

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 164403 B

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 2112/83

(22) Indleveringsdag: 11 maj 1983

(24) Løbedag: 10 sep 1982

(41) Alm. tilgængelig: 11 maj 1983

(44) Fremlagt: 22 jun 1992

(86) International ansøgning nr.: PCT/JP82/00363

(86) International indleveringsdag: 10 sep 1982

(85) Videreførelsesdag: 11 maj 1983

(30) Prioritet: 12 sep 1981 JP 144148/81

(51) Int.Cl.5

C 07 D 277/66
C 07 D 417/12
//C 07 D 417/12,
C 07 D 207:06,
C 07 D 211:14,
C 07 D 277:66,
C 07 D 307:46

(71) Ansøger: *SANTEN PHARMACEUTICAL CO. LTD.; 9-19, Shimoshinjo 3-Chome; Higashiyodogawa-Ku, Osaka 533, JP

(72) Opfinder: Jun-ichi *Iwao; JP, Tadashi *Iso; JP, Masayuki *Oya; JP

(74) Fuldmægtig: Lehmann & Ree A/S

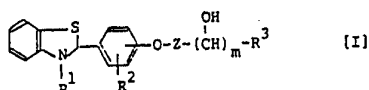
(54) Analogifremgangsmåde til fremstilling af benzothiazolinderivater

(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:

2112-83

Opfindelsen angår benzothiazolinderivater med formelen (I) og salte deraf, som er nyttige til behandling af kardiovaskulære sygdomme, samt fremgangsmåde til fremstilling af samme,

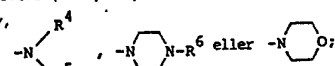


hvor:

R¹ er lavere alkanoyl,
R² er én eller flere grupper udvalgt blandt hydrogen, lavere alkyl, lavere alkoxy, hydroxy, halogen, nitro, lavere halogenalkyl og sulfamoyl,

R³ er $-(CH_2)_n-N(R_5)-R^4$, $-N(R_6)-R^4$, $-N(R_7)-R^4$ eller $-(CH_2)_p$

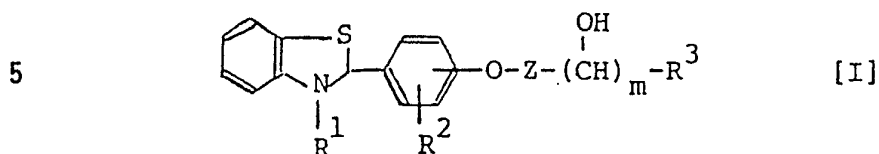
eller $-COR^8$,
R⁴ og R⁵ hver for sig er hydrogen, lavere alkyl, cyclohexyl eller substitueret lavere alkyl,
R⁶ er hydrogen, alkyl, substitueret alkyl, alkanoyl, substitueret alkenoyl, alkenoyl, substitueret alkenoyl eller furylcarbonyl,
R⁷ er hydrogen, hydroxy, lavere phenylalkyl eller benzoyl,
R⁸ er hydroxy, lavere alkoxy,



Z er lige eller forgrenet alkylen, der indeholder 1-6 carbonatomer,
n er 0 eller 1,
m er 0 eller 1, og
p er 4 eller 5.

DK 164403 B

Opfindelsen angår en analogifremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte benzothiazolinderivater med formlen (I):



og farmaceutisk acceptable salte deraf, hvor:

10 R^1 betegner lavere alkanoyl,
 R^2 betegner én eller flere grupper udvalgt blandt hydrogen, lavere alkyl, lavere alkoxy, hydroxy, halogen, nitro, lavere halogenalkyl og sulfamoyl,

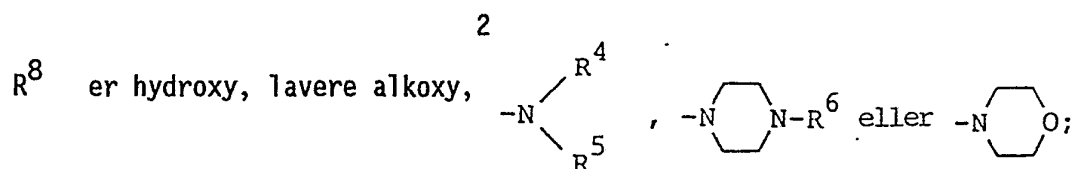
15 R^3 betegner $-(CH_2)_n-N(R^4)(R^5)$, $-N(R^6)-N(R^6)-R^6$, $-N(R^6)-O-$, $-N(R^7)(CH_2)_p$

eller $-COR^8$,

20 R^4 og R^5 , som kan være identisk eller forskellig, hver for sig betegner hydrogen, lavere alkyl, cyclohexyl eller substitueret lavere alkyl, hvori substituenten eller substituenterne er udvalgt fra gruppen bestående af hydroxy, phenyl, pyridyl, piperidyl eller phenylcarbonyl, hvorhos phenylkernen kan være resubstitueret med én eller flere grupper udvalgt blandt lavere alkyl, hydroxy, halogen,

25 lavere alkoxy, nitro, cyano, acetamino og lavere alkylamino,
 R^6 betegner hydrogen, alkyl indeholdende 1-8 carbonatomer, alkanoyl indeholdende 2-8 carbonatomer, phenylcarbonyl, alkenoyl indeholdende 2-8 carbonatomer, phenylcarbonyl eller furylcarbonyl, hvilken alkyl, alkanoyl, alkenoyl og phenylcarbonyl hver for sig kan være substitueret med en eller flere grupper udvalgt blandt hydroxy, phenyl og phenylcarbonyloxy, hvorhos phenylkernen kan være resubstitueret med én eller flere grupper udvalgt blandt lavere alkyl, hydroxy, halogen, lavere alkoxy, nitro, cyano, acetamino og lavere alkylamino,

35 R^7 betegner hydrogen, hydroxy, phenyl-lavere alkyl eller benzoyl,



5 Z er lige eller forgrenet alkylen, der indeholder 1-6 carbon-
 atomer,
 m er 0 eller 1,
 n er 0 eller 1,
 p er 4 eller 5,

10 hvorhos betegnelserne lavere alkyl, lavere alkoxy og lavere alkanoyl
 betegner grupper med 1-6 carbonatomer, hvilken fremgangsmåde er
 ejendommelig ved det i krav 1's kendetegnende del angivne.

Ovennævnte symboler har samme betydning i det følgende.

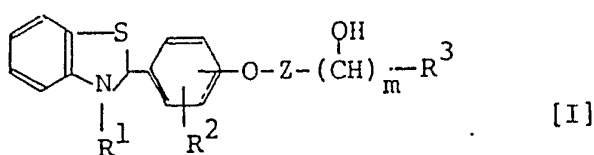
15 Forbindelserne fremstillet ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen er
 hidtil ukendte benzothiazolinderivater, hvori substituenten i
 3-stillingen på benzothiazolinringen er lavere alkanoyl og substi-
 tuenten i 2-stillingen er phenyl, som er resubstitueret med en
 20 ethergruppe i en eller anden position.

2-Phenylbenzothiazolinderivater blev rapporteret af H.Breuer et al.
 (US patent nr. 3.720.683), H.D.Cossey et al. (J.Chem.Soc., 1965,
 954) og P.J.Palmer et al. (J.Med.Chem., 14, 248).

25 US patentskrift nr. 3.720.683 (Breuer et al.) omhandler 2-phenyl-
 benzothiazolinderivater, i hvilke phenylkernen er substitueret med
 alkyl, etc., men ikke med nogen ethergruppe, og hvis farmakologiske
 virkninger er anti-inflammatorisk og anti-mikrobiel.

30 Cossey et al. og Palmer et al. rapporterede om 2-phenylbenzothiazo-
 linderivater, i hvilke phenylkernen er substitueret med en ether-
 gruppe, men substituenten i 3-stillingen er ikke lavere alkanoyl,
 men hydrogen, alkyl, benzyl, etc., og at deres farmakologiske
 35 virkning var anti-mikrobiel.

Ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstilles benzothiazolinde-
 rivater med formlen (I):



5

Disse forbindelser er benzothiazolinderivater, i hvilke substituenten i 3-stillingen på benzothiazolinringen er lavere alkanoyl, og substituenten i 2-stillingen er phenyl, som er resubstitueret med en ethergruppe i en af stillingerne.

10

Forbindelserne er ikke blot hidtil ukendte, hvad angår kemisk struktur, men har også vist sig nyttige til behandling af kardiovaskulære sygdomme, og denne virkning på kardiovaskulære sygdomme er ikke blevet konstateret for de kendte benzothiazolinderivater.

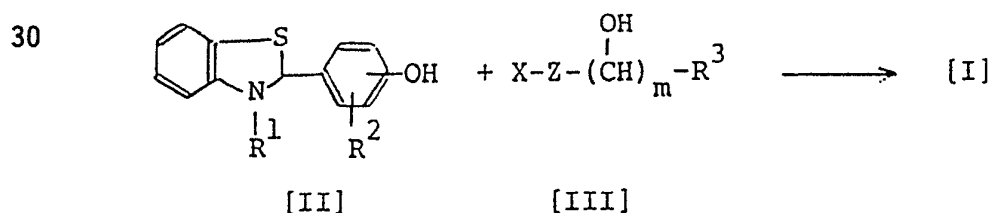
15

Kardiovaskulære sygdomme er angina cordis, arrhythmia, thrombosis, etc., og β -blokering, inhibering af blodpladeaggregering, calcium-antagonisme, etc. benyttes som terapeutisk middel herimod.

20 Af farmakologiske afprøvninger fremgår det, at forbindelserne fremstillet ved fremgangsmåden ifølge nærværende opfindelse har en fortrinlig blodplade-antiaggregeringsvirkning og calciumantagonisme, hvorfor de er nyttige til behandling af kardiovaskulære sygdomme.

25 Fremgangsmåden ifølge opfindelsen kan sammenfattes som følger:

a) omsætning af en forbindelse med formelen (II) med en forbindelse med formelen (III):

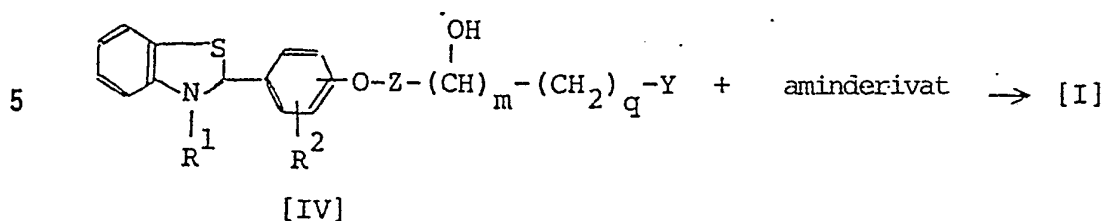


35

hvor X betegner halogen (hvilket også er tilfældet i det følgende), eller

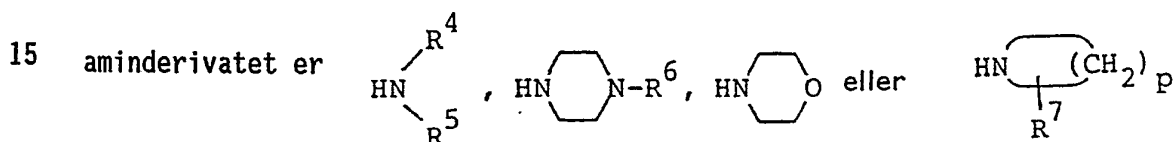
b) omsætning af en forbindelse med formelen (IV) med et

aminderivat:



10 hvori

Y betegner halogen, carboxy eller formyl, eller Y og -OH kan være forbundet til dannelse af en epoxyring, og



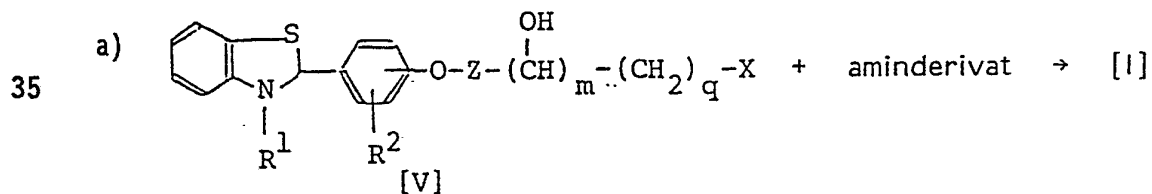
20

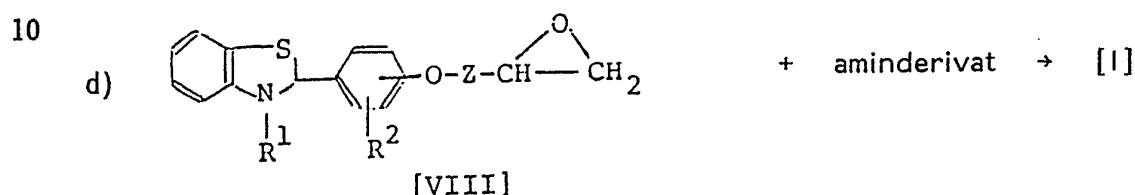
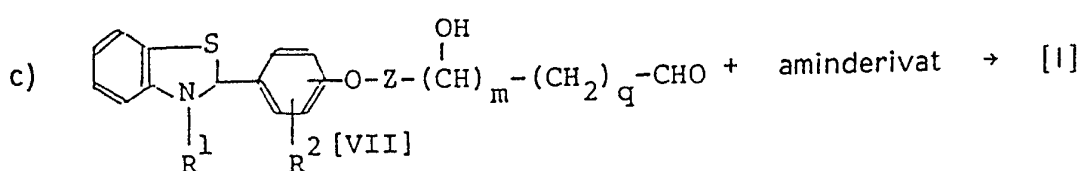
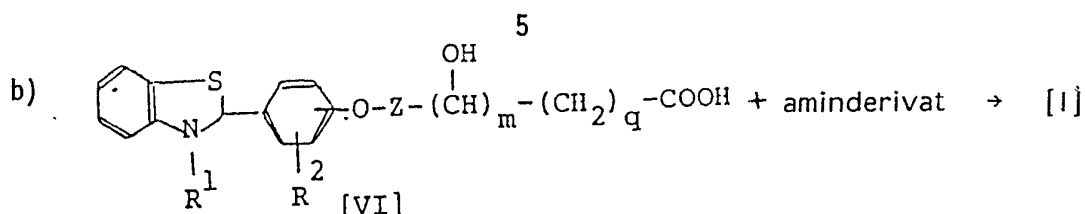
og q er 0 eller 1,
hvilket også er tilfældet i det følgende.

25 Omsætningen af hydroxyderivatet med formlen (II) med halidet med formlen (III) kræver ingen specielle forhold, og kendte metoder, som er almindeligt benyttet ved omsætning af et hydroxyderivat med et halid, kan benyttes, men fortrinsvis udføres omsætningen i et organisk opløsningsmiddel (f.eks. dimethylformamid) i nærværelse af en base (f.eks. NaH).

30

Omsætningen af forbindelsen med formlen (IV) med aminderivatet kan opdeles i følgende reaktioner a)-d):





15 Ved ovennævnte omsætninger er specielle betingelser unødvendige. Der kan således anvendes fremgangsmåder, som er alment benyttede til omsætning af et aminderivat med et halid, et carboxylsyrederivat, et aldehydderivat eller et epoxyderivat.

20 De ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser kan omdannes til syresalte. Disse salte opnås ved almindelige metoder under anvendelse af uorganiske syrer eller organiske syrer. Eksempler på farmaceutisk acceptable salte af forbindelserne er hydrochloridsaltet, svovlsyresaltet, phosphorsyresaltet, mælkesyresaltet, maleinsyresaltet, fumarsyresaltet, methansulfonsyresaltet, p-toluensulfonsyresaltet eller oxalsyresaltet.

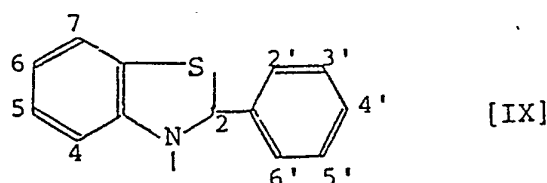
25

Forbindelserne med formlen (I) omfatter på grund af forekomsten af én eller flere asymmetriske carbonatomer stereoisomere forbindelser, og disse isomerer er indbefattet i opfindelsen.

30

I det følgende anføres udførelseseksempler, og de fremstillede forbindelser er anført i tabel I-IX.

35 NMR-spektralanvisningerne i tabel X er foretaget i overensstemmelse med nummereringen af formlen (IX):



5

Men protoner (aromatiske), som ikke er anvist i position, er betegnet aromatisk H(Ar-H).

- 10 Protoner i en $-OCH_3$ -gruppe er betegnet som $-OCH_3(P)$, når gruppen er knyttet til en $C_{2'}-C_{6'}$ -stilling i formelen (IX), og betegnet med $-OCH_3(A)$, når gruppen er knyttet til phenylgruppen, som er substituent i amindelen af sidekæden.

15 Eksempel 1

3-Acetyl-2-[3-t-butylamino-2-hydroxypropoxy)phenyl]benzothiazolinhydrochlorid (forbindelse nr. 86).

- 20 1,31 g 3-Acetyl-2-[2-(2,3-epoxypropoxy)phenyl]benzothiazolin og 4,21 ml t-butylamin opløses i 10 ml ethanol, og opløsningen refluxes i 1 time. Efter afkøling tilsættes 2 ml 2N HCl/ethylacetat til reaktionsblandingen, og opløsningen koncentrerer i vakuum. Til remanensen sættes ether til frembringelse af krystaller. Krystallerne
- 25 opsamles ved filtrering, hvorved der fremkommer 1,3 g (81%) af ovennævnte forbindelse.

Fysiske data er vist i tabel VII.

- 30 De i tabel VII anførte forbindelser fremstilles ved fremgangsmåder svarende til den ovenfor anførte under anvendelse af de respektive aminderivater.

Eksempel 2

35

3-Acetyl-2-[2-(3-t-butylamino-2-hydroxypropoxy)phenyl]benzothiazolinhydrochlorid (forbindelse nr. 86).

1,64 g 3-Acetyl-2[2-(2,3-epoxypropoxy)phenyl]benzothiazolin, 1,82 g

3-acetyl-2-[2-(3-chloro-2-hydroxypropoxy)phenyl]benzothiazolin og 10 ml t-butylamin opløses i 30 ml ethanol, og opløsningen refluxes i 3 timer. Opløsningen koncentrerer i vakuum, og remanensen opløses i ethylacetat. Opløsningen vaskes med en mættet natriumchloridopløsning og tørres over vandfrit magnesiumsulfat. Til denne opløsning sættes 2N HCl/ether til frembringelse af krystaller. Krystallerne frafiltreres, hvorved der fremkommer 3,5 g (80%) af ovennævnte forbindelse.

- 10 De fysiske konstanter for krystallerne er de samme som for forbindelsen fremstillet ifølge eksempel 1.

Eksempel 3

- 15 3-Acetyl-2-[2-(3-dimethylaminopropoxy)phenyl]benzothiazolin (forbindelse nr. 7).

Til en suspension af 0,26 g natriumhydroxid i vandfri DMF sættes dråbevis en opløsning af 1,36 g 3-acetyl-2-(2-hydroxyphenyl)benzothiazolin i 5 ml vandfri DMF under nitrogenatmosfære og ved stuetemperatur. Efter tilsætningen omrøres reaktionsblandingen i 20 minutter ved stuetemperatur. Til reaktionsblandingen sættes en opløsning af 0,61 g 3-dimethylaminopropylchlorid i 10 ml vandfri DMF. Reaktionsblandingen omrøres i 2 timer ved 80°C og vaskes med n-hexan efter afkøling og udhældning i isvand.

Den udskilte olie ekstraheres med ethylacetat. Det organiske lag vaskes med 1 N NaOH-opløsning, vand og mættet natriumchloridopløsning i nævnte orden og tørres over vandfrit magnesiumsulfat. Ethylacetat fjernes i vakuum, hvorved der fremkommer 1,0 g (56%) af ovennævnte forbindelse.

Fysiske data er anført i tabel I.

- 35 De i tabel I, II og III anførte forbindelser fremstilles ved en fremgangsmåde svarende til den ovenfor beskrevne under anvendelse af de respektive benzothiazolinderivater og substituerede aminoalkylhalider.

Eksempel 4

3-Acetyl-2-[2-(3-aminopropoxy)phenyl]benzothiazolinhydrochlorid
(forbindelse nr. 1).

5

Ved at erstatte den ved fremgangsmåden i eksempel 3 benyttede 3-dimethylaminopropylchlorid med 0,83 g 3-aminopropylbromid opnås 1,2 g af ovennævnte forbindelse.

10 De fysiske data er anført i tabel I.

Eksempel 5

15 3-Acetyl-2-[2-(3-diethylaminopropoxy)phenyl]benzothiazolinhydrochlorid (forbindelse nr. 10).

Til en opløsning af 3,48 g 3-acetyl-2-[2-(3-chloropropoxy)phenyl]-benzothiazolin i 20 ml ethanol sættes 10,3 ml diethylamin, og
20 blandingen refluxes i 2 timer. Efter fjernelse af ethanol og overskud af diethylamin i vakuum sættes der ethylacetat og vand til remanensen. Det organiske lag ekstraheres med 1 N hydrogenchloridsyre, det sure lag gøres alkalisk med 1 N natriumhydroxidopløsning og ekstraheres med ethylacetat. Det organiske lag vaskes med en
25 mættet natriumchloridopløsning og tørres over vandfrit magnesiumsulfat. Opløsningsmidlet fjernes i vakuum og den resulterende olie opløses i methanol. Til opløsningen sættes hydrogenchloridsyre i ethylacetat, hvorved der fremkommer 3,4 g (80%) af ovennævnte forbindelse.

30

De fysiske data er anført i tabel I.

De i tabel I, II, III og VIII anførte forbindelser fremstilles ved en fremgangsmåde svarende til ovennævnte under anvendelse af de
35 respektive benzothiazolinderivater og aminderivater.

Eksempel 6

3-Acetyl-2-[2-(3-methylaminopropoxy)phenyl]benzothiazolinfumarat

(forbindelse nr. 2).

Til en opløsning af 6,55 g 3-acetyl-2-[2-(3-oxopropoxy)phenyl]benzothiazolin i 100 ml methanol sættes 8,10 g methylaminhydrochlorid og 10,0 g molekylsigte (3A), som er knust til fine stykker. Der tilsættes en suspension af 1,26 g natriumcyanoborhydrid, og blandingen omrøres i 1 time ved stuetemperatur. 2N hydrogenchloridsyre sættes til reaktionsblandingen, og methanol fjernes i vakuum. Det vandige lag vaskes med ethylacetat og gøres alkalisk med 2N natriumhydroxidopløsning og ekstraheres med ethylacetat. Det organiske lag vaskes med mættet natriumchloridopløsning og tørres over vandfrit magnesiumsulfat. Opløsningsmidlet fjernes i vakuum, og den resulterende olie opløses i methanol. Til opløsningen sættes fumar-syre og ethylacetat, hvorved der fremkommer 4,9 g (65%) af oven-nævnte forbindelse.

De fysiske data er anført i tabel I.

Eksempel 7

20

3-Acetyl-2-[2-[5-(N-cyclohexyl-N-methylamino)pentyl]oxy]-5-methoxyphenyl]benzothiazolinfumarat (forbindelse nr. 21).

Ved at erstatte 3-acetyl-2-[2-(3-chloropropoxy)phenyl]benzothiazolin med 4,50 g 3-acetyl-2-[2-(5-bromopentyl)oxy]-5-methoxyphenyl]benzothiazolin og diethylamin med 3,40 g N-methylcyclohexylamin i fremgangsmåden i eksempel 5 opnås 4,2 g (70%) af ovennævnte forbindelse.

30 De fysiske data er anført i tabel I.

De i tabel I anførte forbindelser fremstilles ved en fremgangsmåde svarende til den ovenfor beskrevne under anvendelse af de respektive benzothiazolinderivater og aminderivater.

35

Eksempel 8

3-Acetyl-2-[3-[3-(N-cyclohexyl-N-methylamino)propoxy]-4-hydroxyphenyl]benzothiazolinfumarat (forbindelse nr. 37).

3,64 g 3-Acetyl-2-[3-(3-chloropropoxy)-4-hydroxyphenyl]benzothiazolin og 3,40 g N-methylcyclohexylamin omrøres ved 100°C i én time. Efter afkøling til stuetemperatur opløses reaktionsblandingen i 50 ml chloroform, opløsningen vaskes med 1 N hydrogenchloridsyre, 1 N natriumhydroxidopløsning og mættet natriumchloridopløsning i nævnte rækkefølge og tørres over vandfrit magnesiumsulfat. Chloroformen fjernes i vakuum, og remanensen renses ved silicagel-søjlechromatografi. Det olieagtige produkt opløses i 20 ml ethylacetat. Til opløsningen sættes 0,71 g fumarsyre i 3 ml methanol, hvorved der fremkommer 2,78 g (50%) af ovennævnte forbindelse.

De fysiske data er anført i tabel II.

De i tabel II og III anførte forbindelser fremstilles ved en fremgangsmåde svarende til den ovenfor beskrevne under anvendelse af de respektive benzothiazolinderivater og aminderivater.

Eksempel 9

3-Acetyl-2-[2-[2-[4-(3,4-dimethoxyphenethyl)-1-piperaziny]-ethoxy]-phenyl]benzothiazolindimaleat (forbindelse nr. 57).

3,34 g 3-Acetyl-2-[2-(-chloroethoxy)phenyl]benzothiazolin og 5,01 g 1-(3,4-dimethoxyphenethyl)piperazin omrøres ved 110°C i én time. Efter afkøling til stuetemperatur opløses reaktionsblandingen i 50 ml chloroform, opløsningen vaskes med 1 N hydrogenchloridsyre, 1 N natriumhydroxidopløsning og mættet natriumchloridopløsning i nævnte rækkefølge og tørres over vandfrit natriumsulfat. Chloroformen fjernes i vakuum, og den resulterende olie opløses i 50 ml ethylacetat. Til opløsningen sættes 2,32 g maleinsyre i 30 ml ethylacetat, hvorved der fremkommer 6,24 g (80%) af ovennævnte forbindelse.

De fysiske data er anført i tabel IV.

De i tabel I, IV, V, VI og VII anførte forbindelser fremstilles ved fremgangsmåder svarende til den ovenfor beskrevne under anvendelse af de respektive benzothiazolinderivater og aminderivater.

Eksempel 10

3-Acetyl-2-[2-[3-(ethoxycarbonyl)propoxy]phenyl]benzothiazolin
(forbindelse nr. 97).

5

Til en suspension af 1,59 g natriumhydroxid i 30 ml vandfrit DMF sættes dråbevis en opløsning af 8,13 g 3-acetyl-2-(2-hydroxyphe-
nyl)benzothiazolin i 30 ml vandfrit DMF under en nitrogenatmosfære
og ved stuetemperatur. Efter tilsætningen omrøres reaktionsblandin-
gen i 20 minutter ved stuetemperatur. Til reaktionsblandingen sættes
10 en opløsning af 4,95 g ethyl-4-chlorbutyrat i 15 ml vandfrit DMF og
omrøres i 5 timer ved 70°C. Efter afkøling til stuetemperatur
udhældes reaktionsblandingen i isvand og ekstraheres med ethylace-
tat.

15

Det organiske lag vaskes med 1 N kaliumhydroxidopløsning, vand, 1 N
hydrogenchloridsyre og mættet natriumchloridopløsning i nævnte
rækkefølge og tørres over vandfrit magnesiumsulfat. Opløsningsmidlet
fjernes, og den resulterende olie renses ved silicagel-søjlechroma-
tografi, hvorved der fremkommer 8,67 g (75%) af ovennævnte forbin-
delse.

20

De fysiske data er anført i tabel IX.

25 Eksempel 11

3-Acetyl-2-[2-[3-(carbonyl)propoxy]phenyl]benzothiazolin (for-
bindelse nr. 96).

30

Til en opløsning af 7,71 g 3-acetyl-2-[2-[3-(ethoxycarbonyl)-
propoxy]phenyl]benzothiazolin i 50 ml methanol sættes 2N natrium-
hydroxidopløsning, og reaktionsblandingen omrøres i 2 timer ved
stuetemperatur. Methanolen fjernes i vakuum. Remanensen gøres sur
med 2 N hydrogenchloridsyre, hvorved der fremkommer 5,72 g (80%) af
35 ovennævnte forbindelse.

De fysiske data er anført i tabel IX.

Eksempel 12

3-Acetyl-2-[2-[3-(morpholincarbonyl)propoxy]phenyl]benzothiazolin
(forbindelse nr. 100).

5

Til en opløsning af 1,79 g 3-acetyl-2-[2-[3-(carbonyl)-propoxy]phenyl]benzothiazolin og 0,51 g triethylamin i 20 ml vandfri methylenchlorid sættes dråbevis og under omrøring ved -13°C 0,68 g isobutylchlorformiat, og der omrøres i yderligere 10 minutter ved denne
10 temperatur. Til opløsningen sættes dråbevis 0,44 g morpholin i 5 ml methylenchlorid.

Efter tilsætningen omrøres reaktionsblandingen i 1 time under afkøling i isvand og i 1 time ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen vaskes med 5% citronsyreopløsning, vand, 1 N kaliumhydroxidopløsning og mættet natriumchloridopløsning i nævnte rækkefølge og
15 tørres over vandfrit magnesiumsulfat. Opløsningsmidlet fjernes i vakuum, hvorved der fremkommer 1,60 g (75%) af ovennævnte forbindelse.

20

De fysiske data er anført i tabel IX.

De i tabel IX anførte forbindelser fremstilles ved fremgangsmåder svarende til den ovenfor beskrevne under anvendelse af de respektive
25 aminderivater.

Eksempel 13

30 3-Acetyl-2-[5-methoxy-2-[4-[N-methyl-N-(3,4,5-trimethoxyphenethyl)-amino]butoxy]phenyl]benzothiazolinhydrochlorid.

Til en suspension af 60% natriumhydrid (4,4 g) i vandfri dimethylformamid (15 ml) tilsættes dråbevis under nitrogenatmosfære og
35 isafkøling en opløsning af 3-acetyl-2-(2-hydroxy-5-methoxyphenyl)benzothiazolin (30,1 g). Blandingen omrøres i ti minutter ved samme temperatur. 1,4-Dibrombutan (64,8 g) sættes dråbevis til blandingen, og reaktionsblandingen omrøres i én time ved 50°C og udhældes i isvand. Produktet ekstraheres med ether, og det organiske lag vaskes

med 1 N Natriumhydroxidopløsning, vand og derefter en mættet natriumchloridopløsning. Opløsningen tørres over vandfrit magnesiumsulfat og koncentrerer i vacuum til opnåelse af 28,4 g (65%) 3-acetyl-2-[2-(4-brombutoxy)-5-methoxyphenyl]benzothiazolin; smp. 114,5-116°C.

5

Til en opløsning af 3-acetyl-2-[2-(4-brombutoxy)-5-methoxyphenyl]benzothiazolin (28,4 g), der er fremstillet ifølge ovenstående procedure, og N-methyl-3,4,5-trimethoxyphenethylamin (22,0 g) i ethanol (60 ml) tilsættes triethylamin (9,9 g), og blandingen opvarmes under reflux i 3 timer. Reaktionsblandingen udhældes i isvand og ekstraheres med chloroform. Det organiske lag vaskes med 2N saltsyre og en mættet natriumchloridopløsning. Opløsningen tørres over vandfrit natriumsulfat og koncentrerer i vakuum til opnåelse af 26,1 g (65%) af den ovenfor anførte forbindelse.

15

Smp.: 187-188°C (methanol - ethylacetat).

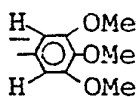
IR (KBr, cm^{-1}) 1669, 1590, 1498, 1458, 1418, 1380, 1235, 1213, 1121.

NMR (CDCl_3 , δ).

20

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, ) ,

25

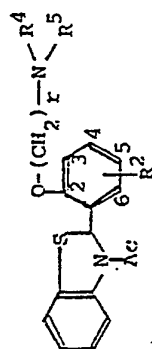
6,42-7,20 (7H, m, $\text{C}_2\text{-H}$ og aromatisk H), 7,50-8,16 (1H, m, $\text{C}_4\text{-H}$),

11,95-12,72 (1H, br, HCl).

30

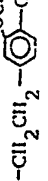
35

Tabel I



Forbin- delse nr.	R ²	R ⁴	R ⁵	r	Fremstil- lingsmåde (eks.nr.)	Udbytte (%) solvent	smp. (°C) (omkryst.)	IR(KBr, cm ⁻¹)
*1	H	H	H	3	4	65	106-109(dec.)	3400, 1660, 1466, 1382, 1232, 748
*2	H	H	-CH ₃	3	6	65	111-113	3420, 1674, 1458, 1370, 724, 616
*3	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	H	H	CH ₂ Ph -CHPh	3	5	75	235,5-238.0 (dec.)	3020, 2940, 1678, 1598, 1488, 1462 1376, 1244, 1226, 1098, 744
*5	H	H	-CH ₂ CH ₂ - OCH ₃ OCH ₃	3	5	70	165-169	3420, 2940, 1676, 1514, 1462, 1378, 1324, 1262, 1250, 1228, 1022, 746
*6	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	H	-CH ₃	-	3	5	75	130-142 (MeOH - AcOEt)	3400, 2930, 2910, 1672, 1464, 1380, 1322, 1272, 1242, 1224, 750
*9	H	-CH ₃	-CH ₂ Ph	3	5	80	159-162	3450, 1676, 1580, 1490, 1466, 1380, 750, 702
*10	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	H	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	4	5	80	amorf	3420, 1665, 1465, 1380, 1324, 1270, 1230, 748
*12	H	-	-	3	5	65	amorf	2940, 2870, 1684, 1468, 1380, 750
*13	H	-CH ₂ CH ₂ OH	-CH ₂ CH ₂ OH	3	9	60	145-149	3320, 1666, 1466, 1380, 1314, 1236, 748

Tabel I - fortsat

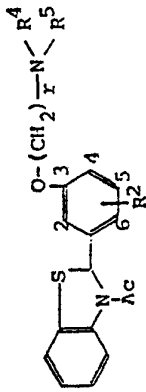
Forbin- delse nr.	R ²	R ⁴	R ⁵	r	Fremstil- lingsmåde (eks.nr.)	Udbytte (%)	smp. (°C) (omkryst. solvent)	IR(KBr, cm ⁻¹)
14 ^{*1}	3-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	3	3	70	221-222 (MeOH)	3410, 1665, 1580, 1465, 1375, 1343, 1270, 1232, 1060, 1030, 753, 740
15 ^{*1}	3-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	4	5	65	199-200	3420, 2930, 1675, 1575, 1460, 1375, 1268, 753, 740
16 ^{*3}	3-OCH ₃	-CH ₃		3	5	70	amorf	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 (dec.) (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	amorf	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	amorf	3336, 1664, 1493, 1464, 1397, 1274, 1208, 1036, 748
25 ^{*1}	5-OCH ₃			4	9	75	amorf	3424, 1668, 1510, 1496, 1466, 1272, 1262, 1237, 1208, 1025, 750

Tabel I - fortsat

Forbin- delse nr.	R ²	R ⁴	R ⁵	r	Fremstil- lingsmåde (eks.nr.),)	Udbytte (%)	smp.(°C) (omkryst. solvent)	IR(KBr, cm ⁻¹)
*1 26	5-Cl	-CH ₃	-CH ₃	3	3	70	193-195,5 ((Me ₂ CH) ₂ O - Et ₂ O)	3420, 1678, 1466, 1376, 1226 1110, 1035, 764
*1 27	3-NO ₂	-CH ₃	-H	3	5	70	103-106	3420, 1668, 1598, 1528, 1464, 1376, 1348, 1319, 1270, 1225, 742
*2 28	5-NO ₂	-CH ₃	-CH ₃	3	3	65	159-160 (dec.) (MeOH - CH ₃ CN)	3420, 1670, 1610, 1591, 1515, 1463, 1379, 1340, 1268, 1225, 1078, 1032, 980, 745
*2 29	5-NO ₂	-CH ₃	-H	3	5	55	168-169 (dec.) (MeOH - CH ₃ CN)	3460, 1693, 1670, 1588, 1512, 1461, 1375, 1336, 1265, 1212 1074, 741
*2 30	5-NO ₂	-CH ₃	-H	4	5	60	176,5-178 (dec.) (MeOH - CH ₃ CN)	3420, 1695, 1591, 1510, 1465, 1379, 1341, 1267, 1226, 1079, 755
*2 31	5-NO ₂	-CH ₃	-H	5	7	70	172-174 (dec.) (MeOH - CH ₃ CN)	3430, 1710, 1675, 1591, 1511, 1467, 1380, 1336, 1265, 1230, 1078, 982, 747
*2 32	5-NO ₂	-CH ₃	-H	6	7	70	178-180 (dec.) (MeOH - CH ₃ CN)	3430, 1715, 1679, 1591, 1511, 1461, 1377, 1335, 1268, 1227, 1077, 982, 749
*5 33	5-NO ₂	H	-CH ₂ - 	3	9	55	83-85 (AcOEt)	3400, 3290, 1678, 1612, 1592, 1580, 1522, 1466, 1348, 1338, 1268, 1080, 748
*2 34	3-OCH ₃ 5-NO ₂	-CH ₃	-H	3	5	65	157-159 (MeOH - CH ₃ CN)	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

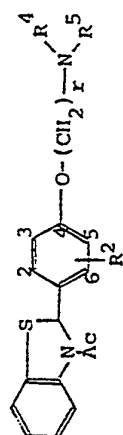
Tabel II



Forbin- delse nr.	R ²	R ⁴	R ⁵	r	Fremstil- lingsmåde (eks.nr.)	Udbytte (%)	smpt.(°C) (omkryst. solvent)	IR(KBr, cm ⁻¹)
*1 35	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	olie	3340, 1675, 1585, 1510, 1480, 1430, 1300, 1270, 1141, 750 (neat)
*1 37	4-OH	-CH ₃	-H	3	8	50	130-133 (dec.)	3400, 1670, 1575, 1510, 1462, 1430, 1375, 1340, 1320, 1272, 1230, 1208, 985, 745
*2 38	4-OCH ₃	-CH ₃	-H	4	5	85	amorf	3400, 1660, 1512, 1460, 1380, 1340, 1255, 1135, 1020, 750
*2 39	4-NO ₂	-CH ₃	-H	3	5	70	115-117	3420, 1662, 1606, 1513, 1464, 1375, 1343, 1314, 1272, 745
*2 40	6-NO ₂	-CH ₃	-H	3	5	65	69-73	3430, 1665, 1610, 1580, 1510, 1468, 1378, 1318, 1290, 1226, 748

*1 Fumarat

*2 Hydrochlorid



Tabel III

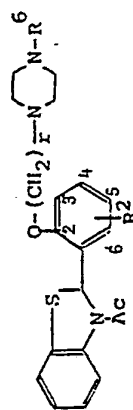
Forbin- deise nr.	R ²	R ⁴	R ⁵	r	Fremstil- lingsmåde (%) (eks.nr.)	Udbytte (%)	smp. (°C) (omkryst. solvent)	IR (KBr, cm ⁻¹)
41 ^{*1}	H	-CH ₃	-CH ₃	2	3	80	amorft	3410, 1664, 1510, 1464, 1378, 1234, 748
42 ^{*1}	H	-CH ₃	-CH ₃	3	3	75	olie	3400, 1660, 1610, 1580, 1460, 1380, 1230, 1174, 750 (neat)
43 ^{*1}	H	-CH ₃	-CH ₃	4	5	80	amorft	3420, 2940, 1666, 1510, 1464, 1376, 1244, 1174, 748
44 ^{*1}	H	-CH ₃	-H	3	5	75	amorft	3420, 2930, 1684, 1510, 1462, 1376, 1326, 1268, 1244, 1230, 1174, 748
45 ^{*1}	H	-CH ₃	-H	4	5	75	amorft	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	amorft	3420, 2930, 1662, 1506, 1460, 1374, 1324, 1266, 1238, 1172, 748
47	3-OH	-CH ₃	-H	3	8	40	olie	3330, 1666, 1575, 1502, 1461, 1376, 1340, 1270, 1216, 1121, 1025, 745 (neat)
48 ^{*1}	3-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	3	3	80	amorft	3420, 1662, 1510, 1460, 1375, 1335, 1256, 1230, 1132, 1025, 746
49 ^{*1}	3-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	4	5	70	amorft	3420, 1665, 1510, 1462, 1375, 1255, 1230, 1132, 1025, 750
50 ^{*1}	3-OCH ₃	-CH ₃	-H	3	5	75	amorft	3420, 1666, 1512, 1465, 1378, 1255, 1230, 1135, 1027, 750
51 ^{*1}	3-OCH ₃	-CH ₃	-H	4	5	70	amorft	3400, 1663, 1510, 1460, 1378, 1255, 1132, 1025, 746

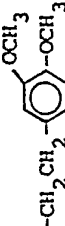
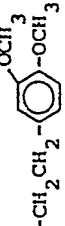
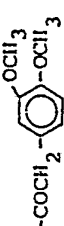
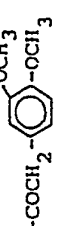
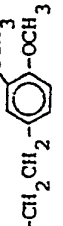
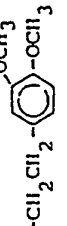
Tabel III - fortsat

Forbin- delse nr.	R ²	R ⁴	R ⁵	r	Fremstil- lingsmåde (eks.nr.)	Udbytte (%)	smp. (°C) (omkryst. solvent)	IR(KBr, cm ⁻¹)
*1 52	3-NO ₂	-CH ₃	- 	3	5	75	amorft	3420, 1665, 1618, 1530, 1463, 1376, 1350, 1320, 1270, 1081, 1027, 749
*1 53	3-OCH ₃ 5-OCH ₃	-CH ₃	-CH ₃	3	5	65	amorft	3410, 2940, 1656, 1582, 1452, 1412, 1368, 1318, 1220, 1112, 740
*1 54	3-OCH ₃ 5-OCH ₃	-CH ₃	- 	3	5	60	amorft	3440, 2950, 1664, 1588, 1462, 1420, 1380, 1338, 1236, 1124, 752
*1 55	3-OCH ₃ 5-OCH ₃	-CH ₃	- 	4	5	75	amorft	3420, 2932, 1664, 1589, 1458, 1419, 1379, 1327, 1271, 1229, 1122

*1 Hydrochlorid

Tabel IV



Forbin- delse nr.	R ²	R ⁶	r	Fremstil- lingsmåde (eks.nr.)	Udbytte (%)	smp. (°C) (omkryst. solvent)	IR(KBr, cm ⁻¹)
*1 56	H	-CH ₃	3	3	65	213-215	3400, 1664, 1460, 1376, 1322, 1272, 1226, 746
*2 57	H		2	9	80	181-182 (dec.) (MeOH - CH ₃ CN)	3430, 1683, 1615, 1573, 1513, 1460, 1375, 1352, 1319, 1259, 1222, 1095, 1022, 860, 755
*2 58	H		3	9	70	172-173 (dec.) (MeOH - CH ₃ CN)	3430, 1687, 1619, 1570, 1515, 1460, 1378, 1352, 1321, 1260, 1238, 1225, 1098, 1024, 864, 755, 743
*3 59	H		2	9	60	144-146 (dec.) (MeOH - CH ₃ CN)	3420, 1705, 1682, 1651, 1586, 1511, 1459, 1374, 1263, 1223, 1152, 1022, 751
*3 60	H		3	9	75	149-151 (dec.) (CH ₃ CN)	3420, 1712, 1679, 1647, 1590, 1513, 1460, 1375, 1262, 1227, 1155, 1023, 975, 750
*4 61	H		3	9	85	131-132 (dec.) (MeOH - Et ₂ O)	3420, 1670, 1640, 1585, 1512, 1459, 1374, 1260, 1138, 1022, 740
*2 62	5-OCH ₃		3	9	60	181-182 (dec.) (MeOH - CH ₃ CN)	3430, 1671, 1618, 1572, 1492, 1462, 1377, 1353, 1322, 1260, 1236, 1207, 1155, 1099, 1025, 862, 745
*5 63	5-OCH ₃		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
*2 64	5-OCH ₃		5	9	70	195,5-197,5 (dec.)	3440, 1664, 1580, 1500, 1466, 1381, 1208, 1023, 865

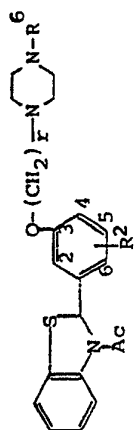
Tabel IV - fortsat

Forbin- delse nr.	R ²	R ⁶	r	Fremstil- lingsmåde (%) (eks.nr.)	smp. (°C) (omkryst. solvent)	IR(KBr, cm ⁻¹)
65*2	5-OCH ₃		6	9	60	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	80	186-187 (dec.) (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	60	239-240 (dec.) 3420, 1674, 1588, 1500, 1460, 1420, 1376, 1232, 1212, 1120, 1040, 758
68*2	5-OCH ₃		4	9	80	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	70	170-173 3440, 1491, 1465, 1379, 1274, 1209, 752
70*2	5-OCH ₃		4	9	75	181-182,5 (dec.) (MeOH - CH ₃ CN) 3450, 1710, 1672, 1580, 1466, 1378, 1355, 1330, 1210, 1123, 862, 746
71*3	5-OCH ₃		3	9	65	130-131 (dec.) (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	70	175-176 (dec.) (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	75	176,5-177,5 (MeOH - CH ₃ CN) 3420, 1676, 1610, 1580, 1510, 1468, 1380, 1342, 1272, 1080, 865, 748

Tabel IV - fortsat

Forbin- delse nr.	R ²	R ⁶	r	Fremstilt- lingsmåde (eks.nr.)	Udbytte (%)	smp. (°C) (omkryst. solvent)	IR(KBr, cm ⁻¹)
*2 74	5-NO ₂		3	9	90	156,5-158 (dec.) (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 (dec.)	3410, 1661, 1572, 1508, 1462, 1378, 1337, 1267, 1225, 1074, 1011, 860, 741
*2 77	5-NO ₂		3	9	70	153-155 (dec.) (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 (dec.) (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 (dec.) (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		

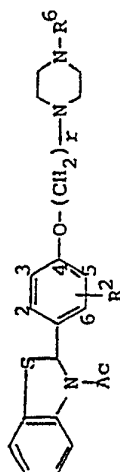
Tabel v



Forbin- delse nr.	R ²	R ⁶	r	Fremstil- lingsmåde (%) (eks.nr.)	Udbytte (%) (solvent)	smp. (°C) (omkryst.)	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

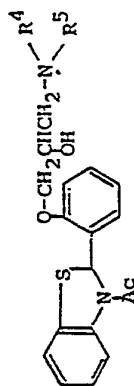
Table VI



Compd. No.	R ²	R ⁶	r	Fremstil- lingsmåde (%) (eks.nr.)	Udbytte (%) (solvent)	smp. (°C) (omkryst.)	IR(KBr, cm ⁻¹)
82*	H	-CH ₂ CH ₂ -	3	9	60	175-177 (dec.) (MeOH - CH ₃ CN)	3420, 1712, 1660, 1575, 1509, 1462, 1373, 1300, 1260, 1233, 1171, 1024, 970, 757
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
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
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

Tabel VII

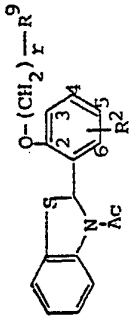


Forbin- delse nr.	R ⁴	R ⁵	Fremstil- lingsmåde (eks.nr.)	Udbytte (%)	smp. (°C) (omkryst. solvent)	IR(KBr, cm ⁻¹)
86*	H	-C(CH ₃) ₃	1		188-192	3350, 2980, 2790, 1672, 1660,
			2	81	(CHCl ₃ - Et ₂ O)	1470, 1384, 1224, 750
87a*	-CH ₃		1	35	208-210	3225, 2940, 1686, 1464, 1382, 744
87b*	-CH ₃		1	30	143-146	3350, 2940, 1672, 1464, 1382, 748
88*	-CH ₂ CH ₃	-CH ₂ CH ₃	1	75	amorf	3400, 2930, 1658, 1600, 1460, 1380, 1326, 1274, 1234, 1102, 1028, 750

* Hydrochlorid.

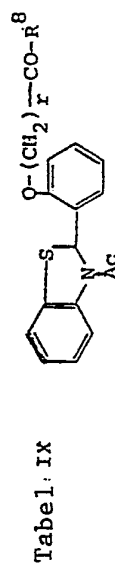
Forbindelse 87a er diastereoisomeren til forbindelse 87b

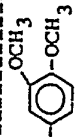
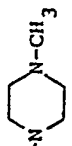
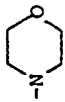
Tabel VIII



Forbin- delse nr.	R ²	R ⁹	r	Fremstil- lingsmåde (eks.nr.)	Udbytte (%)	smp. (°C) (omkryst. solvent)	IR (KBr, cm ⁻¹)
89 ^{*1}	H		3	5	70	124-127	3430, 2940, 1674, 1466, 1380, 746
90	H		3	3	55	121-122, 5	1676, 1466, 1456, 1374, 1324, 1276, 1252, 1230, 1116, 752
91 ^{*2}	H		3	9	75	184-186 (dec.)	3450, 1728, 1685, 1605, 1465, 1384, 1280, 1254, 1238, 758
92 ^{*2}	5-OCH ₃		4	9	70	148-150 (iso-PrOH - AcOEt - Et ₂ O)	3420, 1705, 1669, 1493, 1463, 1379, 1320, 1275, 1237, 1207, 1140, 745
93 ^{*3}	5-OCH ₃		4	9	80	182-184 (MeOH - CH ₃ CN)	3450, 1720, 1671, 1595, 1461, 1378, 1278, 1208, 702
94 ^{*3}	5-NO ₂		3	9	75	175-178 (dec.) (MeOH - CH ₃ CN)	3408, 1664, 1610, 1592, 1509, 1459, 1381, 1340, 1270, 1226, 1074, 744, 700
95 ^{*3}	5-NO ₂		3	9	70	190-191 (dec.) (MeOH - CH ₃ CN)	3424, 1718, 1689, 1608, 1594, 1510, 1465, 1376, 1339, 1269, 1195, 744, 701

^{*1} Hydrochlorid. ^{*2} Fumarat. ^{*3} Oxalat.



Forbin- delse nr.	R ⁸	r	Fremstil- lingsmåde (eks.nr.)	Udbytte (%)	smpt. (°C) (omkryst. solvent)	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	olie	1735, 1679, 1601, 1491, 1468, 1380, 1325, 1273, 1247, 1230, 1178, 1100, 1028, 730 (neat)
98	-NHCH ₂ CH ₂ - 	3	12	65	amorft	3310, 1650, 1510, 1461, 1375, 1321, 1257, 1230, 1023, 745
99*	-N  -CH ₃	3	12	80	195,5-197 (dec.) (EtOH - H ₂ O)	3430, 1652, 1465, 1376, 1328, 1243, 1159, 1022, 975, 747, 642
100	-N 	3	12	75	133-134 (AcOEt)	1670, 1639, 1599, 1460, 1373, 1325, 1267, 1227, 1100, 1098, 1028, 750

* Fumarat

X NMR

No.	δ (ppm), J=Hz
1	DMSO-d₆ 1.90-2.40 (2H, m, -OCH₂CH₂CH₂N-), 2.19 (3H, s, -COCH₃), 2.70-3.30 (2H, m, -CH₂N-), 4.17 (2H, t, J=6.0, -OCH₂-), 6.60-7.40 (8H, m, C₂-H og Ar-H), 7.70-8.20 (1H, m, C₄-H), 8.00-8.80 (3H, br, -NH₂ og HCl) 1.90-2.50 (2H, m, -OCH₂CH₂CH₂N-), 2.20 (3H, s, -COCH₃), 2.58 (3H, s, -N-CH₃), 2.90-3.40 (2H, m, -CH₂N-),
2	DMSO-d₆ 4.18 (2H, t, J=6.0, -OCH₂-), 6.48 (2H, s, , 6.50-7.50 (8H, m, C₂-H og Ar-H), 7.80-8.20 (1H, m, C₄-H), 9.13 (3H, br s, -NH- og -CO₂H x 2)
3	DMSO-d₆ 1.33 (9H, s, -C(CH₃)₃), 1.67-2.13 (4H, m, -OCH₂CH₂CH₂CH₂N-), 2.23 (3H, s, -COCH₃), 2.63-3.20 (2H, m, -CH₂N-), 3.93-4.30 (2H, m, -OCH₂-), 6.63-7.50 (8H, m, C₂-H og Ar-H), 7.73-8.23 (1H, m, C₄-H), 8.80-9.40 (2H, br, -NH- og HCl)
4	DMSO-d₆ 1.90-2.50 (2H, m, -OCH₂CH₂CH₂N-), 2.15 (3H, s, -COCH₃), 2.67-3.98 (4H, m, -CH₂NHCH(Ph)CH₂Ph), 3.98-4.38 (2H, m, -OCH₂-), 4.48 (1H, dd, J=8.0, 3.0, -NCH-), 6.38-7.70 (18H, m, C₂-H og Ar-H), 7.70-8.17 (1H, m, C₄-H), 9.50-10.53 (2H, br, -NH- og HCl)
5	DMSO-d₆ 2.10-2.50 (2H, m, -OCH₂CH₂CH₂N-), 2.20 (3H, s, -COCH₃), 2.80-3.50 (6H, m, -CH₂NCH₂CH₂-), 3.71 (3H, s, -OCH₃), 3.74 (3H, s, -OCH₃), 4.23 (2H, t, J=6.0, -OCH₂-), 6.60-7.50 (11H, m, C₂-H and Ar-H), 7.70-8.10 (1H, m, C₄-H), 9.50 (2H, br s, -NH- og HCl)
6	DMSO-d₆ 2.27 (3H, s, -COCH₃), 2.90 (6H, s, -N(CH₃)₂), 3.43-3.83 (2H, m, -CH₂N-), 4.30-4.73 (2H, m, -OCH₂-), 6.73-7.63 (8H, m, C₂-H og Ar-H), 7.80-8.23 (1H, m, C₄-H), 11.53 (1H, br s, HCl)

No.	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 og 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 og Ar-H), 7.70-8.10 (1H, m, C ₄ -H), 10.80-11.50 (1H, br, HC1)
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<H), 6.70-7.70 (8H, m, C ₂ -H og 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 og Ar-H), 7.70-8.10 (1H, m, C ₄ -H), 10.90-11.50 (1H, br, HC1)
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 og Ar-H), 7.67-8.23 (1H, m, C ₄ -H), 10.63-11.40 (1H, br, HC1)
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 og Ar-H), 7.70-8.10 (1H, m, C ₄ -H), 10.10-10.60 (1H, br, HC1)

No.	δ (ppm), J=Hz	
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 og 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 og 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 og 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, $\text{H}-\text{C}=\text{C}-\text{H}$), 6.52 (1H, dd, J=6.0, 3.5, C ₄ '-H), 6.63-7.27 (6H, m, C ₂ -H og 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 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 og 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, $\text{H}-\text{C}=\text{C}-\text{H}$), 6.60 (1H, d, J=2.0, C ₆ '-H), 6.63-7.30 (6H, m, C ₂ -H og Ar-H), 7.57-8.30 (1H, m, C ₄ -H), 12.65-15.50 (2H, br, -CO ₂ H x 2)

No.	δ (ppm), J=Hz
19	DMSO-d ₆ 0.70-2.10 (12H, m, -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N-(CH ₂) ₅), 2.21 (3H, s, -COCH ₃), 2.70 (3H, s, -NCH ₃), 2.90-3.47 (3H, m, -CH ₂ N-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 og 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-(CH ₂) ₅), 2.22 (3H, s, -COCH ₃), 2.68 (3H, s, -NCH ₃), 2.87-3.38 (3H, m, -CH ₂ N-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 og 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-(CH ₂) ₅), 2.21 (3H, s, -COCH ₃), 2.53 (3H, s, -NCH ₃), 2.60-3.40 (3H, m, -CH ₂ N-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 og Ar-H), 6.49 (2H, s, ) _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-(CH ₂) ₅), 2.20 (3H, s, -COCH ₃), 2.67 (3H, s, -NCH ₃), 2.80-3.40 (3H, m, -CH ₂ N-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 og 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-), 2.21 (3H, s, -COCH ₃), 2.70-2.90 (3H, m, -NCH ₃), 2.90-3.40 (6H, m, -CH ₂ NCH ₂ 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 og Ar-H), 7.70-8.10 (1H, m, C ₄ -H), 10.90-11.50 (1H, br, HCl)

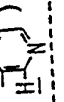
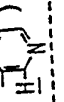
No.	δ (ppm), J=Hz	
24	DMSO-d ₆	0.90-2.40 (14H, m, -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ N ⁺ (CH ₂) ₅), 2.20 (3H, s, -COCH ₃), 2.90-3.60 (5H, m, -CH ₂ N ⁺ CH ₂), 3.23 (3H, s, -OCH ₃ (P)), 3.70-4.00 (2H, m, -CH ₂ OH), 3.90-4.30 (2H, m, -OCH ₂ -), 4.67 (1H, s, -OH), 6.41 (1H, d, J=2.0, C ₆ '-H), 6.70-7.30 (6H, m, C ₂ -H og Ar-H), 7.70-8.20 (1H, m, C ₄ -H), 9.90-10.40 (1H, br, HCl)
25	DMSO-d ₆	0.90-2.40 (14H, m, -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ N ⁺ (CH ₂) ₅), 2.22 (3H, s, -COCH ₃), 2.90-3.40 (7H, m, -CH ₂ N ⁺ CH ₂ CH ₂ -), 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 og Ar-H), 7.70-8.20 (1H, m, C ₄ -H), 10.90-11.30 (1H, br, HCl)
26	DMSO-d ₆	2.00-2.50 (2H, m, -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N ⁺), 2.28 (1H, s, -COCH ₃), 2.76 og 2.83 (6H, hver s, -N(CH ₃) ₂), 3.10-3.68 (2H, m, -CH ₂ N ⁺), 4.21 (2H, t, J=5.5, -OCH ₂ -), 6.80-7.50 (7H, m, C ₂ -H og Ar-H), 7.70-8.10 (1H, m, C ₄ -H), 11.00-11.90 (1H, br, HCl)
27	CDCl ₃	0.68-2.20 (12H, m, -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N ⁺ (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 ₂ N ⁺ CH ₂ -), 4.22 (2H, t, J=5.0, -OCH ₂ -), 6.67-7.45 (6H, m, C ₂ -H og 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	DMSO-d ₆	1.87-2.40 (2H, m, -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N ⁺), 2.28 (3H, s, -COCH ₃), 2.62 (6H, s, -N(CH ₃) ₂), 3.07 (2H, t, J=7.0, -CH ₂ N ⁺), 4.32 (2H, t, J=5.5, -OCH ₂ -), 6.50 (2H, s,  , 6.83-7.30 (4H, m, C ₂ -H, C ₅ -H, C ₆ -H og 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 ₂ H x 2)

No.	δ (ppm), J=Hz	
29	DMSO-d ₆	0.85-2.17 (12H, m, -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N ^I -(CH ₂) ₅), 2.28 (3H, s, -COCH ₃), 2.53 (3H, s, -NCH ₃), 2.72-3.30 (3H, m, -CH ₂ N ^I -CH ^I), 4.32 (2H, br t, J=5.0, -OCH ₂ -), 6.50 (2H, s, ) _H), 6.83-7.48 (4H, m, C ₂ -H, C ₅ -H, C ₆ -H og C ₇ -H), 7.26 (1H, d, J=9.0, C ₃ '-H), 7.73 (1H; d, J=2.5, C ₆ '-H), 7.80-8.10 (1H, m, C ₄ -H), 8.17 (1H, dd, J=9.0, 2.5, C ₄ '-H), 9.65 (2H, br s, -CO ₂ H x 2)
30	DMSO-d ₆	0.68-2.15 (14H, m, -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ N ^I -(CH ₂) ₅), 2.27, (3H, s, -COCH ₃), 2.53 (3H, s, -NCH ₃), 2.70-3.23 (3H, m, -CH ₂ N ^I -CH ^I), 4.00-4.57 (2H, m, -OCH ₂ -), 6.48 (2H, s, ) _H), 6.83-7.43 (5H, m, C ₂ -H, C ₅ -H, C ₆ -H, C ₇ -H og C ₃ '-H), 7.60-8.20 (1H, m, C ₄ -H), 7.72 (1H, d, J=2.5, C ₆ '-H), 8.15 (1H, dd, J=9.0, 2.5, C ₄ '-H), 9.73-10.52 (2H, br, -CO ₂ H x 2)
31	DMSO-d ₆	0.72-2.13 (16H, m, -OCH ₂ (CH ₂) ₃ CH ₂ N ^I -(CH ₂) ₅), 2.28 (3H, s, -COCH ₃), 2.52 (3H, s, -NCH ₃), 2.67-3.25 (3H, m, -CH ₂ N ^I -CH ^I), 4.25 (2H, br t, J=5.5, -OCH ₂ -), 6.48 (2H, s, ) _H), 6.82-7.48 (5H, m, C ₂ -H, C ₅ -H, C ₆ -H, C ₇ -H og C ₃ '-H), 7.72 (1H, d, J=2.5, C ₆ '-H), 7.62-8.17 (1H, m, C ₄ -H), 8.16 (1H, dd, J=9.0, 2.5, C ₄ '-H), 9.32-10.08 (2H, br, -CO ₂ H x 2)
32	DMSO-d ₆	0.67-2.18 (18H, m, -OCH ₂ (CH ₂) ₄ CH ₂ N ^I -(CH ₂) ₅), 2.28 (3H, s, -COCH ₃), 2.53 (3H, s, -NCH ₃), 2.68-3.28 (3H, m, -CH ₂ N ^I -CH ^I), 4.23 (2H, t, J=5.0, -OCH ₂ -), 6.48 (2H, s, ) _H), 6.83-7.47 (5H, m, C ₂ -H, C ₅ -H, C ₆ -H, C ₇ -H og C ₃ '-H), 7.72 (1H, d, J=2.5, C ₆ '-H), 7.57-8.20 (1H, m, C ₄ -H), 8.18 (1H, dd, J=9.0, 2.5, C ₄ '-H), 9.43-10.13 (2H, br, -CO ₂ H x 2)

δ (ppm), J=Hz

No.

33 CDCl₃ - DMSO-d₆

2.08 (2H, kvintet, J=6.5, -OCH₂CH₂CH₂N-), 2.28 (3H, s, -COCH₃), 2.70 (2H, s, H₂O), 2.88 (2H, t, J=6.5, -CH₂N-), 3.83 (2H, s, -NCH₂-), 4.30 (2H, t, J=6.5, -OCH₂-), 6.58-7.42 (6H, m, C₂-H og Ar-H), 7.48-7.92 (2H, m, C₄-H og C₃'-H), 7.78 (1H, d, J=3.0, C₆'-H), 8.12 (1H, dd, J=9.0, 3.0, C₄'-H), 8.38 (1H, dd, J=4.5, 2.0, ) , 8.52 (1H, d, J=2.0, )

34 DMSO-d₆

0.73-2.15 (12H, m, -OCH₂CH₂CH₂N-(CH₂)₅), 2.27 (3H, s, -COCH₃), 2.58 (3H, s, -NCH₃), 2.77-3.40 (3H, m, -CH₂N-CH₂), 3.93 (3H, s, -OCH₃), 4.32 (2H, t, J=5.0, -OCH₂-), 6.52 (2H, s, ) , 6.85-7.33 (4H, m, C₂-H, C₅-H, C₆-H og C₇-H), 7.38 (1H, d, J=2.5, C₄'-H), 7.67-8.10 (1H, m, C₄-H), 7.78 (1H, d, J=2.5, C₆'-H), 11.05 (2H, br s, -CO₂H x 2)

33

35 DMSO-d₆

1.80-2.40 (2H, m, -OCH₂CH₂CH₂N-), 2.22 (3H, s, -COCH₃), 2.53 (6H, s, -N(CH₃)₂), 2.70-3.10 (2H, m, -CH₂N-), 3.96 (2H, t, J=6.0, -OCH₂-), 6.49 (2H, s, ) , 6.70-7.30 (8H, m, C₂-H og Ar-H), 7.70-8.10 (1H, m, C₄-H), 11.44 (2H, s, -CO₂H x 2)

36 CDCl₃

1.83-2.27 (2H, m, -OCH₂CH₂CH₂N-), 2.18 (3H, s, -COCH₃), 2.37 (6H, s, -N(CH₃)₂), 3.00 (2H, t, J=6.0, -CH₂N-), 4.10 (2H, t, J=6.0, -OCH₂-), 6.77-8.07 (8H, m, C₂-H, -OH og Ar-H), 8.17-8.57 (1H, m, C₄-H)

37 DMSO-d₆

0.70-2.37 (12H, m, -OCH₂CH₂CH₂N-(CH₂)₅), 2.20 (3H, s, -COCH₃), 2.63 (s, -NCH₃), 2.87-3.53 (3H, m, -CH₂N-CH₂), 3.70-4.20 (2H, m, -OCH₂-), 6.37-7.40 (7H, m, C₂-H og Ar-H), 6.58 (2H, s, ) , 7.70-8.10 (1H, m, C₄-H), 10.00-11.37 (3H, br, -CO₂H x 2 og -OH)

No.	δ (ppm), J=Hz	
38	DMSO-d ₆	0.67-2.17 (14H, m, -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ N-(CH ₂) ₅), 2.20 (3H, s, -COCH ₃), 2.53-2.73 (3H, m, -NCH ₃), 2.80-3.40 (3H, m, -CH ₂ N-CH), 3.70 (3H, s, -OCH ₃), 3.77-4.07 (2H, m, -OCH ₂ -), 6.53-7.40 (7H, m, C ₂ -H og Ar-H), 7.73-8.10 (1H, m, C ₄ -H), 10.47-11.07 (1H, br, HCl)
39	DMSO-d ₆	0.72-2.40 (12H, m, -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ N-(CH ₂) ₅), 2.26 (3H, s, -COCH ₃), 2.67 (3H, d, J=5.0, -NCH ₃), 2.90-3.56 (3H, m, -CH ₂ N-CH), 4.21 (2H, t, J=5.5, -OCH ₂ -), 6.75-7.53 (6H, m, C ₂ -H og 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)
40	CDCl ₃ - DMSO-d ₆	0.90-2.30 (12H, m, -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ N-(CH ₂) ₅), 2.33 (3H, s, -COCH ₃), 2.70 (3H, d, J=5.0, -NCH ₃), 2.90-3.53 (3H, m, -CH ₂ N-CH), 4.10 (2H, t, J=6.0, -OCH ₂ -), 6.67-7.67 (6H, m, C ₂ -H og Ar-H), 7.67-8.10 (1H, m, C ₄ -H), 8.23 (1H, d, J=9.0, C ₅ '-H), 11.30-12.00 (1H, br, HCl)
41	DMSO-d ₆	2.20 (3H, s, -COCH ₃), 2.57 og 2.93 (6H, hver s, -N(CH ₃) ₂), 3.20-3.70 (2H, m, -CH ₂ N-), 4.38 (2H, t, J=5.0, -OCH ₂ -), 6.90-7.40 (4H, m, C ₂ -H, C ₅ -H, C ₆ -H og C ₇ -H), 6.95 (2H, d, J=9.0, C ₃ '-H og C ₅ '-H), 7.23 (2H, d, J=9.0, C ₂ '-H og C ₆ '-H), 7.80-8.10 (1H, m, C ₄ -H), 10.90-11.70 (1H, br, HCl)
42	DMSO-d ₆	1.80-2.30 (2H, m, -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N-), 2.17 (3H, s, -COCH ₃), 2.65 og 2.71 (6H, each s, -N(CH ₃) ₂), 2.90-3.40 (2H, m, -CH ₂ N-), 3.96 (2H, t, J=6.0, -OCH ₂ -), 6.67-7.33 (4H, m, C ₂ -H, C ₅ -H, C ₆ -H og C ₇ -H), 6.80 (2H, d, J=9.0, C ₃ '-H og C ₅ '-H), 7.12 (2H, d, J=9.0, C ₂ '-H og C ₆ '-H), 7.60-8.00 (1H, m, C ₄ -H), 11.00-11.60 (1H, br, HCl)

No.	δ (ppm), J=Hz
43	DMSO-d ₆ 1.60-2.03 (4H, m, -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ N-), 2.20 (3H, s, -COCH ₃), 2.67 og 2.72 (6H, hver s, -N(CH ₃) ₂), 2.80-3.40 (2H, m, -CH ₂ N-), 3.80-4.20 (2H, m, -OCH ₂ -), 6.80-7.30 (4H, m, C ₂ -H, C ₅ -H, C ₆ -H og C ₇ -H), 6.82 (2H, d, J=8.5, C ₃ '-H og C ₅ '-H), 7.29 (2H, d, J=8.5, C ₂ '-H og 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 ₂ CH ₂ CH ₂ 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 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 og C ₇ -H), 6.81 (2H, d, J=9.0, C ₃ '-H og C ₅ '-H), 7.15 (2H, d, J=9.0, C ₂ '-H og 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 ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ 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 N-CH), 3.70-4.10 (2H, m, -OCH ₂ -), 6.78 (2H, d, J=8.5, C ₃ '-H og C ₅ '-H), 6.80- 7.30 (4H, m, C ₂ -H, C ₅ -H, C ₆ -H og C ₇ -H), 7.21 (2H, d, J=8.5, C ₂ '-H og 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 ₂ CH ₃) ₂), 1.90-2.40 (2H, m, -OCH ₂ CH ₂ CH ₂ N-), 2.19 (3H, s, -COCH ₃), 2.80-3.40 (6H, m, -CH ₂ N(CH ₂ CH 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 og C ₇ -H), 6.83 (2H, d, J=8.5, C ₃ '-H og C ₅ '-H), 7.16 (2H, d, J=8.5, C ₂ '-H og 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 ₂ CH ₂ CH ₂ 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 N-), 3.90 (2H, t, J=6.0, -OCH ₂ -), 6.43-7.33 (7H, m, C ₂ -H og Ar-H), 7.57-8.10 (1H, m, C ₄ -H), 8.83-9.30 (1H, br, -OH)

No.	δ (ppm), J=Hz
48	1.73-2.37 (2H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^{\cdot-}$), 2.20 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2.57-2.87 (6H, m, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.93-3.43 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{N}^{\cdot-}$), 3.67 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.96 (2H, t, J=6.0, $-\text{OCH}_2-$), 6.53-7.50 (7H, m, $\text{C}_2\text{-H}$ og Ar-H), 7.70-8.10 (1H, m, $\text{C}_4\text{-H}$), 10.77-11.50 (1H, br, HCl)
49	1.47-2.03 (4H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^{\cdot-}$), 2.17 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2.50-2.83 (6H, m, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.83-3.33 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{N}^{\cdot-}$), 3.67 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.70-4.10 (2H, m, $-\text{OCH}_2-$), 6.50-7.40 (7H, m, $\text{C}_2\text{-H}$ og Ar-H), 7.70-8.10 (1H, m, $\text{C}_4\text{-H}$), 10.53-11.37 (1H, br, HCl)
50	0.67-2.40 (12H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^{\cdot-}(\text{CH}_2)_5$), 2.20 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2.50-2.80 (3H, m, $-\text{NCH}_3$), 2.87-3.50 (3H, m, $-\text{CH}_2\text{N}^{\cdot-}\text{CH}$), 3.70 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 4.00 (2H, t, J=6.0, $-\text{OCH}_2-$), 6.53-7.40 (7H, m, $\text{C}_2\text{-H}$ og Ar-H), 7.70-8.13 (1H, m, $\text{C}_4\text{-H}$), 10.67-11.33 (1H, br, HCl)
51	0.67-2.37 (14H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^{\cdot-}(\text{CH}_2)_5$), 2.20 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2.4-2.77 (3H, m, $-\text{NCH}_3$), 2.77-3.43 (3H, m, $-\text{CH}_2\text{N}^{\cdot-}\text{CH}$), 3.68 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.92 (2H, br t, J=6.0, $-\text{OCH}_2-$), 6.53-7.40 (7H, m, $\text{C}_2\text{-H}$ og Ar-H), 7.73-8.10 (1H, m, $\text{C}_4\text{-H}$), 10.50-11.07 (1H, br, HCl)
52	0.72-2.30 (12H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^{\cdot-}(\text{CH}_2)_5$), 2.33 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2.73 (3H, d, J=5.0, $-\text{NCH}_3$), 2.92-3.62 (3H, m, $-\text{CH}_2\text{N}^{\cdot-}\text{CH}$), 4.23 (2H, t, J=5.0, $-\text{OCH}_2-$), 6.75-7.28 (5H, m, $\text{C}_2\text{-H}$ og Ar-H), 7.30-7.72 (1H, m, $\text{C}_4\text{-H}$), 7.33 (1H, dd, J=9.0, 2.5, $\text{C}_6\text{'-H}$), 7.78 (1H, d, J=2.5, $\text{C}_2\text{'-H}$), 11.17-11.85 (1H, br, HCl)
53	1.80-2.30 (2H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^{\cdot-}$), 2.24 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2.60-2.87 (6H, m, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$), 2.97-3.43 (2H, m, $-\text{CH}_2\text{N}^{\cdot-}$), 3.64 (6H, s, $-\text{OCH}_3 \times 2$), 3.85 (2H, t, J=6.0, $-\text{OCH}_2-$), 6.53 (2H, s, $\text{C}_2\text{'-H}$ og $\text{C}_6\text{'-H}$), 6.98 (1H, s, $\text{C}_2\text{-H}$), 6.93-7.33 (3H, m, $\text{C}_5\text{-H}$, $\text{C}_6\text{-H}$ og $\text{C}_7\text{-H}$), 7.80-8.00 (1H, m, $\text{C}_4\text{-H}$), 10.90-11.40 (1H, br, HCl)

No.	δ (ppm), J=Hz
54	DMSO-d₆ 0.90-2.40 (12H, m, -OCH₂CH₂CH₂N⁺(CH₂)₅), 2.24 (3H, s, -COCH₃), 2.53-2.77 (3H, m, -NCH₃), 2.90-3.40 (3H, m, -CH₂N⁺CH₂), 3.68 (6H, s, -OCH₃ x 2), 3.91 (2H, t, J=6.0, -OCH₂-), 6.58 (2H, s, C₂'-H og C₆'-H), 7.01 (1H, s, C₂-H), 7.00-7.40 (3H, m, C₅-H, C₆-H og C₇-H), 7.77-8.10 (1H, m, C₄-H), 10.68-11.20 (1H, br, HCl)
55	DMSO-d₆ 0.80-2.30 (14H, m, -OCH₂CH₂CH₂CH₂N⁺(CH₂)₅), 2.24 (3H, s, -COCH₃), 2.50-2.84 (3H, m, -NCH₃), 2.80-3.40 (3H, m, -CH₂N⁺CH₂), 3.63 (6H, s, -OCH₃ x 2), 3.70-4.10 (2H, m, -OCH₂-), 6.55 (2H, s, C₂'-H og C₆'-H), 7.00-7.50 (4H, m, C₂-H, C₅-H, C₆-H og C₇-H), 7.80-8.10 (1H, m, C₄-H), 10.70-11.20 (1H, br, HCl)
56	DMSO-d₆ 1.90-2.50 (2H, m, -OCH₂CH₂CH₂N⁺), 2.18 (3H, s, -COCH₃), 2.83 (3H, s, -NCH₃), 3.10-4.00 (10H, m, -CH₂N⁺(CH₂)₂N⁺(CH₂)₂), 4.21 (2H, t, J=6.0, -OCH₂-), 6.60-7.30 (8H, m, C₂-H og Ar-H), 7.70-8.10 (1H, m, C₄-H), 11.20-12.50 (2H, br, HCl x 2)
57	DMSO-d₆ 2.22 (3H, s, -COCH₃), 2.65-3.55 (14H, m, -CH₂N⁺(CH₂)₂NCH₂CH₂-), 3.72 (3H, s, -OCH₃(A)), 3.75 (3H, s, -OCH₃(A)), 6.15 (4H, $\text{H} \searrow \text{H}$ x 2), 6.57-7.50 (11H, m, C₂-H og Ar-H), 7.70-8.33 (1H, m, C₄-H), 11.77-13.03 (4H, br, -CO₂H x 4)

No.	δ (ppm), J=Hz
58	DMSO-d₆ 1.75-2.42 (2H, m, -OCH₂CH₂CH₂N⁺), 2.20 (3H, s, -COCH₃), 2.62-3.45 (14H, m, -CH₂N⁺(CH₂)₂NCH₂CH₂-), 3.73 (3H, s, -OCH₃(A)), 3.77 (3H, s, -OCH₃(A)), 4.17 (2H, br t, J=5.0, -OCH₂-), 6.13 (4H, s, H₂C=CH₂ x 2), 6.60-7.48 (11H, m, C₂-H og Ar-H), 7.70-8.18 (1H, m, C₄-H), 10.97-12.28 (4H, br, -CO₂H x 4)
59	DMSO-d₆ 2.18 (3H, s, -COCH₃), 2.35-2.70 (4H, m, -N⁺(CH₂)₂-), 2.83 (2H, br t, J=5.0, -CH₂N⁺), 3.27-3.68 (6H, m, -CH₂NCOCH₂-), 3.70 (6H, s, -OCH₃ x 2 (A)), 4.20 (2H, br t, J=5.0, -OCH₂-), 6.42-7.47 (1H, m, C₂-H og Ar-H), 6.62 (2H, s, H₂C=CH₂), 7.67-8.18 (1H, m, C₄-H), 11.62 (2H, br s, -CO₂H x 2)
60	DMSO-d₆ 1.65-2.87 (8H, m, -CH₂CH₂N⁺(CH₂)₂-), 2.18 (3H, s, -COCH₃), 3.15-3.68 (6H, m, -CH₂NCOCH₂-), 3.70 (6H, s, -OCH₃ x 2 (A)), 4.11 (2H, t, J=5.5, -OCH₂-), 6.60 (2H, s, H₂C=CH₂), 6.68-7.48 (11H, m, C₂-H og Ar-H), 7.67-8.20 (1H, m, C₄-H), 10.87 (2H, br s, -CO₂H x 2)
61	DMSO-d₆ 1.83-2.40 (2H, m, -OCH₂CH₂CH₂N⁺), 2.20 (3H, s, -COCH₃), 2.70-3.63 (10H, m, -CH₂N⁺(CH₂)₂NCO-), 3.78 (3H, s, -OCH₃(A)), 3.82 (3H, s, -OCH₃(A)), 4.20 (2H, t, J=6.0, -OCH₂-), 6.62-7.70 (13H, m, C₂-H, H₂C=CH₂ og Ar-H), 7.73-8.20 (1H, m, C₄-H), 11.60-12.30 (1H, br, HCl)

δ (ppm), J=Hz

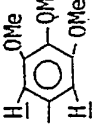
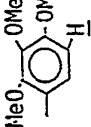
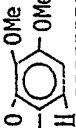
No.

62 DMSO-d₆ 1.57-2.42 (2H, m, -OCH₂CH₂CH₂N^I-), 2.23 (3H, s, -COCH₃), 2.60-3.43 (14H, m, -CH₂N^I(CH₂)₂NCH₂CH₂-), 3.57 (3H, s, -OCH₃(P)), 3.70 (3H, s, -OCH₃(A)), 3.73 (3H, s, -OCH₃(A)), 4.10 (2H, br t, J=5.0, -OCH₂-), 6.13 (4H, s,  x 2), 6.47 (1H, d, J=2.0, C₆'-H), 6.60-7.38 (9H, C₂-H og Ar-H), 7.68-8.20 (1H, m, C₄-H), 11.37-12.83 (4H, br, -CO₂H x 4)

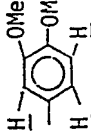
63 DMSO-d₆ 1.40-2.00 (4H, m, -OCH₂CH₂CH₂CH₂N^I-), 2.20 (3H, s, -COCH₃), 2.50-3.20 (14H, m, -CH₂N^I(CH₂)₂NCH₂CH₂-), 3.55 (3H, s, -OCH₃(P)), 3.67 (3H, s, -OCH₃(A)), 3.70 (3H, s, -OCH₃(A)), 3.87-4.32 (2H, m, -OCH₂-), 6.45 (1H, d, J=2.0, C₆'-H), 6.57 (4H, s,  x 2), 6.67-7.35 (9H, m, C₂-H og Ar-H), 7.63-8.13 (1H, m, C₄-H), 10.83 (4H, br s, -CO₂H x 4)

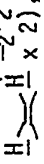
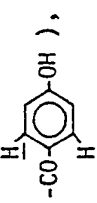
64 DMSO-d₆ 1.40-2.10 (6H, m, -OCH₂(CH₂)₃CH₂N^I-), 2.22 (3H, s, -COCH₃), 2.60-3.40 (14H, m, -CH₂N^I(CH₂)₂NCH₂CH₂-), 3.59 (3H, s, -OCH₃(P)), 3.70 (3H, s, -OCH₃(A)), 3.74 (3H, s, -OCH₃(A)), 3.80-4.30 (2H, m, -OCH₂-), 6.14 (4H, s,  x 2), 6.44 (1H, d, J=2.0, C₆'-H), 6.60-7.30 (9H, m, C₂-H og Ar-H), 7.70-8.20 (1H, m, C₄-H), 10.90-12.20 (4H, br, -CO₂H x 4)

65 DMSO-d₆ 1.17-2.03 (8H, m, -OCH₂(CH₂)₄CH₂N^I-), 2.23 (3H, s, -COCH₃), 2.60-3.53 (14H, m, -CH₂N^I(CH₂)₂NCH₂CH₂-), 3.57 (3H, s, -OCH₃(P)), 3.70 (3H, s, -OCH₃(A)), 3.73 (3H, s, -OCH₃(A)), 3.87-4.33 (2H, m, -OCH₂-), 6.13 (4H, s,  x 2), 6.45 (1H, d, J=2.0, C₆'-H), 6.60-7.40 (9H, m, C₂-H og Ar-H), 7.67-8.17 (1H, m, C₄-H), 11.17-12.67 (4H, br, -CO₂H x 4)

No.	δ (ppm), J=Hz	
66	DMSO-d ₆	1.40-2.00 (4H, m, -OCH₂CH₂CH₂CH₂N⁺), 2.20 (3H, s, -COCH₃), 2.60-3.33 (12H, m, -CH₂N⁺(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,  x 2), 6.43 (1H, d, J=2.0, C₆'-H), 6.67-7.33 (6H, m, C₂-H og Ar-H), 7.70-8.10 (1H, m, C₄-H), 9.20-11.20 (5H, br, -CO₂H x 4 og! -OH)
67	DMSO-d ₆	1.50-2.20 (4H, m, -OCH₂CH₂CH₂CH₂N⁺), 2.25 (3H, s, -COCH₃), 2.70-3.80 (14H, m, -CH₂N⁺(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 og Ar-H), 7.80-8.10 (1H, m, C₄-H), 11.00-13.50 (2H, br, HCl x 2)
68	DMSO-d ₆	1.60-2.10 (4H, m, -OCH₂CH₂CH₂CH₂N⁺), 2.21 (3H, s, -COCH₃), 2.60-3.30 (10H, m, -CH₂N⁺(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,  x 2), 6.41 (1H, d, J=2.0, C₆'-H), 6.72 (1H, d, J=9.0, ), 6.80-7.30 (6H, m, C₂-H og 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)

No.	δ (ppm), J=Hz	;
69	DMSO-d₆ 1.50-2.10 (4H, m, -OCH₂CH₂CH₂CH₂N⁺), 2.18 (3H, s, -COCH₃), 2.10-3.10 (10H, m, -CH₂N⁺(CH₂)₂N⁻), 3.57 (3H, s, -OCH₃(P)), 3.80-4.20 (2H, m, -OCH₂-), 4.37 (1H, s, -NCH₂-), 6.47 (1H, d, J=2.0, C₆'-H), 6.58 (4H, s,  x 2), 6.80-7.70 (15H, m, C₂-H og Ar-H), 7.70-8.20 (1H, m, C₄-H), 10.61 (4H, br s, -CO₂H x 4)	
70	DMSO-d₆ 1.57-2.10 (4H, m, -OCH₂CH₂CH₂CH₂N⁺), 2.23 (3H, s, -COCH₃), 2.67-3.43 (12H, m, -CH₂N⁺(CH₂)₂N⁻), 3.59 (3H, s, -OCH₃(P)), 3.74 (3H, s, -OCH₃(A)), 3.82 (6H, s, -OCH₃ x 2 (A)), 3.93-4.23 (2H, m, -CH₂OCO-), 4.27-4.67 (2H, m, -OCH₂-), 6.10 (4H, s,  x 2), 6.45 (1H, d, J=2.0, C₆'-H), 6.67-7.37 (6H, m, C₂-H og Ar-H), 7.67-8.13 (1H, m, C₄-H), 9.50-11.50 (4H, br, -CO₂H x 4)	
71	DMSO-d₆ 1.63-2.78 (8H, m, -CH₂CH₂N⁺(CH₂)₂N⁻), 2.18 (3H, s, -COCH₃), 3.18-3.68 (6H, m, -CH₂N⁺(CH₂)₂N⁻), 3.55 (3H, s, -OCH₃(P)), 3.70 (6H, s, -OCH₃ x 2 (A)), 4.03 (2H, t, J=5.0, -OCH₂-), 6.45 (1H, d, J=2.0, C₆'-H), 6.58 (2H, s, ), 6.67-7.40 (9H, m, C₂-H og Ar-H), 7.63-8.17 (1H, m, C₄-H), 10.60 (2H, br s, -CO₂H x 2)	
72	DMSO-d₆ 1.87-2.38 (2H, m, -OCH₂CH₂CH₂N⁺), 2.20 (3H, s, -COCH₃), 2.83-3.47 (6H, m, -CH₂N⁺(CH₂)₂N⁻), 3.65-4.37 (6H, m, -OCH₂- og -CH₂N⁺(CH₂)₂N⁻), 3.53 (3H, s, -OCH₃(P)), 3.75 (3H, s, -OCH₃(A)), 3.78 (3H, s, -OCH₃(A)), 6.03 (2H, s, ), 6.43 (1H, d, J=2.0, C₆'-H), 6.63-7.67 (11H, m, C₂-H,  og Ar-H), 7.70-8.10 (1H, m, C₄-H), 9.83-12.00 (2H, br, -CO₂H x 2)	

No.	δ (ppm), J=Hz
73	DMSO-d_6 0.70-1.83 (15H, m, $-\dot{N}CH_2(CH_2)_6CH_3$), 1.83-2.40 (2H, m, $-OCH_2CH_2CH_2\dot{N}-$), 2.28 (3H, s, $-COCH_3$), 2.60-3.43 (12H, m, $-CH_2N(CH_2)_2NCH_2-$), 4.15-4.57 (2H, m, $-OCH_2-$), 6.15 (4H, s, $\text{H} \text{---} \text{C} \text{---} \text{H}$ x 2), 6.87-7.43 (5H, m, C_2-H, C_5-H, C_6-H, C_7-H og $C_3'-H$), 7.75 (1H, d, J=2.5, $C_6'-H$), 7.70-8.37 (1H, m, C_4-H), 8.23 (1H, dd, J=9.0, 2.5, $C_4'-H$), 11.30-12.50 (4H, br, $-CO_2H$ x 4)
74	DMSO-d_6 1.68-2.20 (2H, m, $-OCH_2CH_2CH_2\dot{N}-$), 2.27 (3H, s, $-COCH_3$), 2.63-3.50 (14H, m, $-CH_2N(CH_2)_2NCH_2CH_2-$), 3.70 (3H, s, $-OCH_3(A)$), 3.73 (3H, s, $-OCH_3(A)$), 4.10-4.60 (2H, m, $-OCH_2-$), 6.10 (4H, s, $\text{H} \text{---} \text{C} \text{---} \text{H}$ x 2), 6.80 (3H, s, , 6.97-7.40 (4H, m, C_2-H, C_5-H, C_6-H og C_7-H), 7.23 (1H, d, J=9.0, $C_3'-H$), 7.72 (1H, d, J=2.5, $C_6'-H$), 7.77-8.10 (1H, m, C_4-H), 8.17 (1H, dd, J=9.0, 2.5, $C_4'-H$), 11.00-12.27 (4H, br, $-CO_2H$ x 4)
75	DMSO-d_6 0.58-1.75 (13H, m, $-COCH_2(CH_2)_5CH_3$), 1.75-2.38 (4H, m, $-OCH_2CH_2CH_2\dot{N}-$ og $-NCOCH_2-$), 2.22 (3H, s, $-COCH_3$), 2.58-3.32 (6H, m, $-CH_2N(CH_2)_2CH_2-$), 3.32-3.92 (4H, m, $-CH_2NCO-$), 4.08-4.58 (2H, m, $-OCH_2-$), 6.75-7.48 (5H, m, C_2-H, C_5-H, C_6-H, C_7-H og $C_3'-H$), 7.63 (1H, d, J=2.5, $C_6'-H$), 7.65-8.25 (2H, m, C_4-H og $C_4'-H$), 10.38 (2H, br s, $-CO_2H$ x 2)
76	DMSO-d_6 1.88-2.42 (2H, m, $-OCH_2CH_2CH_2\dot{N}-$), 2.29 (3H, s, $-COCH_3$), 2.75-3.65 (10H, m, $-CH_2N(CH_2)_2N-$), 4.02-4.62 (2H, m, $-OCH_2-$), 4.27 (2H, s, $-NCH_2CO-$), 6.12 (4H, s, $\text{H} \text{---} \text{C} \text{---} \text{H}$ x 2), 6.85-8.38 (12H, m, C_2-H og $Ar-H$), 8.19 (1H, dd, J=9.0, 2.5, $C_4'-H$), 10.50-11.92 (4H, br, $-CO_2H$ x 4)

No.	δ (ppm), J=Hz	
77	DMSO-d ₆	1.80-2.43 (2H, m, -OCH₂CH₂CH₂N-), 2.28 (3H, s, -COCH₃), 2.62-3.58 (12H, m, -CH₂N-(CH₂)₂NCH₂-), 4.32 (2H, br t, J=4.0, -OCH₂-), 4.96 (1H, t, J=6.0, -CH(OH)-), 6.10 (4H, s,  x 2), 6.80-7.42 (5H, m, C₂-H, C₅-H, C₆-H, C₇-H og C₃'-H), 7.28 (5H, s, -C₆H₅), 7.62-8.32 (1H, m, C₄-H), 7.69 (1H, d, J=2.5, C₆'-H), 8.14 (1H, dd, J=9.0, 2.5, C₄'-H), 9.00-11.75 (5H, br, -CO₂H x 4 og -OH)
78	DMSO-d ₆	1.84-2.48 (2H, m, -OCH₂CH₂CH₂N-), 2.35 (3H, s, -COCH₃), 2.73-3.67 (10H, m, -CH₂N-(CH₂)₂N-), 4.00-4.77 (2H, m, -OCH₂-), 4.21 (2H, s, -NCH₂CO-), 6.89 (2H, d, J=8.8, -CO-), 7.03-7.51 (5H, m, C₂-H, C₅-H, C₆-H, C₇-H og C₃'-H), 7.67-8.51 (3H, m, C₄-H, C₄'-H og C₆'-H), 7.88 (2H, d, J=8.8, ), 10.22 (5H, s, -CO₂H x 4 og -OH)
79	DMSO-d ₆	2.12-2.74 (2H, m, -OCH₂CH₂CH₂N-), 2.30 (3H, s, -COCH₃), 2.74-3.04 (10H, m, -CH₂N-(CH₂)₂N-), 4.17-4.83 (2H, m, -OCH₂-), 6.60 (1H, dd, J=3.8, 1.7, ), 6.87-7.54 (6H, m, C₂-H og Ar-H), 7.69-8.44 (1H, m, C₄-H), 7.75 (1H, d, J=2.5, C₆'-H), 7.85 (1H, d, J=1.7, ), 8.22 (1H, dd, J=9.0, 2.5, C₄'-H), 11.64-12.51 (1H, br, HCl)

No.	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, $-\text{C}_6\text{H}_3(\text{OMe})$), 6.93-7.33 (4H, m, $\text{C}_2\text{-H}$, $\text{C}_5\text{-H}$, $\text{C}_6\text{-H}$ og $\text{C}_7\text{-H}$), 7.37-9.33 (3H, br, $\text{C}_4\text{-H}$ og $\text{HCl} \times 2$), 7.50 (1H, d, J=2.5, $\text{C}_4'\text{-H}$), 7.67 (1H, d, J=2.5, $\text{C}_6'\text{-H}$)	CDCl ₃
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, $\text{C}_2\text{-H}$ og 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-d ₆
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, $\text{C}_2\text{-H}$ og 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-d ₆
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, $\text{C}_2\text{-H}$ og 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-d ₆

No.	δ (ppm), J=Hz	
84	DMSO-d ₆	1.40-2.00 (4H, m, -OCH₂CH₂CH₂CH₂N⁺), 2.20 (3H, s, -COCH₃), 2.60-3.33 (14H, m, -CH₂N⁺(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,  x 2), 6.53-7.40 (10H, m, C₂-H og 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⁺), 2.24 (3H, s, -COCH₃), 2.60-3.40 (14H, m, -CH₂N⁺(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,  x 2), 6.54 (2H, s, C₂'-H og C₆'-H), 6.70-7.40 (7H, m, C₂-H og 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⁺), 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 og Ar-H), 7.50-8.50 (1H, m, C₄-H), 8.00-10.00 (2H, br, -NH- og HCl)
87a	DMSO-d ₆	0.90-2.30 (10H, m, -N⁺(CH₂)₅), 2.20 (3H, s, -COCH₃), 2.70-3.00 (3H, m, -NCH₃), 3.10-3.70 (3H, m, -CH₂N⁺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 og 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⁺(CH₂)₅), 2.20 (3H, s, -COCH₃), 2.70-3.00 (3H, m, -NCH₃), 3.00-3.80 (3H, m, -CH₂N⁺CH₂-), 3.70-5.60 (2H, br, -CH(OH)-), 4.00-4.30 (2H, m, -OCH₂-), 6.80-7.50 (8H, m, C₂-H og Ar-H), 7.70-8.27 (1H, m, C₄-H), 9.70-10.80 (1H, br, HCl)

No.	δ (ppm), J=Hz	
88	CDCl_3 1.43 (6H, t, J=7.0, $-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2.32 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 3.10-3.70 (6H, m, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 3.9-4.7 (2H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}-$), 4.50-5.00 (1H, br, $-\text{CH}(\text{OH})-$), 5.50-6.10 (1H, br, $-\text{OH}$), 6.60-7.40 (8H, m, $\text{C}_2\text{-H}$ og Ar-H), 7.50-8.30 (1H, m, $\text{C}_4\text{-H}$), 10.50-11.40 (1H, br, HCl)	
89	$\text{DMSO}-d_6$ 1.50-2.10 (4H, m, $-\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2.00-2.60 (2H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$), 2.20 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2.70-3.70 (6H, m, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 4.17 (2H, t, J=5.5, $-\text{OCH}_2-$), 6.70-7.40 (8H, m, $\text{C}_2\text{-H}$ og Ar-H), 7.80-8.20 (1H, m, $\text{C}_4\text{-H}$), 10.90-11.50 (1H, br, HCl)	
90	$\text{DMSO}-d_6$ 1.70-2.30 (2H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-$), 2.17 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2.30-2.80 (6H, m, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.40-3.77 (4H, m, $-\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 4.11 (2H, t, J=6.0, $-\text{OCH}_2-$), 6.70-7.40 (8H, m, $\text{C}_2\text{-H}$ og Ar-H), 7.70-8.20 (1H, m, $\text{C}_4\text{-H}$)	
91	$\text{DMSO}-d_6$ 1.07-2.07 (7H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2.20 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2.33-3.50 (8H, m, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 4.13 (2H, t, J=6.0, $-\text{OCH}_2-$), 6.57 (2H, s, $\text{H}-\text{C}=\text{C}-\text{H}$), 6.73-7.57 (13H, m, $\text{C}_2\text{-H}$ og Ar-H), 7.73-8.20 (1H, m, $\text{C}_4\text{-H}$), 10.37 (2H, br s, $-\text{CO}_2\text{H} \times 2$)	
92	$\text{DMSO}-d_6$ 1.32-2.03 (9H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 2.19 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2.33-3.36 (8H, m, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2$), 3.50 (3H, s, $-\text{OCH}_3(\text{P})$), 3.70-4.20 (2H, m, $-\text{OCH}_2-$), 6.42 (1H, d, J=2.0, $\text{C}_6\text{-H}$), 6.53 (2H, s, $\text{H}-\text{C}=\text{C}-\text{H}$), 6.80-7.50 (11H, m, $\text{C}_2\text{-H}$ og Ar-H), 7.80-8.20 (1H, m, $\text{C}_4\text{-H}$), 9.20-9.83 (2H, br, $-\text{CO}_2\text{H} \times 2$)	

No.		δ (ppm), J=Hz
93	CDC1 ₃	1.13-2.50 (8H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2-$), 2.21 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2.63-3.83 (7H, m, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2-$), 3.58 (3H, s, $-\text{OCH}_3$ (p)), 3.85-4.50 (2H, m, $-\text{OCH}_2-$), 6.43 (1H, d, J=2.0, C_6'-H), 6.67-8.12 (12H, m, C_2-H og Ar-H), 8.13 (2H, br s, $-\text{CO}_2\text{H} \times 2$)
94	DMSO-d ₆	1.39-2.77 (6H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2-$), 2.29 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2.78-3.66 (6H, m, $-\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2-$), 3.66-4.06 (1H, m, $-\text{CH}_2\text{OH}$), 4.10-4.69 (2H, m, $-\text{OCH}_2-$), 6.86-7.60 (5H, m, C_2-H, C_5-H, C_6-H, C_7-H og C_3'-H), 7.71 (1H, d, J=2.5, C_6'-H), 7.83-8.49 (1H, m, C_4-H), 8.13 (1H, dd, J=9.0, 2.5, C_4'-H), 8.18 (3H, s, $-\text{CO}_2\text{H} \times 2$ og $-\text{OH}$)
95	DMSO-d ₆	1.45-2.03 (4H, m, $-\text{N}(\text{CH}_2)_2-$), 2.27 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2.05-3.78 (11H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2-$), 4.11-4.61 (2H, m, $-\text{OCH}_2-$), 6.89-7.55 (10H, m, C_2-H og Ar-H), 7.70 (1H, d, J=2.5, C_6'-H), 7.81-8.31 (1H, m, C_4-H), 8.28 (1H, dd, J=9.0, 2.5, C_4'-H), 9.48 (2H, br s, $-\text{CO}_2\text{H} \times 2$)
96	CDC1 ₃	1.88-2.85 (4H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$), 2.20 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 4.10 (2H, t, J=5.5, $-\text{OCH}_2-$), 6.60-7.50 (8H, m, C_2-H og Ar-H), 7.70-8.50 (1H, m, C_4-H), 10.88 (1H, br s, $-\text{CO}_2\text{H}$)
97	CDC1 ₃	1.27 (3H, t, J=7.0, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1.88-2.80 (4H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2-$), 2.20 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 4.12 (2H, t, J=6.0, $-\text{OCH}_2-$), 4.18 (2H, q, J=7.0, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 6.60-7.40 (8H, m, C_2-H og Ar-H), 7.80-8.50 (1H, m, C_4-H)

No.	δ (ppm), J=Hz
98	CDCl_3 1.88-2.58 (4H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CON}-$), 2.22 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2.73 (2H, t, $J=7.0$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$), 3.48 (2H, q, $J=7.0$, $-\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$), 3.77 (3H, s, $-\text{OCH}_3(\text{A})$), 3.82 (3H, s, $-\text{OCH}_3(\text{A})$), 4.08 (2H, t, $J=5.5$, $-\text{OCH}_2-$), 5.70-6.20 (1H, br, $-\text{NH}-$), 6.50-7.50 (11H, m, $\text{C}_2\text{-H}$ og Ar-H), 7.60-8.50 (1H, m, $\text{C}_4\text{-H}$)
99	$\text{DMSO}-d_6$ 1.72-2.80 (8H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CON}-$), 2.20 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 2.30 (3H, s, $-\text{NCH}_3$), 3.53 (4H, t, $J=4.5$, $-\text{CONCH}_2-$), 4.12 (2H, t, $J=6.0$, $-\text{OCH}_2-$), 6.58 (2H, s, $\text{H}-\text{C}=\text{C}-\text{H}$), 6.72-7.45 (8H, m, $\text{C}_2\text{-H}$ og Ar-H), 7.80-8.20 (1H, m, $\text{C}_4\text{-H}$), 10.70 (2H, br s, $-\text{CO}_2\text{H} \times 2$)
100	CDCl_3 1.90-2.80 (4H, m, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CON}-$), 2.20 (3H, s, $-\text{COCH}_3$), 3.65 (8H, br s, $-\text{N}-(\text{CH}_2)_2\text{O}$), 4.15 (2H, t, $J=5.5$, $-\text{OCH}_2-$), 6.60-7.40 (8H, m, $\text{C}_2\text{-H}$ og Ar-H), 7.70-8.50 (1H, m, $\text{C}_4\text{-H}$)

Farmakologiske virkninger

Calciumantagonister har ikke blot potentielt gunstige virkninger til
5 behandling af mange sygdomme, men tjener også som et værdifuldt
forskningsredskab til belysning af stimulations-kontraktionskoblin-
gen i forskellige muskeltyper (A.Fleckenstein, Ann.Rev.Pharmacol.,
17, 149-166, 1977). Af denne grund er calcium-antagonistvirkningen
af de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindel-
10 ser blevet undersøgt.

Farmakologisk afprøvning I

Aktionspotentialerne på den glatte muskulatur i uterus, tænia coli
15 (tyktarmsbånd) og vena porta (portåren) er afhængig af calciumioner,
og disse glatte muskelpræparater er derfor anvendelige til screening
af calciumantagonister. Den calciumantagonistiske aktivitet af de
omhandlede forbindelser er blevet bestemt ved en fremgangsmåde, ved
hvilken der anvendes tænia coli præparationer fra marsvin.

20 Isolerede tænia coli fra marsvin blev suspenderet i et 20 ml organ-
bad af Krebs-opløsning ved 32°C og gennemboblet med 5% carbondioxid
i oxygen. Efter ækvilibrering blev musklen vasket med Ca⁺⁺-fri
Krebs-opløsning, og når musklen var blevet afslappet til basalt
25 niveau, blev den suspenderet i Ca⁺⁺-fri høj-K Krebs-opløsning.

Musklen blev udsat for forsøgsforbindelserne i 5 minutter inden
tilsætning af CaCl₂, og den af CaCl₂ (3x10⁻⁴M) fremkaldte kontrak-
tion blev registreret isotonisk. Calciumantagonist-aktiviteten blev
30 bestemt som den koncentration af forsøgsforbindelsen, der frembragte
50% hæmning af den Ca⁺⁺-fremkaldte kontraktion (IC₅₀).

Som det fremgår af tabel XI har de ved fremgangsmåden ifølge opfin-
delsen fremstillede forbindelser calciumantagonistaktivitet.

35 Blodplader spiller en vigtig rolle, ikke blot ved hæmostase, men
også for tromboser. Blodpladehyperaggregeringstendens fører til en
forøgelse af antallet af cirkulerende blodpladeaggregater, som kan
bidrage til udvikling af hjertearrytmier, hjertestop og myokardial

- infarkt. Disse hjerte-kar sygdomme kan forhindres ved hæmning af blodpladeaggregering (blodpladesammenklumpning). Virkningen af forsøgsforbindelsernes indflydelse på blodpladeaggregering in vitro er derfor blevet screenet, og det blev konstateret, at de havde en
- 5 anti-aggregeringsaktivitet.

Farmakologisk afprøvning II

- Blod blev udtaget fra en bedøvet kanin under anvendelse af 0,1
- 10 rumfang 3,8% natriumcitrat som antikoaguleringsmiddel. Blodpladerig plasma (PRP; eng: platelet rich plasma) blev isoleret ved centrifugering ved 650 omdr.pr.min. i 10 min. ved stuetemperatur. Efter præinkubation af PRP (0,25 ml) ved forskellige koncentrationer af forsøgsforbindelserne (14 μ l) i 1 minut. ved 37°C blev der tilsat
- 15 kollagen (3 μ g/ml i den endelige koncentration) eller ADP (3 μ g/ml i den endelige koncentration) til frembringelse af aggregering, og aggregeringsprofiler blev iagttaget med et RIKADENKI 6-kanals aggregometer. Ved kontroleksperimentet blev der benyttet saltvand i stedet for forsøgsforbindelsen.

20

Antiaggregeringsaktiviteten blev bestemt som den koncentration af forsøgsforbindelsen, der frembragte 50% hæmning af resultatet af kontrolforsøget.

- 25 Som det fremgår af tabel XII har de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser antiaggregeringsaktivitet.

Tabel XI
Calciumantagonistaktivitet

30	<u>Forbindelse nr.</u>	<u>IC₅₀ [M]</u>
	23	6,6 x 10 ⁻⁷
	33	5,2 x 10 ⁻⁷
	63	6,4 x 10 ⁻⁷
	67	4,7 x 10 ⁻⁷

35

Tabel XII
Antiaggregeringsaktivitet

	<u>Forbindelse nr.</u>	<u>IC₅₀ [M]</u>
	8	$4,6 \times 10^{-6}$
5	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	$2,0 \times 10^{-6}$
10	95	$2,7 \times 10^{-6}$

Undersøgelse af toxicitet

Den akutte toxicitet af de ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen fremstillede forbindelser er anført i tabel XIII.
(dyr)

Hanrotter af ddy-SLC stammen (4 uger gamle og vejende 19-21 g) blev anbragt i et opdrætningsrum ved konstant temperatur og fugtighed ($23 \pm 1^{\circ}\text{C}$, $55 \pm 5\%$) og fodret frit med en pellet-diæt og vand ad libitum i 1 uge. Rotter, som udviste normal vækst, blev udvalgt til forsøget.

Indgivelsesmetode.

Forsøgsforbindelserne blev suspenderet i en 0,5% tragantsuspension og indgivet oralt i en dosis på 0,5 ml/20 g legemsvægt.

Tabel XIII

	<u>Forbindelse nr.</u>	<u>LD₅₀ (mg/kg)</u>
30	29	> 2000
	63	≥ 3000
	67	> 1000

Forbindelserne kan administreres enten oralt eller parenteralt. Dosisformen er tabletter, kapsler, granula, pulver, suppositorier, injektion, etc. Dosis reguleres i afhængighed af symptom, dosisform, etc., men sædvanlig daglig dosis er fra 1 til 5000 mg, fortrinsvis 10-1000 mg i én eller opdelt i nogle få doser.

Eksempler på formulation er anført i det følgende:

Eksempel på formulation:

a) tablet

forbindelse 8	30 mg
laktose	150 mg
krystallinsk cellulose	50 mg
calciumcarboxymethylcellulose	7 mg
magnesiumstearat	3 mg

total	240 mg
-------	--------

forbindelse 21	50 mg
laktose	120 mg
krystallinsk cellulose	60 mg
calciumcarboxymethylcellulose	7 mg
magnesiumstearat	3 mg

total	240 mg
-------	--------

forbindelse 22	60 mg
laktose	120 mg
krystallinsk cellulose	60 mg
calciumcarboxymethylcellulose	7 mg
magnesiumstearat	3 mg

total	250 mg
-------	--------

forbindelse 23	40 mg
laktose	150 mg
krystallinsk cellulose	50 mg
calciumcarboxymethylcellulose	7 mg
magnesiumstearat	3 mg

total	250 mg
-------	--------

	forbindelse 33	70 mg
	laktose	110 mg
	krystallinsk cellulose	60 mg
	calciumcarboxymethylcellulose	7 mg
5	magnesiumstearat	3 mg
	total	250 mg

10 Tabletterne kan påføres sædvanlig filmbelægning og derudover med sukkerbelægning.

	b) <u>granula</u>	
	forbindelse 63	30 mg
	polyvinylpyrrolidon	25 mg
15	laktose	385 mg
	hydroxypropylcellulose	50 mg
	talkum	10 mg
	total	500 mg
20		
	forbindelse 29	50 mg
	polyvinylpyrrolidon	25 mg
	laktose	365 mg
	hydroxypropylcellulose	50 mg
25	talkum	10 mg
	total	500 mg

	c) <u>pulver</u>	
30	forbindelse 54	30 mg
	laktose	500 mg
	stivelse	440 mg
	kolloidt silica	30 mg
35	total	1000 mg

	forbindelse 67	50 mg
	laktose	480 mg
	stivelse	440 mg
	kolloidt silica	30 mg
5		
	total	1000 mg
	d) <u>kapsel</u>	
	forbindelse 55	30 mg
10	laktose	102 mg
	krystallinsk cellulose	56 mg
	kolloidt silica	2 mg
	total	190 mg
15		
	forbindelse 95	50 mg
	glycerol	329,8 mg
	butyl-p-hydroxybenzoat	0,02 mg
20	total	380 mg

Industriel anvendelighed.

Med fremgangsmåden ifølge opfindelsen tilvejebringes nye forbindel-

25 ser, som er nyttige terapeutiske midler.

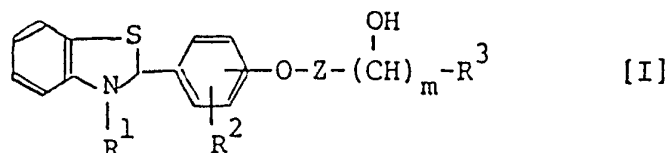
30

35

P a t e n t k r a v

1. Analogifremgangsmåde til fremstilling af benzothiazolinderiva-
ter med formlen (I):

5



10 og farmaceutisk acceptable salte deraf, hvor:

R^1 betegner lavere alkanoyl,

R^2 betegner én eller flere grupper udvalgt blandt hydrogen, lavere alkyl, lavere alkoxy, hydroxy, halogen, nitro, lavere halogenalkyl og sulfamoyl,

15

R^3 betegner $-(CH_2)_n-\overset{\overset{R^4}{|}}{\underset{\underset{R^5}{|}}{N}}$, $-N\text{---}\text{[cyclohexyl]---}N-R^6$, $-N\text{---}\text{[cyclohexyl]---}O$, $-\overset{\overset{R^7}{|}}{N}(CH_2)_p$

20 eller $-COR^8$,

R^4 og R^5 , som kan være identiske eller forskellige, hver for sig betegner hydrogen, lavere alkyl, cyclohexyl eller substitueret lavere alkyl, hvori substituenten (eller substituenterne) er udvalgt fra gruppen bestående af hydroxy, phenyl, pyridyl, piperidyl eller phenylcarbonyl, hvorhos phenylkernen kan være resubstitueret med én eller flere grupper udvalgt blandt lavere alkyl, hydroxy, halogen, lavere alkoxy, nitro, cyano, acetamino og lavere alkylamino,

25

R^6 betegner hydrogen, alkyl indeholdende 1-8 carbonatomer, alkanoyl indeholdende 2-8 carbonatomer, alkenoyl indeholdende 2-8 carbonatomer, phenylcarbonyl eller furylcarbonyl, hvorhos hvert alkyl, alkanoyl, alkenoyl og phenylcarbonyl kan være substitueret med en eller flere grupper udvalgt blandt hydroxy, phenyl og phenylcarbonyloxy, hvorhos phenylkernen kan være resubstitueret med én eller flere grupper udvalgt blandt lavere alkyl, hydroxy, halogen, lavere alkoxy, nitro, cyano, acetamino og lavere alkylamino,

35

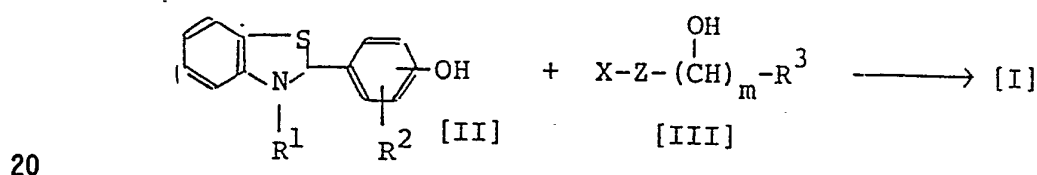
R^7 betegner hydrogen, hydroxy, lavere phenylalkyl eller benzoyl,

R^8 betegner hydroxy, lavere alkoxy, $-N \begin{smallmatrix} R^4 \\ R^5 \end{smallmatrix}$, $-N \text{---} \text{---} N-R^6$ eller $-N \text{---} \text{---} O$

5 Z betegner lige eller forgrenet alkylen, der indeholder 1-6 carbonatomer,
 m er 0 eller 1,
 n er 0 eller 1, og
 p er 4 eller 5,

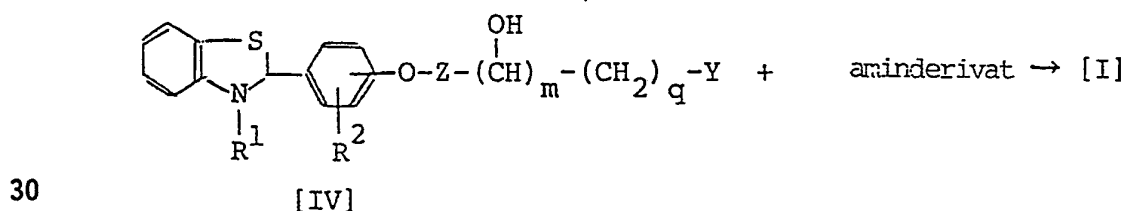
10 hvor betegnelserne "lavere alkyl", "lavere alkoxy" og "lavere alkanoyl" betegner grupper med 1-6 carbonatomer k e n d e t e g n e t ved,

15 a) at en forbindelse med formlen (II) omsættes med en forbindelse med formlen (III):



hvor X betegner halogen, eller

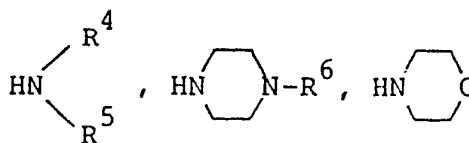
25 b) at en forbindelse med formlen (IV) omsættes med et aminderivat:



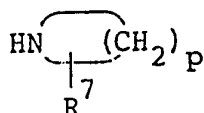
hvor

35 Y betegner halogen, carboxy eller formyl, eller og Y og -OH kan være forbundet til dannelsen af en epoxyring, og

aminderivatet er



eller



og q er 0 eller 1,

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at m
er 0.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at m
er 1, n er 1 og z er $-CH_2-$.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at R^1 betegner acetyl.

5. Fremgangsmåde ifølge krav 1 eller 2, k e n d e t e g n e t ved, at R^2 betegner hydrogen, methoxy eller nitro.

6. Fremgangsmåde ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t ved, at R^4 betegner methyl, og R^5 betegner cyclohexyl eller 2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl, eller at R^4 betegner hydrogen, og R^5 betegner 3-pyridylmethyl.

7. Fremgangsmåde ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t ved, at R^7 betegner benzy1 og p e r 5.

8. Fremgangsmåde ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t ved, at R⁶ betegner 2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl eller 2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)ethyl.

9. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at der ved fremgangsmåden fremstilles

3-acetyl-2-[2-(3-t-butylamino-2-hydroxypropoxy)phenyl]benzothiazolin,

- 3-acetyl-2-[2-[3-(N-cyclohexyl-N-methylamino)propoxy]phenyl]benzothiazolin,
 3-acetyl-2-[2-[5-(N-cyclohexyl-N-methylamino)pentoxy]-5-methoxyphenyl]benzothiazolin,
 5 3-acetyl-2-[3-[6-(N-cyclohexyl-N-methylamino)hexyloxy]-5-methoxyphenyl]benzothiazolin,
 3-acetyl-2-[4-[3-(3-(N-cyclohexyl-N-methylamino)propoxy-3,5-dimethoxyphenyl]benzothiazolin,
 3-acetyl-2-[4-[4-(N-cyclohexyl-N-methylamino)butoxy]-3,5-dimethoxyphenyl]benzothiazolin,
 10 3-acetyl-2-[2-[3-(N-cyclohexyl-N-methylamino)propoxy]-5-nitrophenyl]benzothiazolin,
 3-acetyl-2-[2-[3-(4-benzylpiperidyl)propoxy]-5-nitrophenyl]benzothiazolin,
 15 3-acetyl-2-[2-[4-[4-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]piperazinyl]-butoxy]-5-methoxyphenyl]benzothiazolin,
 3-acetyl-2-[2-[4-[4-[2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)ethyl]piperazinyl]-butoxy]-5-methoxyphenyl]benzothiazolin,
 3-acetyl-2-[2-[4-[N-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]-N-methylamino]-butoxy]-3-methoxyphenyl]benzothiazolin, eller
 20 3-acetyl-2-[5-nitro-2-[3-[(3-pyridylmethyl)amino]-propoxy]phenyl]benzothiazolin.

25

30

35