



(12) Ausschließungspatent

(11) DD 299 426 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27. 10. 1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) C 07 D 409/04 C 07 D 233/89
C 07 D 407/04 C 07 D 233/92
C 07 D 213/56 C 07 D 239/47
C 07 D 213/89 C 07 C 275/42
C 07 D 233/64 C 07 C 279/18

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) DD C 07 D / 340 777 0
(31) 126174/89
309866/89

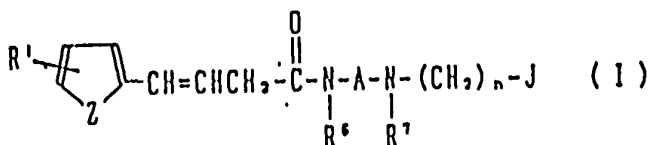
(22) 17.05.90
(32) 19.05.89
29.11.89

(44) 16.04.92
(33) JP

(71) siehe (73)
(72) Minami, Norio; Ozaki, Fumihito; Ishibashi, Keiji; Kabasawa, Yasuhiro; Ogawa, Toshiaki; Adachi, Hideyuki; Kawamuro, Takanori, JP
(73) Eisai Co., Ltd., Tokyo, JP
(74) Felke und Walter, Patentanwälte, Am Stadtpark 2-3, O - 1156 Berlin, DE

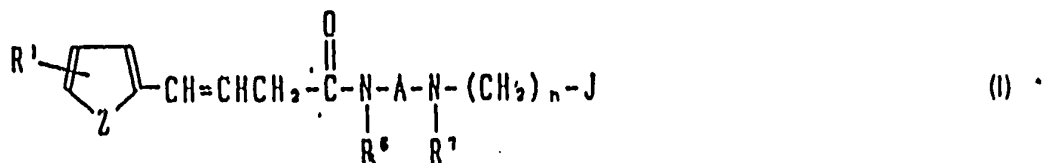
(54) Butensäurederivate

(55) Butensäurederivat; Butenamid;
Arzneimittelzubereitung; Herzkrankheit, ischämische;
Herzinfarkt; Koronarerkrankung; Stenokardie
(57) Die Erfindung betrifft neue Butensäurederivate der
allgemeinen Formel (I), worin Z Sauerstoff, Schwefel, Vinyl
oder Azomethin ist; A ist Alkyl und J ist Phenyl oder
substituierendes Phenyl. Die neuen Verbindungen sind gegen
ischämische Herzkrankheiten wirksam. Formel (I)

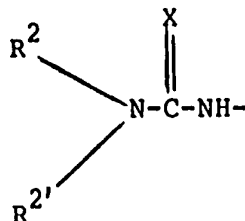


Patentansprüche:

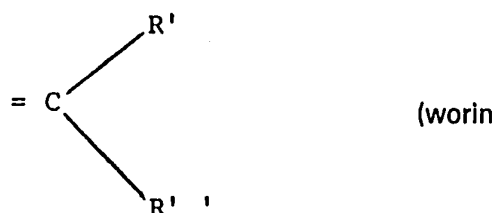
1. Butensäureverbindung der Formel (I) oder ein pharmakologisch annehmbares Salz davon:



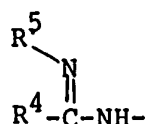
worin R¹ die Bedeutung hat
eine Heteroarylgruppe;
eine Gruppe der Formel:



worin R² und R^{2'} gleich oder verschieden sein können und jeweils ein Wasserstoffatom oder eine
niedere Alkyl-, Cycloalkyl- oder Allylgruppe darstellen, oder wahlweise R² und R^{2'} einen Ring
bilden, X ist ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Gruppe der Formel:
=N-R³ (in der R³ eine Cyan-, niedere Alkanoyl-, niedere Alkoxycarbonyl-, Carbamoyl-, Sulfamoyl-,
Alkylsulfonyl-, Arylsulfonyl- oder Nitrogruppe sein kann) oder eine Gruppe, die der Formel:



R' und R'' gleich oder verschieden sein können, worin jedes ein Wasserstoffatom oder eine
Alkylsulfonyl-, Arylsulfonyl- oder Nitrogruppe sein kann),
eine Gruppe der Formel



worin R⁴ ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkyl-, Cycloalkyl- oder Allylgruppe ist und R⁵ eine
Cyano-, niedere Alkylkarbonyl-, niedere Alkoxycarbonyl-, Carbamoyl- oder Sulfamoylgruppe
darstellt;

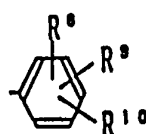
oder eine Gruppe der Formel: E-NH- ist (in der E eine Heteroarylgruppe darstellt, die substituiert
sein kann);

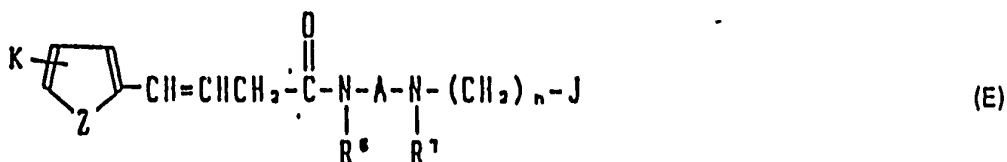
Z ist ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Vinyl- (-CH=CH-) oder Azomethin- (-N=CH-) Gruppe;

R⁶ und R⁷ können gleich oder verschieden voneinander sein, wobei jedes ein Wasserstoffatom
oder eine niedere Alkyl-, Cycloalkyl- oder Allylgruppe sein kann;

A ist eine C₁-C₆-Alkylengruppe, die einen niederen Alkyl- oder Hydroxy-substituierten niederen
Alkylsubstituenten an einen beliebigen Kohlenstoff der Gruppe gebunden haben kann;

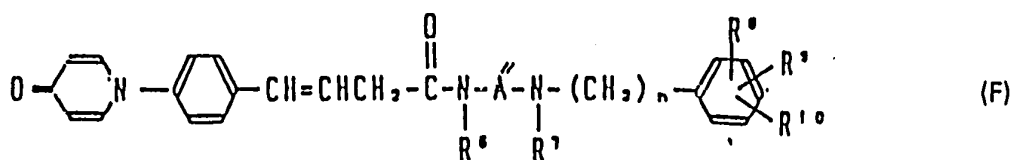
J ist eine Gruppe, der Formel:





worin K die Bedeutung Pyridyl, N-Oxy-4-pyridyl, 1,4-Dihydro-4-oxo-1-pyridyl, 1,4-Dihydro-4-oxo-2-pyridyl oder 1,4-Dihydro-4-oxo-3-pyridyl hat; Z ist Vinyl oder Schwefel; A ist Alkylen mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen; J hat mit R^8 , R^9 und R^{10} die Bedeutung Phenyl.

8. Verbindung oder Salz nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Verbindung die Formel (F) aufweist,



worin A'' die Bedeutung Alkylen mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen hat, mit Ausnahme dann, wenn A'' die Bedeutung $n\text{-C}_3\text{H}_8$ hat, R^6 Wasserstoff ist, R^7 Methyl ist, n die Bedeutung 2 hat und R^8 , R^9 und R^{10} mit Phenyl die Bedeutung 3,4-Dimethoxyphenyl haben.

9. Verbindung oder Salz nach Anspruch 8, **dadurch gekennzeichnet**, daß A Alkylen mit 3 oder 4 Kohlenstoffatome ist, n ist 2 und Phenyl ist 3,5-Dimethoxy oder 3,4-Dimethoxy.
10. Verbindung oder Salz nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie aus der Gruppe ausgewählt wurde, die aus den folgenden Verbindungen besteht:

(E)-N-[3-((N'-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)-propyl]-4-(4-(N³-methyl-N²-cyanoguanidino)phenyl)-3-butenamid

(E)-N-[3-((N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)-propyl]-4-(4-(N³-methyl-N²-cyanoguanidino)-phenyl)-3-butenamid

(E)-N-[4-((N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)-butyl]-4-(4-(1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl)phenyl)-3-butenamid

(E)-N-[4-((N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)-amino)butyl]-4-(4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl)-3-butenamid

(E)-N-[4-((N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)-amino)butyl]-4-(4-nitro-1H-imidazol-1-yl)-phenyl-3-butenamid

(E)-N-[4-((N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)butyl]-4-(2-(1H-imidazol-1-yl)thiophen-5-yl)-3-butenamid

(E)-N-[3-((N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)propyl]-4-(4-(1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl)phenyl)-3-butenamid

(E)-N-[3-((N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)propyl]-4-(4-(N²-methylthioreido)phenyl)-3-butenamid

(E)-N-[4-((N'-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)butyl]-4-(4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl)-3-butenamid

(E)-N-[4-((N'-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)butyl]-4-(4-(1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl)phenyl)-3-butenamid

(E)-N-[4-((N'-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)butyl]-4-(4-(N³-methyl-N²-cyanoguanidino)-phenyl)-4-butenamid

(E)-N-[4-((N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)butyl]-4-(4-(N³-methyl-N²-cyanoguanidino)-phenyl)-3-butenamid

(E)-N-[3-((N'-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)butyl]-4-(4-(1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl)phenyl)-3-butenamid

(E)-N-[4-((N'-(2-(4-Methoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)butyl]-4-(4-1H-imidazol-1-yl)phenyl)-3-butenamid

- (E)-N-[4-((N'-(2-(4-Methoxy-3-methylphenyl)ethyl)-N'-methylamino)butyl)-4-(4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl)-3-butenamid
- (E)-N-[3-((N'-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methylamino)propyl)-4-(4-(N²-methylureido)phenyl)-3-butenamid
- (E)-N-[4-((N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methylamino)butyl)-4-(4-(N²-methylureido)phenyl)-3-butenamid
- (E)-N-[3-((N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methylamino)propyl)-4-(4-(N²-methylthioureido)phenyl)-3-butenamid
- (E)-N-[4-((N'-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methylamino)propyl)-4-(4-((1-methylamino-2-nitroethen-1-yl)amino)phenyl)-3-butenamid
- (E)-N-[4-((N'-(2-(4-Methoxyphenyl)ethyl)-N'-methylamino)butyl)-4-(4-(N³-methyl-N²-cyanoguanidino)phenyl)-3-butenamid
- (E)-N-[4-((N'-(2-(3-Methoxyphenyl)ethyl)-N'-methylamino)butyl)-4-(4-(N³-methyl-N²-cyanoguanino)phenyl)-3-butenamid
- (E)-N-[3-((N'-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methylamino)propyl)-4-(4-(1,4-dihydro-4-oxopyrimidin-2-yl)phenyl)-3-butenamid
- (E)-N-[4-((N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methylamino)butyl)-4-(4-(1,4-dihydro-4-oxopyrimidin-2-yl)phenyl)-3-butenamid
- (E)-N-[4-((N'-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methylamino)butyl)-4-(2-(1H-imidazol-1-yl)thiophen-5-yl)-3-butenamid
- (E)-N-[4-((N'-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N-methylamino)butyl)-4-(4-(4-pyridyl)phenyl)-3-butenamid
- (E)-N-[4-((N'-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methylamino)butyl)-4-(4-(3-pyridyl)phenyl)-3-butenamid
- (E)-N-[4-((N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methylamino)butyl)-4-(4-(3-pyridyl)phenyl)-3-butenamid
- (E)-N-[4-((N'-(2-(4-Nitrophenyl)ethyl)-N'-methylamino)butyl)-4-(4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl)-3-butenamid
- (E)-N-[4-((N'-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methylamino)propyl)-4-(4-((1-methylimidazolin-4-on-2-yl)amino)phenyl)-3-butenamid
- (E)-N-[4-(N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methylamino)butyl)-4-(5-(1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl)thiophen-2-yl)-3-butenamid
- (E)-N-[4-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methylamino)butyl)-4-(5-(1H-imidazol-1-yl)furan-2-yl)-3-butenamid
- (E)-N-[4-(N'-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methylamino)butyl)-4-[4-(N-oxy-4-pyridyl)phenyl]-3-butenamid
- (E)-N-[3-(N'-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methylamino)butyl)-4-(4-(N³-methyl-N²-cyanoguanidino)phenyl)-3-butenamid
- (E)-N-[4-(N'-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methylamino)butyl)-4-(5-(3-pyridyl)thiophen-2-yl)-3-butenamid
- (E)-N-[4-(N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methylamino)butyl)-4-(5-(3-pyridyl)thiophen-2-yl)-3-butenamid
- (E)-N-[4-(N'-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methylamino)butyl)-4-(4-(2-methoxy-5-pyridyl)phenyl)-3-butenamid
- (E)-N-[4-(N'-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methylamino)butyl)-4-[4-(1,2-dihydro-1-methyl-2-oxo-5-pyridyl)phenyl]-3-butenamid

(E)-N-[3-(N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methylamino)propyl]-4-(4-(N³-ethyl-N²-cyanoguanidino)phenyl)-3-butenamid

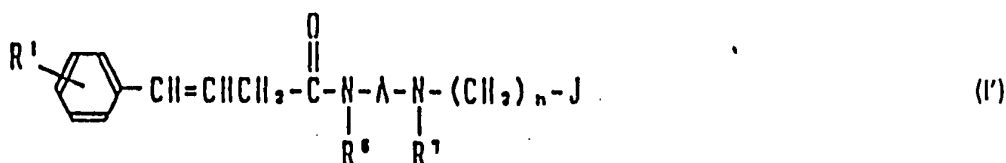
(E)-N-[3-(N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methylamino)propyl]-4-(4-(N³-i-propyl-N²-cyanoguanidino)phenyl)-3-butenamid

(E)-N-[4-(N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methylamino)butyl]-4-(4-(N³-ethyl-N²-cyanoguanidino)phenyl)-3-butenamid

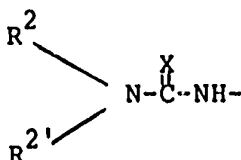
(E)-[N-(4-(N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methylamino)butyl)-4-(4-(N³-n-propyl-N²-cyanoguanidino)phenyl)-3-butenamid

(E)-[N-(4-(N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methylamino)butyl)-4-(4-(N³-i-propyl-N²-cyanoguanidino)phenyl)-3-butenamid

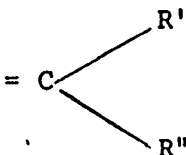
11. Verbindung oder Salz nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie die Formel (I') aufweist



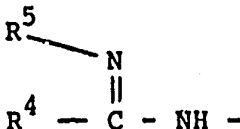
worin R¹ eine Heteroarylgruppe ist;
eine Gruppe der Formel:



worin R² und R^{2'} gleich oder verschieden sein können und jeweils Wasserstoff bedeuten oder eine niedere Alkyl-, Cycloalkyl- oder Allylgruppe, oder wahlweise können R² und R^{2'} zusammen einen Ring bilden; X ist Sauerstoff oder Schwefel, eine Gruppe der Formel =N-R³ (worin R³ eine Cyano-, niedere Alkanoyl-, niedere Alkoxycarbonyl-, Carbamoyl-, Sulfamoyl-, Alkylsulfonyl- oder Nitrogruppe darstellt) oder eine Gruppe der Formel:



(worin R' und R'' gleich oder verschieden sein können, jedes Wasserstoff darstellt oder eine Alkylsulfonyl-, Arylsulfonyl-, oder Nitrogruppe);
eine Gruppe der Formel:



worin R⁴ Wasserstoff ist oder eine niedere Alkyl-, Cycloalkyl- oder Allylgruppe und R⁵ eine Cyano-, niedere Alkylcarbonyl-, niedere Alkoxycarbonyl-, Carbamoyl- oder Sulfamoylgruppe repräsentiert;

oder

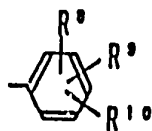
eine Gruppe der Formel: E-NH-

(in der E eine Heteroarylgruppe darstellt, die substituiert sein kann);

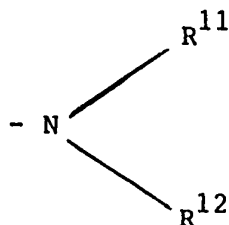
R⁶ und R⁷ können gleich oder voneinander verschieden sein und jede Wasserstoff darstellen oder eine niedere Alkyl-, Cycloalkyl- oder Allylgruppe;

A ist eine C₁-C₆-Alkylgruppe, die einen Niederalkyl- oder Hydroxy-substituierten Niederalkyl-Substituenten, gebunden an einen beliebigen Kohlenstoff der Gruppe, aufweisen kann;

J ist eine Gruppe der Formel:



worin R^8 , R^9 und R^{10} gleich oder verschieden voneinander sein können und jedes Wasserstoff darstellt oder Halogen, eine niedere Alkyl-, niedere Alkoxy-, Hydroxyl-, Nitro-, Cyan- oder Trifluormethylgruppe oder eine Gruppe der Formel



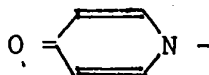
(worin R^{11} und R^{12} gleich oder voneinander verschieden sein können und jeweils Wasserstoff oder eine niedere Alkylgruppe sein können oder eine Alkanoylaminogruppe, oder wahlweise kann ein beliebiges Zweierpaar der Glieder R^8 , R^9 und R^{10} zusammen mit dem angrenzenden Kohlenstoffatomen eine Alkylendioxygruppe bilden;
n ist eine ganze Zahl von 1 bis 6.

12. Verbindung oder Salz nach Anspruch 11, **dadurch gekennzeichnet**, daß R^1 die Bedeutung $R^2R^2N-CX-NH-$ hat und A ist Alkyl mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen.
13. Verbindung oder Salz nach Anspruch 11, **dadurch gekennzeichnet**, daß R^1 die Bedeutung



hat und A Alkyl mit 4 Kohlenstoffatomen darstellt.

14. Verbindung oder Salz nach Anspruch 11, **dadurch gekennzeichnet**, daß R^1 Imidazolyl ist und A ist Alkyl mit 4 Kohlenstoffatomen.
15. Verbindung oder Salz nach Anspruch 11, **dadurch gekennzeichnet**, daß R^1 Imidazolyl ist, A ist Alkyl mit 4 Kohlenstoffatomen und J ist 3,4-Dimethoxyphenyl oder 3,5-Dimethoxyphenyl.
16. Verbindung oder Salz nach Anspruch 11, **dadurch gekennzeichnet**, daß J die Bedeutung 3,4-Dimethoxyphenyl oder 3,5-Dimethoxyphenyl hat.
17. Verbindung oder Salz nach Anspruch 11, **dadurch gekennzeichnet**, daß R^1 die Bedeutung



hat.

18. Pharmakologische Zubereitung, **dadurch gekennzeichnet**, daß sie eine pharmakologisch wirksame Menge der Verbindung oder des Salzes nach Anspruch 1 sowie einen pharmakologisch akzeptablen Träger enthält.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft Derivate der Butensäure, die sich als Arzneimittel gegen Herzkrankheiten eignen.

Bekannte technische Lösungen

In Europa und in den USA stehen kardiovaskuläre Erkrankungen an der Spitze der Todesursachen. Unterdessen wurde, obwohl zerebrovaskuläre Krankheiten, wie zerebrale Apoplexie, eine relativ hohe Stelle bei den Todesursachen in Japan einnehmen, kürzlich eine Tendenz zum schnellen Ansteigen von ischämischen Herzkrankheiten festgestellt. Das geschieht in dem Maße, wie sich der Lebensstil und die Ernährung dem europäischen und amerikanischen Beispiel annähert haben. Mit dem Begriff „ischämische Herzkrankheit“ wird eine Reihe von Krankheiten bezeichnet, die durch unzureichende Versorgung des Herzmuskels mit Sauerstoff hervorgerufen werden. Repräsentative Beispiele dafür sind die koronare Arteriosklerose, der akute Herzinfarkt und Stenokardie. Gegenwärtig werden die Nitroverbindungen Kalziumantagonisten und Beta-Blocker bei der Behandlung oben genannter Krankheiten eingesetzt. Ein ausreichend wirksames Mittel ist noch nicht gefunden worden.

Ziel der Erfindung

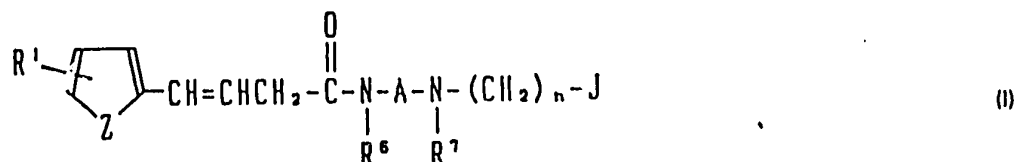
Es ist Ziel der Erfindung, neue Arzneimittel bereitzustellen.

Wesen der Erfindung

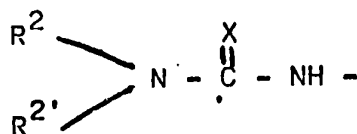
Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, neue Mittel gegen ischämische Herzkrankheiten auf Basis von Butensäurederivaten zu entwickeln.

Es wurde gefunden, daß das Derivat der Butensäure, das nachfolgend beschrieben wird, eine hervorragende koronare Gefäßerweiterungswirkung besitzt.

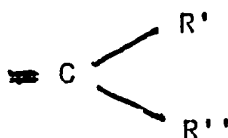
Bei der Erfindung handelt es sich um ein Butensäurederivat, das durch die allgemeine Formel (I) oder ein pharmakologisch akzeptables Salz davon dargestellt wird:



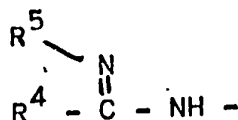
R¹ repräsentiert 1 eine Heteroarylgruppe, 2 eine Gruppe entsprechend der Formel:



wobei R² und R^{2'} identisch oder verschieden voneinander sein können und jeweils ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkyl-, Cycloalkyl-, oder eine Allylgruppe darstellen oder auch wahlweise einen Ring bilden, X stellt ein Sauerstoff- oder Schwefelatom dar, eine durch die Formel: =N-R³ dargestellte Gruppe (wobei R³ eine Cyano-, niedere Alkanoyl-, niedere Alkoxy-carbonyl-, Carbamoyl-, Sulfamoyl-, Alkylsulfonyl-, Arylsulfonyl oder Nitrogruppe repräsentiert) oder eine Gruppe, repräsentiert durch die Formel:



worin R' und R'' identisch oder verschieden voneinander sein können und jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Alkylsulfonyl-, Arylsulfonyl-, oder Nitrilgruppe repräsentieren, 3 eine Gruppe entsprechend der Formel:



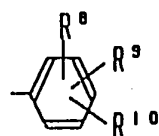
in der R⁴ ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkyl-, eine Cycloalkyl-, oder Allylgruppe repräsentiert und R⁵ eine Cyano-, niedere Alkylcarbonyl-, oder Sulfamoylgruppe darstellt, oder 4 eine Gruppe entsprechend der Formel:

E-NH- (worin E eine Heteroarylgruppe repräsentiert, die substituiert sein kann),

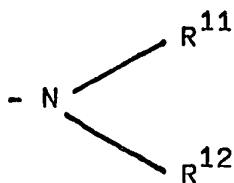
Z repräsentiert ein Sauerstoffatom oder Schwefelatom oder ein Vinyl-, (-CH=CH-) oder Azomethingruppe (-N=CH-), R⁶ und R⁷ können identisch oder verschieden voneinander sein und stehen jeweils für ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkyl-, eine Cycloalkyl-, oder Allylgruppe,

A repräsentiert eine C₆ Alkylengruppe, die einen niederen Alkyl- oder hydroxy-substituierten niederen Alkylsubstituent tragen kann, der an einen beliebigen Kohlenstoff der Gruppe gebunden sein kann,

J repräsentiert eine Gruppe, die durch die Formel:



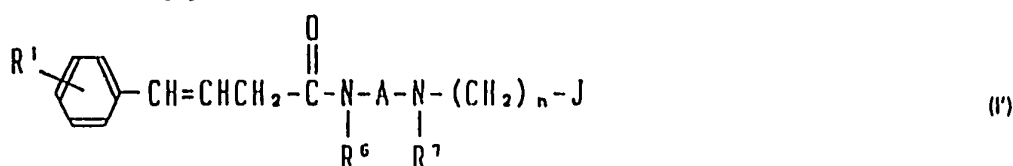
worin R⁸, R⁹ und R¹⁰ identisch oder verschieden voneinander sein können und jeweils ein Wasserstoff- oder Halogenatom, eine niedere Alkyl-, niedere Alkoxy-, Hydroxyl-, Nitro-, Cyano- oder Trifluormethylgruppe repräsentieren, eine Gruppe, die durch die Formel:



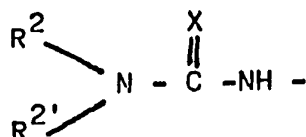
repräsentiert ist, (worin R^{11} und R^{12} identisch oder verschieden voneinander sein können und jeweils ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe repräsentieren) oder eine Alkanoylaminogruppe oder wahlweise beliebige Gliederpaare zwischen R^8 , R^9 und R^{10} eine Alkylendioxygruppe mit angrenzenden Kohlenstoffatomen bilden, und n steht für eine ganze Zahl von 1 bis 6. Wenn nach obiger Definition Z eine Gruppe ist, die durch die Formel: $-\text{CH}=\text{CH}-$ repräsentiert ist, d. h. wenn die Gruppe entsprechend der Formel:



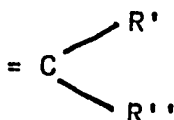
eine Phenylgruppe ist, so ist die Verbindung in der vorgelegten Erfindung ein Butensäurederivat, das durch die folgende allgemeine Formel wiedergegeben wird (I'):



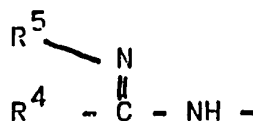
worin R^1 repräsentiert ① eine Heteroarylgruppe, ② eine Gruppe, repräsentiert durch die Formel:



worin R^2 und $\text{R}^{2'}$ identisch oder verschieden voneinander sein können und jeweils ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkyl-, Cycloalkyl- oder Allylgruppe repräsentieren oder R^2 und $\text{R}^{2'}$ auch zusammen einen Ring bilden können, X repräsentiert ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine Gruppe repräsentiert durch die Formel: $=\text{N}-\text{R}^3$ (worin R^3 eine Cyano-, niedere Alkynoyl-, niedere Alkoxykarbonyl-, Carbamoyl-, Sulfamoyl-, Alkylsulfonyl-, Arylsulfonyl- oder Nitrogruppe repräsentiert) oder eine Gruppe, repräsentiert durch die Formel:



(worin R^* und R^{**} identisch oder verschieden voneinander sein können und jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Alkylsulfonyl-, Arylsulfonyl- oder Nitrogruppe repräsentieren), 3 eine Gruppe, die durch die Formel:

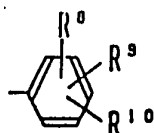


repräsentiert wird, worin R^4 ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkyl-, eine Cycloalkyl-, oder Allylgruppe repräsentiert und R^5 eine Cyano-, niedere Alkylcarbonyl-, niedere Alkoxykarbonyl-, Carbamoyl- oder Sulfamoylgruppe repräsentiert, oder 1 eine Gruppe repräsentiert, die durch die Formel $\text{E}-\text{NH}-$ repräsentiert wird (worin E für eine Heteroarylgruppe steht, die substituiert werden kann),

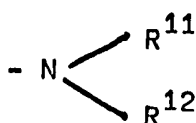
R^6 und R^7 können identisch oder verschieden voneinander sein und jeweils ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkyl-, Cycloalkyl- oder Alkylgruppe repräsentieren,

A repräsentiert eine C_6 -Alkylengruppe, bei der ein niederer Alkyl- oder Hydroxy-substituierter niederer Alkylsubstituent an einen beliebigen Kohlenstoff der Gruppe gebunden sein kann,

J repräsentiert eine Gruppe, die durch die Formel:



repräsentiert ist, worin R^8 , R^9 und R^{10} identisch oder verschieden voneinander sein können und jeweils ein Wasserstoffatom oder Halogenatom, eine niedere Alkyl-, niedere Alkoxy-, Hydroxy-, Nitro-, Cyano- oder Trifluormethylgruppe, eine Gruppe entsprechend der Formel:



(worin R^{11} und R^{12} identisch oder verschieden voneinander sein können und jeweils ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe repräsentieren) oder eine Alkynoylaminogruppe sind oder wahlweise zwei beliebige Glieder aus R^8 , R^9 und R^{10} zusammen mit einem angrenzenden Kohlenstoffatom eine Alkylendioxygruppe bilden und u steht für eine ganze Zahl zwischen 1 bis 6.

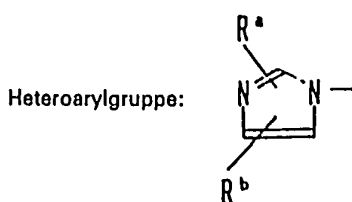
Die niedere Alkylgruppe, die für R^2 , R^2 , R^4 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} und R^{12} in oben genannter Definition der Verbindung (I) entsprechend der vorgelegten Erfindung festgelegt wurde, kann eine gerade C_{1-6} -Kette oder eine verzweigte Alkylgruppe sein, Beispiele daraus schließen ein: Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, n-Butyl-, Isopropyl-, Isobutyl-, sec-Butyl-, n-Pentyl-, 1-Ethylpropyl-, Isoamyl- und n-Hexylgruppen, wovon Methyl- und Ethylgruppen vorrangig Verwendung finden.

Die niedere Alkoxygruppe, die hinsichtlich auf R^8 , R^9 und R^{10} festgelegt wurde, kann jeder der oben beschriebenen niederen Alkylgruppen entsprechen.

Die Heteroarylgruppe, die hinsichtlich R^1 festgelegt wurde, ist eine substituierte oder unsubstituierte heterozyklische Gruppe. Die heterozyklische Gruppe kann ein oder mehrere Stickstoffatome enthalten. Besondere Beispiele dafür sind unter anderem Imidazolylgruppen, wie 1-Imidazolyl- und 2-Imidazolylgruppen sowie 3-Pyridyl, 4-Pyridyl, 1,4-Dihydro-4-oxo-1-pyridyl, 1,4-Dihydro-4-oxo-2-pyridyl, 1-Oxy-4-pyridyl und 1,4-Dihydro-4-oxo-3-pyridyl, wovon 1-Imidazolyl, 1-Oxy-4-pyridyl und 1,4-Dihydro-4-oxo-1-pyridyl am meisten bevorzugt werden.

Diese Heteroarylgruppen können jede aus einer Heteroarylgruppe durch Substitution mit einer niederen Alkylgruppe, wie z. B. einer Methylgruppe abgeleitet werden.

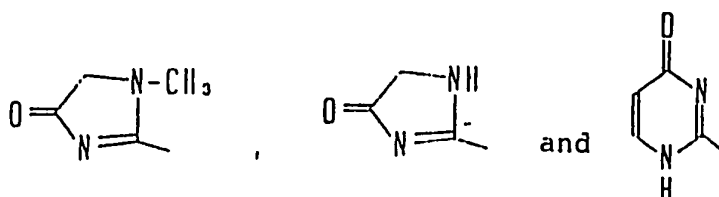
Wie oben beschrieben, ist eine substituierte oder unsubstituierte 1-Imidazolylgruppe ein bevorzugtes Beispiel für die



In obiger Formel können R^a und R^b identisch oder unterschiedlich voneinander sein und repräsentieren jeweils ein Wasserstoffatom, eine Nitro-, Cyano-, Trifluormethyl-, Alkylsulfonyl- oder Arylsulfonylgruppe, ein Halogenatom oder eine niedere Alkoxy-carbonylgruppe.

Unter diesen wird eine durch die Formel dargestellte Gruppe bevorzugt, bei der R^a eine 4-Nitrogruppe und R^b ein Wasserstoffatom ist.

Die Heteroarylgruppe, die in bezug auf E definiert wurde, kann eine substituierte oder unsubstituierte heterozyklische Gruppe sein. Bevorzugte Beispiele dafür sind Ringgruppen mit 5 oder 6 Gliedern, die jeweils ein oder mehrere Stickstoffatome einschließen. Von diesen Gruppen kann jede substituiert werden mit z. B. einer niederen Alkylgruppe, wie Methyl oder einer niederen Alkoxygruppe, wie Methoxyl. Wahlweise kann auch das Kohlenstoffatom, das im Ring enthalten ist, eine Carbonylgruppe mit einem Sauerstoffatom bilden. Repräsentative Beispiele für eine solche Gruppe schließen,



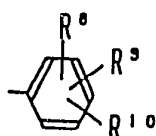
ein. R^3 repräsentiert eine Cyano-, niedere Alkanoyl-, niedere Alkoxy-carbonyl-, Carbomoyl-, Sulfamoyl-, Alkylsulfonyl-, Arylsulfonyl- oder Nitrogruppe, wobei die Cyanogruppe am meisten bevorzugt wird.

Die hinsichtlich R^8 , R^9 und R^{10} definierte Alkanoylaminogruppe, ist eine der Gruppen, die aus einer beliebigen Gruppe der niederen Alkylgruppen, die oben gesondert beschrieben wurden, abgeleitet ist.

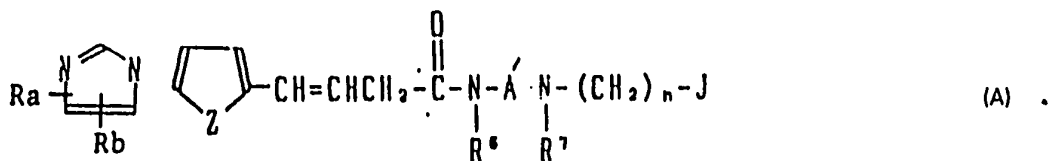
A repräsentiert eine Alkylengruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen.

Die Alkylengruppe kann mit einer niederen Alkylgruppe, wie oben beschrieben, oder einer Hydroxy-substituierten niederen Alkylgruppe (z. B. einer Methyl- oder Hydroxymethylgruppe) an einem beliebigen Kohlenstoff der Alkylengruppe substituiert werden.

J repräsentiert eine Gruppe, die durch die Formel:

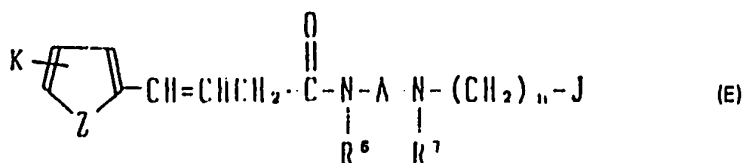
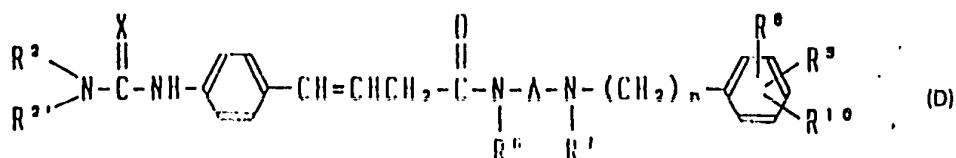
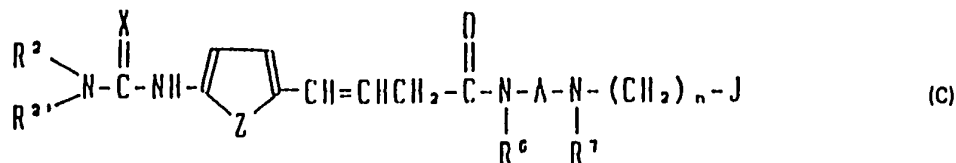
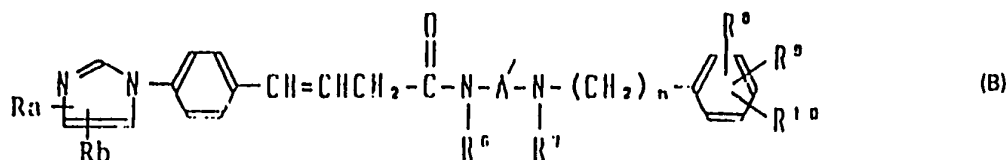


repräsentiert wird, (worin R^8 , R^9 und R^{10} so wie oben definiert, sind). Insbesondere wird bevorzugt, daß 1 bis 3 Glieder aus R^8 , R^9 und R^{10} jeweils eine niedere Alkylgruppe darstellen, wobei eine Methylgruppe noch vorgezogen wird. Bei der Erfindung wird eine Verbindung mit der folgenden Formel (A) bevorzugt:



In der Formel (A) sind Ra und Rb unabhängig voneinander Wasserstoff, Nitro-, Cyano-, Trifluormethylgruppen, ein Alkylsulfonyl-, ein Arylsulfonylrest, ein Halogen oder ein niederes Alkylkarbonyl, Z ist Vinylen, Sauerstoff, Schwefel oder Azomethin, R^6 und R^7 sind die gleichen, wie in Formel (I) definiert, A' ist ein Alkylen mit 4 bis 6 Kohlenstoffatomen und n ist eine ganze Zahl von 1 bis 6. Die Verbindung nach Formel (A), bei der sowohl Ra als auch Rb für Wasserstoff stehen, ist am meisten zu bevorzugen. Danach kommt die Verbindung, bei der Ra für Wasserstoff und Rb für eine Nitro- oder Cyanogruppe stehen. Für die Bildung eines Phenylringes ist Z für Vinylen am günstigsten. An zweiter Stelle steht Schwefel für Z. Wasserstoff oder ein niederes Alkyl werden für R^6 und R^7 bevorzugt. Methyl ist dabei das geeignetste Alkyl. Wasserstoff für R^6 und Methyl für R^7 ist vorzuziehen. Für A' wird ein Alkylen mit 4 Kohlenstoffatomen bevorzugt. Für n wird 2 bevorzugt. Das Phenyl für J hat für R^8 , R^9 und R^{10} vorzugsweise eine niedere Alkoxygruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, besonders Methoxyl, für R^8 , R^9 und R^{10} . Am günstigsten sind 3,4-Dimethoxyphenyl und 3,5-Dimethoxyphenyl.

Die Verbindungen mit den Formeln (B), (C), (D) und (E) sind günstig. Alle Zeichen dieser Formeln wurden oben definiert

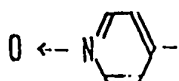
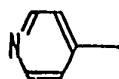
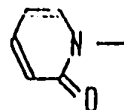
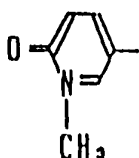
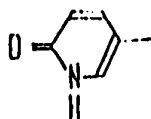
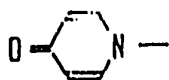


In der Formel (C) sind R^2 und R^2 vorzugsweise Wasserstoff oder ein niederes Alkyl, wie z. B. Methyl. X ist vorzugsweise Schwefel und $=\text{N}-\text{R}^3$, wobei R^3 oben definiert wurde. R^3 ist vorzugsweise ein Cyano, z ist vorzugsweise Vinyl. A ist vorzugsweise ein Alkylen mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen. m ist vorzugsweise 2. J ist vorzugsweise Phenyl mit R^8 , R^9 und R^{10} , wie z. B. 3,4-Dimethoxy und 3,5-Dimethoxy.

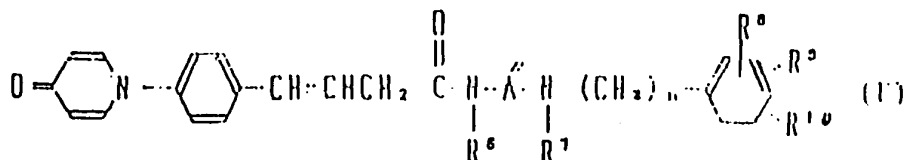
Die Verbindung (D) ist vorzugsweise eine aus (C).

In der Formel (D) ist K Pyridyl, wie z. B. 3-Pyridyl und 4-Pyridyl, N-Oxy-4-pyridyl, 1,4-Dihydro-4-oxo-1-pyridyl, 1,4-Dihydro-4-oxo-2-pyridyl oder

1,4-Dihydro-4-oxo-3-pyridyl, wahlweise mit einem niederen Alkyl. Z ist vorzugsweise Vinyl oder Schwefel. A ist vorzugsweise ein Alkylen mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen, J ist R^8 , R^9 und R^{10} mit Phenyl. K ist vorzugsweise 1,4-Dihydro-4-oxo-1-pyridyl, N-oxo-4-pyridyl und Pyridyl. Bevorzugte Beispiele für K werden nachfolgend gezeigt.



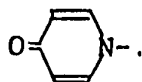
J ist vorzugsweise 3,4-Dimethoxyphenyl oder 3,5-Dimethoxyphenyl. Die günstigste Verbindung hat die nachfolgende Formel (F). A* ist ein Alkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen. Ausgeschlossen sind bei der Formel solche Fälle, in denen A* n-C₃H₇ ist und solche, in denen R⁶ Wasserstoff, R⁷ Methyl ist, n 2 ist und das Phenyl von R⁸, R⁹ und R¹⁰ 3,4-Dimethoxyphenyl ist. Vorzuziehen ist jedoch ein Fall, in dem A* ein Alkyl mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen ist, n gleich 2 ist und das Phenyl eine 3,5-Dimethoxy- oder eine 3,4-Dimethoxygruppe trägt.



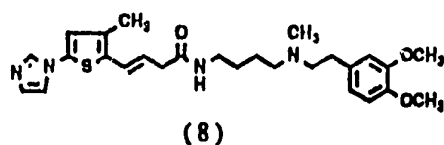
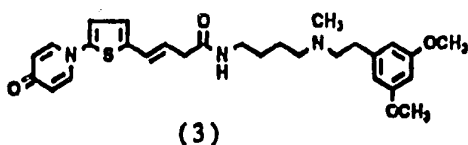
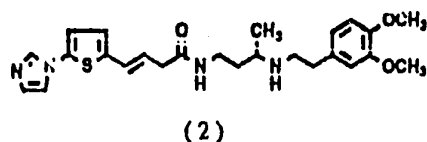
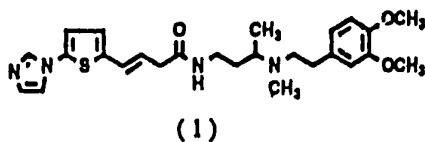
In der Formel (I') ist R¹ vorzugsweise R²R²N-CX-NH und A ein Alkyl mit 3 oder 4 Kohlenstoffatomen. Für andere Darstellungen ist

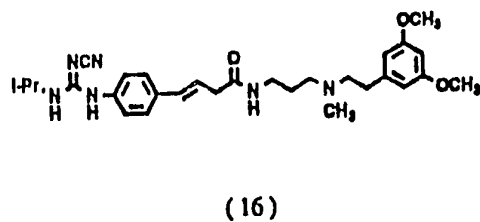
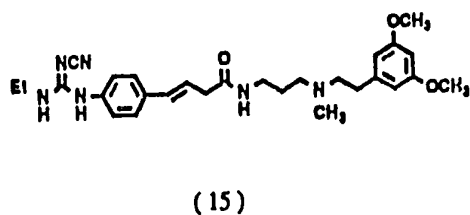
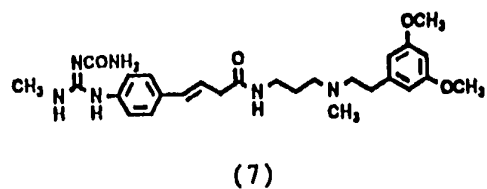
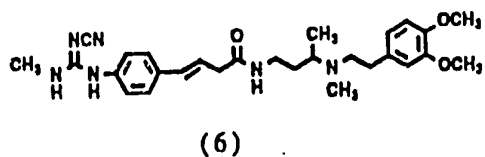
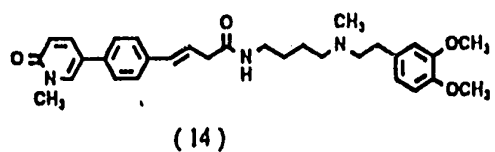
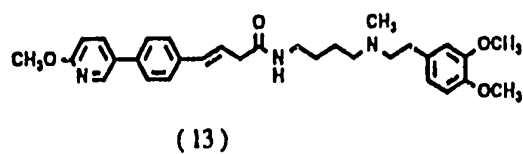
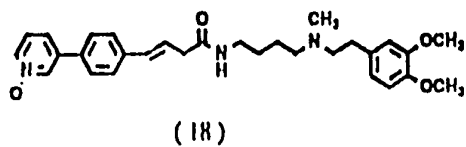
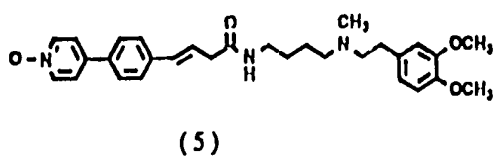
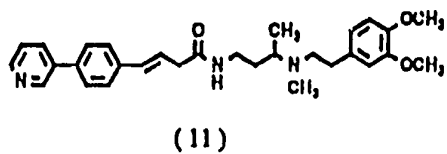
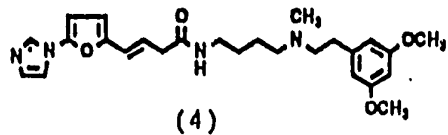
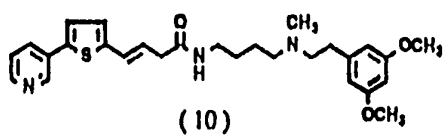
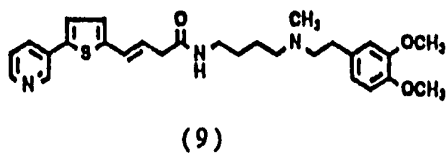
R¹ und A ist ein Alkyl mit 4 Kohlenstoffatomen. R¹ ist Imidazolyl und A ist ein Alkyl mit 4 Kohlenstoffatomen. R¹

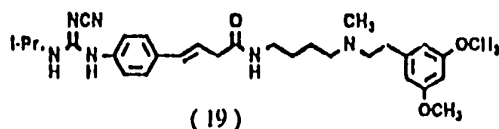
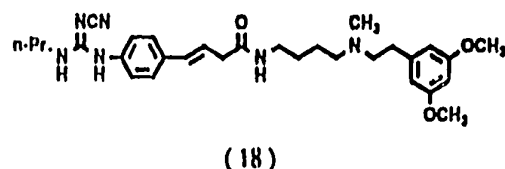
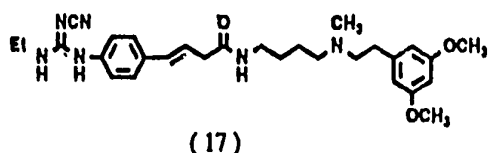
ist Imidazolyl, A ist ein Alkyl mit 4 Kohlenstoffatomen und J ist 3,4-Dimethoxyphenyl oder 3,5-Dimethoxyphenyl. J ist 3,4-Dimethoxyphenyl oder 3,5-Dimethoxyphenyl. R¹ ist



Die folgenden Verbindungen werden preferiert.







- (E)-N-[3-((N'-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)propyl]-4-(4-(N³-methyl-N²-cyanoguanidino)phenyl)-3-butenamid
 (E)-N-[3-((N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)propyl]-4-(4-(N³-methyl-N²-cyanoguanidino)phenyl)-3-butenamid
 (E)-N-[4-((N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)butyl]-4-(4-(1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl)phenyl)-3-butenamid
 (E)-N-[4-((N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)butyl]-4-(4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl)-3-butenamid
 (E)-N-[4-((N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)butyl]-4-(4-nitro-1H-imidazol-1-yl)phenyl)-3-butenamid
 (E)-N-[4-((N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)butyl]-4-(2-(1H-imidazol-1-yl)thiophen-5-yl)-3-butenamid
 (E)-N-[3-((N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)propyl]-4-(4-(1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl)phenyl)-3-butenamid
 (E)-N-[3-((N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)propyl]-4-(4-(N²-methylthioureido)phenyl)-3-butenamid
 (E)-N-[4-((N'-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)butyl]-4-(4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl)-3-butenamid
 (E)-N-[4-((N'-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)butyl]-4-(4-(1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl)phenyl)-3-butenamid
 (E)-N-[4-((N'-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)butyl]-4-(4-(N³-methyl-N²-cyanoguanidino)phenyl)-3-butenamid
 (E)-N-[4-((N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)butyl]-4-(4-(N³-methyl-N²-cyanoguanidino)phenyl)-3-butenamid
 (E)-N-[3-((N'-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)butyl]-4-(4-(1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl)phenyl)-3-butenamid
 (E)-N-[4-((N'-(2-(4-Methoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)butyl]-4-(4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl)-3-butenamid
 (E)-N-[4-((N'-(2-(4-Methoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)butyl]-4-(4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl)-3-butenamid
 (E)-N-[4-((N'-(2-(4-Methoxy-3-methylphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)butyl]-4-(4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl)-3-butenamid
 (E)-N-[3-((N'-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)propyl]-4-(4-(N²-methylureido)phenyl)-3-butenamid
 (E)-N-[4-((N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)butyl]-4-(4-(N²-methylureido)phenyl)-3-butenamid
 (E)-N-[3-((N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)propyl]-4-(4-(N²-methylthioureido)phenyl)-3-butenamid
 (E)-N-[4-((N'-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)propyl]-4-(4-((1-methylamino-2-nitroethen-1-yl)amino)phenyl)-3-butenamid
 (E)-N-[4-((N'-(2-(4-Methoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)butyl]-4-(4-(N³-methyl-N²-cyanoguanidino)phenyl)-3-butenamid
 (E)-N-[4-((N'-(2-(3-Methoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)butyl]-4-(4-(N³-methyl-N²-cyanoguanidino)phenyl)-3-butenamid
 (E)-N-[3-((N'-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)propyl]-4-(4-(1,4-dihydro-4-oxopyrimidin-2-yl)phenyl)-3-butenamid
 (E)-N-[4-((N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)butyl]-4-(4-(1,4-dihydro-4-oxopyrimidin-2-yl)phenyl)-3-butenamid
 (E)-N-[4-((N'-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)butyl]-4-(2-(1H-imidazol-1-yl)thiophen-5-yl)-3-butenamid
 (E)-N-[4-((N'-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)butyl]-4-(4-(4-pyridyl)phenyl)-3-butenamid
 (E)-N-[4-((N'-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)butyl]-4-(4-(3-pyridyl)phenyl)-3-butenamid
 (E)-N-[4-((N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)butyl]-4-(4-(3-pyridyl)phenyl)-3-butenamid
 (E)-N-[4-((N'-(2-(4-Nitrophenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)butyl]-4-(4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl)-3-butenamid
 (E)-N-[4-((N'-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)propyl]-4-(4-((1-methylimidazolin-4-on-2-yl)amino)phenyl)-3-butenamid
 (E)-N-[4-((N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)butyl]-4-(5-(1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl)thiophen-2-yl)-3-butenamid
 (E)-N-[4-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)butyl]-4-(5-(1H-imidazol-1-yl)furan-2-yl)-3-butenamid
 (E)-N-[4-((N'-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)butyl]-4-(4-(N-oxy-4-pyridyl)phenyl)-3-butenamide

(E)-N-[3-(N'-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methylamino)butyl]-4-(4-(N³-methyl-N²-cyanoguanidino)phenyl)-3-butenamide

(E)-N-[4-(N'-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methylamino)butyl]-4-(5-(3-pyridyl)thiophen-2-yl)-3-butenamide

(E)-N-[4-(N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methylamino)butyl]-4-(6-(3-pyridyl)thiophen-2-yl)-3-butenamide

(E)-N-[4-(N'-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methylamino)butyl]-4-(4-(2-methoxy-5-pyridyl)phenyl)-3-butenamide

(E)-N-[4-(N'-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methylamino)butyl]-4-(4-(1,2-dihydro-1-methyl-2-oxo-5-pyridyl)phenyl)-3-butenamide

(E)-N-[3-(N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methylamino)propyl]-4-(4-(N³-ethyl-N²-cyanoguanidino)phenyl)-3-butenamide

(E)-N-[3-(N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methylamino)propyl]-4-(4-(N³-i-propyl-N²-cyanoguanidino)phenyl)-3-butenamide

(E)-N-[4-(N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methylamino)butyl]-4-(4-(N³-ethyl-N²-cyanoguanidino)phenyl)-3-butenamide

(E)-N-[4-(N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methylamino)butyl]-4-(4-(N³-n-propyl-N²-cyanoguanidino)phenyl)-3-butenamid

(E)-N-[4-(N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methylamino)butyl]-4-(4-(N³-i-propyl-N²-cyanoguanidino)phenyl)-3-butenamid

Die Erfindung bietet eine pharmakologische Zusammensetzung, die eine pharmakologisch wirksame Menge der Verbindung oder des Salzes, wie sie oben definiert wurden, mit einem pharmakologisch annehmbaren Träger verbindet. Sie bietet auch eine Methode zur Behandlung, Verhinderung, Linderung oder Besserung bei ischämischen Herzkrankheiten durch Verabreichung der oben definierten Verbindung oder ihrer Salze in einer pharmakologisch wirksamen Menge an Menschen.

Pharmakologisch annehmbare Salze der vorgelegten Erfindung schließen Salze anorganischer Säuren wie Hydrochloride, Sulfate, Hydrobromide und Phosphate ein sowie Salze organischer Säuren wie Formiate, Azetate, Maleate, Fumarate, Tartrate, Methansulfonate, Benzensulfonate und Toluensulfonate.

Obwohl optische Isomere oder Tautomere in Abhängigkeit von der Art des Substituenten der Verbindung laut vorgelegter Erfindung vorkommen, ist es selbstverständlich, daß sie in den Rahmen der vorgelegten Erfindung fallen.

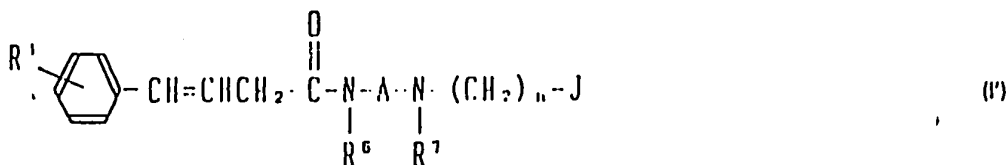
Repräsentative Prozesse zur Darstellung der Verbindung entsprechend der vorgelegten Erfindung werden nachfolgend beschrieben.

Darstellungsprobe

Ein Derivat der Butensäure, dargestellt durch die allgemeine Formel (I), in dem der Teil, der durch die Formel:



dargestellt wird, eine Phenylgruppe entsprechend folgender allgemeiner Formel ist:

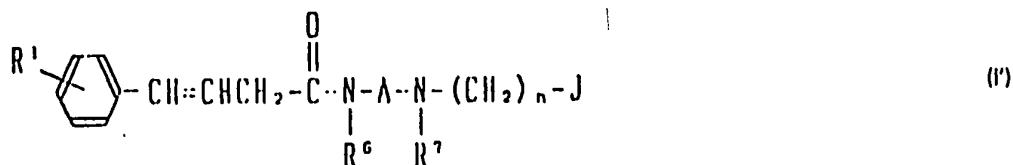


(worin R¹, R⁶, R⁷, A, J und n, die jeweils oben definierten sind), wird z.B. entsprechend der folgenden Umsetzung dargestellt:



+





(worin R², R⁶, R⁷, A, n und J, die jeweils oben definierten sind)

Die gewünschte Verbindung (I') kann dargestellt werden, indem man eine Carbonsäure, vertreten durch die allgemeine Formel (II) oder ein reaktives Derivat davon mit einer durch die allgemeine Formel (III) vertretenen Aminoverbindung zur Reaktion bringt, um eine Amidierung zu erreichen.

Das reaktive Derivat der Verbindung (II) beinhaltet Säurehalide, wie z. B. Säurechlorid und Säurebromid; Säureazid; aktive Ester mit N-Hydroxybenzotriazol oder N-Hydroxysuccinimid; symmetrisches Säureanhydrid und gemischtes Säureanhydrid mit Alkylcarbonsäure oder p-Toluensulfonsäure.

Wenn die eingesetzte Verbindung (II) als freie Säure vorliegt, wird oben genannte Reaktion vorzugsweise in Anwesenheit eines Kondensationsmittels wie z. B. Dicyclohexylkarbodiimid, 1,1'-Kazobenzylidimidazol, Ethylchlorformiat, Diethylazodikarboxylat oder Dipyridyldisulfid bei Raumtemperatur oder unter Kühlung bei -78°C oder darüber oder durch Erhitzen am Rückfluß hergestellt.

Die Reaktion findet in Wasser oder in einem bezüglich der Reaktion inaktiven organischen Lösungsmittel z. B. Methanol, Ethanol, Pyridin, Tetrahydrofuran, Dioxan, Ether, Benzen, Toluol, Xylen, Methylchlorid, Dichlorethan, Chloroform, Dimethylformamid, Methylchlorid, Ethylazetat oder Azetonitril statt; dabei werden im wesentlichen äquimolare Mengen der Verbindung (II) oder einem reaktiven Derivat davon und der Verbindung (III) benutzt oder ein leichter Überschuß einer der beiden.

In Abhängigkeit von der Art des reaktiven Derivats ist es manchmal für die Gleichmäßigkeit des Reaktionsverlaufes vorteilhaft, eine Base, wie z. B. Diisopropylethylamin, Triethylamin, Pyridin, Picolin, Lutidin, N,N-Dimethylanilin, 4-Dimethylaminopyridin, Kaliumkarbonat oder Natriumhydroxid in der Reaktion zu benutzen.

Obwohl die Reaktionstemperatur nicht besonders eingegrenzt ist, sondern in Abhängigkeit von der Art des reaktiven Derivats schwankt, wird die Reaktion im allgemeinen bei einer Temperatur zwischen -20°C und der Rückflußtemperatur durchgeführt, um zur gewünschten Verbindung zu gelangen.

Die durch die allgemeine Formel (II) dargestellte Verbindung, die als Ausgangsmaterial laut der vorgelegten Erfindung dienen soll, kann z. B. durch folgende Umsetzungen dargestellt werden:



-I



Schritt 1



Schritt 2



[worin Hal für ein
Halogenatom steht]

(In obiger Reihe von Formeln ist R¹ wie oben definiert und Ph steht für eine Phenylgruppe)

(Schritt 1)

In diesem Schritt wird eine Verbindung der allgemeinen Formel (V) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (IV) in Anwesenheit eines Kupferkatalysators, wie pulveriges Kupfer oder Kupferoxid, entsprechend der Ullmann-Reaktion zur Reaktion gebracht, um die Verbindung (VI) zu erhalten. Diese Reaktion kann in Abwesenheit eines Lösungsmittels erfolgen oder in Anwesenheit eines organischen Lösungsmittels, das in bezug auf die Reaktion inaktiv ist, z. B. Nitrobenzen, Dimethylformamid oder Pyridin oder Wasser.

Wahlweise kann die durch die allgemeine Formel (VI) dargestellte Verbindung auch hergestellt werden, indem man eine durch die allgemeine Formel (V) wiedergegebene Verbindung mit einem Salz der durch die allgemeine Formel (IV) dargestellten Verbindung mit einem Metall, wie Lithium, Natrium oder Kalium zur Reaktion bringt.

Diese Reaktion kann in Abwesenheit eines Lösungsmittels erfolgen oder in Anwesenheit eines organischen Lösungsmittels, das in bezug auf die Reaktion inaktiv ist, z. B. Dimethylformamid, Dimethylazetamid, Dimethylsulfoxid, Dioxan, Ether oder Tetrahydrofuran.

(Schritt 2)

Eine Verbindung (II) kann hergestellt werden, indem man eine durch die allgemeine Formel (VI) dargestellte Verbindung mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (VI') in einem Lösungsmittel, wie z. B. Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylazetamid oder Dimethylsulfoxid in Anwesenheit von Kalium-t-Butoxyat, basischem Kaliumkarbonat, Ätznatron, Natriumethoxid oder Natriumhydrid bei einer Temperatur von -78°C bis Raumtemperatur in einem normalen Prozeß zur Reaktion bringt.

Wahlweise kann die durch die allgemeine Formel (II) dargestellte Verbindung auch z. B. durch folgenden Prozeß hergestellt werden:

(wenn R¹ eine Gruppe entsprechend der folgenden Formel ist:

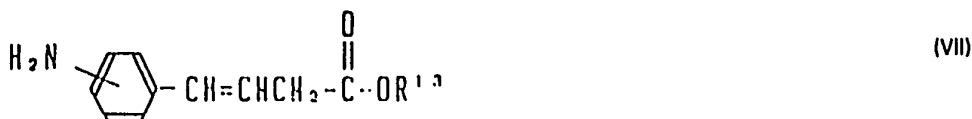


Formel: =N-R³ (worin R³ wie oben definiert ist))



[worin Y für eine
Alkanoylamino-Gruppe wie
Azetylamino steht]

(Schritt 1)

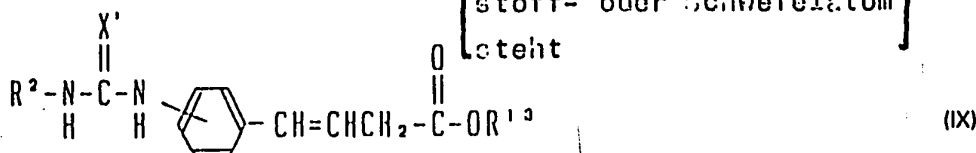


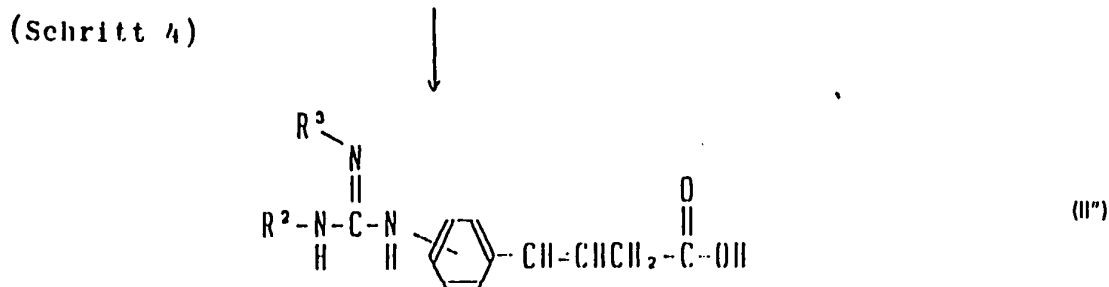
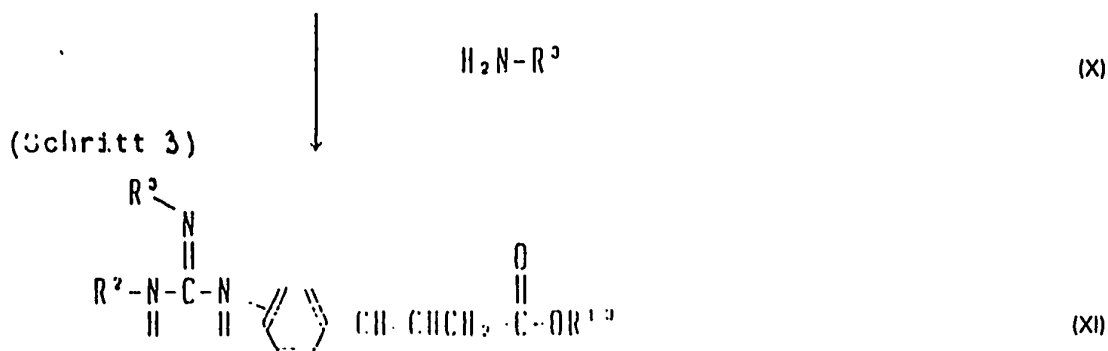
[worin R¹³ für eine
Methyl- oder Ethylgruppe
steht]

(Schritt 2)



[worin X' für ein Sauer-
stoff- oder Schwefelatom
steht]





(In obiger Formelreihe sind R^2 und R^3 wie oben definiert.)

(Schritt 1)

In diesem Schritt wird eine durch die allgemeine Formel (VII) wiedergegebene Verbindung hergestellt, indem man die Alkanoylaminogruppe einer Verbindung der allgemeinen Formel (II') unter sauren oder basischen Bedingungen in einem herkömmlichen Prozeß hydrolysiert und das gewonnene Produkt in einem herkömmlichen Prozeß verestert. Diese Hydrolyse wird in einem Lösungsmittel wie Wasser, Wasser enthaltendes Methanol, Wasser enthaltendes Ethanol, Wasser enthaltendes Tetrahydrofuran oder Wasser enthaltendes Dioxan in Anwesenheit von Salzsäure, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Lithiumhydroxid bei Raumtemperatur oder durch Erwärmung unter Rückfluß durchgeführt. Die Veresterung wird in einem Lösungsmittel wie z.B. Methanol, Ethanol oder Propanol in Anwesenheit von Salzsäure, konzentrierter Schwefelsäure oder p-Toluensulfonsäure bei Raumtemperatur oder durch Erhitzen unter Rückfluß durchgeführt.

(Schritt 2)

In diesem Schritt wird eine durch die allgemeine Formel (VII) dargestellte Verbindung mit einer durch die allgemeine Formel (VIII) dargestellten Verbindung zur Reaktion gebracht, um eine durch die allgemeine Formel (IX) wiedergegebene Verbindung zu erhalten.

Diese Reaktion wird vorzugsweise in Abwesenheit jeglichen Lösungsmittels oder in Anwesenheit eines bei der Reaktion inaktiven Lösungsmittels wie z.B. Chloroform, Dichlormethan, Dichlorethan, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzen, Toluol, Xylen oder Dimethylformamid bei Raumtemperatur oder durch Erhitzen unter Rückfluß vorgenommen.

(Schritt 3)

In diesem Schritt wird eine durch die allgemeine Formel (IX) dargestellte Verbindung mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (X) in Anwesenheit eines Kondensierungsmittels, wie z.B. N,N'-Dicyclohexylkarbodiimid in Reaktion gebracht, um eine durch die allgemeine Formel (XI) dargestellte Verbindung zu erhalten.

Die Reaktion wird vorzugsweise in Abwesenheit jeglichen Lösungsmittels oder in Anwesenheit eines bei der Reaktion inaktiven organischen Lösungsmittels, wie z.B. Chloroform, Dichlormethan, Dichlorethan, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Azetonitril, Benzen, Toluol oder Xylen bei Raumtemperatur oder durch Erhitzen unter Rückfluß durchgeführt.

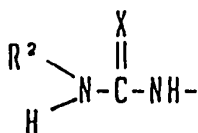
Wahlweise kann die durch die allgemeine Formel (XI) dargestellte Verbindung auch hergestellt werden, indem man eine durch die allgemeine Formel (IX) wiedergegebene Verbindung mit Dimethylsulfat, Trimethyloxoniumtetrafluorborat, Triethyloxoniumtetrafluorborat, Methyljodid oder Ethyljodid in einem herkömmlichen Prozeß zur Reaktion bringt, um ein Isoharnstoff- oder Isothioharnstoffderivat zu erhalten. Das Isoharnstoff- oder Isothioharnstoffderivat bringt man mit einer durch die allgemeine Formel (X) dargestellten Verbindung oder einem Salz davon mit Lithium, Natrium oder Kalium zur Reaktion. Diese Reaktion wird vorzugsweise in Abwesenheit in jeglichen Lösungsmitteln oder in Anwesenheit eines bei der Reaktion inaktiven organischen Lösungsmittels, wie z.B. Chloroform, Dichlormethan, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Azetonitril, Benzen, Toluol oder Xylen, bei Raumtemperatur oder am Rückfluß durchgeführt.

(Schritt 4)

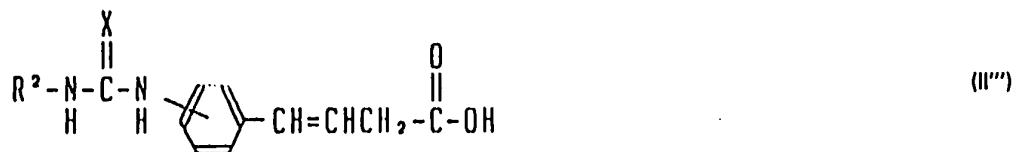
Eine durch die allgemeine Formel (XI) wiedergegebene Verbindung wird in einem herkömmlichen Prozeß unter sauren oder basischen Bedingungen hydrolysiert, um eine durch die allgemeine Formel (II') dargestellte Verbindung zu erhalten.

Die Hydrolyse wird in einem Lösungsmittel, wie z.B. Wasser, wasserhaltigem Methanol, wasserhaltigem Ethanol, wasserhaltigem Tetrahydrofuran oder wasserhaltigem Dioxan, in Anwesenheit von Salzsäure, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Lithiumhydroxid bei Raumtemperatur oder durch Erhitzen am Rückfluß durchgeführt.

Wenn R^1 eine durch die Formel:

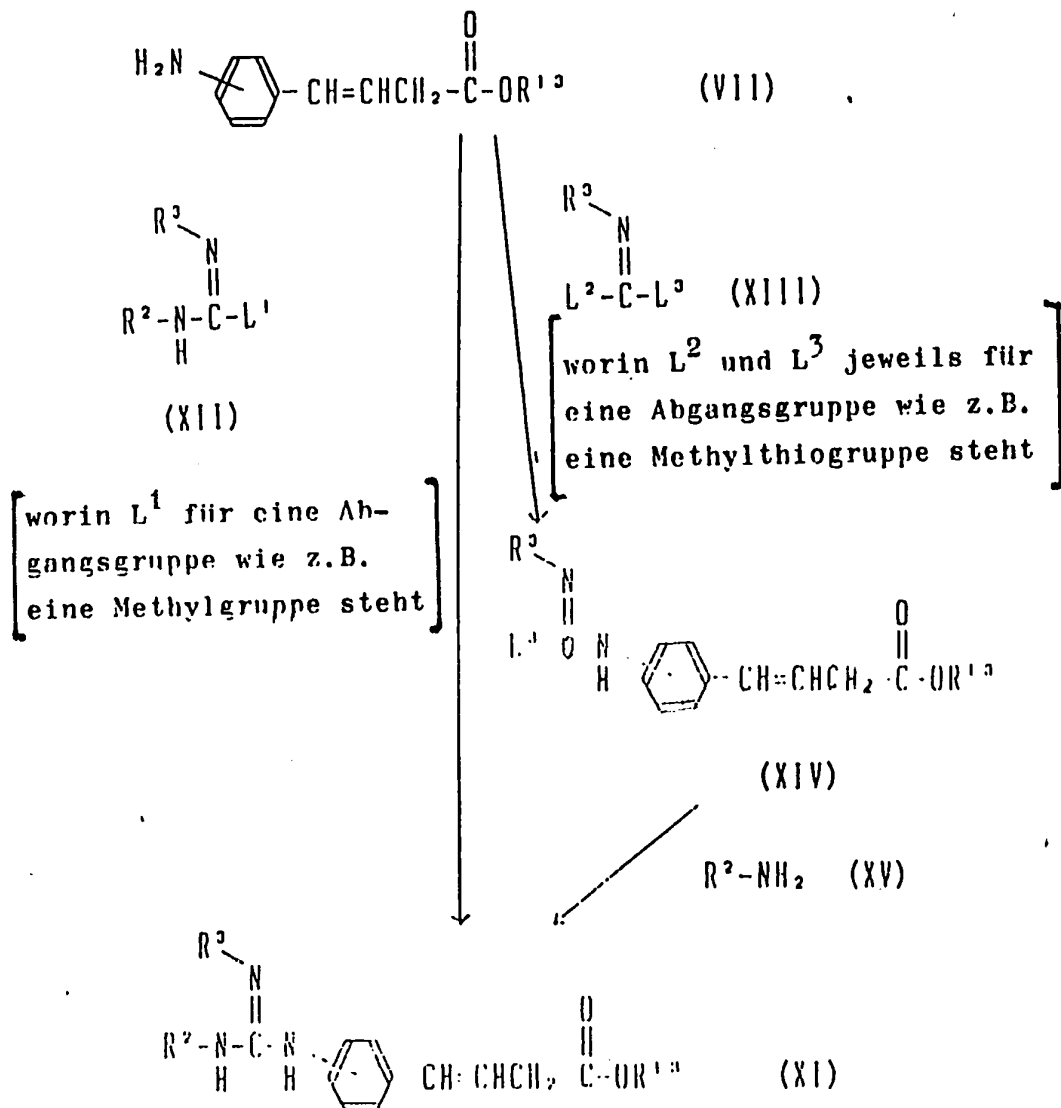


dargestellte Gruppe ist, in der R^2 wie oben definiert ist und x ein Sauerstoff- oder Schwefelatome (d.h., wenn R^2 ein Wasserstoffatom ist), kann, wie nachfolgend beschrieben, eine durch die allgemeine Formel:



beschriebene Verbindung einfach hergestellt werden, indem man eine durch die allgemeine Formel (IX) dargestellte Verbindung in ähnlicher Weise wie oben in Schritt 4 beschrieben hydrolysiert.

Wahlweise kann eine durch die allgemeine Formel (XI) dargestellte Verbindung auch durch folgende Umsetzung hergestellt werden:

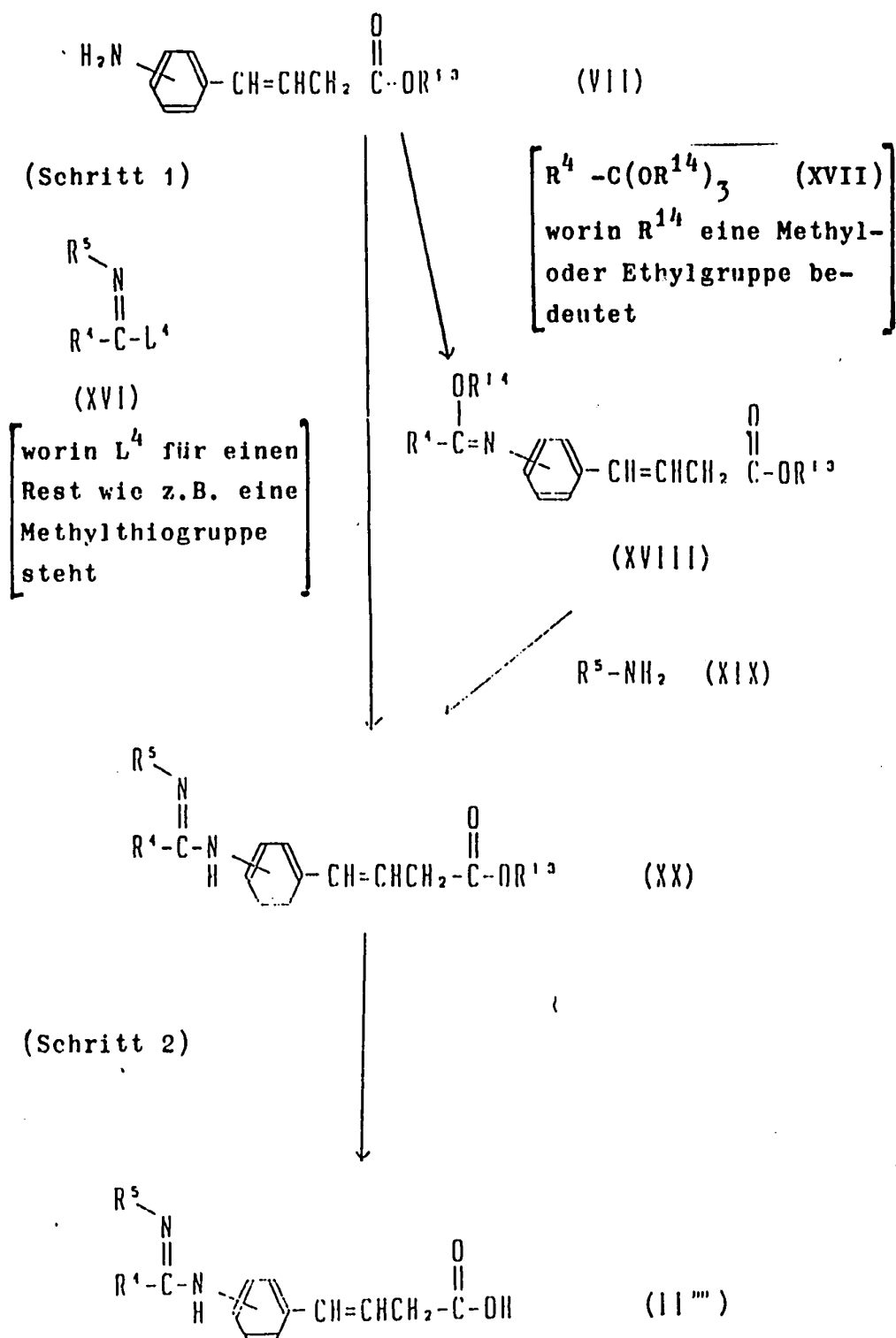


(In der obigen Formelreihe sind R^2 , R^3 und R^{13} wie oben definiert.)

Eine durch die allgemeine Formel (XI) wiedergegebene Verbindung kann hergestellt werden, indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel (VII) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (XIII) zur Reaktion bringt und das erhaltene Produkt mit einem durch die allgemeine Formel (XV) wiedergegebenen Amin oder einem Salz davon mit Lithium, Natrium oder Kalium zur Reaktion bringt oder indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel (VII) mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (XII) zur Reaktion bringt.

Diese Reaktionen werden vorzugsweise in Abwesenheit jeglichen Lösungsmittels durchgeführt oder in Anwesenheit eines bei der Reaktion inaktiven organischen Lösungsmittels, wie z.B. Chloroform, Dichlormethan, Dichlorethan, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Acetonitril, Benzen, Toluol oder Xylen, bei Raumtemperatur oder durch Erhitzen am Rückfluß.

Weiter kann die durch die allgemeine Formel (II) wiedergegebene Verbindung mittels folgender Umsetzungen hergestellt werden:



(In obiger Formelreihe sind R^4 , R^5 und R^{13} jeweils wie oben definiert.)

(Schritt 1)

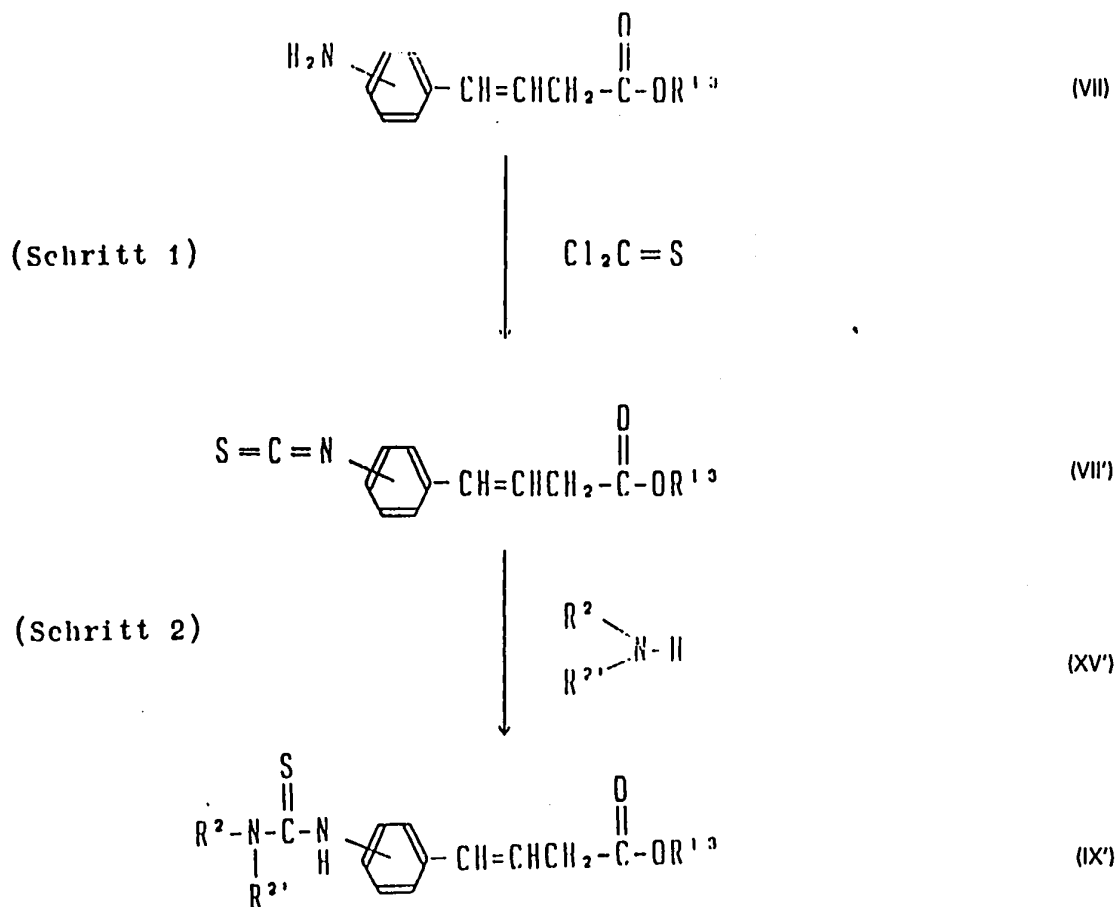
Eine der allgemeinen Formel (XX) entsprechende Verbindung kann hergestellt werden, indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel (VII) mit einer durch die allgemeine Formel (XVII) dargestellte Orthoesterverbindung wie z. B. Methylorthoformiat, Methylorthoacetat, Ethylorthoacetat, Methylorthopropionat oder Ethylorthopropionat zur Reaktion bringt und das erhaltene Produkt mit einem der allgemeinen Formel (XIX) entsprechenden Amin oder Salz davon mit Lithium, Natrium oder Kalium zur Reaktion bringt oder indem man eine durch die allgemeine Formel (VII) wiedergegebene Verbindung mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (XVI) zur Reaktion bringt.

Diese Reaktionen finden jeweils vorzugsweise in Abwesenheit jeglichen Lösungsmittels oder in Anwesenheit eines bei der Reaktion inaktiven organischen Lösungsmittels wie z. B. Chloroform, Dichlormethan, Dichlorethan, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Acetonitril, Benzen, Toluol oder Xylen bei Raumtemperatur oder durch Erhitzen am Rückfluß statt.

(Schritt 2)

Eine Verbindung der allgemeinen Formel (XX) wird unter sauren oder basischen Bedingungen hydrolysiert, um eine Verbindung der allgemeinen Formel (II''') zu erhalten.

Diese Hydrolyse wird durchgeführt in einem Lösungsmittel wie z. B. Wasser, wasserhaltigem Methanol, wasserhaltigem Ethanol, wasserhaltigem Tetrahydrofuran oder wasserhaltigem Dioxan in Anwesenheit von Salzsäure, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Lithiumhydroxid bei Raumtemperatur oder durch Erhitzen am Rückfluß. Weiterhin kann eine durch die allgemeine Formel (IX) wiedergegebene Verbindung, in der x' ein Schwefelatom ist, auch durch die folgenden Umsetzungen hergestellt werden:



(In obiger Formelreihe sind R^2 , $\text{R}^{2'}$ und R^{13} wie oben definiert.)

(Schritt 1)

In diesem Schritt wird eine Verbindung der allgemeinen Formel (VII) in Anwesenheit oder Abwesenheit einer Base mit Thiophosgen zur Reaktion gebracht, um eine Verbindung der allgemeinen Formel (VII') zu erhalten.

Die Base kann Triethylamin, Pyridin oder 2,6-Lutidin sein.

Diese Reaktion wird vorzugsweise in Abwesenheit jeglichen Lösungsmittels durchgeführt oder in Anwesenheit eines bei der Reaktion inaktiven organischen Lösungsmittels wie z. B. Chloroform, Dichlormethan, Dichlorethan, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzen, Toluol, Xylen oder Dimethylformamid bei normalen Temperaturen oder unter Kühlung mit Eis oder durch Erhitzen unter Rückfluß.

(Schritt 2)

In diesem Schritt wird eine Verbindung der allgemeinen Formel (VII') mit einer durch die allgemeine Formel (XV') dargestellten Verbindung zur Reaktion gebracht, um eine Verbindung der allgemeinen Formel (IX') zu erhalten.

Diese Reaktion wird vorzugsweise in Abwesenheit jeglichen Lösungsmittels oder in Anwesenheit eines bei der Reaktion inaktiven organischen Lösungsmittels wie z. B. Chloroform, Dichlormethan, Dichlorethan, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Acetonitril, Benzen, Toluol oder Xylen bei normalen Temperaturen oder unter Kühlung mit Eis oder durch Erhitzen unter Rückfluß durchgeführt.

Andererseits kann ein anderes Ausgangsmaterial, d. h. die Verbindung (III), z. B. durch folgende Umsetzung hergestellt werden:

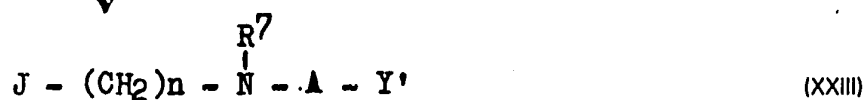
(Herstellungsprozeß 1)



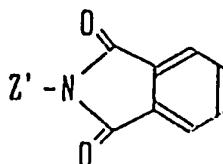
(Schritt 1)



[worin X' und Y' jeweils einen Rest
wie z. B. ein Halogenatom oder eine Methansulfonyl-
oxy- oder p-Toluensulfonyloxy-Grup-
pe oder eine geschützte Hydroxyl-
gruppe wie z. B. eine Tetrahydropy-
ranyloxy-, Trimethylsiloxy-, t-
Butyldimethylsiloxy- oder Trityloxy-
Gruppe darstellt]

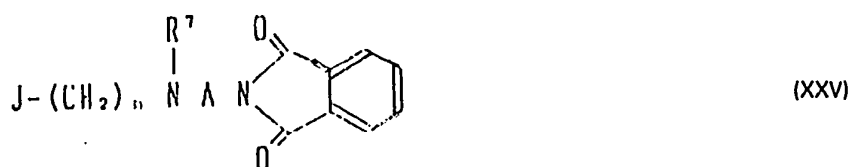


(Schritt 2)

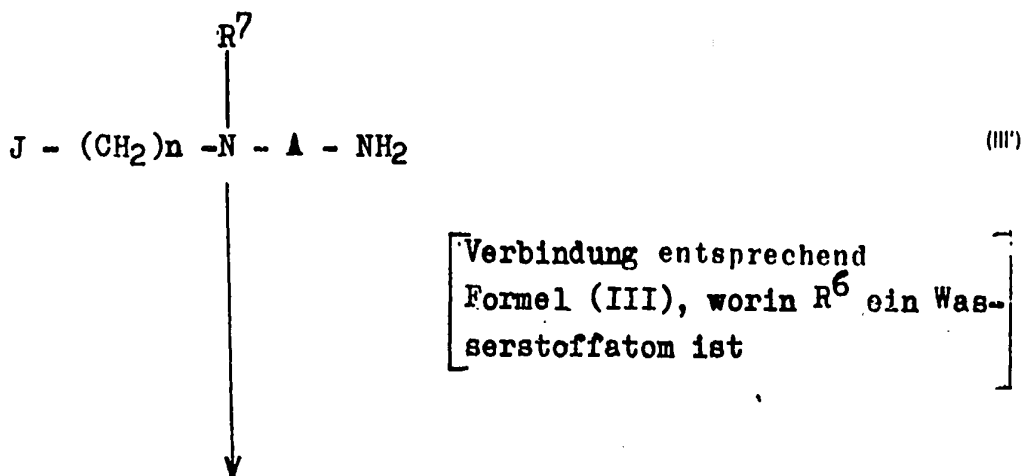


(XXIV)

[worin Z' für ein Wasserstoffatom
oder ein Alkalimetall steht]



(Schritt 3)



(Schritt 4)



(In obiger Formelreihe sind R^6 , R^7 , n , A und J wie oben definiert.)

(Schritt 1)

In diesem Schritt wird eine Verbindung, die durch die allgemeine Formel (XXI) repräsentiert wird, mit einer durch die allgemeine Formel (XXII) repräsentierten Verbindung entsprechend eines herkömmlichen Prozesses in Reaktion gebracht, um eine Verbindung (XXIII) zu erhalten.

Genauer: Die Reaktion zwischen beiden Verbindungen wird in einem Lösungsmittel, wie Benzen, Toluol, Xylen, Dimethylformamid, Azetonitril, Dimethylsulfoxid, Dioxan oder Tetrahydrofuran, in Anwesenheit einer Base, wie Kaliumkarbonat, Natriumkarbonat, Triethylamin oder Diisopropylethylamin, unter Erhitzen durchgeführt, um eine Verbindung (XXIII) zu erhalten.

(Schritt 2)

Eine Verbindung der allgemeinen Formel (XXIII), in der Y' ein Rest (Halogenatom oder eine Methansulfonyloxygruppe) ist, wird durch ihre Reaktion mit einem Alkalimetallsalz von Phthalimid (XXIV) (Kalium- oder Natriumsalz) in Anwesenheit einer Base (Kalium- oder Natriumkarbonat) in eine Verbindung (XXV) umgewandelt.

Andererseits: Eine durch die allgemeine Formel (XXIII) repräsentierte Verbindung, in der Y' eine geschützte Hydroxylgruppe ist (Trityloxy- oder eine *t*-Butyldimethylsiloxygruppe), wird in eine Verbindung (XXV) umgewandelt, indem die Schutzgruppe von der Verbindung entsprechend eines herkömmlichen Prozesses abgetrennt und das erhaltene Produkt einer Reaktion mit Phthalimid, Triphenylphosphin und Diethylazodikarboxylat unterworfen wird. Bei dieser Reaktion wird ein inertes Lösungsmittel wie z. B. Dimethylsulfoxid, Dimethylazetat, Azetonitril und Tetrahydrofuran benutzt.

(Schritt 3)

Eine Verbindung (III') (entsprechend der durch die Formel (III) repräsentierten Verbindung, in der R^6 H ist) kann hergestellt werden, indem man eine durch die allgemeine Formel (XXV) repräsentierte Verbindung am Rückfluß, z. B. mit Hydrazinmonohydrat in Anwesenheit eines organischen Lösungsmittels, wie Methanol oder Ethanol, erhitzt.

(Schritt 4)

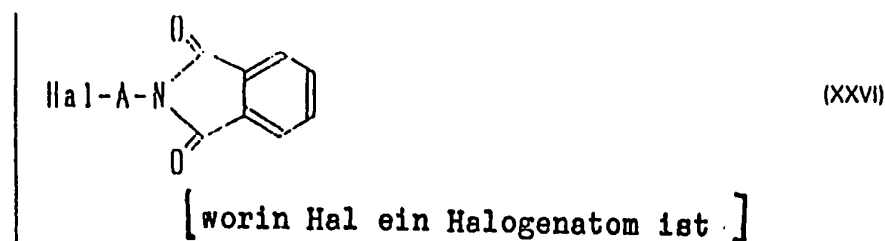
Eine Verbindung der allgemeinen Formel (III) kann hergestellt werden, indem man eine durch die allgemeine Formel (III') (entsprechend einer durch die allgemeine Formel (III) repräsentierten Verbindung, in der R^6 H ist) repräsentierte Verbindung mit einem Aldehyd oder Keton in Anwesenheit eines Katalysators, wie Palladium/Kohlenstoff, Platinoxid oder Raney-Nickel, in einer Wasserstoffatmosphäre entsprechend einer reduktiven Aminolyse reagieren läßt.

Der bei diesem Schritt zu verwendende Aldehyd bzw. das Keton kann Azeton, Zyklobutanon, Zyklopentanon oder Benzaldehyd sein. Weiterhin können bei diesem Schritt Lösungsmittel, wie Methanol, Ethanol, Benzen, Toluol, Xylen, Dimethylformamid, Tetrahydrofuran, Dioxan oder Ethylazetat, verwendet werden.

Als weitere Variante kann eine durch die allgemeine Formel (III) repräsentierte Verbindung hergestellt werden, indem eine Verbindung der allgemeinen Formel (III') entsprechend einem herkömmlichen Prozeß in ein Säureamid oder Karbamat umgewandelt wird, wie N-Formyl-, N-Azetyl-, N-Methoxykarbonyl oder N-Ethoxykarbonyl, und indem das erhaltene Säureamid oder Karbamat mit einem Metallhydridkomplex, wie Lithiumaluminiumhydrid oder Boran, reduziert wird.

Diese Reaktion wird in einem Lösungsmittel, wie Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan oder Diethylen glykoldimethylether, bei Raumtemperatur oder durch Erhitzen am Rückfluß durchgeführt.

Die Verbindung (XXV) kann auch durch folgende Umsetzung hergestellt werden:

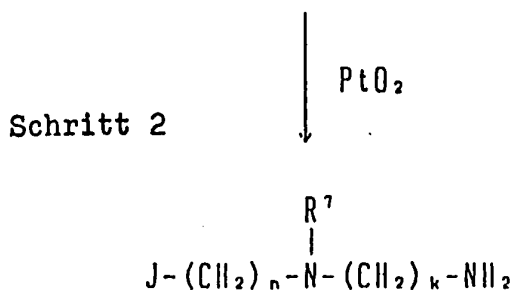
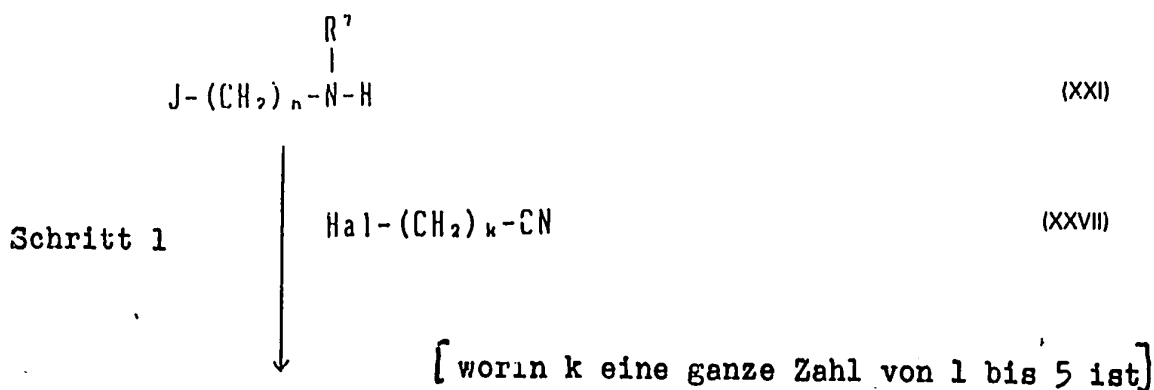


(In der obigen Formelserie sind R⁷, n, A und J alle wie oben definiert.)

Es kann nämlich eine Verbindung (XXV) hergestellt werden, indem eine durch die allgemeine Formel (XXI) repräsentierte Verbindung mit einer Verbindung (XXVI) in Anwesenheit einer Base wie Kaliumkarbonat, Natriumkarbonat, Triethylamin oder Diisopropylethylamin bei Raumtemperatur oder durch Erhitzen unter Rückfluß zur Reaktion gebracht wird.

Bei dieser Reaktion können Lösungsmittel wie Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Dimethylazetamid oder Azetonitril verwendet werden.

(Herstellungsprozeß 2)



[eine Verbindung der Formel (III),
worin R⁶ Wasserstoff ist]

(In der obigen Formelreihe sind R^7 , n , J alle wie oben definiert.)

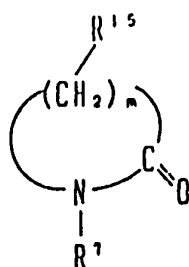
(Schritt 1)

Eine Verbindung der allgemeinen Formel (XXI) wird mit einer durch die allgemeine Formel (XXVII) repräsentierten Verbindung ohne jegliches Lösungsmittel oder in Anwesenheit eines Lösungsmittels wie Dichlormethan, Chloroform, Azetonitril, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Ether, Tetrahydrofuran, Methanol oder Ethanol durch Erhitzen unter Rückfluß zur Reaktion gebracht, um eine Verbindung (XXVIII) zu erhalten.

(Schritt 2)

Eine durch die allgemeine Formel (XXVIII) repräsentierte Verbindung wird in Anwesenheit eines Katalysators wie Palladium/Kohlenstoff, Platinoxid oder Raney-Nickel hydriert, um eine Verbindung der allgemeinen Formel (III') zu erhalten. Diese Hydrierung wird in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Dimethylformamid oder Ethylazetat unter normalem oder erhöhtem Druck bei normaler oder erhöhter Temperatur durchgeführt.

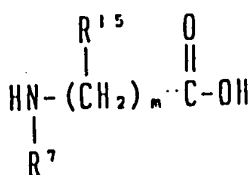
(Herstellungsprozeß 3)



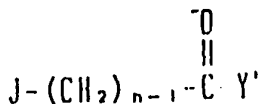
(XXIX)

Schritt 1

[worin M eine ganze Zahl von 1 bis 5
und R^{15} eine niedere Alkylgruppe ist]



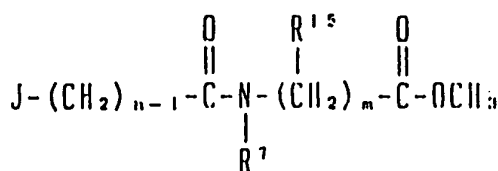
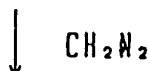
(XXX)



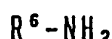
(XXXI)

Schritt 2

[worin Y' eine Abgangsgruppe
wie z.B. ein Halogenatom ist]

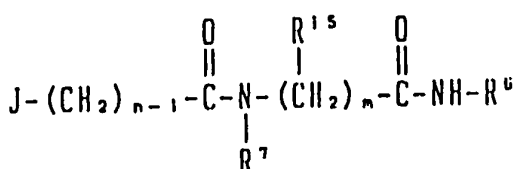


(XXXII)



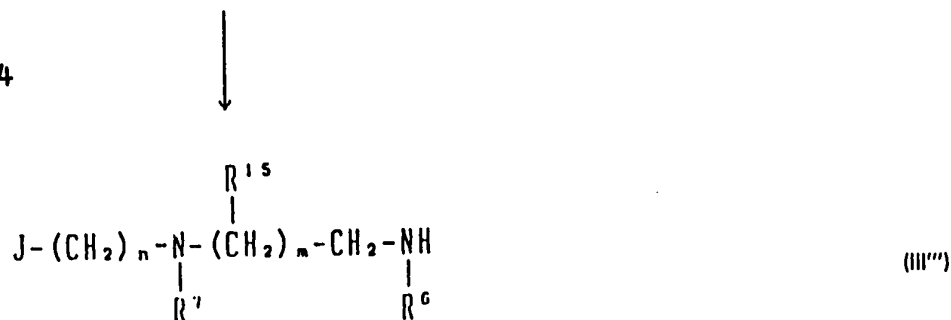
(XXXIII)

Schritt 3



(XXXIV)

Schritt 4



(In obiger Formelreihe sind R^6 , R^7 , n und J alle wie oben definiert.)

(Schritt 1)

Ein Laktam der allgemeinen Formel (XXIX) wird in einem sauren oder basischen Milieu entsprechend eines herkömmlichen Prozesses hydrolysiert, um eine durch die allgemeine Formel (XXX) repräsentierte Verbindung zu erhalten.

Diese Hydrolyse wird in einem Lösungsmittel wie Wasser, wasserhaltigem Methanol, wasserhaltigem Ethanol, wasserhaltigem Tetrahydrofuran oder wasserhaltigem Dioxan in Anwesenheit von Salzsäure, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Lithiumhydroxid bei Raumtemperatur oder durch Erhitzen am Rückfluß durchgeführt.

(Schritt 2)

Eine durch die allgemeine Formel (XXXII) repräsentierte Verbindung kann hergestellt werden, indem man eine Verbindung der allgemeinen Formel (XXX) mit einer durch die allgemeine Formel (XXXI) repräsentierte Verbindung in Reaktion bringt, um die Azylierung durchzuführen und das erhaltene Produkt mit Diazomethan zu methylieren.

Diese Azylierung wird in einem organischen Lösungsmittel, wie Dichlormethan, Chloroform, Azetonitril, Dimethylformamid, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzen, Toluol oder Xylen, in Anwesenheit einer Base, wie Triethylamin, Pyridin, Kaliumkarbonat oder Natriumkarbonat, bei normalen Temperaturen oder durch Kühlen mit Eis oder durch Erhitzen am Rückfluß durchgeführt.

(Schritt 3)

Eine Verbindung der allgemeinen Formel (XXXIV) kann hergestellt werden, indem man eine durch die allgemeine Formel (XXXII) repräsentierte Verbindung mit einer Verbindung der allgemeinen Formel (XXXIII) in Reaktion bringt, um die Amidierung durchzuführen.

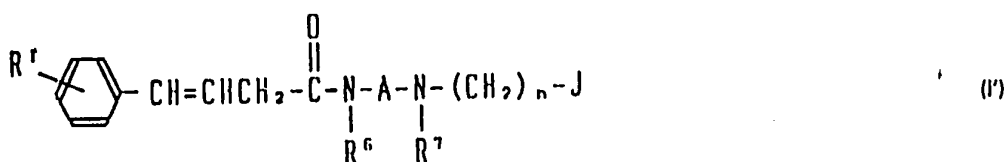
Diese Reaktion wird ohne jegliches Lösungsmittel oder in Anwesenheit eines inerten organischen Lösungsmittels, wie z. B.

Methanol, Ethanol, Dichlormethan, Chloroform, Tetrahydrofuran, Ether, Dioxan, Benzen, Toluol, Xylen oder Dimethylsulfoxid, bei Raumtemperatur oder durch Erhitzen am Rückfluß durchgeführt.

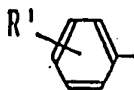
(Schritt 4)

Eine durch die allgemeine Formel (XXXIV) repräsentierte Verbindung wird mit einem Metallhydrid wie Lithiumaluminiumhydrid oder Boran reduziert, um eine durch die allgemeine Formel (III'') repräsentierte Verbindung zu erhalten. Diese Reduktion wird in einem organischen Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Ether, Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan oder Diethylenglykoldimethylether bei Raumtemperatur oder durch Erhitzen unter Rückfluß durchgeführt.

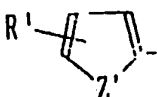
Zielverbindungen der vorliegenden Erfindung, die nicht durch die folgende allgemeine Formel repräsentiert werden, können durch die selben, oben beschriebenen Umsetzungen hergestellt werden.



(worin R^1 , R^6 , R^7 , n , A und J wie oben definiert sind, d. h., Verbindungen, die durch die allgemeine Formel (I') repräsentiert werden, worin der durch die Formel



repräsentierte Anteil ersetzt wird durch die durch die Formel

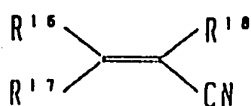


repräsentierte Gruppe, worin Z' ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder eine Azomethingruppe repräsentiert.)

Herstellungsprozeß 4

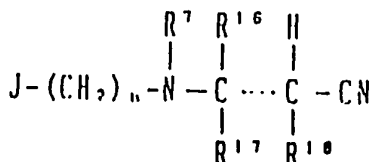


Schritt 1



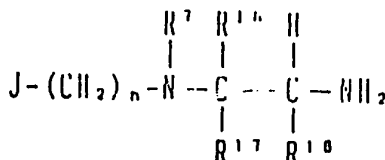
(XXXV)

[darin bedeuten R^{16} , R^{17} und R^{18} jeweils ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe]



(XXXVI)

Schritt 2

 H_2 

(III''')

(R^6 in Formel (III) bedeutet Wasserstoff)

In der obigen Formel sind R^7 , n und J alle wie oben definiert.

(1. Schritt)

Eine Verbindung (XXXVI) kann man erhalten, indem man eine Verbindung der Formel (XXI) mit einer Verbindung der Formel (XXXV) ohne jegliches Lösungsmittel oder in einem Lösungsmittel wie Dichlormethan, Chloroform, Azetonitril, N,N-Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Tetrahydrofuran, 1,4-Dioxan, Methanol oder Ethanol bei Raumtemperatur oder durch Erhitzen am Rückfluß reagieren läßt.

(2. Schritt)

Eine Verbindung der Formel (III''') kann man erhalten, indem man eine Verbindung der Formel (XXXVI) in Anwesenheit eines Katalysators wie Palladium-Kohle, Platinoxid oder Raney-Nickel hydriert.

Zu den bei dieser Reaktion verwendeten Lösungsmitteln gehören Methanol, Ethanol usw. Die Reaktion wird bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur sowie unter atmosphärischem oder erhöhtem Druck durchgeführt.

Im folgenden werden pharmakologische Testbeispiele beschrieben, um die Wirkung der Verbindung entsprechend der vorliegenden Erfindung im Detail zu beschreiben.

Pharmakologische Testbeispiele

Steigernde Wirkung auf koronaren Blutfluß bei anästhesiertem, thorakotomisiertem Hund

Hundebastarde wurden durch Inhalationsanästhesie mit Enfluran thorakotomisiert. Zur Messung des koronaren Blutflusses wurde eine elektromagnetische Flußsonde in die linke zirkumflexe Koronararterie des Hundes gebracht.

Die Testverbindungen wurden mit einer Dosis von 0,03 mg/kg intravenös mittels eines Katheters in die Femoralvene verabreicht. Der den koronaren Blutfluß steigernde Effekt wurde durch die Steigerungsraten im Blutfluß (basierend auf denen vor der Verabreichung) ermittelt und ist durch das Symbol (+) entsprechend den Kriterien, die noch beschrieben werden, ausgewiesen. Die Resultate sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1

Steigernde Wirkung auf koronaren Blutfluß bei anästhesiertem, thorakotomisiertem Hund

Testverbindung	Koronarer Blutfluß
Verbindung A	++
B	++
C	+++
D	++++
E	++
F	+
G	++++
H	+
I	+
J	+
K	+
L	++++
M	+++
N	++
O	++
P	+
Q	++

Die Testverbindungen K, O, P und Q wurden in einer Dosis von 0,01 mg/kg verabreicht.

Anmerkung: Die Symbole „+“, „++“, „+++“, „++++“ in der obigen Tabelle repräsentieren die Steigerungsraten des koronaren Blutflusses bzw. sind in Tabelle 2 notiert.

Tabelle 2

Steigerungsrate des koronaren Blutflusses

+	1 bis 100%
++	101 bis 200%
+++	201 bis 300%
++++	über 300%

Die Testverbindungen A bis Q, die in den folgenden Testbeispielen verwendet wurden, sind folgende:

Verbindung A (Verbindung von Beispiel 4)

(E)-N-[4-((N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)butyl]-4-(4-(1 H-imidazol-1-yl)-phenyl)-3-butenamid

Verbindung B (Verbindung von Beispiel 3)

(E)-N-[4-((N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)butyl]-4-(4-(1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl)-phenyl)-3-butenamid

Verbindung C (Verbindung von Beispiel 1)

(E)-N-[3-((N'-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)propyl]-4-(4-(N³-methyl-N²-cyanoguanidino)phenyl)-3-butenamid

Verbindung D (Verbindung von Beispiel 2)

(E)-N-[3-((N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)propyl]-4-(4-(N³-methyl-N²-cyanoguanidino)phenyl)-3-butenamid

Verbindung E (Verbindung von Beispiel 20)

(E)-N-[4-((N'-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)pentyl]-4-(4-(1 H-imidazol-1-yl)-phenyl)-3-butenamid

Verbindung F (Verbindung von Beispiel 17)

(E)-N-[3-((N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)butyl]-4-(4-(1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl)phenyl)-3-butenamid

Verbindung G (Verbindung von Beispiel 6)

(E)-N-[4-((N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)butyl]-4-(4-(4-nitro-1 H-imidazol-1-yl)phenyl)-3-butenamid

Verbindung H (Verbindung von Beispiel 7)

(E)-N-[4-((N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)butyl]-4-(2-(1 H-imidazol-1-yl)-thiophen-5-yl)-3-butenamid

Verbindung I (Beispiel 55)

(E)-N-[4-(N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)butyl]-4-(5-(1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl)thiophen-2-yl)-3-butenamid

Verbindung J (Beispiel 61)

(E)-N-[4-(N'-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)butyl]-4-(5-(3-pyridyl)thiophen-2-yl)-3-butenamid

Verbindung K (Beispiel 57)

(E)-N-[4-(N'-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)butyl]-4-(4-(N-oxy-4-pyridyl)phenyl)-3-butenamid

Verbindung L (Beispiel 58)

(E)-N-[3-(N'-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)butyl]-4-(4-(N³-methyl-N²-cyanoguanidino)phenyl)-3-butenamid

Verbindung M (Beispiel 67)(E)-N-[3-(N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methylamino)propyl]-4-(4-(N³-ethyl-N²-cyanoguanidino)phenyl)-3-butenamid**Verbindung N (Beispiel 68)**(E)-N-[3-(N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methylamino)propyl]-4-(4-(N³-i-propyl-N²-cyanoguanidino)phenyl)-3-butenamid**Verbindung O (Beispiel 69)**(E)-N-[4-(N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methylamino)butyl]-4-(4-(N³-ethyl-N²-cyanoguanidino)phenyl)-3-butenamid**Verbindung P (Beispiel 70)**(E)-N-[4-(N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methylamino)butyl]-4-(4-(N³-n-propyl-N²-cyanoguanidino)phenyl)-3-butenamid**Verbindung Q (Beispiel 71)**(E)-N-[4-(N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methylamino)butyl]-4-(4-(N³-i-propyl-N²-cyanoguanidino)phenyl)-3-butenamid

Aus den Ergebnissen der oben beschriebenen pharmakologischen Testbeispiele kann man ableiten, daß die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sämtlich eine ausgezeichnete koronargefäßerweiternde Wirkung haben.

Daher ist die Verbindung der vorliegenden Erfindung in Therapie, Prophylaxe, Remission und Linderung ischämischer Herzkrankheiten wie koronarer Arteriosklerose, verschiedener Arten von Angina Pectoris und myokardialer Infarktion effektiv. Wenn die Verbindung der vorliegenden Erfindung als Arzneimittel benutzt werden soll, wird sie oral oder parenteral verabreicht. Obwohl die Dosis der Verbindung nicht besonders eingegrenzt ist, sondern in Abhängigkeit vom Grad der Symptome, von Alter, Geschlecht, Gewicht oder Empfindlichkeit des Patienten, von der Art, vom Zeitregime oder Interval der Verabreichung, von den Eigenschaften, der Rezeptur oder der Art des pharmazeutischen Präparats oder von der Art eines aktiven Hilfsstoffes variiert, beträgt die Dosis ca. 1 bis 1000 mg, vorzugsweise ca. 20 bis 100 mg pro Erwachsener und pro Tag.

Die Dosis kann im allgemeinen auf einmal oder in 2 bis 4 Portionen verabreicht werden.

Eine vorgesehene feste Arzneiform, die die Verbindung der vorliegenden Erfindung als Hauptwirkstoff enthält, wird unter Zusatz eines Füllstoffes, wenn nötig, eines Bindemittels, eines Sprengmittels, eines Gleitmittels, eines Färbmittels oder eines Geschmackskorrigens hergestellt. Die Mischung wird zu einer Tablette, einer beschichteten Tablette, einem Granulat, einem Pulver oder einer Kapsel geformt.

Füllstoffe können sein: Laktose, Maisstärke, Saccharose, Glukose, Sorbit, Kristallzellulose, Siliziumdioxid. Bindemittel können sein: Polyvinylether, Ethylzellulose, Methylzellulose, Akazie, Tragant, Gelatine, Schellack, Hydroxypropylzellulose, Hydroxypropylmethylzellulose, Kalziumzitrat, Dextrin und Pektin. Gleitmittel können sein: Magnesiumstearat, Talkum, Polyethylenglykol, Siliziumdioxid und gehärtete Pflanzenöle. Färbmittel können alle Stoffe dieser Art sein, die für die Verwendung bei Arzneimitteln zugelassen sind.

Als Korrigens können fungieren: Kakaopulver, Pfefferminzkraut, Aromapulver, Pfefferminzöl, Borneol und Zimtpulver. Natürlich können Tablette oder Granulat mit Zucker, Gelatine u. ä. beschichtet werden.

Eine Injektion, die die Verbindung der vorliegenden Erfindung als einen Hauptwirkstoff enthält, wird, wenn notwendig, hergestellt, indem man die Verbindung mit einem pH-Wert-Regler, einer Puffersubstanz, einem Suspensionsmittel, einem Lösungsvermittler, einem Stabilisator, einem Tonizitätsmittel und/oder einem Konservierungsmittel mischt. Die Mischung wird in eine intravenöse, subkutane oder intramuskuläre Injektion nach einem herkömmlichen Verfahren überführt. Wenn nötig, kann die Injektion in einem herkömmlichen Prozeß gefriergetrocknet werden.

Suspensionswirkstoffe können sein: Methylzellulose, Polysorbtiv 80, Hydroxyethylzellulose, Akazie, Tragantpulver, Karboxymethylzellulose-Natrium und Polyoxyethylensorbitanmonolaurat.

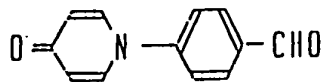
Lösungsvermittler können sein: Polyoxyethylen, gehärtetes Rizinusöl, Polysorbat 80, Nikotinamid, Polyoxyethylensorbitanmonolaurat, Makrogol und Ricinolsäure-Ethylester.

Weiterhin können Natriumsulfit, Natriummetasulfit und Ether als Stabilisator sowie Methyl-p-Hydroxybenzoat, Ethyl-p-Hydroxybenzoat, Sorbinsäure, Phenol, Kresol und Chlorkresol als Konservierungsmittel fungieren.

(Beispiel)

Im folgenden werden Beispiele der vorliegenden Erfindung beschrieben, wobei es selbstverständlich ist, daß sich die vorliegende Erfindung nicht auf diese Beispiele beschränkt.

Vor der Beschreibung der Beispiele werden zunächst Herstellungsvorschriften der Ausgangsverbindungen (Rohmaterialien) für die Bereitung der Verbindung der vorliegenden Erfindung beschrieben.

Herstellungsbeispiel 1**4-(1,4-Dihydro-4-oxo-1-pyridyl)benzaldehyd**

50 g 4-Hydroxypyridin wurden in 500 ml N,N-Dimethylformamid in Stickstoffatmosphäre suspendiert. Die erhaltene Suspension wurde bei Raumtemperatur gerührt. 13,25 g Natriumhydrid (60% in Öl) wurden der Suspension in Anteilen zugegeben, um ein Natriumsalz zu erhalten. Nach einer Stunde wurden dem Gemisch 36,8 ml 4-Fluorbenzaldehyd zugesetzt, um 4 Stunden lang bei 120°C eine Reaktion durchzuführen. Das Reaktionsgemisch wurde kühl gestellt und unter vermindertem Druck eingeengt, um das N,N-Dimethylformamid zu entfernen. Das erhaltene Rückstand wurde mit Eiswasser versetzt. Der so gebildete Niederschlag wurde durch Filtrieren separiert und nacheinander mit Wasser, Azeton und Ether gewaschen. Es wurden 39,04 g der Titelverbindung als ein blaßgelbes Pulver erhalten. (Ausbeute: 62%)

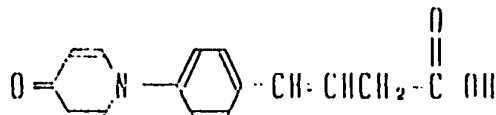
- Schmelzpunkt (°C): 228 bis 230
- Elementaranalyse von $C_{12}H_9NO_2$:

	C	H	N
berechnet (%)	72,35	4,55	7,03
gefunden (%)	72,58	4,64	7,04

- NMR (DMSO- d_6) δ ;
6,1–6,4 (2H, m), 7,6–7,9 (2H, m), 7,9–8,2 (4H, m), 10,05 (1H, s)

Herstellungsbeispiel 2

(E)-4-(4-(1,4-Dihydro-4-oxo-1-pyridyl)phenyl)-3-butensäure



4,0 g 4-(1,4-Dihydro-4-oxo-1-pyridyl)-benzaldehyd und 8,2 g β -Karoxyethyltriphenylphosphoniumchlorid wurden in 40 ml Tetrahydrofuran unter Stickstoff suspendiert. Die erhaltene Suspension wurde auf -5°C abgekühlt. Danach wurde schrittweise eine Lösung von 4,96 g Kalium-*t*-butylat in 30 ml Tetrahydrofuran zugegeben. Die Temperatur des Gemisches wurde schrittweise auf Raumtemperatur erhöht. Das erhaltene Gemisch wurde 14 Stunden lang gerührt, danach wurde Eiswasser zugesetzt. Die erhaltene wäßrige Phase wurde mit Chloroform gewaschen. Die wäßrige Phase wurde mit konzentrierter Salzsäure auf einen pH-Wert ca. 3 eingestellt. Es wurde ein kristalliner Niederschlag erhalten, der durch Filtrieren abgetrennt und nacheinander mit Wasser und Methanol gewaschen wurde. 3,48 g der Titelverbindung wurden als blaßgelbes Pulver erhalten. (Ausbeute: 68%)

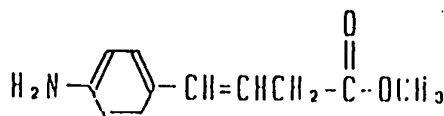
- Schmelzpunkt (°C): 275 (Zers.)
- Elementaranalyse für $C_{15}H_{13}NO_3$:

	C	H	N
berechnet (%)	70,58	5,13	5,49
gefunden (%)	70,55	5,25	5,46

- NMR (DMSO- d_6) δ ;
3,21 (2H, d, $J = 5,6\text{Hz}$), 6,1–6,3 (2H, m), 6,36 (1H, dt, $J = 5,6\text{Hz}$, $16,3\text{Hz}$), 6,60 (1H, d, $J = 16,3\text{Hz}$), 7,3–7,7 (4H, m), 7,8–8,1 (2H, m)

Herstellungsbeispiel 3

(E)-4-(4-Aminophenyl)-3-butensäuremethylester



7,5 g (E)-4-(4-(Azetylamino)phenyl)-3-butensäure wurden in wäßrigem Kaliumhydroxid (1 mol/l) gelöst. Die erhaltene Lösung wurde am Rückfluß 4 Stunden lang erhitzt und kühlgestellt.

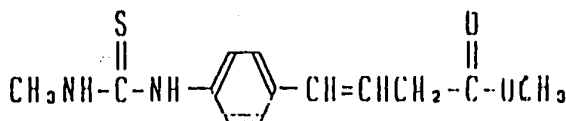
Nachdem der pH-Wert der Lösung durch Zugabe von konzentrierter Salzsäure auf ca. 3 eingestellt worden war, wurde die erhaltene Lösung unter vermindertem Druck eingeeengt; danach wurden Benzen zugegeben. Das erhaltene Gemisch wurde konzentriert und durch azeotrope Destillation vom Wasser befreit, um einen festen Rückstand zu erhalten. 300 ml Methanol und 1 ml konzentrierte Schwefelsäure wurden dem Rückstand zugesetzt.

Das erhaltene Gemisch wurde am Rückfluß 3 Stunden lang erhitzt, kühlgestellt und unter vermindertem Druck eingeeengt. Eine wäßrige Kaliumkarbonat-Lösung wurde dem Rückstand zugegeben, und das erhaltene Gemisch wurde mit Ethylazetat extrahiert. Der Auszug wurde nacheinander mit Wasser und einer gesättigten Kochsalzlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert; der Rückstand wurde mittels Kieselgel-SC (Elutionsmittel: *n*-Hexan/Ethylazetat 2:1) gereinigt; 5,38 g der Titelverbindung wurden als leicht orangefarbenes Öl erhalten. (Ausbeute: 82%)

- NMR ($CDCl_3$) δ ;
3,20 (2H, d, $J = 6,2\text{Hz}$), 3,6 (2H, br), 3,70 (3H, s), 6,00 (1H, dt, $J = 6,2\text{Hz}$, $15,8\text{Hz}$), 6,44 (1H, d, $J = 15,8\text{Hz}$), 6,5–6,7 (2H, m), 7,0–7,2 (2H, m)

Herstellungsbeispiel 4

(E)-4-(4-(*N*²-Methylthioureido)phenyl)-3-butensäuremethylester



6,00 g (E)-4-(4-Aminophenyl)-3-butensäuremethylester wurden in 60 ml Dioxan gelöst, danach wurden 2,75 g Methylisothiozyanat zugegeben. Das erhaltene Gemisch wurde 5 Stunden lang bei 100°C gehalten, um eine Reaktion durchzuführen. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels aus dem Reaktionsgemisch wurde dem Rückstand Ethylazetat zugesetzt, um eine Kristallisation durchzuführen. Das gebildete Kristallisat wurde durch Filtrieren abgetrennt; 4,28 g der Titelverbindung wurden als blaßgelbes Pulver erhalten. Außerdem wurde das Filtrat eingeeengt und mittels Kieselgel-SC (Elutionsmittel: *n*-Hexan/Ethylazetat 1:1) gereinigt; 0,95 g der Titelverbindung wurden erhalten. (insg.: 5,23 g), (Ausbeute: 63%)

- Schmelzpunkt (°C): 129,5 bis 130,5
- Elementaranalyse für $C_{13}H_{16}N_2O_2S$

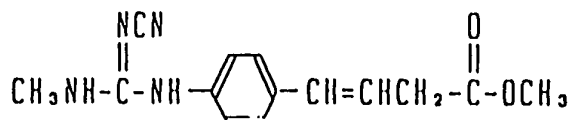
	C	H	N	S
berechnet (%)	59,06	6,10	10,80	12,13
gefunden (%)	59,26	6,15	10,54	11,99

- NMR ($CDCl_3$) δ :

3,16 (3H, d, J = 4,7 Hz), 3,26 (2H, d, J = 5,8 Hz), 3,72 (3H, s), 6,10 (1H, br), 6,24 (1H, dt, J = 5,8 Hz, 16,2 Hz), 6,51 (1H, d, J = 16,2 Hz), 7,1–7,3 (2H, m), 7,3–7,5 (2H, m), 8,16 (1H, br s)

Herstellungsbeispiel 5

(E)-4-(4-(N³-Methyl-N²-zyanoguanidino)-phenyl)-3-butensäuremethylester



1,90 g (E)-4-(4-(N²-Methylthioureido)-phenyl)-3-butensäuremethylester wurden in 60 ml Dioxan gelöst, danach wurden 0,45 g Zyanamid, 2,23 g N, N'-Dizylohexylkarbodiimid und N,N-Diisopropylethylamin (in einer katalytischen Menge) zugegeben. Das erhaltene Gemisch wurde 3 Stunden lang bei 100°C gehalten, um eine Reaktion durchzuführen. Das Reaktionsgemisch wurde gekühlt; danach wurde Ethylazetat zugegeben.

Das Gemisch wurde filtriert, um den unlöslichen Stoff zu entfernen. Das erhaltene Filtrat wurde eingeeengt; danach wurde Chloroform zugesetzt. Der gebildete Niederschlag wurde durch Filtrieren abgetrennt, um die Titelverbindung zu erhalten. Außerdem wurde das Filtrat konzentriert und mittels Kieselgel-SC (Elutionsmittel: Chloroform/Methanol 5:1) gereinigt; 1,56 g der Titelverbindung wurden als weißes Pulver erhalten. (Ausbeute: 80%)

- Schmelzpunkt (°C): 190,0 bis 192,0

- Elementaranalyse für $C_{14}H_{16}N_4O_2$:

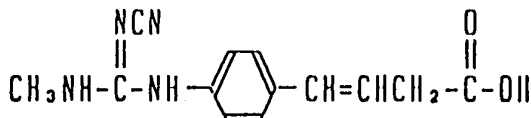
	C	H	N
berechnet (%)	61,75	5,92	20,58
gefunden (%)	61,89	6,06	20,49

- NMR ($DMSO-d_6$) δ :

2,77 (3H, d, J = 4,3 Hz), 3,26 (2H, d, J = 7,2 Hz), 3,61 (3H, s), 6,25 (1H, dt, J = 7,2 Hz, 15,1 Hz), 6,48 (1H, d, J = 15,1 Hz), 7,0–7,4 (5H, m), 8,80 (1H, br s)

Herstellungsbeispiel 6

(E)-4-(4-(N³-Methyl-N²-zyanoguanidino)phenyl)-3-butensäure



1,56 g (E)-4-(4-(N³-Methyl-N²-zyanoguanidino)phenyl)-3-butensäuremethylester wurden in 15 ml Dioxan gelöst, danach wurden 6,9 ml einer 1-N-wäßrigen Lösung von Natriumhydroxid zugegeben. Das Gemisch wurde bei Zimmertemperatur 8 Stunden lang zur Reaktion gebracht. Das Reaktionsgemisch wurde konzentriert, danach wurde Wasser zugegeben. Die erhaltene wäßrige Phase wurde mit Chloroform gewaschen. Der pH-Wert der erhaltenen wäßrigen Phase wurde durch Zugabe von konzentrierter Salzsäure auf ca. 3 eingestellt, um ein Kristallisat zu präzipitieren. Dieses Kristallisat wurde durch Filtrieren abgetrennt und mit Wasser gewaschen; 0,84 g der Titelverbindung wurden als blaßgelbes Pulver erhalten. (Ausbeute: 57%)

- Schmelzpunkt (°C): 176 (zers.)

- Elementaranalyse für $C_{13}H_{14}N_4O_2$:

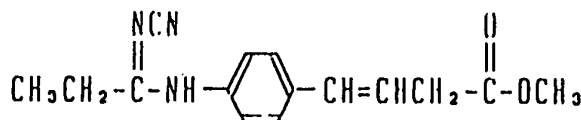
	C	H	N
berechnet (%)	60,45	5,46	21,69
gefunden (%)	60,51	5,56	21,67

- NMR ($DMSO-d_6$) δ :

2,76 (3H, d, J = 5,0 Hz), 3,16 (2H, d, J = 5,8 Hz), 6,16 (1H, dt, J = 5,8 Hz, 15,8 Hz), 6,43 (1H, d, J = 15,8 Hz), 6,8–7,4 (5H, m), 8,80 (1H, br s)

Herstellungsbeispiel 7

(E)-4-(4-(N²-Zyanopropanamidino)phenyl)-3-butensäuremethylester



3,33 g (E)-4-(4-Aminophenyl)-3-butensäuremethylester und 4,67 g Ethylorthopropionat wurden gemischt und eine Stunde lang bei 150 bis 160°C gehalten, um eine Reaktion durchzuführen. Das Reaktionsgemisch wurde kühlgestellt und unter reduziertem Druck konzentriert, um ein leicht orangefarbenes Öl zu erhalten. 1,49 g Zyanamid wurden dem Öl zugegeben, um 15 min lang bei

150 bis 160°C eine Reaktion durchzuführen. Das Reaktionsgemisch wurde kühlgestellt und mittels Kieselgel-SC (Lösungsmittel: Dichlormethan/Methanol 100:1) gereinigt, um 3,39 g der Titelverbindung als einen leicht orangefarbenen festen Stoff zu erhalten. (Ausbeute: 71 %)

– Schmelzpunkt (°C): 110 bis 120

– Elementaranalyse für $C_{16}H_{17}N_3O_2$:

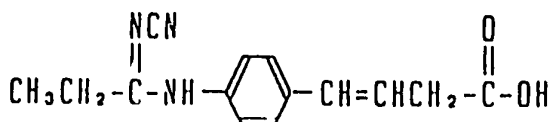
	C	H	N
berechnet (%)	66,40	6,32	15,49
gefunden (%)	66,72	6,34	15,56

• NMR ($CDCl_3$) δ :

1,43 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,80 (2H, q, J = 7,5 Hz), 3,28 (2H, d, J = 5,7 Hz), 3,74 (3H, s), 6,23 (1H, dt, J = 5,7 Hz, 15,8 Hz), 6,50 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,1–7,4 (2H, m), 7,4–7,7 (2H, m), 8,82 (1H, br s)

Herstellungsbeispiel 8

(E)-4-(4-(N²-Zyanopropanamidino)phenyl)-3-butensäure



Die gleiche Prozedur wie in Herstellungsbeispiel 6 wurde wiederholt, außer daß (E)-4-(4-(N²-Zyanopropanamidino)phenyl)-3-butensäuremethylester benutzt wurde, um die Titelverbindung als blaßgelbes Pulver zu erhalten. (Ausbeute: 61 %)

– Schmelzpunkt (°C): 176 bis 178

– Elementaranalyse für $C_{14}H_{15}N_3O_2$:

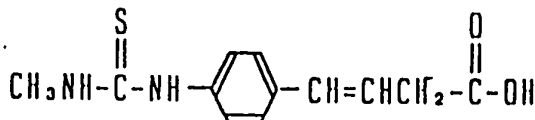
	C	H	N
berechnet (%)	65,35	5,88	16,33
gefunden (%)	65,63	5,87	16,56

• NMR (DMSO- d_6) δ :

1,31 (3H, t, J = 7,9 Hz), 2,67 (2H, q, J = 7,9 Hz), 3,18 (2H, d, J = 5,7 Hz), 6,23 (1H, dt, J = 5,7 Hz, 15,8 Hz), 6,49 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,2–7,6 (4H, m), 10,51 (1H, s), 12,29 (1H, br s)

Herstellungsbeispiel 9

(E)-4-(4-(N²-Methylthioureido)phenyl)-3-Butensäure



Die selbe Prozedur wie in Beispiel 6 wurde wiederholt, außer daß (E)-4-(4-(N²-Methylthioureido)phenyl)-3-Butensäuremethylester benutzt wurde. Die Titelverbindung wurde als ein blaßgelbes Pulver erhalten. (Ausbeute: 64 %)

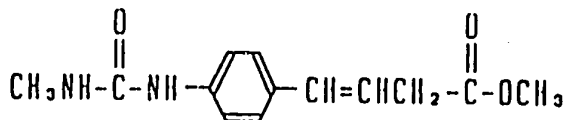
– Schmelzpunkt (°C): 150 bis 152

– Elementaranalyse für $C_{12}H_{14}N_2O_2S$:

	C	H	N	S
berechnet (%)	57,78	5,64	11,19	12,81
gefunden (%)	57,74	5,63	11,02	12,55

Herstellungsbeispiel 10

(E)-4-(4-(N²-Methylureido)phenyl)-3-butensäuremethylester



3,00 g (E)-4-(4-Aminophenyl)-3-butensäuremethylester wurden in 30 ml 1,4-Dioxan gelöst, danach wurden 1,11 ml Methylisocyanat zugegeben. Das erhaltene Gemisch wurde am Rückfluß 3 Stunden lang erhitzt und unter vermindertem Druck destilliert, um das Lösungsmittel zu entfernen. Dem Rückstand wurde Ether zugesetzt. Der gebildete Niederschlag wurde durch Filtrieren abgetrennt, 0,87 g der Titelverbindung wurden als blaßgelbes Pulver erhalten.

Das Filtrat wurde konzentriert und mittels Kieselgel-SC (Elutionsmittel: Dichlormethan/Methanol 40:1) gereinigt, um 0,98 g der Titelverbindung als gelben, festen Stoff zu erhalten. (insg.: 1,85 g, Ausbeute: 48 %)

– Schmelzpunkt (°C): 146 bis 148

– Elementaranalyse für $C_{13}H_{16}N_2O_3$:

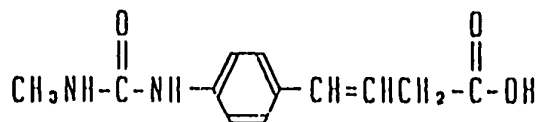
	C	H	N
berechnet (%)	62,89	6,50	11,28
gefunden (%)	62,89	6,44	11,37

• NMR (CDCl₃) δ;

2,73 (3H, d, J = 4,8Hz), 3,22 (2H, d, J = 6,2Hz), 3,70 (3H, s), 5,25–5,54 (1H, m), 6,12 (1H, dt, J = 6,2Hz, 15,8Hz), 6,42 (1H, d, J = 15,8Hz), 6,86–7,39 (5H, m)

Herstellungsbeispiel 11

(E)-4-(4-(N²-Methylureido)phenyl)-3-butensäure



Die gleiche Prozedur wie in Herstellungsbeispiel 6 wurde wiederholt, außer daß (E)-4-(4-(N²-Methylureido)phenyl)-3-butensäuremethylester benutzt wurde. Die Titelverbindung wurde als leicht orangefarbenes Pulver erhalten. (Ausbeute: 74%)

– Schmelzpunkt (°C): 188,5 bis 200,5

– Elementaranalyse für C₁₂H₁₄N₂O₃:

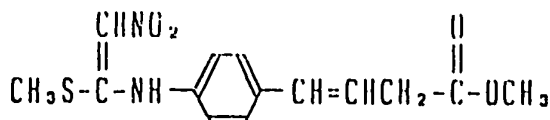
	C	H	N
berechnet (%)	61,52	6,02	11,96
gefunden (%)	61,60	6,06	11,81

• NMR (DMSO-d₆) δ;

2,63 (3H, d, J = 4,4Hz), 3,14 (2H, d, J = 7,2Hz), 5,95–6,05 (1H, m), 6,12 (1H, dt, J = 7,2Hz, 16,0Hz), 6,38 (1H, d, J = 10,0Hz), 7,25 (2H, d, J = 8,8Hz), 7,35 (2H, d, J = 8,8Hz), 8,52 (1H, s)

Herstellungsbeispiel 12

(E)-4-(4-((1-Methylthio-2-nitroethen-1-yl)-amino)phenyl)-3-butensäuremethylester



7,00g (E)-4-(4-Aminophenyl)-3-butensäuremethylester wurden in 120 ml n-Propanol gelöst, danach wurden 30,28g 1,1-Bis-(methylthio)-2-nitroethylen zugegeben. Das erhaltene Gemisch wurde am Rückfluß 3 Stunden lang erhitzt und destilliert, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der Rückstand wurde mittels Kieselgel-SC (Elutionsmittel: Dichlormethan) gereinigt.

Der erhaltene feste Stoff wurde mit Ethylether gewaschen, um 9,65g der Titelverbindung als gelbes Pulver zu erhalten.

(Ausbeute: 86%)

– Schmelzpunkt (°C): 136 bis 138,5

– Elementaranalyse für C₁₄H₁₆N₂O₄S:

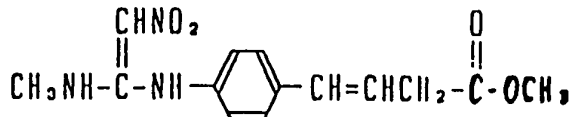
	C	H	N	S
berechnet (%)	54,53	5,23	9,09	10,40
gefunden (%)	54,51	5,24	8,66	10,22

• NMR (CDCl₃) δ;

2,38 (3H, s), 3,27 (2H, d, J = 5,7Hz), 3,72 (3H, s), 6,29 (1H, dt, J = 5,7Hz, 15,8Hz), 6,53 (1H, d, J = 15,8Hz), 6,68 (1H, s), 7,22 (2H, d like, J = 8Hz), 7,41 (2H, d like, J = 8Hz), 11,79 (1H, s)

Herstellungsbeispiel 13

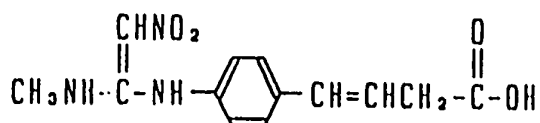
(E)-4-(4-((1-Methylamino-2-nitroethen-1-yl)-amino)phenyl)-3-butensäuremethylester



1,00g (E)-4-(4-((1-Methylthio-2-nitroethen-1-yl)-amino)phenyl)-3-butensäuremethylester wurde in 5 ml Methanol suspendiert, danach wurden 1,25 ml einer 40%-Lösung von Methylamin in Methanol zugegeben. Das erhaltene Gemisch wurde bei Raumtemperatur 4 Stunden lang gerührt und destilliert, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der Rückstand wurde mittels Kieselgel-SC (Elutionsmittel: Dichlormethan/Methanol 30:1) gereinigt, um 0,5g der Titelverbindung als blaßgelben festen Stoff zu erhalten. (Ausbeute: 54%)

NMR (CDCl₃) δ;

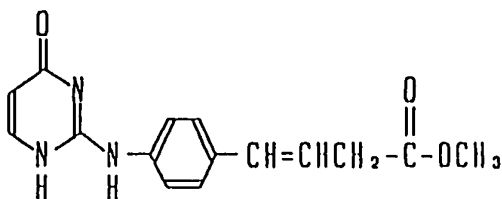
2,91 (3H, br), 3,23 (2H, d, J = 5,8Hz), 3,68 (3H, s), 6,19 (1H, dt, J = 5,8Hz, 16,2Hz), 6,43 (1H, d, J = 16,2Hz), 6,45 (1H, br s), 6,96–7,20 (3H, m), 7,32 (2H, d, J = 7,9Hz), 11,50 (1H, br)

Herstellungsbeispiel 14**(E)-4-{4-[(1-Methylamino-2-nitroethen-1-yl)amino]-phenyl}-3-butensäure**

Die gleiche Prozedur wie in Herstellungsbeispiel 6 wurde wiederholt, außer daß (E)-4-{4-[(1-Methylamino-2-nitroethen-1-yl)amino]phenyl}-3-butensäuremethylester benutzt wurde. Die Titelverbindung wurde als leicht orangefarbenes Pulver erhalten. (Ausbeute: 63%)

• NMR (DMSO- d_6) δ ;

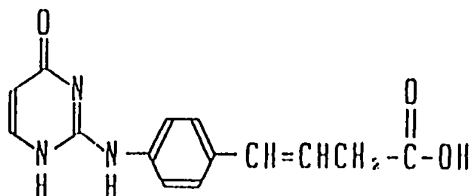
2,94 (3H, d, J = 4,3 Hz), 3,16 (2H, d, J = 5,4 Hz), 6,12 (1H, br s), 6,24 (1H, dt, J = 5,4 Hz, 15,5 Hz), 6,48 (1H, d, J = 15,5 Hz), 7,12 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,41 (2H, d, J = 7,9 Hz)

Herstellungsbeispiel 15**(E)-4-{4-[(1,4-Dihydro-4-oxopyrimidin-2-yl)amino]phenyl}-3-butensäuremethylester**

Eine Mischung aus 3,00 g (E)-4-(4-Aminophenyl)-3-butensäuremethylester und 2,34 g 2-Methylthio-1,4-dihydro-4-oxopyrimidin wurde 20 min lang bei 150 bis 160°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mittels Kieselgel-SC (Elutionsmittel: Dichlormethan/Methanol 30:1) gereinigt; 1,58 g der Titelverbindung wurden als hellbraunes Pulver erhalten. (Ausbeute: 35%)

• NMR (CDCl₃) δ ;

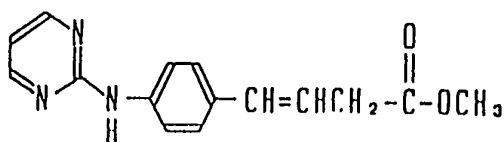
3,12 (2H, d, J = 5,4 Hz), 3,65 (3H, s), 5,76 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,05 (1H, dt, J = 5,4 Hz, 15,5 Hz), 6,31 (1H, d, J = 15,5 Hz), 7,08–7,80 (7H, m)

Herstellungsbeispiel 16**(E)-4-{4-[(1,4-Dihydro-4-oxopyrimidin-2-yl)amino]phenyl}-3-butensäure**

Die gleiche Prozedur wie in Herstellungsbeispiel 6 wurde wiederholt, außer daß (E)-4-{4-[(1,4-Dihydro-4-oxopyrimidin-2-yl)amino]phenyl}-3-butensäuremethylester benutzt wurde. Die Titelverbindung wurde als leicht orangefarbenes Pulver erhalten. (Ausbeute: 58%)

• NMR (DMSO- d_6) δ ;

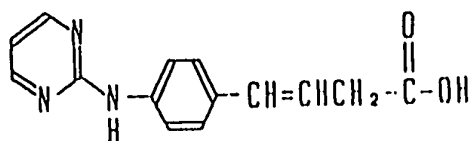
3,15 (2H, d, J = 6,8 Hz), 5,81 (1H, br s), 6,19 (1H, dt, J = 6,8 Hz, 15,6 Hz), 6,42 (1H, d, J = 15,6 Hz), 7,34 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,56 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,76 (1H, br s)

Herstellungsbeispiel 17**(E)-4-{4-[(Pyrimidin-2-yl)amino]phenyl}-3-butensäuremethylester**

1,5 g 4-Aminobutensäuremethylester, 900 mg 2-Chlorpyrimidin und 1,0 g Diisopropylethylamin wurden in 20 ml N,N-Dimethylformamid gelöst. Die Lösung wurde 6 Stunden lang am Rückfluß erhitzt, gekühlt und unter vermindertem Druck destilliert, um siedende Bestandteile zu entfernen. Der Rückstand wurde mittels Kieselgel-SC (Elutionsmittel: Ethylazetat/Hexan 1:30) gereinigt; 300 mg der Titelverbindung wurden als weißes Kristallisat erhalten. (Ausbeute: 14%)

• NMR (CDCl₃) δ ;

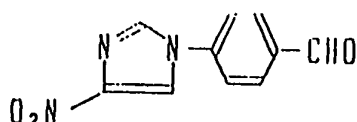
3,23 (2H, d, J = 7,2 Hz), 3,70 (3H, s), 6,19 (1H, dt, J = 16,0 Hz, 4,8 Hz), 6,44 (1H, d, J = 16 Hz), 6,69 (1H, t, J = 4,8 Hz), 7,33 (2H, d, J = 6,8 Hz), 7,57 (2H, d, J = 6,8 Hz), 8,05 (1H, s), 8,40 (2H, d, J = 4,8 Hz)

Herstellungsbeispiel 18**(E)-4-((4-((Pyrimidin-2-yl)amino)phenyl)-3-butensäure**

300 mg (E)-4-((4-((Pyrimidin-2-yl)amino)phenyl)-3-butensäuremethylester wurden in 5 ml Dioxan gelöst. Danach wurden 3 ml einer wäßrigen Natriumhydroxidlösung (1 mol/l) zugegeben. Das erhaltene Gemisch wurde 2 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurden 3 ml Salzsäure (1 mol/l) zugegeben. Das gebildete Kristallisat wurde durch Filtrieren separiert und unter vermindertem Druck getrocknet; 200 mg der Titelverbindung wurden als weißes Kristallisat erhalten. (Ausbeute: 70%)

• NMR (DMSO- d_6) δ ;

3,13 (2H, d, J = 8 Hz), 6,16 (1H, dt, J = 15 Hz, 8 Hz), 6,39 (1H, d, J = 15 Hz), 6,82 (1H, t, J = Hz), 7,32 (2H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 7,72 (2H, dd, J = 8 Hz, 2 Hz), 8,47 (2H, d, J = 6 Hz), 9,65 (1H, s)

Herstellungsbeispiel 19**4-(4-Nitro-1H-imidazol-1-yl)benzaldehyd**

Eine Suspension von 18,6 g 4-Fluorbenzaldehyd und 18,6 g 4-Nitroimidazol in 70 ml Dimethylformamid wurden tropfenweise einer Suspension von 6,6 g Natriumhydrid (60% Suspension in Mineralöl) in 150 ml Dimethylformamid bei Raumtemperatur unter Rühren zugesetzt. Das erhaltene Gemisch wurde ca. 5 Stunden lang bei 90°C gerührt, gekühlt und in Eiswasser gegossen, um einen festen Stoff zu präzipitieren. Das Präparat wurde durch Filtrieren abgetrennt, mit Wasser gewaschen und zusammen mit Ethanol erhitzt. Das Gemisch wurde gekühlt und filtriert. Der erhaltene Niederschlag wurde mit Ethanol gewaschen; 18 g der Titelverbindung wurden als weißes Pulver erhalten. (Ausbeute: 55%)

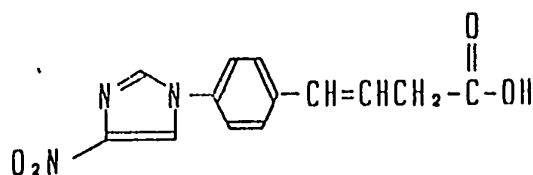
– Schmelzpunkt (°C): 235 bis 236

– Elementaranalyse für $C_{10}H_7N_3O_3$:

	C	H	N
berechnet (%)	55,30	3,25	19,35
gefunden (%)	55,39	3,38	19,51

• NMR (DMSO- d_6) δ ;

7,96–8,10 (4H, m), 8,68 (1H, s), 9,06 (1H, s), 10,0 (1H, s)

Herstellungsbeispiel 20**(E)-4-((4-Nitro-1H-imidazol-1-yl)phenyl)-3-butensäure**

10,9 g 4-(4-Nitro-1H-imidazol-1-yl)benzaldehyd und 20,4 g β -Karoxyethyltriphenylphosphoniumchlorid wurden in 200 ml Tetrahydrofuran suspendiert. Danach wurde auf –70°C abgekühlt. 70 ml einer Lösung von 12,3 g Kalium-*t*-butoxid in Tetrahydrofuran wurden tropfenweise der oben genannten Suspension unter Rühren zugesetzt. Nach Zugabe der gesamten Lösung wurde die Temperatur des erhaltenen Gemisches schrittweise auf Raumtemperatur erhöht. Das resultierende Gemisch wurde in Wasser gegossen und dann mit Ethylazetat extrahiert. Der pH-Wert der erhaltenen wäßrigen Phase wurde auf ca. 4 eingestellt, um einen festen Stoff zu präzipitieren.

Dieses Präzipitat wurde durch Filtrieren abgetrennt, nacheinander mit Wasser und Ethanol gewaschen und anschließend mit 300 ml Ethanol und 2 ml konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Das erhaltene Gemisch beließ man 5 Stunden am Rückfluß. Unter vermindertem Druck wurde das Ethanol abdestilliert. Zum erhaltenen Rückstand wurde Wasser gegeben. Das erhaltene Gemisch wurde mit einer verdünnten wässrigen Lösung von Natriumhydroxid alkalisiert und mit Ethylazetat extrahiert. Die Ethylazetaphase wurde mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und durch Kieselgel-SC (Elutionsmittel: Hexan/Ethylazetat) gereinigt; 2,75 g Ethylester der Titelverbindung wurden erhalten.

• NMR ($CDCl_3$) δ ;

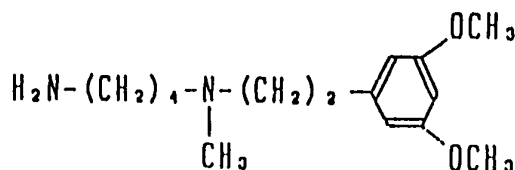
1,28 (3H, t, J = 8 Hz), 3,26 (2H, d, J = 6 Hz), 4,2 (2H, q, J = 8 Hz), 5,8–6,7 (2H, m), 7,3–7,5 (4H, m), 7,74 (1H, d, J = 1 Hz), 8,04 (1H, d, J = 1 Hz)

2,7 g des oben genannten Esters wurden in 50 ml Methanol gelöst; 14 ml Natriumhydroxid (1 mol/l) wurden anschließend zugesetzt. Das erhaltene Gemisch wurde bei 30 bis 40°C etwa 2 Stunden gerührt und unter vermindertem Druck destilliert, um das Methanol zu entfernen. Der Rückstand wurde mit Salzsäure (1 mol/l) neutralisiert, um einen Niederschlag zu präzipitieren.

Dieser wurde durch Filtrieren abgetrennt und nacheinander mit Wasser und Ethanol gewaschen; 2,1 g der Titelverbindung wurden in Form eines hellbraunen Pulvers erhalten.

Herstellungsbeispiel 21

N-Methyl-N-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-1,4-diaminobutan



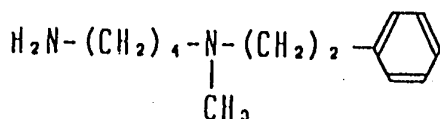
10,0 g N-Methyl-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)amin wurden in 130 ml N,N-Dimethylformamid gelöst; anschließend wurden 10,63 g wasserfreies Kaliumkarbonat und 6,12 ml 4-Brombutyronitril zugegeben. Die Reaktion fand bei Raumtemperatur innerhalb von 12 Stunden statt. Dem Reaktionsgemisch wurde Wasser zugesetzt. Das erhaltene Gemisch wurde mit Ethylazetat extrahiert. Die Ethylazetatphase wurde hintereinander mit Wasser und einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Kaliumkarbonat getrocknet und destilliert, um das Lösungsmittel zu entfernen. 150 ml Ethanol, 11 ml Salzsäure und 1 g Platinoxid wurden dem erhaltenen Rückstand zugesetzt, um eine Hydrierung bei Raumtemperatur unter einem Druck von 3 kg/cm² innerhalb von 12 Stunden durchzuführen. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck konzentriert; anschließend wurde konzentrierte Ammoniakflüssigkeit zugesetzt. Das erhaltene Gemisch wurde mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformphase wurde über wasserfreiem Kaliumkarbonat getrocknet. Nach Abtrennung des Lösungsmittels mittels Destillation, wurde der Rückstand unter vermindertem Druck destilliert; 10,85 g der Titelverbindung wurden in Form eines farblosen Öls (Ausbeute 80%) erhalten.

- Siedepunkt (°C): 165–168 (0,5–0,9 mm Hg)
- NMR (CDCl₃) δ;
1,3–1,9 (6H, m), 2,2–2,8 (11H, m), 3,75 (6H, s), 6,2–6,4 (3H, m)

Herstellungsbeispiel 22

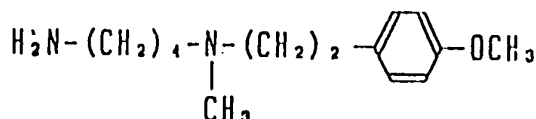
Die folgenden Verbindungen wurden in gleicher Art und Weise wie im Darstellungsbeispiel 21 hergestellt.

N-Methyl-N-(2-phenylethyl)-1,4-diaminobutan



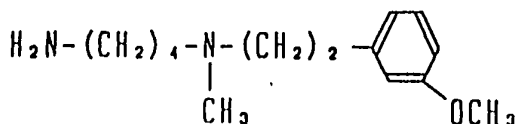
- farbloses Öl
- Siedepunkt (°C): 108–114 (–1 mm Hg)
- NMR (CDCl₃) δ;
1,15 (2H, s), 1,25–1,73 (4H, m), 2,06–2,92 (11H, m), 7,02–7,36 (5H, m)

N-Methyl-N-(2-(4-methoxyphenyl)ethyl)-1,4-diaminobutan



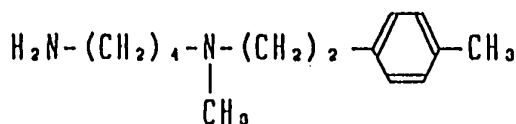
- farbloses Öl
- Siedepunkt (°C): 147–155 (–1 mm Hg)
- NMR (CDCl₃) δ;
1,27 (2H, s), 1,34–1,68 (4H, m), 2,07–2,85 (11H, m), 3,76 (3H, s), 6,69–6,88 (2H, m), 6,97–7,17 (2H, m)

N-Methyl-N-(2-(3-methoxyphenyl)ethyl)-1,4-diaminobutan



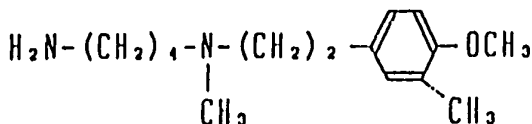
- farbloses Öl
- Siedepunkt (°C): 144–150 (–1 mm Hg)
- NMR (CDCl₃) δ;
1,40–1,74 (6H, m), 2,30 (3H, s), 2,40 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,57–2,63 (2H, m), 2,67–2,78 (4H, m), 3,80 (3H, s), 6,72–6,76 (1H, m), 6,77–6,81 (1H, m), 7,17–7,23 (1H, m), 7,25–7,27 (1H, m)

• N-Methyl-N-(2-(4-methylphenyl)ethyl)-1,4-diaminobutan



- farbloses Öl
- Siedepunkt (°C): 128–132 (0,5 mm Hg)
- NMR (CDCl₃) δ; 1,40–1,56 (6H, m), 2,29 (3H, s), 2,31 (3H, s), 2,40 (2H, dt, J = 0,8 Hz, 7,6 Hz), 2,55–2,61 (2H, m), 2,67–2,76 (4H, m), 7,09 (4H, s)

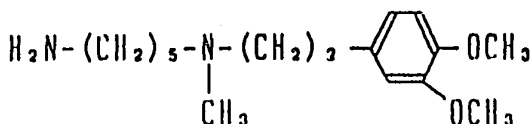
• N-Methyl-N-(2-(4-methoxy-3-methylphenyl)ethyl)-1,4-diaminobutan



- farbloses Öl
- Siedepunkt (°C): 148–153 (–1 mm Hg)
- NMR (CDCl₃) δ; 1,20 (2H, s), 1,30–1,62 (4H, m), 2,20–2,82 (11H, m), 3,76 (3H, s), 6,66 (1H, d, J = 9 Hz), 6,80–7,00 (2H, m)

Herstellungsbeispiel 23

N-Methyl-N-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl)-1,5-diaminopentan

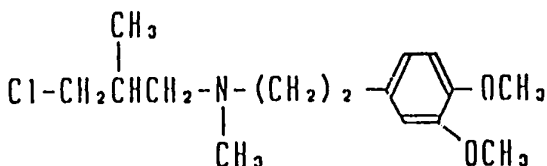


2,5 g N-Methyl-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl)amin wurden in 25 ml N,N-Dimethylformamid gelöst, anschließend mit 1,95 g wasserfreiem Kaliumcarbonat und 1,65 ml 4-Bromvaleronitril versetzt. Das erhaltene Gemisch wurde bei Raumtemperatur innerhalb von 16 Stunden zur Reaktion gebracht; anschließend wurde Wasser zugegeben. Das erhaltene Gemisch wurde mit Ethylazetat extrahiert. Die Ethylazetatphase wurde mit Wasser und einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Kaliumcarbonat getrocknet und destilliert, um das Lösungsmittel abzutrennen. 40 ml Ethanol, 3,2 ml konzentrierte Salzsäure und 0,3 g Platinoxid wurden dem erhaltenen Rückstand zugesetzt, um eine Hydrierung bei Raumtemperatur unter einem Druck von 3 kg/cm² innerhalb von 6 Stunden durchzuführen. Der Katalysator wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde unter vermindertem Druck konzentriert, anschließend wurde konzentrierte Ammoniakflüssigkeit zugesetzt. Das erhaltene Gemisch wurde mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformphase wurde über Kaliumcarbonat getrocknet und destilliert, um das Lösungsmittel abzutrennen. Der Rückstand wurde mittels Kieselgel-Sc (Elutionsmittel: Dichlormethan/Methanol/konzentrierte Ammoniakflüssigkeit [100:10:1]) gereinigt; 1,95 g der Titelverbindung wurden in Form eines gelben Öls (Ausbeute: 55%) erhalten.

- NMR (CDCl₃) δ; 1,2–1,9 (8H, m), 2,2–2,9 (11H, m), 3,83 (3H, s), 3,86 (3H, s), 6,8–6,9 (3H, m)

Herstellungsbeispiel 24

3-((N-Methyl-N-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl)amino)-2-methylpropyl)chlorid

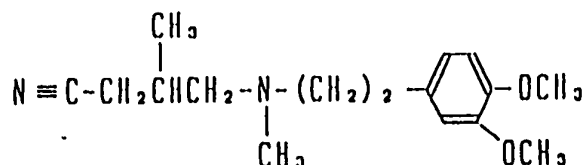


8,0 g N-Methyl-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl)amin wurden in 120 ml N,N-Dimethylformamid gelöst, anschließend 6,8 g wasserfreies Kaliumcarbonat und 14,4 ml 1-Brom-3-chlor-2-methylpropan zugegeben. Das erhaltene Gemisch wurde bei Raumtemperatur innerhalb von 12 Stunden zur Reaktion gebracht; anschließend wurde Wasser zugesetzt. Das erhaltene Gemisch wurde mit Ethylazetat extrahiert. Die Ethylazetatphase wurde mit Wasser und einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Kaliumcarbonat getrocknet und destilliert, um das Lösungsmittel abzutrennen. Der erhaltene Rückstand wurde durch Kieselgel-Sc (Elutionsmittel: Dichlormethan/Methanol [50:1]) gereinigt; 4,67 g der Titelverbindung wurden in Form eines blaßgelben Öls (Ausbeute: 40%) erhalten.

- NMR (CDCl₃) δ; 0,98 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,6–2,8 (10H, m), 3,3–3,5 (2H, m), 3,83 (3H, s), 3,85 (3H, s), 6,8–6,8 (3H, m)

Herstellungsbeispiel 25

4-((N-Methyl-N-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl)amino)-3-methylpropionitril



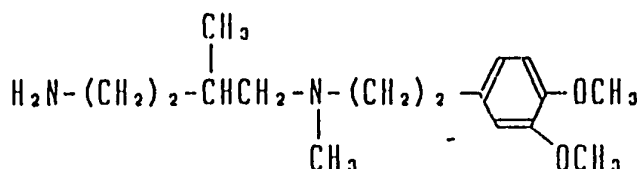
4,67 g 3-((N-Methyl-N-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl)amino)-2-methylpropylchlorid wurde in 40 ml Azetonitril gelöst; anschließend wurden 2,13 g Kaliumcyanid und 0,1 g 18-crown-6 zugegeben. Das erhaltene Gemisch wurde am Rückfluß 40 Stunden erhitzt; anschließend wurde Wasser zugegeben. Das erhaltene Gemisch wurde mit Ethylazetat extrahiert. Die Ethylazetatphase wurde mit Wasser und einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und destilliert, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der Rückstand wurde durch Kieselgel-Sc (Elutionsmittel: n-Hexan/Ethylazetat [1:1]) gereinigt; 3,93 g der Titelverbindung wurden in Form eines blaßgelben Öls (Ausbeute: 8%) erhalten.

• NMR (CDCl_3) δ ;

1,02 (3H, d, $J = 6,5\text{ Hz}$), 1,7–2,8 (12H, m), 3,82 (3H, s), 3,84 (3H, s), 6,6–6,9 (3H, m)

Herstellungsbeispiel 26

4-((N-Methyl-N-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl)amino)-3-methylbutylamin



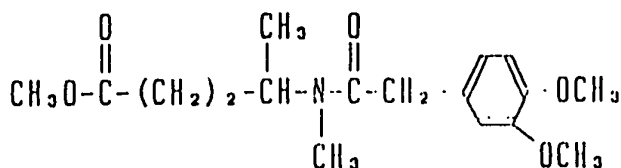
3,93 g 4-((N-Methyl-N-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl)amino)-3-methylpropionitril wurde in 40 ml Ethanol gelöst. 3,6 ml konzentrierte Salzsäure und 0,3 g Platinoxid wurden der Lösung zugesetzt, um eine Hydrierung bei Raumtemperatur unter einem Druck von 3 kg/cm^2 innerhalb von 7 Stunden durchzuführen. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat unter vermindertem Druck konzentriert; anschließend wurde konzentrierte Ammoniakflüssigkeit zugesetzt. Das erhaltene Gemisch wurde mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde über wasserfreiem Kaliumkarbonat getrocknet und destilliert, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der gewonnene Rückstand wurde mittels Kieselgel-Sc (Elutionsmittel: Dichlormethan/Methanol/konzentrierte Ammoniakflüssigkeit [100:10:1]) gereinigt; 2,98 g der Titelverbindung wurden in Form eines blaßgelben Öls (Ausbeute: 75%) erhalten.

• NMR (CDCl_3) δ ;

0,88 (3H, d, $J = 6,5\text{ Hz}$), 1,0–2,0 (5H, m), 2,1–2,3 (5H, m), 2,4–2,8 (6H, m), 3,82 (3H, s), 3,84 (3H, s), 6,6–6,9 (3H, m)

Herstellungsbeispiel 27

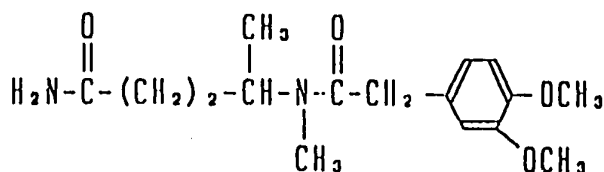
4-((N-Methyl-N-(3,4-dimethoxyphenylazetyl))amino)pentanoat



4,5 g 1,5-Dimethyl-2-pyrrolidinon wurden in 120 ml Salzsäure (1 mol/l) gelöst. Diese Lösung wurde 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt und unter vermindertem Druck destilliert, um Wasser abzutrennen. Der erhaltene Rückstand wurde über eine Dowex-Ionenaustauschersäule gegeben, um die Aminokarbonsäure zu erhalten. Diese Aminokarbonsäure wurde in 100 ml wasserhaltigem Azeton (Wassergehalt: 50%) gelöst; anschließend wurden 3,02 g Kaliumkarbonat hinzugefügt. Das erhaltene Gemisch wurde auf 0°C abgekühlt; anschließend wurde eine Lösung von 8,54 g 3,4-Dimethoxyphenylazetylchlorid in 10 ml Azeton langsam, tropfenweise zugesetzt. Das erhaltene Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und unter vermindertem Druck destilliert, um Azeton zu entfernen. Die erhaltene wäßrige Phase wurde mit Ethylazetat gewaschen und der pH-Wert der Wasserphase mit Salzsäure (2 mol/l) auf 2 bis 3 eingestellt. Die erhaltene wäßrige Phase wurde mit Chloroform dreimal extrahiert, um Chloroform zu entfernen. 50 ml Ether wurden dem Rückstand zugegeben. Das erhaltene Gemisch wurde auf 0°C gekühlt. Anschließend wurde eine Lösung aus Diazomethan in Ether allmählich zugegeben. Das erhaltene Gemisch wurde bei Raumtemperatur eine Stunde gerührt. Das überschüssige Diazomethan wurde mit Essigsäure zersetzt. Die Ethylazetatphase wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und destilliert, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der erhaltene Rückstand wurde mittels Kieselgel-Sc (Elutionsmittel: Chloroform/Methanol [100:1]) gereinigt; 2,05 g der Titelverbindung wurden in Form eines blaßgelben Öls (Ausbeute: 16%) erhalten.

• NMR (CDCl_3) δ ;

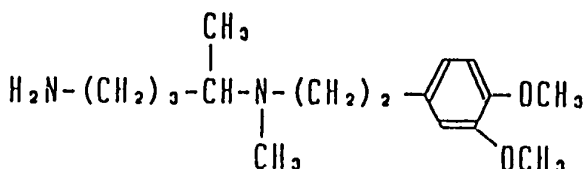
1,09, 1,22 (total 3H, d, $J = 7\text{ Hz}$), 1,54–1,90 (2H, m), 2,00–2,46 (2H, m), 2,72, 2,74 (total 3H, s), 3,41–3,74 (5H, m), 3,82 (6H, s), 3,94–4,20, 4,60–4,87 (total 1H, m), 6,71–6,85 (3H, m)

Herstellungsbeispiel 28**4-((N-Methyl-N-(3,4-dimethoxyphenyl)acetyl)amino)pentanamid**

2,05 g 4-((Methyl-N-(3,4-dimethoxyphenyl)acetyl)amino)pentanoat wurden in 200 ml konzentrierter Ammoniakflüssigkeit gelöst; anschließend wurden 3,3 g Ammoniumchlorid hinzugefügt. Das erhaltene Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformphase wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und destilliert, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der Rückstand wurde mittels Kieselgel-Sc (Elutionsmittel: Chloroform/Methanol [50:1]) gereinigt; 1,20 g der Titelverbindung wurden in Form eines blaßgelben Öls (Ausbeute: 63%) erhalten.

• NMR (CDCl₃) δ;

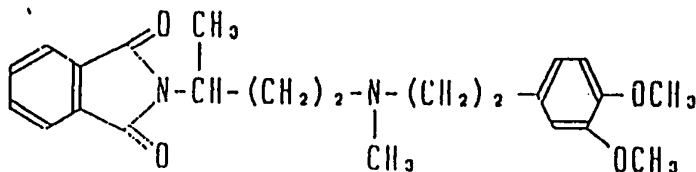
0,97, 1,10 (total 3H, each t, J = 7 Hz), 1,53–1,88 (2H, m), 1,88–2,10 (2H, m), 2,72, 2,77 (total 3H, each s), 3,56–3,72 (2H, m), 3,84 (6H, s), 3,90–4,19, 4,50–4,88 (total 1H, each m), 6,68–6,88 (3H, m)

Herstellungsbeispiel 29**4-(N-Methyl-N-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl)amino)pentylamin**

0,2 g Lithiumaluminiumhydrid wurden in 10 ml Tetrahydrofuran suspendiert. 10 ml einer Lösung aus 0,4 g 4-((N-Methyl-N-(3,4-dimethoxyphenyl)acetyl)amino)pentanamid in Tetrahydrofuran wurden tropfenweise der Suspension bei Raumtemperatur zugegeben. Das erhaltene Gemisch wurde unter Rückfluß 4 Stunden erhitzt und abgekühlt. 1 ml einer wäßrigen Natriumhydroxidlösung (6 mol/l) und 1 ml Wasser wurden hintereinander dem resultierenden Gemisch zugegeben; anschließend wurde gerührt. Unlösliche Substanzen, die sich dabei niederschlugen, wurden abfiltriert. Das Filtrat wurde unter reduziertem Druck destilliert. Der Rückstand wurde mittels Kieselgel-Sc (Elutionsmittel: Dichlormethan/Methanol/konzentrierte Ammoniakflüssigkeit [1000:100:1]) gereinigt; 0,2 g der Titelverbindung wurden in Form eines blaßgelben Öls (Ausbeute: 55%) erhalten.

• NMR (CDCl₃) δ;

0,95 (3H, d, J = 7 Hz), 1,48–1,85 (4H, m), 2,15 (3H, s), 2,47–2,92 (6H, m), 3,84 (6H, s), 6,70–6,90 (3H, m)

Herstellungsbeispiel 30**N-(4-(N'-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)-2-butyl)phthalimid**

58,5 g N-Methyl-2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethylamin wurden langsam, tropfenweise zu 23,1 g Methylvinylketon unter Eiskühlung gegeben. Das erhaltene Gemisch ließ man bei Raumtemperatur über Nacht stehen und versetzte mit 500 ml Methanol, um eine Lösung zu erhalten. 14 g Natriumborhydrid wurden portionsweise unter Eiskühlung der Lösung zugegeben. Das erhaltene Gemisch wurde zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und überschüssiges Reagens mit Azeton zersetzt. Das Methanol wurde unter reduziertem Druck abdestilliert und der Rückstand mit Ethylazetat extrahiert. Die Ethylazetatphase wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, vom Lösungsmittel befreit und mittels Kieselgel-Sc (Elutionsmittel: Chloroform/Methanol [100:1]) gereinigt; 70 g 4-((N-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl)-N-methyl)amino)-2-butanol (Ausbeute: 87%) wurden erhalten.

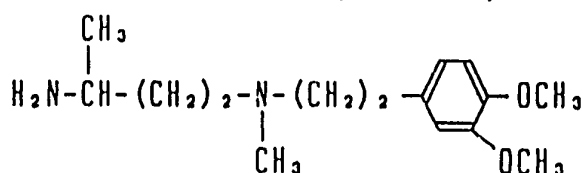
4,74 g 4-((N-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl)-N-methyl)amino)-2-butanol, 4,65 g Triphenylphosphin und 2,61 g Phthalimid wurden in 50 ml Tetrahydrofuran gelöst. Die erhaltene Lösung wurde auf 0°C abgekühlt; anschließend wurden 3,09 g Diäthylazodicarboxyl tropfenweise zugegeben. Das erhaltene Gemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt und filtriert. Das Filtrat wurde unter reduziertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde durch Zugabe von Salzsäure (1 mol/l) angesäuert und mit Ethylazetat gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Lithiumhydroxid basisch gestellt und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformphase wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und destilliert, um das Lösungsmittel abzutrennen. Der Rückstand wurde mittels Kieselgel-Sc (Elutionsmittel: Chloroform/Methanol [100:1]) gereinigt; 4,2 g der Titelverbindung wurden in Form eines blaßgelben Öls (Ausbeute: 80%) erhalten.

• NMR (CDCl₃) δ;

1,50 (3H, d, J = 7 Hz), 2,02 (3H, s), 2,24 (3H, s), 2,14–2,68 (8H, m), 3,86 (3H, s), 3,89 (3H, s), 4,34–4,61 (1H, m), 6,62–6,88 (3H, m), 7,64–7,98 (4H, m)

Herstellungsbeispiel 31

4-((N-Methyl-N-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl)amino)-2-butylamin



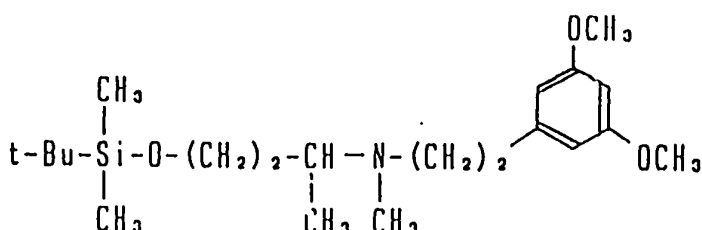
4,8 g N-(4-((N'-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)-2-butyl)phthalimid wurden in 50 ml Ethanol gelöst; anschließend wurden 0,73 g Hydrazinmonohydrat zugegeben. Das erhaltene Gemisch wurde 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt und abgekühlt. Der gebildete Niederschlag wurde abfiltriert und das Filtrat wurde unter reduziertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde mittels Kieselgel-Sc (Elutionsmittel: Chloroform/Methanol/konzentrierte Ammoniakflüssigkeit [250:25:1]) gereinigt; 2,53 g der Titelverbindung wurden in Form eines blaßgelben Öls (Ausbeute: 80%) erhalten.

• NMR (CDCl₃) δ;

1,07 (3H, d, J = 6 Hz), 1,32–1,89 (4H, m), 2,28 (3H, s), 2,32–3,07 (7H, m), 3,81 (3H, s), 3,84 (3H, s), 6,55–6,85 (3H, m)

Herstellungsbeispiel 32

N-Methyl-N-(4-(t-butyl(dimethylsiloxy)-butan-2-yl)-[2-(3,5-dimethoxyphenyl)ethyl]amin



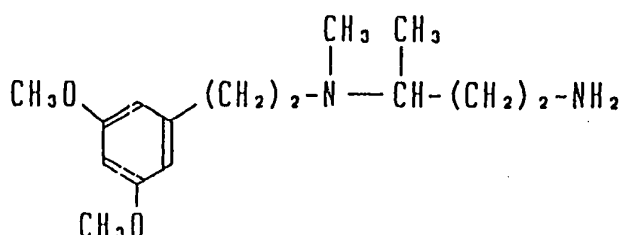
2,16 g Methansulfonylchlorid wurden langsam 30 ml einer Lösung aus 3,50 g 4-(t-butyl(dimethylsiloxy)butan-2-ol und 1,90 g Triethylamin in Ether unter Eiskühlung zugegeben. Nach 30 Minuten wurde dem erhaltenen Gemisch Wasser zugesetzt, anschließend mit Ether extrahiert. Die Etherphase wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Filtrat wurde destilliert, um den Ether zu entfernen. Der Rückstand wurde in 30 ml Azetonitril gelöst; anschließend wurden 3,37 g N-Methyl-[2-(3,5-dimethoxyphenyl)ethyl]amin und 3,48 g Kaliumkarbonat zugegeben. Das erhaltene Gemisch wurde 12 Stunden unter Rückfluß erhitzt und abgekühlt, um ein Kristallisat zu präzipitieren. Das Kristallisat wurde abfiltriert und das Filtrat unter reduziertem Druck konzentriert und mit Ether dreimal extrahiert. Die Etherphase wurde mit einer wässrigen Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Filtrat wurde unter reduziertem Druck konzentriert und mittels Kieselgel-Sc (Elutionsmittel: Chloroform/Methanol [100:1]) gereinigt; 3,33 g der Titelverbindung wurden in Form eines gelben Öls (Ausbeute: 56%) erhalten.

• NMR (CDCl₃) δ;

0,04 (6H, s), 0,89 (9H, s), 0,95 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,38–1,92 (2H, m), 2,25 (3H, s), 2,40–2,96 (5H, m), 3,58 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,77 (6H, s), 6,20–6,39 (3H, m)

Herstellungsbeispiel 33

3-(N-Methyl-N-(2-(3,5-dimethoxyphenyl)ethyl)amino)butylamin



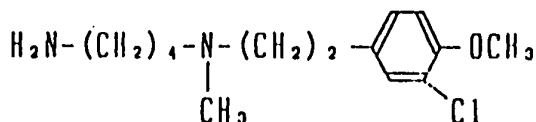
3,33 g N-Methyl-N-(4-(t-butyl(dimethylsiloxy)-butan-2-yl)-[2-(3,5-dimethoxyphenyl)ethyl]amin wurden in 13 ml Tetrahydrofuran gelöst. 13 ml einer Lösung aus Tetra-n-butylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran (1 mmol/ml) wurden langsam, tropfenweise der Lösung zugegeben. Das erhaltene Gemisch wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und destilliert, um das Lösungsmittel abzutrennen. Der Rückstand wurde dreimal mit Ether extrahiert. Die Etherphase wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde in 25 ml Tetrahydrofuran gelöst; anschließend wurden 1,29 g Phthalimid und 2,29 g Triphenylphosphin zugegeben. 1,52 g Diethylazodicarboxylat wurden bei Raumtemperatur langsam dem erhaltenen Gemisch zugegeben. Das erhaltene Gemisch wurde über Nacht gerührt und destilliert, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der Rückstand wurde mit Salzsäure (0,5 mol/l) angesäuert und mit Ether gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit Lithiumhydroxid basisch gestellt und mit Ethylazetat extrahiert. Die Ethylazetatphase wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Filtrat unter reduziertem Druck konzentriert. Der Rückstand wurde in 20 ml Ethanol gelöst; anschließend wurden 200 mg Hydrazinmonohydrat zugegeben. Das erhaltene Gemisch wurde zwei Stunden unter Rückfluß erhitzt und abgekühlt. Der sich dabei bildende weiße Niederschlag wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde unter reduziertem Druck konzentriert; anschließend wurden 20 ml einer 10%igen Natriumhydroxidlösung

zugegeben. Das erhaltene Gemisch wurde dreimal mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformphase wurde mit einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck konzentriert. 830mg der Titelverbindung wurden in Form eines gelben Öls (Ausbeute: 36%) erhalten.

- NMR (CDCl_3) δ ;
0,92 (3H, d, $J = 6,3\text{Hz}$), 1,18–2,08 (1H, m), 2,24 (3H, s), 2,52–2,92 (7H, m), 3,77 (6H, s), 6,20–6,36 (3H, m)

Herstellungsbeispiel 34

N-Methyl-N-(2-(3-chloro-4-methoxyphenyl)ethyl)-1,4-diamino-butan



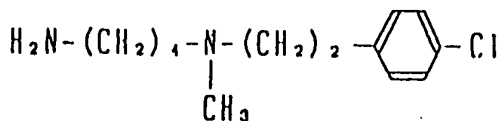
Ein Gemisch, bestehend aus 5,00g N-Methyl-(2-(3-chloro-4-methoxyphenyl)ethyl)amin, 9,49g N-(4-Bromobutyl)phthalimid, 4,16g wasserfreiem Kaliumkarbonat und 50ml N,N-Dimethylformamid, wurde 14 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde Wasser zugegeben. Das erhaltene Gemisch wurde mit Ethylazetat extrahiert und die Ethylazetatphase mit Wasser und einer gesättigten Kochsalzlösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und konzentriert; anschließend wurden 50ml Ethanol und 1,5ml Hydrazinmonohydrat zugegeben. Das erhaltene Gemisch wurde zwei Stunden unter Rückfluß erhitzt, kühlgestellt und filtriert, um die unlösliche Substanz zu entfernen. Das Filtrat wurde destilliert; 3,16g der Titelverbindung wurden in Form eines farblosen Öls (Ausbeute: 47%) erhalten.

- Siedepunkt ($^{\circ}\text{C}$):
- NMR (CDCl_3) δ ;
1,20 (2H, s), 1,30–1,64 (4H, m), 2,20–2,84 (11H, m), 3,82 (3H, s), 6,77 (1H, d, $J = 8,6\text{Hz}$), 6,98 (1H, dd, $J = 2,2\text{Hz}, 8,6\text{Hz}$), 8,15 (1H, d, $J = 2,2\text{Hz}$)

Herstellungsbeispiel 35

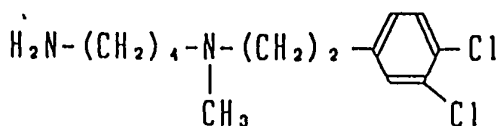
Die folgenden Verbindungen wurden in gleicher Weise wie im Herstellungsbeispiel 34 hergestellt.

N-Methyl-N-(2-(4-chlorophenyl)ethyl)-1,4-diaminobutan



- farbloses Öl
- Siedepunkt ($^{\circ}\text{C}$): 143–147 (–1 mm Hg)
- NMR (CDCl_3) δ ;
1,25–1,72 (6H, m), 2,28 (3H, s), 2,39 (2H, t, $J = 7,6\text{Hz}$), 2,54–2,60 (2H, m), 2,66–2,76 (4H, m), 7,12 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$), 7,24 (2H, d, $J = 8,8\text{Hz}$)

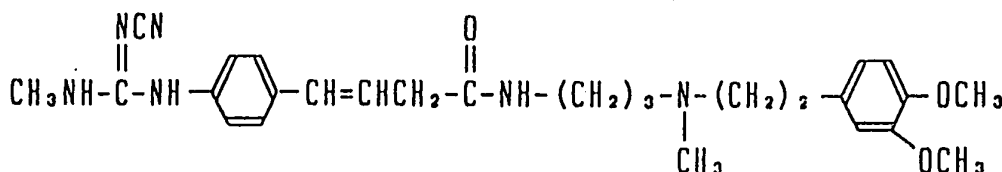
N-Methyl-N-(2-(3,4-dichlorophenyl)ethyl)-1,4-diaminobutan



- farbloses Öl
- Siedepunkt ($^{\circ}\text{C}$): 163–165 (–1 mm Hg)
- NMR (CDCl_3) δ ;
1,36–1,68 (6H, m), 2,27 (3H, s), 2,38 (2H, t, $J = 7,6\text{Hz}$), 2,54–2,59 (2H, m), 2,67–2,74 (4H, m), 7,03 (1H, dd, $J = 2,4\text{Hz}, 8,4\text{Hz}$), 7,24 (1H, d, $J = 2,4\text{Hz}$), 7,33 (1H, d, $J = 8,4\text{Hz}$)

Beispiel 1

(E)-[N-(3-((N'-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)propyl)-4-(4-(N³-methyl-N²-cyanoguanidino)phenyl)-3-butenamid



0,8g (E)-4-(4-(N³-Methyl-N²-cyanoguanidino)phenyl)-3-butenensäure, 0,86g N-Methyl-N-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethyl)-1,3-diaminopropan, 0,71g N,N-Dicyclohexylcarbodiimid und 0,46g N-Hydroxybenzotriazol wurden zu 7ml Azetonitril gegeben. Das erhaltene Gemisch wurde bei 70 $^{\circ}\text{C}$ 30 Minuten gerührt und abgekühlt; anschließend wurde verdünnte Salzsäure zugegeben. Das erhaltene Gemisch wurde filtriert, um unlösliche Substanzen zu entfernen. Das Filtrat wurde durch Zugabe von Kaliumkarbonat

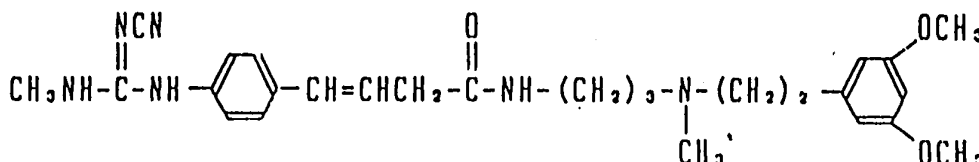
alkalisch gemacht und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformphase wurde über wasserfreiem Kaliumkarbonat getrocknet und unter reduziertem Druck destilliert, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der Rückstand wurde mittels Kieselgel-Sc [Elutionsmittel: Dichlorethan/Methanol/konzentrierte Ammoniakflüssigkeit (100:100:3)] gereinigt; 1,09 g der Titelverbindung wurden in Form eines gelben amorphen Produktes (Ausbeute: 71 %) erhalten.

• NMR(CDCl₃) δ;

1,5–1,9 (2H, m), 2,23 (3H, s), 2,3–2,9 (6H, m), 2,84 (3H, d, J = 4,3 Hz), 2,98 (2H, d, J = 5,8 Hz), 3,1–3,5 (2H, m), 3,81 (6H, s), 5,22 (1H, br), 6,16 (1H, dt, J = 5,8 Hz, 15,1 Hz), 6,39 (1H, d, J = 15,1 Hz), 6,5–6,9 (3H, m), 7,0–7,4 (5H, m), 7,56 (1H, br)

Beispiel 2

(E)-N-(3-((N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)propyl-4-(4-(N³-methyl-N²-cyanoguanidino)-phenyl)-3-butenamid



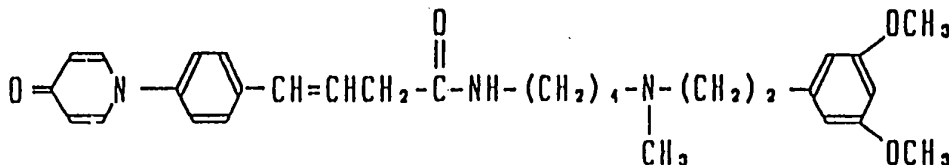
0,6 g (E)-4-(4-(N³-Methyl-N²-cyanoguanidino)phenyl)-3-butensäure, 0,65 g N-Methyl-N-(2-(3,5-dimethoxyphenyl)ethyl)-1,3-propandiamin, 0,53 g N,N-Dicyclohexylkarbodiimid und 0,35 g N-Hydroxybenzotriazol wurden zu 6 ml Azetonitril gegeben. Das erhaltene Gemisch wurde bei 70°C 30 Minuten gerührt, abgekühlt und filtriert, um unlösliche Substanz zu entfernen. Das Filtrat wurde unter reduziertem Druck konzentriert, durch Zugabe einer verdünnten wässrigen Kaliumkarbonatlösung alkalisch gemacht und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformphase wurde über wasserfreiem Kaliumkarbonat getrocknet und unter reduziertem Druck destilliert, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der Rückstand wurde mittels Kieselgel-Sc [Elutionsmittel: Dichlormethan/Methanol/konzentrierte Ammoniakflüssigkeit (500:50:1)] gereinigt; 0,92 g der Titelverbindung wurden in Form eines blaßgelben amorphen Produktes (Ausbeute: 81 %) erhalten.

• NMR (CDCl₃) δ;

1,5–1,8 (2H, m), 2,20 (3H, s), 2,3–2,7 (6H, m), 2,84 (3H, d, J = 4,8 Hz), 2,99 (2H, d, J = 6,2 Hz), 3,1–3,5 (2H, m), 5,16 (1H, br), 6,0–6,5 (5H, m), 7,0–7,4 (5H, m), 7,54 (1H, br)

Beispiel 3

(E)-N-(4-((N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)butyl-4-(4-(1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl)phenyl)-3-butenamid



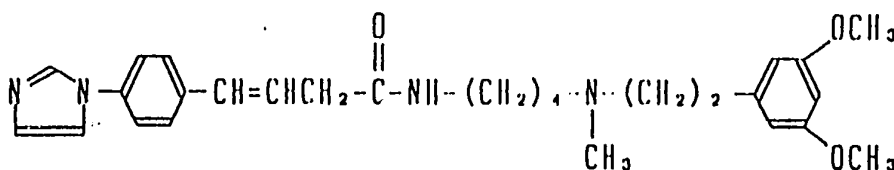
5,32 g (E)-4-(4-(1,4-Dihydro-4-oxo-1-pyridyl)phenyl)-3-butensäure, 5,85 g N-Methyl-N-(2-(3,5-dimethoxyphenyl)ethyl)-1,4-diaminobutan, 4,54 g N,N-Dicyclohexylkarbodiimid und 2,97 g N-Hydroxybenzotriazol wurden zu 60 ml Azetonitril gegeben. Das erhaltene Gemisch wurde bei 60 bis 70°C 40 Minuten gerührt und abgekühlt, anschließend wurde verdünnte Salzsäure zugegeben. Die so gebildete unlösliche Substanz wurde abfiltriert und das Filtrat mit Ethylazetat gewaschen; anschließend wurde verdünnte Ammoniakflüssigkeit zugegeben. Das erhaltene Gemisch wurde mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformphase wurde über wasserfreiem Kaliumkarbonat getrocknet und unter reduziertem Druck destilliert. Der Rückstand wurde mittels Kieselgel-Sc [Elutionsmittel: Methanol/konzentrierte Ammoniakflüssigkeit (200:20:1)] gereinigt; 6,75 g der Titelverbindung wurden in Form eines blaßgelben Öls (Ausbeute: 67 %) erhalten.

• NMR(CDCl₃) δ;

1,4–1,7 (4H, m), 2,2–2,8 (9H, m), 3,0–3,4 (4H, m), 3,76 (6H, s), 6,1–6,8 (8H, m), 7,1–7,6 (6H, m)

Beispiel 4

(E)-N-(4-((N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)butyl-4-(4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl)-3-butenamid



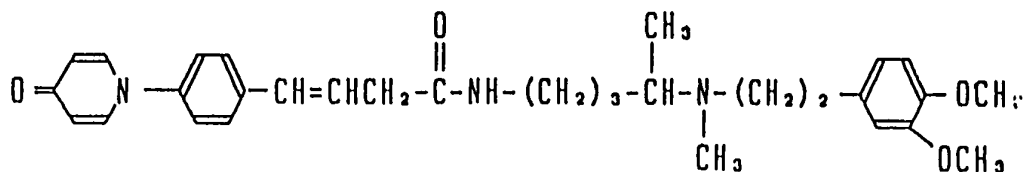
3,42 g (E)-4-(4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl)-3-butensäure, 4,39 g N-Methyl-N-(2-(3,5-dimethoxyphenyl)ethyl)-1,4-diaminobutan, 3,40 g N,N-Dicyclohexylkarbodiimid und 2,23 g N-Hydroxybenzotriazol wurden 50 ml Azetonitril zugegeben. Das erhaltene Gemisch wurde bei 70°C 40 Minuten gerührt, abgekühlt und filtriert, um unlösliche Substanz zu entfernen. Dem Filtrat wurde verdünnte Ammoniakflüssigkeit zugegeben; anschließend wurde mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformphase wurde über wasserfreiem Kaliumkarbonat getrocknet und unter reduziertem Druck destilliert, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der

Rückstand wurde mittels Kieselgel-Sc (Elutionsmittel: Dichlormethan/Methanol/konzentrierte Ammoniakflüssigkeit (1000:100:3)) gereinigt; 5,41 g der Titelverbindung wurden in Form eines blaßgelben Öls (Ausbeute: 76%) erhalten.

- NMR (CDCl₃) δ;
1,4–1,7 (4H, m), 2,3–2,8 (9H, m), 3,0–3,5 (4H, m), 3,76 (6H, s), 6,1–6,8 (6H, m), 7,1–7,5 (6H, m), 7,83 (1H, s)

Beispiel 5

(E)-{N-[4-((N'-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methylamino)pentyl)-4-(4-(1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl)phenyl)]-3-butenamid

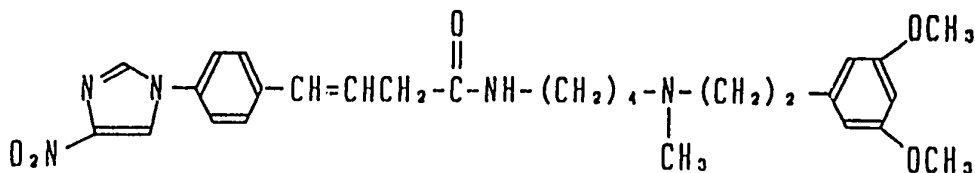


0,35 g (E)-4-(4-(1,4-Dihydro-4-oxo-1-pyridyl)phenyl)-3-butensäure, 0,2 g 4-((N-Methyl-N-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl)amino)pentyl)-amin, 0,4 g N,N-Dicyclohexylcarbodiimid und 0,25 g N-Hydroxybenzotriazol wurden zu 10 ml Azetonitril zugegeben. Das erhaltene Gemisch wurde bei 60°C 30 Minuten gerührt, abgekühlt und filtriert, um unlösliche Substanz zu entfernen. Das Filtrat wurde unter reduziertem Druck konzentriert und durch Zugabe von verdünnter Salzsäure angesäuert. Die wässrige Phase wurde mit Ethylazetat gewaschen; anschließend wurde eine verdünnte wässrige Lithiumhydroxid-Lösung zugegeben. Das erhaltene Gemisch wurde mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformphase wurde über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck destilliert. Der Rückstand wurde mittels Kieselgel-Sc (Elutionsmittel: Dichlormethan/Methanol/konzentrierte Ammoniakflüssigkeit (400:40:1)) gereinigt; 0,3 g der Titelverbindung wurden in Form eines blaßgelben Öls (Ausbeute: 81%) erhalten.

- NMR (CDCl₃) δ;
0,97 (3H, d, J = 6 Hz), 1,20–1,96 (4H, m), 2,32 (3H, s), 2,52–2,96 (5H, m), 3,06–3,64 (4H, m), 3,82 (3H, s), 3,84 (3H, s), 6,30–6,92 (6H, m), 7,08–7,70 (8H, m)

Beispiel 6

(E)-N-[4-((N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methylamino)butyl)-4-(4-(4-nitro-1H-imidazol-1-yl)phenyl)]-3-butenamid

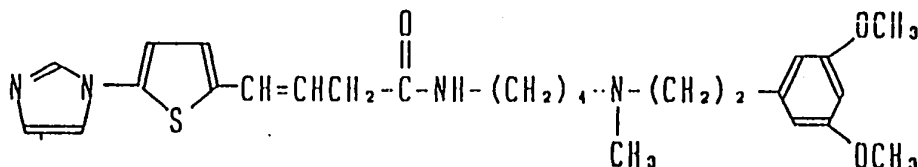


585 mg N-Methyl-N-(2-(3,5-dimethoxyphenyl)ethyl)-1,4-diaminobutan wurden einer Suspension aus 545 mg (E)-4-[(4-nitro-1H-imidazol-1-yl)phenyl]-3-butensäure, 453 mg N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid und 300 mg N-Hydroxybenzotriazol in 30 ml Dioxan bei Raumtemperatur unter Rühren zugesetzt. Das erhaltene Reaktionsgemisch wurde bei 40 bis 50°C ca. eine Stunde gerührt und in Wasser gegossen; anschließend wurde Ethylazetat zugegeben. Die so entstandene unlösliche Substanz wurde abfiltriert. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit einer wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und mittels Kieselgel-Sc (Elutionsmittel: Dichlormethan/Ethanol) gereinigt; 440 mg der Titelverbindung wurden in Form eines leichten roten Öls erhalten.

- NMR (CDCl₃) δ;
1,5–1,7 (4H, m), 2,32 (3H, s), 2,3–2,6 (2H, m), 2,6–2,9 (4H, m), 3,1–3,6 (4H, m), 3,76 (6H, s), 6,24–6,7 (6H, m), 7,24–7,6 (4H, m), 7,76 (1H, d, J = 1 Hz), 8,08 (1H, d, J = 1 Hz)

Beispiel 7

(E)-N-[4-((N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methylamino)butyl)-4-(2-(1H-imidazol-1-yl)thiophen-5-yl)]-3-butenamid



0,48 g 4-(2-(1H-imidazol-1-yl)thiophen-5-yl)-3-butensäure, 0,51 g N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, 0,33 g N-Hydroxybenzotriazol, 0,65 g N-(2-((3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N-methyl-1,4-diaminobutan und ein Azetonitril (50 ml)/Wasser (10 ml)-Gemisch wurden zusammen bei 60°C 30 Minuten gerührt.

Das erhaltene Kristallisat wurde abfiltriert, das Filtrat unter reduziertem Druck konzentriert und mittels Kieselgel-Sc gereinigt; 0,95 g der Titelverbindung wurden in Form eines gelben Öls erhalten.

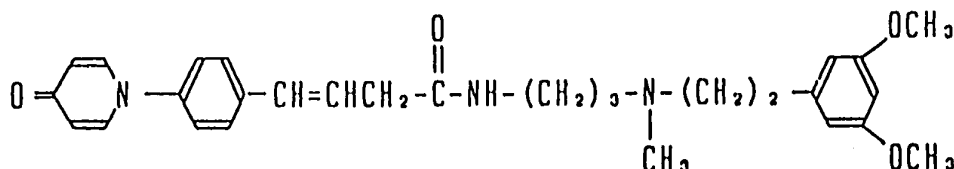
- NMR (CDCl₃) δ;
1,4–1,7 (4H, m), 2,29 (3H, s), 2,3–2,8 (6H, m), 3,07 (2H, d, J = 6,5 Hz), 3,1–3,4 (2H, m), 3,77 (6H, s), 6,12 (1H, dt, J = 16,0 Hz, 6,5 Hz), 6,3–6,4 (3H, m), 6,53 (1H, d, J = 16,0 Hz), 6,6 (1H, m), 6,7–6,9 (2H, m), 7,1–7,2 (2H, m), 7,7 (1H, m)

Beispiele 8 bis 52

Die Verbindungen, die in den Beispielen 8 bis 52 beschrieben werden sollen, in gleicher Weise wie in Beispiel 1 hergestellt. Das gleiche Verfahren wie in Beispiel 1 wurde wiederholt, außer daß die (E)-4-(4-(N²-Methyl-N²-cyanoguanidino)phenyl)-3-butenensäure durch die entsprechende 4-substituierte Phenyl-3-butenensäure ersetzt wurde und das N-Methyl-N-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl)-1,3-diaminopropan durch das entsprechende substituierte Diaminoalkan ersetzt wurde, um die Verbindungen, die im folgenden beschrieben werden, zu erhalten.

Beispiel 8

(E)-[N-(3-((N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)propyl)-4-(4-(1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl)phenyl)-3-butenamid

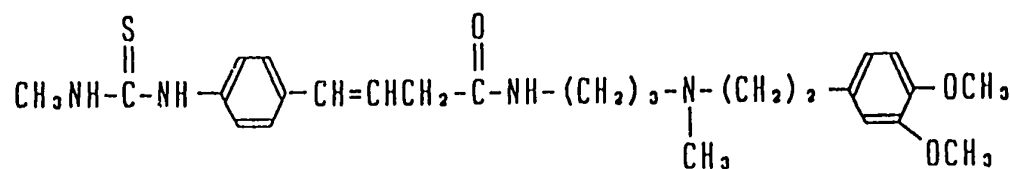
**Blaßgelbes Öl**

• NMR(CDCl₃) δ;

1,5-1,8 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,3-2,7 (6H, m), 3,07 (2H, d, J = 5 Hz), 3,1-3,5 (2H, m), 3,75 (6H, s), 6,0-6,6 (7H, m), 7,0-7,6 (7H, m)

Beispiel 9

(E)-[N-(3-((N'-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)propyl)-4-(4-(N²-methylthioureido)phenyl)-3-butenamid

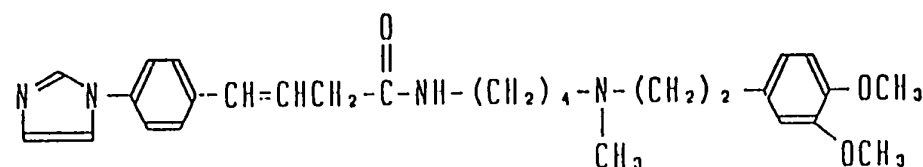
**Blaßgelbes Öl**

• NMR(CDCl₃) δ;

1,5-1,9 (2H, m), 2,24 (3H, s), 2,3-2,7 (6H, m), 3,00 (3H, d, J = 6,2 Hz), 3,09 (2H, d, J = 4,8 Hz), 3,2-3,5 (2H, m), 3,83 (6H, s), 6,08 (1H, dt, J = 4,8 Hz, 15,1 Hz), 6,2-6,5 (2H, m), 6,5-6,8 (3H, m), 7,0-7,4 (5H, m), 8,34 (1H, br s)

Beispiel 10

(E)-[N-(4-((N'-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)butyl)-4-(4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl)-3-butenamid

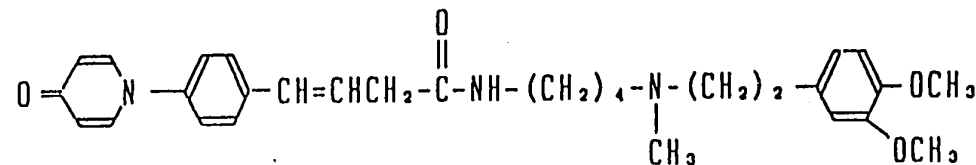
**Blaßgelbes Öl**

• NMR(CDCl₃) δ;

1,4-1,8 (4H, m), 2,2-2,8 (9H, m), 2,9-3,4 (4H, m), 3,84 (3H, s), 3,86 (3H, s), 6,24 (1H, dt, J = 6,2 Hz, 15,8 Hz), 6,4-6,8 (5H, m), 7,1-7,5 (6H, m), 7,83 (1H, s)

Beispiel 11

(E)-[N-(4-((N'-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)butyl)-4-(4-(1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl)phenyl)-3-butenamid

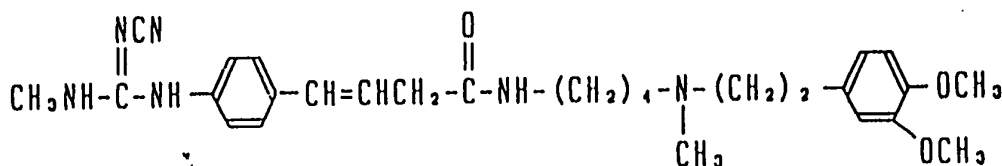
**Blaßgelbes Öl**

• NMR(CDCl₃) δ;

1,4-1,8 (4H, m), 2,2-2,9 (9H, m), 3,0-3,4 (4H, m), 3,82 (3H, s), 3,84 (3H, s), 6,2-6,6 (4H, m), 6,6-7,0 (4H, m), 7,1-7,7 (6H, m)

Beispiel 12

(E)-[N-(4-((N'-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methylamino)butyl)-4-(4-(N³-methyl-N²-cyanoguanidino)phenyl)-3-butenamid

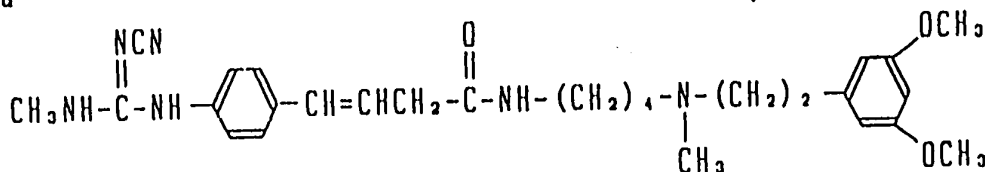


Blaßgelbes amorphes Produkt

• NMR(CDCl₃) δ;
1,35–1,74 (4H, m), 2,31 (3H, s), 2,34–2,76 (6H, m), 2,85 (3H, d, J = 4,8 Hz), 2,96–3,34 (4H, m), 3,83 (3H, s), 3,84 (3H, s), 5,26–5,53 (1H, m), 6,20 (1H, dt, J = 5,7 Hz, 15,8 Hz), 6,44 (1H, d, J = 15,8 Hz), 6,51–6,82 (4H, m), 6,99–7,35 (4H, m), 7,53–7,82 (1H, m)

Beispiel 13

(E)-[N-(4-((N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methylamino)butyl)-4-(4-(N³-methyl-N²-cyanoguanidino)phenyl)-3-butenamid

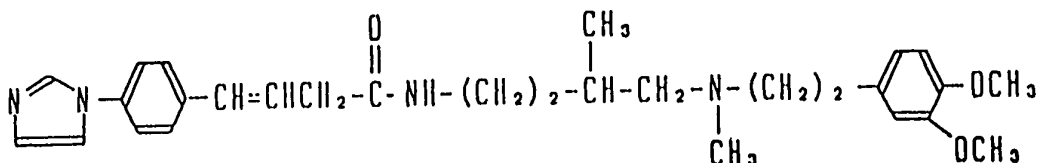


Leicht orange-farbiges amorphes Produkt

• NMR(CDCl₃) δ;
1,32–1,72 (4H, m), 2,29 (3H, s), 2,30–2,75 (6H, m), 2,85 (3H, d, J = 4,8 Hz), 2,98–3,31 (4H, m), 3,76 (6H, s), 5,26–5,47 (3H, m), 5,98–6,37 (5H, m), 6,53–6,71 (1H, m), 6,97–7,35 (4H, m), 7,51–7,82 (1H, m)

Beispiel 14

(E)-[N-(4-((N'-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methylamino)-3-methylbutyl)-4-(4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl)-3-butenamid

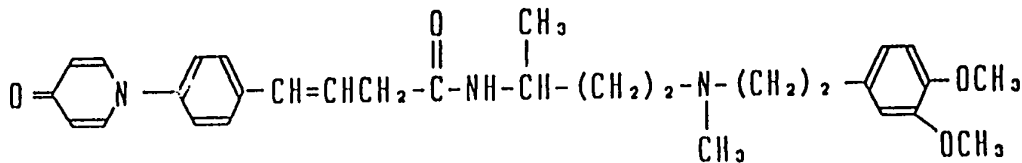


Blaßgelbes Öl

• NMR(CDCl₃) δ;
0,94 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,3–1,9 (3H, m), 2,1–2,4 (5H, m), 2,5–2,9 (4H, m), 3,0–3,5 (4H, m), 3,82 (3H, s), 3,84 (3H, s), 6,28 (1H, dt, J = 6,1 Hz, 15,5 Hz), 6,56 (1H, d, J = 15,5 Hz), 6,6–6,9 (3H, m), 7,0–7,5 (7H, m), 7,84 (1H, br s)

Beispiel 15

(E)-[N-(4-((N'-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methylamino)-2-butyl)-4-(4-(1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl)phenyl)-3-butenamid

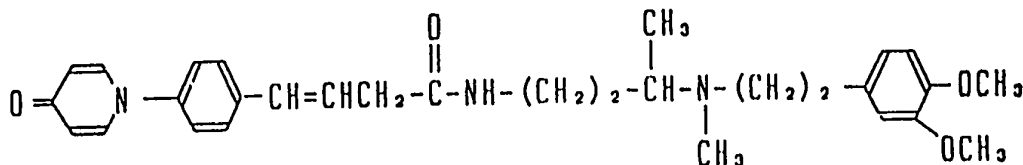


Blaßgelbes Öl

• NMR (CDCl₃) δ;
1,20 (3H, d, J = 7 Hz), 1,46–1,84 (2H, m), 2,26 (3H, s), 2,36–2,83 (6H, m), 3,04 (2H, d, J = 6 Hz), 3,80 (3H, s), 3,83 (3H, s), 3,92–4,22 (1H, m), 6,28–6,84 (7H, m), 7,04–7,80 (7H, m)

Beispiel 16

(E)-[N-(3-((N'-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methylamino)butyl)-4-(4-(1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl)phenyl)-3-butenamid



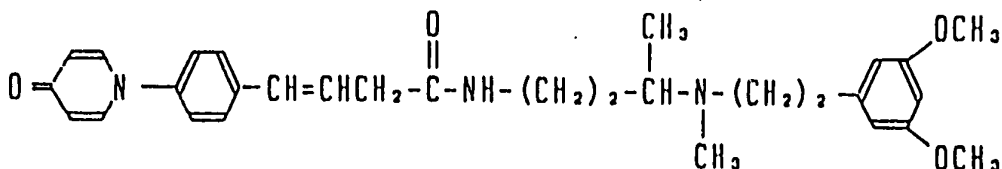
Blaßgelbes Öl

• NMR (CDCl₃) δ;

0,94 (3H, d, J = 7 Hz), 1,34–1,89 (2H, m), 2,18 (3H, s), 2,34–2,82 (4H, m), 2,92–3,64 (5H, m), 3,79 (3H, s), 3,82 (3H, s), 6,18–6,78 (5H, m), 7,00–7,66 (7H, m)

Beispiel 17

(E)-[N-{3-[(N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino]butyl]-4-(4-(1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl)phenyl)-3-butenamid

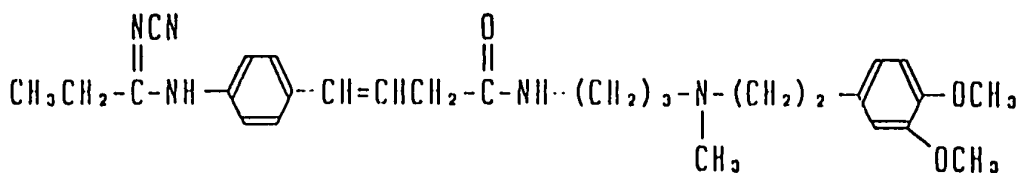


Blaßgelbes Öl

• NMR (CDCl₃) δ;

0,92 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,2–1,9 (2H, m), 2,16 (3H, s), 2,3–3,3 (8H, m), 3,3–3,7 (1H, m), 3,75 (6H, s), 6,1–6,6 (7H, m), 7,0–7,3 (3H, m), 7,3–7,6 (4H, m)

Beispiel 18

(E)-[N-{3-[(N'-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino]propyl]-4-(4-(N²-cyanopropanamidino)phenyl)-3-butenamid

Siedepunkt (°C): 137 bis 138

Elementaranalyse von C₂₈H₃₇N₆O₃:

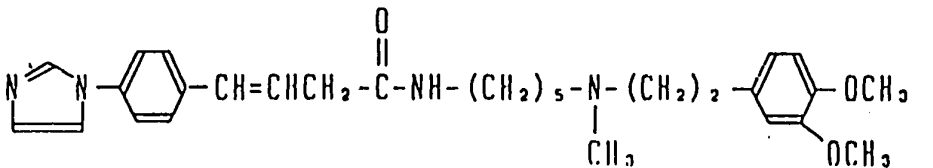
	C	H	N
berechnet (%)	60,40	7,59	14,25
gefunden (%)	68,35	7,61	14,48

• NMR (CDCl₃) δ;

1,40 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,5–1,9 (2H, m), 2,24 (3H, s), 2,4–2,9 (8H, m), 2,95 (2H, d, J = 5,7 Hz), 3,1–3,5 (2H, m), 3,82 (3H, s), 3,84 (3H, s), 6,00 (1H, dt, J = 5,7 Hz, 15,8 Hz), 6,36 (1H, d, J = 15,8 Hz), 6,5–6,9 (3H, m), 6,9–7,2 (2H, m), 7,3–7,6 (3H, m), 9,65 (1H, br s)

Beispiel 19

(E)-[N-{5-[(N'-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino]pentyl]-4-(4-(1H-Imidazol-1-yl)phenyl)-3-butenamid



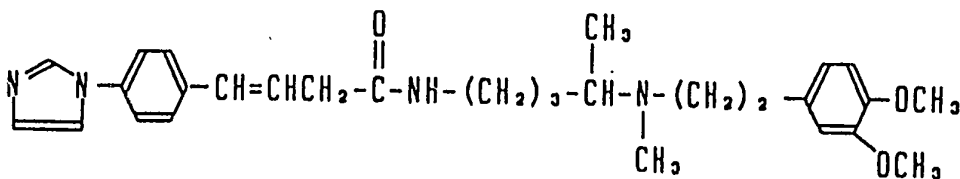
Blaßgelbes Öl

• NMR (CDCl₃) δ;

1,1–1,8 (6H, m), 2,2–2,9 (9H, m), 3,0–3,5 (4H, m), 3,84 (3H, s), 3,86 (3H, s), 5,82 (1H, m), 6,26 (1H, dt, J = 5,7 Hz, 15,1 Hz), 6,54 (1H, d, J = 15,1 Hz), 6,6–6,9 (3H, m), 7,0–7,5 (6H, m), 7,83 (1H, br s)

Beispiel 20

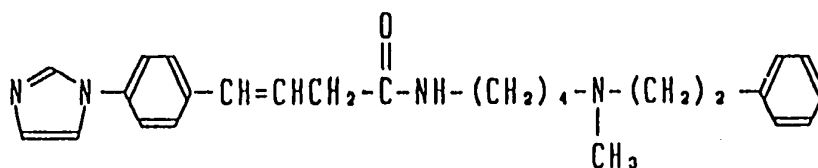
(E)-[N-{4-[(N'-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino]pentyl]-4-(4-(1H-Imidazol-1-yl)phenyl)-3-butenamid



Blaßgelbes Öl

• NMR (CDCl₃) δ;

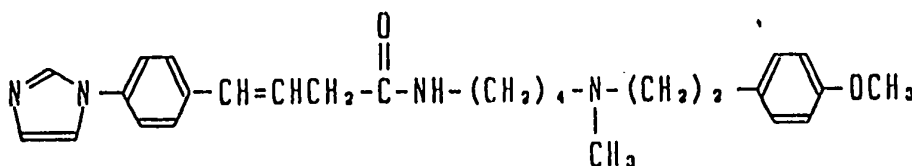
0,97 (3H, d, J = 6 Hz), 1,24–1,72 (4H, m), 2,31 (3H, s), 2,48–2,91 (5H, m), 3,16–3,68 (4H, m), 3,84 (3H, s), 3,86 (3H, s), 6,18–6,92 (6H, m), 7,06–7,56 (6H, m), 7,83 (1H, s)

Beispiel 21**(E)-N-[4-((N'-(2-Phenylethyl)-N'-methyl)amino)butyl]-4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl]-3-butenamid**

Gelbes Öl

• NMR (CDCl₃) δ;

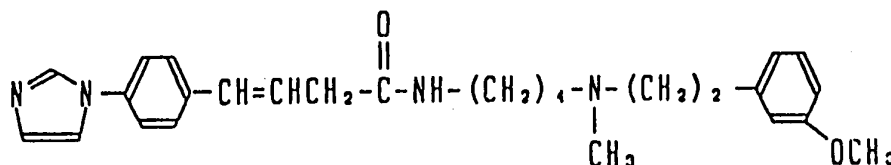
1,45–1,67 (4H, m), 2,23–2,91 (9H, m), 3,06–3,39 (4H, m), 6,31 (1H, dt, J = 5,7 Hz, 15,8 Hz), 6,54 (1H, d, J = 15,8 Hz), 6,79 (1H, br), 7,05–7,51 (11H, m), 7,81 (1H, s)

Beispiel 22**(E)-N-[4-((N'-(2-(4-Methoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)butyl]-4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl]-3-butenamid**

Blaßgelbes Öl

• NMR (CDCl₃) δ;

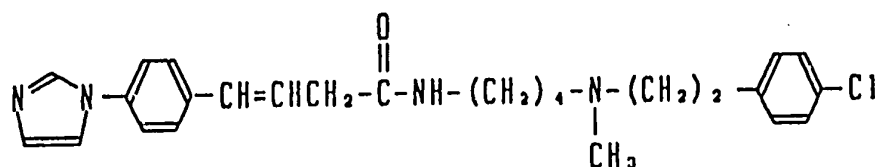
1,41–1,72 (4H, m), 2,22–2,85 (9H, m), 3,06–3,39 (4H, m), 3,74 (3H, s), 6,29 (1H, dt, J = 5,5 Hz, 15,8 Hz), 6,53 (1H, d, J = 15,8 Hz), 6,79 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,89–7,49 (9H, m), 7,81 (1H, s)

Beispiel 23**(E)-N-[4-((N'-(2-(3-Methoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)butyl]-4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl]-3-butenamid**

Blaßgelbes Öl

• NMR (CDCl₃) δ;

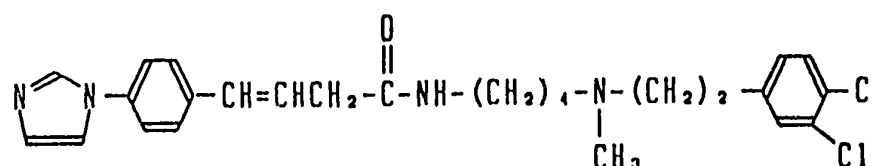
1,43–1,63 (4H, m), 2,21–2,87 (9H, m), 3,06–3,38 (4H, m), 3,78 (3H, s), 6,19 (1H, dt, J = 5,7 Hz, 15,8 Hz), 6,54 (1H, br), 6,55 (1H, d, J = 15,8 Hz), 6,65–6,85 (2H, m), 7,07–7,55 (8H, m), 7,82 (1H, s)

Beispiel 24**(E)-N-[4-((N'-(2-(4-Chlorphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)butyl]-4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl]-3-butenamid**

Blaßgelbes Öl

• NMR (CDCl₃) δ;

1,41–1,64 (4H, m), 2,18–2,65 (9H, m), 3,06–3,38 (4H, m), 6,19 (1H, dt, J = 5,7 Hz, 15,8 Hz), 6,55 (1H, d, J = 15,8 Hz), 6,95–7,51 (11H, m), 7,82 (1H, s)

Beispiel 25**(E)-N-[4-((N'-(2-(3,4-Dichlorphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)butyl]-4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl]-3-butenamid**

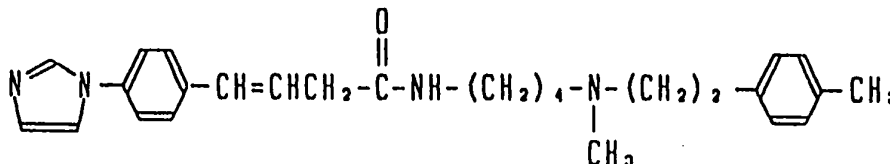
Blaßgelbes Öl

• NMR (CDCl₃) δ;

1,41–1,84 (4H, m), 2,26 (3H, s), 2,30–2,85 (6H, m), 3,08–3,36 (4H, m), 6,28 (1H, br), 6,31 (1H, dt, J = 5,7 Hz, 15,8 Hz), 6,55 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,00 (1H, dd, J = 2,2 Hz, 7,9 Hz), 7,11–7,56 (8H, m), 7,83 (1H, s)

Beispiel 26

(E)-N-[4-((N'-(2-(4-Methylphenyl)ethyl)-N'-methylamino)butyl)-4-(1H-Imidazol-1-yl)phenyl]-3-butenamid



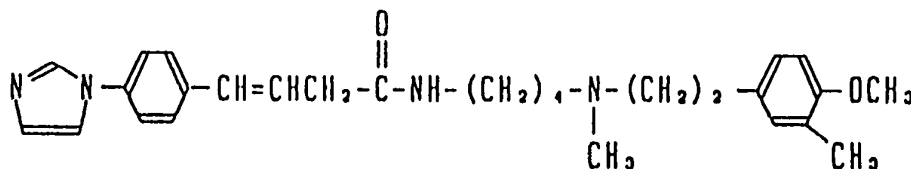
• gelbes Öl

• NMR (CDCl₃) δ;

1,47–1,75 (4H, m), 2,15–2,90 (12H, m), 3,08–3,39 (4H, m), 6,29 (1H, dt, J = 5,7 Hz, 15,8 Hz), 6,55 (1H, d, J = 15,8 Hz), 6,70 (1H, br), 7,06 (4H, s), 7,12–7,63 (7H, m), 7,81 (1H, s)

Beispiel 27

(E)-N-[4-((N'-(2-(4-Methoxy-3-methylphenyl)ethyl)-N'-methylamino)butyl)-4-(1H-Imidazol-1-yl)phenyl]-3-butenamid



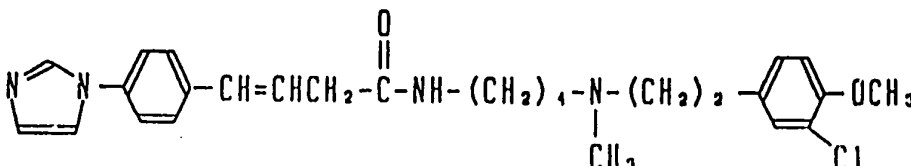
• blaßgelbes Öl

• NMR (CDCl₃) δ;

1,40–1,75 (4H, m), 2,18 (3H, s), 2,32 (3H, s), 2,34–2,98 (6H, m), 3,13 (2H, d, J = 5,7 Hz), 3,16–3,35 (2H, m), 3,78 (3H, s), 6,26 (1H, dt, J = 5,7 Hz, 15,8 Hz), 6,56 (1H, d, J = 15,8 Hz), 6,62–6,98 (4H, m), 7,08–7,48 (6H, m), 7,82 (1H, s)

Beispiel 28

(E)-N-[4-((N'-(2-(3-Chlor-4-methoxyphenyl)ethyl)-N'-methylamino)butyl)-4-(1H-Imidazol-1-yl)phenyl]-3-butenamid



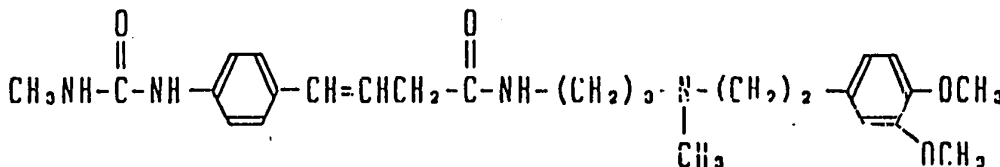
• blaßgelbes Öl

• NMR (CDCl₃) δ;

1,44–1,88 (4H, m), 2,27 (3H, s), 2,32–2,78 (6H, m), 3,14 (2H, d, J = 5,7 Hz), 3,15–3,38 (2H, m), 3,84 (3H, s), 6,30 (1H, dt, J = 5,7 Hz, 15,8 Hz), 6,55 (1H, d, J = 15,8 Hz), 6,56 (1H, br), 6,81 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,02 (1H, dd, J = 2,2 Hz, 8,4 Hz), 7,12–7,55 (7H, m), 7,82 (1H, s)

Beispiel 29

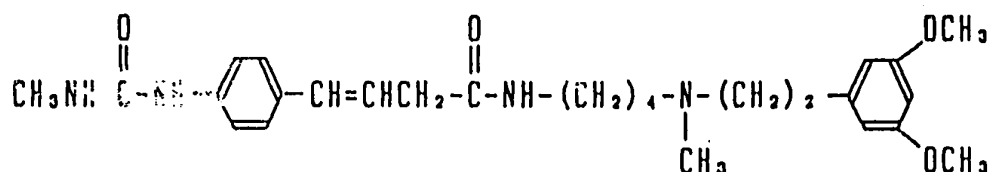
(E)-N-[3-((N'-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methylamino)propyl)-4-(N²-methylureido)phenyl]-3-butenamid



• blaßgelbes Öl

• NMR (CDCl₃) δ;

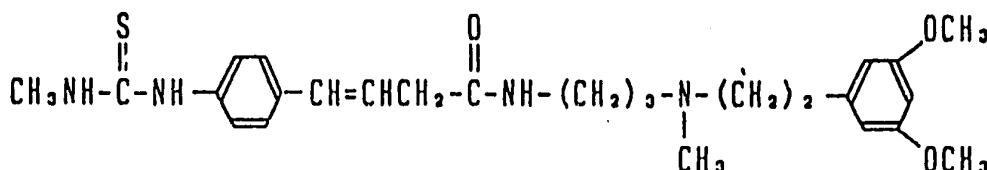
1,40–1,84 (2H, m), 2,20 (3H, s), 2,32–2,84 (9H, m), 2,96 (2H, d, J = 6,2 Hz), 3,14–3,28 (2H, m), 3,81 (3H, s), 3,83 (3H, s), 5,75–6,14 (2H, m), 6,32 (1H, d, J = 15,8 Hz), 6,52–6,81 (3H, m), 7,04 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,23 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,57 (1H, t, J = 5 Hz), 8,06 (1H, s)

Beispiel 30(E)-N-[4-((N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)butyl]-4-(4-(N²-methylureido)phenyl)-3-butenamid

- weiße Substanz

- NMR (CDCl₃) δ;

1,40–1,76 (4H, m), 2,12–2,86 (12H, m), 2,96–3,35 (4H, m), 3,75 (6H, s), 5,76–6,45 (6H, m), 6,78–7,29 (5H, m), 7,92 (1H, s)

Beispiel 31(E)-N-[3-((N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)propyl]-4-(4-(N²-methylthioureido)phenyl)-3-butenamid

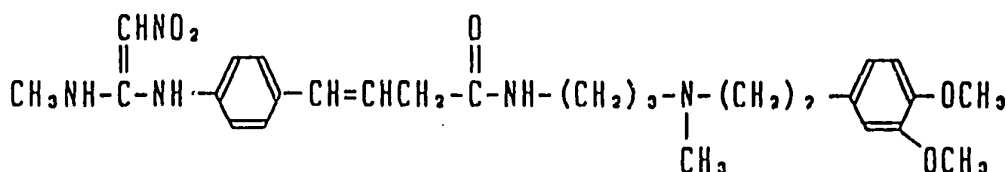
- weißes amorphes Produkt

- NMR (CDCl₃) δ;

1,48–1,85 (2H, m), 2,24 (3H, s), 2,38–2,76 (6H, m), 2,99 (2H, d, J = 6,2 Hz), 3,09 (3H, d, J = 4,4 Hz), 3,18–3,45 (2H, m), 3,83 (6H, s), 5,83–6,51 (3H, m), 6,55–6,83 (3H, m), 7,06–7,38 (5H, m), 8,32 (1H, br s)

Beispiel 32

(E)-N-[3-((N'-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)propyl]-4-(4-((1-methylthio-2-nitroethen-1-yl)amino)phenyl)-3-butenamid



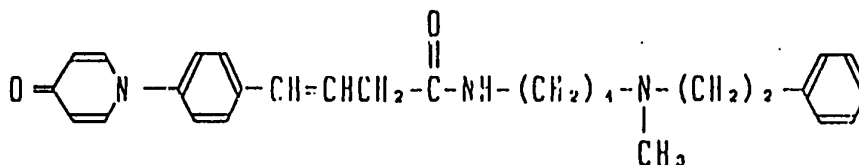
- hellorangefarbenes amorphes Produkt

- NMR (CDCl₃) δ;

1,44–1,80 (2H, m), 2,21 (3H, s), 2,30–3,06 (11H, m), 3,15–3,20 (2H, m), 3,81 (3H, s), 3,82 (3H, s), 6,08 (1H, dt, J = 6,2 Hz, 15,8 Hz), 6,39 (1H, d, J = 15,8 Hz), 6,40 (1H, br), 6,52–6,80 (4H, m), 7,05 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,12–7,36 (3H, m)

Beispiel 33

(E)-N-[4-((N'-(2-Phenylethyl)-N'-methyl)amino)butyl]-4-(4-(1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl)phenyl)-3-butenamid



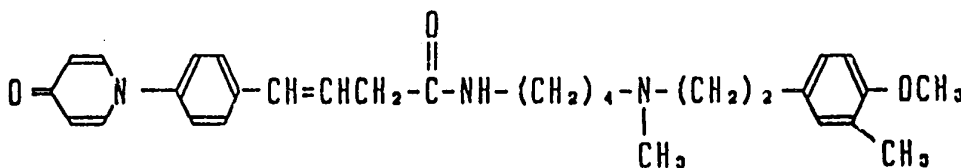
- gelbes Öl

- NMR (CDCl₃) δ;

1,43–1,68 (4H, m), 2,08–2,93 (9H, m), 2,96–3,39 (4H, m), 6,07–6,68 (4H, m), 6,89–7,32 (8H, m), 7,36–7,67 (4H, m)

Beispiel 34

(E)-N-[4-((N'-(2-(4-Methoxy-3-methylphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)butyl]-4-(4-(1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl)phenyl)-3-butenamid



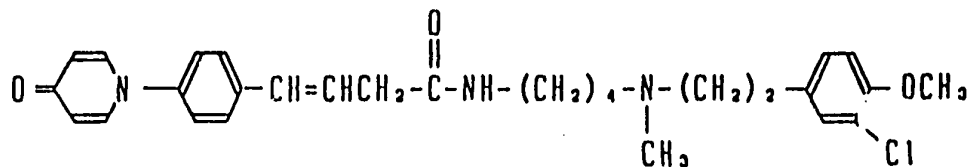
- gelbes Öl

- NMR (CDCl₃) δ;

1,48–1,70 (4H, m), 2,18 (3H, s), 2,26–2,80 (9H, m), 3,08–3,40 (4H, m), 3,79 (3H, s), 6,15–6,56 (4H, m), 6,64–7,04 (4H, m), 7,18–7,34 (2H, m), 7,40–7,65 (4H, m)

Beispiel 35

(E)-N-[4-((N'-(2-(3-Chloro-4-methoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)butyl]-4-((1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl)phenyl)-3-butenamid



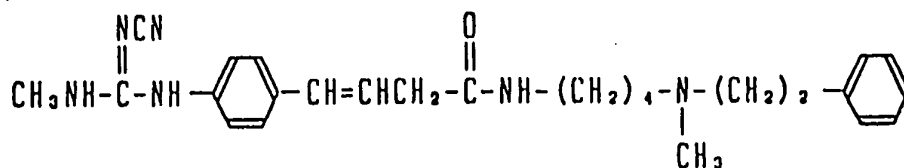
- blaßgelbes Öl

- NMR (CDCl₃) δ;

1,44–1,68 (4H, m), 2,22–2,88 (9H, m), 3,08–3,39 (4H, m), 3,86 (3H, s), 6,14–6,72 (5H, m), 6,82 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,04 (1H, dd, J = 1,8 Hz, 8,4 Hz), 7,12–7,26 (3H, m), 7,27–7,66 (4H, m)

Beispiel 36

(E)-N-[4-((N'-(2-Phenylethyl)-N'-methyl)amino)butyl]-4-(4-(N³-methyl-N²-cyanoguanidino)phenyl)-3-butenamid



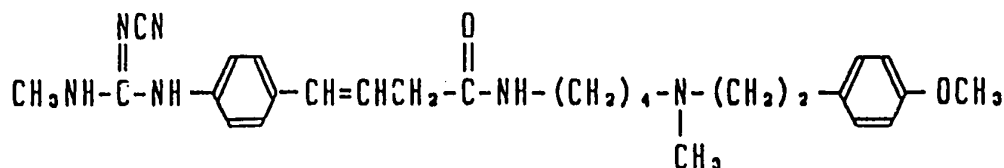
- blaßgelbes Öl

- NMR (CDCl₃) δ;

1,36–1,70 (4H, m), 2,21–2,96 (12H, m), 2,98–3,35 (4H, m), 5,59 (1H, br d, J = 5 Hz), 6,15 (1H, dt, J = 5,3 Hz, 15,8 Hz), 6,42 (1H, d, J = 15,8 Hz), 6,76 (1H, t, J = 5,3 Hz), 6,98–7,38 (10H, m)

Beispiel 37

(E)-N-[4-((N'-(2-(4-Methoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)butyl]-4-(4-(N³-methyl-N²-cyanoguanidino)phenyl)-3-butenamid



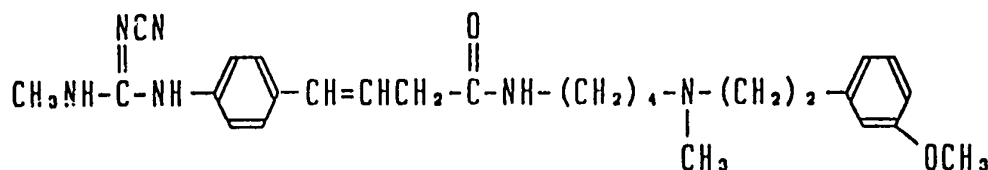
- blaßgelbes amorphes Produkt

- NMR (CDCl₃) δ;

1,42–1,70 (4H, m), 2,22–2,92 (12H, m), 2,98–3,34 (4H, m), 3,75 (3H, s), 5,57 (1H, br d, J = 6 Hz), 6,18 (1H, dt, J = 5,7 Hz, 15,8 Hz), 6,43 (1H, d, J = 15,8 Hz), 6,75–6,82 (3H, m), 6,99–7,38 (7H, m)

Beispiel 38

(E)-N-[4-((N'-(2-(3-Methoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)butyl]-4-(4-(N³-methyl-N²-cyanoguanidino)phenyl)-3-butenamid



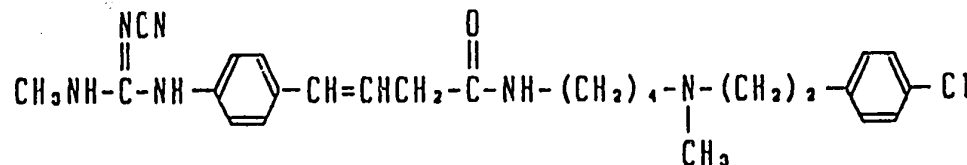
- blaßgelbes amorphes Produkt

- NMR (CDCl₃) δ;

1,36–1,64 (4H, m), 2,16–2,92 (12H, m), 2,98–3,33 (4H, m), 3,76 (3H, s), 5,02 (1H, br d, J = 6 Hz), 6,14 (1H, dt, J = 5,3 Hz, 15,8 Hz), 6,42 (1H, d, J = 15,8 Hz), 6,62–6,91 (4H, m), 7,03–7,36 (6H, m)

Beispiel 39

(E)-N-[4-((N'-(2-(4-Chlorophenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)butyl]-4-(4-(N³-methyl-N²-cyanoguanidino)phenyl)-3-butenamid



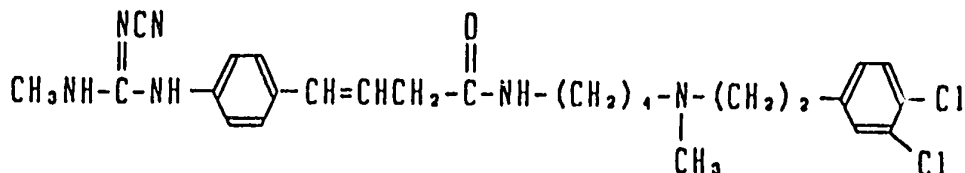
- blaßgelbes amorphes Produkt

- NMR (CDCl₃) δ;

1,38–1,64 (4H, m), 2,15–2,82 (11H, m), 2,98–3,32 (4H, m), 5,47 (1H, br d, J = 6 Hz), 6,18 (1H, dt, J = 5,7 Hz), 6,45 (1H, d, J = 15,8 Hz), 6,54 (1H, t, J = 5,7 Hz), 6,98–7,44 (9H, m)

Beispiel 40

(E)-N-[4-((N'-(2-(3,4-Dichlorophenyl)ethyl)-N'-methylamino)butyl)-4-(4-(N³-methyl-N²-cyanoguanidino)-phenyl)-3-butenamid



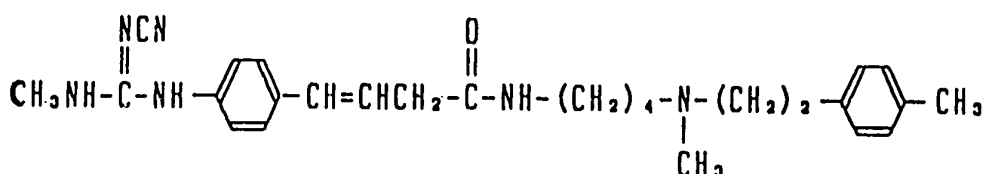
- blaßgelbes amorphes Produkt

- NMR (CDCl₃) δ;

1,40–1,62 (4H, m), 2,10–2,76 (9H, m), 2,85 (3H, d, J = 4,4 Hz), 3,02–3,36 (4H, m), 5,34 (1H, br d, J = 6 Hz), 6,20 (1H, dt, J = 6,2 Hz, 16,0 Hz), 6,40 (1H, br), 6,46 (1H, d, J = 16,0 Hz), 6,92–7,42 (10H, m)

Beispiel 41

(E)-N-[4-((N'-(2-(4-Methylphenyl)ethyl)-N'-methylamino)butyl)-4-(4-(N³-methyl-N²-cyanoguanidino)phenyl)-3-butenamid



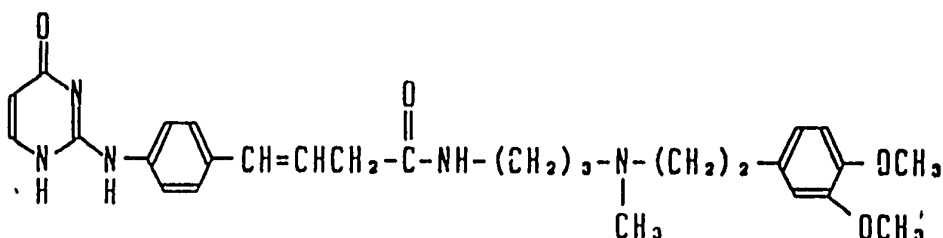
- blaßgelbes Öl

- NMR (CDCl₃) δ;

1,39–1,65 (4H, m), 2,04–2,95 (15H, m), 2,98–3,32 (4H, m), 5,80 (1H, br d, J = 5,8 Hz), 6,18 (1H, dt, J = 5,7 Hz, 15,8 Hz), 6,43 (1H, d, J = 15,8 Hz), 6,88–7,40 (10H, m)

Beispiel 42

(E)-N-[3-((N'-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methylamino)propyl)-4-(4-(1,4-dihydro-4-oxopyrimidin-2-yl)phenyl)-3-butenamid



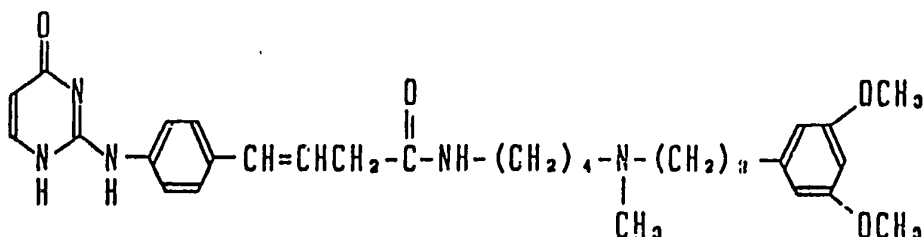
- blaßgelbes amorphes Produkt

- NMR (CDCl₃) δ;

1,55–1,86 (2H, m), 2,26 (3H, s), 2,42–2,79 (6H, m), 2,96 (2H, d, J = 6,2 Hz), 3,22–3,41 (4H, m), 3,81 (3H, s), 3,82 (3H, s), 5,85 (1H, d, J = 6,6 Hz), 6,07 (1H, dt, J = 6,2 Hz, 15,8 Hz), 6,36 (1H, d, J = 15,8 Hz), 6,58–6,84 (3H, m), 7,08–7,28 (2H, m), 7,32–7,72 (4H, m)

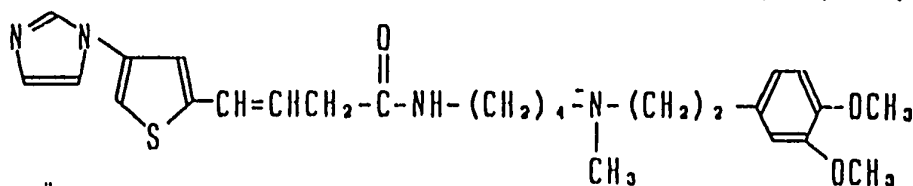
Beispiel 43

(E)-N-[4-((N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methylamino)butyl)-4-(4-(1,4-dihydro-4-oxopyrimidin-2-yl)phenyl)-3-butenamid

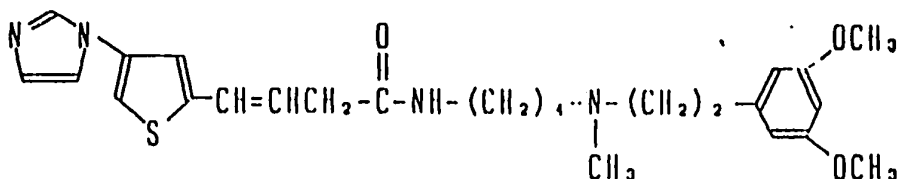


- NMR (CDCl₃) δ;

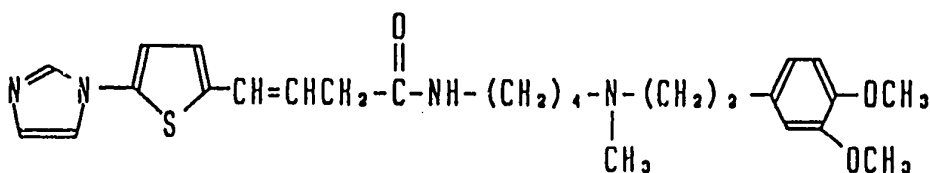
1,35–1,55 (4H, m), 2,24 (3H, s), 2,36 (2H, m), 2,54–2,81 (2H, m), 2,63–2,71 (2H, m), 2,98 (2H, d, J = 6,2 Hz), 3,13–3,22 (2H, m), 3,74 (6H, s), 5,74 (1H, d, J = 6 Hz), 6,02 (1H, dt, J = 6,2 Hz, 15,8 Hz), 6,22–6,39 (4H, m), 6,98 (1H, br), 7,09 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,26 (1H, br), 7,36 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,57 (1H, d, J = 8,6 Hz)

Beispiel 44**(E)-N-[4-((N'-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)butyl]-4-(4-(1H-imidazol-1-yl)thiophen-2-yl)-3-butenamid**

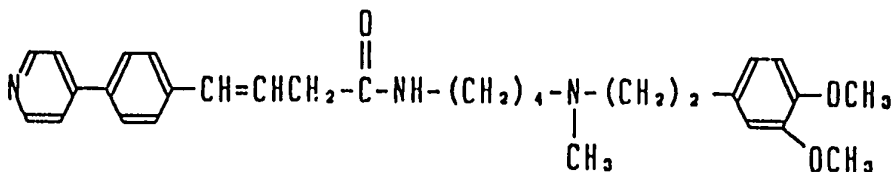
- blaßgelbes Öl
- NMR (CDCl₃) δ;
1,4-1,7 (4H, m), 2,31 (3H, s), 2,3-2,8 (6H, m), 3,10 (2H, d, J = 6,5 Hz), 3,2-3,4 (2H, m), 3,83 (3H, s), 3,85 (3H, s), 6,14 (1H, dt, J = 16,0 Hz, 6,5 Hz), 6,54 (1H, d, J = 16,0 Hz), 6,7-6,9 (3H, m), 6,97 (2H, bs), 7,12 (1H, bs), 7,19 (1H, bs), 7,5 (1H, m), 7,8 (1H, bs)

Beispiel 45**(E)-N-[4-((N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)butyl]-4-(4-(1H-imidazol-1-yl)thiophen-2-yl)-3-butenamid**

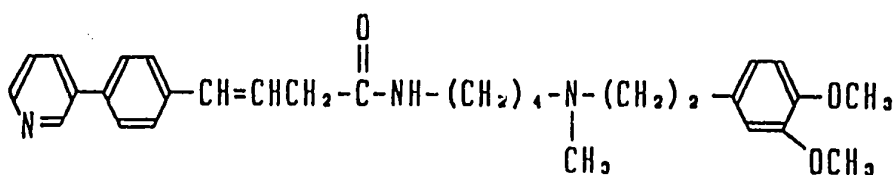
- NMR (CDCl₃) δ;
1,55-1,50 (4H, m), 2,26 (3H, s), 2,37-2,41 (2H, m), 2,57-2,61 (2H, m), 2,68-2,72 (2H, m), 3,07 (2H, dd, J = 7,0 Hz, 1,5 Hz), 3,21-3,26 (2H, m), 3,75 (6H, s), 6,23 (1H, dt, J = 15,5 Hz, 7,0 Hz), 6,29-6,30 (1H, m), 6,32-6,33 (2H, m), 6,55 (1H, dt, J = 15,5 Hz, 1,5 Hz), 6,56 (1H, m), 6,96 (2H, m), 7,13 (1H, m), 7,18 (1H, m), 7,76 (1H, m)

Beispiel 46**(E)-N-[4-((N'-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)butyl]-4-(2-(1H-imidazol-1-yl)thiophen-5-yl)-3-butenamid**

- gelbes Öl
- NMR (CDCl₃) δ;
1,5-1,7 (4H, m), 2,31 (3H, s), 2,3-2,6 (2H, m), 2,6-2,8 (4H, m), 3,08 (2H, d, J = 7,0 Hz), 3,1-3,5 (2H, m), 3,84 (3H, s), 3,86 (3H, s), 6,11 (1H, dt, J = 15,5 Hz, 7,0 Hz), 6,50 (1H, d, J = 15,5 Hz), 6,6 (1H, m), 6,7-6,9 (5H, m), 7,15 (2H, m), 7,71 (1H, m)

Beispiel 47**(E)-N-[4-((N'-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)butyl]-4-(4-pyridyl)phenyl)-3-butenamid**

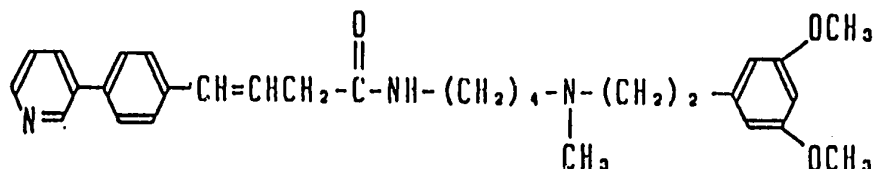
- blaßgelbes Öl
- NMR (CDCl₃) δ;
1,4-1,7 (4H, m), 2,28 (3H, s), 2,3-2,9 (6H, m), 3,15 (2H, d, J = 6,0 Hz), 3,2-3,4 (2H, m), 3,83 (3H, s), 3,85 (3H, s), 6,3-6,9 (6H, m), 7,3-7,7 (6H, m), 8,6-8,7 (2H, m)

Beispiel 48**(E)-N-[4-((N'-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)butyl]-4-(4-(3-pyridyl)phenyl)-3-butenamid**

- blaßgelbes Öl
- NMR (CDCl₃) δ;
1,5–1,7 (4H, m), 2,35 (3H, s), 2,4–2,6 (2H, m), 2,6–2,9 (4H, m), 3,16 (1H, d, J = 6,0 Hz), 3,2–3,4 (2H, m), 3,83 (3H, s), 3,85 (3H, s), 6,40 (1H, dt, J = 16,0 Hz, 6,0 Hz), 6,50 (1H, d, J = 10,0 Hz), 6,6 (1H, m), 6,7–6,9 (3H, m), 7,2–7,6 (5H, m), 7,7–7,9 (1H, m), 8,54 (1H, dd, J = 5,0 Hz, 1,0 Hz), 8,8 (1H, m)

Beispiel 49

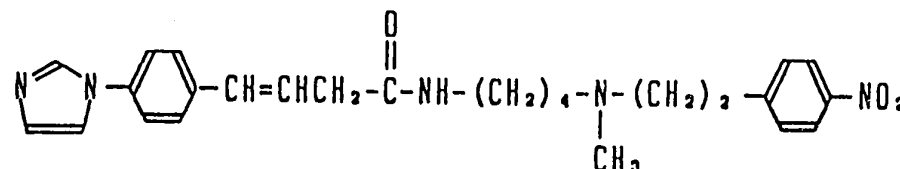
(E)-N-[4-((N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)butyl)-4-(4-(3-pyridyl)phenyl)-3-butenamid



- blaßgelbes Öl
- NMR (CDCl₃) δ;
1,4–1,7 (4H, m), 2,28 (3H, s), 2,3–2,6 (2H, m), 2,6–2,8 (4H, m), 3,14 (2H, d, J = 6 Hz), 3,16–3,4 (2H, m), 3,76 (6H, s), 6,24–6,52 (6H, m), 7,28–7,6 (5H, m), 7,75–7,92 (1H, m), 8,56 (1H, dd, J = 5 Hz, 1 Hz), 8,82 (1H, d, J = 1 Hz)

Beispiel 50

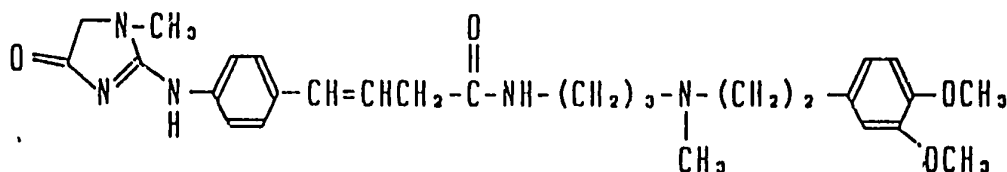
(E)-N-[4-((N'-(2-(4-Nitrophenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)butyl)-4-(4-(1-imidazol-1-yl)phenyl)-3-butenamid



- leicht rotes Öl
- NMR (CDCl₃) δ;
1,4–1,7 (4H, m), 2,32 (3H, s), 2,3–3,0 (6H, m), 3,1–3,4 (4H, m), 5,98–6,2 (1H, broad), 6,2–6,7 (2H, m), 7,16–7,56 (8H, m), 7,84 (1H, s), 8,08 (1H, s), 8,18 (1H, s)

Beispiel 51

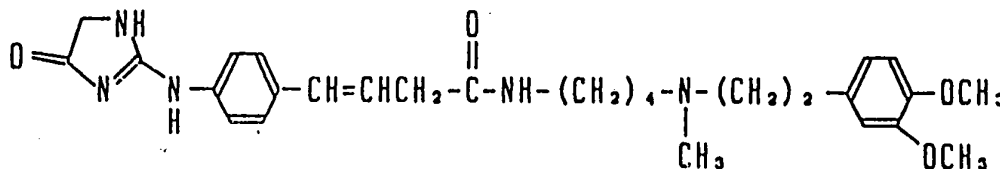
(E)-N-[4-((N'-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)propyl)-4-(4-((1-methylimidazol-4-on-2-yl)amino)phenyl)-3-butenamid



- gelbes Öl
- NMR (CDCl₃) δ;
1,50–1,85 (2H, m), 2,10 (3H, s), 2,30–2,80 (6H, m), 3,25 (2H, d, J = 4 Hz), 3,28 (3H, s), 3,76 (6H, s), 3,79 (3H, s), 5,96–7,58 (8H, m)

Beispiel 52

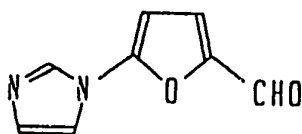
(E)-N-[4-((N'-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)butyl)-4-(4-((1-imidazol-4-on-2-yl)amino)phenyl)-3-butenamid



- weißes Wachs
- NMR (CDCl₃) δ;
1,48–1,84 (2H, m), 2,11 (3H, s), 2,30–2,79 (6H, m), 3,25 (2H, d, J = 4 Hz), 3,76 (5H, s), 3,79 (3H, s), 5,97–7,58 (9H, m)

Herstellungsbeispiel 36

5-(1H-Imidazol-1-yl)furfural:

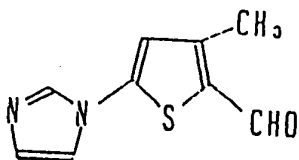


14,17 g 5-Bromfurfural sowie 6,62 g Imidazol wurden in 80 ml N-Methylpyrrolidon gelöst. Der Lösung wurden 13,43 g wasserfreies Kaliumkarbonat zugegeben; die Lösung wurde bei 100°C 9 Stunden lang in einer Stickstoffatmosphäre gerührt. Nachdem sich das Reaktionsgemisch abgekühlt hatte, wurde Wasser zugesetzt. Das Produkt wurde mit Ethylacetat extrahiert, mit Wasser und anschließend mit einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung gewaschen. Nach Trocknung über wasserfreiem Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck abdestilliert. Das Produkt wurde mittels Kieselgel-Sc gereinigt (Elutionsmittel: Dichlormethan/Methanol = 30/1). Der erhaltene Feststoff wurde mit Ether gewaschen und ergab die gewünschte Verbindung in Form eines hellorangen Feststoffes (Ausbeute: 9%).

- NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 6,38 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,23 (1H, dd, J = 0,8 Hz, 1,2 Hz), 7,34 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,41 (1H, dd, J = 0,4 Hz, 1,2 Hz), 8,05 (1H, dd, J = 0,4 Hz, 0,8 Hz), 9,60 (1H, s)

Herstellungsbeispiel 37

5-(1H-Imidazol-1-yl)-3-methyl-2-thiophenkarboxaldehyd:



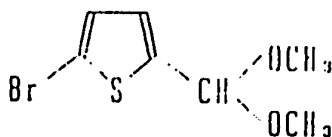
26 g 3-Methyl-2-thiophenkarboxaldehyd wurden in 100 ml Chloroform gelöst. Die Lösung wurde unter Eiskühlung gerührt. Tropfenweise wurden 11 ml Brom hinzugegeben. Die Temperatur wurde auf Raumtemperatur erhöht und das Gemisch die Nacht hindurch gerührt. Etwa 1 l Ethylacetat wurde zugegeben. Das Gemisch wurde mit Wasser, dann mit einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung und abschließend mit einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung gewaschen. Nach Trocknung über wasserfreiem Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck abdestilliert. Das ergab 46,8 g 5-Brom-3-methyl-2-thiophenkarboxaldehyd in Form eines dunkelbraunen Feststoffes, der ohne Reinigung der anschließenden Reaktion unterworfen wurde.

46,8 g 5-Brom-3-methyl-2-thiophenkarboxaldehyd, 93 g Imidazol sowie 3 g Kupferpulver wurden in 230 ml Wasser suspendiert. Die Suspension wurde 12 Std. lang unter Rückfluß in einem Stickstoffatmosphäre erhitzt. Dann wurde Ammoniakflüssigkeit zugesetzt. Das Produkt wurde dreimal mit Chloroform extrahiert und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Dann wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck abdestilliert. Dem Rückstand wurde Ethylacetat zugegeben. Nach dreimaliger Extraktion mit verdünnter Salzsäure wurde die wässrige Phase mit Ammoniakflüssigkeit alkalisiert. Das Produkt wurde dreimal mit Chloroform extrahiert und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck abdestilliert. Das Produkt wurde mittels Kieselgel-Sc gereinigt und ergab 15,9 g der gewünschten Verbindung in Form eines dunkelbraunen Feststoffes (Ausbeute: 36%).

- NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 2,60 (3H, s), 6,88 (1H, s), 7,21 (1H, m), 7,26 (1H, t, J = 1,5 Hz), 7,86 (1H, m), 10,02 (1H, s)

Herstellungsbeispiel 38

Dimethylacetal des 5-Brom-2-thiophenkarboxaldehyds

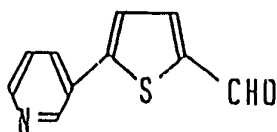


50 g 5-Brom-2-thiophenkarboxaldehyd wurden in 200 ml Methylenchlorid gelöst. Der Lösung wurde eine Suspension von 50 g Montmorillonit K-10 in etwa 50 ml Trimethyl o-Formiat zugegeben. Die Lösung wurde bei Raumtemperatur etwa 30 Minuten lang gerührt. Das Montmorillonit K-10 wurde abfiltriert und die Methylenchloridphase mit einer gesättigten wässrigen Natriumhydrogencarbonatlösung und anschließend mit einer gesättigten wässrigen Kochsalzlösung gewaschen. Nach Trocknung über wasserfreiem Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde unter reduziertem Druck destilliert und ergab 55,9 g der gewünschten Verbindung in Form eines hellgelben Öls.

- NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ : 3,35 (6H, s), 5,54 (1H, s), 6,82 (1H, d, J = 3,5 Hz), 6,95 (1H, d, J = 3,5 Hz)

Herstellungsbeispiel 39

5-(3-Pyridyl)thiophen-2-karboxaldehyd:



50 ml wasserfreies Tetrahydrofuran und eine katalytische Menge Jod wurden 3,3 g Magnesium in einen Stickstoffstrom gegeben. Die erhaltene Lösung wurde gerührt. In 100 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran wurden 20 g des Dimethylacetals von 5-Brom-2-thiophenkarboxaldehyd gelöst, und langsam in das Gemisch getropft, das wie oben beschrieben bereitet worden war, so daß die Temperatur bei 30–50°C gehalten wurde.

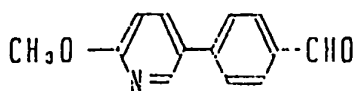
Das so bereitete Grignard-Reagens wurde einer Lösung aus 10 ml 3-Brompyridin und 1,0 g Bis(1,3-Diphenylphosphinopropyl)nickel(II)chlorid in wasserfreiem Tetrahydrofuran zugegeben. Die erhaltene Lösung wurde 30 min lang bei Raumtemperatur gerührt und dann 2 h lang unter Rückfluß erhitzt. Dieser Lösung wurde verdünnte Salzsäure zugesetzt, um sie sauer zu stellen. Die Lösung wurde 30 min lang bei Raumtemperatur gerührt.

Ethylacetat wurde zugegeben und das Produkt zweimal mit Salzsäure extrahiert. Der erhaltenen wäßrigen Phase wurde konzentrierte Ammoniaklösung zugegeben, um sie alkalisch zu machen. Nach dreimaliger Extraktion mit Methylenchlorid wurde die organische Phase über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel unter reduziertem Druck abdestilliert.

Der Rückstand wurde mittels Kieselgel-Sc ge. einigt und ergab 7,4 g der gewünschten Verbindung in Form eines dunkelbraunen Feststoffes (Ausbeute: 43%).

- NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ; 7,40 (1H, ddd, J = 8,0 Hz, 5,0 Hz, < 1,0 Hz), 7,47 (1H, d, J = 4,0 Hz), 7,79 (1H, d, J = 4,0 Hz), 7,95 (1H, ddd, J = 8,0 Hz, 1,5 Hz, < 1,0 Hz), 8,64 (1H, dd, J = 5,0 Hz, 1,5 Hz), 8,96 (1H, dd, J = 1,5 Hz, < 1,0 Hz), 9,94 (1H, s)

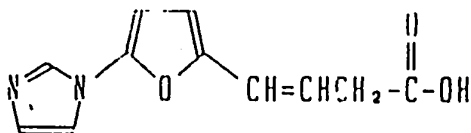
4-(2-Methoxy-5-pyridyl)benzaldehyd:



- weiße azikulare Kristalle (Ausbeute: 68%).
- NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ; 4,06 (3H, s), 6,77 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 7,5 Hz, < 1,0 Hz), 7,67 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 7,5 Hz), 7,97 (2H, ddd, J = 8,5 Hz, 2,0 Hz, 1,5 Hz), 8,22 (2H, ddd, J = 8,5 Hz, 2,0 Hz, 1,5 Hz), 10,07 (1H, s)

Herstellungsbeispiel 40

(E)-4-((5-(1H-Imidazol-1-yl)furan-2-yl)-3-butenensäure:

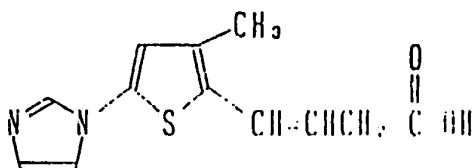


1,21 g 5-(1H-Imidazol-1-yl)furfural und 3,05 g β-Karboxyethyltriphenylphosphoniumchlorid wurden zu 15 ml Tetrahydrofuran hinzugegeben. Dieses Gemisch wurde auf –60°C abgekühlt. 10 ml einer Lösung von 1,84 g Kalium-t-butoxid in Tetrahydrofuran wurden unter Rühren langsam hineingetropft. Die Temperatur wurde langsam auf Raumtemperatur erhöht. Zwei Stunden danach wurde Wasser zugegeben und das Gemisch unter reduziertem Druck konzentriert. Dem Rückstand wurden Wasser und Aktivkohle zugesetzt und das Gemisch filtriert. Die wäßrige Phase wurde mit Ether gewaschen. Konzentrierte Salzsäure wurde der wäßrigen Phase zugegeben, um ihren pH-Wert auf etwa 4 einzustellen. Das dabei gebildete Präzipitat wurde durch Filtration abgetrennt. Es wurde nacheinander mit Wasser, Aceton und Ether gewaschen und ergab 0,96 g der gewünschten Verbindung in Form eines hellbraunen Feststoffes (Ausbeute: 59%).

- NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ; 3,20 (2H, d, J = 7,2 Hz), 6,19 (1H, dt, J = 7,2 Hz, 15,6 Hz), 6,38 (1H, d, J = 15,6 Hz), 6,51 (1H, d, J = 3,6 Hz), 6,54 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 0,8 Hz, 1,6 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 1,2 Hz, 1,6 Hz), 8,18 (1H, dd, J = 0,8 Hz, 1,2 Hz)

Die folgenden Verbindungen wurden auf die gleiche Weise wie die oben beschriebene hergestellt:

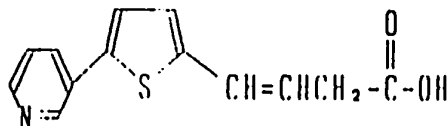
(E)-4-((5-(1H-Imidazol-1-yl)-3-methylthiophen-2-yl)-3-butenensäure:



- hellgelber Feststoff
- NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ :
2,19 (3H, s), 3,21 (2H, dd, $J = 7,0$ Hz, 1,5 Hz), 5,91 (1H, dt, $J = 15,0$ Hz, 7,0 Hz), 6,72 (1H, dt, $J = 15,0$ Hz, 1,5 Hz), 7,05 (1H, s), 7,09 (1H, dd, $J = 1,5$ Hz, $< 1,0$ Hz), 7,58 (1H, dd, $J = 1,5$ Hz, 1,5 Hz), 8,05 (1H, dd, $J = 1,5$ Hz, $< 1,0$ Hz)

und

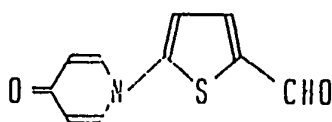
(E)-4-((5-(3-Pyridyl)thiophen-2-yl)-3-butensäure:



- dunkelbrauner Feststoff (Ausbeute: 75%)
- NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ :
3,18 (2H, d, $J = 7,0$ Hz), 8,09 (1H, dt, $J = 16,0$ Hz, 7,0 Hz), 8,67 (1H, d, $J = 16,0$ Hz), 7,08 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 7,42 (1H, ddd, $J = 8,0$ Hz, 4,5 Hz, $< 1,0$ Hz), 7,53 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 8,01 (1H, ddd, $J = 8,0$ Hz, 2,0 Hz, $< 1,0$ Hz), 8,47 (1H, dd, $J = 5,0$ Hz, 1,5 Hz), 8,86 (1H, d, $J = 2,0$ Hz)

Herstellungsbeispiel 41

5-(1,4-Dihydro-4-oxo-1-pyridyl)thiophen-2-karboxaldehyd:

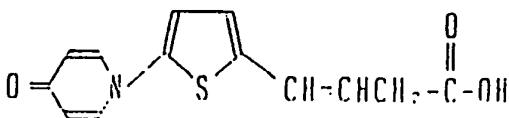


25,0 g 4-Hydroxypyridin wurden in 440 ml N,N-Dimethylformamid suspendiert. 11,04 g Natriumhydrid (60%ige Suspension in Mineralöl) wurden der Suspension portionsweise zugegeben, und die Suspension wurde 1 Stunde lang gerührt. 32,8 ml 5-Bromthiophen-2-karboxaldehyd wurden zugegeben. Bei 120°C wurde 4 Std. lang eine Reaktion durchgeführt. Das Reaktionsgemisch wurde kühlgestellt und unter vermindertem Druck eingedunstet. Nach Zugabe von Wasser wurde ein unlöslicher Stoff abfiltriert. Das Produkt wurde der Reihe nach mit Wasser, Aceton und Ether gewaschen und ergab 26,86 g der gewünschten Verbindung in Form eines hellgelben Pulvers (Ausbeute: 50%).

- NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ :
6,50 (2H, m), 7,08 (1H, d, $J = 4,4$ Hz), 7,65 (2H, m), 7,70 (1H, d, $J = 4,4$ Hz), 9,88 (1H, s)

Herstellungsbeispiel 42

(E)-4-((5-(1,4-Dihydro-4-oxo-1-pyridyl)thiophen-2-yl)-3-butensäure:



26,86 g 5-(1,4-Dihydro-4-oxo-1-pyridyl)thiophen-2-karboxaldehyd und 51,01 g β -Karoxyethyltriphenylphosphoniumchlorid wurden in 250 ml Tetrahydrofuran suspendiert und die Suspension auf -50°C abgekühlt. 200 ml einer Lösung von 30,88 g Kalium-t-butoxid in Tetrahydrofuran wurden langsam hineingetropft. Nach Beendigung der Zugabe wurde die Temperatur langsam auf Raumtemperatur erhöht.

Nach 2 Stunden wurde Wasser zugegeben; die wäßrige Phase wurde mit Ether gewaschen. Es wurde konzentrierte Salzsäure zugegeben, um den pH-Wert auf 3 einzustellen. Das Produkt wurde mit Chloroform/Methanol (3/1) extrahiert und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck abdestilliert.

600 ml Methanol sowie 3 ml konzentrierte Schwefelsäure wurden dem Rückstand zugegeben und am Rückfluß 4 Stunden lang erhitzt. Das Gemisch wurde unter reduziertem Druck konzentriert und mit einer wäßrigen Kaliumkarbonatlösung versetzt. Das Produkt wurde mit Ethylacetat extrahiert, mit Wasser und einer gesättigten wäßrigen Kochsalzlösung gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert.

Das Produkt wurde mittels Kieselgel-Sc (Elutionsmittel: Dichlormethan/Methanol = 50/1) gereinigt und ergab 9,12 g Methylester der gewünschten Verbindung in Form eines dunkelrosa Feststoffes (Ausbeute: 25%).

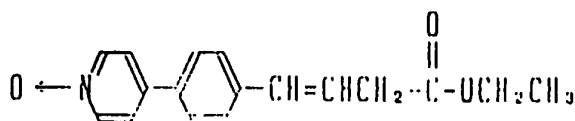
- NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ :
3,25 (2H, d, $J = 7,2$ Hz), 3,73 (3H, s), 6,13 (1H, dt, $J = 7,2$ Hz, 15,6 Hz), 6,54 (1H, d, $J = 15,6$ Hz), 6,80 (1H, d, $J = 3,6$ Hz), 6,84 (1H, d, $J = 3,6$ Hz), 7,55 (2H, m)

8,49 g des so hergestellten Methylester wurden in 60 ml Methanol gelöst. 34 ml einer wäßrigen Natriumhydroxidlösung (1 mol/l) wurden zugegeben und bei Raumtemperatur 8 Stunden lang gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde unter reduziertem Druck eingedunstet. Es wurde Wasser zugegeben und die wäßrige Phase mit Ether gewaschen. Der pH-Wert der Lösung wurde mit konzentrierter Salzsäure auf 2 eingestellt. Das gebildete Präzipitat wurde abfiltriert. Es wurde mit Wasser gewaschen, getrocknet und ergab 7,48 g der gewünschten Verbindung in Form eines hellorange-gelben Pulvers (Ausbeute: 93%).

- NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ :
3,20 (2H, d, $J = 7,2$ Hz), 6,05 (1H, dt, $J = 7,2$ Hz, 15,6 Hz), 6,22 (2H, m), 6,65 (1H, d, $J = 15,6$ Hz), 6,99 (1H, d, $J = 4$ Hz), 7,17 (1H, d, $J = 4$ Hz), 7,96 (2H, m)

Herstellungsbeispiel 43

(E)-4-(4-(N-oxy-4-pyridyl)phenyl)-3-butensäureethylester:



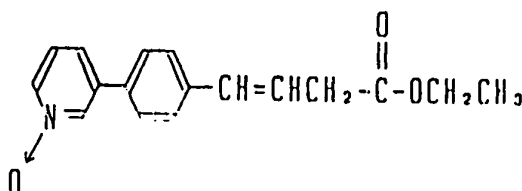
0,70g (E)-4-(4-pyridylphenyl)-3-butensäure wurden in 30 ml Äthanol suspendiert. Etwa 0,5 ml konzentrierter Schwefelsäure wurden zugegeben und die erhaltene Lösung unter Rückfluß 1 h lang erhitzt. Unter vermindertem Druck wurde Ethanol abdestilliert. Der Rückstand wurde mit Ethylacetat versetzt. Nach aufeinanderfolgender Wäsche mit verdünnter Ammoniakflüssigkeit, Wasser und einer gesättigten wäßrigen Kochsalzlösung sowie Trocknung über wasserfreiem Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck abdestilliert. Das ergab 0,70g des Roh-Ethylesters in Form eines hellgelben Öls, das der anschließenden Umsetzung ohne weitere Reinigung unterworfen wurde.

0,70g des Roh-Ethylesters wurden in 100 ml Methylenchlorid gelöst. 0,64g m-Chlorperbenzoesäure wurden zugegeben, über Nacht wurde gerührt. Danach wurde Ethylacetat zugegeben und das Reaktionsgemisch mit einer wäßrigen Natriumhydrogensulfatlösung sowie einer gesättigten wäßrigen Kochsalzlösung gewaschen. Nach Trocknung über wasserfreiem Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel unter reduziertem Druck abdestilliert. Das Produkt wurde mittels Kieselgel-Sc gereinigt und ergab 0,67g der gewünschten Verbindung in Form eines hellgelben Öls (Ausbeute: 63%).

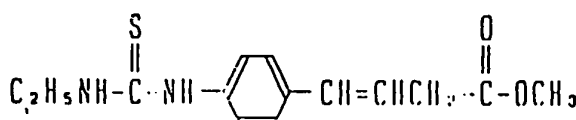
- NMR (CDCl₃, 400MHz) δ;
1,30 (3H, t, J = 7,0Hz), 3,28 (2H, dd, J = 7,0Hz, <1,0Hz), 4,19 (2H, q, J = 7,0Hz), 6,40 (1H, dt, J = 16,0Hz, 7,0Hz), 6,50 (1H, d, J = 16,0Hz), 7,5–7,6 (6H, m), 8,25 (2H, m)

Die folgende Verbindung wurde in der gleichen Weise wie die oben beschriebene gewonnen:

(E)-4-(4-(N-Oxy-3-pyridyl)phenyl)-3-butensäureethylester



- weißer Feststoff
- NMR (CDCl₃, 400MHz) δ;
1,30 (3H, t, J = 7,0Hz), 3,28 (2H, dd, J = 7,5Hz, 1,0Hz), 4,20 (2H, q, J = 7,0Hz), 6,41 (1H, dt, J = 16,0Hz, 7,5Hz), 6,53 (1H, dt, J = 7,5Hz, 1,0Hz), 7,31–7,37 (1H, m), 7,4–7,56 (5H, m), 8,18–8,20 (1H, m), (1H, m)

Herstellungsbeispiel 44(E)-4-(4-(N²-Ethylthioureido)phenyl)-3-butensäuremethylester

2,00g (E)-4-(4-aminophenyl)-3-butensäureethylester wurden in 20 ml Dioxan gelöst. Der Lösung wurden 1,1 ml Ethylisothiocyanat zugegeben, und bei 100°C wurde 10 Stunden lang eine Reaktion durchgeführt. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und dem Rückstand Benzen zugesetzt. Ein unlöslicher Stoff wurde abfiltriert und der Rückstand wieder konzentriert.

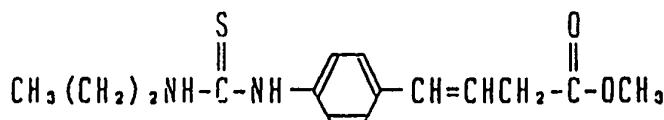
Das Produkt wurde mittels Kieselgel-Sc (Elutionsmittel: n-Hexan/Ethylacetat = 2/1) gereinigt und ergab 1,65g der gewünschten Verbindung in Form eines hellgelben Feststoffes (Ausbeute: 57%).

- Schmelzpunkt (°C): 88 bis 89 (umkristallisiert aus n-Hexan/Ethylacetat)
- EMA für C₁₄H₁₈N₂O₂S:

	C	H	N	S
berechnet (%)	60,41	6,52	10,06	11,52
gefunden (%)	60,45	6,48	10,03	11,57

- NMR (CDCl₃, 400MHz) δ;
1,19 (3H, t, J = 7,2Hz), 3,27 (2H, d, J = 6,8Hz), 3,67 (2H, m), 3,73 (3H, s), 5,95 (1H, br), 6,31 (1H, dt, J = 6,8Hz, 16Hz), 6,48 (1H, d, J = 16Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,64 (1H, br s)

Die folgende Verbindung wurde auf die gleiche Weise wie die oben beschriebene hergestellt:

(E)-4-(4-(N²-n-propylthioureido)phenyl)-3-butensäuremethylester:

- hellgelber Feststoff (Ausbeute: 69%)
- Schmelzpunkt (°C): 76,5 bis 78 (umkristallisiert aus n-Hexan/Ethylacetat)
- EMA für $C_{16}H_{20}N_2O_2S$:

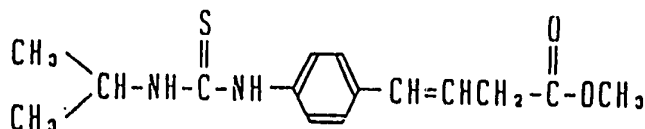
	C	H	N	S
berechnet (%)	61,61	6,89	9,58	10,97
gefunden (%)	61,66	6,80	9,67	10,86

- NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ :

0,92 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,60 (2H, sextet, $J = 7,2$ Hz), 3,27 (2H, d, $J = 6,8$ Hz), 3,60 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 3,73 (3H, s), 6,00 (1H, br), 6,32 (1H, dt, $J = 6,8$ Hz, 15,6 Hz), 6,48 (1H, d, $J = 15,6$ Hz), 7,14 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,43 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,61 (1H, s)

Herstellungsbispiel 45

(E)-4-(4- N^2 -isopropylthioureido)phenyl-3-butensäuremethylester:



2,00 g (E)-4-(4-aminophenyl)-3-butenat und 3,21 ml Triethylamin wurden in 35 ml Chloroform gelöst. Die Lösung wurde unter Eiskühlung gerührt. 0,88 ml Thiophosgen wurden hineingetropt. Das Gemisch wurde unter Rückfluß 30 min lang erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde wieder mit Eis gekühlt. 0,98 ml Isopropylamin wurden zugegeben und das Gemisch unter Rückfluß 30 min lang erhitzt. Nachdem es sich abgekühlt hatte, wurde Salzsäure (1 mol/l) zugegeben. Das Produkt wurde mit Chloroform extrahiert und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert. Das Produkt wurde mittels Kieselgel-Sc (Elutionsmittel: n-Hexan/Ethylacetat = 3/1) gereinigt und ergab 1,75 g der gewünschten Verbindung in Form eines gelben Pulvers (Ausbeute: 57%).

- Schmelzpunkt (°C): 123 bis 124,5 (umkristallisiert aus n-Hexan/Ethylacetat)
- EMA für $C_{16}H_{20}N_2O_2S$:

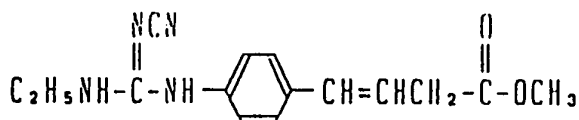
	C	H	N	S
berechnet (%)	61,61	6,89	9,58	10,97
gefunden (%)	61,53	6,83	9,60	10,95

- NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ :

1,21 (6H, d, $J = 6,4$ Hz), 3,27 (2H, d, $J = 7,2$ Hz), 3,73 (3H, s), 4,58 (1H, m), 5,79 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,32 (1H, dt, $J = 7,2$ Hz, 15,6 Hz), 6,49 (1H, d, $J = 15,6$ Hz), 7,13 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,42 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,68 (1H, s)

Herstellungsbispiel 46

(E)-4-(4-(N^3 -ethyl- N^2 -cyanoguanidino)phenyl)-3-butensäuremethylester:



1,45 g (E)-4-(4-(N^2 -ethylthioureido)phenyl)-3-butensäuremethylester wurden in 10 ml 1,4-Dioxan gelöst. Der Lösung wurden 1,61 g N,N-Dicyclohexylkarbodiimid, 0,33 g Cynamid sowie eine katalytische Menge Diisopropylethylamin zugegeben und 2 h lang bei 100°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde konzentriert und mittels Kieselgel-Sc (Elutionsmittel: n-Hexan/Ethylacetat = 2/3) gereinigt. Das ergab 1,40 g der gewünschten Verbindung in Form eines weißen Pulvers (Ausbeute: 94%).

- Schmelzpunkt (°C): 134 bis 135,5 (umkristallisiert aus n-Hexan/Ethylacetat)
- EMA für $C_{16}H_{18}N_4O_2$:

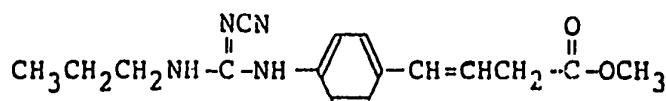
	C	H	N
berechnet (%)	62,92	6,34	19,57
gefunden (%)	62,63	6,33	19,25

- NMR ($CDCl_3$, 400 MHz) δ :

1,14 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 3,28 (2H, d, $J = 7,2$ Hz), 3,33 (2H, dq, $J = 5,6$ Hz, 7,2 Hz), 4,79 (1H, br), 6,33 (1H, dt, $J = 7,2$ Hz, 16 Hz), 6,49 (1H, d, $J = 16$ Hz), 7,15 (1H, br s), 7,17 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,43 (2H, d, $J = 8,4$ Hz)

Die folgenden Verbindungen wurden auf die gleiche Weise wie die oben beschriebene hergestellt:

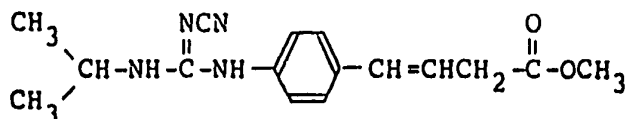
(E)-4-(4-(N^3 -n-propyl- N^2 -cyanoguanidino)phenyl)-3-butensäuremethylester:



- schwach gelber Feststoff (Ausbeute: 60%)
- Schmelzpunkt (°C): 105,5 bis 107 (umkristallisiert aus n-Hexan/Ethylacetat)
- EMA für $C_{16}H_{20}N_4O_2$:

	C	H	N
berechnet (%)	63,98	6,71	18,65
gefunden (%)	63,89	6,64	18,49

- NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ :
0,89 (3H, t, J = 7,6 Hz), 1,53 (2H, sextet, J = 7,6 Hz), 3,24 (2H, dt, J = 6,4, 7,6 Hz), 3,28 (2H, d, J = 7,2 Hz), 3,73 (3H, s), 4,84 (1H, br), 6,32 (1H, dt, J = 7,6, 15,6 Hz), 6,49 (1H, d, J = 15,6 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,27 (1H, brs), 7,46 (2H, d, J = 8,4 Hz), und
(E)-4-(4-(N³-isopropyl-N²-cyanoguanidino)phenyl)-3-butensäuremethylester:

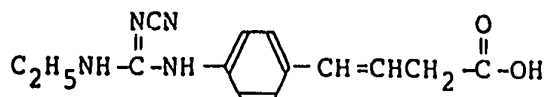


- gelber Feststoff (Ausbeute: 72%)
 - Schmelzpunkt (°C): 136 bis 138,5 (umkristallisiert aus n-Hexan/Ethylacetat)
 - EMA für C₁₈H₂₀N₄O₂:
- | | C | H | N |
|---------------|-------|------|-------|
| berechnet (%) | 63,98 | 6,71 | 18,65 |
| gefunden (%) | 64,07 | 6,76 | 18,36 |

- NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ :
1,15 (6H, d, J = 6,4 Hz), 3,28 (2H, d, J = 7,2 Hz), 3,73 (3H, s), 4,04 (1H, m), 4,59 (1H, d like, J = 8 Hz), 6,33 (1H, dt, J = 7,2, 16 Hz), 6,49 (1H, d, J = 16 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,22 (1H, brs), 7,43 (2H, d, J = 8,4 Hz)

Herstellungsbeispiel 47

(E)-4-(4-(N³-ethyl-N²-cyanoguanidino)phenyl)-3-butensäure:



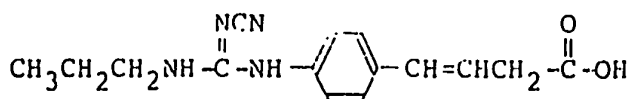
1,20 g (E)-4-(4-(N³-ethyl-N²-cyanoguanidino)phenyl)-3-butensäuremethylester wurden in 10 ml Methanol gelöst. Der Lösung wurden 9,2 ml Natronlauge (1 mol/l) zugesetzt und bei Raumtemperatur 8 h lang gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert. Dem Filtrat wurde konzentrierte Salzsäure zugegeben, um seinen pH-Wert auf 2 einzustellen. Das dabei gebildete Präzipitat wurde abfiltriert, mit Wasser gewaschen und ergab 0,86 g der gewünschten Verbindung in Form eines schwach gelben Pulvers (Ausbeute: 75%).

- Schmelzpunkt (°C): 159 bis 161 (Zers.) (umkristallisiert aus n-Hexan/Ethylacetat)
 - EMA für C₁₄H₁₆N₄O₂:
- | | C | H | N |
|---------------|-------|------|-------|
| berechnet (%) | 61,75 | 5,92 | 20,58 |
| gefunden (%) | 61,63 | 5,95 | 20,56 |

- NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ :
1,08 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,18 (2H, d, J = 6,8 Hz), 3,24 (1H, m), 4,56 (1H, t, J = 5,6 Hz), 6,25 (1H, dt, J = 6,8, 16 Hz), 6,46 (1H, d, J = 16 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,92 (1H, s)

Die folgenden Verbindungen wurden auf die gleiche Weise wie die oben beschriebene hergestellt:

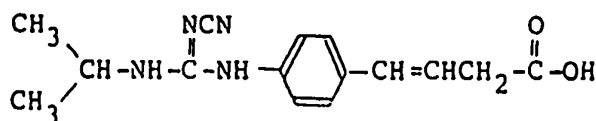
(E)-4-(4-(N³-n-Propyl-N²-cyanoguanidino)phenyl)-3-butensäure:



- schwach gelbes Pulver (Ausbeute: 83%)
 - Schmelzpunkt (°C): 156,5 bis 158 (Zers.) (umkristallisiert aus n-Hexan/Ethylacetat)
 - EMA für C₁₆H₁₈N₄O₂:
- | | C | H | N |
|---------------|-------|------|-------|
| berechnet (%) | 62,92 | 6,34 | 19,57 |
| gefunden (%) | 62,81 | 6,34 | 19,38 |

- NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ :
0,86 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,51 (2H, sextet, J = 7,2 Hz), 3,16 (1H, m), 3,18 (2H, d, J = 7,2 Hz), 6,25 (1H, dt, J = 7,2, 15,6 Hz), 6,46 (1H, d, J = 15,6 Hz), 7,19 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,21 (1H, t, J = 5,6 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,93 (1H, s)

(E)-4-(4-(N³-isopropyl-N²-cyanoguanidino)phenyl)-3-butensäure:

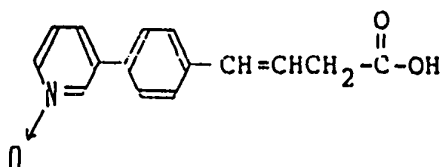


- schwach gelbes Pulver (Ausbeute: 68%)
- Schmelzpunkt (°C): 155 bis 158 (Zers.) (umkristallisiert aus n-Hexan/Ethylacetat)
- EMA für C₁₆H₁₈N₄O₂:

	C	H	N
berechnet (%)	62,92	6,34	19,57
gefunden (%)	62,81	6,34	19,38

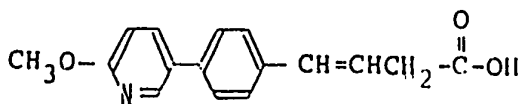
- NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ :
1,13 (6H, d, J = 6,8 Hz), 3,17 (2H, d, J = 7,2 Hz), 3,99 (1H, m), 6,24 (1H, dt, J = 7,2, 16 Hz), 6,45 (1H, d, J = 16 Hz), 7,02 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,37 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,94 (1H, s)

(E)-4-(4-(N-Oxy-3-pyridyl)phenyl)-3-butensäure:



- hellgelbes Pulver (Ausbeute: 75%)
- NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ :
3,23 (2H, dd, J = 7,0, <1,0 Hz), 6,42 (1H, dt, J = 16,0, 7,0 Hz), 6,56 (1H, dt, J = 7,0, <1,0 Hz), 7,49 (1H, ddd, J = 8,0, 7,0, <1,0 Hz), 7,54 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,67 (1H, ddd, J = 8,0, 1,5, <1,0 Hz), 7,72 (2H, d, J = 8,0 Hz), 8,20 (1H, ddd, J = 6,5, 1,0, <1,0 Hz), 8,59 (1H, dd, J = 1,5, <1,0 Hz)

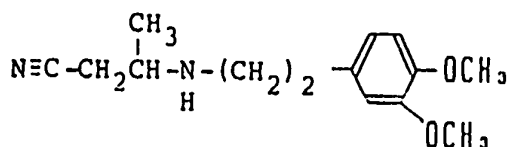
(E)-4-(4-(2-Methoxy-5-pyridyl)phenyl)-3-butensäure:



- hellgelbe flache Kristalle
- NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ :
3,23 (2H, dd, J = 7,0, 1,0 Hz), 3,98 (3H, s), 6,40 (1H, dt, J = 16,0, 7,0 Hz), 6,56 (1H, dt, J = 16,0, 1,0 Hz), 6,76 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,52 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,56 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,77 (1H, dd, J = 8,5, 7,5 Hz), 8,07 (2H, d, J = 8,5 Hz)

Herstellungsbeispiel 48

3-((2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)amino)butyronitril:

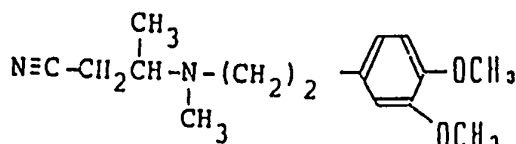


Ein Gemisch aus 10,0 g 2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethylamin und 14 ml Krotononitril wurde 30 Std. lang bei 100°C gerührt. Das Gemisch wurde unter reduziertem Druck eingedunstet. Das Produkt wurde mittels Kieselgel-Sc (Elutionsmittel: Ethylacetat) gereinigt. Das ergab 7,57 g der gewünschten Verbindung in Form eines hellbraunen Öls (Ausbeute 55%).

- NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ :
1,22 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,38 (1H, br), 2,43 (2H, d, J = 5,6 Hz), 2,70–2,80 (2H, m), 2,81–2,92 (2H, m), 3,04 (1H, m), 3,87 (3H, s), 3,88 (3H, s), 6,74 (1H, d, J = 2 Hz), 6,75 (1H, dd, J = 2,8 Hz), 6,81 (1H, d, J = 8 Hz)

Herstellungsbeispiel 49

3-(N-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N-methyl)-amino)butyronitril:

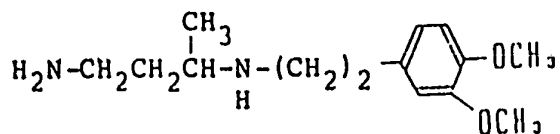


Ein Gemisch aus 20,0 g N-Methyl-N-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)-ethylamin und 50 ml Crotononitril wurde unter Rückfluß 30 Stunden erhitzt. Das Gemisch wurde unter reduziertem Druck konzentriert. Das Produkt wurde mittels Kieselgel-Sc gereinigt (Elutionsmittel: n-Hexan/Ethylacetat = 3/2), so daß 9,49 g der gewünschten Verbindung in Form eines gelben, festen Stoffes erhalten wurden (Ausbeute: 35%).

- NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ :
1,17 (3H, d, J = 6,8 Hz), 2,30 (1H, dd, J = 7,6, 16,8 Hz), 2,31 (3H, s), 2,47 (1H, dd, J = 6, 16,8 Hz), 2,56–2,74 (4H, m), 3,15 (1H, m), 3,86 (3H, s), 3,88 (3H, s), 6,73 (1H, d, J = 2 Hz), 6,74 (1H, dd, J = 2, 8,4 Hz), 6,80 (1H, d, J = 8,4 Hz)

Herstellungsbeispiel 50

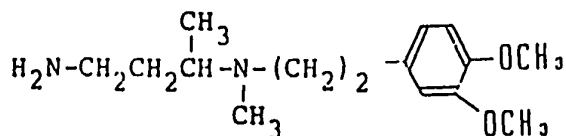
3-((2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)amino)butylamin:



7,57 g 3-((2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-amino)butyronitril wurden in 60 ml eines Lösungsmittels gelöst. 0,5 g Platinoxid und 5 ml konzentrierte Salzsäure wurden dieser Lösung zugegeben. Die Hydrierung erfolgte bei Raumtemperatur für die Dauer von 4 Stunden unter einem Druck von 3 kg/cm². Der Katalysator wurde abfiltriert, das Produkt gründlich mit Methanol gewaschen und unter reduziertem Druck konzentriert. Dazu wurde verdünnte Ammoniaklösung gegeben. Nach der Extraktion mit Chloroform, der die Trocknung über wasserfreiem Kaliumkarbonat folgte, wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Nach Destillation unter reduziertem Druck wurden 5,23 g der gewünschten Verbindung in Form eines farblosen Öls (Ausbeute: 68%) erhalten.

- Siedepunkt (°C); 154–159 (~ 1 mmHg)
- NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ;
1,05 (3H, d, J = 6 Hz), 1,1–1,4 (3H, br), 1,45 (1H, m), 1,55 (1H, m), 2,65–2,85 (6H, m), 2,91 (1H, m), 3,86 (3H, s), 3,87 (3H, s), 6,74 (1H, d, J = 2 Hz), 6,75 (1H, dd, J = 2, 8, 8 Hz), 6,81 (1H, d, J = 8, 8 Hz)

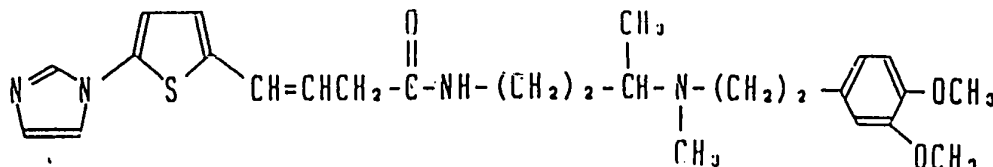
Die folgende Verbindung wurde in der vorstehend geschilderten Art und Weise hergestellt:
3-(N-((2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N-methyl)amino)butylamin:



- farbloses Öl
- Siedepunkt (°C); 151–155 (~ 1 mmHg)
- NMR (CDCl₃, 90 MHz) δ;
0,93 (3H, d, J = 6,3 Hz), 0,93–1,82 (4H, m), 2,12 (3H, s), 2,24–2,93 (7H, m), 3,78 (3H, s), 3,83 (3H, s), 6,54–6,84 (3H, m)

Beispiel 53

(E)-[N-(3-(N'-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)-butyl]-4-[5-(1H-imidazol-1-yl)thiophen-2-yl]-3-butenamid;

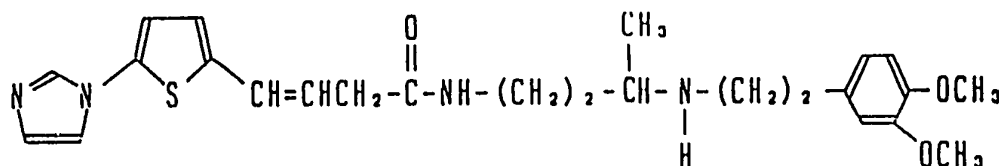


0,59 g (E)-4-[5-(1H-imidazol-1-yl)thiophen-2-yl]-3-buten-säure, 0,74 g 3-((N-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N-methyl)amino)butylamin, 0,57 g N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid und 0,37 g N-Hydroxybenzotriazol wurden zu 9 ml 50%igem wässrigem Acetonitril zugegeben und bei 70°C für die Dauer von 30 min gerührt. Das sich dadurch bildende Präzipitat wurde abfiltriert, das Filtrat unter reduziertem Druck eingeeengt. Das Produkt wurde mittels Silikagel-Sc gereinigt (Elutionsmittel: Dichlormethan/Methanol/konzentrierte Ammoniaklösung = 1000/100/3), so daß 1,18 g der gewünschten Verbindung in Form eines gelben Öls erhalten wurden (Ausbeute: 98%).

- NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ;
0,95 (3H, d, J = 6,8 Hz), 1,49 (1H, m), 1,05 (1H, m), 2,23 (3H, s), 2,56–2,78 (4H, m), 2,87 (1H, m), 2,97 (2H, d, J = 7,2 Hz), 3,13 (1H, m), 3,52 (1H, m), 3,84 (3H, s), 3,86 (3H, s), 6,04 (1H, dt, J = 7,2 Hz, 15,6 Hz), 6,51 (1H, d, J = 15,6 Hz), 6,62–6,71 (2H, m), 6,75 (1H, d, J = 3,6 Hz), 6,77 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,80 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,12 (1H, t, J = 1,2 Hz), 7,15 (1H, t, J = 1,2 Hz), 7,25 (1H, br), 7,70 (1H, t, J = 1,2 Hz)

Beispiel 54

(E)-[N-(3-(N'-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)amino))-butyl]-4-[5-(1H-imidazol-1-yl)thiophen-2-yl]-3-butenamid:



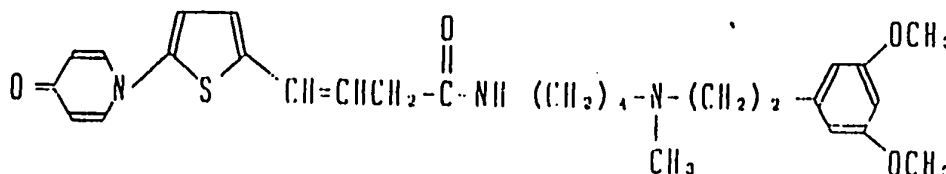
0,59 g (E)-4-(5-(1H-Imidazol-1-yl)thiophen-2-yl)-3-butenensäure, 0,69 g 3-((2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)amino)butylamin, 0,57 g N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid und 0,37 g N-Hydroxybenzotriazol wurden zu 8 ml 50%igem wäßrigem Acetonitril gegeben und bei 70°C für die Dauer von 30 min gerührt. Das sich dabei bildende Präzipitat wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde unter reduziertem Druck konzentriert. Eine wäßrige Kaliumcarbonatlösung wurde dem Rückstand zugegeben. Nach der Extraktion mit Chloroform, der die Trocknung über wasserfreiem Kaliumcarbonat folgte, wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Das Produkt wurde mittels Silikagel-Sc (Elutionsmittel: Dichlormethan/Methanol/konzentrierte Ammoniaklösung = 1000/100/3) gereinigt, so daß 1,12 g der gewünschten Verbindung in Form eines gelben Öls erhalten wurden (Ausbeute: 96%).

• NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ;

1,11 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,55 (1H, m), 1,62–1,90 (2H, m), 2,64–2,88 (4H, m), 2,94 (1H, m), 3,02 (2H, dd, J = 1,2 Hz, 7,2 Hz), 3,30 (1H, m), 3,43 (1H, m), 3,84 (3H, s), 3,86 (3H, s), 6,07 (1H, dt, J = 7,2 Hz, 15,6 Hz), 6,54 (1H, dt, J = 1,2 Hz, 15,6 Hz), 6,66–6,72 (2H, m), 6,77 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,78 (1H, d, J = 3,6 Hz), 6,82 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,13 (1H, t, J = 1,2 Hz), 7,15 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,29 (1H, br), 7,72 (1H, d, J = 1,2 Hz)

Beispiel 55

(E)-[N-(4-(N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)-butyl]-4-[5-(1,4-dihydro-4-oxo-1-pyridyl)thiophen-2-yl]-3-butenamid:



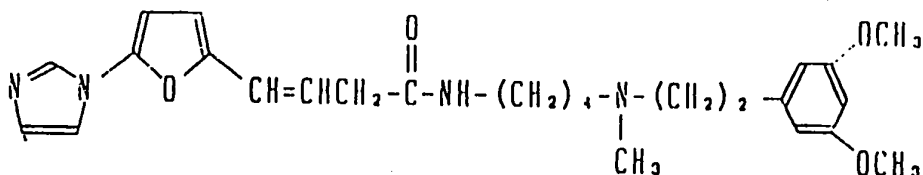
0,65 g (E)-4-(5'-1,4-Dihydro-4-oxo-1-pyridyl)-thiophen-2-yl)-3-butenensäure, 0,73 g N-Methyl-N-(2-(3,5-dimethoxyphenyl)ethyl)-1,4-diaminobutan, 0,57 g N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid und 0,37 g N-Hydroxybenzotriazol wurden zu 8 ml 50%igem wäßrigem Acetonitril gegeben und bei 70°C für die Dauer von 30 min gerührt. Ein sich dadurch bildendes Präzipitat wurde abfiltriert; eine wäßrige Kaliumcarbonatlösung wurde dem Filtrat zugegeben und das Produkt mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde über wasserfreiem Kaliumcarbonat getrocknet, und das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck abdestilliert. Das Produkt wurde mittels Silikagel-Sc (Elutionsmittel: Dichlormethan/Methanol/konzentrierte Ammoniaklösung = 1000/100/3) gereinigt, so daß 1,15 g der gewünschten Verbindung in Form eines hellbraunen Öls erhalten wurden (Ausbeute: 90%).

• NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ;

1,58–1,62 (4H, m), 2,30 (3H, s), 2,38–2,42 (2H, m), 2,58–2,66 (2H, m), 2,68–2,74 (2H, m), 3,08 (2H, dd, J = 1,2 Hz, 7,2 Hz), 3,21–3,29 (2H, m), 3,77 (6H, s), 6,14 (1H, dt, J = 7,2 Hz, 15,6 Hz), 6,31 (1H, t, J = 2 Hz), 6,34 (2H, d, J = 2 Hz), 6,44 (2H, m), 6,51 (1H, br), 6,54 (1H, dt, J = 1,2 Hz, 15,6 Hz), 6,78 (1H, d, J = 3,6 Hz), 6,82 (1H, d, J = 3,6 Hz), 7,53 (2H, m)

Beispiel 56

(E)-[N-(4-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)-amino]butyl]-4-[5-(1H-imidazol-1-yl)furan-2-yl]-3-butenamid:



0,55 g (E)-4-(5-(1H-Imidazol-1-yl)furan-2-yl)-3-butenensäure, 0,69 g N-Methyl-N-(2-(3,5-dimethoxyphenyl)ethyl)-1,4-diaminobutan, 0,57 g N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid und 0,37 g N-Hydroxybenzotriazol wurden zu 8 ml 50%igem wäßrigem Acetonitril gegeben und bei 70°C für die Dauer von 30 min gerührt.

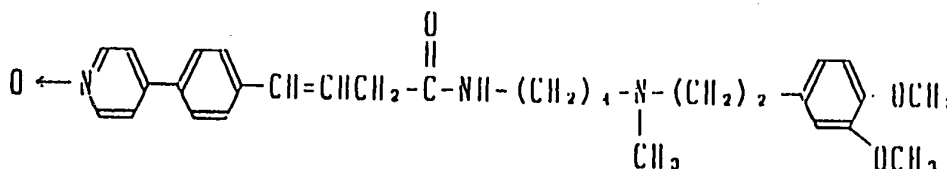
Ein Präzipitat, das sich dabei bildete, wurde abfiltriert und das Filtrat unter reduziertem Druck konzentriert. Eine wäßrige Kaliumcarbonatlösung wurde dem Rückstand zugegeben und das Produkt mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde über wasserfreiem Kaliumcarbonat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Das Produkt wurde mittels Silikagel-Sc (Elutionsmittel: Dichlormethan/Methanol/konzentrierte Ammoniaklösung = 1000/100/3) gereinigt, so daß 0,9 g der gewünschten Verbindung in Form eines gelben Öls erhalten wurden (Ausbeute: 77%).

• NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ ;

1,50–1,58 (4H, m), 2,28 (3H, s), 2,41 (2H, m), 2,57–2,64 (2H, m), 2,67–2,74 (2H, m), 3,09 (2H, d, J = 6,4 Hz), 3,22–3,28 (2H, m), 3,77 (6H, s), 6,14 (1H, d, J = 3,6 Hz), 6,23 (1H, dt, J = 6,4 Hz, 15,6 Hz), 6,27 (1H, d, J = 3,6 Hz), 6,31 (1H, t, J = 2,4 Hz), 6,34 (2H, d, J = 2,4 Hz), 6,36 (1H, br), 7,16 (1H, t, J = 1,2 Hz), 7,25 (1H, t, J = 1,2 Hz), 7,85 (1H, t, J = 1,2 Hz)

Beispiel 57

(E)-[N-(4-(N'-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)-butyl]-4-[4-(N-oxy-4-pyridyl)phenyl]-3-butenamid:



0,67 g (E)-4-(4-(N-oxy-4-pyridyl)-phenyl)-3-butensäuremethylester wurde in 50 ml Methanol gelöst. 1,0 g Kaliumhydroxid wurde der Lösung zugegeben und über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck abdestilliert. Dem Rückstand wurde Wasser zugegeben und eine dabei entstandene nichtlösliche Substanz abfiltriert. Verdünnte Salzsäure wurde der wäßrigen Phase zugegeben, um ihren pH-Wert bei 4 bis 5 zu fixieren. Kristalle, die sich sodann bildeten, wurden durch Filtration abgetrennt und unter reduziertem Druck getrocknet, so daß 0,47 g einer Carbonsäure als Rohprodukt in Form orange-gelber Kristalle gewonnen wurden. Dieses Produkt wurde ohne Reinigung folgender Reaktion unterworfen:

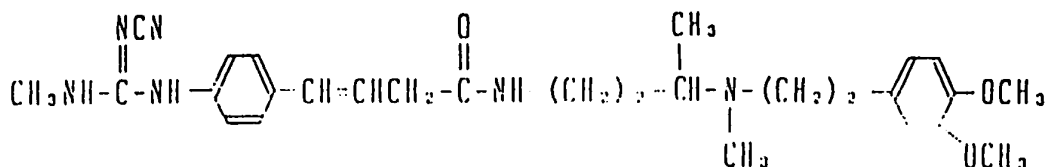
0,47 g der ungereinigten Carbonsäure, 0,42 g N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid und 0,27 g N-Hydroxybenzotriazol wurden in einem Lösungsmittelgemisch, bestehend aus 50 ml Acetonitril und 10 ml Wasser, suspendiert. 0,54 g N-Methyl-N-(2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl)-1,4-diaminobutan wurde dazugegeben und bei 60°C für die Dauer von 30 min gerührt. Die sich so bildenden Kristalle wurden abfiltriert und das Lösungsmittel aus dem Filtrat bei reduziertem Druck abdestilliert. Das Produkt wurde mittels Silikagel-Sc gereinigt, so daß 0,50 g der gewünschten Verbindung in Form eines gelben Öls erhalten wurden (Ausbeute: 54%).

• NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ :

1,5–1,8 (4H, m), 2,30 (3H, s), 2,4 (2H, m), 2,6 (2H, m), 2,7 (2H, m), 3,15 (2H, d, J = 7,0 Hz), 3,2–3,3 (2H, m), 3,84 (3H, s), 3,86 (3H, s), 6,41 (1H, dt, J = 16,0 Hz, 7,0 Hz), 6,49 (1H, m), 6,52 (1H, d, J = 16,0 Hz), 6,7–6,75 (2H, m), 6,79 (2H, d, J = 8 Hz), 7,4–7,6 (6H, m), 8,23 (2H, m)

Beispiel 58

(E)-[N-(3-(N'-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)-butyl]-4-[4-(N³-methyl-N²-cyanoguanidino)-phenyl]-3-butenamid:



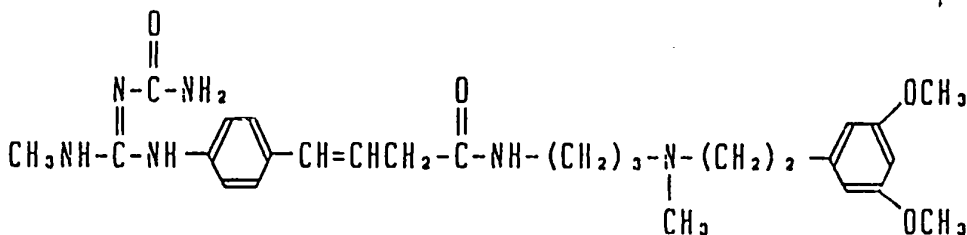
0,65 g (E)-4-(4-N³-Methyl-N²-cyanoguanidino)-phenyl)-3-butensäure, 0,74 g 3-((N-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N-methyl)amino)butylamin, 0,57 g N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid und 0,37 g N-Hydroxybenzotriazol wurden zu 9 ml 50%igem wäßrigem Acetonitril gegeben und bei 70°C für die Dauer von 30 min gerührt. Das sich dadurch bildende Präzipitat wurde abfiltriert und das Filtrat bei reduziertem Druck konzentriert. Eine wäßrige Kaliumcarbonatlösung wurde dem Rückstand zugegeben. Das Produkt wurde mit Chloroform extrahiert, und der Extrakt wurde über wasserfreiem Kaliumcarbonat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck abdestilliert, und das Produkt wurde mittels Silikagel-Sc (Elutionsmittel: Dichlormethan/Methanol/konzentrierte Ammoniaklösung = 1000/100/3) gereinigt, so daß 0,78 g der gewünschten Verbindung in Form eines hellgelben Öls erhalten wurden (Ausbeute: 62%).

• NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ :

0,96 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,49 (1H, m), 1,66 (1H, m), 2,22 (3H, s), 2,55–2,76 (4H, m), 2,85 (1H, m), 2,86 (3H, d, J = 4,8 Hz), 3,00 (2H, d, J = 7,2 Hz), 3,13 (1H, m), 3,51 (1H, m), 3,83 (3H, s), 3,84 (3H, s), 5,00 (1H, br), 6,28 (1H, dt, J = 7,2 Hz, 16 Hz), 6,42 (1H, d, J = 16 Hz), 6,66 (1H, d, J = 2 Hz), 6,69 (1H, dd, J = 2 Hz, 8 Hz), 6,79 (1H, d, J = 8 Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,19 (1H, br), 7,24 (1H, br).

Beispiel 59

(E)-[N-(3-(N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)propyl]-4-[4-(N³-methyl-N²-carbamoyl-guanidino)phenyl]-3-butenamid:



1,00 g (E)-[N-(3-(N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)propyl]-4-[4-(N³-methyl-N²-cyanoguanidino)phenyl]-3-butenamid wurde in einem Lösungsmittelgemisch, bestehend aus 10 ml Methanol und 5 ml Chloroform, gelöst. Die Lösung wurde mit Eis gekühlt. 2,2 ml einer 4,6 M Lösung von Chlorwasserstoff in Methanol wurde zugegeben und bei Raumtemperatur für die Dauer von 14 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck abdestilliert. Verdünnte Ammoniaklösung wurde dem Rückstand zugegeben. Das Produkt wurde mit Chloroform extrahiert und über wasserfreiem Kaliumcarbonat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde bei reduziertem Druck abdestilliert. Das Produkt wurde mittels Silikagel-Sc (Elutionsmittel: Dichlormethan/Methanol/konzentrierte Ammoniaklösung = 1000/100/3) gereinigt, so daß 0,82 g der gewünschten Verbindung in Form eines gelben Öls erhalten wurden (Ausbeute: 80%).

• NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ :

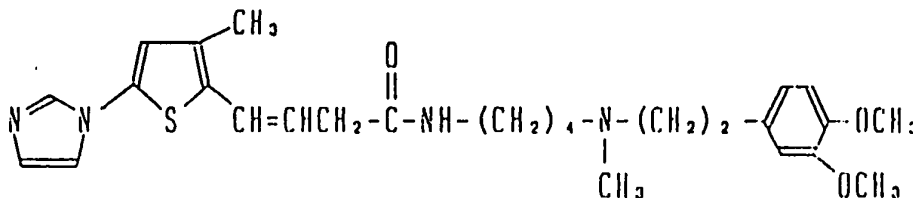
1,05–1,65 (4H, m), 2,17 (3H, s), 2,42–2,65 (6H, m), 2,83 (3H, d, J = 4,4 Hz), 3,01 (2H, d, J = 8 Hz), 3,29–3,38 (2H, m), 3,77 (6H, s), 4,78 (1H, br), 6,19 (1H, dt, J = 8 Hz, 16 Hz), 6,26 (2H, d, J = 2,4 Hz), 6,31 (1H, t, J = 2,4 Hz), 6,41 (1H, d, J = 16 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,21 (1H, br), 7,28 (1H, br), 7,33 (1H, d, J = 8,4 Hz)

Beispiele 60 bis 71

Verbindungen, die in den Beispielen 60 bis 71 dargestellt werden, wurden nach dem im Beispiel 54 beschriebenen Verfahren hergestellt.

Beispiel 60

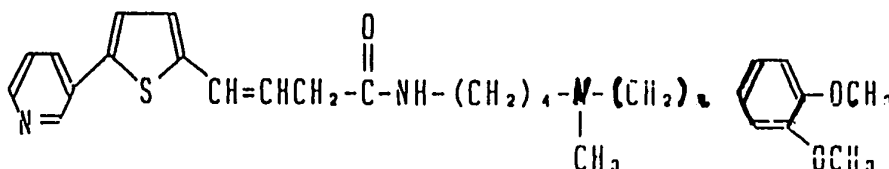
(E)-[N-(4-(N'-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methylamino)butyl)-4-[5-(1H-imidazol-1-yl)-3-methylthiophen-2-yl]-3-butenamid:



- hellgelbes Öl (Ausbeute: 57%)
- NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ; 1,5–1,6 (4H, m), 2,21 (3H, s), 2,34 (3H, s), 2,4–2,5 (2H, m), 2,6–2,7 (2H, m), 2,7–2,8 (2H, m), 3,11 (2H, d, J = 7,0 Hz), 3,2–3,3 (2H, m), 3,85 (3H, s), 3,87 (3H, s), 6,00 (1H, dt, J = 7,0 Hz, 16,0 Hz), 6,48 (1H, m), 6,62 (1H, d, J = 16,0 Hz), 6,68 (1H, s), 6,72 (1H, br, s), 6,73 (1H, dd, J = 2,0 Hz, 7,0 Hz), 6,79 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,14 (1H, m), 7,15 (1H, m), 7,72 (1H, m)

Beispiel 61

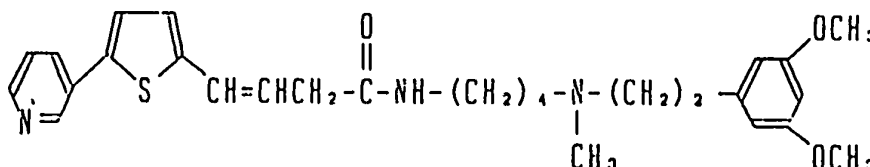
(E)-[N-(4-(N'-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methylamino)butyl)-4-[5-(3-pyridyl)thiophen-2-yl]-3-butenamid:



- gelbes Öl (Ausbeute: 60%)
- NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ; 1,50–1,66 (4H, m), 2,38 (3H, s), 2,50–2,56 (2H, m), 2,63–2,73 (2H, m), 2,73–2,83 (2H, m), 3,12 (2H, dd, J = 8,0 Hz, 1,0 Hz), 3,24–3,31 (2H, m), 3,84 (3H, s), 3,86 (3H, s), 6,18 (1H, dt, J = 16,0 Hz, 8,0 Hz), 6,44 (1H, bt, J = 5,0 Hz), 6,62 (1H, dt, J = 16,0 Hz, 1,0 Hz), 6,70–6,76 (2H, m), 6,78 (1H, d, J = 7,0 Hz), 6,72 (1H, d, J = 4,0 Hz), 7,21 (1H, d, J = 4,0 Hz), 7,29 (1H, ddd, J = 8,0 Hz, 5,0 Hz, < 1,0 Hz), 7,81 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 2,0 Hz, < 1,0 Hz), 8,49 (1H, dd, J = 5,0 Hz, 2,0 Hz), 8,84 (1H, dd, J = 2,0 Hz, < 1,0 Hz)

Beispiel 62

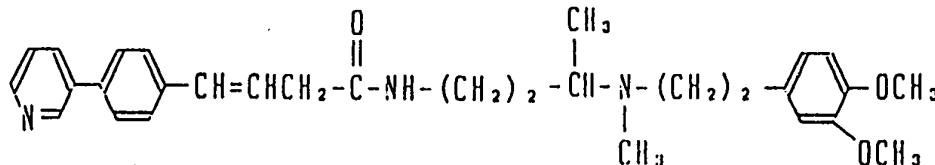
(E)-N-(4-(N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-ethylamino)butyl)-4-[5-(3-pyridyl)thiophen-2-yl]-3-butenamid:



- gelbes Öl (Ausbeute: 64%)
- NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ; 1,5–1,6 (4H, m), 2,33 (3H, s), 2,45–2,50 (2H, m), 2,62–2,70 (2H, m), 2,70–2,78 (2H, m), 3,11 (2H, dd, J = 7,0 Hz, 1,0 Hz), 3,23–3,50 (2H, m), 3,76 (6H, s), 6,18 (1H, dt, J = 16,0 Hz, 8,0 Hz), 6,30–6,36 (3H, m), 6,50 (1H, bt, J = 4,0 Hz), 6,61 (1H, dt, J = 16,0 Hz, 1,0 Hz), 6,92 (1H, d, J = 4,0 Hz), 7,21 (1H, d, J = 4,0 Hz), 7,29 (1H, ddd, J = 8,0 Hz, 5,0 Hz, < 1,0 Hz), 7,81 (1H, ddd, J = 8,0 Hz, 1,5 Hz, < 1,0 Hz), 8,49 (1H, dd, J = 5,0 Hz, 1,5 Hz), 8,86 (1H, dd, J = 1,5 Hz, < 1,0 Hz)

Beispiel 63

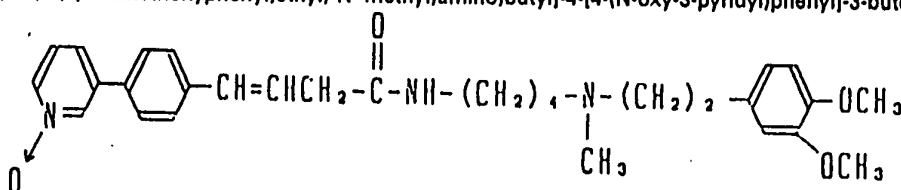
(E)-[N-(4-(N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methylamino)butyl)-4-[5-(3-pyridyl)thiophen-2-yl]-3-butenamid:



- gelbes Öl (Ausbeute: 98%)
- NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ; 0,93 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,48 (1H, m), 1,63 (1H, m), 2,19 (3H, s), 2,51–2,60 (4H, m), 2,84 (1H, br), 3,08 (2H, d, J = 7,2 Hz), 3,11 (1H, m), 3,56 (1H, m), 3,82 (3H, s), 3,83 (3H, s), 6,33 (1H, dt, J = 7,2 Hz, 15,6 Hz), 6,51 (1H, d, J = 15,6 Hz), 6,64 (1H, dd, J = 2 Hz, 8 Hz), 6,66 (1H, d, J = 2 Hz), 6,75 (1H, d, J = 8 Hz), 7,26 (1H, br), 7,35 (1H, ddd, J = 1,6 Hz, 2,4 Hz, 8,4 Hz), 7,45 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,83 (1H, ddd, J = 0,8 Hz, 4,4 Hz, 8,4 Hz), 8,58 (1H, dd, J = 1,6 Hz, 4,4 Hz), 8,83 (1H, dd, J = 0,8 Hz, 2,4 Hz)

Beispiel 64

(E)-[N-(4-(N'-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)butyl)-4-(4-(N-oxy-3-pyridyl)phenyl)-3-butenamid:



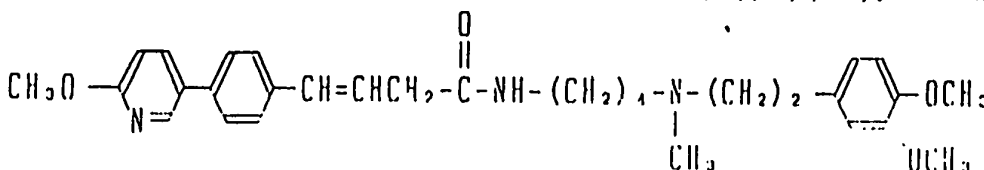
- hellgelbes Öl (Ausbeute: 66%)

- NMR (CDCl₃, 400MHz) δ;

1,5–1,6 (4H, m), 2,30 (3H, s), 2,41–2,46 (2H, m), 2,58–2,64 (2H, m), 2,70–2,76 (2H, m), 3,16 (2H, d, J = 7,0Hz), 3,24–3,30 (2H, m), 3,84 (3H, s), 3,86 (3H, s), 6,42 (1H, dt, J = 16,0Hz, 7,0Hz), 6,53 (1H, d, J = 16,0Hz), 6,58 (1H, bt, J = 4,5Hz), 6,70–6,76 (2H, m), 6,79 (1H, d, J = 8,5Hz), 7,30–7,36 (1H, m), 7,44–7,48 (5H, m), 8,18 (1H, bd, J = 6,5Hz), 8,44 (1H, br s)

Beispiel 65

(E)-[N-(4-(N'-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)-amino)butyl)-4-(4-(2-methoxy-5-pyridyl)phenyl)-3-butenamid:



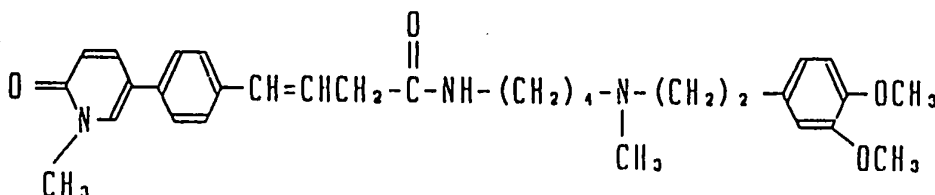
- weißer, fester Stoff (Ausbeute: 98%)

- NMR (CDCl₃, 400MHz) δ;

1,50–1,58 (4H, m), 2,31 (3H, s), 2,40–2,48 (2H, m), 2,56–2,66 (2H, m), 2,70–2,80 (2H, m), 3,15 (2H, dd, J = 7,0Hz, 1,0Hz), 3,24–3,30 (2H, m), 3,83 (3H, s), 3,85 (3H, s), 4,03 (3H, s), 6,34 (1H, m), 6,37 (1H, dt, J = 16,0Hz, 7,0Hz), 6,55 (1H, d, J = 16,0Hz), 6,67 (1H, dd, J = 8,0Hz, < 1,0Hz), 6,70–6,73 (2H, m), 6,77 (1H, d, J = 9,0Hz), 7,32 (1H, dd, J = 7,5Hz, < 1,0Hz), 7,44 (2H, d, J = 8,5Hz), 7,81 (1H, dd, J = 8,0Hz, 7,5Hz), 8,00 (2H, d, J = 8,5Hz)

Beispiel 66

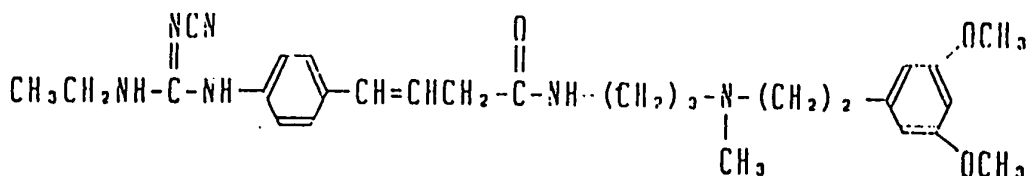
(E)-[N-(4-(N'-(2-(3,4-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)-amino)butyl)-4-(4-(1,2-dihydro-1-methyl-2-oxo-5-pyridyl)-phenyl)-3-butenamid:



- hellgelbes Öl (Ausbeute: 100%)

- NMR (CDCl₃, 400MHz) δ;

1,53–1,62 (4H, m), 2,34 (3H, s), 2,46–2,50 (2H, m), 2,61–2,68 (2H, m), 2,73–2,78 (2H, m), 3,15 (2H, d, J = 7,0Hz), 3,25–3,30 (2H, m), 3,62 (3H, s), 3,85 (3H, s), 3,86 (3H, s), 6,36 (1H, dd, J = 15,5Hz, 7,0Hz), 6,51 (1H, d, J = 15,5Hz), 6,52 (1H, m), 6,65 (1H, d, J = 9,0Hz), 6,71–6,75 (2H, m), 6,79 (1H, d, J = 8,5Hz), 7,34 (2H, d, J = 8,5Hz), 7,40 (2H, d, J = 8,5Hz), 7,50 (1H, d, J = 3,0Hz), 7,62 (1H, dd, J = 9,0Hz, 3,0Hz)

Beispiel 67(E)-[N-(3-(N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)-amino)propyl)-4-(4-(N³-ethyl-N²-cyanoguanidino)-phenyl)-3-butenamid:

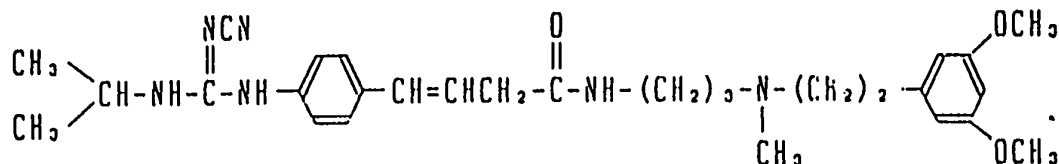
- hellgelbes amorphes Produkt (Ausbeute: 70%)

- NMR (CDCl₃, 400MHz) δ;

1,13 (3H, t, J = 6,8Hz), 1,59–1,70 (2H, m), 2,20 (3H, s), 2,49–2,58 (4H, m), 2,60–2,66 (2H, m), 3,02 (2H, d, J = 7,2Hz), 3,26–3,38 (4H, m), 3,77 (6H, s), 6,24 (2H, d, J = 2Hz), 6,27 (1H, dt, J = 7,2Hz, 16Hz), 6,32 (1H, t, J = 2Hz), 6,43 (1H, d, J = 16Hz), 7,00 (1H, br), 7,12 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,25 (1H, br), 7,39 (2H, d, J = 8,4Hz)

Beispiel 68

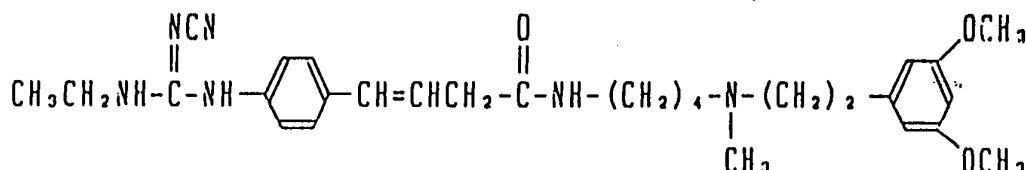
(E)-[N-(3-(N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)-amino)propyl]-4-[4-(N³-isopropyl-N²-cyanoguanidino)-phenyl]-3-butenamid:



- hellgelbes Öl (CDCl₃, 400MHz)
- NMR (CDCl₃, 400MHz) δ;
1,14 (3H, d, J = 6,4Hz), 1,61–1,72 (2H, m), 2,22 (3H, s), 2,51–2,61 (4H, m), 2,62–2,68 (2H, m), 3,02 (2H, dd, J = 0,8Hz, 7,2Hz), 3,33–3,38 (2H, m), 3,78 (6H, s), 4,03 (1H, m), 4,56 (1H, br), 6,21–6,35 (4H, m), 6,44 (1H, dt, J = 0,8Hz, 16Hz), 6,94 (1H, br), 7,11 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,24 (1H, br), 7,40 (2H, d, J = 8,4Hz)

Beispiel 69

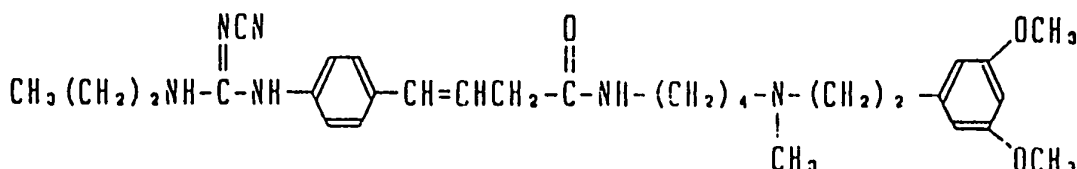
(E)-[N-(4-(N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)-amino)butyl]-4-[4-(N³-ethyl-N²-cyanoguanidino)-phenyl]-3-butenamid:



- gelbes Öl (Ausbeute: 89%)
- NMR (CDCl₃, 400MHz) δ;
1,13 (3H, t, J = 7,2Hz), 1,52–1,61 (4H, m), 2,29 (3H, s), 2,41–2,48 (2H, m), 2,61–2,67 (2H, m), 2,69–2,76 (2H, m), 3,11 (2H, d, J = 7,2Hz), 3,22–3,29 (2H, m), 3,29–3,36 (2H, m), 3,78 (6H, s), 4,81 (1H, br), 6,30–6,39 (4H, m), 6,41 (1H, br), 6,49 (1H, d, J = 16Hz), 7,00 (1H, br), 7,14 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,4Hz)

Beispiel 70

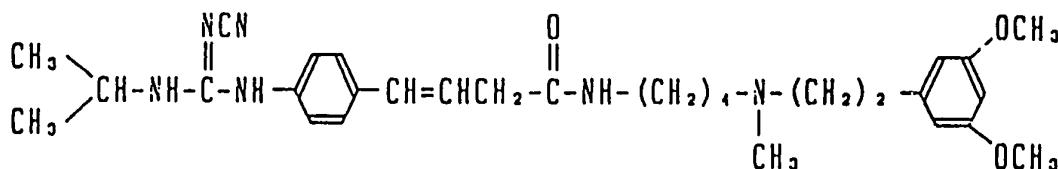
(E)-[N-(4-(N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)butyl]-4-[4-(N³-n-propyl-N²-cyanoguanidino)phenyl]-3-butenamid:



- gelbes Öl (Ausbeute: 75%)
- NMR (CDCl₃, 400MHz) δ;
0,89 (3H, t, J = 7,2Hz), 1,48–1,60 (6H, m), 2,32 (3H, s), 2,43–2,49 (2H, m), 2,63–2,69 (2H, m), 2,71–2,77 (2H, m), 3,12 (2H, d, J = 6,8Hz), 3,21–3,29 (4H, m), 3,78 (6H, s), 4,86 (1H, br), 6,29–6,39 (4H, m), 6,43 (1H, br), 6,49 (1H, d, J = 16,4Hz), 7,06 (1H, br), 7,14 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,4Hz)

Beispiel 71

(E)-[N-(4-(N'-(2-(3,5-Dimethoxyphenyl)ethyl)-N'-methyl)amino)butyl]-4-[4-(N³-isopropyl-N²-cyanoguanidino)phenyl]-3-butenamid:



- gelbes Öl (Ausbeute: 54%)
- NMR (CDCl₃, 400MHz) δ;
1,13 (6H, d, J = 6,4Hz), 1,52–1,60 (4H, m), 2,32 (3H, s), 2,43–2,49 (2H, m), 2,64–2,69 (2H, m), 2,71–2,78 (2H, m), 3,12 (2H, d, J = 7,2Hz), 3,23–3,28 (2H, m), 3,78 (6H, s), 4,60 (1H, d, J = 5,6Hz), 6,30–6,39 (4H, m), 6,43 (1H, br), 6,49 (1H, d, J = 16Hz), 7,04 (1H, br), 7,12 (2H, d, J = 8,4Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,4Hz)