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2.75-3.65 (10H, m, $-\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_2)_2\text{N}^+$), 4.02-4.62 (2H, m, $-\text{OCH}_2-$), 4.27 (2H, s, $-\text{NCH}_2\text{CO}-$), 6.12 (4H, s, $\text{H}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{H}$ x 2), 6.85-8.38 (12H, m, $\text{C}_2\text{-H}$ und Ar-H), 8.19 (1H, dd, J=9.0, 2.5, $\text{C}_4\text{'-H}$), 10.50-11.92 (4H, br, $-\text{CO}_2\text{H}$ x 4)

Δ - Δ 01	δ (ppm), J=Hz
80	2.02-2.72 (2H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^-$), 2.35 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2.80-3.78 (14H, m, $-\text{CH}_2\text{N}^-(\text{CH}_2)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 3.81 (3H, s, $-\text{OCH}_3(\text{A})$), 3.84 (3H, s, $-\text{OCH}_3(\text{A})$), 3.90 (3H, s, $-\text{OCH}_3(\text{P})$), 4.20-4.65 (2H, m, $-\text{OCH}_2-$), 6.73 (3H, s, $-\text{C}_6\text{H}_4(\text{OMe})_2$), 6.93-7.33 (4H, m, $\text{C}_2\text{-H}$, $\text{C}_5\text{-H}$, $\text{C}_6\text{-H}$ und $\text{C}_7\text{-H}$), 7.37-9.33 (3H, br, $\text{C}_4\text{-H}$ and $\text{HCl} \times 2$), 7.50 (1H, d, J=2.5, $\text{C}_4'\text{-H}$), 7.67 (1H, d, J=2.5, $\text{C}_6'\text{-H}$) CDCl₃
81	1.47-2.00 (4H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^-$), 2.20 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2.60-3.30 (14H, m, $-\text{CH}_2\text{N}^-(\text{CH}_2)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 3.70 (6H, s, $-\text{OCH}_3 \times 2$ (P, A)), 3.73 (3H, s, $-\text{OCH}_3(\text{A})$), 3.73-4.07 (2H, m, $-\text{OCH}_2-$), 6.13 (4H, s, $\text{H}-\text{C}_6\text{H}_4 \times 2$), 6.57-7.33 (10H, m, $\text{C}_2\text{-H}$ und Ar-H), 7.73-8.07 (1H, m, $\text{C}_4\text{-H}$), 11.00-12.17 (4H, br, $-\text{CO}_2\text{H} \times 4$) DMSO-d₆
82	1.52-2.30 (2H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^-$), 2.17 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2.35-3.20 (14H, m, $-\text{CH}_2\text{N}^-(\text{CH}_2)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 3.67 (3H, s, $-\text{OCH}_3(\text{A})$), 3.69 (3H, s, $-\text{OCH}_3(\text{A})$), 3.92 (2H, t, J=6.0, $-\text{OCH}_2-$), 6.54 (4H, s, $\text{H}-\text{C}_6\text{H}_4 \times 2$), 6.63-7.32 (11H, m, $\text{C}_2\text{-H}$ und Ar-H), 7.69-8.10 (1H, m, $\text{C}_4\text{-H}$), 11.42 (4H, s, $-\text{CO}_2\text{H} \times 4$) DMSO-d₆
83	1.63-2.13 (2H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^-$), 2.19 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2.60-3.30 (14H, m, $-\text{CH}_2\text{N}^-(\text{CH}_2)_2\text{NCH}_2\text{CH}_2-$), 3.67 (6H, s, $-\text{OCH}_3 \times 2$ (P, A)), 3.70 (3H, s, $-\text{OCH}_3(\text{A})$), 3.93 (2H, t, J=6.0, $-\text{OCH}_2-$), 6.10 (4H, s, $\text{H}-\text{C}_6\text{H}_4 \times 2$), 6.47-7.30 (10H, m, $\text{C}_2\text{-H}$ und Ar-H), 7.70-8.10 (1H, m, $\text{C}_4\text{-H}$), 10.13-12.13 (4H, br, $-\text{CO}_2\text{H} \times 4$) DMSO-d₆

Nr. No.	δ (ppm), J=Hz	
84	DMSO-d ₆	1.40-2.00 (4H, m, -OCH₂CH₂CH₂CH₂N^I-), 2.20 (3H, s, -COCH₃), 2.60-3.33 (14H, m, -CH₂N^I(CH₂)₂NCH₂CH₂-), 3.70 (6H, s, -OCH₃ x 2 (P,A)), 3.73 (3H, s, -OCH₃(A)), 3.97 (2H, t, J=6.0, -OCH₂-), 6.12 (4H, s, H₂C=CH x 2), 6.53-7.40 (10H, m, C₂-H und Ar-H), 7.73-8.17 (1H, m, C₄-H), 10.33-12.00 (4H, br, -CO₂H x 4)
85	DMSO-d ₆	1.40-2.10 (4H, m, -OCH₂CH₂CH₂CH₂N^I-), 2.24 (3H, s, -COCH₃), 2.60-3.40 (14H, m, -CH₂N^I(CH₂)₂NCH₂CH₂-), 3.63 (6H, s, OCH₃ x 2 (P)), 3.70 (3H, s, -OCH₃(A)), 3.70-4.10 (2H, m, -OCH₂-), 3.73 (3H, s, -OCH₃(A)), 6.13 (4H, s, H₂C=CH x 2), 6.54 (2H, s, C₂'-H und C₆'-H), 6.70-7.40 (7H, m, C₂-H und Ar-H), 7.70-8.10 (1H, m, C₄-H), 10.50-12.00 (4H, br, -CO₂H x 4)
86	CDCl ₃	1.51 (9H, s, -C(CH₃)₃), 2.21 (3H, s, -COCH₃), 2.80-3.70 (2H, m, -CH(OH)CH₂N^I-), 3.90-4.40 (2H, m, -OCH₂CH₂-), 4.40-5.10 (1H, br, -CH(OH)-), 5.50-5.90 (1H, br, -OH), 6.60-7.30 (8H, m, C₂-H und Ar-H), 7.50-8.50 (1H, m, C₄-H), 8.00-10.00 (2H, br, -NH- und HCl)
87a	DMSO-d ₆	0.90-2.30 (10H, m, -N^I(CH₂)₅), 2.20 (3H, s, -COCH₃), 2.70-3.00 (3H, m, -NCH₃), 3.10-3.70 (3H, m, -CH₂N^I-CH₂), 4.00-4.30 (2H, m, -OCH₂-), 4.30-4.87 (1H, m, -CH(OH)-), 5.50-6.10 (1H, br, -OH), 6.70-7.50 (8H, m, C₂-H und Ar-H), 7.80-8.20 (1H, m, C₄-H), 9.90-11.00 (1H, br, HCl)
87b	DMSO-d ₆	0.90-2.30 (10H, m, -N^I(CH₂)₅), 2.20 (3H, s, -COCH₃), 2.70-3.00 (3H, m, -NCH₃), 3.00-3.80 (3H, m, -CH₂N^I-CH₂), 3.70-5.60 (2H, br, -CH(OH)-), 4.00-4.30 (2H, m, -OCH₂-), 6.80-7.50 (8H, m, C₂-H und Ar-H), 7.70-8.27 (1H, m, C₄-H), 9.70-10.80 (1H, br, HCl)

<i>N</i> -Aq.	δ (ppm), J=Hz
88 CDCl ₃	1.43 (6H, t, J=7.0, -N(CH ₂ CH ₃) ₂), 2.32 (3H, s, -COCH ₃), 3.10-3.70 (6H, m, -CH ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂), 3.9-4.7 (2H, m, -OCH ₂ CH-), 4.50-5.00 (1H, br, -CH(OH)-), 5.50-6.10 (1H, br, -OH), 6.60-7.40 (8H, m, C ₂ -H und Ar-H), 7.50-8.30 (1H, m, C ₄ -H), 10.50-11.40 (1H, br, HCl)
89 DMSO-d ₆	1.50-2.10 (4H, m, -N(CH ₂) ₂), 2.00-2.60 (2H, m, -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N-), 2.20 (3H, s, -COCH ₃), 2.70-3.70 (6H, m, -CH ₂ N(CH ₂) ₂), 4.17 (2H, t, J=5.5, -OCH ₂ -), 6.70-7.40 (8H, m, C ₂ -H und Ar-H), 7.80-8.20 (1H, m, C ₄ -H), 10.90-11.50 (1H, br, HCl)
90 DMSO-d ₆	1.70-2.30 (2H, m, -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N-), 2.17 (3H, s, -COCH ₃), 2.30-2.80 (6H, m, -CH ₂ N(CH ₂) ₂), 3.40-3.77 (4H, m, -N(CH ₂) ₂ O), 4.11 (2H, t, J=6.0, -OCH ₂ -), 6.70-7.40 (8H, m, C ₂ -H und Ar-H), 7.70-8.20 (1H, m, C ₄ -H)
91 DMSO-d ₆	1.07-2.07 (7H, m, -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₂) ₂ CH-), 2.20 (3H, s, -COCH ₃), 2.33-3.50 (8H, m, -CH ₂ N(CH ₂) ₂ CH ₂ -), 4.13 (2H, t, J=6.0, -OCH ₂ -), 6.57 (2H, s, ) (H), 6.73-7.57 (13H, m, C ₂ -H und Ar-H), 7.73-8.20 (1H, m, C ₄ -H), 10.37 (2H, br s, -CO ₂ H x 2)
92 DMSO-d ₆	1.32-2.03 (9H, m, -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₂) ₂ CH-), 2.19 (3H, s, -COCH ₃), 2.33-3.36 (8H, m, -CH ₂ N(CH ₂) ₂ CH ₂ -), 3.50 (3H, s, -OCH ₃ (P)), 3.70-4.20 (2H, m, -OCH ₂ -), 6.42 (1H, d, J=2.0, C ₆ '-H), 6.53 (2H, s, ) (H), 6.80-7.50 (11H, m, C ₂ -H und Ar-H), 7.80-8.20 (1H, m, C ₄ -H), 9.20-9.83 (2H, br, -CO ₂ H x 2)

No.	Sol.	δ (ppm), J=Hz
98	CDCl ₃	1.88-2.58 (4H, m, -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CON-), 2.22 (3H, s, -COCH ₃), 2.73 (2H, t, J=7.0, -NHCH ₂ CH ₂ -), 3.48 (2H, q, J=7.0, -NHCH ₂ CH ₂ -), 3.77 (3H, s, -OCH ₃ (A)), 3.82 (3H, s, -OCH ₃ (A)), 4.08 (2H, t, J=5.5, -OCH ₂ -), 5.70-6.20 (1H, br, -NH-), 6.50-7.50 (11H, m, C ₂ -H und Ar-H), 7.60-8.50 (1H, m, C ₄ -H)
99	DMSO-d ₆	1.72-2.80 (8H, m, -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CON-), 2.20 (3H, s, -COCH ₃), 2.30 (3H, s, -NCH ₃), 3.53 (4H, t, J=4.5, -CON-CH ₂ -), 4.12 (2H, t, J=6.0, -OCH ₂ -), 6.58 (2H, s,  , 6.72-7.45 (8H, m, C ₂ -H und Ar-H), 7.80-8.20 (1H, m, C ₄ -H), 10.70 (2H, br s, -CO ₂ H x 2)
100	CDCl ₃	1.90-2.80 (4H, m, -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CON-), 2.20 (3H, s, -COCH ₃), 3.65 (8H, br s, -N-  , 4.15 (2H, t, J=5.5, -OCH ₂ -), 6.60-7.40 (8H, m, C ₂ -H und Ar-H), 7.70-8.50 (1H, m, C ₄ -H)

Pharmakologische Aktivitäten

Calcium-Antagonisten haben nicht nur potentielle heilsame Wirkungen bei der Behandlung von vielen Krankheiten, sie dienen auch als wertvolle Forschungswerkzeuge, um die Exzitations-Kontraktions-Kupplung in verschiedenen Muskeltypen zu klären. (A. Fleckenstein, Ann. Rev. Pharmacol., 17, 149–166, 1977). Daher wurde die Calcium-antagonistische Aktivität der Verbindungen dieser Erfindung untersucht.

Pharmakologischer Test I

Die Wirkungspotentiale auf die glatten Muskeln des Uterus, Teania coli und der Pfortader hängen vom Calcium-Ion ab und daher sind diese glatten Muskelpräparate für die Klassierung von Calcium-Antagonisten nützlich. Die Calcium-antagonistische Aktivität der Verbindungen mit der Methode unter Verwendung des Meerschweinchen-Tenia coli-Präparates wurde gemessen.

Isolierte Meerschweinchen-Tenia coli wurden in 20 ml eines Organ-Bades mit Krebs-Lösung bei 32 °C suspendiert und man leitete 5% Kohlenstoffdioxid in Sauerstoff in Blasenform hindurch. Nach Eintreten des Gleichgewichtes wurde der Muskel mit Ca⁺⁺-freier Krebs-Lösung gewaschen und wenn sich der Muskel auf das ursprüngliche Niveau entspannt hatte, wurde er in einer Ca⁺⁺-freien-hohen-K-Krebs-Lösung suspendiert.

Man setzte den Muskel den Testverbindungen 5 Minuten lang aus, bevor man CaCl₂ hinzugab, und die Konzentration, hervorgerufen durch CaCl₂ (3×10^{-4} M), wurde isotonisch aufgezeichnet. Die Calcium-antagonistische Aktivität wurde durch die Konzentration der Testverbindung dargestellt, welche eine 50% Inhibition von durch Ca⁺⁺-hervorgerufene Kontraktion (IC₅₀) auslöste.

Wie in Tabelle XI gezeigt ist, haben die Verbindungen dieser Erfindung eine Calcium-antagonistische Aktivität.

Blutplättchen spielen eine wichtige Rolle, nicht nur bei Hämostasen, sondern auch bei Thrombosen. Die Hyperaggregabilität der Plättchen führt zu einer Erhöhung der Anzahl der zirkulierenden Plättchenaggregate, was zur Entwicklung von Arrhythmias des Herzens, Herzversagen oder Myokardinfarkt beiträgt. Diese kardiovaskulären Krankheiten können durch Inhibition der Plättchenaggregation verhindert werden. Der Einfluss der Testverbindungen auf die Plättchenaggregation in vitro wurde daher zusammengestellt und man fand, dass sie eine Anti-Aggregations-Aktivität haben.

Pharmakologischer Test II

Man erhielt Blut aus einem anästhesierten Kaninchen unter Verwendung von 0,1 Volumen von 3,8% Natriumzitrat als Antikoagulans. Plättchenreiches Plasma (PRP) wurde durch Zentrifugieren bei 650 Umdrehungen pro Minute 10 Minuten lang bei Zimmertemperatur isoliert. Nach Vorinkubation von PRP (0,25 ml) mit verschiedenen Konzentrationen der Testverbindungen (14 µl) für 1 Minute bei 37 °C gab man Kollagen (3 µg/ml: endgültige Konzentration) oder ADP (3 µM: endgültige Konzentration) hinzu, um die Aggregation zu induzieren und die Aggregationsprofile wurden mit einem RIKADENKI-6-Kanal-Aggregometer überwacht. Das Kontrollexperiment enthielt Kochsalzlösung anstelle der Testverbindung.

Die Anti-Aggregationaktivität wurde durch die Konzentration der Testverbindung dargestellt, welche eine 50% Inhibition der Kontrollantwort auslöste.

Wie in der Tabelle XII gezeigt ist, hatten die erfindungsgemässen Verbindungen eine Anti-Aggregationsaktivität.

Tabelle XI

Calcium-antagonistische Aktivität

Verbindung Nr.	IC ₅₀ [M]
5 23	$6,6 \times 10^{-7}$
33	$5,2 \times 10^{-7}$
63	$6,4 \times 10^{-7}$
67	$4,7 \times 10^{-7}$

10 Tabelle XII

anti-aggregatorische Aktivität

Verbindung Nr.	IC ₅₀ [M]
8	$4,6 \times 10^{-6}$
15 21	$1,3 \times 10^{-6}$
22	$1,1 \times 10^{-6}$
29	$3,2 \times 10^{-6}$
54	$3,1 \times 10^{-6}$
55	$2,0 \times 10^{-6}$
20 95	$2,7 \times 10^{-6}$

Toxizitäts-Test

Die akute Toxizität der Verbindungen dieser Erfindung ist in Tabelle XIII gezeigt.

25 (Tiere)

Männliche Ratten der Art ddy-SLC (4 Wochen alt, Gewicht 19–21 g) gab man in einen Brutraum von konstanter Temperatur und Feuchtigkeit (23 ± 1 °C, $55 \pm 5\%$) und fütterte sie uneingeschränkt mit einer Kugeln-Diät und Wasser nach Belieben eine Woche lang. Ratten, die ein normales Wachstum zeigten, wurden für den Test ausgewählt.

(Methode der Verabreichung)

Die Testverbindungen wurden in einer 0,5%igen Tragant-Suspension suspendiert und oral in einer Dosis von 35 0,5 ml/20 g Körpergewicht verabreicht.

Tabelle XIII

Verbindung Nr. LD₅₀ (mg/Kg)

40 29	> 2.000
63	≥ 3.000
67	> 1.000

Die Verbindungen können entweder oral oder parenteral verabreicht werden. Die Dosierungsformen sind Tabletten, Kapseln, Körnchen, Pulver, Suppositorien, Injektionen usw. Die Dosis wird angepasst, abhängig von dem Symptom, der Dosierungsform usw., aber üblicherweise beträgt die tägliche Dosis 1 bis 5.000 mg, vorzugsweise 1 bis 1.000 mg, in einer oder wenigen geteilten Dosen.

Beispiele für die Formulierung sind nachfolgend gezeigt.

Beispiel für eine Formulierung

55 a) Tablette	
Verbindung 8	30 mg
Lactose	150 mg
kristalline Cellulose	50 mg
Calciumcarboxymethylcellulose	7 mg
Magnesiumstearat	3 mg
total	240 mg

Verbindung 21	50 mg
Lactose	120 mg
kristalline Cellulose	60 mg
Calciumcarboxymethylcellulose	7 mg
Magnesiumstearat	3 mg
total	240 mg

Verbindung 22	60 mg
Lactose	120 mg
kristalline Cellulose	60 mg
Calciumcarboxymethylcellulose	7 mg
Magnesiumstearat	3 mg
total	250 mg

Verbindung 23	40 mg
Lactose	150 mg
kristalline Cellulose	50 mg
Calciumcarboxymethylcellulose	7 mg
Magnesiumstearat	3 mg
total	250 mg

Verbindung 33	70 mg
Lactose	110 mg
kristalline Cellulose	60 mg
Calciumcarboxymethylcellulose	7 mg
Manesiumstearat	3 mg
total	250 mg

Die Tabletten können mit üblichen Filmüberzügen und weiter mit einem Zuckerüberzug behandelt werden.

b) Granulat	
Verbindung 63	30 mg
Polyvinylpyrrolidon	25 mg
Lactose	385 mg
Hydroxypropylcellulose	50 mg
Talk	10 mg
total	500 mg

5

Verbindung 29	50 mg
Polyvinylpyrrolidon	25 mg
Lactose	365 mg
Hydroxypropylcellulose	50 mg
Talk	10 mg
total	500 mg

c)

Pulver	
Verbindung 54	30 mg
Lactose	500 mg
Stärke	440 mg
kolloidale Kieselerde	30 mg
total	1000 mg

10

15

Verbindung 67	50 mg
Lactose	480 mg
Stärke	440 mg
kolloidale Kieselerde	30 mg
total	1000 mg

20

d)

Kapseln	
Verbindung 55	30 mg
Lactose	102 mg
kristalline Cellulose	56 mg
kolloidale Kieselerde	2 mg
total	190 mg

25

Verbindung 95	50 mg
Glycerin	329,8 mg
Butyl-p-hydroxybenzoat	0,02 mg
total	380 mg

30

Diese Erfindung stellt neue Verbindungen zur Verfügung, die als therapeutische Mittel nützlich sind.

35