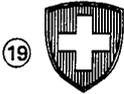




CH 680 441 A5



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

① CH 680441 A5

⑤ Int. Cl.⁵: C 07 D 217/22
C 07 C 311/15
A 61 K 31/18

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑳ Gesuchsnummer: 4647/89

㉑ Anmeldungsdatum: 21.12.1989

㉓ Priorität(en): 26.12.1988 JP 63-325910
30.03.1989 JP 1-76419
10.04.1989 JP 1-87868

㉔ Patent erteilt: 31.08.1992

㉕ Patentschrift veröffentlicht: 31.08.1992

㉗ Inhaber:
Hiroyoshi Hidaka, Tenpaku-ku/Nagoya-shi/Aichi (JP)
Tobishi Yakuhin Kogyo Kabushiki Kaisha,
Chiyoda-ku/Tokyo (JP)

㉘ Erfinder:
Hidaka, Hiroyoshi, Nagoya-shi/Aichi (JP)
Ishikawa, Tomohiko, Nagoya-shi/Aichi (JP)
Hagiwara, Masatoshi, Nagoya-shi/Aichi (JP)
Inoue, Tsutomu, Funabashi-shi/Chiba (JP)
Naitoh, Kenji, Akishima-shi/Tokyo (JP)
Sakuma, Osamu, Tama-shi/Tokyo (JP)
Yuasa, Masayuki, Akishima-shi/Tokyo (JP)
Morita, Tadashi, Kashiwa-shi/Chiba (JP)
Toshioka, Tadashi, Urayasu-shi/Chiba (JP)
Umezawa, Isao, Kita-ku/Tokyo (JP)
Inaba, Takashi, Higashimurayama-shi/Tokyo (JP)

㉙ Vertreter:
Dietlin & Cie S.A., Genève

⑤④ Verbindung mit einer Wirkung für eine gleichmässige Gefässmuskelentspannung.

⑤⑦ Beschrieben werden Chinolinsulfonaminoderivate mit einer Wirkung für eine gleichmässige Gefässmuskelentspannung als auch einer hemmenden Wirkung für die Blutplättchenagglutination und einer hemmenden Wirkung für die Proteinkinase A, die L-Ketten-Myosinkinase, Proteinkinase C und die von Calmodulin abhängige Proteinkinase II, jedoch mit geringer Wirkung auf die Herzfunktionen, Verfahren zur Herstellung dieser Derivate und eine pharmazeutische Zusammensetzung, die diese Derivate enthält.



CH 680441 A5

Beschreibung

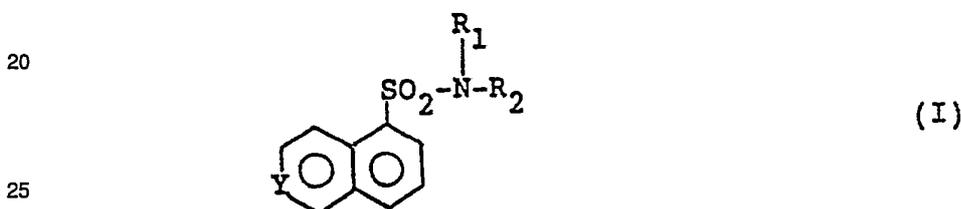
Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf Verbindungen mit einer Wirkung für eine gleichmässige Gefässmuskelentspannung, auf ein Verfahren zu deren Herstellung und auf deren Verwendung.

5 Chinolinverbindungen mit einer Wirkung für eine gleichmässige Gefässmuskelentspannung sind z.B. in den ungeprüften japanischen Patentveröffentlichungen (KOKAI) Nr. 60-81 168, 61-126 026, 61-271 221, 61-293 914, 62-103 066 und 63-211 267; und in US-PSen 4 456 757, 4 525 589, 4 560 755, 4 634 770, 4 678 783, 4 709 032 und 4 798 897 beschrieben.

10 Von den in den obengenannten Entgegenhaltungen beschriebenen Verbindungen zeigen einige eine befriedigende Wirkung für eine gleichmässige Muskelentspannung, einige zeigen jedoch Probleme im Zusammenhang mit Toxizität, Organspezifität und Sicherheit.

Folglich liegen die Aufgaben der vorliegenden Erfindung in der Schaffung neuer Verbindungen mit einer sicheren Wirkung für eine gleichmässige Muskelentspannung und mit geringer Toxizität, hoher Organspezifität und hoher Sicherheit.

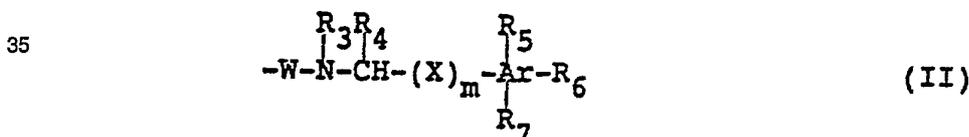
15 Insbesondere liefert die vorliegende Erfindung eine Verbindung, die durch die Formel (I) dargestellt wird:



worin Y N, H₃C-N oder CH darstellt;

R₁ ein Wasserstoffatom, eine eventuell substituierte niedere Alkylgruppe, eine Formylgruppe, eine Halogenphenylpropargylgruppe, eine eventuell substituierte Aralkylgruppe oder eine eventuell substituierte Phenylgruppe darstellt, und

(1) R₂ eine Gruppe darstellt, die durch die Formel (II) dargestellt wird:



worin R₃ ein Wasserstoffatom, eine eventuell substituierte niedere Alkylgruppe, eine Formylgruppe, eine Halogenphenylpropargylgruppe, eine eventuell substituierte Aralkylgruppe oder eine eventuell substituierte Phenylgruppe darstellt, oder R₁ und R₃ gemeinsam eine niedere Alkylengruppe bilden,

R₄ ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe darstellt,

45 R₅ ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Nitrogruppe, eine niedere Alkylgruppe, eine eventuell substituierte Hydroxylgruppe, eine eventuell substituierte N-substituierte Aminogruppe, eine eventuell substituierte Carboxygruppe, eine niedere Polyfluoralkylgruppe, eine Cyanogruppe, eine Hydroxymethylgruppe, eine Methylthiogruppe, eine Methylsulfinylgruppe oder eine Methylsulfonylgruppe darstellt,

R₆ ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom oder eine niedere Alkoxygruppe darstellt, oder

50 R₅ und R₆ miteinander eine niedere Alkylendioxygruppe bilden,

R₇ ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkoxygruppe darstellt,

X eine Vinylengruppe oder eine Ethinylengruppe darstellt,

Ar eine Phenylgruppe, eine Naphthylgruppe oder eine heterocyclische Gruppe darstellt,

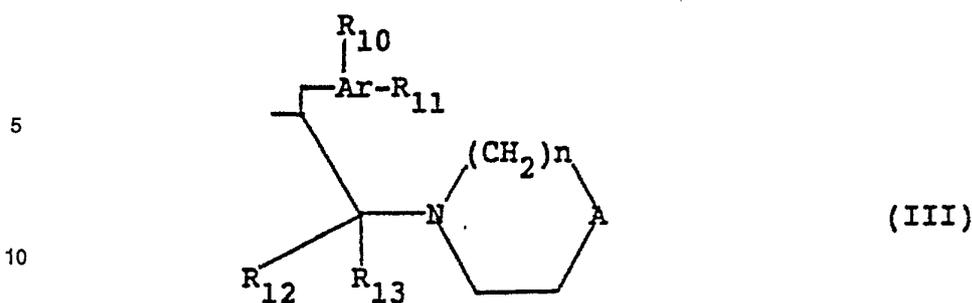
m eine ganze Zahl von 1 bis 3 ist und

55 W eine niedere Alkylengruppe, eine eventuell substituierte Phenylengruppe oder eine eventuell substituierte mit Phenylen substituierte Alkylgruppe darstellt, oder

(2) R₂ eine Gruppe darstellt, die durch die Formel (III) dargestellt wird,

60

65



15 worin R_{10} ein Wasserstoffatom, eine Nitrogruppe, eine eventuell substituierte Aminogruppe, eine eventuell substituierte Hydroxylgruppe, eine niedere Alkylgruppe oder ein Halogenatom darstellt, oder R_1 und R_{10} miteinander eine niedere Alkylengruppe bilden,

R_{11} ein Wasserstoffatom, eine Hydroxylgruppe oder eine niedere Alkoxygruppe darstellt,

R_{12} und R_{13} jeweils ein Wasserstoffatom darstellen oder miteinander = 0 darstellen,

Ar die gleiche Bedeutung aufweist, wie es bei der Formel (II) definiert ist,

20 n eine ganze Zahl von 1 bis 3 ist und

A die Gruppe $> CR_{14}R_{15}$ oder $> NR_{14}$ darstellt, worin R_{14} ein Wasserstoffatom, eine eventuell substituierte Hydroxygruppe, eine eventuell substituierte Phenylgruppe, eine Acylgruppe, eine substituierte Carbonylgruppe, eine eventuell substituierte Alkoxy-carbonylgruppe, eine substituierte Carbamoylgruppe, eine eventuell substituierte Aminogruppe, eine Arylsulfonylgruppe, eine Aralkylsulfonylgruppe, eine Aralkylgruppe oder eine heterocyclische Gruppe darstellt, und

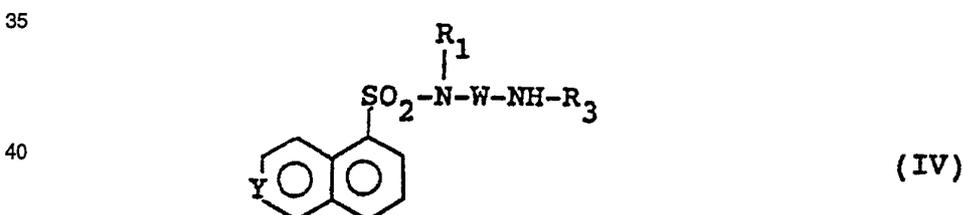
R_{15} eine Wasserstoffatom oder eine niedere Alkoxygruppe darstellt oder R_{15} und R_{14} miteinander eine Alkyldioxygruppe oder = 0 darstellen, und

quaternäre Ammoniumsalze der Verbindung der Formel (I)

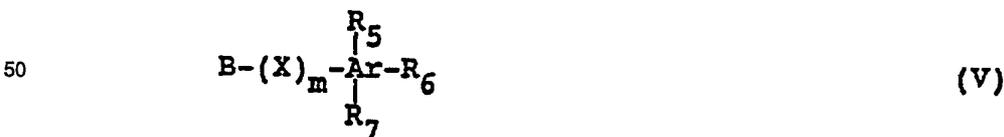
und nichttoxische Salze der Verbindung der Formel (I).

30 Die vorliegende Erfindung liefert ein Verfahren zur Herstellung der durch die Formel (I) dargestellten Verbindung, worin R_2 eine Gruppe darstellt, die durch die Formel (II) repräsentiert wird, welches die Schritte umfasst:

(1) Reaktion der durch die Formel (IV) dargestellten Verbindung



45 worin Y, W, R_1 , R_3 die gleichen Bedeutungen wie oben definiert aufweisen, mit einer durch die Formel (V) dargestellten Verbindung



55 worin B $-CH_2Hal$ oder $-CO-R_4$ darstellt und die anderen Symbole die gleichen Bedeutungen aufweisen, wie es im Anspruch 2 definiert ist, und eventuell

(2) Reduktion der im Schritt (1) hergestellten Verbindung und/oder eventuell

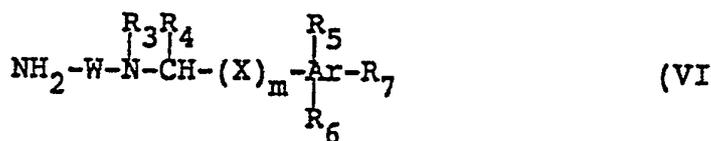
(3) Alkylierung oder Formylierung der im Schritt (1) oder

(2) hergestellten Verbindung.

60 Darüber hinaus liefert die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung der durch die Formel (I) dargestellten Verbindung worin R_2 eine Gruppe darstellt, die durch die Formel (II) repräsentiert wird, welches die Schritte umfasst:

(1) Reaktion einer durch die Formel (VI) dargestellten Verbindung

65



mit einer durch die Formel (VII) dargestellten Verbindung

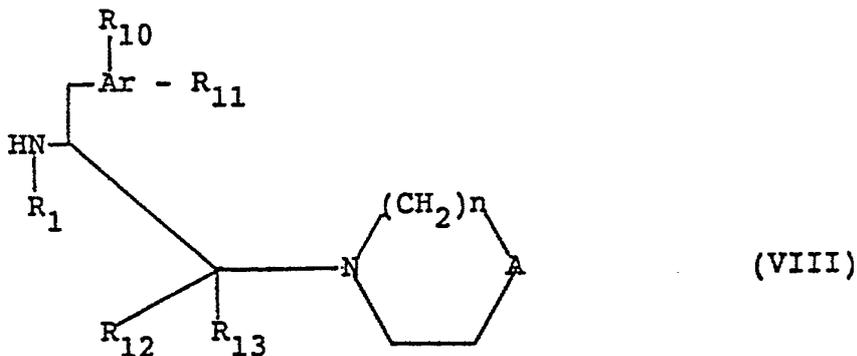


oder einem reaktiven Derivat davon oder Salz davon, wobei alle Symbole in den Formeln (VI) und (VII) die gleichen Bedeutungen wie oben definiert aufweisen, und eventuell

(2) Alkylierung der im Schritt (1) hergestellten Verbindung.

Weiterhin liefert die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) nach dem Anspruch 1, worin R_2 eine Gruppe darstellt, die durch die Formel (III) repräsentiert wird, welches die Schritte umfasst:

(1) Reaktion einer durch die Formel (VIII) dargestellten Verbindung



mit einer durch die Formel (VII) dargestellten Verbindung



oder einem reaktiven Derivat davon oder einem Salz davon, worin alle Symbole in den Formeln (VII) und (VIII) die gleichen Bedeutungen wie oben definiert aufweisen,

und eventuell Durchführung von einem oder mehr als einem der folgenden Schritte (2) bis (8),

(2) Hydrolyse, um eine freie Hydroxylgruppe oder eine Aminogruppe zu bilden,

(3) Aufhebung der Schutzwirkung (deprotection) der Schutzgruppe für die Hydroxyl- oder Aminogruppe,

(4) Acylierung oder substituierte Alkoxy-carbonylierung der Hydroxylgruppe oder der Aminogruppe,

(5) Alkylierung der Hydroxylgruppe oder der Aminogruppe,

(6) Aminierung oder Hydroxylierung der Carbonylgruppe,

(7) Reduktion der Nitrogruppe zu einer Aminogruppe und

(8) Carbonylierung der Acetalgruppe.

Die vorliegende Erfindung bietet ebenfalls eine pharmazeutische Zusammensetzung, die die oben beschriebene Verbindung umfasst.

Bei der Definition der vorliegenden Erfindung umfasst die eventuell substituierte niedere Alkylgruppe eine unsubstituierte niedere Alkylgruppe und eine substituierte niedere Alkylgruppe. «Niedere Alkylgruppe» bedeutet eine Alkylgruppe, die bis zu 7 Kohlenatome, vorzugsweise bis zu 4 Kohlenstoffatome enthält. Die unsubstituierte niedere Alkylgruppe umfasst eine geradkettige, niedere Alkylgruppe oder eine niedere Alkylgruppe mit verzweigter Kette und ist z. B. eine Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Butyl-, Isobutyl-, t-Butyl-, Pentyl-, Hexyl- und Heptylgruppe.

Bei der Definition von R₁ und R₃ umfassen die substituierten niederen Alkylgruppen eine eventuell mit Amino substituierte niedere Alkylgruppe, wie eine 2-Aminoethyl- oder 3-Aminopropylgruppe, eine N,N-Dimethylaminopropylgruppe, eine mit 4-Piperidyl substituierte niedere Alkylgruppe, wie eine 4-Piperidylpropylgruppe, eine mit Morpholin substituierte niedere Alkylgruppe, wie eine Morpholinoethylgruppe und eine mit Piperidin substituierte niedere Alkylgruppe, wie eine Piperidinoethylgruppe. Die Halogenphenylpropargylgruppe umfasst Fluor-, Chlor-, Brom- und Jodphenylpropargylgruppen und ist vorzugsweise eine p-Chlorphenylpropargylgruppe. Die eventuell substituierten Aralkylgruppen umfassen eine unsubstituierte Aralkylgruppe, z. B. eine niedere Phenylalkylgruppe, wie eine Benzyl- und Phenylethylgruppe und eine substituierte niedere Phenylalkylgruppe, wie eine p-Methoxybenzylgruppe. Die eventuell substituierte Phenylgruppe umfasst eine substituierte Phenylgruppe, wie eine 3,4-Dimethoxyphenylgruppe. Die durch R₁ und R₃ gebildete Alkylengruppe ist z.B. eine Methylen-, Ethylen- oder Propylengruppe.

Die niedere Alkylgruppe als R₄ ist wie oben definiert.

Das Halogen als R₅ ist Fluor, Chlor, Brom oder Jod, vorzugsweise Chlor.

Die niedere Alkylgruppe als R₅ ist wie oben definiert.

Die eventuell substituierte Hydroxygruppe als R₅ umfasst eine Hydroxylgruppe und eine substituierte Hydroxylgruppe, z.B. eine niedere Alkoxygruppe, wie eine Methoxy-, Ethoxy- oder Propoxygruppe.

Die eventuell N-substituierte Aminogruppe als R₅ ist eine Aminogruppe oder eine niedere Alkylaminogruppe, wie eine Dimethylaminogruppe.

Die eventuell substituierte Carboxygruppe als R₅ umfasst eine Carboxylgruppe an sich und eine substituierte Carboxygruppe, z. B. eine niedere Alkoxy-carbonylgruppe, wie eine Methoxycarbonyl-, Ethoxy-carbonyl- und Propoxycarbonylgruppe.

Die niedere Polyfluoralkylgruppe als R₅ ist zum Beispiel eine Trifluormethylgruppe.

Das Halogen als R₆ ist wie oben für R₅ definiert.

Die niedere Alkoxygruppe als R₅ ist wie oben für R₅ definiert.

Die niedere Alkyldioxygruppe, die durch R₅ und R₆ gebildet wird, ist z.B. eine Methyldioxy-, 1,2-Ethyldioxy-, 1,3-Dipropyldioxy-, 1,2-Dipropyldioxygruppe oder ähnliche, vorzugsweise eine 1,2-Ethyldioxygruppe.

Die niedere Alkoxygruppe als R₇ ist wie oben für R₅ definiert.

Die niedere Alkylengruppe als W ist z.B. eine Methylen-Gruppe, eine Ethylen-Gruppe, eine 1,3-Propylen-Gruppe oder 1,4-Butylen-Gruppe.

Die Phenylengruppe als W ist z.B. eine 1,2-Phenylengruppe, oder 1,3-Phenylengruppe. Die mit Phenylen substituierte niedere Alkylengruppe als W ist z.B. eine mit 1,2-Phenylen oder 1,3-Phenylen substituierte niedere Alkylengruppe, wie eine 1,2-Phenylenethylen-Gruppe oder 1,3-Phenylenethylen-Gruppe. Der eventuelle Substituent für den Phenylanteil ist z.B. eine niedere Alkoxy-carbonylgruppe, wie eine Methoxycarbonylgruppe.

Die heterocyclische Alkylgruppe als Ar ist z.B. eine Pyridylgruppe, wie eine 2-Pyridyl-, 3-Pyridyl- oder 4-Pyridylgruppe, eine Pyrrolylgruppe, wie 2-Pyrrolyl- oder 3-Pyrrolylgruppe, eine Thionylgruppe, wie eine 2-Thionyl-, eine 3-Thionylgruppe oder eine Furylgruppe, wie eine 2-Furyl- oder 3-Furylgruppe.

Die eventuell substituierte Aminogruppe als R₁₀ umfasst eine freie Aminogruppe und eine substituierte Aminogruppe. Bei der substituierten Aminogruppe sind die Substituenten z.B. eine niedere Alkylgruppe, wie eine Methyl-, Ethyl-, Propylgruppe oder eine andere niedere Alkylgruppe, wie oben definiert, und eine substituierte Sulfogruppe, wie eine Isochinolinsulfo-, Naphthalinsulfo-, Methansulfo-, Toluolsulfo-Gruppe. Folglich ist die substituierte Aminogruppe z.B. Isochinolinsulfonamid, N-niedere Alkylgruppe-Isochinolinsulfonamid wie N-Methylsulfonamid, Naphthalinsulfonamid, N-niedere Alkylgruppe-Naphthalinsulfonamid, wie N-Methylnaphthalinsulfonamid, Methansulfonamid, N-niedere Alkylgruppe-Methansulfonamid, N-Methylmethansulfonamid, Toluolsulfonamid oder N-niedere Alkylgruppe-Methansulfonamid, wie N-Methylmethansulfonamid. Die substituierte Aminogruppe ist weiterhin Phthalimid.

Die substituierte Hydroxygruppe als R₁₀ umfasst Ester, Ether und eine geschützte Hydroxygruppe. Der Ester ist z.B. eine substituierte Sulfonyloxygruppe, wie eine Isochinolinsulfonyloxy-, Toluolsulfonyloxy- oder Naphthalinsulfonyloxygruppe oder eine niedere Alkanoyloxygruppe, wie eine Acetoxy-, Propionyloxy- oder Butanoyloxygruppe. Der Ether ist z.B. eine niedere Alkoxygruppe, wie eine Methoxy-, Ethoxy- oder Propoxygruppe, eine Aralkyloxygruppe, wie eine Benzoyloxygruppe, eine Gruppe von niederem Alkanoyloxy-niederem Alkoxy, wie eine Acetoxymethoxygruppe oder eine Gruppe aus einem Heteroring und einer niederen Alkoxygruppe, wie eine 2-Pyridylmethoxy- oder 4-Pyridylmethoxygruppe.

Die niedere Alkylgruppe als R₁₀ ist wie oben definiert. Das Halogen als R₁₀ ist wie oben definiert. Die niedere Alkylgruppe als R₁₀ ist wie oben für R₅ definiert. Das Halogen als R₁₀ ist wie oben für R₅ definiert. Die heterocyclische Gruppe als Ar₂ ist z.B. eine Imidazolylgruppe, wie eine 4-Imidazolylgruppe.

Die substituierte Hydroxylgruppe als R₁₄ ist z.B. eine Ethergruppe, wie die oben definierte niedere Alkoxygruppe, oder eine eventuell substituierte Aralkylgruppe, z.B. eine Gruppe von Phenyl mit niederem Alkyl, eventuell am Phenyl substituiert, wie eine Benzyl-, Phenylpropyl-, 4-Methylbenzyl-, 3,4-Dichlorbenzylgruppe, oder eine Estergruppe, z.B. eine niedere Alkanoyloxygruppe, wie eine Acetoxygruppe oder eine Propanoyloxygruppe.

Die substituierte Phenylgruppe als R_{14} ist z.B. eine niedere Alkylphenylgruppe, z.B. eine 3-Methylphenylgruppe, eine niedere Alkoxyphenylgruppe, wie eine 2,3- oder 4-Methoxyphenylgruppe, eine Mono- oder Dihalogenphenylgruppe, wie eine 4-Chlorphenyl-, 3,4-Dichlorphenylgruppe.

Die Acylgruppe als R_{14} ist z.B. eine Acylphenylgruppe, wie eine Benzoylgruppe, oder eine Aralkylcarbonylgruppe, wie eine Benzylcarbonyl- oder Phenylpropylcarbonylgruppe.

Die substituierte Alkoxy-carbonylgruppe R_{14} ist z.B. eine Gruppe aus Phenyl und niederem Alkoxy-carbonyl, wie eine Benzoyloxycarbonyl- oder t-Butoxycarbonylgruppe.

Die substituierte Carbonylgruppe ist z.B. eine Arylcarbonylgruppe, wie eine Phenylcarbonylgruppe, oder eine Aralkylcarbonylgruppe, wie eine Benzylcarbonylgruppe.

Die substituierte Aminogruppe R_{14} ist z.B. eine niedere Alkylaminogruppe, eine eventuell substituierte Aralkylaminogruppe oder eine N,N-niedere Alkylgruppe-Aralkylaminogruppe, z.B. eine Methylaminobenzylamino-, 3,4-Dichlorbenzylamino-, N,N-Methylbenzylamino- oder N,N-Methyl-3,4-dichloraminogruppe.

Die Arylsulfonylgruppe R_{14} ist z. B. eine Benzylsulfonyl-, eine Isochinolinsulfonylgruppe.

Die Aralkylsulfonylgruppe R_{14} ist z.B. eine Benzylsulfonyl- oder Phenylpropylsulfonylgruppe.

Die Aralkylgruppe R_{14} ist z.B. eine Benzyl- oder Phenylpropionylgruppe.

Die heterocyclische Gruppe R_{14} ist z.B. eine Pyridylgruppe, wie eine 2-Pyridylgruppe, oder eine Pyrimidylgruppe, wie eine 2-Pyrimidylgruppe.

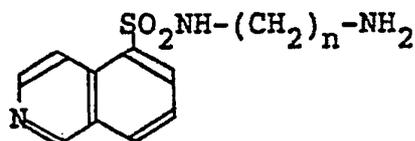
Da die erfindungsgemässen Verbindungen ein Stickstoffatom aufweisen, können sie quaternäre Ammoniumsalze oder Salze, wie nichttoxische Salze bilden. Zur Bildung des quaternären Ammoniumsalzes reagiert die erfindungsgemässe Verbindung mit z.B. Methyljodid. Die Salze dieser Erfindung sind vorzugsweise nichttoxische Salze, z.B. Salze mit einer anorganischen Säure, wie Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure, Bromwasserstoff, Jodwasserstoff oder ähnliche, als auch Salze mit einer organischen Säure, wie Zitronensäure, Essigsäure, Oxalsäure, Tartarsäure, Sulfonsäuren, wie Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Malinsäure oder ähnliche.

Bei einer Ausführungsform zur Herstellung der erfindungsgemässen Verbindungen reagiert die oben beschriebene durch die Formel (IV) dargestellte Verbindung mit einer oben beschriebenen, durch die Formel (V) dargestellten Verbindung.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform dieser Variation reagiert eine Verbindung der Formel (IV), worin R_1 und R_3 ein Wasserstoffatom darstellen, und nach dieser Reaktion wird das resultierende Zwischenprodukt in ein Derivat überführt, z.B. alkyliert oder formuliert, um R_1 und/oder R_3 einzuführen.

In einem besonderen Fall reagiert das durch die Formel (IV') dargestellte Isochinolinsulfonamid:

35



(IV')

40

mit einer Verbindung der Formel (V), und falls erforderlich, wird das resultierende Zwischenprodukt reduziert. Diese Reaktion wird z.B. in einem Medium, wie Methanol, Dimethylformamid, Tetrahydrofuran, Dimethylsulfoxid, Diglyme, Benzol, bei einer Temperatur von 0 bis 100°, vorzugsweise bei Raumtemperatur, durchgeführt. Die Reduktion wird unter Verwendung von z.B. Natriumborant, Aluminiumlithiumhydrid oder ähnlichen, bei einer Temperatur von 0 bis 60°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, durchgeführt. Die Einführung von R_1 und/oder R_3 kann durchgeführt werden, indem ein Halogenid von R_1 und/oder R_3 , und zwar $\text{Hal}-R_1$ oder $\text{Hal}-R_2$ verwendet werden, während der Halogenwasserstoff entfernt wird. Wenn das Alkylenhalogenid verwendet wird, wird eine Verbindung geschaffen, in der R_1 und R_3 verbunden sind. Zur Einführung der Formylgruppe reagiert das Zwischenprodukt in Gegenwart von Essigsäureanhydrid mit Ameisensäure. Die obengenannten Reaktionen werden z.B. in Chloroform, Dimethylacetamid, Dimethylformamid oder einem anderen aprotischen Lösungsmittel bei einer Temperatur von etwa 0 bis 100°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, durchgeführt.

45

50

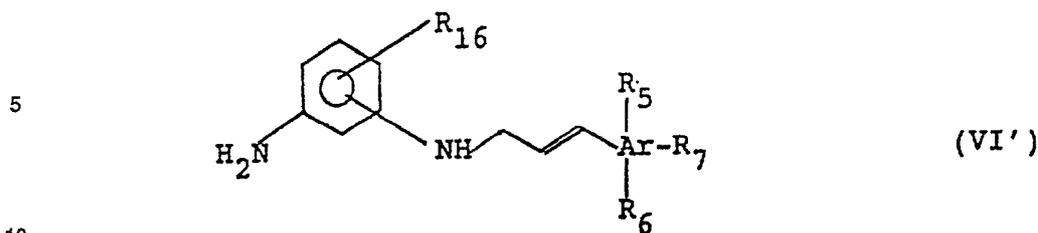
55

Bei einer anderen Ausführungsform zur Herstellung der erfindungsgemässen Verbindungen reagiert eine Verbindung der Formel (VI) mit einer Verbindung (VII). Bei einer bevorzugten Ausführungsform reagiert eine Verbindung der Formel (VI), worin R_3 ein Wasserstoffatom ist, mit einer Verbindung der Formel (VII), und nach dieser Reaktion wird das resultierende Zwischenprodukt alkyliert, um R_3 einzuführen.

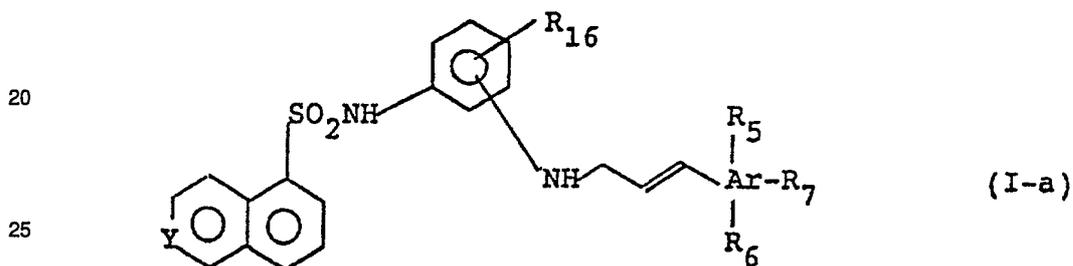
Bei einer bestimmten Ausführungsform reagiert eine Verbindung der Formel (VI')

60

65



10 worin R₁₆ ein eventueller Substituent auf dem Phenylanteil W ist, mit einer Verbindung der Formel (VII), um eine Verbindung zu erhalten, die durch die Formel (I-a) dargestellt wird:

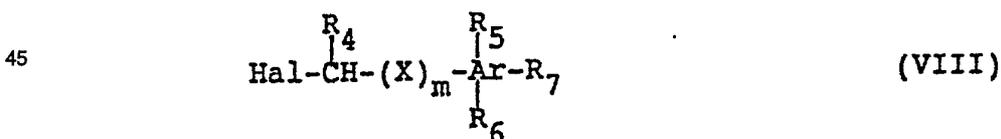


30 Die Reaktion wird in einem Medium wie Pyridin, Dimethylformamid, Acetonitril, Dioxan, Tetrahydrofuran, Dichlormethan, Chloroform oder ähnlichem bei einer Temperatur von etwa 0 bis 40°C, vorzugsweise 20 bis 30°C, durchgeführt.

Besonders erwähnt wird, dass das Produkt (I-a) mit einer Verbindung reagiert, die den Substituenten R₁ und/oder R₃ einführt. Die Verbindung, die R₁ und/oder R₃ einführt, ist z.B. eine Halogenverbindung von R₁ oder R₃, und zwar Hal-R₁ oder Hal-R₃, worin Hal ein Halogenatom darstellt.

35 Die Reaktion wird in einem Medium, wie Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Dioxan, Diethoxymethan, Methanol, Ether, wie Ethylether, Chloroform, Ethylacetat oder ähnlichem in Gegenwart einer Base, die den resultierenden Halogenwasserstoff während der Reaktion bindet, z.B. ein tertiäres Amin, wie Pyridin, Dimethylaminopyridin, N-Methylpiperidin oder Triethylamin oder einer anorganischen Base, wie Kaliumbicarbonat, Kaliumhydroxid, Natriumcarbonat, Natriumhydroxid oder ähnliche durchgeführt.

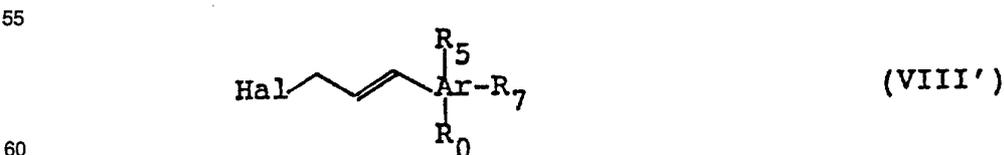
40 Das Ausgangsmaterial (VI), worin R₃ ein Wasserstoffatom ist, kann durch Reaktion einer Verbindung, die durch die Formel (VIII) dargestellt wird:



50 mit einer Verbindung erhalten werden, die durch die Formel (IX) dargestellt wird:



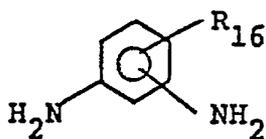
Um z. B. das Zwischenprodukt (VI') zu erhalten, reagiert eine Verbindung der Formel (VIII')



mit einer Verbindung der Formel (IX')

65

5



(IX').

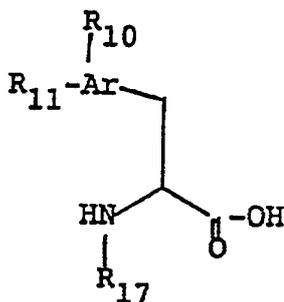
10

Diese Reaktionen können unter im wesentlichen denselben Bedingungen durchgeführt werden, wie bei der Einführung von R_1 und R_3 .

Bei einer weiteren Ausführungsform zur Herstellung der erfindungsgemässen Verbindung (I) reagiert eine Verbindung der Formel (VIII) mit einer Verbindung der Formel (VII).

Das Ausgangsmaterial (VIII) kann erhalten werden, indem eine Verbindung, die durch die Formel (X) dargestellt wird:

15



(X)

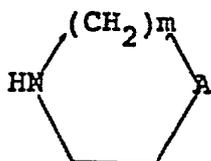
20

25

30

worin R_{17} ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe ist, mit einer Verbindung reagiert, die durch die Formel (XI) dargestellt wird:

35



(XI).

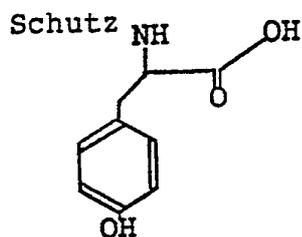
40

Durch diese Reaktion wird die Verbindung (VIII) erhalten, worin R_{12} und R_{13} miteinander = O bilden. Die Reduktion dieser Verbindung liefert die Verbindung (VIII), worin sowohl R_{12} als auch R_{13} ein Wasserstoffatom darstellen.

Bei einer besonderen Ausführungsform reagiert die bekannte Verbindung Tyrosin, bei der die Amino-
gruppe geschützt ist und die durch die Formel (Xa) dargestellt wird:

45

50

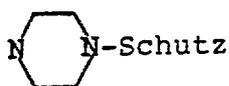


(Xa)

55

mit Piperazin, bei dem das Stickstoffatom geschützt ist, das durch die Formel (XIa) dargestellt wird:

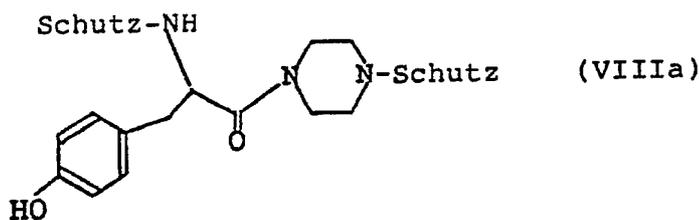
60



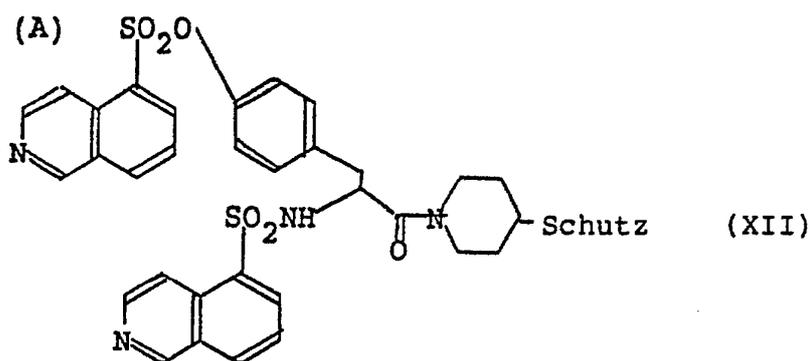
(XIa)

um ein Zwischenprodukt zu erhalten, das durch die Formel (VIIIa) dargestellt wird

65



Danach wird das Zwischenprodukt (VIIIa) mit Isochinolinsulfonylchlorid kondensiert, um eine Verbindung zu erhalten, die durch die Formel (XII) dargestellt wird:



30

Danach kann die folgende Modifizierung der Verbindung (XII) durchgeführt werden, um einige der erfindungsgemässen Verbindungen zu erhalten:

(2a) Hydrolyse, um die Isochinolinsulfonylgruppe zu entfernen, um die Hydroxygruppe am Phenylring freizulegen,

35 (3a) Aufhebung des Schutzes des Piperazinringes,

(4a) Acylierung oder Alkylierung der freien Hydroxygruppe,

(4a) Acylierung des Stickstoffatoms des Piperazinanteils,

(5a) Alkylierung der Sulfonamidgruppe.

40 Zur Herstellung anderer erfindungsgemässer Verbindungen können anstelle von Tyrosin Bistidin (bistidine), Phenylalanin oder ähnliche verwendet werden und/oder Piperidin oder ähnliche können anstelle von Piperazin verwendet werden. Weiterhin kann eine N-alkylierte Verbindung anstelle der N-geschützten Verbindung (IIa) verwendet werden und/oder eine Hydroxy-geschützte Verbindung der Verbindung (IIa) kann verwendet werden. Die Verbindung (VIIIa) oder (XII) kann reduziert werden, um die Carbonylstruktur in die Methylenkette umzuwandeln. Der ortho-Anteil des Phenylringes kann über eine Alkylenkette mit der Aminogruppe verbunden werden, um eine Ringstruktur zu bilden. Wenn Piperidin anstelle von Piperazin verwendet wird, kann der Piperidinanteil in den korrespondierenden Anteil mit einer Acetalstruktur an seiner vierten Position umgewandelt werden. Nach der Kondensation mit einem Sulfonsäurederivat kann die Acetalgruppe carbonyliert werden (8a), kann die Carbonylgruppe in die Hydroxy- oder Aminogruppe umgewandelt werden (6a), kann die Hydroxyl- oder Aminogruppe acyliert werden (4b) oder die Hydroxyl- oder Aminogruppe alkyliert werden (5b), um einige der gewünschten erfindungsgemässen Verbindungen zu erhalten.

Die Reaktion der Verbindung (X) und (XI) wird in einem Medium, wie Tetrahydrofuran, Dioxan, Dichlormethan oder einem anderen aprotischen Lösungsmittel bei einer Temperatur von etwa 0 bis 40°C, vorzugsweise 20 bis 30°C, durchgeführt.

55 Die Reaktion der Verbindung (VII) und der Verbindung (VIII) wird in einem aprotischen Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Methylenchlorid, Chloroform, Dimethylformamid oder ähnliche in Gegenwart einer Base, wie Triethylamin oder ähnliche, bei einer Temperatur von etwa 0 bis 40°C, vorzugsweise 20 bis 30°C, durchgeführt.

Die Hydrolyse vom Schritt (2) wird in einem Lösungsmittel wie Methanol, Tetrahydrofuran, eine Mischung davon, Dimethylsulfoxid oder ähnliches, in Gegenwart einer Base, wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder ähnliches durchgeführt.

Die Aufhebung des Schutzes im Schritt (3) wird in einem Lösungsmittel, wie Methanol, Ethanol, Chloroform, Ethylacetat oder ähnliches durchgeführt.

Die Acylierung im Schritt (4) wird in einem Lösungsmittel, wie Chloroform, Tetrahydrofuran, Pyridin oder ähnliche, in Gegenwart einer Base, wie Triethylamin, durchgeführt.

Die Alkylierung im Schritt (5) wird in einem Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, Tetrahydrofuran, Ethylacetat, Methanol, Methylchlorid oder einer Mischung davon durchgeführt.

Die Hydroxylierung im Schritt (6) wird in einem Protonen- Lösungsmittel, wie Methanol oder Ethanol, in Gegenwart eines Reduktionsmittels, wie Natriumborant, Natriumcyanoborant, durchgeführt. Die Aminierung im Schritt (6) wird nach der Iminbildung unter der gleichen Bedingung wie bei der Hydroxylierung durchgeführt. Die Reduktion der Nitrogruppe im Schritt (7) wird in einem Lösungsmittel, z.B. einem Alkohol, wie Methanol oder Ethanol, durch katalytische Hydrierung durchgeführt, wobei ein Edelmetallkatalysator, wie Palladium auf Kohlenstoff, als Katalysator verwendet wird.

Die Umwandlung von Acetal- in Oxo- wird durch saure Hydrolyse in einer wässrigen Lösung durchgeführt.

Beispiele

Nachfolgend wird die vorliegende Erfindung anhand der folgenden Beispiele verdeutlicht.

In diesen Beispielen wurden die Schmelzpunkte durch eine Vorrichtung zur Schmelzpunktmessung vom Typ Yamato MP-21 (Yamato Kagaku, Japan) unter Verwendung einer Kapillare bestimmt, die Spektren der magnetischen Kernresonanz (¹H-NMR) wurden mit JEOLJNM-FX200 (Nippon Denshi, Japan) bestimmt, die Molekulargewichte wurden durch ein Massenspektrometer vom Typ JMS-D300 (Nippon Denshi, Japan) bestimmt, und die IR-Absorptionsspektren (IR) wurden durch IRA-1 (Nippon Bunko Kogyo, Japan) bestimmt.

Bezugsbeispiel 1

1-[N-(Benzyloxycarbonyl)histidyl]-4-phenylpiperazin

7,13 g N,N'-Dibenzylloxycarbonylhistidin, 3,00 g 4-Phenylpiperazin und 16,1 g N-Hydroxybenzotriazol wurden in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst, und dieser Mischung wurden 3,84 g DCC (Dicyclohexylcarbodiimid) zugegeben, und das Ganze wurde 3 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Das unlösliche Material wurde abfiltriert, das Filtrat wurde bei reduziertem Druck konzentriert und diesem Konzentrat wurden 200 ml Ethylacetat zugegeben, um Kristalle zu bilden die danach abfiltriert wurden. Das Filtrat wurde nacheinander mit einer 20%igen wässrigen Kaliumcarbonatlösung und einer gesättigten, wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert. Der resultierende Rückstand wurde in 60 ml Methanol gelöst und nach der Zugabe einer 10%igen Ammoniummethanollösung und 30minütigem Rühren bei Raumtemperatur wurde die Lösung bei reduziertem Druck konzentriert, um einen Rückstand zu erhalten, der danach der Kieselgelchromatographie unterzogen wurde und mit Chloroform/Methanol (50:1 bis 10:1) eluiert wurde, um 6,61 g der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 2,81–3,20 (6H, m), 3,40–3,82 (4H, m), 4,95 (1H, m), 5,09 (2H, s), 5,78 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,80–6,97 (4H, m), 7,20–7,30 (2H, m), 7,34 (5H, s), 7,55 (1H, s).

Bezugsbeispiel 2

1-[N-(t-Butoxycarbonyl)histidyl]-4-phenylpiperazin

6,61 g 1-[N-(Benzyloxycarbonyl)histidyl]-4-phenylpiperazin wurden in 80 ml Methanol gelöst, und dieser Lösung wurden unter Eiskühlung 4 g eines Katalysators mit 5% Palladium auf Kohlenstoff zugegeben, und diese Mischung wurde bei Raumtemperatur 20 h lang in einer Wasserstoffatmosphäre gerührt und filtriert, um das Filtrat zu erhalten, das danach bei reduziertem Druck konzentriert wurde, um 4,26 g eines Rückstands zu erhalten. Dieser Rückstand wurde in 80 ml Dimethylformamid gelöst, und dieser Lösung wurden nacheinander 6,8 g t-Butoxycarboxylsäureanhydrid und 10 ml Triethylamin zugegeben, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur 90 min lang gerührt. 200 ml Ethylacetat wurden der Reaktionsmischung zugegeben, die danach zweimal mit einer gesättigten, wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen wurde, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert wurde, um das Filtrat zu erhalten. Das Filtrat wurde dann bei reduziertem Druck konzentriert, um den Rückstand zu erhalten, der danach in 100 ml Methanol gelöst wurde, und der resultierenden Lösung wurden 20 ml 10%ige, wässrige Natriumhydroxid-lösung zugegeben, und das Ganze wurde bei Raumtemperatur 30 min lang gerührt. Die Reaktionsmischung wurde bei reduziertem Druck auf ein Drittel des ursprünglichen Volumens konzentriert und nach der Zugabe von 150 ml Wasser wurde das Konzentrat zweimal mit jeweils 80 ml Chloroform extrahiert, die resultierende Chloroformphase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck konzentriert, um den Rückstand zu erhalten. Der Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (50:1 bis 20:1) eluiert, um 4,53 g der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1,43 (9H, s), 2,80–3,22 (6H, m), 3,40–3,83 (4H, m), 4,87 (1H, m), 5,46 (1H, br), 6,86–6,93 (4H, m), 7,23–7,31 (2H, m), 7,57 (1H, s).

Bezugsbeispiel 3

1-[2-(t-Butoxycarbonylamino)-3-imidazol-4(5)-yl-propyl]-4-phenylpiperazin

5 Eine Lösung von 1,3 g Lithiumaluminiumhydrid in 38 ml Tetrahydrofuran wurde bei Eiskühlung einer Lösung von 4,56 g Aluminiumchlorid in 38 ml Ethylether zugegeben, und diese Mischung wurde 20 min lang unter Eiskühlung gerührt. Dieser Mischung wurde tropfenweise eine Lösung vom 4,53 g 1-[N-(t-Butoxycarbonyl)histidyl]-4-phenylpiperazin in 51 ml Tetrahydrofuran zugegeben, es wurde 1 h unter Eiskühlung gerührt, dieser Reaktionsmischung wurden 20 ml einer 25%igen wässrigen Kaliumcarbonatlösung gefolgt von 100 ml Chloroform zugegeben, um eine Suspension zu erhalten. Diese Suspension wurde unter Anwendung von Siliciumdioxid als Filterhilfe filtriert, um das Filtrat zu erhalten. Nachdem das Siliciumdioxid mit 20% Methanol in Chloroform gewaschen wurde, wurde das kombinierte Filtrat bei reduziertem Druck konzentriert, um einen Rückstand zu erhalten. Dieser Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne verwendet und mit Chloroform/Methanol (40:1 bis 10:1) eluiert, um 3,1 g der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

15 ¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1,44 (9H, s), 2,33 (1H, dd, J = 7,3, 12,2 Hz), 2,47 (1H, dd, J = 7,8, 12,2 Hz), 2,64 (4H, m), 2,93 (2H, m), 3,20 (4H, m), 3,97 (1H, m), 5,10 (1H, br), 6,81–6,97 (4H, m), 7,21–7,30 (2H, m), 7,58 (1H, s).

Beispiel 1

N-{-[1-(5-Isochinolinsulfonyl)imidazol-4(5)yl-methyl]-2-(4-phenylpiperazinyl)ethyl}-5-isochinolin-sulfonamid

25 3,1 g der im Bezugsbeispiel 3 erhaltenen amorphen Verbindung wurden in 10 ml Ethylacetat gelöst, und dieser Lösung wurden 16 ml 4n Chlorwasserstoffsäure in Ethylacetat zugegeben, und diese Mischung wurde 30 h lang bei Raumtemperatur gerührt und bei reduziertem Druck bis zur Trockenheit verdampft. Diesem Rückstand wurden 70 ml Tetrahydrofuran und 30 ml Chloroform zugegeben, um eine Suspension zu bilden, dieser wurden 6 g Isochinolinsulfonsäurechlorid und 30 ml Triethylamin zugegeben und nach 18 h langem Rühren bei Raumtemperatur wurden 150 ml Wasser zugegeben und das Ganze wurde zweimal mit 70 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert, um einen Rückstand zu erhalten, der dann auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (80:1 bis 60:1) eluiert wurde, um 1,86 g der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen, amorphen Form zu erhalten.

IR (KBr) cm⁻¹: 1618, 1600, 1490, 1380, 1325, 1210, 1170, 1132, 1073;

35 ¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 2,00–2,34 (6H, m), 2,59–2,81 (6H, m), 3,39 (1H, m), 6,74–6,89 (3H, m), 7,04 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,19–7,29 (3H, m), 7,69 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,80 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,93 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,21 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,34 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,38–8,46 (3H, m), 8,52 (1H, dd, J = 1,0, 7,3 Hz), 8,69 (1H, d, J = 6,3 Hz), 8,77 (1H, d, J = 6,3 Hz), 9,36 (1H, s), 9,39 (1H, s).

Beispiel 2

N-[1-(Imidazol-4(5)-yl-methyl)-2-(4-phenylpiperazinyl)ethyl]-5-isochinolinsulfonamid

45 250 mg der in Beispiel 1 erhaltenen amorphen Verbindung wurden in einer Mischung von 1 ml Tetrahydrofuran und 5 ml Methanol gelöst, und dieser Lösung wurde 1 ml von 4n Natriumhydroxid zugegeben. Nachdem 10 min bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurden dieser Mischung 20 ml Wasser zugegeben, die Mischung wurde danach zweimal mit einer Mischung aus 10 ml Chloroform und 2 ml Isopropanol extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert, um den Rückstand zu erhalten, der dann auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (20:1) und Chloroform/Methanol/Triethylamin (20:1:0,2) eluiert wurde, um 163 mg der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

50 IR (KBr) cm⁻¹: 1615, 1600, 1490, 1448, 1320, 1225, 1153, 1130;

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 2,06–2,44 (6H, m), 2,67–2,90 (5H, m), 3,02 (1H, dd, J = 5,4, 10,0 Hz), 3,25 (1H, m), 6,74–6,90 (4H, m), 7,19–7,33 (2H, m), 7,54 (1H, s), 7,74 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,24 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,47 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,52 (1H, dd, J = 1,0, 7,32 Hz), 8,70 (1H, d, J = 5,9 Hz), 9,38 (1H, s).

Beispiel 3

N-{-[1-(5-Isochinolinsulfonyl)imidazol-4(5)-yl-methyl]-2-(phenylpiperazinyl)ethyl}-N-methyl-5-isochinolinsulfonamid

60 1,45 g der im Beispiel 1 erhaltenen amorphen Verbindung wurden in 20 ml Dimethylformamid gelöst, und dieser Lösung wurden nacheinander unter Eiskühlung 120 ml 60%iges Natriumhydrid und 0,2 ml Methyljodid zugegeben und nach 30 min langem Rühren unter Eiskühlung wurden 30 ml Wasser zugegeben. Nach der Extraktion der Reaktionsmischung mit 30 ml Ethylacetat wurde der Extrakt mit einer gesättigten, wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert, um den Rückstand zu erhalten, der danach auf einer Kieselgelkolonne angewendet

65

und mit Chloroform/Methanol (80:1) eluiert wurde, um 616 mg der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

IR (KBr) cm^{-1} : 1618, 1600, 1490, 1380, 1320, 1210, 1170, 1140, 1080;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 2,35–2,47 (6H, m), 2,64 (1H, dd, $J = 7,8, 14,6$ Hz), 2,80 (3H, s), 2,85–2,97 (5H, m), 4,36 (1H, m), 6,82–6,89 (3H, m), 7,08 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,21–7,29 (2H, m), 7,61 (1H, t, $J = 7,3$ Hz), 7,75 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,87 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 8,14 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,25–8,29 (2H, m), 8,37–8,45 (3H, m), 8,64 (1H, d, $J = 5,9$ Hz), 8,76 (1H, d, $J = 6,3$ Hz), 9,31 (1H, s), 9,35 (1H, s).

Beispiel 4

10 N-[1-(Imidazol-4(5)-yl-methyl)-2-(4-phenylpiperazinyl)ethyl]-N-methyl-5-isochinolinsulfonamid

450 mg der im Beispiel 3 erhaltenen amorphen Verbindung wurden in einer Mischung von 2 ml Tetrahydrofuran und 10 ml Methanol gelöst und dieser Lösung wurde 1 ml 4n Natriumhydroxid zugegeben. Nach 10 min langem Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung nach dem gleichen im Beispiel 2 beschriebenen Verfahren bearbeitet, um 299 mg der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

IR (KBr) cm^{-1} : 1595, 1490, 1448, 1320, 1225, 1150, 1128;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 2,45–2,65 (6H, m), 2,89 (3H, s), 2,90–3,08 (6H, m), 4,37 (1H, m), 6,68 (1H, s), 6,82–6,90 (3H, m), 7,20–7,32 (3H, m), 7,64 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 8,14 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,31 (1H, d, $J = 6,3$ Hz), 8,46 (1H, dd, $J = 1,0, 7,3$ Hz), 8,62 (1H, d, $J = 5,9$ Hz), 9,29 (1H, s).

Bezugsbeispiel 4

N-(t-Butoxycarbonyl)-3,4-dibenzyloxyphenylalaninbenzylester

25 21,12 g N-(t-Butoxycarbonyl) DOPA wurden in 200 ml Dimethylformamid gelöst und nachdem 50 g Benzylbromid und 40 g Kaliumcarbonat zugegeben wurden, wurde die Mischung 40 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe von 400 ml einer wässrigen Natriumchloridlösung wurde diese Reaktionsmischung mit 500 ml Ethylacetat extrahiert und der Extrakt zweimal mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck konzentriert. Dem resultierenden Rückstand wurde Hexan zugegeben, um die in der Überschrift genannte Verbindung zu kristallisieren, die danach gewaschen, filtriert und getrocknet wurde, um 30,0 g der farblosen Kristalle zu erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 1,42 (9H, s), 2,99 (2H, d, $J = 14,14$ Hz), 4,59 (1H, m), 4,98 (1H, brd), 5,05 (2H, s), 5,07 (2H, s), 5,11 (2H, s), 6,56 (1H, dd, $J = 2,0, 7,8$ Hz), 6,71 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 6,79 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,20–7,50.

Bezugsbeispiel 5

N-(t-Butoxycarbonyl)-3,4-dibenzyloxyphenylalanin

40 30,0 g der im Beispiel 4 erhaltenen Kristalle wurden in 600 ml Methanol aufgelöst und nach der Zugabe von 65 ml 10%igem Natriumhydroxid wurde die Mischung 20 h lang bei Raumtemperatur gerührt und 1000 ml Wasser wurden zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde mit konzentrierter Chlorwasserstoffsäure auf pH = 4 eingestellt und zweimal mit 800 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert, um die in der Überschrift genannte Verbindung zu kristallisieren, die danach filtriert und mit Hexan gewaschen wurde, um 25,2 g farblose Kristalle zu erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 1,40 (9H, s), 3,02 (2H, m), 4,49 (1H, brs), 4,88 (1H, brs), 5,11 (4H, s), 6,68 (1H, dd, $J = 2,0, 7,8$ Hz), 6,76 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 6,74 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 7,23–7,45 (10H, m).

50 Bezugsbeispiel 6

1-[N-(t-Butoxycarbonyl)-3,4-dibenzyloxyphenylalaninyl]-4-phenylpiperazin

5,67 g der im Bezugsbeispiel 5 erhaltenen Kristalle, 1,9 g N-Phenylpiperazin und 1,53 g N-Hydroxybenzotriazol wurden in 80 ml Methylenchlorid gelöst und nach der Zugabe von 2,4 g DCC wurde die Mischung 18 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Das resultierende unlösliche Material wurde abfiltriert und mit Ethylacetat gewaschen.

Das kombinierte Filtrat wurde bei reduziertem Druck konzentriert, um einen Rückstand zu erhalten, der dann auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Hexan/Ethylacetat (2:1) eluiert wurde, um 6,39 g der in der Überschrift genannten Verbindung als farblose amorphe Form zu erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 1,44 (9H, s), 2,39 (1H, m), 2,76–3,10 (6H, m), 3,30 (1H, m), 3,61 (2H, m), 4,78 (1H, m), 5,03 (2H, s), 5,14 (2H, s), 5,42 (1H, brd, $J = 8,3$ Hz), 6,69 (1H, dd, $J = 2,0, 8,3$ Hz), 6,79–6,91 (5H, m), 7,20–7,48 (12H, m).

65

Bezugsbeispiel 7

1-{2-[N-(t-Butoxycarbonylamino)]-3-(3,4-dibenzyloxyphenyl)propyl]-4-phenylpiperazin

5 3,66 g der im Bezugsbeispiel 6 erhaltenen farblosen amorphen Verbindung wurden in 50 ml Tetrahydrofuran gelöst und danach erfolgte eine Zugabe von 700 mg Lithiumaluminiumhydrid unter Eiskühlung, die Mischung wurde 90 min lang unter Eiskühlung gerührt und dieser Mischung wurde Wasser zugegeben, bis das Schäumen aufhörte. Danach wurden der Reaktionsmischung 80 ml Chloroform zugegeben, um eine Suspension zu bilden, die danach unter Verwendung von Kieselgel als Filterhilfe filtriert wurde, um das unlösliche Material zu entfernen. Das resultierende Filtrat wurde bei reduziertem Druck konzentriert, um den Rückstand zu erhalten, der danach auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Hexan/Ethylacetat (3:1) eluiert wurde, um 2,67 g der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

15 ¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1,43 (9H, s), 2,24 (2H, m), 2,53 (4H, m), 2,79 (2H, m), 3,16 (4H, m), 3,90 (1H, m), 4,58 (1H, brs), 5,13 (2H, s), 5,16 (2H, s), 6,70 (1H, dd, J = 2,0, 8,3 Hz), 6,80–6,93 (5H, m), 7,20–7,46 (12H, m).

Bezugsbeispiel 8

1-[2-Amino-3-(3,4-dibenzyloxyphenyl)propyl]-4-phenylpiperazin

20 4,35 g der im Bezugsbeispiel 7 erhaltenen amorphen Verbindung wurden in 20 ml Ethylacetat gelöst und nach der Zugabe von 30 ml 4n Chlorwasserstoffsäure in Ethylacetat wurde die Mischung 1 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde bei reduziertem Druck konzentriert, mit einer wässrigen Natriumbicarbonatlösung alkalisch gemacht und zweimal mit 80 ml Chloroform extrahiert und der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert. Der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (100:1 bis 30:1) eluiert, um 1,64 g der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

30 ¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 2,27–2,68 (8H, m), 3,10–3,20 (5H, m), 5,10 (2H, brs), 5,14 (2H, s), 5,17 (2H, s), 6,73 (1H, dd, J = 2,0, 8,3 Hz), 6,81–6,94 (5H, m), 7,22–7,46 (12H, m).

Beispiel 5

N-{1-[(3,4-Dibenzyloxyphenyl)methyl]-2-(4-phenylpiperazinyl)ethyl}-5-isochinolinsulfonamid

35 640 mg der im Bezugsbeispiel 8 erhaltenen amorphen Verbindung wurden in 15 ml Methylenchlorid gelöst, und dieser Lösung wurden 1 ml Triethylamin und 350 mg 5-Isochinolinsulfonylchlorid unter Eiskühlung zugegeben, und nach einstündigem Rühren unter Eiskühlung wurden 50 ml Wasser zugegeben, und die Mischung wurde zweimal mit 50 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert, um einen Rückstand zu erhalten, der danach auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Hexan/Ethylacetat (1:1) eluiert wurde, um 470 mg der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

45 ¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 2,08–2,24 (6H, m), 2,64–2,91 (6H, m), 3,30 (1H, m), 5,08 (2H, s), 5,10 (2H, s), 6,51 (1H, dd, J = 2,0, 8,3 Hz), 6,63 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,71 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,76–6,89 (3H, m), 7,21–7,43 (12H, m), 7,67 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,18 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,44 (2H, m), 8,67 (1H, d, J = 5,9 Hz), 9,34 (1H, s).

Beispiel 6

N-{1-[(3,4-Dibenzyloxyphenyl)methyl]-2-(4-phenylpiperazinyl)ethyl}-N-methyl-5-isochinolinsulfonamid

50 470 mg der im Beispiel 5 erhaltenen amorphen Verbindung wurden in 8 ml Dimethylformamid gelöst, und dieser Lösung wurden nacheinander 30 mg 60%iges Natriumhydrid und 0,1 ml Methyljodid unter Eiskühlung zugegeben, und nach zweistündigem Rühren unter Eiskühlung wurde gesättigtes Natriumchlorid zugegeben und die Mischung wurde mit 50 ml Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert, um einen Rückstand zu erhalten, der dann auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Hexan/Ethylacetat (1:1) eluiert wurde, um 413 mg der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

60 ¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 2,34 (1H, dd, J = 6,35, 13,2 Hz), 2,42–2,60 (5H, m), 2,65 (1H, dd, J = 7,3, 14,2 Hz), 2,81 (1H, dd, J = 6,4, 14,2 Hz), 2,86 (3H, s), 2,99 (4H, m), 4,22 (1H, m), 5,03 (2H, s), 5,10 (2H, s), 6,54 (1H, dd, J = 2,0, 8,3 Hz), 6,61 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,63 (1H, d, J = 8,3 Hz), 6,82–6,90 (3H, m), 7,19–7,53 (13H, m), 8,05 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,24 (1H, dd, J = 1,0, 7,3 Hz), 8,30 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,60 (1H, d, J = 5,9 Hz), 9,24 (1H, d, J = 1,0 Hz).

65

Beispiel 7

N-{1-[(3,4-Dihydroxyphenyl)methyl]-2-(4-phenylpiperazinyl)ethyl}-N-methyl-isochinolinsulfonamid

310 mg der im Beispiel 6 erhaltenen amorphen Verbindung wurden in 2 ml 1,2-Ethandithiol gelöst, und dieser Lösung wurde 1 ml Bortrifluorid/Ethylether zugegeben und nachdem 18 h lang bei Raumtemperatur gerührt wurde, wurde eine gesättigte, wässrige Natriumbicarbonatlösung zugegeben und die Reaktionsmischung wurde zweimal mit einer Mischung aus Chloroform und Methanol (10:1) extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert, um den Rückstand zu erhalten, der dann auf einer Kieselgelkolonne angewendet wurde und mit Chloroform/Methanol (80:1 bis 20:1) eluiert wurde, um 148 mg der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

IR (KBr) cm^{-1} : 1600, 1495, 1448, 1328, 1230, 1155, 1130;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 2,41 (1H, dd, $J = 10,25, 14,65$ Hz), 2,50–2,98 (7H, m), 3,01 (3H, s), 3,17 (4H, m), 4,06 (1H, m), 6,12 (1H, dd, $J = 20, 8,3$ Hz), 6,20 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,28 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 6,82–6,95 (3H, m), 7,26 (2H, m), 7,62 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 8,09 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 8,13 (1H, d, $J = 9,3$ Hz), 8,30 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 8,41 (1H, d, $J = 4,9$ Hz), 9,25 (1H, s).

Beispiel 8

N-{1-[(3,4-Dihydroxyphenyl)methyl]-2-(4-phenylpiperazinyl)ethyl}-5-isochinolinsulfonamid

Die in Beispiel 5 erhaltene amorphe Verbindung wurde nach dem in Beispiel 7 beschriebenen Verfahren behandelt, um die in der Überschrift genannte Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

IR (KBr) cm^{-1} : 1610, 1600, 1490, 1445, 1320, 1220, 1150, 1128;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 2,30–2,60 (6H, m), 2,74–3,02 (6H, m), 3,36 (1H, m), 6,15 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,33 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,36 (1H, s), 6,76–6,90 (3H, m), 7,19–7,29 (2H, m), 7,65 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 8,16 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,33 (1H, d, $J = 6,5$ Hz), 8,39 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 8,51 (1H, d, $J = 5,5$ Hz), 9,28 (1H, s).

Bezugsbeispiel 9

6,7-Dibenzoyloxy-3-[4-phenylpiperazinyl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin

1,00 g der im Bezugsbeispiel 8 erhaltenen amorphen Verbindung wurden in 2 ml Tetrahydrofuran gelöst und dieser Lösung wurden 0,25 ml 37%iges Formalin zugegeben. Nach 30 min langem Rühren bei Raumtemperatur wurden 600 mg 12n Chlorwasserstoffsäure zu dieser Mischung zugegeben, die dann 2 h lang bei Raumtemperatur gerührt wurde. Nach der Zugabe einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung wurde die Reaktionsmischung zweimal mit 20 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert, um den Rückstand zu erhalten, der dann auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (100:1) eluiert wurde, um 585 mg der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 2,28–2,38 (8H, m), 3,02 (1H, m), 3,21 (4H, m), 3,95 (2H, s), 5,11 (4H, s), 6,63 (1H, s), 6,68 (1H, s), 6,80–6,95 (3H, m), 7,20–7,46 (12H, m).

Beispiel 9

6,7-Dibenzoyloxy-2-(5-isochinolinsulfonyl)-3-[4-phenylpiperazinyl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin

580 mg der im Bezugsbeispiel 9 erhaltenen amorphen Verbindung wurden in 10 ml Methylenchlorid gelöst, und dieser Lösung wurden 1 ml Triethylamin und 400 mg 5-Isochinolinsulfonylchlorid.HCl unter Eiskühlung zugegeben. Diese Mischung wurde 2 h lang bei Raumtemperatur gerührt und nach der Zugabe von 20 ml Wasser wurde zweimal mit 10 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert, um den Rückstand zu erhalten, der dann auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Hexan/Ethylacetat (1:1) eluiert wurde, um 610 mg der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 2,31 (1H, dd, $J = 7,8, 11,6$ Hz), 2,43 (1H, dd, $J = 6,8, 11,6$ Hz), 2,53 (4H, m), 2,70 (1H, dd, $J = 2,0, 16,2$ Hz), 2,87 (1H, dd, $J = 4,2, 16,2$ Hz), 3,05 (4H, m), 4,26 (1H, d, $J = 15,6$ Hz), 4,48 (1H, d, $J = 15,6$ Hz), 4,49 (1H, m), 5,06 (2H, s), 5,07 (2H, s), 6,56 (1H, s), 6,60 (1H, s), 6,80–6,90 (3H, m), 7,20–7,95 (12H, m), 7,64 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 8,15 (1H, d, $J = 7,81$ Hz), 8,37 (1H, d, $J = 5,9$ Hz), 8,48 (1H, dd, $J = 1,0, 7,3$ Hz), 8,64 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 9,30 (1H, d, $J = 1,0$ Hz).

Beispiel 10

6,7-Dihydroxy-2-(5-isochinolinsulfonyl)-3-[4-phenylpiperazinyl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin

Zu 314 mg der in Beispiel 9 erhaltenen amorphen Verbindung wurden 2 ml 1,2-Ethandithiol und 1 ml Bortrifluorid/Ethylether zugegeben, und die Mischung wurde 18 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung wurde die Reaktionsmischung zweimal

mit einer Mischung aus Chloroform und Methanol (1:1) extrahiert und der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert, um den Rückstand zu erhalten, der danach auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/ Methanol (50:1 bis 20:1) eluiert wurde, um 213 mg der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

5 IR (KBr) cm^{-1} : 1610, 1600, 1490, 1445, 1320, 1225, 1150, 1130;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 2,35–2,80 (8H, m), 3,11 (4H, m), 4,24 (1H, d, $J = 16,1$ Hz), 4,40 (1H, d, $J = 16,1$ Hz), 4,55 (1H, m), 6,45 (2H, s), 6,80–6,90 (3H, m), 7,20–7,28 (2H, m), 7,67 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 8,14 (1H, d, $J = 8,5$ Hz), 8,40 (1H, d, $J = 6,3$ Hz), 8,50 (1H, dd, $J = 1,0, 7,3$ Hz), 8,59 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 9,25 (1H, d, $J = 1,0$ Hz).

10

Bezugsbeispiel 10

1-[N-(*t*-Butoxycarbonyl)-*p*-nitrophenylalanyl]-4-phenylpiperazin

15

7,03 g *p*-Nitrophenylalanin wurden in 70 ml 1,4-Dioxan suspendiert, und dieser Suspension wurden 28 ml einer wässrigen 10%igen Natriumhydroxidlösung und 7,5 g Di-*t*-butyldicarbonat zugegeben und die Mischung wurde 30 min lang bei Raumtemperatur gerührt. 200 ml Wasser und 7 ml 12*n* Chlorwasserstoffsäure wurden der Reaktionsmischung zugegeben, die danach mit 150 ml Ethylacetat extrahiert wurde und der Extrakt wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert. Der resultierende Rückstand wurde in 150 ml Tetrahydrofuran gelöst, und dieser Lösung wurden 6,0 g *N*-Phenylpiperazin und 5,5 g *N*-Hydroxybenzotriazol und weiterhin 7,6 g DCC zugegeben. Nach 3 h langem Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung filtriert, um das unlösliche Material zu entfernen und das Filtrat wurde bei reduziertem Druck konzentriert und der resultierende Rückstand wurde in 200 ml Ethylacetat gelöst. Die Lösung wurde nacheinander mit einer wässrigen 10%igen Kaliumcarbonatlösung und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert, um den Rückstand zu erhalten, der dann auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Hexan/Ethylacetat (2:1) eluiert wurde, um 11,1 g der in der Überschrift genannten Verbindung als schwachgelbe Kristalle zu erhalten.

20

25

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 1,40 (9H, s), 2,83–3,20 (6H, m), 3,37 (1H, m), 3,57–3,70 (3H, m), 3,84 (1H, m), 4,92 (1H, m), 5,40 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,85–6,95 (3H, m), 7,24–7,32 (2H, m), 7,38 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,16 (2H, d, $J = 8,8$ Hz).

Beispiel 11

1-[N-(5-Isochinolinsulfonyl)-*p*-nitrophenylalanyl]-4-phenylpiperazin

35

11,0 g der im Bezugsbeispiel 10 erhaltenen Kristalle wurden in 100 ml Ethylacetat gelöst, und nach der Zugabe von 100 ml 4*n* Chlorwasserstoffsäure in Ethylacetat wurde die Reaktionsmischung 1 h lang bei Raumtemperatur gerührt und bei reduziertem Druck bis zur Trockenheit konzentriert. Dem Rückstand wurden 200 ml gesättigtes Natriumbicarbonat zugegeben und die Mischung wurde zweimal mit 100 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert, um einen Rückstand zu erhalten, der danach auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (80:1 bis 10:1) eluiert wurde, um das freie Amin zu erhalten. Das freie Amin wurde in 100 ml Methylenchlorid gelöst und dieser Lösung wurden nacheinander 8,5 g 5-Isochinolinsulfonylchlorid.HCl und 20 ml Triethylamin zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 18 h lang bei Raumtemperatur gerührt und nach der Zugabe von Wasser zweimal mit 100 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert, um den Rückstand zu erhalten, der danach auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (100:1 bis 50:1) eluiert wurde, um 9,66 g der in der Überschrift genannten Verbindung als farblose Kristalle zu erhalten.

40

45

50

Schmelzpunkt: 184–188°C (zersetzt);

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 2,72–3,06 (6H, m), 3,20–3,61 (4H, m), 4,46 (1H, m), 6,06 (1H, br), 6,83 (2H, d, $J = 7,8$ Hz), 6,94 (1H, t, $J = 7,3$ Hz), 7,10 (2H, t, $J = 8,8$ Hz), 7,29 (2H, m), 7,56 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,82 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,09 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,22–8,29 (2H, m), 8,71 (1H, d, $J = 6,3$ Hz), 9,26 (1H, s).

55

Beispiel 12

1-[N-(5-Isochinolinsulfonyl)-*N*-methyl-*p*-nitrophenylalanyl]-4-phenylpiperazin

60

5,87 g der in Beispiel 11 erhaltenen Kristalle wurden in 60 ml Dimethylformamid gelöst, und der Lösung wurden nacheinander 500 mg 60%iges Natriumhydrid und 1,5 ml Methyljodid unter Eiskühlung zugegeben. Nach 2 h langem Rühren unter Eiskühlung wurde der Reaktionsmischung Wasser zugegeben, die dann mit 150 ml Ethylacetat extrahiert wurde. Der Extrakt wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert, um den Rückstand zu erhalten, der danach auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (100:1) eluiert wurde, um 5,93 g der in der Überschrift genannten Verbindung in gelber amorpher Form zu erhalten.

65

CH 680 441 A5

IR (KBr) cm^{-1} : 1640, 1600, 1535, 1445, 1340, 1225, 1150, 1125;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 2,60 (1H, dd, $J = 4,9, 12,7$ Hz), 2,83 (1H, m), 2,92–3,06 (3H, m), 3,06 (3H, s), 3,40 (1H, dd, $J = 7,8, 13,2$ Hz), 3,46–3,63 (2H, m), 3,70–3,88 (2H, m), 5,23 (1H, dd, $J = 4,9, 9,8$ Hz), 6,82 (2H, d, $J = 7,8$ Hz), 6,91 (1H, t, $J = 7,3$ Hz), 7,22–7,30 (4H, m), 7,73 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 8,07 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,25 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,36 (1H, dd, $J = 1,0, 7,3$ Hz), 8,48 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 8,71 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 9,37 (1H, d, $J = 1,0$ Hz).

Beispiel 13

1-[p-Amino-N-(5-isochinolinsulfonyl)-N-methylalanyl]-4-phenylpiperazin

6,08 g der im Beispiel 12 erhaltenen amorphen Verbindung wurden in 70 ml Methanol gelöst, und dieser Lösung wurden 5 ml 12n Chlorwasserstoffsäure und 30 ml Wasser zugegeben und danach 5 g 5% Palladium auf Kohlenstoff. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur 30 min lang in einer Wasserstoffatmosphäre gerührt und filtriert, um das unlösliche Material zu entfernen, und das Filtrat wurde bei reduziertem Druck konzentriert und dem Rückstand wurden 150 ml einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung zugegeben, und die Mischung wurde zweimal mit 200 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert, um den Rückstand zu erhalten, der danach auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (50:1) eluiert wurde, um 3,32 g der in der Überschrift genannten Verbindung in einer gelben amorphen Form zu erhalten.

IR (KBr) cm^{-1} : 1635, 1600, 1495, 1445, 1325, 1220, 1150, 1125;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 2,47–2,56 (2H, m), 2,87–3,22 (4H, m), 3,14 (3H, s), 3,33–3,75 (4H, m), 5,14 (1H, dd, $J = 4,9, 9,8$ Hz), 6,50 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,80–6,92 (5H, m), 7,22–7,34 (2H, m), 7,69 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 8,20 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,36 (1H, dd, $J = 1,5, 7,3$ Hz), 8,40 (1H, d, $J = 5,9$ Hz), 8,68 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 9,34 (1H, s).

Beispiel 14

3,75 g der im Beispiel 11 hergestellten Kristalle wurden nach dem im Beispiel 3 beschriebenen Verfahren behandelt, um 2,17 g 1-[p-Amino-N-(5-isochinolinsulfonyl)phenylalanyl]-4-phenylpiperazin als gelbe Kristalle zu erhalten.

IR (KBr) cm^{-1} : 1635, 1600, 1495, 1440, 1320, 1225, 1155, 1135;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 2,41 (1H, m), 2,59–3,07 (6H, m), 3,17 (1H, m), 3,33 (1H, m), 3,51 (1H, m), 4,35 (1H, m), 5,95 (1H, d, $J = 9,3$ Hz), 6,38 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,75 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,78 (2H, d, $J = 7,8$ Hz), 6,91 (1H, t, $J = 7,3$ Hz), 7,22–7,30 (2H, m), 7,60 (1H, t, $J = 8,3$ Hz), 8,12 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,30–8,35 (2H, m), 8,71 (1H, d, $J = 5,9$ Hz), 9,30 (1H, s).

Beispiel 15

1-[N-(5-Isochinolinsulfonyl)-p-(p-toluolsulfonylamino)phenylalanyl]-4-phenylpiperazin

200 mg der im Beispiel 14 erhaltenen Kristalle wurden in 5 ml Pyridin gelöst, und dieser Lösung wurden unter Eiskühlung 90 mg p-Toluolsulfonylchlorid zugegeben und die Mischung wurde 1 h lang unter Eiskühlung gerührt und in 30 ml einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung gegossen. Die Mischung wurde zweimal mit 15 ml Chloroform extrahiert und der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert, um den Rückstand zu erhalten, der danach auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (80:1 bis 50:1) eluiert wurde, um 128 mg der in der Überschrift genannten Verbindung zu erhalten.

IR (KBr) cm^{-1} : 1635, 1600, 1335, 1225, 1155, 1090;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 2,30 (3H, s), 2,65–2,80 (4H, m), 2,83–3,04 (2H, m), 3,17–3,50 (4H, m), 4,33 (1H, m), 6,14 (1H, d, $J = 9,3$ Hz), 6,70–6,83 (6H, m), 6,93 (1H, t, $J = 7,3$ Hz), 6,77 (1H, s), 7,17 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,26–7,36 (2H, m), 7,59 (1H, t, $J = 7,3$ Hz), 7,59 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,13 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,30 (2H, m), 8,64 (1H, br), 9,31 (1H, br).

Beispiel 16

Dasselbe Verfahren, wie in Beispiel 15 beschrieben, wurde wiederholt, ausser dass 200 mg 5-Isochinolinsulfonylchlorid.HCl und 300 mg der im Beispiel 14 erhaltenen Kristalle verwendet wurden und die Elution mit Chloroform/Methanol (40:1 bis 20:1) durchgeführt wurde, um 372 mg 1-[N-(5-Isochinolinsulfonyl)-p-(5-isochinolinsulfonylamino)phenylalanyl]-4-phenylpiperazin zu erhalten.

IR (KBr) cm^{-1} : 1630, 1600, 1340, 1225, 1155, 1135;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 2,35–3,07 (9H, m), 3,30 (1H, m), 4,26 (1H, m), 6,67–6,84 (6H, m), 6,89–6,96 (2H, m), 7,23 (2H, t, $J = 8,8$ Hz), 7,52 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,54 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,98 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,07 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,25 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 8,31–8,36 (2H, m), 8,54 (1H, d, $J = 6,3$ Hz), 8,65 (2H, d, $J = 6,4$ Hz), 9,17 (1H, s), 9,26 (1H, s), 10,06 (1H, s).

Beispiel 17

Dasselbe Verfahren wie in Beispiel 15 beschrieben, wurde wiederholt, ausser dass 200 mg 1-Naphthalinsulfonylchlorid und 360 mg der im Beispiel 14 erhaltenen Kristalle als Ausgangsmaterialien verwendet wurden und die Elution wurde unter Verwendung von Chloroform/Methanol (80:1 bis 50:1) durchgeführt, um 385 mg 1-[N-(5-Isochinolinsulfonyl)-p-(1-naphthalinsulfonylamino)phenylalanyl]-4-phenylpiperazin zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 2,40–2,74 (6H, m), 2,80–3,04 (3H, m), 3,33 (1H, m), 4,24 (1H, m), 6,68–6,82 (6H, m), 6,92 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,12 (1H, d, J = 9,3 Hz), 7,26–7,57 (5H, m), 7,65 (1H, m), 7,78 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,88 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,99 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,16 (1H, dd, J = 1,0, 7,3 Hz), 8,21 (1H, dd, J = 1,0, 7,3 Hz), 8,36 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,65 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,77 (1H, d, J = 8,8 Hz), 9,22 (1H, s), 9,88 (1H, s).

Beispiel 18

Das gleiche Verfahren, wie in Beispiel 15 beschrieben, wurde wiederholt, ausser dass 0,07 ml Methansulfonylchlorid und 360 mg der in Beispiel 14 erhaltenen Kristalle als Ausgangsmaterialien verwendet wurden und die Elution wurde unter Verwendung von Chloroform/Methanol (50:1 bis 30:1) durchgeführt, um 356 mg 1-[N-(5-Isochinolinsulfonyl)-p-(methansulfonylamino)phenylalanyl]-4-phenylpiperazin zu erhalten.

IR (KBr) cm⁻¹: 1635, 1600, 1330, 1225, 1150;

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 2,38 (1H, m), 2,72 (3H, s), 2,70–2,90 (6H, m), 3,04–3,21 (3H, m), 3,42 (1H, m), 4,39 (1H, m), 6,78 (2H, d, J = 7,8 Hz), 6,88 (1H, t, J = 7,3 Hz), 6,92 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,00 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,20–7,30 (3H, m), 7,62 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,16 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,32 (1H, dd, J = 1,0, 7,3 Hz), 8,42 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,69 (1H, d, J = 6,4 Hz), 9,15 (1H, s), 9,31 (1H, s).

Beispiel 19

1-[N-(5-Isochinolinsulfonyl)-p-methansulfonylamino-N-methylphenylalanyl]-4-phenylpiperazin

700 mg der in Beispiel 13 erhaltenen amorphen Verbindung wurden in 7 ml Pyridin gelöst und dieser Lösung wurden 0,13 ml Methansulfonylchlorid unter Eiskühlung zugegeben, und die Mischung wurde unter Eiskühlung 1 h lang gerührt und in 50 ml einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung gegossen. Die Mischung wurde zweimal mit 30 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert. Der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (100:1 bis 50:1 eluiert), um 790 mg der in der Überschrift genannten Verbindung zu erhalten.

IR (KBr) cm⁻¹: 1635, 1595, 1325, 1220, 1145;

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 2,48–2,59 (2H, m), 2,83 (3H, s), 2,85–3,10 (3H, m), 3,12 (3H, s), 3,22 (1H, dd, J = 9,8, 13,2 Hz), 3,44–3,80 (4H, m), 5,16 (1H, dd, J = 5,4, 9,8 Hz), 6,80–6,93 (4H, m), 7,04 (4H, s), 7,26 (2H, t, J = 8,3 Hz), 7,72 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,23 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,35 (1H, dd, J = 1,0, 7,3 Hz), 8,42 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,68 (1H, d, J = 5,9 Hz), 9,36 (1H, s).

Beispiel 20

Das gleiche Verfahren, wie in Beispiel 19 beschrieben, wurde wiederholt, ausser dass 360 mg 1-Naphthalinsulfonylchlorid und 700 mg der im Beispiel 13 erhaltenen amorphen Verbindung als Ausgangsmaterialien verwendet wurden und die Elution wurde unter Verwendung von Chloroform/Methanol (100:1) durchgeführt, um 770 mg 1-[N-(5-Isochinolinsulfonyl)-N-methyl-p-(1-naphthalinsulfonylamino)phenylalanyl]-4-phenylpiperazin zu erhalten.

IR (KBr) cm⁻¹: 1635, 1595, 1440, 1330, 1220, 1150, 1120;

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 2,42 (1H, dd, J = 4,9, 12,7 Hz), 2,63 (1H, m), 2,85–3,17 (4H, m), 3,07 (3H, s), 3,32–3,73 (4H, m), 5,04 (1H, dd, J = 5,4, 10,3 Hz), 6,73–6,96 (7H, m), 7,05 (1H, br), 7,30–7,41 (3H, m), 7,54–7,70 (3H, m), 7,88 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,95 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,12 (1H, dd, J = 1,0, 7,3 Hz), 8,16 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,27 (1H, dd, J = 1,5, 7,3 Hz), 8,37 (1H, d, J = 6,3 Hz), 8,62–8,68 (2H, m), 9,32 (1H, s).

Beispiel 21

Das gleiche Verfahren, wie in Beispiel 19 beschrieben, wurde wiederholt, ausser dass 320 mg 5-Isochinolinsulfonylchlorid.HCl als Sulfonierungsmittel und 500 mg der im Beispiel 13 erhaltenen amorphen Verbindung verwendet wurden, 5 ml Pyridin und Chloroform/Methanol (80:1 bis 50:1) als Elutionsmittel verwendet wurden, um 498 mg 1-[N-(5-Isochinolinsulfonyl)-p-(5-isochinolinsulfonylamino)-N-methylphenylalanyl]-4-phenylpiperazin zu erhalten.

IR (KBr) cm⁻¹: 1640, 1595, 1330, 1225, 1155, 1135;

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 2,44 (1H, dd, J = 4,9, 13,2 Hz), 2,61 (1H, m), 2,85–3,26 (5H, m), 3,05 (3H, s), 3,40–3,70 (3H, m), 5,06 (1H, dd, J = 4,9, 9,8 Hz), 6,77 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,79–6,97 (5H, m), 7,31 (2H, t,

CH 680 441 A5

J = 7,3 Hz), 7,53 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,63 (1H, t, J = 8,8 Hz), 8,08 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,20 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,27–8,32 (2H, m), 8,37 (2H, d, J = 6,4 Hz), 8,64 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,67 (1H, d, J = 6,4 Hz), 9,29 (1H, s), 9,34 (1H, s).

5 Beispiel 22

Das gleiche Verfahren, wie in Beispiel 19 beschrieben, wurde wiederholt, ausser dass 300 mg p-Toluolsulfonylchlorid als Sulfonierungsmittel verwendet wurden, 700 mg der in Beispiel 13 erhaltenen amorphen Verbindung, 10 ml Pyridin als Eluat und Chloroform/Methanol (100:1) verwendet wurden, um 812 mg

10 1-[N-(5-Isochinolinsulfonyl)-N-methyl-p-(p-toluolsulfonylamino)phenylalanyl]piperazin zu erhalten.

IR (KBr) cm^{-1} : 1635, 1595, 1440, 1325, 1220, 1150;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 2,32 (3H, s), 2,50 (1H, dd, J = 4,9, 12,7 Hz), 2,68 (1H, m), 2,90–3,03 (4H, m), 3,10 (3H, s), 3,29 (1H, m), 3,42–3,73 (3H, m), 5,12 (1H, dd, J = 5,4, 9,8 Hz), 6,79–6,97 (7H, m), 7,17 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,28 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,61 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,69 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,21 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,31 (1H, dd, J = 1,5, 7,3 Hz), 8,40 (1H, d, J = 51,9 Hz), 8,65 (1H, d, J = 6,4 Hz), 9,35 (1H, s).

Beispiel 23

1-[N-(5-Isochinolinsulfonyl)-p-[N'-(5-isochinolinsulfonyl-N-methylamino)-N-methylphenylalanyl]-4-phenylpiperazin

20

306 mg des Produkts von Beispiel 21 wurden in 5 ml Dimethylformamid gelöst und dieser Lösung wurden unter Eiskühlung 25 mg 60%iges Natriumhydrid und 0,1 ml Jodwasserstoff zugegeben und die Mischung wurde 1 h lang unter Eiskühlung gerührt. Nach der Zugabe von 30 ml gesättigtem Natriumchlorid wurde die Mischung mit 30 ml Ethylacetat extrahiert und der Extrakt wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert. Der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgel-Kolonnen angewendet und mit Chloroform/Methanol (80:1) extrahiert, um 266 mg der in der Überschrift genannten Verbindung zu erhalten.

25

IR (KBr) cm^{-1} : 1640, 1600, 1445, 1340, 1225, 1150, 1130;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 2,41–2,61 (2H, m), 2,83–3,09 (3H, m), 3,07 (6H, s), 3,27 (1H, dd, J = 10,7, 131,2 Hz), 3,43 (1H, m), 3,56–3,71 (3H, m), 5,18 (1H, dd, J = 4,4, 10,7 Hz), 6,80–6,91 (3H, m), 6,94 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,00 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,21–7,30 (2H, m), 7,60 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,73 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,98 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,14–8,23 (3H, m), 8,36 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,40 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,46 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,69 (1H, d, J = 6,4 Hz), 9,29 (1H, s), 9,37 (1H, s).

30

35 Beispiel 24

Das gleiche Verfahren, wie in Beispiel 23 beschrieben, wurde wiederholt, ausser dass 594 mg des Produktes von Beispiel 19 in 6 ml Dimethylformamid gelöst wurden und dieser Lösung wurden 60 mg

40

IR (KBr) cm^{-1} : 1635, 1595, 1445, 1335, 1225, 1150, 1140;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 2,36 (1H, m), 2,50 (1H, dd, J = 3,9, 12,2 Hz), 2,64 (3H, s), 2,81 (1H, m), 2,96–3,16 (2H, m), 3,11 (3H, s), 3,16 (3H, s), 3,31 (1H, dd, J = 101,7, 12,7 Hz), 3,37–3,62 (3H, m), 3,78 (1H, m), 5,20 (1H, dd, J = 4,4, 10,7 Hz), 6,80 (2H, d, J = 7,8 Hz), 6,88 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,21–7,31 (4H, m), 7,74 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,24 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,38 (1H, dd, J = 1,0, 7,3 Hz), 8,47 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,71 (1H, d, J = 6,4 Hz), 9,37 (2H, s).

45

Beispiel 25

Das gleiche Verfahren wie in Beispiel 23 wurde wiederholt, ausser dass 587 mg des Produktes von Beispiel 20 in 6 ml Dimethylformamid gelöst wurden und dieser Lösung wurde in 50 mg 60%iges Natriumhydrid und 0,1 ml Methyljodid zugegeben und die Elution wurde unter Verwendung von Chloroform/Methanol (100:1) durchgeführt, um 490 mg 1-[N-(5-Isochinolinsulfonyl)-N-methyl-p-[N'-methyl-N'-(1-naphthalinsulfonyl)amino]phenylalanyl]-4-phenylpiperazin zu erhalten.

55

IR (KBr) cm^{-1} : 1640, 1600, 1440, 1330, 1220, 1150, 1125;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 2,47 (1H, dd, J = 4,4, 12,7 Hz), 2,53 (1H, m), 2,80–3,07 (3H, m), 3,07 (3H, s), 3,08 (3H, s), 3,27 (1H, dd, J = 10,3, 12,7 Hz), 3,38 (1H, m), 3,51–3,65 (3H, m), 5,17 (1H, dd, J = 4,4, 10,3 Hz), 6,81 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,88 (1H, t, J = 7,3 Hz), 6,98 (4H, s), 7,24 (2H, dd, J = 7,3, 8,8 Hz), 7,38–7,57 (3H, m), 7,72 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,88 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,01 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,04 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,23 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,32–8,37 (2H, m), 8,46 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,68 (1H, d, J = 6,3 Hz), 9,36 (1H, s).

60

Beispiel 26

Das gleiche Verfahren, wie in Beispiel beschrieben, wurde wiederholt, ausser dass 650 mg des Pro-

65

duktes von Beispiel 22 in 10 ml Dimethylformamid gelöst wurden und dieser Lösung 60 mg 60%iges Natriumhydrid und 0,1 ml Methyljodid zugegeben wurden und die Elution wurde unter Verwendung von Chloroform/Methanol (100:1) durchgeführt, um 603 mg 1-(N-(5-Isochinolinsulfonyl)-N-methyl-p-[N'-methyl-N'-(p-toluolsulfonyl)amino]phenylalanyl)-4-phenylpiperazin zu erhalten.

5 IR (KBr) cm^{-1} : 1640, 1600, 1440, 1335, 1220, 1145;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 2,37 (3H, s), 2,52 (1H, dd, $J = 4,9, 12,7$ Hz), 2,55 (1H, m), 2,80–3,10 (3H, m), 2,99 (3H, s), 3,11 (3H, s), 3,28 (1H, dd, $J = 10,3, 12,7$ Hz), 3,40 (1H, m), 3,50–3,68 (3H, m), 5,20 (1H, dd, $J = 4,9, 10,3$ Hz), 6,81 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,88 (1H, t, $J = 7,3$ Hz), 6,98 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,05 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,18 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,24 (2H, dd, $J = 7,3, 8,3$ Hz), 7,37 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,73 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 8,23 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,36 (1H, dd, $J = 1,0, 7,8$ Hz), 8,46 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 8,70 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 9,36 (1H, s).

Bezugsbeispiel 11

1-(N-Benzoyloxycarbonyltyrosyl)-4-(t-butoxycarbonyl)piperazin

15 21,31 g N-Benzoyloxycarbonyltyrosin und 11,79 g N-(t-Butoxycarbonyl)piperazin wurden in einem gemischten Lösungsmittel von 200 ml Methylenchlorid und 100 ml Ethylacetat gelöst und dieser Lösung wurden 14 g DCC zugegeben. Nach 40 h langem Rühren bei Raumtemperatur wurde das ausgefällte unlösliche Material abfiltriert und das Filtrat bei reduziertem Druck konzentriert und der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Hexan/Ethylacetat (1:1) eluiert, um 23,9 g der in der Überschrift genannten Verbindung in farbloser amorpher Form zu erhalten.

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 1,45 (9H, s), 2,80–3,02 (4H, m), 3,14–3,39 (4H, m), 3,49 (2H, m), 4,83 (1H, m), 5,08 (1H, d, $J = 12$ Hz), 5,10 (1H, d, $J = 12$ Hz), 5,69 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,17 (1H, br), 6,72 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,01 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,34 (5H, s).

25 Beispiel 27

1-[N,O-Bis(5-isochinolinsulfonyl)tyrosyl]-4-(t-butoxycarbonyl)piperazin

30 1,00 g der in Bezugsbeispiel 11 erhaltenen amorphen Verbindung wurden in 20 ml Methanol gelöst, dieser Lösung wurden 500 mg von 5% Palladium auf Kohlenstoff zugegeben, und die Mischung wurde unter Wasserstoffatmosphäre 5 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernung des unlöslichen Materials durch Filtration wurde das Filtrat unter reduziertem Druck konzentriert. Dem resultierenden Rückstand wurden nacheinander 30 ml Tetrahydrofuran, 630 mg 5-Isochinolinsulfonylchlorid.HCl und 1,4 ml Triethylamin zugegeben, und die Mischung wurde 50 h lang bei Raumtemperatur gerührt, und nach der Zugabe von 100 ml Wasser wurde zweimal mit 50 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert. Der resultierende Rückstand wurde danach auf einer Kieselgel-Kolonne angewendet und mit Chloroform-Methanol (50:1 bis 25:1) eluiert, um 1,38 g der in der Überschrift genannten Verbindung in einer gelben amorphen Form zu erhalten.

35 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 1,45 (9H, s), 2,53–3,18 (10H, m), 4,29 (1H, m), 6,05 (1H, d, $J = 9,3$ Hz), 6,61 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,85 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,62 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,66 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 8,19 (2H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,26–8,31 (3H, m), 8,52 (1H, d, $J = 5,9$ Hz), 8,69 (1H, d, $J = 5,9$ Hz), 8,84 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 9,33 (1H, s), 9,43 (1H, s).

45 Beispiel 28

1-[N,O-Bis(5-isochinolinsulfonyl)tyrosyl]piperazin

366 mg der im Beispiel 27 hergestellten amorphen Verbindung wurden in 3 ml Chloroform gelöst, und dieser Lösung wurden 5 ml 3n Chlorwasserstoffsäure/Ethylacetat zugegeben. Nach 1 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die Mischung unter reduziertem Druck konzentriert, und dem resultierenden Rückstand wurden 50 ml einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung zugegeben. Die Mischung wurde dann zweimal mit 30 ml eines gemischten Lösungsmittels von Chloroform/Methanol (5:1) extrahiert, und der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert, um 301 mg des rohen Präparates der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

55 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 2,11 (1H, m), 2,35 (1H, m), 2,43 (2H, m), 2,70–2,83 (4H, m), 2,90 (1H, m), 3,09 (1H, m), 4,30 (1H, t, $J = 7,4$ Hz), 6,65 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,88 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,62 (1H, dd, $J = 7,3, 8,3$ Hz), 7,64 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 8,17 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,24–8,31 (4H, m), 8,52 (1H, d, $J = 5,9$ Hz), 8,68 (1H, d, $J = 6,3$ Hz), 8,83 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 9,32 (1H, s), 9,43 (1H, s).

60 Beispiel 29

1-Benzoyloxycarbonyl-4-[N-(5-isochinolinsulfonyl)tyrosyl]piperazin

65 620 mg des im Beispiel 28 erhaltenen rohen Produktes wurden in 10 ml Methylenchlorid gelöst, und dieser Lösung wurde nacheinander 0,29 ml Benzoyloxycarbonylchlorid und 3,04 ml Triethylamin unter Eiskühlung zugesetzt. Nach zweistündigem Rühren unter Eiskühlung wurden dieser Reaktionsmischung 40 ml

einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung zugegeben, danach wurde zweimal mit 20 ml Chloroform extrahiert, und der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck konzentriert, um den Rückstand zu erhalten. Der Rückstand wurde in 6 ml Methanol gelöst und nach der Zugabe von 2 ml einer wässrigen 1n Natriumhydroxidlösung wurde die Mischung 2 h lang unter Rückfluss gehalten, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert. Der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgel-Kolonnen angewendet und mit Chloroform/Methanol (80:1 bis 50:1) eluiert, um 336 mg der in der Überschrift genannten Verbindung als farblose Kristalle zu erhalten.

Schmelzpunkt: 137–141°C

IR (KBr) cm^{-1} : 1700, 1630, 1510, 1417, 1318, 1218, 1148, 1128;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$, δ ppm): 2,60–2,77 (2H, m), 2,80–3,55 (8H, m), 4,25 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 5,10 (1H, s), 5,12 (1H, s), 6,29, 6,74 (gesamt 2H, jeweils d, jeweils $J = 8,3$ Hz), 6,60, 7,01 (gesamt 2H jeweils d, jeweils $J = 8,3$ Hz), 7,35 (5H, s), 7,60 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 8,15 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,26 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,29 (1H, d, $J = 5,9$ Hz), 8,57 (1H, d, $J = 5,9$ Hz), 9,25 (1H, s).

15 Beispiel 30

Das gleiche Verfahren, wie in Beispiel 29 beschrieben, wurde wiederholt, um 1-[N-(5-Isochinolinsulfonyl)tyrosyl]-4-phenylacetyl)piperazin in einer gelben amorphen Form zu erhalten.

IR (KBr) cm^{-1} : 1620, 1510, 1435, 1320, 1228, 1152, 1130;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-}d_6$, δ ppm): 2,20–3,45 (10H, m), 3,67, 3,70 (gesamt 2H, jeweils s), 4,32, 4,82 (gesamt 1H, jeweils m), 6,45, 6,65 (gesamt 2H, jeweils d, jeweils $J = 8,3$ Hz), 6,82, 7,00 (gesamt 2H, jeweils d, jeweils $J = 8,3$ Hz), 7,13–7,39 (5H, m), 7,60–7,74 (1H, m), 8,13–8,42 (3H, m), 8,64 (1H, d, $J = 5,9$ Hz), 9,18 (1H, br), 9,39 (1H, br).

25 Beispiel 31

Das gleiche Verfahren, wie in Beispiel 29 beschrieben, wurde wiederholt, um 1-[N-(5-Isochinolinsulfonyl)-tyrosyl]-4-(3-Phenylpropionyl)piperazin als farblose Kristalle zu erhalten.

Schmelzpunkt: 172–178°C

IR (KBr) cm^{-1} : 1630, 1510, 1440, 1320, 1225, 1150, 1128;

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3\text{-CD}_3\text{OD}$, δ ppm): 2,50–3,47 (14H, m), 4,26 (1H, t, $J = 7,3$ Hz), 6,32 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,62 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,15–7,34 (5H, m), 7,62 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 8,17 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,24–8,33 (2H, m), 8,58 (1H, d, $J = 5,4$ Hz), 9,26 (1H, s).

35 Beispiel 32

1-[N,O-Bis(5-isochinolinsulphonyl)tyrosyl]-4-(3-phenylpropyl)piperazin

301 mg des in Beispiel 28 erhaltenen rohen Produktes und 95 mg 3-Phenylpropylbromid wurden in 5 ml Dimethylformamid gelöst, und dieser Lösung wurden 66 mg Kaliumcarbonat und 72 mg Natriumjodid zugegeben. Nach 7 h langem Rühren bei 80°C wurden der Reaktionsmischung 30 ml gesättigtes Natriumchlorid zugegeben, die dann mit 40 ml Ethylacetat extrahiert wurden, und der Extrakt wurde mit 30 ml einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert. Der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (40:1) eluiert, um 216 mg der in der Überschrift genannten Verbindung in einer gelben amorphen Form zu erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm) : 1,60–1,95 (6H, m), 2,06–2,29 (2H, m), 2,53–3,20 (8H, m), 4,28 (1H, m), 5,98 (1H, d, $J = 9,3$ Hz), 6,64 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,86 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,14–7,35 (5H, m), 7,59 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,62 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 8,12 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,23–8,29 (4H, m), 8,52 (1H, d, $J = 5,9$ Hz), 8,68 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 8,82 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 9,28 (1H, s), 9,42 (1H, s).

50

Beispiel 33

1-[N-(5-Isochinolinsulfonyl)tyrosyl]-4-(3-phenylpropyl)piperazin

216 mg der in Beispiel 32 erhaltenen amorphen Verbindung wurden in 3 ml Methanol gelöst und dieser Lösung wurden 0,6 ml einer wässrigen 2n Kaliumhydroxidlösung zugegeben. Die Mischung wurde 10 h unter Rückfluss gehalten, und nach der Zugabe von 30 ml einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung wurde zweimal mit 20 ml eines gemischten Lösungsmittels aus Chloroform/Isopropanol (5:1) extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck konzentriert, und der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (40:1 bis 10:1) eluiert, um 74 mg der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

IR (KBr) cm^{-1} : 1630, 1510, 1440, 1320, 1230, 1150, 1128;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 1,65–1,83 (2H, m), 2,00–2,37 (6H, m), 2,57–2,80 (4H, m), 3,02–3,42 (4H, m), 4,31 (1H, m), 6,30 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,41 (1H, d, $J = 9,3$ Hz), 6,65 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,15–7,37 (5H, m), 7,60 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 8,16 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,23–8,33 (2H, m), 8,58 (1H, br), 9,33 (1H, br).

65

Bezugsbeispiel 12

1-[N-(t-Butoxycarbonyl)tyrosyl]-4-phenylpiperazin

19,7 g N-(t-Butoxycarbonyl)tyrosin, 12,5 g N-Phenylpiperazin und 16,1 N-Hydroxybenzotriazol wurden in 100 ml Tetrahydrofuran gelöst, und dieser Lösung wurde 20 min lang unter Eiskühlung eine Lösung von 18,7 g DCC in 50 ml Tetrahydrofuran tropfenweise zugegeben und die Mischung wurde 1 h lang gerührt. Die Reaktionsmischung wurde filtriert, um das unlösliche Material zu entfernen, das dann mit 300 ml Ethylacetat gewaschen wurde und die Filtrate wurden kombiniert und bei reduziertem Druck konzentriert. Der resultierende Rückstand wurde in 500 ml Ethylacetat gelöst und die Lösung wurde dreimal mit einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung und einmal mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert. Der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Ethylacetat/Hexan (1:2 bis 1:1) eluiert, um die gewünschten Fraktionen zu sammeln, die danach kombiniert und bei reduziertem Druck konzentriert wurden. Der resultierende Rückstand wurde in 100 ml Ethylacetat gelöst und diese Lösung wurde über Nacht im Kühlschrank stehengelassen und danach filtriert, um das unlösliche Material zu entfernen. Das Filtrat wurde bei reduziertem Druck konzentriert, einer azeotropen Destillation mit Benzol unterzogen und bei reduziertem Druck getrocknet, um 40,0 g der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

IR (KBr) cm^{-1} : 1700, 1620, 1220;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,33 (9H, s), 2,6–3,1 (6H, m), 3,4–3,7 (4H, m), 4,55 (1H, m), 6,64 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 6,80 (1H, t, $J = 7,3$ Hz), 6,90 (2H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,02 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,22 (2H, dd, $J = 7,3, 7,9$ Hz), 9,16 (1H, s).

Bezugsbeispiel 13

1-[2-(t-Butoxycarbonylamino)-3-(p-hydroxyphenyl)propyl]-4-phenylpiperazin

Zu einer Lösung von 8,0 g Lithiumaluminiumhydrid in 230 ml Tetrahydrofuran wurde über 50 min unter Eiskühlung eine Lösung von 28,0 g Aluminiumchlorid in 230 ml Ether tropfenweise zugegeben, und nach 15 min wurde dieser resultierenden Lösung im Verlauf von 15 min tropfenweise eine Lösung von 40,0 g der im Bezugsbeispiel 12 erhaltenen amorphen Verbindung in 230 ml Tetrahydrofuran zugegeben. Die Reaktionsmischung liess man bis zum Erreichen der Raumtemperatur stehen, und nach der Zugabe von 300 ml Tetrahydrofuran wurde 25 min lang gerührt. Die Mischung wurde filtriert, um das unlösliche Material zu entfernen, das danach mit Tetrahydrofuran gewaschen wurde. Das kombinierte Filtrat wurde bei reduziertem Druck konzentriert, und der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/ Methanol (20:1) eluiert, um die Fraktionen zu sammeln, die danach bei reduziertem Druck konzentriert wurden. Danach wurden dem Rückstand 100 ml Ethylacetat zugegeben, um das Produkt zu kristallisieren. Das Produkt wurde filtriert, um es zu sammeln, und fünfmal mit der Mutterflüssigkeit gewaschen und weitere dreimal mit n-Hexan und bei reduziertem Druck getrocknet, um 24,1 g der in der Überschrift genannten Verbindung als farblose Kristalle zu erhalten.

Schmelzpunkt: 199–202°C (zersetzt)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 1,33 (9H, s), 2,2–2,8 (8H, m), 3,09 (4H, brs), 3,72 (1H, m), 6,5–7,0 (7H, m), 7,20 (2H, t, $J = 8,3$ Hz), 9,10 (1H, s);

IR (KBr) cm^{-1} : 1690, 1500, 1230.

Bezugsbeispiel 14

1-[2-Amino-3-(p-hydroxyphenyl)propyl]-4-phenylpiperazin

Zu einer Suspension von 23,6 g der im Bezugsbeispiel 13 erhaltenen Kristalle in 100 ml Ethylacetat wurden 30 min lang tropfenweise 215 ml einer 4n Chlorwasserstoffsäurelösung in Ethylacetat zugegeben, und nach 90 min Rühren wurde die überschüssige Chlorwasserstoffsäure von der Reaktionsmischung unter reduziertem Druck entfernt. Nach der Extraktion mit 200 ml Wasser wurde die abgetrennte Ethylacetatschicht mit 50 ml einer wässrigen 1n Chlorwasserstoffsäurelösung extrahiert. Die wässrigen Schichten wurden kombiniert und mit festem Natriumbicarbonat auf pH = 7,4 neutralisiert, und die resultierenden Kristalle wurden gesammelt, mit Wasser und Benzol gewaschen und durch Phosphorpentoxid bei reduziertem Druck in einem Exsikator getrocknet, um 16,9 g der in der Überschrift genannten Verbindung als farblose Kristalle zu erhalten.

Schmelzpunkt: > 270°C;

IR (KBr) cm^{-1} : 1600, 1470, 1230;

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , δ ppm): 2,2–3,5 (13H, m), 6,7–6,8 (3H, m), 6,90 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,07 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,19 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 8,00 (2H, brs), 9,41 (1H, brs).

Beispiel 34

N-{1-[p-(5-Isochinolinsulfonyloxy)benzyl-2-(4-phenylpiperazinyl)ethyl]-5-isochinolinsulfonamid

Zu einer Suspension von 22,96 g der im Bezugsbeispiel 14 erhaltenden Kristalle in 700 ml Tetrahy-

dofuran wurden unter Eiskühlung 5 min lang 51,01 g 5-Isochinolinsulfonylchlorid.HCl zugegeben und danach wurden 30 min lang tropfenweise 103 ml Triethylamin zugegeben. Nach Erwärmung auf Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung in 460 ml Eiswasser gegossen und danach wurde das Ganze mit 920 ml und 230 ml Chloroform extrahiert. Der kombinierte Extrakt wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockenheit bei reduziertem Druck konzentriert. Der resultierende amorphe Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (100:1 bis 50:1) eluiert, um 45,5 g der in der Überschrift genannten Verbindung in einer gelben amorphen Form zu erhalten.

IR (KBr) cm^{-1} : 1600, 1500, 1130;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 2,0–3,0 (12H, m), 3,30 (1H, m), 5,51 (1H, brs), 6,7–7,8 (11H, m), 8,20 (1H, d, $J = 8,2$ Hz), 8,28 (2H, d, $J = 7,7$ Hz), 8,4–8,5 (2H, m), 8,53 (1H, d, $J = 6,1$ Hz), 8,67 (1H, d, $J = 6,1$ Hz), 8,81 (1H, d, $J = 6,1$ Hz), 9,35 (1H, s), 9,42 (1H, s).

Beispiel 35

N-[1-[p-(5-Isochinolinsulfonyloxy)benzyl]-2-(4-phenylpiperazinyl)ethyl]-N-methyl-5-isochinolinsulfonamid

Zu einer Lösung von 25,0 g der im Beispiel 34 erhaltenen amorphen Verbindung in 200 ml Dimethylformamid wurden in drei Anteilen 1,64 g 60%iges Natriumhydrid zugegeben und nach 5 min wurden tropfenweise 2 min lang 3,14 ml Methyljodid zugegeben und die Reaktionsmischung wurde 1 h lang gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in 400 ml Eiswasser gegossen, und das Ganze wurde mit 200 ml, 200 ml und 100 ml Ethylacetat extrahiert. Der kombinierte Extrakt wurde dreimal mit einer gesättigten, wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert und der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (100:1) eluiert, um 20,0 g der in der Überschrift genannten Verbindung in einer gelben amorphen Form zu erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 2,30 (1H, dd, $J = 6,8, 12,2$ Hz), 2,39–2,52 (5H, m), 2,68 (1H, dd, $J = 7,3, 14,2$ Hz), 2,86 (3H, s), 2,89–3,01 (5H, m), 4,18 (1H, m), 6,61 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,83–6,92 (5H, m), 7,26 (2H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,57 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,60 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 8,10 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,23–8,28 (3H, m), 8,33 (1H, dd, $J = 1,0, 7,3$ Hz), 8,56 (1H, d, $J = 5,9$ Hz), 8,58 (1H, d, $J = 5,9$ Hz), 8,83 (1H, d, $J = 25,9$ Hz), 9,27 (1H, s), 9,41 (1H, d, $J = 1,0$ Hz);

IR (KBr) cm^{-1} : 1620, 1500, 1370, 1325, 1130.

Beispiel 36

N-[1-(p-Hydroxybenzyl)-2-(4-phenylpiperazinyl)ethyl]-N-methyl-5-isochinolinsulfonamid

Zu 17,7 g der im Beispiel 35 erhaltenen amorphen Verbindung wurden 240 ml Methanol, 60 ml Tetrahydrofuran und 29 ml einer wässrigen 2n Natriumhydroxidlösung zugegeben und die Mischung wurde 150 min lang unter Rückfluss gehalten und danach in eine wässrige gesättigte Natriumchloridlösung gegossen. Die Mischung wurde dreimal mit 200 ml Chloroform extrahiert und der Extrakt wurde mit einer wässrigen, gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert. Der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (50:1) eluiert, und 10,9 g eines gelben amorphen Produktes wurden aus dem Eluat erhalten. Diesem Produkt wurden 54 ml Ethanol zugegeben, und die Mischung wurde 1 h lang bei Raumtemperatur gerührt und 30 min lang unter Eiskühlung, um Kristalle zu bilden, die dann aufgefangen, dreimal mit der Mutterflüssigkeit und zweimal mit Benzol gewaschen und bei reduziertem Druck getrocknet wurden, um 8,2 g der in der Überschrift genannten Verbindung als hellgelbe Kristalle zu erhalten.

Schmelzpunkt: 201°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 2,49 (1H, dd, $J = 6,8, 9,8$ Hz), 2,52–2,77 (7H, m), 2,95 (1H, dd, $J = 4,4, 14,2$ Hz), 3,02 (3H, s), 3,14 (4H, t, $J = 4,9$ Hz), 4,03 (1H, m), 6,26 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,61 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,86 (1H, t, $J = 6,8$ Hz), 6,91 (2H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,27 (2H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,60 (1H, t, $J = 7,3$ Hz), 8,11 (1H, d, $J = 5,9$ Hz), 8,14 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 8,33 (1H, dd, $J = 1,0, 7,3$ Hz), 8,47 (1H, d, $J = 6,3$ Hz), 9,27 (1H, s);

IR (KBr) cm^{-1} : 1600, 1510, 1445, 1320, 1205, 1150, 1125.

Beispiel 37

Die in Beispiel 34 erhaltene amorphe Verbindung wurde entsprechend dem in Beispiel 36 beschriebenen Verfahren der alkalischen Hydrolyse unterzogen, um N-[1-(p-Hydroxybenzyl)-2-(4-phenylpiperazinyl)ethyl]-5-isochinolinsulfonamid in Form farbloser amorpher Form zu erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 2,25–2,55 (6H, m), 2,65 (1H, dd, $J = 13,7, 6,85$ Hz), 2,79 (1H, dd, $J = 13,7, 6,85$ Hz), 2,82–3,0 (4H, m), 3,37 (1H, Quintett, $J = 6,85$ Hz), 6,42 (2H, d, $J = 8,57$ Hz), 6,69 (2H, d, $J = 8,57$ Hz), 6,84 (2H, d, $J = 8,57$ Hz), 6,85 (1H, t, $J = 8,57$ Hz), 7,26 (2H, t, $J = 8,57$ Hz), 7,69 (1H, t, $J = 7,42$ Hz), 8,22 (1H, d, $J = 7,99$ Hz), 8,38 (1H, d, $J = 6,28$ Hz), 8,43 (1H, dd, $J = 7,42, 1,0$ Hz), 8,59 (1H, d, $J = 6,28$ Hz), 9,34 (1H, d, $J = 1,0$ Hz).

Beispiel 38

N-[1-(p-Methoxybenzyl)-2-(4-phenylpiperazinyl)ethyl]-N-methyl-5-isochinolinsulfonamid

1,51 g der im Beispiel 36 erhaltenen Kristalle wurden in 20 ml eines gemischten Lösungsmittels aus Dimethylformamid/Tetrahydrofuran (1:1) gelöst und dieser Lösung wurden 140 mg 60%iges Natriumhydrid unter Rühren und Eiskühlung zugegeben und das Rühren wurde etwa 30 min lang fortgesetzt. Nachdem das Schäumen aufgehört hatte, wurden 490 mg Methyljodid zugegeben und die Mischung wurde weiter bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach der Zugabe von Eis wurde die Reaktionsmischung dreimal mit 50 ml Ethylacetat extrahiert und der Extrakt wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck konzentriert. Der resultierende Rückstand wurde auf ein Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (100:1) eluiert, um 1,55 g der in der Überschrift genannten Verbindung als hellbraunes Öl zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 2,45 (1H, dd, J = 7,1, 13,8 Hz), 2,6 (5H, m), 2,65 (1H, m), 2,88 (1H, s), 2,95 (3H, s), 3,05 (4H, m), 3,74 (3H, s), 4,2 (1H, m), 6,5 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,9 (5H, m), 7,25 (2H, m), 7,55 (1H, t, J = 7,5 Hz), 8,07 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,22 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,56 (1H, d, J = 6,4 Hz), 9,22 (1H, s);
IR (KBr) cm⁻¹: 1600, 1510, 1320, 1240, 1150, 1130.

Beispiel 39

Die gleichen Verfahren, wie in den Bezugsbeispielen 12 bis 14 und Beispiel 34, wurden wiederholt, ausser dass 1-(2-Pyrimidyl)piperazin. Dihydrochlorid anstelle von N-Phenylpiperazin verwendet wurde, um N-[1-[p-(5-Isochinolinsulfonyloxy)benzyl]-2-[4-(2-pyrimidyl)piperazinyl]ethyl]-5-isochinolinsulfonamid in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1,8–1,96 (2H, m), 1,96–2,24 (4H, m), 2,8 (1H, dd, J = 13,7, 6,85 Hz), 2,92 (1H, dd, J = 13,7, 4,57 Hz), 3,0–3,47 (5H, m), 5,49 (1H, br), 6,47 (1H, t, J = 4,57 Hz), 6,70 (2H, d, J = 8,57 Hz), 6,94 (2H, d, J = 8,57 Hz), 7,64 (1H, t, J = 7,42 Hz), 7,70 (1H, t, J = 7,42 Hz), 8,17–8,35 (5H, m), 8,37–8,48 (2H, m), 8,52 (1H, d, J = 5,71 Hz), 8,68 (1H, d, J = 6,28 Hz), 8,82 (1H, d, J = 6,28 Hz), 9,37 (1H, s), 9,42 (1H, d, J = 1,0 Hz).

Beispiel 40

Die amorphe Verbindung von Beispiel 39 wurde wie in Beispiel 37 beschrieben behandelt, um N-[1-(p-Hydroxybenzyl)-2-[4-(2-pyrimidyl)piperazinyl]ethyl]-5-isochinolinsulfonamid in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 2,05–2,55 (6H, m), 2,66 (1H, dd, J = 13,13, 6,85 Hz), 2,82 (1H, dd, J = 13,13, 6,28 Hz), 3,2–3,7 (5H, m), 6,42 (2H, d, J = 7,99 Hz), 6,46 (1H, t, J = 4,57 Hz), 6,72 (2H, d, J = 7,99 Hz), 7,68 (1H, t, J = 7,42 Hz), 8,20 (1H, d, J = 8,57 Hz), 8,27 (2H, d, J = 4,57 Hz), 8,35–8,50 (2H, m), 8,57 (1H, d, J = 5,71 Hz), 9,31 (1H, s).

Beispiel 41

Die amorphe Verbindung von Beispiel 39 wurde wie in Beispiel 35 beschrieben behandelt, um N-[1-[p-(5-Isochinolinsulfonyloxy)benzyl]-2-[4-(2-pyrimidyl)piperazinyl]ethyl]-N-methyl-5-isochinolinsulfonamid in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 2,15–2,36 (5H, m), 2,44 (1H, dd, J = 13,7, 6,85 Hz), 2,71 (1H, dd, J = 13,13, 6,85 Hz), 2,8–2,95 (1H, m), 2,87 (3H, s), 3,56 (4H, m), 4,17 (1H, Quintett, J = 6,85 Hz), 6,48 (1H, t, J = 4,85 Hz), 6,63 (2H, d, J = 9,14 Hz), 6,92 (2H, d, J = 9,14 Hz), 7,58 (1H, t, J = 6,85 Hz), 7,61 (1H, t, J = 6,85 Hz), 8,13 (1H, d, J = 7,42 Hz), 8,18–8,38 (6H, m), 8,56 (1H, d, J = 6,28 Hz), 8,58 (1H, d, J = 6,28 Hz), 8,84 (1H, d, J = 6,28 Hz), 9,28 (1H, s), 9,42 (1H, d, J = 1,0 Hz).

Beispiel 42

Die amorphe Verbindung von Beispiel 41 wurde wie in Beispiel 36 beschrieben behandelt, um N-[1-(p-Hydroxybenzyl)-2-[4-(2-pyrimidyl)piperazinyl]ethyl]-N-methyl-5-isochinolinsulfonamid in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

IR (KBr) cm⁻¹: 1585, 1510, 1355, 1325, 1255, 1130;
¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 2,4–2,65 (6H, m), 2,70 (1H, dd, J = 13,13, 6,28 Hz), 2,97 (1H, dd, J = 13,13, 5,71 Hz), 3,03 (3H, s), 3,77 (4H, t, J = 4,57 Hz), 4,04 (1H, m), 6,28 (2H, d, J = 8,57 Hz), 6,49 (1H, t, J = 5,14 Hz), 6,62 (2H, d, J = 8,57 Hz), 7,62 (1H, t, J = 7,42 Hz), 8,11 (1H, d, J = 6,28 Hz), 8,15 (1H, d, J = 7,42 Hz), 8,30 (2H, d, J = 5,14 Hz), 8,32 (1H, dd, J = 7,42, 1.0 Hz), 8,48 (1H, d, J = 6,28 Hz), 9,28 (1H, s).

Beispiel 43

Die gleichen Verfahren, wie in den Beispielen 12 bis 14 und den Beispielen 34 und 35 beschrieben, wurden wiederholt, ausser dass N-(t-Butoxycarbonyl)phenylalanin anstelle von N-(t-Butoxycarbonyl)-

CH 680 441 A5

tyrosin verwendet wurde, um N-[1-Benzyl-2-(4-phenylpiperazinyl)ethyl]-N-methyl-5-isochinolinsulfonamid in einer hellgelben amorphen Form zu erhalten.

IR (KBr) cm^{-1} : 1595, 1490, 1300, 1220, 1120;

¹H-NMR (CDCl_3 , δ ppm): 2,45 (1H, dd, J = 6,6, 13 Hz), 2,7 (1H, dd, J = 8,13 Hz), 2,55 (5H, m), 3,0 (5H, m), 4,3 (1H, m), 6,84, 6,9 (gesamt 3H, m), 7,0 (5H, brs), 7,25 (2H, m), 7,5 (1H, t, J = 7,5 Hz), 8,05 (1H, d, J = 8 Hz), 8,2 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,3 (1H, d, J = 8 Hz), 8,55 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,23 (1H, s).

Beispiel 44

Die gleichen Verfahren, wie in den Bezugsbeispielen 12 bis 14 und dem Beispiel 34 beschrieben, wurden wiederholt, ausser dass N-(2-Pyridyl)piperazin anstelle von N-Phenylpiperazin verwendet wurde, um N-[1-[p-(5-Isochinolinsulfonyloxy)benzyl-2-[4-(2-pyridyl)piperazinyl]ethyl]-5-isochinolinsulfonamid in einer hellgelben amorphen Form zu erhalten.

IR (KBr) cm^{-1} : 1615, 1590, 1480, 1430, 1370, 1310, 1150, 1130;

¹H-NMR (CDCl_3 , δ ppm): 1,93–2,21 (6H, m), 2,77 (1H, dd, J = 7,3, 14,2 Hz), 2,83–3,00 (3H, m), 3,02–3,19 (2H, m), 3,29 (1H, m), 5,46 (1H, br), 6,47 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,62 (1H, dd, J = 4,9, 7,3 Hz), 6,69 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,92 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,44 (1H, ddd, J = 1,0, 8,8, 7,3 Hz), 7,64 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,70 (1H, dd, J = 7,3, 8,3 Hz), 8,13 (1H, dd, J = 1,0, 4,9 Hz), 8,22 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,28 (2H, d, J = 7,3 Hz), 8,43 (2H, m), 8,53 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,67 (1H, d, J = 6,3 Hz), 8,81 (1H, d, J = 5,9 Hz), 9,35 (1H, d, J = 1,0 Hz), 9,42 (1H, s).

Beispiel 45

Das Produkt von Beispiel 44 wurde wie im Beispiel 35 beschrieben behandelt, um N-[1-[p-(5-Isochinolinsulfonyloxy)benzyl]-2-[4-(2-pyridyl)piperazinyl]ethyl]-N-methyl-5-isochinolinsulfonamid zu erhalten.

IR (KBr) cm^{-1} : 1590, 1480, 1430, 1370, 1310, 1130;

¹H-NMR (CDCl_3 , δ ppm): 2,23–2,50 (6H, m), 2,69 (1H, dd, J = 7,3, 14,2 Hz), 2,86 (3H, s), 2,88 (1H, dd, J = 14,2, 10,2 Hz), 3,30 (4H, m), 4,18 (1H, m), 6,55–6,65 (4H, m), 6,90 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,47 (1H, ddd, J = 1,0, 7,3, 8,8 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 7,3, 8,3 Hz), 7,60 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,11 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,17 (1H, dd, J = 1,0, 4,9 Hz), 8,22–8,27 (3H, m), 8,33 (1H, dd, J = 1,0, 7,3 Hz), 8,56 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,58 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,84 (1H, d, J = 6,4 Hz), 9,28 (1H, s), 9,41 (1H, s).

Beispiel 46

Das Produkt von Beispiel 45 wurde wie im Beispiel 36 beschrieben behandelt, um N-[1-(p-Hydroxybenzyl)-2-[4-(2-pyridyl)piperazinyl]ethyl]-N-methyl-5-isochinolinsulfonamid zu erhalten.

IR (KBr) cm^{-1} : 1590, 1475, 1445, 1320, 1230, 1150, 1125;

¹H-NMR (CDCl_3 , δ ppm): 2,48 (1H, dd, J = 3,4, 9,4 Hz), 2,50–2,75 (6H, m), 2,95 (1H, dd, J = 4,9, 14,7 Hz), 3,02 (3H, s), 3,49 (4H, t, J = 4,9 Hz), 4,06 (1H, m), 6,27 (2H, d, J = 8,3 Hz), 6,62 (2H, d, J = 8,3 Hz), 6,61–6,66 (2H, m), 7,43 (1H, ddd, J = 1,0, 7,3, 8,8 Hz), 7,61 (1H, dd, J = 7,3, 8,3 Hz), 8,10–8,16 (2H, m), 8,19 (1H, dd, J = 1,0, 4,3 Hz), 8,32 (1H, dd, J = 1,0, 7,3 Hz), 8,48 (1H, d, J = 6,4 Hz), 9,28 (1H, s).

Beispiel 47

Die gleichen Verfahren, wie in den Bezugsbeispielen 12 bis 14 und den Beispielen 34 bis 36 beschrieben, wurden wiederholt, ausser dass N-(m-Chlorphenyl)piperazin anstelle von N-Phenylpiperazin verwendet wurde, um N-[2-[4-(m-Chlorphenyl)piperazinyl]-1-(p-hydroxybenzyl)ethyl]-N-methyl-5-isochinolinsulfonamid in einer hellgelben amorphen Form zu erhalten.

IR (KBr) cm^{-1} : 1590, 1320, 1230, 1130;

¹H-NMR (CDCl_3 , δ ppm): 2,5 (1H, dd, J = 12,0, 10 Hz), 2,5–2,8 (2H, m), 2,6–2,7 (4H, m), 2,95 (1H, dd, J = 4,5, 13,8 Hz), 3,0 (3H, s), 3,15 (4H, m), 4,0 (1H, m), 6,22 (2H, d, J = 8,0 Hz), 6,55 (2H, d, J = 8,0 Hz), 6,77 (1H, dd, J = 8,5, 2,2 Hz), 6,8 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,85 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,16 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,6 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,1 (1H, d, J = 6,1 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,3 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,45 (1H, d, J = 6,4 Hz), 9,28 (1H, s).

Beispiel 48

Die gleichen Verfahren, wie in den Bezugsbeispielen 12 bis 14 und dem Beispiel 34 beschrieben, wurden wiederholt, ausser dass N-(p-Fluorphenyl)piperazin anstelle von N-Phenylpiperazin verwendet wurde, um N-[2-[4-(p-Fluorphenyl)piperazinyl]-1-[p-(5-isochinolinsulfonyloxy)benzyl]ethyl]-5-isochinolinsulfonamid in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

IR (KBr) cm^{-1} : 1610, 1500, 1370, 1320, 1210, 1130, 860, 820;

¹H-NMR (CDCl_3 , δ ppm): 2,0–2,3 (5H, m), 2,4–2,9 (6H, m), 3,3 (1H, m), 6,6–6,75 (4H, m), 6,85–7,0 (4H, m), 7,65 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,7 (1H, t, J = 8,4 Hz), 8,2 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,3 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,4

(1H, d, J = 6,3 Hz), 8,4 (1H, d, J = 6,1 Hz), 8,5 (1H, d, J = 6,1), 8,65 (1H, d, J = 6,1 Hz), 8,8 (1H, d, J = 6,3 Hz), 9,3 (1H, s), 9,4 (1H, s).

Beispiel 49

5

Die im Beispiel 48 erhaltene amorphe Verbindung wurde nach dem im Beispiel 35 beschriebenen Verfahren methyliert, um N-{2-[4-(p-Fluorphenyl)-piperazinyl]-1-[p-(5-isochinolinsulfonyloxy)benzyl]ethyl}-N-methyl-5-isochinolinsulfonamid in einer hellgelben amorphen Form zu erhalten.

IR (KBr) cm^{-1} : 1620, 1510, 1370, 1330, 1210, 1140;

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 2,3 (1H, dd, J = 12,1, 6,5 Hz), 24,5 (4H, m), 2,4–2,6 (1H, m), 2,67 (1H, dd, J = 13,8, 7,8 Hz), 2,75–3,0 (5H, m), 4,17 (1H, m), 6,63 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,7–7,0 (6H, m), 7,57 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,60 (1H, t, J = 7,6 Hz), 8,1 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,2–8,35 (4H, m), 8,55 (1H, d, J = 5,4 Hz), 8,56 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,83 (1H, d, J = 6,3 Hz), 9,27 (1H, d, J = 0,7 Hz), 9,40 (1H, d, J = 1,0 Hz).

15 Beispiel 50

Nach dem im Beispiel 36 beschriebenen Verfahren wurden 160 mg der im Beispiel 49 erhaltenen amorphen Verbindung in 2 ml Methanol gelöst und dieser Lösung wurden 0,5 ml 2n Natriumhydroxid zugegeben und diese Mischung wurde 2 h unter Rückfluss gehalten, abgekühlt und dreimal mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde auf einer Kieselgelkolonne gereinigt, wobei Chloroform/Methanol (100:2) verwendet wurden, um 103 mg N-{1-p-Hydroxybenzyl}-2-[4-(p-fluorphenyl)piperazinyl]ethyl}-N-methyl-5-isochinolinsulfonamid in einer hellgelben amorphen Form zu erhalten.

IR (KBr) cm^{-1} : 1610, 1500, 1320, 1230, 1150, 1130, 820;

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 2,4–2,6 (2H, m), 2,6–2,8 (1H, m), 2,8–3,0 (1H, m), 2,75 (4H, m), 3,05 (1H, m), 3,1 (1H, m), 6,3 (2H, d, J = 8,3 Hz), 6,67 (2H, d, J = 8,3 Hz), 6,87 (2H, dd, J = 8,3, 10,1 Hz), 6,95 (2H, t, J = 8,3 Hz), 7,6 (1H, dd, J = 7,6, 8,0 Hz), 8,12 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,13 (1H, d, J = 6,1 Hz), 8,3 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,5 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,25 (1H, s).

30 Beispiel 51

30

Die gleichen wie in den Bezugsbeispielen 12 bis 14 und den Beispielen 34 bis 36 beschriebenen Verfahren wurden wiederholt, ausser dass N-(m-Methylphenyl)piperazin anstelle von N-Phenylpiperazin verwendet wurden, um N-{1-(p-Hydroxybenzyl)-2-[4-(m-methylphenyl)piperazinyl]ethyl}-N-methyl-5-isochinolinsulfonamid in einer hellgelben amorphen Form zu erhalten.

35 IR (KBr) cm^{-1} : 1600, 1440, 1320, 1210, 1190, 1150, 1120;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 2,30 (3H, s), 2,55 (4H, m), 2,96 (1H, dd, J = 11,6, 7,1 Hz), 2,5–2,9 (3H, m), 2,9 (3H, s), 3,1 (4H, m), 4,3 (1H, m), 6,8 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,0 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,0–7,15 (3H, m), 7,3 (1H, m), 7,55 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,1 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,2–8,3 (2H, Komplex), 8,58 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,25 (1H, s).

40

Beispiel 52

Die gleichen Verfahren, wie in den Bezugsbeispielen 12–14 und dem Beispiel 34 beschrieben, wurden nacheinander wiederholt, ausser dass N-(p-Methoxyphenyl)piperazin anstelle von N-Phenylpiperazin verwendet wurde, um N-{1-[p-(5-isochinolinsulfonyloxy)benzyl]-2-[4-(p-methoxyphenyl)piperazinyl]ethyl}-5-isochinolinsulfonamid in einer gelben amorphen Form zu erhalten.

45 IR (KBr) cm^{-1} : 1615, 1500, 1360, 1130;

50 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 1,96–2,22 (6H, m), 2,39–2,52 (2H, m), 2,52–2,67 (2H, m), 2,77 (1H, dd, J = 7,3, 14,2 Hz), 2,90 (1H, dd, J = 4,4, 14,2 Hz), 3,27 (1H, m), 3,76 (3H, s), 5,50 (1H, br), 6,70 (4H, d, J = 8,8 Hz), 6,82 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,94 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,65 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,70 (1H, t, J = 7,3 Hz), 8,21 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,29 (2H, d, J = 7,8 Hz), 8,40–8,43 (2H, m), 8,53 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,68 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,81 (1H, d, J = 5,9 Hz), 9,36 (1H, s), 9,42 (1H, s).

55 Beispiel 53

55

Die amorphe Verbindung von Beispiel 52 wurde nach dem im Beispiel 35 beschriebenen Verfahren mit Methyljodid behandelt, um N-{1-[p-(5-isochinolinsulfonyloxy)benzyl]-2-[4-(p-methoxyphenyl)piperazinyl]ethyl}-N-methyl-5-isochinolinsulfonamid in einer gelben amorphen Form zu erhalten.

60 IR (KBr) cm^{-1} : 1665, 1615, 1505, 1365, 1320, 1130;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 2,30 (1H, dd, J = 6,8, 12,2 Hz), 2,37–2,51 (5H, m), 2,68 (1H, dd, J = 7,3, 14,2 Hz), 2,85 (3H, s), 2,78–2,97 (5H, m), 3,77 (3H, s), 4,16 (1H, m), 6,62 (2H, d, J = 8,3 Hz), 6,82 (4H, s), 6,90 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,57 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,60 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,11 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,23–8,28 (3H, m), 8,33 (1H, dd, J = 1,0, 7,3 Hz), 8,56 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,58 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,83 (1H, d, J = 5,9 Hz), 9,27 (1H, d, J = 1,0 Hz), 9,41 (1H, d, J = 1,0 Hz).

65

Beispiel 54

Die im Beispiel 53 erhaltene amorphe Verbindung wurde nach dem im Beispiel 36 beschriebenen Verfahren der alkalischen Hydrolyse unterzogen, um N-[1-(p-Hydroxybenzyl)-2-[4-(p-methoxyphenyl)piperazinyl]ethyl]-N-methyl-5-isochinolinsulfonamid als gelbe Kristalle zu erhalten.

Schmelzpunkt: 157–160°C (zersetzt);

IR (KBr) cm^{-1} : 1615, 1510, 1445, 1320, 1305, 1240, 1125;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 2,46–2,74 (7H, m), 2,88–3,02 (5H, m), 3,00 (3H, s), 3,77 (3H, s), 4,06 (1H, m), 6,30 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,65 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,83 (2H, d, $J = 9,3$ Hz), 6,88 (2H, d, $J = 9,3$ Hz), 7,57 (1H, dd, $J = 7,3, 8,3$ Hz), 8,12 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,13 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 8,32 (1H, dd, $J = 1,0, 7,3$ Hz), 8,50 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 9,26 (1H, s).

Beispiel 55

Die im Beispiel 52 erhaltene amorphe Verbindung wurde nach dem im Beispiel 37 beschriebenen Verfahren der alkalischen Hydrolyse unterzogen, um N-[1-(p-Hydroxybenzyl)-2-[4-(p-methoxyphenyl)piperazinyl]ethyl]-5-isochinolinsulfonamid als gelbe Kristalle zu erhalten.

Schmelzpunkt: 200–208°C (zersetzt);

IR (KBr) cm^{-1} : 1615, 1590, 1510, 1450, 1340, 1230, 1150, 1130, 1025;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 2,20–2,44 (6H, m), 2,58–2,82 (6H, m), 3,33 (1H, m), 3,77 (3H, s), 5,55 (1H, br), 6,47 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,76 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,78 (2H, d, $J = 6,8$ Hz), 6,83 (2H, d, $J = 6,8$ Hz), 7,70 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 8,21 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,40 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 8,44 (1H, dd, $J = 1,0, 7,3$ Hz), 8,64 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 9,34 (1H, s).

Beispiel 56

Die gleichen Verfahren, wie in den Bezugsbeispielen 12 bis 14 und den Beispielen 34 und 35 beschrieben, wurden nacheinander wiederholt, ausser dass N-(2-Methoxyphenyl)piperazin anstelle von N-Phenylpiperazin verwendet wurde, um N-[1-[p-(5-Isochinolinsulfonyloxy)benzyl]-2-[4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl]ethyl]-N-methyl-5-isochinolinsulfonamid zu erhalten und 800 mg der Verbindung wurden nach dem im Beispiel 36 beschriebenen Verfahren der alkalischen Hydrolyse unterzogen, um 504 mg N-[1-(p-Hydroxybenzyl)-2-[4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl]ethyl]-N-methyl-5-isochinolinsulfonamid in einer hellgelben amorphen Form zu erhalten.

IR (KBr) cm^{-1} : 1610, 1590, 1500, 1320, 1230, 1130;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 2,5 (1H, dd, $J = 13,8, 10,0$ Hz), 2,55–2,8 (2H, m), 2,9–3,0 (1H, m), 2,7 (4H, m), 3,0 (4H, m), 3,05 (3H, s), 3,86 (3H, s), 4,0 (1H, m), 6,23 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,57 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,8–7,1 (4H, m), 7,6 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 8,14 (1H, d, $J = 6,1$ Hz), 8,16 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,35 (1H, dd, $J = 7,4, 1,0$ Hz), 9,30 (1H, s).

Beispiel 57

1-[2-Amino-3-(p-hydroxyphenyl)propyl]-4-phenylpiperazin, das im Bezugsbeispiel 14 als Kristalle erhalten wurde, reagierte nach dem Verfahren von Beispiel 34 mit 1-Naphthalinsulfonylchlorid und das so erhaltene Produkt wurde nach dem im Beispiel 35 beschriebenen Verfahren mit Methyljodid behandelt, um N-Methyl-N-[1-[p-(α -naphthalinsulfonyloxy)benzyl]-2-(4-phenylpiperazinyl)ethyl]- α -naphthalinsulfonamid in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 2,26 (1H, dd, $J = 12,56, 6,85$ Hz), 2,42 (4H, m), 2,48 (1H, dd, $J = 12,56, 6,85$ Hz), 2,68 (1H, dd, $J = 14,85, 6,85$ Hz), 2,84 (1H, dd, $J = 14,85, 6,85$ Hz), 2,85 (3H, s), 2,92 (4H, m), 4,12 (1H, Quintett, $J = 6,85$ Hz), 6,56 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,78–6,92 (5H, m), 7,26 (2H, t, $J = 8,0$ Hz), 7,42 (2H, t, $J = 8,0$ Hz), 7,46–7,58 (2H, m), 7,68 (1H, dt, $J = 8,0, 1,0$ Hz), 7,77–7,90 (2H, m), 7,90–8,07 (3H, m), 8,12 (1H, d, $J = 8,57$ Hz), 8,17 (1H, dd, $J = 8,57, 1,0$ Hz), 8,45 (1H, m), 8,84 (1H, d, $J = 9,14$ Hz).

Beispiel 58

Die im Beispiel 57 erhaltene amorphe Verbindung wurde nach dem im Beispiel 36 beschriebenen Verfahren der alkalischen Hydrolyse unterzogen, um N-[1-(p-Hydroxybenzyl)-2-(4-phenylpiperazinyl)ethyl]-N-methyl- α -naphthalinsulfonamid in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

IR (KBr) cm^{-1} : 1595, 1315, 1310, 1225; 1150, 1120;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 2,37 (1H, dd, $J = 13,70, 6,85$ Hz), 2,47 (4H, m), 2,55 (1H, dd, $J = 13,70, 6,85$ Hz), 2,72 (1H, dd, $J = 14,28, 6,85$ Hz), 2,85 (1H, dd, $J = 14,28, 6,85$ Hz), 2,89 (3H, s), 2,97 (4H, m), 4,27 (1H, Quintett, $J = 6,85$ Hz), 5,10 (1H, br), 6,57 (2H, d, $J = 7,99$ Hz), 6,78–6,89 (3H, m), 6,91 (2H, d, $J = 7,99$ Hz), 7,25 (2H, t, $J = 7,99$ Hz), 7,43 (1H, t, $J = 7,42$ Hz), 7,50–7,63 (2H, m), 7,86 (1H, dd, $J = 7,99, 1,0$ Hz), 7,98 (1H, d, $J = 7,42$ Hz), 8,22 (1H, dd, $J = 7,42, 1,0$ Hz), 8,56 (1H, dd, $J = 7,99, 1,0$ Hz).

Bezugsbeispiel 15

1-[[2-Amino-3-(p-hydroxy)-phenyl]propyl]-4-benzyloxycarbonylpiperazin

5 1,41 g 1-(N-t-Butoxycarbonyltyrosyl)-4-(benzyloxycarbonyl)piperazin, das nach dem im Bezugsbeispiel 11 beschriebenen Verfahren hergestellt wurde, wurden in 5,6 ml absolutem Ethylacetat gelöst und dieser Lösung wurden unter Rühren und Eiskühlung tropfenweise 2 min lang 11,25 ml 4n Chlorwasserstoff in Ethylacetat zugegeben, und die Reaktionsmischung wurde 2 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Nachdem die Reaktion abgeschlossen war, wurde das Lösungsmittel bei reduziertem Druck verdampft und dem Rückstand wurden 20 ml einer wässrigen, 5%igen Natriumbicarbonatlösung zugegeben. Die Mischung wurde mit 30 ml und danach mit 20 ml eines gemischten Lösungsmittels aus Chloroform/Methanol (9:1) extrahiert und der Extrakt wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert.

Das Filtrat wurde unter reduziertem Druck verdampft, um einen farblosen Schaum zu erhalten. Der Schaum wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (6:1) eluiert, um etwa 700 mg der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 2,2–2,8 (8H, m), 3,19 (1H, m), 3,50 (7H, brs), 5,13 (2H, s), 6,71 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,02 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,35 (5H, s).

Beispiel 59

N-{2-(4-Benzyloxycarbonylpiperazinyl)-1-[p-(5-isochinolinsulfonyloxy)benzyl]ethyl}-5-isochinolinsulfonamid

680 mg der im Bezugsbeispiel 15 erhaltenen amorphen Verbindung wurden in 18 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst, und dieser Lösung wurden 1,27 g 5-Isochinolinsulfonylchlorid.HCl zugegeben, und danach wurden unter Rühren und Eiskühlung 1 min lang tropfenweise 3,20 ml Triethylamin zugegeben, und die Mischung wurde 150 min lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 50 ml Chloroform verdünnt, mit Wasser gewaschen, und die Waschungen wurden mit 20 ml Chloroform extrahiert. Der kombinierte organische Extrakt wurde mit einer gesättigten, wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert, und das Filtrat wurde unter reduziertem Druck verdampft. Der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne verwendet und mit Chloroform/Methanol (100:1) eluiert, um 987 mg der in der Überschrift genannten Verbindung in einer hellgelben amorphen Form zu erhalten.

IR (KBr) cm⁻¹: 1700, 1620, 1500, 1370, 1230, 1130;

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1,8–2,2 (6H, m), 2,7–3,4 (7H, m), 5,05 (2H, s), 5,36 (1H, brs), 6,67 (2H, d, J = 8,4 Hz), 6,89 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,2–7,4 (5H, m), 7,62 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,69 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,2–8,5 (5H, brs), 8,52 (1H, d, J = 6,2 Hz), 8,68 (1H, d, J = 6,2 Hz), 8,81 (1H, d, J = 5,9 Hz), 9,34 (1H, s), 9,41 (1H, s).

Beispiel 60

N-{2-(4-Benzyloxycarbonylpiperazinyl)-1-[p-(5-isochinolinsulfonyloxy)benzyl]ethyl}-N-methyl-5-isochinolinsulfonamid

852 mg der im Beispiel 59 erhaltenen amorphen Verbindung wurden in 8,5 ml absolutem Dimethylformamid gelöst, und dieser Lösung wurden unter Rühren und Eiskühlung 59 mg 60%iges Natriumhydrid zugegeben und weiterhin wurden 113 µl Methyljodid zugesetzt und die Reaktionsmischung wurde 2 h lang unter Eiskühlung gerührt. Nach der Zugabe von 30 ml Eiswasser wurde die Reaktionsmischung mit 30 ml, 20 ml und 20 ml Ethylacetat extrahiert, der kombinierte Extrakt wurde mit einer gesättigten, wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck konzentriert. Der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Ethanol (100:1) eluiert, um 679 mg der in der Überschrift genannten Verbindung in einer hellgelben amorphen Form zu erhalten.

IR (KBr) cm⁻¹: 1700, 1620, 1500, 1370, 1240, 1130;

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 2,23 (5H, brs), 2,3–2,9 (3H, m), 2,83 (3H, s), 3,25 (4H, brs), 4,09 (1H, m), 5,11 (2H, s), 6,60 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,86 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,34 (5H, brs), 7,5–7,7 (2H, m), 8,12 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,1–8,3 (4H, m), 8,56 (2H, m), 8,84 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,29 (1H, s), 9,41 (1H, s).

Beispiel 61

N-{2-[(4-Benzolsulfonyl)piperazinyl]-1-[p-(5-isochinolinsulfonyloxy)benzyl]ethyl}-N-methyl-5-isochinolinsulfonamid

60 Zu 480 mg der im Beispiel 60 erhaltenen amorphen Verbindung wurden 3 ml einer Lösung von 30%igem Bromwasserstoff in Essigsäure zugegeben und die Mischung wurde bei Raumtemperatur 80 min lang gerührt. Danach wurden der Mischung 50 ml Ether zugegeben, die Mischung wurde danach gerührt. Der resultierende Niederschlag wurde aufgefangen und mit Ether gewaschen und bei reduziertem Druck ge-

trocknet, um 567 mg N-{1-[p-(5-Isochinolinsulfonyloxy)benzyl]-2-piperazinyloxy}-N-methyl-5-isochinolinsulfonamid.HBr als farblose Kristalle zu erhalten.

¹H-NMR (DMSO-d₆ + D₂O, δ ppm): 3,06 (3H, s), 3,46 (12H, brs), 4,24 (1H, brs), 6,08 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,74 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,93 (2H, m), 8,25 (1H, d, J = 6,7 Hz), 8,35 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,5–8,8 (5H, m), 9,05 (1H, d, J = 6,4 Hz), 9,86 (2H, brs).

550 mg der so erhaltenen Kristalle wurden in 10 ml absolutem Tetrahydrofuran suspendiert und nach dem Rühren unter Eiskühlung wurden der Suspension 84 µl Benzolsulfonylchlorid und 767 µl Triethylamin zugegeben, und die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 140 min lang gerührt. Danach wurden der Reaktionsmischung 30 ml Chloroform und 20 ml Wasser zugegeben und nach Abtrennung der Schichten wurde die wässrige Schicht mit 20 ml Chloroform extrahiert. Die Chloroformschichten wurden kombiniert, mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Filtrat wurde unter reduziertem Druck verdampft und der resultierende Rückstand wurde auf einer Riesegelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (100:1) eluiert, um 331 mg der in der Überschrift genannten Verbindung in einer hellgelben amorphen Form zu erhalten.

IR (KBr) cm⁻¹: 1620, 1500, 1440, 1330, 1170;

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 2,1–2,5 (6H, m), 2,5–2,8 (6H, m), 2,78 (3H, s), 4,05 (1H, m), 6,60 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,83 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,37 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,5–7,8 (6H, m), 7,98 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,1–8,3 (4H, m), 8,49 (1H, d, J = 6,1 Hz), 8,55 (1H, d, J = 6,1 Hz), 8,84 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,17 (1H, s), 9,42 (1H, s).

Beispiel 62

N-{2-[(4-Benzolsulfonyl)piperazinyl]-1-(p-hydroxybenzyl)ethyl}-N-methyl-5-isochinolinsulfonamid

221 mg der im Beispiel 61 erhaltenen amorphen Verbindung wurden in einer gemischten Lösung von 2,69 ml Methanol und 0,66 ml Tetrahydrofuran gelöst und dieser Lösung wurden 0,33 ml einer wässrigen 2n Natriumhydroxidlösung zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 3,5 h lang unter Rückfluss gehalten und dieser Mischung wurden 30 ml Chloroform und 20 ml einer wässrigen, 10%igen Ammoniumchloridlösung zugegeben und die resultierenden Schichten wurden getrennt. Die wässrige Schicht wurde mit 20 ml Chloroform extrahiert, und die Chloroformschichten wurden kombiniert, mit einer gesättigten, wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Filtrat wurde bei reduziertem Druck verdampft, und der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (100:1) eluiert, um 146 mg der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

IR (KBr) cm⁻¹: 1620, 1510, 1440, 1320, 1160;

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 2,3–2,5 (2H, m), 2,60 (4H, brs), 2,6–2,8 (2H, m), 2,95 (3H, s), 3,01 (4H, brs), 3,92 (1H, brs), 6,21 (2H, d, J = 8,2 Hz), 6,51 (2H, d, J = 8,2 Hz), 7,4–7,8 (6H, m), 8,03 (1H, d, J = 6,1 Hz), 8,09 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,24 (1H, dd, J = 1,2, 7,3 Hz), 8,40 (1H, d, J = 5,8 Hz), 8,68 (1H, brs), 9,23 (1H, brs).

Bezugsbeispiel 16

O-Benzyl-N-benzyloxycarbonyltyrosinol

27,25 g O-Benzyl-N-benzyloxycarbonyltyrosinmethylester wurden in einem gemischten Lösungsmittel aus 185 ml Ethanol und 122 ml Tetrahydrofuran gelöst und der Lösung wurden 5,8 g Lithiumchlorid und 5,2 g Natriumborhydrid unter Eiskühlung zugesetzt. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 18 h lang gerührt, und nach der Zugabe von 500 ml einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung wurde zweimal mit 300 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert, um 25,4 g der in Überschrift genannten Verbindung als farblose Kristalle zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 2,79 (2H, d, J = 7,4 Hz), 3,51–3,79 (2H, m), 3,89 (1H, m), 4,93 (1H, br), 5,04 (2H, s), 5,08 (2H, s), 6,90 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,26–7,46 (5H, m).

Bezugsbeispiel 17

1-[2-Benzoyloxycarbonylamino-3-(p-benzyloxyphenyl)propyl]-4-(t-butoxycarbonyl)piperazin

5,6 g der im Bezugsbeispiel 16 erhaltenen Kristalle wurden in 70 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst und nach der Zugabe von 4,5 g Triphenylphosphin wurde die Mischung 20 h lang unter Rückfluss gehalten. Die Reaktionsmischung wurde filtriert, um das unlösliche Material zu entfernen, und das Filtrat wurde unter reduziertem Druck konzentriert und der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Hexan/Ethylacetat (6:1) eluiert, um 4,96 g 2-Benzoyloxycarbonylamino-3-(p-benzyloxyphenyl)propylchlorid als farblose Kristalle zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 2,76–2,90 (2H, m), 3,56–3,80 (2H, m), 4,39 (1H, m), 5,03 (2H, s), 5,05, 5,13 (gesamt 2H, jeweils s), 6,85, 6,89 (gesamt 2H, jeweils d, jeweils J = 8,3 Hz), 7,00, 7,09 (gesamt 2H, jeweils d, jeweils J = 8,3 Hz), 7,23–7,45 (5H, m).

4,1 g der obengenannten Kristalle und 2,23 g N-(t-Butoxycarbonyl)piperazin wurden in 40 ml Dimethylformamid gelöst und dieser Lösung wurden 1,8 g Methyljodid und 1,66 g Kaliumcarbonat zugegeben und

die Mischung wurde 3 h bei 120°C gerührt. Nach der Zugabe von 100 ml einer gesättigten, wässrigen Natriumchloridlösung wurde die Reaktionsmischung zweimal mit 60 ml Chloroform extrahiert und der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert. Der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Hexan/Ethylacetat (2:1) eluiert, um 2,69 g der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1,45 (9H, s), 2,22–2,49 (6H, m), 2,82 (2H, m), 3,36 (4H, m), 3,94 (1H, m), 4,83 (1H, br), 8,03 (2H, s), 5,09 (2H, s), 6,88 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,06 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,30–7,45 (5H, m).

10 Beispiel 63

N-[2-[4-(t-Butoxycarbonyl)piperziny]-1-[p(5-isochinolinsulfonyloxy)benzyl]ethyl]-5-isochinolinsulfonamid

1,6 g der im Bezugsbeispiel 17 erhaltenen amorphen Verbindung wurden in 25 ml Methanol gelöst und dieser Lösung wurden 1,0 g 5% Palladium auf Kohlenstoff zugegeben. Die Mischung wurde 20 h lang in einer Wasserstoffatmosphäre gerührt und filtriert, um das unlösliche Material zu entfernen. Das Filtrat wurde unter reduziertem Druck konzentriert, der resultierende Rückstand wurde in 30 ml Tetrahydrofuran gelöst, und dieser Lösung wurden unter Eiskühlung 2,8 g 5-Isochinolinsulfonylchlorid.HCl und 4 ml Triethylamin zugegeben. Nach dreistündigem Rühren bei Raumtemperatur wurden der Reaktionsmischung 100 ml Wasser zugegeben und die Mischung wurde zweimal mit 70 ml Chloroform extrahiert und der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert. Der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (100:1 bis 50:1) eluiert, um 1,27 g der in der Überschrift genannten Verbindung in einer gelben amorphen Form zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1,40 (9H, s), 1,75–2,18 (6H, m), 2,15–3,07 (6H, m), 3,27 (1H, m), 5,35 (1H, br), 6,67 (2H, d, J = 8,3 Hz), 6,90 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,65 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,69 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,21 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,27–8,32 (2H, m), 8,37–8,41 (2H, m), 8,53 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,69 (1H, d, J = 6,9 Hz), 8,82 (1H, d, J = 6,4 Hz), 9,36 (1H, s), 9,43 (1H, s).

30 Beispiel 64

940 mg der im Beispiel 63 erhaltenen amorphen Verbindung wurden in einem gemischten Lösungsmittel aus 7,5 ml Tetrahydrofuran und 7,5 ml Dimethylformamid gelöst, und dieser Lösung wurden unter Eiskühlung nacheinander 67 mg 60%iges Natriumhydrid und 0,11 ml Methyljodid zugegeben, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur 1 h lang gerührt. Nach der Zugabe von 30 ml einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung wurde die Reaktionsmischung mit 40 ml Ethylacetat extrahiert, und der Extrakt wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert. Der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (60:1) eluiert, um 723 mg N-2-[4-(t-Butoxycarbonyl)piperaziny]-[p-(5-Isochinolinsulfonyloxy)benzyl]ethyl-N-methyl-5-isochinolinsulfonamid in einer gelben amorphen Form zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1,44 (9H, s), 2,21 (5H, m), 2,40 (1H, dd, J = 6,9, 12,6 Hz), 2,15 (1H, dd, J = 7,4, 14,3 Hz), 2,83 (1H, dd, J = 6,9, 14,3 Hz), 2,84 (3H, s), 3,17 (9H, m), 4,12 (1H, m), 6,60 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,86 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,58 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,63 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,13 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,21–8,30 (4H, m), 8,56 (1H, d, J = 6,9 Hz), 8,57 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,84 (1H, d, J = 5,9 Hz), 9,29 (1H, s), 9,42 (1H, s).

Beispiel 65

Zu 720 mg der im Beispiel 64 erhaltenen amorphen Verbindung wurden 10 ml 4n Chlorwasserstoffsäure in Ethylacetat zugegeben, und die Mischung wurde 1 h lang bei Raumtemperatur gerührt und bei reduziertem Druck konzentriert. Dieser Mischung wurden 30 ml einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung zugegeben und die Reaktionsmischung wurde zweimal mit 20 ml eines gemischten Lösungsmittels aus Chloroform/Isopropanol (5:1) extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck bis zur Trockenheit konzentriert, um 620 mg N-{1-[p-(5-Isochinolinsulfonyloxy)benzyl]ethyl-2-piperaziny]-N-methyl-5-isochinolinsulfonamid in einer gelben, amorphen Form zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 2,18–2,28 (5H, m), 2,37 (1H, dd, J = 7,3, 12,7 Hz), 2,63 (4H, m), 2,66 (1H, dd, J = 7,3, 14,8 Hz), 2,83 (3H, s), 2,86 (1H, dd, J = 5,4, 14,8 Hz), 4,13 (1H, m), 6,61 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,89 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,59 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,63 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,12 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,23–8,35 (4H, m), 8,56 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,58 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,83 (1H, d, J = 6,9 Hz), 9,29 (1H, s), 9,42 (1H, s).

65

Beispiel 66

620 mg der im Beispiel 65 erhaltenen amorphen Verbindung wurden in 10 ml Methylenchlorid gelöst, dieser Lösung wurden unter Eiskühlung 0,29 ml Benzylchloroformiat und 0,4 ml Triethylamin zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 2 h lang unter Eiskühlung gerührt und nach der Zugabe von 40 ml einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung wurde zweimal mit 20 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert und der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (60:1) eluiert, um 660 mg eines hellgelben amorphen Produktes zu erhalten, das das gleiche ¹H-NMR-Spektrum zeigte, wie das der Verbindung aus dem Beispiel 60.

Beispiel 67

650 mg der im Beispiel 66 erhaltenen amorphen Verbindung wurden in 6 ml Methanol gelöst, und dieser Lösung wurden 2 ml einer 1n wässrigen Natriumhydroxidlösung zugegeben. Diese Mischung wurde 2 h lang unter Rückfluss gehalten und nach der Zugabe von 30 ml einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung wurde zweimal mit 200 ml eines gemischten Lösungsmittels aus Chloroform/Isopropanol (5:1) extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert und der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (80:1 bis 50:1) eluiert, um 386 mg N-[2-(4-Benzoyloxycarbonylpiperazinyl)-1-(p-hydroxybenzyl)ethyl]-N-methyl-5-isochinolinsulfonamid in einer gelben amorphen Form zu erhalten.

IR (KBr) cm^{-1} : 1693, 1510, 1425, 1320, 1235, 1120;

¹H-NMR (CDCl_3 , δ ppm): 2,39–2,55 (6H, m), 2,64 (1H, dd, $J = 6,4, 12,7$ Hz), 2,87 (1H, dd, $J = 4,4, 14,6$ Hz), 2,97 (3H, s), 3,44 (4H, m), 4,03 (1H, m), 5,13 (2H, s), 6,28 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,62 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,36 (5H, s), 7,39 (1H, dd, $J = 7,3, 7,8$ Hz), 8,09 (1H, d, $J = 5,9$ Hz), 8,13 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,26 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 8,48 (1H, d, $J = 5,9$ Hz), 9,27 (1H, s).

Beispiel 68

In der in Beispiel 63 erhaltenen amorphen Verbindung wurde die schützende Gruppe des Piperazinanteils nach dem im Beispiel 65 beschriebenen Verfahren entfernt und das ungeschützte Zwischenprodukt wurde nach den in den Beispielen 66 und 67 beschriebenen Verfahren behandelt, um N-[2-(4-Benzoyloxycarbonylpiperazinyl)-1-(p-hydroxybenzyl)ethyl]-5-isochinolinsulfonamid zu erhalten.

IR (KBr) cm^{-1} : 1670, 1510, 1425, 1320, 1230, 1150, 1125, 993;

¹H-NMR (CDCl_3 , δ ppm): 2,07–2,23 (4H, m), 2,30 (1H, dd, $J = 6,3, 13,2$ Hz), 2,39 (1H, dd, $J = 7,8, 13,2$ Hz), 2,62 (1H, dd, $J = 6,8, 14,2$ Hz), 2,76 (1H, dd, $J = 6,4, 14,2$ Hz), 3,00–3,38 (5H, m), 5,09 (2H, s), 6,41 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,69 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,33 (5H, s), 7,68 (1H, dd, $J = 7,3, 8,3$ Hz), 8,21 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,35 (1H, d, $J = 5,9$ Hz), 8,40 (1H, dd, $J = 1,0, 7,3$ Hz), 8,61 (1H, d, $J = 5,9$ Hz), 9,34 (1H, s).

Beispiel 69

Das gleiche Verfahren, wie im Beispiel 68 beschrieben, wurde wiederholt, ausser dass Phenylpropionchlorid anstelle von Benzylchloroformiat verwendet wurde, um N-[1-(p-Hydroxybenzyl)-2-(4-(3-phenylpropyl)piperazinyl)ethyl]-5-isochinolinsulfonamid zu erhalten.

IR (KBr) cm^{-1} : 1610, 1510, 1445, 1320, 1150, 1130, 993;

¹H-NMR (CDCl_3 , δ ppm): 2,00–2,20 (4H, m), 2,26 (1H, dd, $J = 5,9, 12,7$ Hz), 2,36 (1H, dd, $J = 7,8, 12,7$ Hz), 2,46–2,60 (2H, m), 2,62–2,77 (2H, m), 2,83–3,00 (2H, m), 3,00–3,41 (5H, m), 5,24 (1H, br), 6,43 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,71 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,13–7,34 (5H, m), 7,69 (1H, dd, $J = 7,3, 8,3$ Hz), 8,20 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,34 (1H, d, $J = 5,9$ Hz), 8,40 (1H, dd, $J = 1,0, 7,3$ Hz), 8,63 (1H, br), 9,12 (1H, br).

Beispiel 70

Das gleiche Verfahren, wie im Beispiel 68 beschrieben, wurde wiederholt, ausser dass Phenylisocyanat anstelle von Benzylchloroformiat verwendet wurde, um N-[1-(p-Hydroxybenzyl)-2-(4-phenylaminocarbonylpiperazinyl)ethyl]-5-isochinolinsulfonamid in einer gelben, amorphen Form zu erhalten.

¹H-NMR ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$, δ ppm): 2,37 (1H, dd, $J = 8,8, 14,2$ Hz), 2,65 (1H, dd, $J = 5,4, 13,7$ Hz), 2,73–3,20 (4H, m), 3,40–3,95 (7H, m), 6,12 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,50 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,05 (1H, m), 7,25–7,38 (4H, m), 7,67 (1H, dd, $J = 7,8, 8,3$ Hz), 8,21 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,31 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 8,53 (1H, br), 9,23 (1H, br).

Beispiel 71

Das gleiche Verfahren, wie im Beispiel 68 beschrieben, wurde wiederholt, ausser dass Benzylisocyanat anstelle von Benzylchloroformiat verwendet wurde, um N-[2-(4-Benzylaminocarbonylpiperazinyl)-1-(p-hydroxybenzyl)ethyl]-5-isochinolinsulfonamid in einer gelben, amorphen Form zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃ – CD₃OD, δ ppm): 2,40–2,71 (2H, m), 2,76–3,23 (4H, m), 3,40–3,80 (7H, m), 4,39 (2H, s), 6,08 (2H, d, J = 8,3 Hz), 6,46 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,20–7,38 (5H, m), 7,63 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,17 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,29 (2H, d, J = 6,9 Hz), 8,52 (1H, br), 9,23 (1H, br).

5 Beispiel 72

200 mg der im Beispiel 67 erhaltenen amorphen Verbindung wurden in 5 ml Chloroform gelöst, und dieser Lösung wurde 1 ml Methanol und ebenfalls unter Eiskühlung eine Lösung von Diazomethan in Ether zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 90 min lang gerührt und dann konzentriert. Der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (80:1 bis 50:1) eluiert, um 103 mg N-[2-(4-Benzoyloxycarbonylpiperazinyl)-1-(p-methoxybenzyl)ethyl]-N-methyl-5-isochinolin-sulfonamid zu erhalten.

IR (KBr) cm⁻¹: 1692, 1508, 1420, 1320, 1235, 1120;
¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 2,32–2,45 (5H, m), 2,53–2,65 (2H, m), 2,78–2,90 (1H, m), 2,92 (3H, s), 3,37 (4H, m), 3,73 (3H, s), 4,16 (1H, m), 5,11 (2H, s), 6,50 (2H, d, J = 8,3 Hz), 6,82 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,35 (5H, s), 7,55 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,09 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,18 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,22 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,55 (1H, d, J = 6,4 Hz), 9,24 (1H, s).

20 Beispiel 73

Das Produkt von Beispiel 68 wurde nach dem Verfahren von Beispiel 72 behandelt, um N-[2-(4-Benzoyloxycarbonylpiperazinyl)-1-(p-methoxybenzyl)ethyl]-5-isochinolin-sulfonamid zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1,97–2,17 (4H, m), 2,19 (1H, dd, J = 4,4, 13,7 Hz), 2,28 (1H, dd, J = 6,8, 13,7 Hz), 2,70 (1H, dd, J = 6,8, 14,2 Hz), 2,82 (1H, dd, J = 5,4, 14,2 Hz), 3,03 (2H, m), 3,15 (2H, m), 3,34 (1H, m), 3,74 (3H, s), 5,07 (2H, s), 5,36 (1H, br), 6,59 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,85 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,27–7,37 (5H, m), 7,68 (1H, dd, J = 7,3, 7,8 Hz), 8,18 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,39 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,42 (1H, dd, J = 1,0, 7,8 Hz), 8,67 (1H, d, J = 5,9 Hz), 9,33 (1H, s).

30 Beispiel 74

N-[2-(4-Benzoylpiperazinyl)-1-[p-(5-isochinolin-sulfonyloxy)benzyl]ethyl]-N-methyl-5-isochinolin-sulfonamid

764 mg der im Beispiel 61 erhaltenen Zwischenproduktkristalle wurden in 7 ml Tetrahydrofuran suspendiert, dieser Suspension wurden 135 mg Benzoylchlorid zugegeben und 5 min später unter Eiskühlung 1,1 ml Triethylamin und die Mischung wurde 1 h lang gerührt. Nach der Zugabe von Chloroform und Wasser wurde die Reaktionsmischung dreimal mit 30 ml Chloroform extrahiert und der Extrakt wurde mit einer gesättigten, wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck bis zur Trockenheit konzentriert. 0,82 g des resultierenden blassgelben Rückstandes wurden auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/ Methanol (100:1) eluiert, um 198 mg der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

IR (KBr) cm⁻¹: 1620, 1370, 1130;
¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 2,2–2,8 (10H, m), 2,84 (3H, s), 3,1–3,7 (4H, m), 4,14 (1H, m), 6,61 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,85 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,3–8,6 (14H, m), 8,84 (1H, d, J = 5,8 Hz), 9,30 (1H, s), 9,43 (1H, s).

45 Beispiel 75

N-[2-(4-Benzoylpiperazinyl)-1-(p-hydroxybenzyl)ethyl]-N-methyl-5-isochinolin-sulfonamid

Zu 349 mg der in Beispiel 74 erhaltenen amorphen Verbindung wurden 4 ml Methanol, 1 ml Tetrahydrofuran und 0,5 ml 2n Natriumhydroxid zugegeben und nach 2 h langem Rückfluss wurden der Reaktionsmischung Chloroform, Wasser und Natriumchlorid zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde dreimal mit 30 ml Chloroform extrahiert und der Extrakt wurde mit einer gesättigten, wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert, um 0,25 g eines gelben Öls zu erhalten. Das gelbe Öl wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (50:1) eluiert, um 145 mg der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen, amorphen Form zu erhalten.

IR (KBr) cm⁻¹: 1610, 1440, 1120;
¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 2,6–2,9 (8H, m), 2,99 (3H, s), 3,2–3,9 (4H, m), 4,00 (1H, m), 6,25 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,56 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,41 (5H, s), 7,59 (1H, t, J = 7,9 Hz), 8,08 (1H, d, J = 6,1 Hz), 8,15 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,25 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,46 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,29 (1H, s)

60 Beispiel 76

Die gleichen Verfahren, wie in den Beispielen 74 und 75 beschrieben, wurden nacheinander wiederholt, ausser dass 470 mg der Zwischenproduktkristalle von Beispiel 61 und 113 mg Benzylsulfonchlorid anstelle von Benzoylchlorid verwendet wurden, um 116 mg N-[2-(4-Benzylsulfonpiperazinyl)-1-(p-hydroxybenzyl)ethyl]-N-methyl-5-isochinolin-sulfonamid in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

IR (KBr) cm^{-1} : 1610, 1320, 1150;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 2,3–2,9 (8H, m), 2,94 (3H, s), 3,0–3,2 (4H, m), 4,03 (1H, m), 4,20 (2H, s), 6,26 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 6,56 (2H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,40 (5H, s), 7,60 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 8,07 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 8,15 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,22 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,46 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 9,29 (1H, s).

5

Beispiel 77

Die gleichen Verfahren, wie in den Beispielen 74 und 75 beschrieben, wurden nacheinander wiederholt, ausser dass 382 mg der Zwischenproduktkristalle des Beispiels 61 und 133 mg 5-Isochinolinsulfonamid. HCl anstelle von Benzoylchlorid verwendet wurden, um N-{1-(p-Hydroxybenzyl)-2-[4-(5-isochinolinsulfonyl)piperazinyl]ethyl}-N-methyl-5-isochinolinsulfonamid in einer farblosen, amorphen Form zu erhalten.

10

IR (KBr) cm^{-1} : 1610, 1320, 1150;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 2,3–2,8 (8H, m), 2,90 (3H, s), 3,0–3,2 (4H, m), 3,95 (1H, m), 6,29 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,53 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,50 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,75 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 8,0–8,1 (2H, m), 8,17 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,26 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,3–8,5 (2H, m), 8,53 (1H, d, $J = 6,1$ Hz), 8,70 (1H, d, $J = 6,1$ Hz), 9,19 (1H, s), 9,39 (1H, s).

15

Beispiel 78

20

Die gleichen Verfahren, wie in den Beispielen 59 und 60 beschrieben, wurden nacheinander wiederholt, ausser dass α -Naphthalinsulfonylchlorid anstelle von 5-Isochinolinsulfonylchlorid.HCl verwendet wurde, um N-{2-(4-Benzoyloxycarbonylpiperazinyl)-[p-(α -naphthalinsulfonyl)benzyl]ethyl}-N-methyl- α -naphthalinsulfonamid in farbloser, amorpher Form zu erhalten.

25

IR (KBr) cm^{-1} : 1700, 1365, 1130, 860, 765;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 2,05–2,25 (5H, m), 2,41 (1H, dd, $J = 13,13, 6,85$ Hz), 2,55–2,8 (2H, m), 2,84 (3H, s), 3,05–3,25 (4H, m), 4,05 (1H, Quintett, $J = 6,85$ Hz), 5,11 (2H, s), 6,57 (2H, d, $J = 8,57$ Hz), 6,82 (2H, d, $J = 8,57$ Hz), 7,25–7,60 (9H, m), 7,60–8,20 (8H, m), 8,42 (1H, m), 8,82 (1H, d, $J = 7,99$ Hz).

30

Beispiel 79

Die im Beispiel 78 erhaltene amorphe Verbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 62 der alkalischen Hydrolyse unterzogen, um N-[2-(4-Benzoyloxycarbonylpiperazinyl)-1-(p-hydroxybenzyl)ethyl]-N-methyl- α -naphthalinsulfonamid in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

35

IR (KBr) cm^{-1} : 1695, 1670, 1310, 1240, 1120;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 2,15–2,4 (5H, m), 2,48 (1H, dd, $J = 12,56, 7,42$ Hz), 2,6–2,85 (2H, m), 2,87 (3H, s), 3,15–3,35 (4H, m), 4,20 (1H, Quintett, $J = 6,85$ Hz), 5,10 (2H, s), 5,13 (1H, br), 6,58 (2H, d, $J = 7,99$ Hz), 6,89 (2H, d, $J = 7,99$ Hz), 7,33 (5H, s), 7,44 (1H, t, $J = 7,42$ Hz), 7,47–7,63 (2H, m), 7,8–7,93 (1H, m), 7,99 (1H, d, $J = 7,99$ Hz), 8,15 (1H, dd, $J = 6,85, 1,0$ Hz), 8,45–8,6 (1H, m).

40

Beispiel 80

N-{1-[p-(5-Isochinolinsulfonyloxy)benzyl]-2-(4-phenylhomopiperazinyl)ethyl}-5-isochinolinsulfonamid

Das gleiche Verfahren, wie im Beispiel 34 beschrieben, wurde wiederholt, ausser dass 1-[2-Amino-3-(p-hydroxy phenyl)propyl]-4-phenylhomopiperazin anstelle von 1-[2-Amino-3-(p-hydroxyphenyl)propyl]-4-phenylpiperazin verwendet wurde, um die in der Überschrift genannte Verbindung in einer gelben amorphen Form zu erhalten.

45

IR (KBr) cm^{-1} : 1620, 1600, 1365, 1135;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 2,10–2,36 (7H, m), 2,63 (1H, dd, $J = 6,8, 13,7$ Hz), 2,76 (1H, dd, $J = 4,9, 13,7$ Hz), 2,99–3,29 (6H, m), 6,53 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,60 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,64 (1H, t, $J = 7,3$ Hz), 6,80 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,17 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 7,62 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,66 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 8,18 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,26 (2H, d, $J = 7,3$ Hz), 8,37–8,38 (2H, m), 8,53 (1H, d, $J = 5,9$ Hz), 8,67 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 8,82 (1H, d, $J = 5,9$ Hz), 9,33 (1H, s), 9,42 (1H, s).

50

Beispiel 81

Die im Beispiel 80 erhaltene amorphe Verbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 35 mit Methyljodid behandelt, um N-{1-[p-(5-Isochinolinsulfonyloxy)benzyl]-2-(4-phenylhomopiperazinyl)ethyl}-N-methyl-5-isochinolin sulfonamid in einer gelben amorphen Form zu erhalten.

55

IR (KBr) cm^{-1} : 1620, 1600, 1500, 1365, 1135;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 1,70 (2H, m), 2,37 (1H, dd, $J = 8,8, 11,7$ Hz), 2,40–2,65 (6H, m), 2,76 (1H, dd, $J = 4,9, 13,7$ Hz), 2,84 (3H, s), 3,23–3,42 (4H, m), 3,98 (1H, m), 6,51–6,65 (5H, m), 6,77 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,16 (2H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,54 (1H, dd, $J = 7,3, 8,3$ Hz), 7,59 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 8,08 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,18–8,26 (4H, m), 8,55 (1H, d, $J = 5,9$ Hz), 8,55 (1H, dd, $J = 1,0, 6,3$ Hz), 8,84 (1H, d, $J = 6,3$ Hz), 9,26 (1H, s), 9,41 (1H, d, $J = 1,0$ Hz).

60

65

Die in den Beispielen 80 und 81 erhaltenen amorphen Verbindungen wurden nach dem im Beispiel 36 beschriebenen Verfahren der alkylischen Hydrolyse unterzogen, um die folgenden zwei Verbindungen zu erhalten.

5 Beispiel 82

N-[1-(p-Hydroxybenzyl)-2-(4-phenylhomopiperaziny)ethyl]-5-isochinolinsulfonamid

Gelbe Kristalle;

Schmelzpunkt: 170–178°C (zersetzt);

10 IR (KBr) cm^{-1} : 1615, 1600, 1505, 1365, 1320, 1205, 1155, 1130;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 1,79 (2H, m), 2,44 (1H, dd, $J = 8,3, 13,7$ Hz), 2,50–2,72 (7H, m), 3,23 (1H, m), 3,30–3,45 (4H, m), 6,24 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,51 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,66 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,68 (1H, t, $J = 7,3$ Hz), 7,23 (2H, dd, $J = 7,3, 8,3$ Hz), 7,64 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 8,19 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,27 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 8,34 (1H, dd, $J = 1,0, 7,3$ Hz), 8,53 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 9,33 (1H, brs).

15

Beispiel 83

N-[1-(p-Hydroxybenzyl)-2-(4-phenylhomopiperaziny)ethyl]-N-methyl-5-isochinolinsulfamid

Gelb, amorph.

20 IR (KBr) cm^{-1} : 1615, 1600, 1500, 1360, 1320, 1210, 1150, 1125;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 1,93 (2H, m), 2,40 (1H, dd, $J = 9,8, 14,2$ Hz), 2,56 (1H, dd, $J = 8,8, 12,7$ Hz), 2,70 (2H, m), 2,80–2,92 (4H, m), 3,00 (3H, s), 3,46–3,53 (4H, m), 3,85 (1H, m), 6,19 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,51 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,65 (1H, t, $J = 7,3$ Hz), 6,69 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,21 (2H, dd, $J = 7,3, 8,8$ Hz), 7,58 (2H, t, $J = 7,3$ Hz), 8,07 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 8,12 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,27 (1H, dd, $J = 1,0, 7,3$ Hz), 8,45 (1H, d, $J = 5,9$ Hz), 9,27 (1H, s)

25

Bezugsbeispiel 18

N-t-Butoxycarbonyl-4-hydroxypiperidin

30 7,14 g 4-Piperidon.Monohydrat.Hydrochlorid wurden in 50 ml Dimethylformamid und 10 ml Wasser gelöst und dieser Lösung wurden bei Raumtemperatur unter Rühren 25 ml Di-isopropylethylamin und 9,5 g Di-t-butylcarbonat zugegeben und die Reaktionsmischung wurde 4 h lang gerührt. Nach der Zugabe von Wasser und der Sättigung mit Natriumchlorid wurde die Reaktionsmischung zweimal mit 300 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um 9,6 g des Rückstandes zu erhalten, der danach in 100 ml Ethanol gelöst wurde. Dieser Lösung wurden unter Rühren und Eiskühlung 1,83 g Natriumborhydrid zugegeben, und die Mischung wurde unter denselben Bedingungen 90 min lang gerührt und danach 30 min lang gerührt und danach 30 min lang bei Raumtemperatur. Nach der Zugabe einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung wurde die Reaktionsmischung mit Natriumbicarbonat alkalisch gemacht und zweimal mit 600 ml Chloroform extrahiert.

35

40

Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft und der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Hexan/Ethylacetat (2:1) eluiert, um 8,03 g der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen, amorphen Form zu erhalten.

45

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 1,35–1,6 (2H, m), 1,45 (9H, s), 1,75–1,95 (2H, m), 3,03 (2H, ddd, $J = 13,13, 10,28, 4,00$ Hz), 3,75–3,95 (3H, m).

Bezugsbeispiel 19

4-(p-Methylbenzyloxy)piperidin

50 2,0 g der im Bezugsbeispiel 18 erhaltenen amorphen Verbindung wurden in 20 ml Dimethylformamid gelöst, dieser Lösung wurden in einem Eisbad 0,48 g 60%iges Natriumhydrid zugegeben. Nach Entfernung aus dem Eisbad wurde die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur 30 min lang gerührt und nach der Zugabe von 1,54 g p-Methylbenzylchlorid wurde 18 h weiter gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Eis gegossen, mit Natriumchlorid gesättigt, zweimal mit 150 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, und der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Hexan/Ethylacetat (5:1) eluiert, um 1,27 g N-t-Butoxycarbonyl-4-p-methylbenzyloxypiperidin zu erhalten. Diese Verbindung wurde in 3 ml Ethylacetat gelöst und nach der Zugabe von 12 ml 3 n Chlorwasserstoff in Ethylacetat bei Raumtemperatur wurde weiter 17 h lang gerührt, das Lösungsmittel wurde bei reduziertem Druck verdampft. Der resultierende Rückstand wurde in Wasser gelöst und die Lösung wurde mit Natriumbicarbonat alkalisch gemacht, mit Natriumchlorid gesättigt und zweimal mit 200 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde bei reduziertem Druck verdampft, um 830 mg der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

55

60

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 1,55–1,8 (2H, m), 1,9–2,15 (2H, m), 2,34 (3H, s), 2,81 (2H, ddd, $J = 13,13, 10,28,$

65

CH 680 441 A5

4,00 Hz), 3,17 (2H, ddd, J = 11,42, 7,42, 4,00 Hz), 3,56 (1H, Septett J = 3,71 Hz), 4,50 (2H, s), 5,01 (1H, brs), 7,14 (2H, d, J = 7,99 Hz), 7,22 (2H, d, J = 7,99 Hz).

Bezugsbeispiel 20

5 N-t-Butoxycarbonyl-o-(2-methoxy-ethoxymethyl)tyrosinmethylester

13,39 g N-t-Butoxycarbonyltyrosinmethylester wurden in 65 ml Tetrahydrofuran und 65 ml Dimethylformamid gelöst und dieser Lösung wurden unter Rühren in einem Eisbad 1,9 g 60%iges Natriumhydrid zugegeben. Nach Entfernung aus dem Eisbad wurde die Mischung 30 min lang bei Raumtemperatur gerührt und nach der Zugabe von 5,4 g Methoxyethoxymethylchlorid unter Eiskühlung wurde 15h lang gerührt, die Mischung konnte sich auf Raumtemperatur erwärmen. Die Reaktionsmischung wurde auf Eis gegossen, mit Natriumchlorid gesättigt und zweimal mit 800 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde bei reduziertem Druck verdampft und der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Hexan/Ethylacetat (4:1) eluiert, um 13,85 g der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen, amorphen Form zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1,46 (9H, s), 3,02 (2H,m), 3,37 (3H, s), 3,5–3,6 (2H, m), 3,71 (3H, s), 3,75–3,85 (2H, m), 4,54 (1H, m), 4,95 (1H, m), 5,24 (2H, s), 6,96 (2H, d, J = 9,71 Hz), 7,04 (2H, d, J = 9,71 Hz).

20 Bezugsbeispiel 21

2-(N-t-Butoxycarbonylamino)-1-chlor-3-[p-(2-methoxyethoxymethoxy)phenyl]propan

13,85 g der im Bezugsbeispiel 20 erhaltenen amorphen Verbindung wurden in 90 ml Ethanol und 60 ml Tetrahydrofuran gelöst und dieser Lösung wurden unter Rühren in einem Eisbad 3,11 g Lithiumchlorid und 2,77 g Natriumborant zugegeben. Nach Entfernung aus dem Eisbad wurde die Mischung 16 h lang bei Raumtemperatur gerührt, und nach der Zugabe einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung wurde die Reaktionsmischung mit Natriumbicarbonat alkalisch gemacht und zweimal mit 800 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde bei reduziertem Druck verdampft, um 11,73 g N-t-Butoxycarbonyl-o-(2-methoxyethoxymethyl)tyrosinol zu erhalten. Diese Verbindung wurde in 120 ml Tetrachlorkohlenstoff gelöst und der Lösung wurden 10 g Triphenylphosphin zugegeben. Die Mischung wurde 3 h lang unter Rückfluss gehalten und weiter 17 h lang bei 80°C erwärmt. Das Lösungsmittel wurde bei reduziertem Druck verdampft und der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (100:1), gefolgt von Hexan/Ethylacetat (4:1) eluiert, um 7,22 g der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1,43 (9H, s), 2,75–2,9 (2H, m), 3,38 (3H, s), 3,4–3,65 (4H, m), 3,75–3,9 (2H, m), 4,08 (1H, m), 4,79 (1H, m), 5,26 (2H, s), 6,99 (2H, d, J = 9,71 Hz), 7,16 (2H, d, J = 9,71 Hz).

Bezugsbeispiel 22

40 N-{2-(t-Butoxycarbonylamino)-3-[p-(2-methoxyethoxymethoxy)phenyl]propyl}-4-(p-methylbenzyloxy)piperidin

1,56 g der im Bezugsbeispiel 21 erhaltenen amorphen Verbindung wurden in 25 ml Dimethylformamid gelöst, dieser Lösung wurden 0,83 g der im Bezugsbeispiel 19 erhaltenen amorphen Verbindung, 0,67 g Kaliumcarbonat und 0,67 g Natriumjodid zugegeben und die Mischung wurde 2 h lang bei 100°C gerührt und nach der Zugabe einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung wurde zweimal mit 150 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde bei reduziertem Druck verdampft. Der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (100:1) eluiert, um 490 mg der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1,42 (9H, s), 1,5–1,75 (3H, m), 1,75–2,0 (2H, m), 2,0–2,3 (3H, m), 2,33 (3H, s), 2,55–2,95 (4H, m), 3,25–3,5 (1H, m), 3,38 (3H, s), 3,5–3,65 (2H, m), 3,75–3,95 (3H, m), 4,49 (2H, s), 4,64 (1H, m), 5,25 (2H, s), 6,96 (2H, d, J = 9,71 Hz), 7,09 (2H, d, J = 9,71 Hz), 7,14 (2H, d, J = 9,71 Hz), 9,23 (2H, d, J = 9,71 Hz).

55

Beispiel 84

N-{1-[p-(5-Isochinolin-sulfonyloxy)benzyl]-2[4-(p-methylbenzyloxy)piperidino]ethyl}-5-isochinolin-sulfonamid

490 mg der im Bezugsbeispiel 22 erhaltenen amorphen Verbindung wurden in 1 ml Ethylacetat gelöst und der Lösung wurden unter Rühren bei Raumtemperatur 5 ml 3 n Chlorwasserstoff in Ethylacetat zugegeben und die Reaktionsmischung wurde 1 h lang gerührt. Nach Verdampfung des Lösungsmittels wurde der resultierende Rückstand mit einer wässrigen Natriumbicarbonatlösung alkalisch gemacht und die Mischung wurde mit Natriumchlorid gesättigt, mit einer kleinen Menge Methanol gewaschen und zweimal mit 100 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel

65

tel wurde verdampft, um den Rückstand zu erhalten, der N-[2-Amino-3-(p-hydroxyphenyl)]propyl-4-(p-methylbenzyloxy)piperidin umfasst. Der Rückstand wurde in 7 ml Tetrahydrofuran gelöst, und der Lösung wurden unter Rühren bei Raumtemperatur 545 mg 5-Isochinolinsulfonylchlorid.HCl und 450 mg Triethylamin zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 18 h lang gerührt, mit einer wässrigen Natriumbicarbonatlösung alkalisch gemacht und zweimal mit 100 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde bei reduziertem Druck verdampft und der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (30:1) eluiert, um 572 mg der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1,0–1,33 (3H, m), 1,33–1,54 (1H, m), 1,59–1,88 (2H, m), 1,88–2,25 (4H, m), 2,33 (3H, s), 2,71 (1H, dd, J = 14,28, 6,85 Hz), 2,91 (1H, dd, J = 14,28, 4,57 Hz), 3,18 (2H, m), 4,34 (2H, s), 6,68 (2H, d, J = 9,14 Hz), 6,90 (2H, d, J = 9,14 Hz), 7,14 (4H, s), 8,13 (1H, t, J = 7,42 Hz), 8,18 (1H, t, J = 7,42 Hz), 9,19 (1H, d, J = 7,42 Hz), 8,27 (2H, d, J = 7,42 Hz), 8,40 (1H, dd, J = 7,99, 1,0 Hz), 8,44 (1H, d, J = 6,85 Hz), 8,52 (1H, d, J = 6,28 Hz), 8,68 (1H, d, J = 6,28 Hz), 8,81 (1H, d, J = 6,28 Hz), 9,34 (1H, s), 9,41 (1H, s).

Beispiel 85

N-{1-(p-Hydroxybenzyl)-2-[4-(p-methylbenzyloxy)piperidino]ethyl}-isochinolinsulfamid

400 mg der im Beispiel 84 erhaltenen amorphen Verbindung wurden in 2,5 ml Methanol und 2,5 ml Tetrahydrofuran gelöst und der Lösung wurden 4 ml einer 1n Natriumhydroxidlösung zugegeben und die Mischung wurde 2 h lang unter Rückfluss gehalten. Nach Abkühlung wurde die Reaktionsmischung mit Wasser verdünnt, mit Zitronensäure angesäuert und mit Natriumbicarbonat alkalisch gemacht und zweimal mit 100 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde bei reduziertem Druck verdampft. Der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (20:1) eluiert, um 172 mg der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1,2–1,75 (4H, m), 1,85–2,15 (2H, m), 2,2–2,58 (4H, m), 2,32 (3H, s), 2,58–2,85 (2H, m), 3,15–3,4 (2H, m), 4,41 (2H, s), 4,8 (2H, br), 6,42 (2H, d, J = 9,14 Hz), 6,68 (2H, d, J = 9,14 Hz), 7,14 (2H, d, J = 7,42 Hz), 7,19 (2H, d, J = 7,42 Hz), 7,67 (1H, t, J = 7,42 Hz), 8,19 (1H, d, J = 7,42 Hz), 8,33–8,50 (2H, m), 8,58 (1H, d, J = 6,28 Hz), 9,33 (1H, s).

Beispiel 86

Dasselbe Verfahren, wie im Beispiel 84 beschrieben, wurde wiederholt, ausser dass N-{2-(t-Butoxycarbonylamino)-3-[p-(2-methoxyethoxymethoxy)phenyl]propyl}-4-(3,4-dichlorbenzyloxy)piperidin anstelle von N-{2-(t-Butoxycarbonylamino)-3-[p-(2-methoxyethoxymethoxy)phenyl]propyl}-4-(p-methylbenzyloxy)piperidin verwendet wurde, um N-{1-[p-5-Isochinolinsulfonyloxy]benzyl}-2-[4-(3,4-dichlorbenzyloxy)piperidino]ethyl}-5-isochinolinsulfonamid in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 0,95–1,17 (1H, m), 1,17–1,34 (2H, m), 1,34–1,91 (2H, m), 1,91–2,30 (4H, m), 2,72 (1H, dd, J = 13,13, 7,42 Hz), 2,89 (1H, dd, J = 13,13, 4,57 Hz), 3,20 (2H, m), 4,33 (2H, s), 6,68 (2H, d, J = 9,14 Hz), 6,92 (2H, d, J = 9,14 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 9,14, 1,71 Hz), 7,36 (1H, d, J = 1,71 Hz), 7,38 (1H, d, J = 9,14 Hz), 7,64 (1H, t, J = 7,42 Hz), 7,68 (1H, t, J = 7,42 Hz), 8,20 (1H, d, J = 7,42 Hz), 8,28 (2H, d, J = 7,42 Hz), 8,39 (1H, dd, J = 7,42, 1,0 Hz), 8,43 (1H, d, J = 6,28 Hz), 8,53 (1H, d, J = 6,28 Hz), 8,69 (1H, d, J = 6,28 Hz), 8,80 (1H, d, J = 6,28 Hz), 9,35 (1H, s), 9,42 (1H, s);

IR (KBr) cm⁻¹: 1615, 1375, 1130, 860.

Beispiel 87

Die im Beispiel 86 erhaltene amorphe Verbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 85 der alkalischen Hydrolyse unterzogen, um N-{1-(p-Hydroxybenzyl)-2-[4-(3,4-dichlorbenzyloxy)piperidino]ethyl}-5-isochinolinsulfonamid in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

IR (KBr) cm⁻¹: 1615, 1375, 1130, 860;

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1,2–1,8 (4H, m), 1,9–2,2 (2H, m), 2,2–2,6 (4H, m), 2,62 (1H, dd, J = 14,28, 6,85 Hz), 2,75 (1H, dd, J = 14,28, 6,28 Hz), 3,29 (2H, m), 4,33 (2H, br), 4,39 (2H, s), 6,38 (2H, d, J = 8,57 Hz), 6,67 (2H, d, J = 8,57 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 8,57, 1,71 Hz), 7,38 (1H, d, J = 8,57 Hz), 7,39 (1H, d, J = 1,71 Hz), 7,67 (1H, t, J = 7,42 Hz), 8,20 (1H, d, J = 7,42 Hz), 8,37 (1H, d, J = 6,28 Hz), 8,40 (1H, dd, J = 7,42, 1,0 Hz), 8,58 (1H, d, J = 6,28 Hz), 9,32 (1H, s).

60 Bezugsbeispiel 23

Das gleiche Verfahren, wie im Beispiel 21 beschrieben, wurde wiederholt, ausser dass N-Benzyloxy-carbonyl-o-benzyltyrosinmethylester anstelle von N-t-Butoxycarbonyl-o-(2-methoxyethoxymethyl)tyrosinmethylester verwendet wurde, um 2-Benzyloxycarbonylamino-3-(p-benzyloxyphenyl)-1-chlorpropan in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 2,7–2,95 (2H, m), 3,49 (1H, dd, J = 11,42, 3,43 Hz), 3,63 (1H, dd, J = 11,42, 4,00 Hz), 4,13 (1H, m), 5,00 (1H, m), 5,04 (2H, s), 5,10 (2H, s), 6,92 (2H, d, J = 7,99 Hz), 7,15 (2H, d, J = 7,99 Hz), 7,3–7,5 (5H, m).

Der so erhaltenen amorphen Verbindung wurde N-Phenyl-piperazin zugegeben und das gleiche Verfahren, wie im Beispiel 21 beschrieben, wurde wiederholt, um 1-{2-(Benzyloxycarbonylamino)-3-(p-benzyloxyphenyl)propyl}-4-phenylpiperazin in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 2,34 (2H, d, J = 6,85 Hz), 2,4–2,7 (4H, m), 2,75–3,0 (2H, m), 3,14 (4H, t, J = 5,14 Hz), 3,99 (1H, m), 4,90 (1H, m), 5,04 (2H, s), 5,10 (2H, s), 6,75–7,0 (5H, m), 7,09 (2H, d, J = 8,57 Hz), 7,2 = 7,5 (12H, m)

Beispiel 88

N-{1-[(p-Benzyloxy)benzyl]-2-(4-phenylpiperazinyl)ethyl}-5-isochinolinsulfonamid

500 mg des im Bezugsbeispiel 23 erhaltenen 1-substituierten 4-Phenylpiperazins wurden in 1 ml Essigsäure gelöst und dieser Lösung wurden 2 ml 30%iger Bromwasserstoff in Essigsäure zugegeben und die Mischung wurde 10 min lang gerührt und auf Eis gegossen. Nach der Zugabe einer gesättigten wässrigen Natriumthiosulfatlösung wurde die Reaktionsmischung mit einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung alkalisch gemacht und zweimal mit 150 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde bei reduziertem Druck verdampft und der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (30:1) eluiert, um 235 mg 1-[2-Amino-3-(p-benzyloxyphenyl)propyl]-4-phenylpiperazin zu erhalten. 235 mg dieser Verbindung wurden in 5 ml Tetrahydrofuran gelöst und dieser Lösung wurden bei Raumtemperatur unter Rühren 195 mg 5-Isochinolinsulfonylchlorid.HCl und 178 mg Triethylamin zugegeben und die Mischung wurde 16 h lang gerührt. Nach der Zugabe einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung wurde die Reaktionsmischung mit einer wässrigen Natriumbicarbonatlösung alkalisch gemacht und zweimal mit 150 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde bei reduziertem Druck verdampft und der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (50:1) eluiert, um 280 mg N-{1-[(4-Benzyloxy)benzyl]-2-(4phenylpiperazinyl)ethyl}-5-isochinolinsulfonamid in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 2,1–2,5 (6H, m), 2,7–3,0 (6H, m), 3,37 (1H, m), 4,99 (2H, s), 5,5 (1H, br), 6,71 (2H, d, J = 8,57 Hz), 6,81 (3H, t, J = 8,57 Hz), 6,90 (2H, d, J = 8,57 Hz), 7,24 (2H, t, J = 8,57 Hz), 7,3–7,5 (5H, m), 7,68 (1H, t, J = 7,42 Hz), 8,17 (1H, d, J = 7,99 Hz), 8,43 (1H, d, J = 6,28 Hz), 8,46 (1H, d, J = 6,85 Hz), 8,67 (1H, d, J = 6,28 Hz), 9,32 (1H, s).

Beispiel 89

N-{2-[4-(3,4-Dichlorbenzyloxy)piperidino]-1-[5-isochinolinsulfonyloxy]benzyl]ethyl}-N-methyl-5-isochinolinsulfonamid

1,70 g der im Beispiel 86 erhaltenen amorphen Verbindung wurden in 10 ml Dimethylformamid gelöst und der Lösung wurden unter Rühren in einem Eisbad 93 mg Natriumhydrid zugegeben und nach 10 min langem Rühren wurde das Eisbad entfernt. Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 4 h gerührt und nach der Zugabe von 150 ml Ethylacetat wurde dreimal mit Wasser gewaschen und die Waschung wurde mit 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die Extrakte wurden kombiniert und mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde bei reduziertem Druck verdampft. Der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet (Kieselgel: Fuji Debison Kagaku, BW-820MH) und mit 1% Methanol in Chloroform eluiert, um 1,30 g der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

IR (CHCl₃) cm⁻¹: 2920, 2810, 1618, 1583, 1563, 1450, 983, 902;

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1,30–1,52 (2H, m), 1,60–1,78 (2H, m), 1,95–2,12 (2H, m), 2,15–3,00 (6H, m), 2,84 (3H, s), 3,31 (1H, m), 4,10 (1H, m), 4,42 (2H, s), 6,58 (2H, brd, J = 8,5 Hz), 6,87 (2H, brd, J = 8,5 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 8,3, 1,9 Hz), 7,39 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,41 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,53–7,65 (2H, m), 8,11 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,28–8,31 (3H, m), 8,32 (1H, dd, J = 7,5, 1,2 Hz), 8,54 (1H, brd, J = 6,1 Hz), 8,57 (1H, d, J = 6,1 Hz), 8,83 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,28 (1H, d, J = 1,0 Hz), 9,41 (1H, d, J = 1,0 Hz).

Beispiel 90

N-2-[4-(3,4-Dichlorbenzyloxy)piperidino]-1-(p-hydroxybenzyl)ethyl]-N-methyl-5-isochinolinsulfonamid

1,04 g der im Beispiel 89 erhaltenen amorphen Verbindung wurden in 10 ml Dimethylsulfoxid gelöst, der Lösung wurde eine Lösung aus 152 mg Natriumhydroxid in 2 ml Wasser zugegeben und die Mischung wurde 2 h lang bei 80°C gerührt. Nach der Zugabe von 150 ml Ethylacetat wurde die Reaktionsmischung zweimal mit 100 ml Wasser gewaschen und die Waschungen wurden mit 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetatschichten wurden kombiniert, mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck wurde das Lösungsmittel durch Verdampfen entfernt. Der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und

mit 1% Methanol in Chloroform eluiert, um 650 mg der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1,50–1,67 (2H, m), 1,75–1,94 (2H, m), 2,15–2,30 (2H, m), 2,40–2,96 (6H, m), 3,00 (3H, s), 3,39 (1H, m), 3,96 (1H, m), 4,47 (2H, s), 6,26 (2H, brd, J = 8,5 Hz), 6,61 (2H, brd, J = 8,5 Hz), 6,90–7,10 (1H, br), 7,16 (1H, dd, J = 8,3, 1,9 Hz), 7,41 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,44 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,60 (1H, dd, J = 8,0, 7,5 Hz), 8,09 (1H, brd, J = 6,1 Hz), 8,14 (1H, brd, J = 8,0 Hz), 8,31 (1H, dd, J = 7,5, 1,2 Hz), 8,47 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,28 (1H, brs).

Beispiel 91

N-{2-[4-(3,4-Dichlorbenzyloxy)piperidino]-1-(p-methoxybenzyl)ethyl}-N-methyl-5-isochinolinsulfonamid

350 mg der im Beispiel 90 erhaltenen amorphen Verbindung wurden in 10 ml Dimethylformamid gelöst und der Lösung wurden unter Rühren in einem Eisbad 82,8 mg Methyljodid zugegeben. Die Mischung wurde 30 min lang gerührt und nach Entfernung des Eisbades wurde weitere 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Reaktionsmischung wurden 100 ml Ethylacetat zugegeben und die Mischung wurde dreimal mit 50 ml Wasser gewaschen. Die Waschung wurde mit 50 ml Ethylacetat extrahiert, die Ethylacetatschicht wurde mit Wasser gewaschen. Die Ethylacetatschichten wurden kombiniert, mit einer gesättigten, wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde bei reduziertem Druck verdampft. Der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit 1% Methanol in Chloroform eluiert, um 297 mg der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen, amorphen Form zu erhalten.

IR (CHCl₃) cm⁻¹: 2910, 2835, 1615, 1585, 1322, 1125, 986;

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1,38–1,60 (2H, m), 1,69–1,85 (2H, m), 2,06–2,22 (2H, m), 2,36 (1H, dd, J = 13,0, 7,3 Hz), 2,51–2,76 (4H, m), 2,88 (1H, m), 2,93 (3H, s), 3,34 (1H, m), 3,73 (3H, s), 4,13 (1H, m), 4,44 (2H, s), 6,50 (2H, dm, J = 8,8 Hz), 6,83 (2H, dm, J = 8,8 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 8,0, 1,9 Hz), 7,40 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,43 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 8,3, 7,3 Hz), 8,08 (1H, brd, J = 8,3 Hz), 8,29 (1H, dd, J = 7,3, 1,2 Hz), 8,55 (1H, d, J = 6,3 Hz), 9,23 (1H, brs)

Beispiel 92

Die gleichen Verfahren, wie in den Beispielen 34 und 35 beschrieben, wurden nacheinander wiederholt, ausser dass 1-[2-Amino-3-(p-hydroxyphenyl)propyl]-4-phenylpiperidin anstelle von 1-[2-Amino-3-(p-hydroxyphenyl)propyl]-4-phenylpiperazin verwendet wurde, um N-[1-[p-(5-isochinolinsulfonyloxy)benzyl]-2-(4-phenylpiperidino)ethyl]-N-methyl-5-isochinolinsulfonamid in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1,15–1,75 (4H, m), 1,80–2,10 (2H, m), 2,20–2,50 (3H, m), 2,60–2,80 (2H, m), 2,80–3,05 (3H, m), 2,86 (3H, s), 4,13 (1H, d, J = 6,85 Hz), 6,62 (2H, d, J = 7,99 Hz), 6,91 (2H, d, J = 7,99 Hz), 7,12 (2H, dd, J = 6,85, 1,0 Hz), 7,16–7,40 (3H, m), 7,58 (1H, t, J = 7,42 Hz), 7,61 (1H, t, J = 7,42 Hz), 8,11 (1H, d, J = 7,42 Hz), 8,26 (3H, dd, J = 6,85, 1,0 Hz), 8,36 (1H, dd, J = 7,42, 1,0 Hz), 8,56 (1H, d, J = 6,28 Hz), 8,59 (1H, d, J = 6,28 Hz), 8,83 (1H, d, J = 6,28 Hz), 9,28 (1H, s), 9,41 (1H, d, J = 1,0 Hz).

Beispiel 93

Die im Beispiel 92 erhaltene amorphe Verbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 36 der alkalischen Hydrolyse unterzogen, um N-[1-(p-Hydroxybenzyl)-2-(4-phenylpiperidino)ethyl]-N-methyl-5-isochinolinsulfonamid in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

IR (KBr) cm⁻¹: 1615, 1515, 1325, 1125;

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1,55–1,95 (5H, m), 2,22 (2H, dt, J = 6,28, 1,7 Hz), 2,35–2,60 (3H, m), 2,70 (1H, dd, J = 12,56, 5,71 Hz), 2,8–3,25 (3H, m), 3,06 (3H, s), 3,98 (1H, m), 6,23 (2H, d, J = 8,57 Hz), 6,59 (2H, d, J = 8,57 Hz), 7,15–7,40 (5H, m), 7,62 (1H, t, J = 7,42 Hz), 8,10 (1H, d, J = 6,85 Hz), 8,16 (1H, d, J = 7,42 Hz), 8,35 (1H, dd, J = 7,42, 1,0 Hz), 8,47 (1H, d, J = 6,28 Hz), 8,29 (1H, s)

Beispiel 94

Die gleichen Verfahren, wie in den Beispielen 34 und 35 beschrieben, wurden nacheinander wiederholt, ausser dass 1-[2-Amino-3-(p-hydroxyphenyl)propyl]-4,4-ethylendioxy-piperidin anstelle von 1-[2-Amino-3-(p-hydroxyphenyl)propyl]-4-phenylpiperazin verwendet wurde, um N-[2-(4,4-Ethylendioxy-piperidino)-1-[p-(5-isochinolinsulfonyloxy)benzyl]-ethyl]-N-methyl-5-isochinolinsulfonamid in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1,4–1,6 (4H, m), 2,22 (1H, dd, J = 12,56, 6,85 Hz), 2,25–2,5 (5H, m), 2,6–2,8 (1H, m), 2,8–2,95 (1H, m), 2,84 (3H, s), 3,90 (4H, s), 4,11 (1H, q, J = 6,85 Hz), 6,61 (2H, d, J = 8,57 Hz), 6,89 (2H, d, J = 8,57 Hz), 7,61 (1H, t, J = 7,42 Hz), 7,63 (1H, t, J = 7,42 Hz), 8,12 (1H, d, J = 7,42 Hz), 8,26 (2H, d, J = 7,42 Hz), 8,27 (1H, d, J = 7,42 Hz), 8,35 (1H, d, J = 7,42 Hz), 8,57 (1H, d, J = 6,28 Hz), 8,58 (1H, d, J = 6,28 Hz), 8,84 (1H, d, J = 6,28 Hz), 9,29 (1H, s), 9,42 (1H, s).

Beispiel 95

N-{1-[p-(5-Isochinolinsulfonyloxy)benzyl]-2-(4-oxopiperidino)ethyl}-N-methyl-5-isochinolinsulfonamid

- 5 2,57 g des Produkts von Beispiel 94 wurden in 50 ml 3 n Chlorwasserstoffsäure gelöst und nach 6 h langem Rückfluss und anschliessender Abkühlung wurde die Reaktionsmischung mit einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung alkalisch gemacht und zweimal mit 200 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen und der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (50:1) eluiert, um 2,22 g der in der Überschrift genannten Verbindung
- 10 in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

- 15 ¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 2,1–2,25 (4H, m), 2,31 (1H, dd, J = 13,13, 6,85 Hz), 2,4 = 2,65 (6H, m), 2,65–2,85 (1H, m), 2,79 (3H, s), 4,10 (1H, q, J = 6,85 Hz), 6,52 (2H, d, J = 7,71 Hz), 6,78 (2H, d, J = 7,71 Hz), 7,49 (1H, t, J = 7,42 Hz), 7,55 (1H, t, J = 7,42 Hz), 8,05 (1H, d, J = 7,99 Hz), 8,10–8,20 (3H, m), 8,20 (1H, d, J = 7,42 Hz), 8,46 (1H, d, J = 6,28 Hz), 8,48 (1H, d, J = 6,28 Hz), 8,76 (1H, d, J = 6,28 Hz), 9,20 (1H, s), 9,34 (1H, s).

Beispiel 96

N-{2-[4-N'-Benzyl-N'-methylamino]piperidino]-1-[p-(5-isochinolinsulfonyloxy)benzyl]ethyl}-N-methyl-5-isochinolinsulfonamid

- 20 1,0 g des Produktes von Beispiel 95 wurden in 15 ml Methanol gelöst, der Lösung wurden bei Raumtemperatur unter Rühren 270 mg Benzylmethylamin und 120 mg Natriumcyanoborant zugegeben und die Reaktionsmischung wurde 18 h lang gerührt. Nach Zugabe einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung wurde die Reaktionsmischung zweimal mit 150 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen, und der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (30:1) eluiert, um 380 mg der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

- 30 ¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1,0–1,45 (2H, m), 1,45–1,65 (1H, m), 1,65–2,0 (3H, m), 2,13 (3H, s), 2,15–2,45 (3H, m), 2,5–2,9 (4H, m), 2,84 (3H, s), 3,49 (3H, s), 4,07 (1H, q, J = 6,85 Hz), 6,61 (2H, d, J = 7,99 Hz), 6,89 (2H, d, J = 7,99 Hz), 7,28 (5H, s), 7,58 (1H, t, J = 7,42 Hz), 7,60 (1H, t, J = 7,42 Hz), 8,11 (1H, d, J = 7,99 Hz), 8,25 (1H, d, J = 6,28 Hz), 8,26 (2H, d, J = 7,42 Hz), 8,34 (1H, dd, J = 7,42, 1,0 Hz), 8,55 (1H, d, J = 6,28 Hz), 8,57 (1H, d, J = 6,28 Hz), 8,83 (1H, d, J = 6,28 Hz), 9,26 (1H, s), 9,41 (1H, s).

Beispiel 97

N-{2-[4-(N-Benzyl-N-methylamino)piperidino]-1-(p-hydroxybenzyl)ethyl}-N-methyl-5-isochinolinsulfonamid

- 40 380 mg der im Beispiel 96 erhaltenen amorphen Verbindung wurden in 2 ml Tetrahydrofuran und 2 ml Methanol gelöst, der Lösung wurden 4 ml einer 1 n wässrigen Natriumhydroxidlösung zugegeben und die Mischung wurde 3 h lang unter Rückfluss gehalten und abgekühlt. Die Reaktionsmischung wurde in Wasser gegossen, mit Zitronensäure angesäuert und danach mit Natriumbicarbonat alkalisch gemacht, mit einer kleinen Menge Methanol gewaschen und zweimal mit 100 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen, und der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (20:1) eluiert, um 147 mg der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

- 50 ¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1,35–1,95 (4H, m), 1,95–2,25 (2H, m), 2,19 (3H, s), 2,3–2,7 (4H, m), 2,75–3,15 (3H, m), 3,01 (3H, s), 3,57 (2H, s), 3,95 (1H, m), 6,25 (2H, d, J = 8,3 Hz), 6,58 (2H, d, J = 8,55 Hz), 7,2–7,4 (5H, m), 7,60 (1H, t, J = 7,57 Hz), 8,11 (1H, d, J = 5,86 Hz), 8,12 (1H, d, J = 8,06 Hz), 8,32 (1H, d, J = 7,33 Hz), 8,46 (1H, d, J = 6,35 Hz), 9,28 (1H, s).

Beispiel 98

- 55 Die gleichen Verfahren, wie in den Beispielen 96 und 97 beschrieben, wurden nacheinander wiederholt, ausser dass Benzylamin anstelle von Benzylmethylamin verwendet wurde, um N-{2-[4-(N-Benzylamino)piperidino]-1-(p-hydroxybenzyl)-ethyl}-N-methyl-5-isochinolinsulfonamid in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

- 60 ¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1,2–1,6 (2H, m), 1,7–2,0 (2H, m), 2,0–2,3 (2H, m), 2,35–2,7 (4H, m), 2,7–3,5 (3H, m), 3,0 (3H, s), 3,83 (2H, s), 3,95 (1H, m), 6,24 (2H, d, J = 7,99 Hz), 6,56 (2H, d, J = 7,99 Hz), 7,32 (5H, m), 7,59 (1H, t, J = 7,42 Hz), 8,10 (1H, d, J = 6,28 Hz), 8,12 (1H, d, J = 7,42 Hz), 8,30 (1H, d, J = 7,42 Hz), 8,46 (1H, d, J = 6,28 Hz), 9,26 (1H, s).

65

Beispiel 99

N-[2-(4-Hydroxypiperidino)-1-[p-(5-isochinolinsulfonyloxy)benzyl]ethyl]-N-methyl-5-isochinolinsulfonamid

5 200 mg der im Beispiel 95 erhaltenen amorphen Verbindung wurden in 5 ml Methanol gelöst, der Lösung wurden bei Raumtemperatur unter Rühren portionsweise 35,2 mg Natriumborantat zugegeben und die Mischung wurde 2 h lang gerührt und verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (100:4)

10 eluiert, um 116 mg der in der Überschrift genannten Verbindung als schwachgelbes Öl zu erhalten.

IR (KBr) cm^{-1} : 1620, 1500, 1370, 1320, 1130, 860;
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 1,2–1,4 (2H, m), 1,5–1,8 (4H, m), 1,9–2,1 (2H, m), 2,25 (1H, dd, $J = 12,6, 7,3$ Hz), 2,4 (1H, dd, $J = 12,7, 7,1$ Hz), 2,7 (1H, dd, $J = 13,8, 7,0$ Hz), 2,8–2,95 (1H, m), 2,55 (1H, brs), 2,83 (3H, s), 3,55 (1H, m), 4,1 (1H, m), 6,6 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 6,87 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,6 (1H, t, $J = 8,3$ Hz), 7,63 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 8,12 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,23 (1H, d, $J = 5,1$ Hz), 8,26 (1H, d, $J = 5,1$ Hz), 8,3 (1H, dd, $J = 1,2, 3,3$ Hz), 8,54 (1H, d, $J = 4,1$ Hz), 8,57 (1H, d, $J = 4,1$ Hz), 8,83 (1H, d, $J = 6,1$ Hz), 9,28 (1H, s), 9,4 (1H, s).

Beispiel 100

N-[2-(4-Hydroxypiperidino)-1-[p-(5-isochinolinsulfonyloxy)benzyl]ethyl]-N-methyl-5-isochinolinsulfonamid

25 150 mg des im Beispiel 99 erhaltenen Öls wurden in 3 ml Methanol gelöst, der Lösung wurde 1 ml einer 10%igen wässrigen Natriumhydroxidlösung zugegeben und die Reaktionsmischung wurde 2 h unter Rückfluss gehalten und bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen, der resultierende Rückstand wurde mit Zitronensäure angesäuert und dann mit einer wässrigen Natriumbicarbonatlösung alkalisch gemacht und die Mischung wurde dreimal mit 20 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen, und der resultierende Rückstand wurde einer präparativen Kieselgel-Dünnschichtchromatographie unterzogen und durch Chloroform/Methanol (20:1) getrennt, um 87 mg der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

30 IR (KBr) cm^{-1} : 1610, 1510, 1320, 1150, 1125;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 1,4–1,7 (2H, m), 1,8–2,0 (2H, m), 2,1–2,4 (4H, m), 2,3–2,6 (1H, m), 2,7 (1H, dd, $J = 12,7, 4,8$ Hz), 2,8 (1H, dd, $J = 14,6, 4,7$ Hz), 2,95 (1H, dd, $J = 12, 2,5$ Hz), 2,99 (3H, s), 3,7 (1H, m), 3,9 (1H, m), 6,15 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,5 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,6 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 8,0 (1H, d, $J = 6,1$ Hz), 8,15 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,33 (1H, dd, $J = 7,3, 1,0$ Hz), 8,4 (1H, d, $J = 6,1$ Hz), 9,24 (1H, s).

Beispiel 101

N-[1-(p-Hydroxybenzyl)-2-(4-hydroxypiperidino)ethyl]-N-methyl-5-isochinolinsulfonamid

40 100 mg der im Beispiel 100 erhaltenen amorphen Verbindung wurden in 5 ml einer Mischung aus Ethylacetat/Methanol (1:1) gelöst, der Lösung wurde eine Überschussmenge an Diazomethan in Ether zugegeben und die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht stehengelassen. Das Lösungsmittel in dieser Reaktionsmischung wurde bei reduziertem Druck verdampft und der resultierende Rückstand wurde einer präparativen Kieselgel-Dünnschichtchromatographie unterzogen und durch

45 Chloroform/Methanol (20:1) getrennt, um 80,4 mg der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

IR (KBr) cm^{-1} : 1510, 1320, 1240, 1150, 1120, 1030;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 1,3–1,5 (2H, m), 1,7–2,0 (4H, m), 2,0–2,3 (2H, m), 2,35 (1H, dd, $J = 13,0, 7,1$ Hz), 2,55 (1H, dd, $J = 10,0, 6,9$ Hz), 2,62 (1H, dd, $J = 10,3, 7,3$ Hz), 2,89 (1H, dd, $J = 14,8, 6,3$ Hz), 2,6–2,75 (1H, m), 2,93 (3H, s), 3,6 (1H, m), 4,12 (1H, m), 3,73 (3H, s), 6,5 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 6,84 (1H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,56 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 8,1 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,2 (1H, d, $J = 6,1$ Hz), 8,3 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 8,55 (1H, d, $J = 6,1$ Hz), 9,24 (1H, s).

Beispiel 102

N-[1-(p-Acetoxybenzyl)-2-(4-acetoxypiperidino)ethyl]-N-methyl-5-isochinolinsulfonamid

60 230 mg der im Beispiel 100 erhaltenen amorphen Verbindung wurden in 2 ml Pyridin gelöst, der Lösung wurde 1 ml Essigsäureanhydrid zugegeben und die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht stehengelassen. Der Mischung wurden 20 ml Eiswasser zugegeben und die Mischung wurde 1 h lang gerührt und zweimal mit 20 ml Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit einer gesättigten, wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (100:1) eluiert, um 234,3 mg der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

65

CH 680 441 A5

IR (KBr) cm^{-1} : 1760, 1730, 1360, 1320, 1240, 1215, 1200, 1030;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 1,58 (3H, s), 2,03 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,91 (3H, s), 1,4–1,8 (4H, m), 2,2–2,9 (4H, m), 4,2 (1H, m), 4,7 (1H, m), 6,77 (2H, d, $J = 6,6$ Hz), 6,8 (2H, d, $J = 6,6$ Hz), 7,5 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 8,1 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 8,2 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 8,29 (1H, d, $J = 6,1$ Hz), 8,57 (1H, d, $J = 6,1$ Hz), 9,27 (1H, s).

5

Beispiel 103

10

Das gleiche Verfahren, wie im Beispiel 84 beschrieben, wurde wiederholt, ausser dass N-{2-(*t*-Butoxycarbonylamino)-3-[*p*-(2-methoxyethoxymethoxy)phenyl]propyl}-4-acetoxypiperidin, das auf ähnliche Weise synthetisiert wurde, anstelle von N-{2-(*t*-Butoxycarbonylamino)-3-[*p*-(2-methoxyethoxymethoxy)phenyl]propyl}-4-(*p*-methylbenzyloxy)piperidin verwendet wurde, um N-{2-[4-Acetoxypiperidino]-1-[*p*-5-isochinolinsulfonyloxy]benzyl]ethyl}-5-isochinolinsulfonamid in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

15

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 0,8–1,05 (1H, m), 1,2–1,55 (3H, m), 1,6–2,15 (5H, m), 1,99 (3H, s), 2,15–2,33 (1H, m), 2,73 (1H, dd, $J = 13,13, 6,85$ Hz), 2,89 (1H, dd, $J = 13,13, 4,57$ Hz), 3,22 (1H, m), 4,51 (1H, m), 5,43 (1H, br), 6,70 (2H, d, $J = 8,57$ Hz), 6,91 (1H, d, $J = 8,57$ Hz), 7,66 (1H, t, $J = 7,42$ Hz), 7,68 (1H, d, $J = 7,42$ Hz), 8,20 (1H, d, $J = 7,42$ Hz), 8,30 (2H, d, $J = 7,42$ Hz), 7,39 (1H, dd, $J = 7,42, 1,0$ Hz), 8,42 (1H, d, $J = 6,28$ Hz), 8,53 (1H, d, $J = 6,29$ Hz), 8,70 (1H, d, $J = 6,28$ Hz), 8,81 (1H, d, $J = 6,28$ Hz), 9,34 (1H, s), 9,43 (1H, s).

20

Beispiel 104

N-{2-[4-Hydroxypiperidino]-1-[*p*-(5-isochinolinsulfonyloxy)benzyl]ethyl}-5-isochinolinsulfonamid

25

1,5 g des im Beispiel 103 erhaltenen Produktes wurden in 8 ml Methanol gelöst, der Lösung wurden 8 ml einer wässrigen 1n Natriumhydroxidlösung zugegeben, und die Mischung wurde 2 h lang gerührt und nach Wasserzugabe zweimal mit 100 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der resultierende Rückstand wurde auf eine Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (30:1) eluiert, um 800 mg der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

30

35

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 0,6–0,9 (1H, m), 1,05–1,3 (1H, m), 1,3–1,5 (2H, m), 1,5–1,9 (3H, m), 1,9–2,2 (2H, m), 2,2–2,4 (1H, m), 2,72 (1H, dd, $J = 13,70, 6,85$ Hz), 2,89 (1H, dd, $J = 1,82, 4,57$ Hz), 3,19 (1H, m), 3,46 (1H, m), 6,72 (2H, d, $J = 8,57$ Hz), 6,72 (2H, d, $J = 8,57$ Hz), 7,66 (1H, t, $J = 7,42$ Hz), 7,69 (1H, t, $J = 7,42$ Hz), 8,21 (1H, d, $J = 7,99$ Hz), 8,29 (2H, d, $J = 7,42$ Hz), 8,41 (1H, d, $J = 7,99$ Hz), 8,44 (1H, d, $J = 6,28$ Hz), 8,53 (1H, d, $J = 6,28$ Hz), 8,69 (1H, d, $J = 6,28$ Hz), 8,81 (1H, d, $J = 6,28$ Hz), 9,35 (1H, s), 9,42 (1H, s).

Beispiel 105

N-3,4-Dichlorbenzyl-N-[1-(*p*-hydroxybenzyl)-2-(4-hydroxypiperidino)ethyl]-5-isochinolinsulfonamid

40

400 mg der im Beispiel 104 erhaltenen amorphen Verbindung wurden in 5 ml Dimethylformamid gelöst, der Lösung wurden unter Rühren und Eiskühlung 130 mg 3,4-Dichlorbenzylchlorid und 28 mg 60%iges Natriumhydrid zugegeben, die Mischung liess man auf Raumtemperatur erwärmen und sie wurde 18 h lang gerührt. Nach der Zugabe einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung wurde die Reaktionsmischung zweimal mit 100 ml Chloroform extrahiert und der Extrakt wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (30:1) eluiert, um 228 mg N-(3,4-Dichlorbenzyl)-N-{2-(4-hydroxypiperidino)-1-[*p*-(5-isochinolinsulfonyloxy)-benzyl]ethyl}-5-isochinolinsulfonamid zu erhalten.

45

50

228 mg der obengenannten Verbindung wurden in 1,5 ml Methanol gelöst, der Lösung wurde 1 ml einer wässrigen 1n Natriumhydroxidlösung zugegeben und die Mischung wurde 3 h unter Rückfluss gehalten und danach abgekühlt, und nach der Verdünnung mit Wasser wurde mit Zitronensäure angesäuert und danach mit Natriumbicarbonat alkalisch gemacht und danach zweimal mit 100 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen, und der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (20:1) eluiert, um 162 mg der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

55

60

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 1,2–1,6 (2H, m), 1,6–2,0 (3H, m), 2,0–2,2 (2H, m), 2,4–2,9 (5H, m), 3,5 (1H, m), 4,21 (1H, q, $J = 6,08$ Hz), 4,44 (1H, d, $J = 16,36$ Hz), 4,66 (1H, d, $J = 16,11$ Hz), 6,51 (2H, d, $J = 8,55$ Hz), 6,79 (2H, d, $J = 8,55$ Hz), 7,17 (1H, dd, $J = 8,30, 1,96$ Hz), 7,25 (1H, d, $J = 8,06$ Hz), 7,33 (1H, d, $J = 1,96$ Hz), 7,57 (1H, t, $J = 7,57$ Hz), 8,12 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,25 (1H, d, $J = 6,10$ Hz), 8,33 (1H, dd, $J = 7,32, 0,98$ Hz), 8,50 (1H, d, $J = 5,86$ Hz), 9,21 (1H, s).

65

Beispiel 106

N-[1-(p-Hydroxybenzyl)-2-(4-hydroxypiperidino)ethyl]-N-p-methylbenzyl-5-isochinolinsulfonamid

Das gleiche Verfahren, wie im Beispiel 105 beschrieben, wurde wiederholt, ausser dass 4-Methylbenzylchlorid anstelle von 3,4-Dischorbenzylchlorid verwendet wurden, um die in der Überschrift genannte Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃ + CD₃OD, δ ppm): 1,2–1,55 (2H, m), 1,55–2,15 (5H, m), 2,33 (3H, s), 2,33–2,85 (5H, m), 3,5 (1H, m), 3,98 (1H, q, J = 6,59 Hz), 4,52 (1H, d, J = 15,63 Hz), 4,78 (1H, d, J = 15,62 Hz), 6,36 (2H, d, J = 8,05 Hz), 6,66 (2H, d, J = 8,06 Hz), 7,08 (2H, d, J = 7,56 Hz), 7,29 (2H, d, J = 7,57 Hz), 7,60 (1H, t, J = 7,57 Hz), 8,12 (1H, d, J = 8,06 Hz), 8,28 (1H, d, J = 6,10 Hz), 8,39 (1H, d, J = 7,32 Hz), 8,48 (1H, d, J = 6,35 Hz), 9,20 (1H, s).

Beispiel 107

N-{2-(4-Hydroxypiperidino)-1-[p-(5-isochinolinsulfonyloxy)benzyl]ethyl}-N-methyl-5-isochinolinsulfonamid

Die im Beispiel 103 erhaltene amorphe Verbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 89 mit Methyljodid behandelt und das Zwischenprodukt wurde nach dem Verfahren von Beispiel 104 der alkalischen Hydrolyse unterzogen, um das gleiche Produkt wie in Beispiel 99 zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1,20–1,42 (2H, m), 1,68 (2H, m), 2,01 (2H, m), 2,22 (1H, dd, J = 7,3, 13,2 Hz), 2,40 (1H, dd, J = 7,3, 13,2 Hz), 2,43–2,60 (2H, m), 2,66 (1H, dd, J = 6,8, 13,7 Hz), 2,84 (3H, s), 2,85 (1H, dd, J = 6,4, 13,7 Hz), 3,58 (1H, m), 4,10 (1H, m), 6,61 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,59 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,63 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,12 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,23–8,35 (4H, m), 8,55 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,58 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,83 (1H, d, J = 5,9 Hz), 9,29 (1H, s), 9,42 (1H, s)

Bezugsbeispiel 24

1-(N-Benzyloxycarbonyltyrosyl)-4-phenylpiperazin

12,3 g N-Benzyloxycarbonyltyrosin und 6,6 g N-Phenylpiperazin wurden in 150 ml Methylenchlorid gelöst und der Lösung wurden 8,4 g DCC zugegeben, und die Mischung wurde 5 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Das ausgefällte unlösliche Material wurde abfiltriert und das Filtrat wurde bei reduziertem Druck konzentriert und der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Hexan/Ethylacetat (1:1 bis 1:2) eluiert, um 10,5 g der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 2,63 (1H, m), 2,88–3,24 (6H, m), 3,48 (1H, m), 3,68 (2H, m), 4,88 (1H, m), 5,07 (1H, d, J = 12,7 Hz), 5,11 (1H, d, J = 12,7 Hz), 5,34 (1H, br), 5,67 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,71 (2H, d, J = 8,3 Hz), 6,84 (2H, d, J = 8,3 Hz), 6,90 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,04 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,26 (2H, t, J = 7,3 Hz), 7,34 (5H, s).

Beispiel 108

1-[N,O-Bis(5-isochinolinsulfonyl)tyrosyl]-4-phenylpiperazin

4,59 g der im Bezugsbeispiel 24 erhaltenen amorphen Verbindung wurden in 50 ml Methanol gelöst, der Lösung wurden 3 g 5% Palladium auf Kohlenstoff zugegeben und die Mischung wurde 17 h lang bei Raumtemperatur in einer Wasserstoffatmosphäre gerührt. Das resultierende unlösliche Material wurde abfiltriert und das Filtrat wurde bei reduziertem Druck konzentriert, um den Rückstand zu erhalten, der danach in 50 ml Chloroform suspendiert wurde. Der Suspension wurden nacheinander unter Eiskühlung 5,7 g 5-Isochinolinsulfonylchlorid.HCl und 10 ml Triethylamin zugegeben, und die Mischung wurde 3 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe von 200 ml Wasser wurde die Mischung zweimal mit 100 ml Chloroform extrahiert, der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert. Der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (80:1 bis 30:1) eluiert, um 5,46 g der in der Überschrift genannten Verbindung in einer gelben amorphen Form zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 2,50–2,90 (7H, m), 2,92–3,17 (2H, m), 3,24 (1H, m), 4,32 (1H, m), 5,99 (1H, br), 6,65 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,80 (2H, d, J = 7,8 Hz), 6,89 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,94 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,29 (2H, dd, J = 7,3, 8,3 Hz), 7,51 (1H, t, J = 7,8 Hz), 7,59 (1H, dd, J = 7,3, 8,3 Hz), 8,09–8,31 (5H, m), 8,50 (1H, d, J = 6,4 Hz), 8,69 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,81 (1H, d, J = 5,9 Hz), 9,28 (1H, s), 9,39 (1H, s).

Beispiel 109

1-[N,O-Bis(5-isochinolinsulfonyl)-N-methyl-tyrosyl]-4-phenylpiperazin

2,27 g der im Beispiel 108 erhaltenen amorphen Verbindung wurden in 30 ml Dimethylformamid gelöst, der Lösung wurden unter Eiskühlung nacheinander 160 mg 60%iges Natriumhydrid und 0,3 ml Methyljodid zugegeben und die Mischung wurde 90 min lang unter Eiskühlung gerührt. Nach der Zugabe von 80 ml Wasser wurde die Reaktionsmischung mit 100 ml Ethylacetat extrahiert und der Extrakt wurde mit 80 ml ei-

CH 680 441 A5

ner gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert. Der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (60:1) eluiert, um 1,8 g der in der Überschrift genannten Verbindung in einer gelben amorphen Form zu erhalten.

- 5 IR (KBr) cm^{-1} : 1668, 1475, 1360, 1130;
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 2,45 (1H, dd, $J = 4,6, 13,1$ Hz), 2,63 (1H, m), 2,82–3,07 (4H, m), 3,03 (3H, s), 3,13–3,29 (2H, m), 3,43–3,65 (4H, m), 5,11 (1H, dd, $J = 4,6, 10,3$ Hz), 6,76 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,85 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,88 (1H, t, $J = 8,6$ Hz), 7,29 (2H, dd, $J = 8,0, 8,6$ Hz), 7,49 (1H, dd, $J = 8,3, 7,3$ Hz), 7,70 (1H, dd, $J = 8,3, 7,3$ Hz), 8,16 (1H, dd, $J = 1,0, 7,3$ Hz), 8,21 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,30 (1H, dd, $J = 1,0, 7,3$ Hz), 8,41 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 8,51 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 8,68 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 8,80 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 9,36 (1H, s), 9,40 (1H, s).

Beispiel 110

- 15 1-[N-(5-Isochinolinsulfonyl)-N-methyltyrosyl]-4-phenylpiperazin

1,15 g der im Beispiel 109 erhaltenen amorphen Verbindung wurden in 20 ml Methanol suspendiert, der Lösung wurden 2 ml einer wässrigen 2n Natriumhydroxidlösung zugegeben und die Mischung wurde 90 min unter Rückfluss gehalten. Nach der Zugabe von 100 ml Wasser wurde die Reaktionsmischung zweimal mit 50 ml Chloroform extrahiert und der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert. Der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (80:1 bis 50:1) eluiert, um 820 mg der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

- 20 IR (KBr) cm^{-1} : 1638, 1590, 1440, 1326, 1150;
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 2,56 (1H, dd, $J = 5,4, 12,7$ Hz), 2,61 (1H, m), 2,90–3,22 (3H, m), 3,15 (3H, s), 3,43 (1H, m), 3,51–3,71 (4H, m), 5,13 (1H, dd, $J = 5,9, 9,8$ Hz), 5,53 (1H, br), 6,62 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,84 (2H, d, $J = 7,8$ Hz), 6,89 (1H, t, $J = 7,3$ Hz), 6,90 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,26 (2H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,70 (1H, dd, $J = 7,3, 8,3$ Hz), 8,21 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,32 (1H, dd, $J = 1,0, 7,3$ Hz), 8,38 (1H, d, $J = 5,9$ Hz), 8,66 (1H, d, $J = 5,9$ Hz), 9,33 (1H, br).

- 30 Beispiel 111

Das Produkt von Beispiel 108 wurde nach dem im Beispiel 110 beschriebenen Verfahren der alkalischen Hydrolyse unterzogen, um 1-[N-(5-Isochinolinsulfonyltyrosyl)]-4-phenylpiperazin in einer gelben amorphen Form zu erhalten.

- 35 IR (KBr) cm^{-1} : 1630, 1590, 1510, 1440, 1325, 1220, 1150, 1128;
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 - CD_3OD , δ ppm): 2,60 (1H, m), 2,72–2,77 (2H, m), 2,88 (4H, m), 3,10–3,43 (3H, m), 4,37 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 6,40 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,72 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,83 (2H, d, $J = 7,8$ Hz), 6,91 (1H, t, $J = 7,3$ Hz), 7,27 (2H, dd, $J = 7,8, 8,3$ Hz), 7,63 (1H, dd, $J = 7,3, 8,3$ Hz), 8,17 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,30 (1H, dd, $J = 1,0, 7,3$ Hz), 8,38 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 8,60 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 9,24 (1H, s).

- 40

Bezugsbeispiel 25

N-Benzoyloxycarbonylhomopiperazin

Zu 230 ml Dimethylformamid wurden 25 g Homopiperazin und 5,4 g Natriumbicarbonat und danach 25 ml Wasser zugegeben, gefolgt von einer tropfenweisen Zugabe, unter Rühren und Eiskühlung, von 10 g Benzoyloxycarbonylchlorid, und die Mischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach dem Verdampfen des Dimethylformamids bei reduziertem Druck wurde die Reaktionsmischung dreimal mit 100 ml Chloroform extrahiert und der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (9:1) eluiert, um 9 g der in der Überschrift genannten Verbindung als hellgelbe Flüssigkeit zu erhalten.

- 50 IR (KBr) cm^{-1} : 1695, 1420;
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 1,8 (2H, m), 2,8–3,0 (4H, m), 3,4–3,65 (4H, m), 5,15 (2H, s), 7,4 (5H, s)

- 55 Bezugsbeispiel 26

1-[N-(*t*-Butoxycarbonyl)-N-methyl]tyrosyl-4-benzoyloxycarbonylhomopiperazin

1,0 g N-*t*-Butoxycarbonyl-N-methyltyrosin wurde in 70 ml Methylenchlorin gelöst und nach der Zugabe von 793 mg N-Benzoyloxycarbonylhomopiperazin und der Zugabe von 837 mg DCC auf einmal, bei Raumtemperatur unter Rühren, wurde die Mischung bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde bei reduziertem Druck verdampft und dem resultierenden Rückstand wurde Benzol zugegeben. Das unlösliche Material wurde abfiltriert und das Filtrat wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Hexan/Ethylacetat (6:4 bis 6:5) eluiert, um 1,06 g der in der Überschrift genannten Verbindung als helles gelbliches Öl zu erhalten.

- 65

Die acetylierten Derivate dieser Verbindung zeigten die folgenden Eigenschaften:

IR (KBr) cm^{-1} : 1760, 1695, 1215, 1200;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 1,3, 1,4 (gesamt 9H, jeweils s), 1,85 (1H, m), 2,3 (3H, s), 2,82 (3H, brs), 2,7–2,9 (2H, m), 3,0–3,8 (8H, m), 5,15 (2H, brs), 7,0 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,35 (5H, brs).

5

Bezugsbeispiel 27

1-[3'-(p-Acetoxyphenyl)-2'-[N-(t-butoxycarbonyl)-N-methylamino]propyl]-4-benzyloxycarbonylhomopiperazin

10 3,56 g des im Bezugsbeispiel 26 erhaltenen Produktes wurden in 60 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst, der Lösung wurden unter Rühren und Eiskühlung 20 ml 1,0 m Boran in Tetrahydrofuran zugegeben und die Mischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wurde bei reduziertem Druck verdampft und der resultierende Rückstand wurde in 10 ml Pyridin gelöst. Der Lösung wurden 15 5 ml Essigsäureanhydrid zugegeben und die Mischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht stehengelassen. Nach der Zugabe von Eis wurde die Mischung 30 min lang gerührt und zweimal mit 60 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde mit einer gesättigten, wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (100:1) eluiert, um 2,0 g der in der Überschrift genannten Verbindung in einer hellgelben amomorphen Form zu erhalten.

20

IR (KBr) cm^{-1} : 1760, 1690, 1215, 1200;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 1,25, 1,27 (gesamt 9H, jeweils s), 1,6–1,9 (2H, m), 2,27 (3H, s), 2,4–2,8 (11H, m), 3,4–3,6 (4H, m), 5,13 (2H, brs), 6,97 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,1 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,25, 7,33 (gesamt 5H, jeweils s).

25

Beispiel 112

N-[2-(p-Acetoxybenzyl)-2-(4-benzyloxycarbonylhomopiperazinyl)ethyl]-N-methyl-5-isochinolinsulfonamid

30 1 g der im Bezugsbeispiel 27 erhaltenen amomorphen Verbindung wurden in 28 ml Methylenchlorid gelöst, der Lösung wurden unter Rühren bei Raumtemperatur 2 ml 2,6-Lutidin und danach 2 ml t-Butyldimethylsilyltrifluormethansulfonat zugegeben und die Reaktionsmischung wurde 16 h lang gerührt. Nach der Zugabe von Eis wurde die Reaktionsmischung zweimal mit 70 ml Ethylacetat extrahiert und der Extrakt wurde mit einer gesättigten, wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen. Dem Rückstand wurden 35 unter Rühren 20 ml Tetrahydrofuran und 4,28 ml 1,0 m Tetrabutylammoniumfluorid in Tetrahydrofuran zugegeben und die Reaktionsmischung wurde 40 min lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe von Eis wurde die Reaktionsmischung zweimal mit 70 ml Chloroform extrahiert und der Extrakt wurde mit einer gesättigten, wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (95:5 bis 90:10) eluiert, um 723 mg 1-[3'-(p-Acetoxyphenyl)-2'-(N-methylamino)propyl]-4-benzyloxycarbonylhomopiperazin zu erhalten.

35

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 1,8 (2H, m), 2,3 (3H, s), 2,48 (3H, d, $J = 2,0$ Hz), 2,35–3,8 (9H, m), 3,4–3,6 (4H, m), 5,1 (2H, s), 7,0 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,2 (2H, brd, $J = 8,5$ Hz), 7,35 (5H, s).

45

723 mg der obengenannten Verbindung wurden in 25 ml Dimethylformamid gelöst und der Mischung wurden unter Rühren und Eiskühlung 401 mg Triethylamin und danach 564 mg 5-Isochinolinsulfonylchlorid.HCl zugegeben und die Mischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach der Zugabe von Wasser wurde die Reaktionsmischung zweimal mit 70 ml Ethylacetat extrahiert und der Extrakt wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (100:1) eluiert, um 796 mg der in der Überschrift genannten Verbindung in einer hellgelben amomorphen Form zu erhalten.

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 1,7 (2H, m), 2,3 (3H, s), 2,7–2,8 (8H, m), 2,90, 2,91 (gesamt 3H, jeweils s), 3,3–3,55 (4H, m), 4,1 (1H, m), 5,1 (2H, s), 6,7 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,9 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,34, 7,36 (gesamt 5H, jeweils s), 7,53, 7,55 (gesamt 1H, jeweils t, $J = 7,6$ Hz), 8,1 (1H, d, $J = 6,1$ Hz), 8,18 (2H, d, $J = 6,5$ Hz), 8,55 (1H, d, $J = 6,1$ Hz), 9,25 (1H, s).

55

Beispiel 113

N-[2-(4-Benzyloxycarbonylhomopiperazinyl)-1-(p-hydroxybenzyl)ethyl]-N-methyl-5-isochinolinsulfonamid

60

400 mg der im Beispiel 112 erhaltenen amomorphen Verbindung wurden in 10 ml Methanol gelöst, der Lösung wurden 2 ml 10%iges Natriumhydroxid zugegeben und die Mischung wurde 10 min lang gerührt. Die Lösung wurde mit einer wässrigen Zitronensäurelösung angesäuert und danach mit einer gesättigten

65

wässrigen Natriumbicarbonatlösung alkalisch gemacht und danach zweimal mit 50 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der resultierende Rückstand wurde auf eine Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (100:2) eluiert, um 339 mg der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

IR (KBr) cm^{-1} : 1700, 1330, 1210, 1150, 1120;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 1,8 (2H, m), 1,37, 1,38 (gesamt 1H, jeweils dd, $J = 10,0, 13,8$ Hz), 1,55 (1H, dd, $J = 13,8, 9,8$ Hz), 2,75 (4H, m), 2,7–3,0 (2H, m), 3,0 (3H, s), 3,5 (4H, m), 3,8 (1H, m), 5,13 (2H, s), 6,17 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,50, 6,51 (gesamt 2H, jeweils d, $J = 8,0$ Hz), 7,49, 7,50 (gesamt 1H, jeweils t, $J = 7,7$ Hz), 8,03 (1H, d, $J = 6,1$ Hz) 8,13 (1H, d, $J = 7,8$ Hz), 8,23 (1H, d, $J = 7,1$ Hz), 6,43 (1H, d, $J = 6,1$ Hz), 9,24 (1H, s), 7,35 (5H, s).

Beispiel 114

220 mg der im Beispiel 113 erhaltenen amorphen Verbindung wurden in 2 ml Essigsäure gelöst, der Lösung wurden 6 ml 25%iger Bromwasserstoff in Essigsäure zugegeben und die Mischung wurde 20 min lang bei Raumtemperatur gerührt. 40 ml Trockenether wurden der Reaktionsmischung zugegeben, um einen weissen Niederschlag zu bilden, der dann mit einer gesättigten, wässrigen Natriumbicarbonatlösung alkalisch gemacht und zweimal mit 20 ml Chloroform/Isopropanol (5:1) extrahiert wurde. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen, und der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (20:80 bis 30:70) eluiert, um 67 mg N-[1-(p-Hydroxy)benzyl-2-homopiperazinylethyl]-N-methyl-5-isochinolinsulfonamid als hellgelbes Öl zu erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 1,75 (2H, m), 2,3–3,0 (12H, m), 2,93 (3H, s), 3,96 (1H, m), 6,3 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,6 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,6 (1H, t, $J = 8,1$ Hz), 8,1 (1H, d, $J = 5,3$ Hz), 8,12 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,2 (1H, d, $J = 7,4$ Hz), 8,45 (1H, d, $J = 6,1$ Hz), 9,26 (1H, s).

Bezugsbeispiel 28

1-Benzylloxycarbonyl-4-(N-t-butoxycarbonyltyrosyl)homopiperazin

15,29 g N-t-Butoxycarbonyltyrosin und 12,73 g N-Benzylloxycarbonylhomopiperazin wurden in 280 ml Tetrahydrofuran gelöst, der Lösung wurden unter Rühren bei Raumtemperatur 8,09 g 1-Hydroxybenzotriazolhydrat und 11,77 g DCC zugegeben, und die Reaktionsmischung wurde 16 h lang gerührt. Die Reaktionsmischung wurde bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen, dem Rückstand wurde Benzol zugegeben und das unlösliche Material wurde durch Absaugen filtriert und mit Benzol gewaschen. Die Benzolschichten wurden kombiniert und bei reduziertem Druck verdampft. Der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (100:1) eluiert, um 26,42 g der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 1,41 (9H, s), 1,5–2,0 (2H, m), 2,75–3,05 (2H, m), 3,05–3,7 (8H, m), 4,67 (1H, m), 5,10, 5,12 (gesamt 2H, jeweils s), 5,25 (1H, m), 6,0 (1H, br), 6,68, 6,72 (gesamt 2H, jeweils d, $J = 8,57$ Hz), 7,02, 7,03 (gesamt 2H, jeweils d, $J = 8,57$ Hz), 7,32, 7,34 (gesamt 5H, jeweils s).

Beispiel 115

N-{2-[(4-Benzylloxycarbonyl)homopiperazinyl]-1-[p-(5-isochinolinsulfonyloxy)benzyl]ethyl}-5-isochinolinsulfonamid

3,0 g der im Bezugsbeispiel 28 erhaltenen amorphen Verbindung wurden in 20 ml Tetrahydrofuran gelöst, der Lösung wurden 24 ml 1M Boran in Tetrahydrofuran zugegeben und die Mischung wurde in einer Stickstoffatmosphäre bei Raumtemperatur 15 h lang gerührt. Nachdem die Reaktion abgeschlossen war, wurde das Lösungsmittel bei reduziertem Druck verdampft und dem resultierenden Rückstand wurden 3 g Kaliumbicarbonat zugegeben. Die Mischung wurde 30 min lang bei Raumtemperatur gerührt und zweimal mit 200 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert, um 1-Benzylloxycarbonyl-4-[2-(t-butoxycarbonylamino)-3-(p-hydroxyphenyl)propyl]homopiperazin zu erhalten.

Diese Verbindung wurde in 6 ml Ethylacetat gelöst, der Lösung wurden 30 ml 4n Chlorwasserstoff in Ethylacetat zugegeben und die Mischung wurde 30 min lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde bei reduziertem Druck verdampft und der resultierende Rückstand wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung alkalisch gemacht und zweimal mit 200 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen, um 2,43 g 1-[2-Amino-3-(p-hydroxyphenyl)propyl]-4-benzylloxycarbonylhomopiperazin zu erhalten.

Dieses Zwischenprodukt wurde in 65 ml Tetrahydrofuran gelöst, dieser Lösung wurden bei Raumtemperatur und unter Rühren 4,03 g 5-Isochinolinsulfonylchlorid.HCl und 8,9 ml Triethylamin zugegeben, und die Mischung wurde 16 h lang gerührt. Nach der Zugabe einer gesättigten Natriumbicarbonatlösung

wurde die Mischung zweimal mit 300 ml Chloroform extrahiert und der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen.

Der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (20:1) eluiert, um 2,26 g der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1,43 (2H, m), 2,2 (6H, m), 2,73 (2H, m), 2,9–3,4 (5H, m), 5,07 (2H, s), 5,34 (1H, br), 6,62 (2H, d, J = 8,57 Hz), 6,84, 6,86 (gesamt 2H, jeweils d, J = 8,57 Hz), 7,32, 7,33 (gesamt 5H, jeweils s), 7,63 (1H, t, J = 8,28 Hz), 7,67 (1H, m), 8,16 (1H, t, J = 8,28 Hz), 7,67 (1H, m), 8,16 (1H, t, J = 7,42 Hz), 8,22–8,45 (4H, m), 8,53 (1H, d, J = 6,28 Hz), 8,66 (1H, dd, J = 6,57, 1,0 Hz), 8,82 (1H, d, J = 6,28 Hz), 9,31, 9,34 (gesamt 1H, jeweils s), 9,42 (1H, s).

Beispiel 116

1,0 g des im Beispiel 115 erhaltenen Produktes wurden in 5 ml Methanol und 5 ml Tetrahydrofuran gelöst, der Lösung wurden 10 ml 1n Natriumhydroxid zugegeben und die Mischung wurde 2 h lang unter Rückfluss gehalten und danach abgekühlt. Die Reaktionsmischung wurde mit Zitronensäure angesäuert und danach mit Natriumbicarbonat alkalisch gemacht, das erzeugte unlösliche Material wurde danach in Methanol gelöst. Die Lösung wurde zweimal mit 100 ml Chloroform extrahiert und der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert. Der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (20:1) eluiert, um 458 mg N-{2-(-4-Benzyloxy-carbonyl-homopiperazinyl)-1-(p-hydroxybenzyl)ethyl}-5-isochinolinsulfonamid in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1,72 (2H, brs), 2,3–2,9 (8H, m), 3,1–3,7 (5H, m), 5,12 (2H, s), 6,27 (2H, d, J = 7,32 Hz), 6,57 (2H, d, J = 7,32 Hz), 7,6 (1H, br), 7,33 (6H, s), 7,63 (1H, t, J = 7,57 Hz), 8,17 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,33 (2H, d, J = 7,08 Hz), 8,52 (1H, brs), 9,28 (1H, brs).

Beispiel 117

N-{1-[p-(5-Isochinolinsulfonyloxy)-benzyl]-2-homopiperazinylethyl}-5-isochinolinsulfonamid

Zu 1,0 g des im Beispiel 115 erhaltenen Produktes wurden 6 ml 30%iger Bromwasserstoff in Essigsäure bei Raumtemperatur und unter Rühren zugegeben und die Mischung wurde weitere 24 h lang gerührt. Nach der Zugabe von 100 ml Ether wurde die Reaktionsmischung 30 min lang gerührt, um ein Salz zu bilden, das danach durch Filtration aufgefangen, mit Ether gewaschen und im Exsikator getrocknet wurde. Das Salz wurde in Wasser gelöst und die Lösung wurde mit Natriumbicarbonat alkalisch gemacht und zweimal mit 100 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen, um 830 mg der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1,37 (2H, m), 2,1–2,9 (12H, m), 3,22 (1H, m), 6,62 (2H, d, J = 8,79 Hz), 6,87 (2H, d, J = 8,54 Hz), 7,64 (1H, t, J = 7,82 Hz), 7,66 (1H, t, J = 7,82 Hz), 8,18 (1H, d, J = 8,31 Hz), 8,23–8,36 (3H, m), 8,40 (1H, d, J = 6,35 Hz), 8,53 (1H, d, J = 6,1 Hz), 8,67 (1H, d, J = 6,11 Hz), 8,81 (1H, d, J = 6,35 Hz), 9,33 (1H, s), 9,42 (1H, s).

Beispiel 118

N-{1-[p-(5-Isochinolinsulfonyloxy)benzyl]-2-[4-(3-phenylpropionyl)homopiperazinyl]ethyl}-5-isochinolinsulfonamid

420 mg der im Beispiel 117 erhaltenen amorphen Verbindung wurden in 6 ml Methylenchlorid gelöst, der Lösung wurden bei Raumtemperatur unter Rühren 125 mg 3-Phenylpropionylchlorid und 100 mg Triethylamin zugegeben und die Mischung wurde 17 h lang gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit einer gesättigten, wässrigen Natriumbicarbonatlösung alkalisch gemacht und zweimal mit 50 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (30:1) eluiert, um 400 mg der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1,46 (2H, m), 1,9–2,4 (6H, m), 2,4–2,6 (2H, m), 2,6–2,82 (2H, m), 2,82–2,98 (2H, m), 2,98–3,12 (1H, m), 3,12–3,33 (3H, m), 3,4 (1H, t, J = 6,28 Hz), 6,61, 6,63 (gesamt 2H, jeweils d, J = 8,57 Hz), 6,82, 6,85 (gesamt 2H, jeweils d, J = 8,57 Hz), 7,1–7,35 (5H, m), 7,64 (1H, t, J = 8,28 Hz), 7,66 (1H, t, J = 8,28 Hz), 8,1–8,45 (5H, m), 8,52 (1H, d, J = 6,28 Hz), 8,67 (1H, dd, J = 6,28, 1,0 Hz), 8,82 (1H, d, J = 6,28 Hz), 9,33, 9,34 (gesamt 1H, jeweils s), 9,42 (1H, s).

Beispiel 119

N-{1-(p-Hydroxybenzyl)-2-[4-(3-phenylpropionyl)homopiperazinyl]ethyl}-5-isochinolinsulfonylamid

400 mg der im Beispiel 118 erhaltenen amorphen Verbindung wurden in 2 ml Methanol und 2 ml Tetrahydrofuran gelöst, der Lösung wurden 4 ml 1n Natriumhydroxid zugegeben und die Mischung wurde 3 h

lang unter Rückfluss gehalten und danach abgekühlt. Die Reaktionsmischung wurde mit Zitronensäure angesäuert und danach mit Natriumbicarbonat alkalisch gemacht, um ein unlösliches Material zu bilden, das danach in einer kleinen Menge Methanol gelöst und zweimal mit 50 ml Chloroform extrahiert wurde. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (30:1) eluiert, um 230 mg der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1,64 (2H, m), 2,3–2,85 (10H, m), 2,96 (2H, t, J = 8,3 Hz), 3,15–3,6 (5H, m), 6,31, 6,35 (gesamt 2H, jeweils d, J = 8,30 Hz), 6,57, 6,61 (gesamt 2H, jeweils d, J = 8,30 Hz), 7,1–7,4 (5H, m), 7,65 (1H, t, J = 8,06 Hz), 8,19 (1H, d, J = 8,23 Hz), 8,25–8,4 (2H, m), 8,55 (1H, d, J = 6,28 Hz), 9,32 (1H, s).

Bezugsbeispiel 29

1-Benzoyloxycarbonyl-4-(N-t-butoxycarbonyl-o-methyl)tyrosylhomopiperazin

5,0 g der im Bezugsbeispiel 28 erhaltenen amorphen Verbindung wurden in 25 ml Tetrahydrofuran und 25 ml Dimethylformamid gelöst, der Lösung wurden unter Rühren und Eiskühlung 0,41 g 60%iges Natriumhydrid zugegeben und danach liess man die Mischung auf Raumtemperatur erwärmen und rührte 30 min lang. Nach der Zugabe von 1,43 g Methyljodid wurde die Reaktionsmischung 16 h lang gerührt und nach der Zugabe einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung wurde zweimal mit 300 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (100:1) eluiert, um 3,76 g der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1,41 (9H, s), 1,65–2,0 (2H, m), 2,8–3,05 (2H, m), 3,05–3,65 (8H, m), 3,77 (3H, s), 5,68 (1H, m), 5,10 (2H, s), 5,23 (1H, m), 6,79 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,54 Hz), 7,33 (5H, s).

Bezugsbeispiel 30

1-(N-t-Butoxycarbonyl-o-methyl)tyrosyl-4-phenylacetylhomopiperazin

1,02 g der im Bezugsbeispiel 29 erhaltenen amorphen Verbindung wurden in 25 ml Methanol gelöst, der Lösung wurden unter Eiskühlung 250 mg 5% Palladium auf Kohlenstoff zugegeben und nach dem Erwärmen der Mischung auf Raumtemperatur wurde die katalytische Reduktion 6 h lang durchgeführt. Der Katalysator wurde abfiltriert und mit Methanol gewaschen, und die Methanollösung wurde verdampft, um 800 mg (N-t-Butoxycarbonyl-o-methyl)tyrosylhomopiperazin zu erhalten.

400 mg dieser Verbindung wurden in 6 ml Methylenchlorid gelöst, der Lösung wurden 195 mg Phenylacetylchlorid und 190 mg Triethylamin zugegeben und die Mischung wurde bei Raumtemperatur 24 h lang gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung alkalisch gemacht und zweimal mit 100 ml Chloroform extrahiert und der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen.

Der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (50:1) eluiert, um 433 mg der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1,41 (9H, s), 1,6–2,0 (2H, m), 2,7–3,75 (12H, m), 3,77, 3,78 (gesamt 3H, jeweils s), 4,65 (1H, m), 5,13, 5,24 (gesamt 1H, jeweils d, J = 9,14 Hz), 6,78, 6,79 (gesamt 2H, jeweils d, J = 9,71 Hz), 7,08, 7,11 (gesamt 2H, jeweils d, J = 9,71 Hz), 7,28 (5H, m).

Beispiel 120

1-[N-(5-Isochinolinsulfonyl)-o-methyl]tyrosyl-4-phenylacetylhomopiperazin

433 mg der im Bezugsbeispiel 30 erhaltenen amorphen Verbindung wurden in 1 ml Ethylacetat gelöst, der Lösung wurden 4 ml 4n Chlorwasserstoff in Ethylacetat zugegeben und nach minütigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel bei reduziertem Druck verdampft. Dem resultierenden Rückstand wurde eine gesättigte, wässrige Natriumbicarbonatlösung zugegeben und die Lösung wurde zweimal mit 50 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert. Dem resultierenden Rückstand wurden bei Raumtemperatur unter Rühren 6 ml Tetrahydrofuran als auch 275 mg 5-Isochinolinsulfonylchlorid.HCl und 1,2 ml Triethylamin zugegeben und die Mischung wurde weitere 18 h lang gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung alkalisch gemacht und zweimal mit 50 ml Chloroform extrahiert und der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (30:1) eluiert, um 439 mg der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1,5–1,9 (2H, m), 2,4–2,9 (3H, m), 2,9–4,0 (9H, m), 3,67, 3,68, 3,70 (gesamt 3H, jeweils s), 4,18 (1H, m), 6,18 (1H, m), 6,25–6,5 (2H, m), 6,7 (2H, m), 7,28 (5H, m), 7,54, 7,56 (gesamt

1H, jeweils t, J = 7,81 Hz), 8,09 (1H, t, J = 7,81 Hz), 8,15–8,3 (2H, m), 8,63 (1H, m), 9,22, 9,26 (gesamt 1H, jeweils s).

Beispiel 121

5 1-[N,O-Dimethyl-N-(5-isochinolinsulfonyl)]tyrosyl-4-phenylacetylhomopiperazin

439 mg der im Beispiel 120 erhaltenen amorphen Verbindung wurden in 2,5 ml Tetrahydrofuran und 2,5 ml Dimethylformamid gelöst, der Lösung wurden unter Eiskühlung 30 mg 60%iges Natriumhydrid zugegeben und danach wurde die Mischung auf Raumtemperatur erwärmt und 30 min lang gerührt. Nach der Zugabe von 110 mg Methyljodid wurde die Reaktionsmischung weitere 16 h lang gerührt. Nach der Zugabe einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung wurde die Reaktionsmischung zweimal mit 50 ml Chloroform extrahiert und der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (30:1) eluiert, um 348 mg der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

1H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1,5–2,0 (2H, m), 2,2–4,0 (12H, m), 3,03, 3,07, 3,08, 3,19 (gesamt 3H, jeweils s), 3,71, 3,73, 3,75 (gesamt 3H, jeweils s), 4,9 (1H, m), 6,5–6,78 (2H, m), 6,78–7,0 (2H, m), 7,26 (5H, m), 7,68 (1H, m), 8,1–8,33 (2H, m), 8,42 (1H, m), 8,66 (1H, m), 9,32 (1H, m).

20 Beispiel 122

1-Benzoyloxycarbonyl-4-[N,O-bis-(5-isochinolinsulfonyl)tyrosyl]homopiperazin

6,44 g der im Bezugsbeispiel 28 erhaltenen amorphen Verbindung wurden in 6 ml Ethylacetat gelöst, der Lösung wurden bei Raumtemperatur unter Rühren 60 ml 4n Chlorwasserstoff in Ethylacetat zugegeben und die Mischung wurde 3 h lang gerührt. Die Reaktionsmischung wurde bei reduziertem Druck konzentriert und nach der Zugabe von Benzol wurde erneut bei reduziertem Druck konzentriert, um 1-Benzoyloxycarbonyl-4-tyrosylhomopiperazin-hydrochlorid in einer amorphen Form zu erhalten.

Diesem Zwischenprodukt wurden 130 ml Tetrahydrofuran als auch 7,88 g 5-Isochinolinsulfonylchlorid.HCl und 18 ml Triethylamin zugegeben und die Mischung wurde 18 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung alkalisch gemacht und zweimal mit 700 ml Chloroform extrahiert und der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (30:1) eluiert, um 5,50 g der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

1H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1,65 (2H, m), 2,4–3,8 (10H, m), 4,17 (1H, m), 5,1 (2H, m), 6,02 (1H, d, J = 9,52 Hz), 6,47, 6,51 (gesamt 2H, jeweils d, J = 8,55 Hz), 6,75 (2H, d, J = 8,55 Hz), 7,29, 7,33 (gesamt 5H, jeweils s), 7,58, 7,60 (gesamt 1H, jeweils t, J = 8,06 Hz), 8,1–8,3 (5H, m), 8,52 (1H, d, J = 6,11 Hz), 8,64 (1H, d, J = 6,10 Hz), 8,84 (1H, d, J = 5,37 Hz), 9,29 (1H, s), 9,41 (1H, s).

40 Beispiel 123

1-Benzoyloxycarbonyl-4-[N-(5-isochinolinsulfonyl)tyrosyl]homopiperazin

5,50 g der im Beispiel 122 erhaltenen amorphen Verbindung wurden in 30 ml Methanol und 30 ml Tetrahydrofuran gelöst, der Lösung wurden 60 ml 1n Natriumhydroxid zugegeben und die Mischung wurde 2 h unter Rückfluss gehalten und danach abgekühlt. Die Reaktionsmischung wurde mit Zitronensäure angesäuert und danach mit Natriumbicarbonat alkalisch gemacht, es resultierte ein unlösliches Material, das mit einer kleinen Menge Methanol aufgelöst wurde und danach wurde die Lösung zweimal mit 400 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen und der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (20:1) eluiert, um 3,1 g der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

1H-NMR (CDCl₃ + CD₃OD, δ ppm): 1,82 (2H, m), 2,48 (1H, m), 2,68 (1H, dt, J = 6,85, 5,71 Hz), 3,1–3,8 (8H, m), 4,16 (1H, m), 5,12, 5,13 (gesamt 2H, jeweils s), 6,14, 6,17 (gesamt 2H, jeweils d, J = 8,55 Hz), 6,52, 6,53 (gesamt 2H, jeweils d, J = 8,55 Hz), 7,33, 7,35 (gesamt 5H, jeweils s), 7,61 (1H, m), 8,16 (1H, d, J = 8,06 Hz), 8,2–8,45 (2H, m), 8,53 (1H, d, J = 6,11 Hz), 9,21 (1H, s).

Bezugsbeispiel 31

N-Benzoyloxycarbonyltyrosin und N-t-Butoxycarbonylhomopiperazin wurden nach dem Verfahren des Bezugsbeispiels 28 behandelt, um 1-(N-Benzoyloxycarbonyl)tyrosyl-4-t-butoxycarbonylhomopiperazin in einer farblosen, amorphen Form zu erhalten.

1H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1,42, 1,44 (gesamt 9H, jeweils s), 1,6–2,0 (2H, m), 2,7–3,8 (10H, m), 4,75 (1H, m), 5,04 (1H, d, J = 11,42 Hz), 5,13 (1H, d, J = 11,42 Hz), 5,5 (1H, m), 6,72 (2H, m), 7,02 (2H, m), 7,34 (5H, s).

65

Bezugsbeispiel 32

1-(O-Acetyl-N-benzyloxycarbonyl)-tyrosyl-4-t-butoxycarbonylhomopiperazin

5 690 mg der im Bezugsbeispiel 31 erhaltenen amorphen Verbindung wurden in 7 ml Pyridin gelöst und der Lösung wurden bei Raumtemperatur unter Rühren 3,5 ml Essigsäureanhydrid zugegeben und die Mischung wurde weitere 18 h lang gerührt. Nachdem die Reaktionsmischung zu einer gesättigten wässrigen Natriumhydroxidlösung gegossen wurde, um die Mischung alkalisch zu machen, wurde die Mischung zweimal mit 100 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (100:1) eluiert, um 670 mg der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

10 ¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1,41, 1,43 (gesamt 9H, jeweils s), 1,5–2,0 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,8–3,7 (10H, m), 4,7 (1H, m), 5,05 (1H, d, J = 11,4 Hz), 5,13 (1H, d, J = 11,4 Hz), 5,52 (1H, m), 6,99 (2H, d, J = 7,42 Hz), 7,21 (2H, d, J = 7,42 Hz), 7,34 (5H, s).

Bezugsbeispiel 33

1-(O-Acetyl-N-benzyloxycarbonyl)-tyrosyl-4-(3-phenylpropyl)homopiperazin

20 670 mg der im Bezugsbeispiel 32 erhaltenen amorphen Verbindung wurden in 2 ml Ethylacetat gelöst, und der Lösung wurden bei Raumtemperatur unter Rühren 7 ml 3n Chlorwasserstoff in Ethylacetat zugegeben und die Mischung wurde weitere 30 min lang gerührt, mit einer wässrigen Natriumbicarbonatlösung alkalisch gemacht, mit Natriumchlorid gesättigt und zweimal mit 100 ml Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um 460 mg 1-(O-Acetyl-N-benzyloxycarbonyl)tyrosylhomopiperazin zu erhalten.

25 Diese Verbindung wurde in 6 ml Dimethylformamid gelöst und dieser Lösung wurden bei Raumtemperatur unter Rühren 150 mg Kaliumcarbonat, 160 mg Natriumjodid und 210 mg 1-Brom-3-phenylpropan zugegeben und die Mischung wurde 20 h lang gerührt. Nach der Zugabe einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung wurde die Reaktionsmischung zweimal mit 100 ml Chloroform extrahiert und der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (100:1) eluiert, um 430 mg der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

30 ¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1,5–2,0 (6H, m), 2,26 (3H, s), 2,3–2,7 (6H, m), 2,9–3,8 (6H, m), 4,84 (1H, m), 5,03 (1H, d, J = 11,99 Hz), 5,12 (1H, d, J = 11,99 Hz), 5,6 (1H, m), 6,97 (2H, dd, J = 8,57, 1,0 Hz), 7,1–7,3 (7H, m), 7,33 (5H, s).

Bezugsbeispiel 34

1-(3-Phenylpropyl)-4-tyrosylhomopiperazin

40 430 mg der im Bezugsbeispiel 33 erhaltenen amorphen Verbindung wurden in 5 ml Methanol gelöst, der Lösung wurden bei Raumtemperatur unter Rühren 120 mg Kaliumcarbonat zugegeben und die Reaktionsmischung wurde 70 h lang gerührt. Nach der Zugabe einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung wurde die Reaktionsmischung mit Zitronensäure angesäuert und zweimal mit 100 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (100:1) eluiert, um 395 mg 1-(N-Benzyloxycarbonyl)tyrosyl-4-(3-phenylpropyl)homopiperazin zu erhalten.

50 Diese Verbindung wurde in 15 ml Methanol gelöst und der Lösung wurden unter Eiskühlung 0,05 ml konzentrierte Chlorwasserstoffsäure und 150 mg 5% Palladium auf Kohlenstoff zugegeben. Nach dem Erwärmen der Reaktionsmischung auf Raumtemperatur wurde die katalytische Reduktion 8 h lang in einer Wasserstoffatmosphäre durchgeführt. Der Katalysator mit Palladium auf Kohlenstoff wurde durch Absaugen filtriert und mit Methanol gewaschen. Die Filtrate wurden kombiniert und bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen, und dem resultierenden Rückstand wurde eine gesättigte wässrige Natriumchloridlösung zugegeben. Die Mischung wurde mit einer wässrigen Natriumbicarbonatlösung alkalisch gemacht, das ausgefällte unlösliche Material wurde durch Zusatz einer kleinen Methanolmenge aufgelöst und die Mischung wurde zweimal mit 80 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen, und der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (20:1) eluiert, um 180 mg der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

60 ¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1,75 (4H, m), 2,3–2,8 (10H, m), 2,92 (1H, m), 3,1–3,8 (4H, m), 3,86 (1H, q, J = 6,28 Hz), 6,65, 6,66 (gesamt 2H, jeweils d, J = 8,57 Hz), 6,99, 7,00 (gesamt 2H, jeweils d, J = 8,57 Hz), 7,1–7,35 (5H, m).

65

Beispiel 124

1-[N-(5-Isochinolinsulfonyl)tyrosyl]-4-(3-phenylpropyl)homopiperazin

180 mg der im Bezugsbeispiel 34 erhaltenen amorphen Verbindung wurden in 4 ml Tetrahydrofuran gelöst und der Lösung wurden bei Raumtemperatur unter Rühren 137 mg 5-Isochinolinsulfonylchlorid.HCl und 0,2 ml Triethylamin zugegeben und die Mischung wurde 15 h lang gerührt. Nach der Zugabe einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung wurde die Reaktionsmischung mit Natriumbicarbonat alkalisch gemacht und das ausgefällte unlösliche Material wurde durch Zugabe einer kleinen Methanolmenge ölig gemacht und die Mischung wurde zweimal mit 50 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der resultierende Rückstand wurde auf einer Riesegelkolonne und einer präparativen Dünnschichtchromatographieplatte angewendet und mit Chloroform/Methanol (10:1) eluiert, um 130 mg der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃ + CD₃OD, δ ppm): 1,76 (4H, m), 2,3–2,8 (10H, m), 3,1–3,7 (4H, m), 4,22 (1H, m), 6,17, 6,19 (gesamt 2H, jeweils d, J = 8,57 Hz), 6,53, 6,56 (gesamt 2H, jeweils d, J = 8,57 Hz), 7,1–7,4 (5H, m), 7,57, 7,59 (gesamt 1H, jeweils t, J = 8,28 Hz), 8,12 (1H, d, J = 8,28 Hz), 8,15–8,35 (2H, m), 8,53 (1H, dd, J = 6,28, 1,0 Hz), 9,18 (1H, s).

Bezugsbeispiel 35

1-[N-(t-Butoxycarbonyl)-p-nitrophenylalanyl]-4-(p-methoxyphenyl)piperazin

9,00 g N-(t-Butoxycarbonyl)-p-nitrophenylalanin wurden in 120 ml Tetrahydrofuran, 100 ml Methylenchlorid und 100 ml Chloroform gelöst und der Lösung wurden nacheinander 7,68 g N-(p-Methoxyphenyl)piperazindihydrochlorid und 4,44 g N-Hydroxybenzotriazolmonohydrat als auch 20 ml Triethylamin und 6 g DCC zugegeben und die Mischung wurde bei Raumtemperatur 18 h lang gerührt. Die Reaktionsmischung wurde bei reduziertem Druck auf ein Drittel des ursprünglichen Volumens konzentriert und nach der Zugabe von 200 ml einer wässrigen 2,5%igen Kaliumcarbonatlösung wurde zweimal mit 200 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert, damit das Produkt auskristallisiert, das danach mit Methanol gewaschen wurde, um 10,75 g der in der Überschrift genannten Verbindung als farblose Kristalle zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1,40 (9H, s), 2,73 (1H, m), 2,87–3,00 (3H, m), 3,04 (1H, dd, J = 6,3, 13,2 Hz), 3,17 (1H, dd, J = 7,3, 13,2 Hz), 3,35 (1H, m), 3,55–3,70 (2H, m), 3,77 (3H, s), 3,84 (1H, m), 4,92 (1H, m), 5,4 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,83 (4H, s), 7,38 (2H, d, J = 8,8 Hz), 8,16 (2H, d, J = 8,8 Hz).

Bezugsbeispiel 36

1-[N-(t-Butoxycarbonyl)-p-aminophenylalanyl]-4-(p-methoxyphenyl)piperazin

10,75 g der im Bezugsbeispiel 35 erhaltenen Kristalle wurden in einem gemischten Lösungsmittel aus 100 ml Tetrahydrofuran und 20 ml Methanol gelöst und dieser Lösung wurden 5 g 5% Palladium auf Kohlenstoff zugegeben und die Mischung wurde in einer Wasserstoffatmosphäre bei Raumtemperatur 2 h lang gerührt. Nachdem das unlösliche Material abfiltriert wurde, wurde das Filtrat bei reduziertem Druck konzentriert und der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (200:1 bis 100:1) eluiert, um 10,08 g der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1,43 (9H, s), 2,42 (1H, m), 2,75–3,00 (4H, m), 3,13 (1H, m), 3,43 (1H, m), 3,57 (1H, m), 3,63–3,73 (2H, m), 3,76 (3H, s), 4,78 (1H, m), 5,43 (1H, br), 6,59 (2H, d, J = 8,3 Hz), 6,82 (4H, s), 6,98 (2H, d, J = 8,3 Hz).

Bezugsbeispiel 37

1-[3-(p-Aminophenyl)-2-(t-butoxycarbonylamino)propyl]-4-(p-methoxyphenyl)piperazin

2,54 g Lithiumaluminiumhydrid wurden in 75 ml Tetrahydrofuran suspendiert, der Suspension wurden unter Eiskühlung 8,91 g Aluminiumchlorid in 75 ml Ether zugegeben und eine Lösung von 10,08 g der im Bezugsbeispiel 36 erhaltenen amorphen Verbindung in 100 ml Tetrahydrofuran wurden ebenfalls unter Eiskühlung 20 min lang tropfenweise zugegeben. Unter den gleichen Bedingungen wurde die Mischung 1 h lang gerührt und nach Abschluss der Reaktion durch Zusatz einer kleinen Wassermenge wurden 70 ml einer wässrigen 30%igen Kaliumcarbonatlösung und 20 ml Chloroform zur Reaktionsmischung zugegeben, die danach filtriert wurde, um das unlösliche Material zu entfernen, wobei Kieselgel als Filterhilfe verwendet wurde. Das unlösliche Material wurde mit 20% Methanol in Chloroform gewaschen und die Filtrate wurden kombiniert und bei reduziertem Druck konzentriert. 200 ml einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung wurden dem Rückstand zugegeben, die Mischung wurde zweimal mit 100 ml Chloroform extrahiert und der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert. Der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (100:1) eluiert, um 7,72 g der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1,43 (9H, s), 2,30 (2H, d, J = 6,8 Hz), 2,48–2,68 (4H, m), 2,78 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,06 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,76 (3H, s), 3,86 (1H, m), 4,59 (1H, br), 6,62 (2H, d, J = 8,3 Hz), 6,82 (2H, d, J = 9,3 Hz), 6,89 (2H, d, J = 9,3 Hz), 6,98 (2H, d, J = 8,3 Hz).

5 Bezugsbeispiel 38

1-[2-(t-Butoxycarbonylamino)-3-(p-phthalimidphenyl)propyl]-4-(p-methoxyphenyl)piperazin

7,0 g der im Bezugsbeispiel 37 erhaltenen amorphen Verbindung wurden in 70 ml Chloroform gelöst, der Lösung wurden 2,66 g Phthalsäureanhydrid zugegeben. Die Mischung wurde 1 h lang unter Rückfluss gehalten, bei reduziertem Druck konzentriert und nach der Zugabe von 100 ml Toluol erfolgte ein weiterer Rückfluss über 2 h. Das Lösungsmittel wurde bei reduziertem Druck verdampft und der resultierende Rückstand wurde auf eine Kieselgelkolonne angewendet, mit Chloroform/Methanol (100:1 bis 50:1) eluiert, um 8,91 g der in der Überschrift genannten Verbindung als farblose Kristalle zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1,45 (9H, s), 2,37 (2H, d, J = 6,8 Hz), 2,51–2,71 (4H, m), 2,96 (2H, d, J = 5,4 Hz), 3,09 (4H, t, J = 4,9 Hz), 3,77 (3H, s), 4,01 (1H, m), 4,66 (1H, br), 6,83 (2H, d, J = 9,3 Hz), 6,90 (2H, d, J = 9,3 Hz), 7,36 (4H, s), 7,79 (2H, dd, J = 3,4, 5,4 Hz), 7,96 (2H, dd, J = 3,4, 5,4 Hz).

Beispiel 125

N-[2-[4-(p-Methoxyphenyl)piperazinyl]-1-(p-phthalimidbenzyl)ethyl]-5-isochinolinsulfonamid

20

8,91 g der im Bezugsbeispiel 38 erhaltenen Kristalle wurden in 50 ml Ethylacetat gelöst, der Lösung wurden 100 ml 4n Chlorwasserstoff in Ethylacetat zugegeben und die Mischung wurde 1 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde bei reduziertem Druck konzentriert und dem Rückstand wurden 200 ml einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung zugegeben und die Mischung wurde zweimal mit 100 ml 20% Methanol/Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert, um die aminofreie Verbindung zu kristallisieren. Die Kristalle wurden in 120 ml Tetrahydrofuran suspendiert, der Suspension wurden unter Eiskühlung 5,0 g 5-Isochinolinsulfonylchlorid.HCl und 20 ml Triethylamin zugegeben und nach den Erwärmen auf Raumtemperatur wurde die Mischung 2 h lang gerührt. Nach der Zugabe von 200 ml Wasser wurden die gebildeten Kristalle aufgefangen. Das Filtrat wurde zweimal mit 100 ml Chloroform extrahiert und der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bis zur Trockenheit bei reduziertem Druck konzentriert, um den Rückstand zu erhalten. Der Rückstand mit diesen Kristallen wurde nacheinander mit Methanol, Ethylacetat und Hexan gewaschen, um 6,49 g der in der Überschrift genannten Verbindung als farblose Kristalle zu erhalten.

35

Schmelzpunkt: 204–211°C (zersetzt)

IR (KBr) cm⁻¹: 1710, 1510, 1370, 1235, 1150, 1130;

40

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 2,03–2,33 (6H, m), 2,46–2,59 (2H, m), 2,59–2,72 (2H, m), 2,85 (1H, dd, J = 7,3, 13,7 Hz), 3,10 (1H, dd, J = 4,4, 13,7 Hz), 3,41 (1H, m), 3,77 (3H, s), 5,63 (1H, br), 6,73 (2H, d, J = 9,3 Hz), 6,83 (2H, d, J = 9,3 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,74 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,80 (2H, dd, J = 3,4, 5,4 Hz), 7,96 (2H, dd, J = 3,4, 5,4 Hz), 8,24 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,48–8,52 (2H, m), 8,72 (1H, d, J = 6,4 Hz), 9,36 (1H, s).

Beispiel 126

N-[2-[4-(p-Methoxyphenyl)piperazinyl]-1-(p-phthalimidbenzyl)ethyl]-N-methyl-5-isochinolinsulfonamid

45

4,71 g der im Beispiel 125 erhaltenen Kristalle wurden in 70 ml Dimethylformamid gelöst, der Lösung wurden nacheinander unter Eiskühlung 500 mg 60%iges Natriumhydrid und 1 ml Methyljodid zugegeben und die Mischung wurde unter den gleichen Bedingungen 3 h lang gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe einer kleinen Wassermenge beendet und nach der Zugabe von 200 ml einer gesättigten, wässrigen Ammoniumchloridlösung wurde die Mischung zweimal mit 100 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert. Dem resultierenden Rückstand wurden 50 ml Essigsäureanhydrid und 1,2 g Natriumacetat zugegeben und die Mischung wurde 1 h lang bei 80°C gerührt und danach bei reduziertem Druck bis zur Trockenheit konzentriert und der resultierende Rückstand wurde in 200 ml Ethylacetat gelöst. Die Lösung wurde nacheinander mit 100 ml einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung und 100 ml einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert. Der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (100:1) eluiert, um 4,84 g der in der Überschrift genannten Verbindung als farblose Kristalle zu erhalten.

55

Schmelzpunkt: 170–172°C

60

IR (KBr) cm⁻¹: 1710, 1610, 1510, 1375, 1300, 1235, 1145, 1125;

65

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 2,48 (1H, dd, J = 7,3, 13,2 Hz), 2,50–2,63 (4H, m), 2,66 (1H, dd, J = 7,3, 13,2 Hz), 2,82 (1H, dd, J = 6,8, 14,2 Hz), 2,86–2,96 (4H, m), 2,97 (3H, s), 3,02 (1H, dd, J = 6,8, 14,2 Hz), 3,77 (3H, s), 4,32 (1H, m), 6,84 (4H, s), 7,15 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,22 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,61 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,81 (2H, dd, J = 2,9, 5,4 Hz), 7,97 (2H, dd, J = 2,9, 5,4 Hz), 8,13 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,31 (2H, d, J = 6,4 Hz), 8,60 (1H, d, J = 6,3 Hz), 9,23 (1H, s).

Beispiel 127

1,5 g der im Beispiel 125 erhaltenen Kristalle wurden in 30 ml Ethanol suspendiert, der Suspension wurden 3 ml Hydrozinhydrat zugegeben und die Mischung wurde 1 h lang unter Rückfluss gehalten. Nach der Zugabe einer wässrigen 10%igen Natriumhydroxidlösung wurde die Reaktion zweimal mit 30 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert, um Kristalle zu bilden, die danach mit einem gemischten Lösungsmittel von Ethylacetat und Methanol gewaschen wurden, um 1,14 g N-[1-(p-Aminobenzyl)-2-[4-(p-methoxyphenyl)-piperazinyl]ethyl]-5-isochinolinsulfonamid als hellgelbe Kristalle zu erhalten.

Schmelzpunkt: 210–211°C.

IR (KBr) cm^{-1} : 1615, 1510, 1330, 1245, 1225, 1150, 1130, 1025;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 2,12–2,34 (6H, m), 2,53–2,72 (5H, m), 2,85 (1H, dd, $J = 4,9, 14,2$ Hz), 3,31 (1H, m), 3,52 (2H, br), 3,77 (3H, s), 5,48 (1H, br), 6,43 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,75 (2H, d, $J = 9,3$ Hz), 6,77 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,83 (2H, d, $J = 9,3$ Hz), 7,70 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 8,20 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,44 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 8,47 (1H, dd, $J = 1,0, 7,3$ Hz), 8,68 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 9,35 (1H, s).

Beispiel 128

4,64 g der im Beispiel 126 erhaltenen Kristalle wurden in 80 ml Ethanol gelöst, der Suspension wurden 8 ml Hydrazinhydrat zugegeben und die Mischung wurde 90 min lang unter Rückfluss gehalten. Nach der Zugabe von 100 ml 10%igem Natriumhydroxid wurde die Reaktionsmischung zweimal mit 80 ml Chloroform extrahiert und der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert. Der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (100:1 bis 50:1) eluiert, um 3,29 g N-[1-(p-Aminobenzyl)-2-[4-(p-methoxyphenyl)piperazinyl]ethyl]-N-methyl-5-isochinolinsulfonamid in einer gelben, amorphen Form zu erhalten.

IR (KBr) cm^{-1} : 1620, 1510, 1315, 1235, 1150, 1125;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 2,43 (1H, dd, $J = 6,8, 13,2$ Hz), 2,53–2,66 (6H, m), 2,85 (1H, dd, $J = 6,4, 14,2$ Hz), 2,87–2,94 (4H, m), 2,92 (3H, s), 3,50 (2H, br), 3,77 (3H, s), 4,20 (1H, m), 6,34 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,75 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,84 (4H, s), 6,56 (1H, t, $J = 7,3$ Hz), 8,09 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,24 (1H, d, $J = 6,3$ Hz), 8,31 (1H, dd, $J = 1,0, 7,3$ Hz), 8,56 (1H, d, $J = 5,9$ Hz), 9,25 (1H, d, $J = 1,0$ Hz).

Beispiel 129

500 mg der im Beispiel 128 erhaltenen amorphen Verbindung wurden in 5 ml Pyridin gelöst, dieser Lösung wurden unter Eiskühlung 305 mg 5-Isochinolinsulfonylchlorid.HCl zugegeben und die Mischung wurde unter denselben Bedingungen 20 min lang gerührt und danach 1 h lang bei Raumtemperatur. Nach der Zugabe von 30 ml einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung wurde die Reaktionsmischung zweimal mit 20 ml Chloroform extrahiert und der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert. Der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (50:1) eluiert, um 665 mg N-[1-[p-(5-Isochinolinsulfonylamino-benzyl)]-2-[4-(p-methoxyphenyl)piperazinyl]ethyl]-N-methyl-5-isochinolinsulfonamid in einer gelben amorphen Form zu erhalten.

IR (KBr) cm^{-1} : 1615, 1510, 1325, 1225, 1150, 1130;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 2,34 (1H, dd, $J = 7,3, 12,7$ Hz), 2,45–2,61 (6H, m), 2,79–2,94 (5H, m), 2,90 (3H, s), 3,77 (2H, s), 4,04 (1H, m), 6,55 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,70 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,83 (4H, s), 7,57 (2H, t, $J = 7,8$ Hz), 8,08–8,15 (3H, m), 8,28–8,35 (2H, m), 8,40 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 8,50 (1H, d, $J = 5,3$ Hz), 8,64 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 9,29 (1H, s), 9,31 (1H, d, $J = 1,0$ Hz).

Beispiel 130

200 mg der im Beispiel 127 erhaltenen Kristalle wurden in 3 ml Pyridin gelöst, der Lösung wurden unter Eiskühlung 130 mg 5-Isochinolinsulfonylchlorid.1/2sulfat zugegeben und die Mischung wurde unter Eiskühlung 20 min lang gerührt und danach bei Raumtemperatur 1 h lang und nach der Zugabe von 30 ml einer gesättigten wässrigen Natriumbicarbonatlösung wurde zweimal mit 20 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert und der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (50:1 bis 25:1) eluiert, um 270 mg N-[1-[p-(5-Isochinolinsulfonylamino-benzyl)]-2-[4-(p-methoxyphenyl)piperazinyl]ethyl]-5-isochinolinsulfonamid in einer gelben amorphen Form zu erhalten.

IR (KBr) cm^{-1} : 1615, 1505, 1330, 1230, 1150, 1125;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 2,16–2,33 (6H, m), 2,49–2,81 (6H, m), 3,28 (1H, m), 3,76 (3H, s), 6,69 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,73 (2H, d, $J = 9,3$ Hz), 6,79 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 6,82 (2H, d, $J = 9,8$ Hz), 7,61 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,67 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 8,16 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,19 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,34–8,48 (4H, m), 8,62 (2H, d, $J = 6,4$ Hz), 9,33 (1H, s), 9,35 (1H, s).

Beispiel 131

N-[[1-[p-[N-5-Isochinolinsulfonyl)-N-(methylamino)benzyl]]-2-[4-(p-methoxyphenyl)piperazinyl]ethyl]]-N-methyl-5-isochinolinsulfonamid

5 503 mg der im Beispiel 129 erhaltenen amorphen Verbindung wurden in 8 ml Dimethylformamid gelöst, dieser Lösung wurden unter Eiskühlung 50 mg 60%iges Natriumhydrid und 0,1 ml Methyljodid zugegeben und die Mischung wurde 1 h lang unter Eiskühlung gerührt. Nach der Zugabe von 30 ml einer gesättigten, wässrigen Natriumchloridlösung wurde die Reaktionsmischung mit 30 ml Ethylacetat extrahiert und der Extrakt wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat
10 getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert. Der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (100:1) eluiert, um 488 mg der in der Überschrift genannten Verbindung in einer gelben, amorphen Form zu erhalten.

IR (KBr) cm^{-1} : 1610, 1505, 1340, 1320, 1235, 1145, 1125;

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 2,32 (1H, dd, $J = 6,4, 13,2$ Hz), 2,41–2,56 (5H, m), 2,73–2,98 (6H, m), 2,88 (3H, s), 3,23 (3H, s), 3,77 (3H, s), 4,31 (1H, m), 6,82 (4H, s), 6,89 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,01 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,63 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 7,64 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 8,02 (1H, d, $J = 5,9$ Hz), 8,13 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,19 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,23 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 8,34 (1H, d, $J = 6,3$ Hz), 8,40–8,47 (2H, m), 8,60 (1H, d, $J = 5,9$ Hz), 9,28 (1H, s), 9,29 (1H, s).

20 Beispiel 132

N-{1-[p-(4-Picolylloxy)benzyl]-2-[4-(2-pyrimidyl)piperazinyl]ethyl}-N-methyl-5-isochinolinsulfonamid

100 mg der im Beispiel 42 erhaltenen amorphen Verbindung wurden in 10 ml einer Mischung aus getrocknetem Tetrahydrofuran/getrocknetem Dimethylformamid (1:1) gelöst, dieser Lösung wurden 34,8 mg 4-Picolylchloridhydrochlorid und danach 24 mg Triethylamin zugegeben und die Mischung wurde 30 min lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe von 10 mg 60%igem Natriumhydroxid wurde die Mischung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und nach der Zugabe von 20 g Wasser wurde zweimal mit 20 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel
30 zu entfernen. Der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (100:1) extrahiert, um 73 mg der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

35 NMR (CDCl_3) δ ppm: 2,45 (4H, komplex), 2,5–2,75 (2H, komplex), 2,95 (3H, s), 3,65 (4H, komplex), 4,22 (1H, komplex), 5,0 (2H, s), 6,49 (1H, t, $J = 4,26$ Hz), 6,6 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,9 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,4 (2H, brd), 7,6 (1H, t, $J = 8,3$ Hz), 8,11 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,23 (1H, d, $J = 6,64$ Hz), 8,3 (2H, d, $J = 4,26$ Hz), 8,37 (1H, dd, $J = 1,0, 6,6$ Hz), 8,57 (1H, d, $J = 6,6$ Hz), 8,65 (2H, brd), 9,25 (1H, d, $J = 1,0$ Hz).

Beispiel 133

N-{1-[p-(2-Picolylloxy)benzyl]-2-[4-(2-pyrimidyl)piperazinyl]ethyl}-N-methyl-5-isochinolinsulfonamid

40 Das gleiche Verfahren, wie im Beispiel 132 beschrieben, wurde wiederholt, ausser dass die gleiche Menge 2-Picolylchloridhydrochlorid anstelle von 4-Picolylchloridhydrochlorid verwendet wurde, um 74,4 mg der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

45 NMR (CDCl_3) δ ppm: 2,45 (4H, komplex), 2,5–2,9 (2H, komplex), 2,98 (3H, s), 3,75 (4H, komplex), 4,2 (1H, komplex), 5,13 (2H, s), 6,46 (1H, t, $J = 4,8$ Hz), 6,65 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,9 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,15 (1H, komplex), 7,58 (2H, t, $J = 6,9$ Hz), 7,75 (1H, komplex), 8,1 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,2–8,35 (2H, komplex), 8,3 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 8,58 (1H, d, $J = 6,6$ Hz), 8,6 (1H, brs), 9,25 (1H, s).

Beispiel 134

50 N-{1-[p-(4-Picolylloxy)benzyl]-2-[4-(2-pyridyl)piperazinyl]ethyl}-N-methyl-5-isochinolinsulfonamid

Das gleiche Verfahren wie im Beispiel 132 beschrieben wurde wiederholt, ausser dass das Produkt von Beispiel 46 anstelle der im Beispiel 42 erhaltenen amorphen Verbindung verwendet wurde, um die in der Überschrift genannte Verbindung in einer farblosen amorphen Form in einer Ausbeute von 53,5% zu erhalten.

55 NMR (CDCl_3) δ ppm: 2,5 (4H, komplex), 2,5–2,75 (2H, komplex), 2,95 (3H, s), 3,38 (4H, komplex), 4,22 (1H, komplex), 5,0 (2H, s), 6,58 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,6 (2H, t, $J = 5,7$ Hz), 6,9 (2H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,35–7,5 (4H, komplex), 7,58 (1H, t, $J = 7,8$ Hz), 8,07 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 8,17 (1H, brd), 8,23 (1H, d, $J = 6,1$ Hz), 8,35 (1H, dd, $J = 1,0, 7,4$ Hz), 8,57 (1H, d, $J = 6,1$ Hz), 8,63 (1H, brd), 8,63 (1H, d, $J = 5,8$ Hz), 9,2 (1H, d, $J = 1,0$ Hz).

60

Beispiel 135

N-{1-[p-(2-Picolylloxy)benzyl]-2-[4-(2-pyridyl)piperazinyl]ethyl}-N-methyl-5-isochinolinsulfonamid

65 Das gleiche Verfahren, wie im Beispiel 133 beschrieben, wurde wiederholt, ausser dass das Produkt von Beispiel 46 anstelle der im Beispiel 42 erhaltenen amorphen Verbindung verwendet wurde, um die in

der Überschrift genannte Verbindung in einer farblosen amorphen Form in einer Ausbeute von 59,5% zu erhalten.

NMR (CDCl₃) δ ppm: 2,5 (4H, komplex), 2,5–2,9 (2H, komplex), 2,95 (3H, s), 3,38 (4H, komplex), 4,22 (1H, komplex), 5,12 (2H, s), 6,55–6,65 (2H, komplex), 6,54 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,9 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,2–7,25 (1H, komplex), 7,4–7,7 (4H, komplex), 7,65–7,8 (1H, komplex), 8,1 (1H, d, J = 7,7 Hz), 8,2 (1H, brd), 8,27 (1H, d, J = 6,6 Hz), 8,3 (1H, d, J = 6,6 Hz), 8,57 (1H, d, J = 6,3 Hz), 8,6 (1H, brs), 9,73 (1H, s).

Beispiel 136

N-(2-Aminoethyl)-N-[2-(4-benzyloxycarbonylpiperaziny)-1-(p-methoxybenzyl)-ethyl]-5-isochinolinulfonamid

1,0 g des im Beispiel 73 erhaltenen Produktes wurden in 5 ml Tetrahydrofuran gelöst, der Lösung wurden 685 mg Triphenylphosphin und 340 mg N-t-Butoxycarbonylethanolamin zugegeben und danach wurde unter Rühren im Eisbad tropfenweise eine Lösung von 530 mg Diisopropylazodicarboxylat in 3 ml Tetrahydrofuran zugegeben. Nach der Entfernung vom Eisbad wurde die Mischung bei Raumtemperatur 3 h lang gerührt und in Wasser gegossen und die Mischung wurde mit Natriumbicarbonat alkalisch gemacht und zweimal mit 150 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und danach wurde das Lösungsmittel bei reduziertem Druck verdampft. Das resultierende Öl wurde in 2 ml Ethylacetat gelöst, der Lösung wurden 30 ml 4n Chlorwasserstoffsäure in Ethylacetat zugegeben, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur 30 min lang gerührt. Nach der Zugabe von 100 ml 1 Chlorwasserstoffsäure wurde die Reaktionsmischung zweimal mit Ethylacetat gewaschen und die wässrige Schicht wurde mit Natriumbicarbonat alkalisch gemacht und zweimal mit 150 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen und das resultierende Öl wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (100:1 bis 50:1) eluiert, um 400 mg der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

IR (KBr) cm⁻¹: 1701, 1514, 1325, 1248, 1135, 763, 601;

NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,99 (2H, brs), 2,15–2,40 (5H, m), 2,55–2,80 (3H, m), 2,90–3,10 (2H, m), 3,20–3,70 (6H, m), 3,73 (3H, s), 4,98 (1H, m), 5,10 (2H, s), 6,54 (2H, d, J = 8,55 Hz), 6,77 (2H, d, J = 8,55 Hz), 7,33 (5H, s), 7,62 (1H, dd, J = 8,06, 7,57 Hz), 8,14 (1H, d, J = 8,06 Hz), 8,34 (1H, d, J = 6,10 Hz), 8,39 (1H, d, J = 7,57 Hz), 8,63 (1H, d, J = 6,10 Hz), 9,28 (1H, s).

Beispiel 137

N-[2-(4-Benzyloxycarbonylpiperiziny)-1-p-methoxybenzyl]ethyl]-N-(2-dimethylaminoethyl)-5-isochinolinulfonamid

6,08 g des im Beispiel 73 erhaltenen Produktes wurden in 30 ml Tetrahydrofuran gelöst, der Lösung wurden 5,0 g Triphenylphosphin und 1,42 g N,N-Dimethylethanolamin zugegeben und danach wurde unter Rühren im Eisbad tropfenweise eine Lösung von 3,21 g Diisopropylazodicarboxylat in 10 ml Tetrahydrofuran zugegeben. Nach der Entfernung aus dem Eisbad wurde die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur 3 h lang gerührt, mit Ethylacetat verdünnt und mit 100 ml 1n Chlorwasserstoffsäure extrahiert. Der Extrakt wurde mit Natriumbicarbonat alkalisch gemacht und zweimal mit 100 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen. Das resultierende Öl wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (200:1 bis 100:1) eluiert, um 4,99 g der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

IR (KBr) cm⁻¹: 1703, 1514, 1327, 1247, 1135, 600;

NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.10–2.45 (5H, m), 2.26 (6H, s), 2.45–2.85 (5H, m), 3.20–3.65 (6H, m), 3.73 (3H, s), 4.00 (1H, m), 5.10 (2H, s), 6.53 (2H, d, J = 8.79 Hz), 6.83 (2H, d, J = 8.79 Hz), 7.34 (5H, s), 7.56 (1H, dd, J = 8.05, 7.57 Hz), 8.10 (1H, d, J = 8.05 Hz), 8.31 (1H, d, J = 6.10 Hz), 8.35 (1H, d, J = 7.57 Hz), 8.59 (1H, d, J = 6.10 Hz), 9.25 (1H, s).

Beispiel 138

N-(L2-Acetoxyethyl)-N-[2-(4-benzyloxycarbonylpiperaziny)-1-(p-methoxybenzyl)ethyl]-5-isochinolinulfonamid

1,0 g des im Beispiel 73 erhaltenen Produktes wurden in 5 ml Tetrahydrofuran gelöst, der Lösung wurden 220 mg Ethylenglykolmonoacetat und 685 mg Triphenylphosphin anstelle von N-t-Butoxycarbonylethanolamin zugegeben, es wurde entsprechend dem Verfahren von Beispiel 136 vorgegangen, um 600 mg der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.04 (3H, s), 2.20–2.45 (5H, m), 2.60–2.80 (3H, m), 3.20–3.40 (4H, m), 3.45–3.73 (2H, m), 3.74 (3H, s), 4.04 (1H, m), 4.27 (2H, t, J = 6.84 Hz), 5.10 (2H, s), 6.54 (2H, d, J = 8.55 Hz), 6.82 (2H, d, J = 8.55 Hz), 7.34 (5H, s), 7.59 (1H, dd, J = 8.05, 7.57 Hz), 8.13 (1H, d, J = 8.05 Hz), 8.30 (1H, d, J = 6.10 Hz), 8.36 (1H, d, J = 7.57 Hz), 9.27 (1H, s).

Beispiel 139

N-[2-(4-Benzyloxycarbonylpiperazinyl)-1-(p-methoxybenzyl)ethyl]-N-(2-hydroxyethyl)-5-isochinolinsulfonamid

- 5 600 mg der im Beispiel 138 erhaltenen amorphen Verbindung wurden in 6 ml Methanol und 3 ml Tetrahydrofuran gelöst, der Lösung wurden 6 ml einer wässrigen 1n Natriumhydroxidlösung zugegeben und die Mischung wurde 2 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser verdünnt und zweimal mit 50 ml Chloroform extrahiert und der Extrakt wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen. Das resultierende Öl wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (100:1 bis 50:1) eluiert, um 403 mg der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

IR (KBr) cm^{-1} : 1701, 1514, 1433, 1332, 1249, 1136;

- 15 NMR (CDCl_3) δ ppm: 2,10–2,25 (3H, m), 2,25–2,50 (4H, m), 2,50–2,70 (1H, m), 3,10–3,45 (5H, m), 3,55–3,75 (2H, m), 3,76 (3H, s), 4,00–4,20 (2H, m), 5,08 (2H, s), about 5,4 (1H, br), 6,70 (2H, d, J = 8,79 Hz), 6,79 (2H, d, J = 8,79 Hz), 7,32 (5H, s), 7,73 (1H, dd, J = 8,30, 7,32 Hz), 8,22 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,50 (1H, d, J = 7,32 Hz), 8,63 (1H, d, J = 6,10 Hz), 8,72 (1H, d, J = 6,10 Hz), 9,34 (1H, s).

Beispiel 140

- 20 N-[2-[4-(3,4-Dichlorbenzylamino)-piperidino]-1-(p-methoxybenzyl)ethyl]-N-methyl-5-isochinolinsulfonamid

- 25 Die im Beispiel 94 erhaltene amorphe Verbindung wurde der alkalischen Hydrolyse, der Methylierung mit Methyljodid und Kaliumcarbonat in Dimethylformamid/Tetrahydrofuran (1:1) und dem Rückfluss mit 3n Chlorwasserstoffsäure unterzogen, um N-[1-(p-Methoxybenzyl)-2-(4-oxopiperidino)ethyl]-N-methyl-5-isochinolinsulfonamid in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

- 30 NMR (CDCl_3) δ ppm: 2,37 (4H, t, J = 5,99 Hz), 2,40–2,90 (8H, m), 2,94 (3H, s), 3,74 (3H, s), 4,23 (1H, m), 6,51 (2H, d, J = 8,55 Hz), 6,83 (2H, d, J = 8,55 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 8,32, 7,50 Hz), 8,10 (1H, d, J = 8,32 Hz), 8,19 (1H, d, J = 7,50 Hz), 8,19 (1H, d, J = 6,10 Hz), 8,55 (1H, d, J = 6,10 Hz), 9,25 (1H, s).

- 35 3,34 g dieser Verbindung wurden in 30 ml Methanol gelöst, der Lösung wurden 1,89 g 3,4-Dichlorbenzylamin und 0,6 ml Essigsäure zugegeben und die Mischung wurde 3 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde im Eisbad gekühlt und nach der Zugabe von 450 mg Natriumcyanoborhydrid wurde unter Eiskühlung 30 min lang gerührt und danach 1 h lang bei Raumtemperatur. Diese Reaktionsmischung wurde mit Natriumbicarbonat alkalisch gemacht und zweimal mit 150 ml Chloroform extrahiert und der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen. Das resultierende Öl wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (100:1 bis 50:1) eluiert, um 2,78 g der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

IR (KBr) cm^{-1} : 1514, 1327, 1249, 1157, 1130, 826, 600;

- 40 NMR (CDCl_3) δ ppm: 1,05–1,40 (2H, m), 1,60–2,15 (4H, m), 2,30–2,90 (8H, m), 2,93 (3H, s), 3,73 (5H, s), 4,13 (1H, m), 6,49 (2H, d, J = 8,79 Hz), 6,83 (2H, d, J = 8,79 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 8,20, 1,95 Hz), 7,38 (1H, d, J = 8,20 Hz), 7,44 (1H, d, J = 1,95 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 8,06, 7,57 Hz), 8,08 (1H, d, J = 8,06 Hz), 8,19 (1H, d, J = 6,35 Hz), 8,29 (1H, d, J = 7,57 Hz), 8,55 (1H, d, J = 6,35 Hz), 9,23 (1H, s).

45 Beispiel 141

N-12-[4-[N-(3,4-Dichlorbenzyl)-N-methylamino]piperidino]-1-(p-methoxybenzyl)ethyl]-N-methyl-5-isochinolinsulfonamid

- 50 1,62 g der im Beispiel 140 erhaltenen amorphen Verbindung wurden in 10 ml Tetrahydrofuran und 10 ml Dimethylformamid gelöst, der Lösung wurden unter Rühren und Eiskühlung 115 mg 60%iges Natriumhydrid zugegeben und die Mischung reagierte 5 min lang bei der gleichen Temperatur und danach 15 min lang bei Raumtemperatur und wurde erneut eisgekühlt. Nach der Zugabe von 405 mg Methyljodid liess man die Mischung bei der gleichen Temperatur 5 min lang reagieren und danach 2 h lang bei Raumtemperatur und goss sie in Wasser. Die Mischung wurde mit 200 ml Ethylacetat extrahiert und der Extrakt wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen. Das resultierende Öl wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (200:1 bis 100:1) eluiert, um 880 mg der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

IR (KBr) cm^{-1} : 1514, 1329, 1249, 1157, 1131, 826, 600;

- 60 NMR (CDCl_3) δ ppm: 1,10–2,10 (6H, m), 2,14 (3H, s), 2,20–3,00 (7H, m), 2,93 (3H, s), 3,46 (2H, s), 3,73 (3H, s), 4,12 (1H, m), 6,51 (2H, d, J = 8,55 Hz), 6,85 (2H, d, J = 8,55 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 8,30, 1,71 Hz), 7,37 (1H, d, J = 8,30 Hz), 7,42 (1H, d, J = 1,71 Hz), 7,56 (1H, t, J = 7,82 Hz), 8,08 (1H, d, J = 7,82 Hz), 8,20 (1H, d, J = 6,11 Hz), 8,30 (1H, d, J = 7,82 Hz), 8,56 (1H, d, J = 6,11 Hz), 9,23 (1H, s).

65

Bezugsbeispiel 39
4-Chlorcinnamylalkohol

25,9 g p-Chlorcinnaminsäure wurden in 250 ml Methanol gelöst, der Lösung wurden 1,5 ml konzentrierte Schwefelsäure zugegeben und die Mischung wurde 2 h unter Rückfluss gehalten. Die Reaktionsmischung wurde auf Eis gegossen und die Mischung wurde mit Natriumbicarbonat alkalisch gemacht und zweimal mit 1000 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde mit einer gesättigten Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen und der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Hexan/Ethylacetat (10:1) eluiert, um 26,5 g Methyl-p-chlorzinnamat zu erhalten.

Diese Verbindung wurde in 250 ml Toluol gelöst, der Lösung wurden unter Rühren und Eiskühlung 200 ml 1,5m Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol zugegeben und die Mischung wurde 2 h lang gerührt. Die Reaktionsmischung wurde auf Eis gegossen, mit konzentrierter Chlorwasserstoffsäure angesäuert und zweimal mit 700 ml Benzol extrahiert. Der Extrakt wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Entfernung des Lösungsmittels bei reduziertem Druck verdampft und der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Hexan/Ethylacetat (4:1) eluiert, um 21,0 g der in der Überschrift genannten Verbindung als farblose Kristalle zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 4,33 (2H, brs), 6,33 (1H, dt, J = 17,1, 5,7 Hz), 6,59 (1H, dt, J = 17,1, 2,0 Hz), 7,29 (4H, s).

Bezugsbeispiel 40
N-4-Chlorcinnamyl-1,2-phenylendiamin

11,9 g der im Bezugsbeispiel 39 erhaltenen Kristalle wurden in 120 ml Chloroform gelöst, dieser Lösung wurden 10,1 g Thionylchlorid unter Rühren im Eisbad zugegeben und nach der Entfernung vom Eisbad wurde die Mischung 1 h lang gerührt, wobei die Reaktionstemperatur auf Raumtemperatur steigen konnte. Bei reduziertem Druck wurden Chloroform und das überschüssige Thionylchlorid verdampft, dem Rückstand wurde Benzol zugegeben und das Lösungsmittel wurde bei reduziertem Druck verdampft. Der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Hexan/Ethylacetat (15:1) eluiert, um 11,3 g 4-Chlorzinnamylchlorid als farblose Kristalle zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 4,23 (2H, dd, J = 6,3, 1,0 Hz), 6,29 (1H, dt, J = 16,6, 6,9 Hz), 6,62 (1H, dt, J = 16,6, 1,0 Hz), 7,30 (4H, s).

19,6 g 1,2-Phenylendiamin wurden in 300 ml Dimethylformamid gelöst, der Lösung wurden bei Raumtemperatur unter Rühren 11,3 g der oben hergestellten Kristalle des 4-Chlorcinnamylchlorids und 12,5 g Kaliumcarbonat zugegeben und die Mischung wurde 48 h lang unter den gleichen Bedingungen gerührt. Nach der Zugabe von Wasser und Natriumchlorid wurde die Reaktionsmischung zweimal mit 1000 ml Chloroform extrahiert und der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Hexan/Ethylacetat (3:1) eluiert, um 12,85 g der in der Überschrift genannten Verbindung als farblose Kristalle zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 3,4 (3H, brs), 3,93 (2H, dd, J = 5,71, 1,0 Hz), 6,36 (1H, dt, J = 16,0, 5,71 Hz), 6,59 (1H, dt, J = 16,0, 1,0 Hz), 6,68–6,9 (4H, m), 7,28 (4H, s).

Beispiel 142
N-[2-(4-Chlorcinnamylamino)phenyl]-5-isochinolinsulfonamid

12,85 g der im Bezugsbeispiel 40 erhaltenen Kristalle wurden in 200 ml Pyridin gelöst, der Lösung wurden 15,1 g 5-Isochinolinsulfonylchlorid und Chlorwasserstoff unter Rühren im Eisbad zugegeben und nach Entfernung aus dem Eisbad liess man die Mischung bei Raumtemperatur 18 h lang reagieren. Die Reaktionsmischung wurde auf Eis gegossen, mit Natriumbicarbonat alkalisch gemacht und zweimal mit 1000 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel wurde bei reduziertem Druck verdampft, um kaum lösliche Kristalle zu bilden. Den Kristallen wurde Chloroform zugegeben, das Ganze wurde unter Rückfluss gehalten und danach abgekühlt und die resultierenden Kristalle wurden durch Absaugfiltration aufgefangen, mit Chloroform gewaschen und bei reduziertem Druck getrocknet, um 17,23 g der in der Überschrift genannten Verbindung als farblose Kristalle zu erhalten.

Schmelzpunkt: 205–208°C (zersetzt)

IR (KBr) cm⁻¹: 1600, 1320, 1150, 1135;

¹H-NMR (CDCl₃ + CD₃OD, δ ppm): 3,73 (2H, dd, J = 5,62, 1,46 Hz), 6,04 (1H, dt, J = 15,8, 5,37 Hz), 6,27–6,35 (2H, m), 6,42 (1H, dt, J = 16,11, 1,46 Hz), 6,58 (1H, d, J = 7,81 Hz), 7,04 (1H, ddd, J = 8,30, 6,10, 2,93 Hz), 7,25 (2H, d, J = 9,03 Hz), 7,31 (2H, d, J = 9,03 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 8,06, 7,33 Hz), 8,17 (1H, dd, J = 7,32, 0,98 Hz), 8,30 (1H, dd, J = 7,57, 1,23 Hz), 8,47 (1H, dd, J = 6,35, 1,02 Hz), 8,55 (1H, d, J = 6,35 Hz), 9,25 (1H, d, J = 0,98 Hz).

CH 680 441 A5

Beispiel 143

N-12-(4-Chlorcinnamylamino)phenyl]-N-methyl-5-isochinolinsulfonamid

380 mg der im Beispiel 142 erhaltenen Kristalle wurden in 6 ml Methanol gelöst, der Lösung wurden bei Raumtemperatur unter Rühren 10 ml einer Lösung aus Diazomethan in Ether zugegeben und die Mischung wurde 18 h lang gerührt. Das Lösungsmittel wurde bei reduziertem Druck verdampft, um ein Öl zu erhalten, das danach auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Hexan/Ethylacetat (1:1) eluiert wurde, um das Acetat zu erhalten, das dann aus Hexan/Ethylacetat rekristallisiert wurde, um 270 mg der in der Überschrift genannten Verbindung als farblose Kristalle zu erhalten.

Schmelzpunkt: 149–151°C

IR (KBr) cm^{-1} : 1595, 1325, 1125, 830, 745;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 3,24 (3H, s), 3,87 (2H, m), 4,81 (1H, t, $J = 5,71$ Hz), 6,13 (1H, dt, $J = 19,14, 5,71$ Hz), 6,25–6,40 (2H, m), 6,53 (1H, dt, $J = 19,14, 1,0$ Hz), 6,67 (1H, d, $J = 8,57$ Hz), 7,05–7,18 (1H, m), 7,28 (4H, s), 7,67 (1H, t, $J = 7,42$ Hz), 8,19 (1H, d, $J = 7,42$ Hz), 8,28 (1H, d, $J = 6,28$ Hz), 8,32 (1H, dd, $J = 7,42, 1,0$ Hz), 8,51 (1H, d, $J = 6,28$ Hz), 9,30 (1H, d, $J = 1,0$ Hz).

Beispiel 144

1-(4-Chlorcinnamyl)-4-(5-isochinolinsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydrochinoxalin

5,0 g der im Beispiel 142 erhaltenen Kristalle wurden in 75 ml Dimethylformamid gelöst, der Lösung wurden bei Raumtemperatur unter Rühren 4,6 g Kaliumcarbonat und 2,19 g 1,2-Dibromethan zugegeben und die Mischung wurde 60 h lang gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in Wasser gegossen, mit Natriumchlorid gesättigt und zweimal mit 400 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (400:1) und danach mit Hexan/Ethylacetat (2:1) eluiert, um 3,32 g der in der Überschrift genannten Verbindung in einer gelben amorphen Form zu erhalten.

IR (KBr) cm^{-1} : 1600, 1340, 1150, 1130, 660;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 2,68 (2H, t, $J = 5,71$ Hz), 3,49 (2H, dd, $J = 6,28, 1,0$ Hz), 3,89 (2H, t, $J = 5,71$ Hz), 5,43 (1H, dt, $J = 15,42, 6,28$ Hz), 6,10 (1H, dt, $J = 15,42, 1,0$ Hz), 6,48 (1H, dd, $J = 7,99, 1,0$ Hz), 6,75 (1H, dt, $J = 7,99, 1,0$ Hz), 7,09 (2H, d, $J = 7,99$ Hz), 7,12 (1H, dt, $J = 7,99, 1,0$ Hz), 7,31 (2H, d, $J = 7,99$ Hz), 7,54 (1H, dd, $J = 7,99, 1,0$ Hz), 7,59 (1H, t, $J = 7,99$ Hz), 7,77 (1H, d, $J = 6,28$ Hz), 7,94 (1H, d, $J = 7,99$ Hz), 8,30 (1H, d, $J = 6,28$ Hz), 8,38 (1H, dd, $J = 7,99, 1,0$ Hz), 9,03 (1H, d, $J = 1,0$ Hz).

Beispiel 145

Das gleiche Verfahren, wie im Beispiel 142 beschrieben, wurde wiederholt, ausser dass N-[3-(3-Pyridyl)allyl]-1,2-phenyldiamin anstelle von N-(4-Chlorcinnamyl)-1,2-phenyldiamin verwendet wurde, um N-{2-[3-(3-Pyridyl)allylamino]phenyl}-5-isochinolinsulfonamid in einer braunen amorphen Form zu erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 2,2 (1H, br), 3,78 (2H, dd, $J = 5,14, 1,0$ Hz), 4,85 (1H, br), 6,14 (1H, dt, $J = 15,99, 5,14$ Hz), 6,33 (2H, d, $J = 4,57$ Hz), 6,42 (1H, dt, $J = 15,99, 1,0$ Hz), 6,58 (1H, d, $J = 7,42$ Hz), 6,98–7,15 (1H, m), 7,26 (1H, dd, $J = 7,42, 4,57$ Hz), 7,59 (1H, t, $J = 7,42$ Hz), 7,65 (1H, dt, $J = 7,42, 1,0$ Hz), 8,16 (1H, d, $J = 7,99$ Hz), 8,30 (1H, d, $J = 6,85$ Hz), 8,35–8,53 (3H, m), 8,56 (1H, d, $J = 6,28$ Hz), 9,32 (1H, s).

Beispiel 146

Die im Beispiel 145 erhaltene amorphe Verbindung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 143 behandelt, um N-{2[3-(3-Pyridyl)allylamino]phenyl}-N-methyl-5-isochinolinsulfonamid zu erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 3,24 (3H, s), 3,92 (2H, t, $J = 4,57$ Hz), 4,90 (1H, t, $J = 5,71$ Hz), 6,26 (1H, dt, $J = 15,42, 5,14$ Hz), 6,32 (2H, d, $J = 4,57$ Hz), 6,58 (1H, dt, $J = 15,42, 1,0$ Hz), 6,62–6,74 (2H, m), 7,05–7,20 (1H, m), 7,26 (1H, dd, $J = 7,99, 4,57$ Hz), 7,66–7,75 (1H, m), 8,21 (1H, d, $J = 7,99$ Hz), 8,28 (1H, d, $J = 6,85$ Hz), 8,32 (1H, d, $J = 6,28$ Hz), 8,47 (1H, dd, $J = 5,71, 1,0$ Hz), 8,51 (1H, d, $J = 6,28$ Hz), 8,58 (1H, d, $J = 1,7$ Hz), 9,31 (1H, s).

Bezugsbeispiel 41

2-Amino-3-(4-chlorcinnamylamino)pyridin

7,71 g p-Chlorcinnamylchlorid und 13,5 g 2,3-Diaminopyridin wurden in 220 ml Dimethylformamid gelöst und der Lösung wurden 8,6 g Kaliumcarbonat zugegeben und die Mischung wurde 50 h bei Raumtemperatur gerührt und nach der Zugabe von 300 ml Wasser wurde zweimal mit 200 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert und der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (100:1 bis 50:1) eluiert, um 4,52 g der in der Überschrift genannten Verbindung als gelbe Kristalle zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 3,38 (1H, br), 3,92 (2H, m), 4,20 (2H, br), 6,31 (1H, dt, J = 16,1, 5,9 Hz), 6,59 (1H, dt, J = 16,1, 1,5 Hz), 6,71 (1H, dd, J = 4,9, 7,8 Hz), 6,86 (1H, dd, J = 1,5, 7,8 Hz), 7,29 (4H, s), 7,63 (1H, dd, J = 1,5, 4,9 Hz).

5 Beispiel 147

3-(4-Chlorcinnamylamino)-2-(5-isochinolinsulfonylamino)pyridin

4,52 g der im Bezugsbeispiel 41 erhaltenen Kristalle wurden in 50 ml Pyridin gelöst, der Lösung wurden 5,8 g 5-Isochinolinsulfonylchloridhydrochlorid und 3 g Dimethylaminopyridin zugegeben und die Mischung wurde 18 h lang bei Raumtemperatur gerührt, nach der Zugabe von 150 ml Wasser wurde zweimal mit 80 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck konzentriert und der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (100:1) eluiert und die resultierenden Kristalle wurden mit Ethylacetat gewaschen, um 1,2 g der in der Überschrift genannten Verbindung als gelbe Kristalle zu erhalten.

15 Schmelzpunkt: 211–217°C (zersetzt);

IR (KBr) cm⁻¹: 1595, 1550, 1345, 1285, 1250, 1105;

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 3,89 (2H, m), 5,45 (1H, t, J = 5,9 Hz), 6,12 (1H, dt, J = 16,1, 5,4 Hz), 6,45 (1H, d, J = 16,1 Hz), 6,51–6,62 (2H, m), 6,92 (1H, brs), 7,21 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,29 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,64 (1H, dd, J = 7,3, 8,3 Hz), 8,12 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,45 (1H, dd, J = 1,0, 7,3 Hz), 8,64 (1H, d, J = 5,9 Hz), 8,69 (1H, d, J = 5,9 Hz), 9,31 (1H, s).

Bezugsbeispiel 42

Methyl-4-amino-3-(4-chlorcinnamylamino)benzoat

25 5,0 g Methyl-3,4-diaminobenzoat wurden in 40 ml Dimethylformamid gelöst und der Lösung wurden 2,07 g Kaliumcarbonat und 1,87 g p-Chlorcinnamylchlorid zugegeben und die Reaktion wurde nach dem Verfahren vom Bezugsbeispiel 40 durchgeführt, um 2,0 g der in der Überschrift genannten Verbindung als hellbraunes Öl zu erhalten.

30 NMR (CDCl₃) δ ppm: 3,85 (3H, s), 3,94 (2H, brd), 6,35 (1H, dt, J = 5,86, 15,8 Hz), 6,59 (1H, d, J = 5,8 Hz), 6,7 (1H, d, J = 8,02 Hz), 7,28 (4H, s), 7,4 (1H, d, J = 1,4 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 1,4, 8,0 Hz).

Beispiel 148

Methyl-4-(5-isochinolinsulfonamino)-3-(4-chlorcinnamylamino)benzoat

35 1,8 g des im Bezugsbeispiel 42 erhaltenen Öls wurden in 18 ml Pyridin gelöst, der Lösung wurden 1,29 g 5-Isochinolinsulfonylchloridhydrochlorid unter Rühren und Eiskühlung zugegeben und die Mischung wurde nach dem Verfahren von Beispiel 142 behandelt, um einen Rückstand zu erhalten, der dann auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (100:1) eluiert wurde, um 1,28 g der in der Überschrift genannten Verbindung als hellgelbe Kristalle zu erhalten.

40 Schmelzpunkt: 143–145°C (Sublimation bei höheren Temperaturen als der Schmelzpunkt);

NMR (CDCl₃) δ ppm: 3,78 (2H, brd), 3,82 (3H, s), 6,0 (1H, dt, J = 5,86, 15,87 Hz), 6,4 (1H, d, J = 15,8 Hz), 6,45 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 1,8, 8,3 Hz), 7,2–7,3 (5H, brs), 7,60 (1H, t, J = 7,6 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,29 (1H, dd, J = 1,2, 7,3 Hz), 8,43 (1H, d, J = 6,1 Hz), 8,61 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,3 (1H, d, J = 1,2 Hz).

45

Bezugsbeispiel 43

N-Cinnamyl-1,2-phenylendiamin

50 3,24 g o-Phenylendiamin wurden in 30 ml Dimethylformamid gelöst, der Lösung wurden 2,07 g Kaliumcarbonat und 1,52 g Cinnamylchlorid zugegeben und die Mischung wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach der Zugabe von 100 ml Wasser wurde die Reaktionsmischung zweimal mit 100 ml und 50 ml Chloroform extrahiert und der Extrakt wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform eluiert, um 2,0 g der in der Überschrift genannten Verbindung als hellbraune Kristalle zu erhalten.

55 Schmelzpunkt: 59–66°C (zersetzt);

NMR (CDCl₃) δ ppm: 3,3 (2H, brs), 3,93 (2H, brd), 6,4 (1H, d und t, J = 5,6, 16,1 Hz), 6,1–6,45 (4H, komplex) 5,2–5,7 (5H, komplex).

60

Beispiel 149

N-(2-Cinnamylamino)phenyl-5-isochinolinsulfonamid

65 1,8 g der im Bezugsbeispiel 43 erhaltenen Kristalle wurden in 18 ml Pyridin gelöst, der Lösung wurden 1,83 g Isochinolinsulfonylchloridhydrochlorid zugegeben und die Mischung wurde 18 h lang bei Raumtemperatur

peratur gerührt. Nach der Zugabe von 50 ml Wasser wurde die Reaktionsmischung zweimal mit 80 ml Chloroform extrahiert und der Extrakt wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (100:1) eluiert, um 2,40 g der in der Überschrift genannten Verbindung als schwach rötliche Kristalle zu erhalten.

Schmelzpunkt: 181–185°C

NMR (CDCl₃) δ ppm: 3,75 (2H, brd), 4,55 (1H, brs), 6,05 (1H, d und t, J = 5,6, 16,1 Hz), 6,35 (2H, brd), 6,45 (1H, d, J = 16,1 Hz), 6,63 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7–7,13 (1H, komplex), 7,25–7,4 (5H, komplex), 7,6 (1H, t, J = 8,2 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,31 (1H, dd, J = 1,0, 8,2 Hz), 8,4 (1H, d, J = 6,6 Hz), 8,65 (1H, d, J = 6,6 Hz), 9,3 (1H, d, J = 1,0 Hz).

Bezugsbeispiel 44

N-(4-Chlorcinnamyl)-1,3-phenylendiamin

3,24 g m-Phenylendiamin wurden in 40 ml Dimethylformamid gelöst, der Lösung wurden 2,07 g Kaliumcarbonat und 1,87 g p-Chlorcinnamylchlorid zugegeben und die Mischung wurde einer Reaktion nach dem Verfahren des Bezugsbeispiels 40 unterzogen. Der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit n-Hexan/Ethylacetat (3:1 bis 2:1) eluiert, um 1,70 g der in der Überschrift genannten Verbindung als hellbraunes Öl zu erhalten.

NMR (CDCl₃) δ ppm: 3,65 (2H, brs), 3,90 (2H, dd, J = 1,4, 5,6 Hz), 6,0–6,2 (3H, komplex), 6,3 (1H, dd, J = 5,6, 15,9 Hz), 6,56 (1H, dd, J = 1,4, 15,9 Hz), 6,97 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,3 (4H, s).

Beispiel 150

N-[3-(4-Chlorcinnamylamino)phenyl]-5-isochinolinsulfonamid

1,7 g des im Bezugsbeispiel 44 erhaltenen Öls wurden in 18 ml Pyridin gelöst, der Lösung wurden unter Rühren und Eiskühlung 1,99 g 5-Isochinolinsulfonylchlorid.HCl zugegeben und das gleiche Verfahren, wie im Beispiel 142 beschrieben, wurde wiederholt, um 1,45 g der in der Überschrift genannten Verbindung als hellbraunes Öl zu erhalten.

NMR (CDCl₃) δ ppm: 3,8 (2H, brd), 3,92 (1H, brs), 6,15 (1H, d und t, J = 5,6, 15,9 Hz), 6,25 (1H, brs), 6,35 (2H, brd), 6,49 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,92 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,3 (4H, s), 7,51 (1H, t, J = 8,3 Hz), 8,1 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,35 (1H, dd, J = 1,0, 8,3 Hz), 8,45 (1H, d, J = 6,1 Hz), 8,65 (1H, d, J = 6,4 Hz), 9,3 (1H, d, J = 1,0 Hz).

Beispiel 151

N-[2-(p-Chlorcinnamylamino)phenyl]-N-(2-hydroxyethyl)-5-isochinolinsulfonamid

1,5 g der im Beispiel 142 erhaltenen Kristalle wurden in 8 ml Tetrahydrofuran gelöst, der Lösung wurden 1,32 g Triphenylphosphin und 420 mg Ethylenglykolmonoacetat zugegeben und unter Rühren in einem Eisbad wurde ebenfalls eine Lösung von 1,01 g Diisopropylazodicarboxylat in 2 ml Tetrahydrofuran tropfenweise zugegeben. Nach der Entfernung vom Eisbad wurde die Mischung auf Raumtemperatur erwärmt, 3 h lang gerührt, mit Ethylacetat verdünnt und zweimal mit 70 ml 2n Chlorwasserstoffsäure extrahiert. Die wässrige Schicht wurde mit Natriumbicarbonat alkalisch gemacht und zweimal mit 150 ml Chloroform extrahiert und der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der resultierende ölige Rückstand wurde in 20 ml Methanol und 20 ml Tetrahydrofuran gelöst, der Lösung wurden 20 ml einer wässrigen 1n Natriumhydroxidlösung zugegeben und die Reaktion wurde 2 h bei Raumtemperatur durchgeführt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser verdünnt und zweimal mit 100 ml und 50 ml Chloroform extrahiert und der Extrakt wurde über Magnesiumchlorid getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen. Das resultierende Öl wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (100:1 bis 50:1) eluiert, um 1,59 g der in der Überschrift genannten Verbindung in einer gelben amorphen Form zu erhalten.

IR (KBr) cm⁻¹: = 1603, 1516, 1491, 1342, 1161, 1139, 835, 758, 604, 509;

NMR (CDCl₃) δ ppm: 3,09 (1H, m), 3,29 (1H, ddd, J = 13,43, 4,64, 3,18 Hz), 3,47 (1H, m), 3,75 (1H, m), 3,85 (2H, m), 4,33 (1H, ddd, J = 13,43, 8,30, 4,15 Hz), 5,12 (1H, m), 6,16 (1H, dt, J = 15,87, 5,62 Hz), 6,23 (1H, dd, J = 8,06, 1,47 Hz), 6,40 (1H, td, J = 7,33, 1,47 Hz), 6,55 (1H, d, J = 16,11 Hz), 6,76 (1H, d, J = 8,54 Hz), 7,15 (1H, t, J = 8,30 Hz), 7,29 (4H, s), 7,63 (1H, t, J = 8,30 Hz), 8,18 (1H, d, J = 8,30 Hz), 8,28 (1H, d, J = 8,30 Hz), 8,28 (1H, d, J = 6,35 Hz), 8,52 (1H, d, J = 6,3 Hz), 9,31 (1H, s).

Beispiel 152

N-[2-(p-Chlorcinnamylamino)phenyl]-N-(2-dimethylaminoethyl)-5-isochinolinsulfonamid

2,0 g der im Beispiel 142 erhaltenen Kristalle wurden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst, der Lösung wurden 1,75 g Triphenylphosphin und 520 mg N,N-Dimethylethanolamin zugegeben, und dazu wurde unter

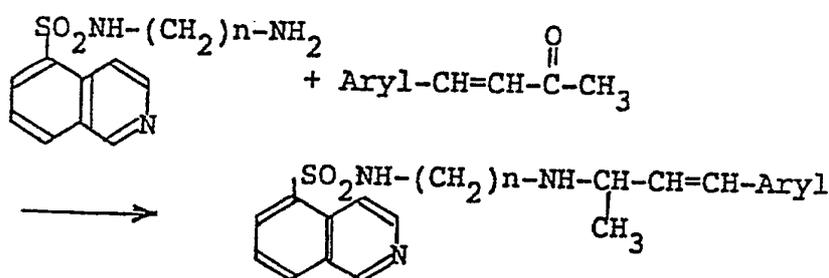
Rühren im Eisbad tropfenweise eine Lösung von 2,3 g Diisopropylazodicarboxylat in 3 ml Tetrahydrofuran zugegeben. Nach der Entfernung aus dem Eisbad wurde die Mischung auf Raumtemperatur erwärmt, 3 h lang gerührt und danach mit Ethylacetat verdünnt und zweimal mit 100 ml 2n Chlorwasserstoffsäure extrahiert. Der Extrakt wurde mit einer wässrigen Natriumbicarbonatlösung alkalisch gemacht und zweimal mit 200 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen und das resultierende Öl wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (100:1) eluiert, um 1,35 g der in der Überschrift genannten Verbindung in einer gelben amorphen Form zu erhalten.

IR (KBr) cm^{-1} : 1603, 1521, 1491, 1458, 1329, 1160, 1137, 834, 749, 601, 507;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2,19 (6H, s), 2,15–2,55 (2H, m), 3,19 (1H, dt, $J = 12,69, 4,15$ Hz), 3,56 (2H, m), 4,35 (1H, m), 5,78 (1H, m), 5,89 (1H, dt, $J = 15,87, 5,37$ Hz), 6,30–6,55 (3H, m), 6,64 (1H, dd, $J = 7,81, 1,71$ Hz), 7,09 (1H, td, $J = 7,81, 1,71$ Hz), 7,23 (2H, d, $J = 9,03$ Hz), 7,30 (2H, d, $J = 9,03$ Hz), 7,57 (1H, dd, $J = 8,30, 7,57$ Hz), 8,11 (1H, d, $J = 8,30$ Hz), 8,24 (1H, d, $J = 7,57$ Hz), 8,40 (1H, d, $J = 6,35$ Hz), 8,53 (1H, d, $J = 6,35$ Hz), 9,26 (1H, s).

Beispiele 153 bis 171

In den Beispielen 153 bis 171 wurde die folgende allgemeine Reaktion angewendet



Beispiel 153 ($n = 2$, Aryl = 4-Chlorphenyl)

N-[2-(4-Chlor- α -methylcinnamylamino)ethyl]-5-isochinolinolsulfonamid

7,30 g N-(2-Aminoethyl)-5-isochinolinolsulfonamid wurden in 150 ml Methanol gelöst, dieser Lösung wurden 6,30 g p-Chlorbenzolaceton zugegeben und die Mischung wurde 36 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe von 1,32 g Natriumtetrahydridborat unter Eiswasserkühlung wurde die Mischung 30 min lang gerührt. Die Reaktionsmischung wurde bei reduziertem Druck auf die Hälfte des ursprünglichen Volumens konzentriert und nach der Zugabe von 300 ml Ethylacetat wurde dreimal mit Wasser gewaschen. Die wässrige Schicht wurde mit 100 ml Ethylacetat extrahiert und der Extrakt wurde mit Wasser wie oben beschrieben gewaschen. Die Ethylacetatschichten wurden kombiniert, zweimal mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der resultierende Rückstand wurde unter Verwendung einer Kieselgelkolonne gereinigt (Kieselgel: 200 g, Elutionsmittel: 5% Methanol in Chloroform), um 6,78 g der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten, wobei das restliche Ausgangsmaterial zurückgewonnen wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 1,06 (3H, d, $J = 6,6$ Hz), 1,8–2,8 (2H, br), 2,57–2,64 (2H, m), 2,96 (2H, t, $J = 5,7$ Hz), 3,06 (1H, dq, $J = 7,8, 6,6$ Hz), 5,79 (1H, dd, $J = 15,8, 7,8$ Hz), 6,24 (1H, d, $J = 15,8$ Hz), 7,19 (2H, dm, $J = 8,8$ Hz), 7,25 (2H, dm, $J = 8,8$ Hz), 7,67 (1H, dd, $J = 8,0, 7,6$ Hz), 8,28 (1H, dt, $J = 8,0, 1,0$ Hz), 8,42–8,46 (2H, m), 8,69 (1H, d, $J = 6,1$ Hz), 9,35 (1H, d, $J = 1,0$ Hz).

Beispiel 154 ($n = 2$, Aryl = Phenyl)

N-[2-(α -Methylcinnamylamino)ethyl]-5-isochinolinolsulfonamid

Farblose amorphe Form;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 2,0–3,0 (2H, br), 2,59–2,66 (2H, m), 2,98 (2H, t, $J = 5,5$ Hz), 3,09 (1H, dq, $J = 8,0, 6,6$ Hz), 5,80 (1H, dd, $J = 15,9, 8,0$ Hz), 6,28 (1H, d, $J = 15,9$ Hz), 7,28 (5H, brs), 7,66 (1H, dd, $J = 8,3, 7,3$ Hz), 8,17 (1H, brd, $J = 8,3$ Hz), 8,43 (1H, dd, $J = 7,3, 1,2$ Hz), 8,44 (1H, d, $J = 6,1$ Hz), 8,68 (1H, d, $J = 6,1$ Hz), 9,34 (1H, d, $J = 1,0$ Hz).

CH 680 441 A5

Beispiel 155 (n = 2, Aryl = 2,4-Difluorphenyl)

N-[2-(2,4-Difluor- α -methylcinnamylamino)ethyl]-5-isochinolinsulfonamid

Farblose amorphe Form;

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 1,06 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,3–2,2 (2H, br), 2,57–2,67 (2H, m), 2,96 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,04 (1H, dq, J = 8,0, 6,4 Hz), 5,81 (1H, dd, J = 16,1, 8,0 Hz), 6,35 (1H, d, J = 16,1 Hz), 6,79 (1H, d, J = 8,3 Hz und 1H, ddd, J = 17,6, 8,8, 2,0 Hz), 7,30 (1H, ddd, J = 14,9, 8,3, 2,0 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 8,3, 7,3 Hz), 8,29 (1H, dt, J = 8,3, 1,0 Hz), 8,42–8,47 (2H, m), 8,70 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,35 (1H, d, J = 1,0 Hz).

10 Beispiel 156 (n = 2, Aryl = 2,4-Dichlorphenyl)

N-[2-(2,4-Dichlor- α -methylcinnamylamino)ethyl]-5-isochinolinsulfonamid

Farblose amorphe Form;

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 1,07 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,5–2,5 (2H, br), 2,58–2,65 (2H, m), 2,97 (2H, t, J = 5,5 Hz), 3,09 (1H, dq, J = 8,0, 6,6 Hz), 5,75 (1H, dd, J = 15,8, 8,0 Hz), 6,58 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 8,5, 2,0 Hz), 7,28 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,35 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,68 (1H, dd, J = 8,0, 7,3 Hz), 8,18 (1H, td, J = 8,0, 1,0 Hz), 8,42–8,47 (2H, m), 8,70 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,34 (1H, d, J = 1,0 Hz).

Beispiel 157 (n = 2, Aryl = 3-Chlorphenyl)

20 N-[2-(3-Chlor- α -methylcinnamylamino)ethyl]-5-isochinolinsulfonamid

Farblose amorphe Form;

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 1,06 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,3–2,4 (2H, br), 2,56–2,63 (2H, m), 2,97 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,06 (1H, dq, J = 7,8, 6,6 Hz), 5,80 (1H, dd, J = 15,9, 7,8 Hz), 6,22 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,10–7,26 (4H, m), 7,68 (1H, dd, J = 8,1, 7,5 Hz), 8,18 (1H, dt, J = 8,1, 1,0 Hz), 8,42–8,47 (2H, m), 8,70 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,35 (1H, d, J = 1,0 Hz).

Beispiel 158 (n = 2, Aryl = 2-Nitrophenyl)

N-[2-(α -Methyl-2-nitrocinnamylamino)ethyl]-5-isochinolinsulfonamid

30 Hellgelbe amorphe Form;

35 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 1,08 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,3–2,6 (2H, br), 2,61–2,67 (2H, m), 2,99 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,09 (1H, dq, J = 7,8, 6,4 Hz), 5,73 (1H, dd, J = 15,6, 7,8 Hz), 6,73 (1H, d, J = 15,6 Hz), 7,36–7,56 (3H, m), 7,68 (1H, dd, J = 8,3, 7,3 Hz), 7,92 (1H, dd, J = 7,9, 1,2 Hz), 8,42–8,47 (2H, m), 8,67 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,31 (1H, d, J = 1,0 Hz).

Beispiel 159 (n = 2, Aryl = 4-Nitrophenyl)

N-[[2-(α -Methyl-4-nitrocinnamylamino)ethyl]-5-isochinolinsulfonamid

40 Hellgelbe amorphe Form;

45 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 1,10 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,4–2,6 (2H, br), 2,60–2,67 (2H, m), 2,99 (2H, t, J = 5,5 Hz), 3,14 (1H, dq, J = 7,6, 6,6 Hz), 6,05 (1H, dd, J = 15,9, 7,6 Hz), 6,38 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,40 (2H, dm, J = 8,8 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 8,3, 7,5 Hz), 8,14 (2H, dm, J = 8,8 Hz), 8,23 (1H, brd, J = 8,3 Hz), 8,43–8,48 (2H, m), 8,68 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,36 (1H, d, J = 1,0 Hz).

45 Beispiel 160 (n = 2, Aryl = 4-Methylphenyl)

N-[2-(α ,4-Dimethylcinnamylamino)ethyl]-5-isochinolinsulfonamid

Farblose amorphe Form;

50 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 1,05 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,0–2,5 (2H, br), 2,33 (3H, s), 2,56–2,64 (2H, m), 2,96 (2H, t, J = 5,9 Hz), 3,05 (1H, m), 5,73 (1H, dd, J = 15,9, 7,8 Hz), 6,24 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,09 (2H, brd, J = 8,3 Hz), 7,16 (2H, brd, J = 8,3 Hz), 7,67 (1H, t, J = 8,0 Hz), 8,17 (1H, brd, J = 8,0 Hz), 8,43 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,44 (1H, d, J = 6,1 Hz), 8,68 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,34 (1H, d, J = 1,0 Hz).

Beispiel 161 (n = 2, Aryl = 3,4-Methyldioxyphenyl)

55 N-[2-(α -Methyl-3,4-methylenedioxcinnamylamino)ethyl]-5-isochinolinsulfonamid

Farblose amorphe Form;

60 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 1,04 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,56–2,63 (2 H, m), 2,95 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,05 (1H, dq, J = 8,0, 6,3 Hz), 5,60 (1H, dd, J = 15,9, 8,0 Hz), 5,95 (2H, s), 6,18 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,70 (1H, dd, J = 7,5, 1,5 Hz), 6,73 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,79 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,68 (1H, dd, J = 8,1, 7,5 Hz), 8,19 (1H, brd, J = 8,1 Hz), 8,42–8,46 (2H, m), 8,69 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,35 (1H, d, J = 1,0 Hz).

Beispiel 162 (n = 2, Aryl = 2-Pyridyl)

N-[2-[1-Methyl-3-(2-pyridyl)-2-propenylamino]ethyl]-5-isochinolinsulfonamid

65 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 1,07 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,5–4,0 (2H, br), 2,62 (2H, dt, J = 5,7, 5,7 Hz), 2,97

CH 680 441 A5

(2H, t, J = 6,4 Hz), 3,06 (1H, dq, J = 5,6, 6,6 Hz), 6,35 (1H, d, J = 5,6 Hz), 6,37 (1H, s), 7,12 (1H, dddd, J = 7,8, 5,0, 2,0, 1,0 Hz), 7,21 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,62 (1H, td, J = 7,8, 2,0 Hz), 7,68 (1H, dd, J = 8,0, 7,3 Hz), 8,18 (1H, brd, J = 8,0 Hz), 8,44 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,45 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,52 (1H, ddd, J = 5,0, 2,0, 1,0 Hz), 8,67 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,34 (1H, d, J = 1,0 Hz).

5

Beispiel 163 (n = 2, Aryl = 4-Pyridyl)

N-[2-[1-Methyl-3-(4-pyridyl)]-2-propenylamino]ethyl]-5-isochinolinsulfonylamid

Farblose amorphe Form;

10 ¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1,09 (3H, d, J = 6,3 Hz), 1,2–1,9 (2H, br), 2,59–2,65 (2H, m), 2,98 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,12 (1H, dq, J = 7,3, 6,3 Hz), 6,06 (1H, dd, J = 15,9, 7,3 Hz), 6,26 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,14 (2H, dd, J = 6,1, 1,5 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 8,1, 7,5 Hz), 8,19 (1H, brd, J = 8,1 Hz), 8,42–8,47 (2H, m), 8,51 (2H, dd, J = 6,1, 1,5 Hz), 8,68 (1H, d, J = 6,3 Hz), 9,35 (1H, d, J = 1,0 Hz).

15 Beispiel 164 (n = 2, Aryl = 2-Thienyl)

N-[2-[1-Methyl-3-(2-thienyl)]-2-propenylamino]ethyl]-5-isochinolinsulfonamid

Farblose amorphe Form;

20 ¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1,05 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,2–2,5 (2H, br), 2,56–2,64 (2H, m), 2,93–3,05 (3H, m), 5,65 (1H, dd, J = 15,6, 8,0 Hz), 6,41 (1H, d, J = 15,6 Hz), 6,85 (1H, dd, J = 3,7, 2,4 Hz), 6,94 (1H, dd, J = 4,9, 3,7 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 4,9, 2,4 Hz), 7,68 (1H, dd, J = 8,3, 7,5 Hz), 8,19 (1H, brd, J = 8,3 Hz), 8,42–8,46 (2H, m), 8,69 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,35 (1H, d, J = 1,0 Hz).

Beispiel 165 (n = 2, Aryl = 2-Furyl)

25 N-[2-[3-(2-Furyl)-1-methyl-2-propenylamino]ethyl]-5-isochinolinsulfonamid

Farblose amorphe Form;

30 ¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1,04 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,3–1,5 (2H, br), 2,59 (2H, td, J = 6,0, 4,9 Hz), 2,95 (2H, t, J = 6,0 Hz), 2,98 (1H, dq, J = 7,8, 6,4 Hz), 5,75 (1H, dd, J = 15,9, 7,8 Hz), 6,10 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,16 (1H, d, J = 3,2 Hz), 6,35 (1H, dd, J = 3,2, 1,9 Hz), 7,32 (1H, d, J = 1,9 Hz), 7,68 (1H, dd, J = 8,3, 7,5 Hz), 8,19 (1H, brd, J = 8,3 Hz), 8,42–8,47 (2H, m), 8,69 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,35 (1H, d, J = 1,0 Hz).

Beispiel 166 (n = 2, Aryl = 4-Fluorphenyl)

35 N-[2-(4-Fluor-α-methylcinnamylamino)ethyl]-5-isochinolinsulfonamid

Farblose amorphe Form;

40 ¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1,06 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,3–2,0 (2H, br), 2,57–2,63 (2H, m), 2,95 (2H, t, J = 5,5 Hz), 3,05 (1H, dq, J = 8,0, 6,4 Hz), 5,72 (1H, dd, J = 15,9, 8,0 Hz), 6,25 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,98 (2H, tm, J = 8,7 Hz), 7,20–7,27 (2H, m), 7,68 (1H, dd, J = 8,1, 7,3 Hz), 8,18 (1H, brd, J = 8,1 Hz), 8,42–8,47 (2H, m), 8,69 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,35 (1H, d, J = 1,0 Hz).

Beispiel 167 (n = 2, Aryl = 4-Bromphenyl)

N-[2-(4-Brom-α-methylcinnamylamino)ethyl]-5-isochinolinsulfonamid

45 Farblose amorphe Form;

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1,06 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,3–2,2 (2H, br), 2,56–2,63 (2H, m), 2,95 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,05 (1H, dq, J = 8,0, 6,4 Hz), 5,79 (1H, dd, J = 15,9, 8,0 Hz), 6,22 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,13 (2H, dm, J = 8,5 Hz), 7,41 (2H, dm, J = 8,5 Hz), 7,68 (1H, dd, J = 8,3, 7,4 Hz), 8,19 (1H, brd, J = 8,3 Hz), 8,42–8,46 (2H, m), 8,69 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,35 (1H, d, J = 1,0 Hz).

50

Beispiel 168 (n = 2, Aryl = 4-Isopropylphenyl)

N-[2-(4-Isopropyl-α-methylcinnamylamino)ethyl]-5-isochinolinsulfonamid

Farblose amorphe Form;

55 ¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1,05 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,24 (6H, d, J = 6,8 Hz), 1,5–2,5 (2H, br), 2,56–2,63 (2H, m), 2,80–3,05 (3H, m), 5,74 (1H, dd, J = 15,9, 8,0 Hz), 6,24 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,16 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,20 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 8,3, 7,3 Hz), 8,17 (1H, brd, J = 8,3 Hz), 8,43 (1H, dd, J = 7,3, 1,0 Hz), 8,44 (1H, d, J = 6,1 Hz), 8,69 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,34 (1H, d, J = 1,0 Hz).

60 Beispiel 169 (n = 2, Aryl = 4-Methoxyphenyl)

N-[2-(4-Methoxy-α-methylcinnamylamino)ethyl]-5-isochinolinsulfonamid

Farblose amorphe Form;

65 ¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1,05 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,5–2,5 (2H, br), 2,56–2,63 (2H, m), 2,96 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,02 (1H, dq, J = 8,0, 6,4 Hz), 3,81 (3H, s), 5,64 (1H, dd, J = 15,9, 8,0 Hz), 6,21 (1H, d, J = 15,9

CH 680 441 A5

H_z), 6,83 (2H, dm, J = 8,8 Hz), 7,20 (2H, dm, J = 8,8 Hz), 7,67 (1H, dd, J = 8,3, 7,3 Hz), 8,19 (1H, brd, J = 8,3 Hz), 8,44 (1H, dd, J = 7,3, 1,2 Hz), 8,44 (1H, d, J = 6,1 Hz), 8,69 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,34 (1H, d, J = 1,0 Hz).

- 5 Beispiel 170 (n = 2, Aryl = 4-Hydroxyphenyl)
N-[2-(4-Hydroxy- α -methylcinnamylamino)ethyl]-5-isochinolinsulfonamid

Farblose Kristalle;
Schmelzpunkt: 70–73°C

- 10 ¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1,06 (3H, d, J = 6,4 Hz), 2,61 (2H, brt, J = 5,7 Hz), 3,00 (2H, brt, J = 5,7 Hz), 3,05 (1H, dq, J = 8,0, 6,4 Hz), 3,3–3,5 (3H, br), 5,61 (1H, dd, J = 15,9, 8,0 Hz), 6,19 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,75 (2H, brd, J = 8,5 Hz), 7,10 (2H, brd, J = 8,5 Hz), 7,65 (1H, dt, J = 8,3, 7,3 Hz), 8,16 (1H, brd, J = 8,3 Hz), 8,40–8,46 (2H, m), 8,59 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,32 (1H, d, J = 1,0 Hz).

- 15 Beispiel 171 (n = 3, Aryl = Phenyl)
N-[3-(α -Methylcinnamylamino)propyl]-5-isochinolinsulfonamid

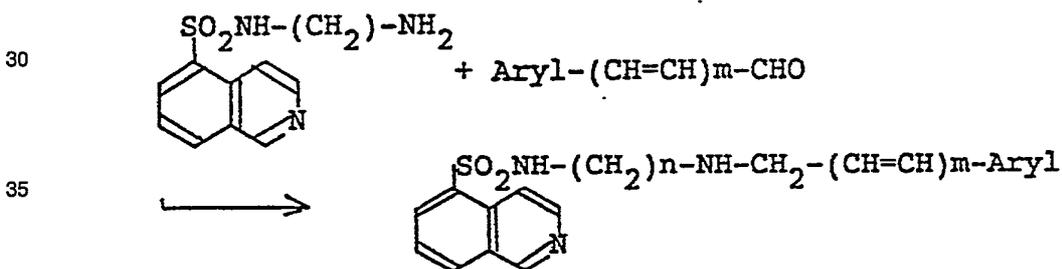
Farblose amorphe Form;

- 20 ¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1,27 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,50–1,60 (2H, m), 1,6–2,5 (2H, br), 2,60–2,67 (2H, m), 3,01–3,09 (2H, m), 3,24 (1H, dq, J = 7,8, 6,6 Hz), 5,91 (1H, dd, J = 15,9, 7,8 Hz), 6,40 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,30 (5H, m), 7,68 (1H, dd, J = 8,0, 7,3 Hz), 8,18 (1H, brd, J = 8,0 Hz), 8,43 (1H, dd, J = 7,3, 1,2 Hz), 8,47 (1H, d, J = 6,1 Hz), 8,67 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,36 (1H, d, J = 1,0 Hz).

Beispiele 172 bis 188

25

In den Beispielen 172 bis 188 wurde die folgende allgemeine Reaktion angewendet:



- Beispiel 172 (n = 1, m = 1, Aryl = 4-Chlorphenyl)
N-[2-(4-Chlorcinnamylamino)ethyl]-5-isochinolinsulfonamid

- 45 2,01 g N-(2-Aminoethyl)-5-isochinolinsulfonamid wurden in 30 ml Methanol gelöst, dieser Lösung wurden 1,60 g p-Chlorcinnamylaldehyd zugegeben, und die Mischung wurde 1 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach der portionsweisen Zugabe von 350 mg Natriumtetrahydridborat unter Eiskühlung wurde die Mischung 30 min lang gerührt. Nach der Zugabe von Ethylacetat wurde die Reaktionsmischung nacheinander dreimal mit Wasser gewaschen und danach zweimal mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Mischung wurde filtriert und bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der Rückstand wurde unter Verwendung einer Kieselgelkolonne gereinigt (Kieselgel 80 g; Elutionsmittel: 5% Methanol in Chloroform) und die resultierenden Kristalle wurden mit Benzol/Hexan (1:1) gewaschen, um 2,30 g der in der Überschrift genannten Verbindung als farblose Kristalle zu erhalten.

55 Schmelzpunkt: 120–123°C

- ¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1,8–3,5 (2H, br), 2,64–2,70 (2H, m), 2,97–3,03 (2H, m), 3,14 (2H, dd, J = 6,1, 1,2 Hz), 6,00 (1H, dt, J = 15,9, 6,1 Hz), 6,32 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,21 (2H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,28 (2H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 8,3, 7,4 Hz), 8,19 (1H, dd, J = 8,3, 1,0 Hz), 8,42–8,47 (2H, m), 8,69 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,34 (1H, d, J = 1,0 Hz).

60

- Beispiel 173 (n = 2, m = 1, Aryl = Phenyl)
N-(2-Cinnamylaminoethyl)-5-isochinolinsulfonamid

Farblose amorphe Form;

- 65 ¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1,8–2,8 (2H, br), 2,64–2,69 (2H, m), 2,97–3,03 (2H, m), 3,14 (1H, dd, J = 6,3,

CH 680 441 A5

1,2 Hz), 6,02 (1H, dt, J = 15,9, 6,3 Hz), 6,46 (1H, dt, J = 15,9, 1,2 Hz), 7,30 (5H, s), 7,68 (1H, dd, J = 8,1, 7,3 Hz), 8,18 (1H, dt, J = 8,1, 1,0 Hz), 8,42–8,48 (2H, m), 8,70 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,34 (1H, d, J = 1,0 Hz).

Beispiel 174 (n = 2, m = 1, Aryl = 4-Dimethylaminophenyl)
5 N-[2-(4-Dimethylaminocinnamylamino)ethyl]-5-isochinolinsulfamid

Farblose, wässrige Form;

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 2,65 (2H, brs), 2,70 (2H, dd, J = 6,1, 4,9 Hz), 2,96 (6H, s), 3,02 (2H, dd, J = 6,1, 4,9 Hz), 3,14 (2H, dd, J = 6,6, 1,0 Hz), 5,81 (1H, dt, J = 15,9, 6,5 Hz), 6,27 (1H, brd, J = 15,9 Hz), 6,66 (2H, brd, J = 8,8 Hz), 7,20 (2H, brd, J = 8,8 Hz), 7,68 (1H, dd, J = 8,0, 7,5 Hz), 8,18 (1H, dt, J = 8,0, 1,0 Hz), 8,44 (1H, d, J = 6,0 Hz und 1H, d, J = 7,5 Hz), 8,71 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,34 (1H, d, J = 1,0 Hz).

Beispiel 175 (n = 2, m = 1, Aryl = 4-Fluorphenyl)
15 N-[2-(4-Fluorcinnamylamino)ethyl]-5-isochinolinsulfonamid

Farblose amorphe Form;

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1,5–2,5 (2H, br), 2,63–2,69 (2H, m), 2,97–3,02 (2H, m), 3,12 (2H, dd, J = 6,1, 1,2 Hz), 5,94 (1H, dt, J = 15,9, 6,1 Hz), 6,33 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,00 (2H, ddd, J = 8,6, 8,6, 2,2 Hz), 7,27 (2H, ddd, J = 8,6, 5,3, 2,2 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 8,2, 7,6 Hz), 8,19 (1H, brd, J = 8,2 Hz), 8,42–8,48 (2H, m), 8,70 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,35 (1H, d, J = 1,0 Hz).

Beispiel 176 (n = 2, m = 1, Aryl = 4-Bromphenyl)
25 N-[2-(4-Bromphenylcinnamylamino)ethyl]-5-isochinolinsulfonamid

Farblose Kristalle;

Schmelzpunkt: 124 bis 127°C;

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 2,0–3,5 (2H, br), 2,64–2,69 (2H, m), 2,97–3,03 (2H, m), 3,13 (2H, dd, J = 6,1, 1,0 Hz), 6,01 (1H, dt, J = 15,9, 6,3 Hz), 6,30 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,14 (2H, dm, J = 8,6 Hz), 7,41 (2H, dm, J = 8,6 Hz), 7,68 (1H, dd, J = 8,3, 7,5 Hz), 8,18 (1H, brd, J = 8,3 Hz), 8,43–8,47 (2H, m), 8,68 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,34 (1H, d, J = 1,0 Hz).

Beispiel 177 (n = 2, m = 1, Aryl = 4-Isopropylphenyl)
35 N-[2-(4-Isopropylcinnamylamino)ethyl]-5-isochinolinsulfonamid

Farblose amorphe Form;

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1,24 (6H, d, J = 7,1 Hz), 2,0–2,3 (2H, br), 2,63–2,69 (1H, m), 2,87 (1H, q, J = 7,1 Hz), 2,97–3,03 (2H, m), 3,13 (1H, dd, J = 6,3, 1,2 Hz), 5,97 (1H, dt, J = 15,9, 6,3 Hz), 6,33 (1H, brd, J = 15,9 Hz), 7,16 (2H, dm, J = 8,3 Hz), 7,23 (2H, dm, J = 8,3 Hz), 7,67 (1H, dd, J = 8,3, 7,3 Hz), 8,17 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,43–8,47 (2H, m), 8,69 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,34 (1H, d, J = 1,0 Hz).

Beispiel 178 (n = 2, m = 1, Aryl = 4-Methoxyphenyl)
40 N-[2-(4-Methoxycinnamylamino)ethyl]-5-isochinolinsulfonamid

Farblose Kristalle;

Schmelzpunkt: 92–95°C

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 2,0–3,0 (2H, br), 2,63–2,69 (2H, m), 2,97–3,06 (2H, m), 3,11 (2H, dd, J = 6,3, 1,2 Hz), 3,81 (3H, s), 5,88 (1H, dt, J = 15,9, 6,3 Hz), 6,30 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,84 (2H, dm, J = 8,8 Hz), 7,23 (2H, dm, J = 8,8 Hz), 7,68 (1H, dd, J = 8,3, 7,5 Hz), 8,19 (1H, brd, J = 8,3 Hz), 8,42–8,47 (2H, m), 8,69 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,34 (1H, d, J = 1,0 Hz).

Beispiel 179 (n = 2, m = 1, Aryl = 4-Trifluormethylphenyl)
50 N-[2-(4-Trifluormethylcinnamylamino)ethyl]-5-isochinolinsulfonamid

Farblose amorphe Form;

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1,5–2,5 (2H, br), 2,66–2,72 (2H, m), 2,98–3,04 (2H, m), 3,19 (2H, dd, J = 6,1, 1,2 Hz), 6,14 (1H, dt, J = 15,9, 6,1 Hz), 6,41 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,39 (2H, brd, J = 8,3 Hz), 7,56 (2H, brd, J = 8,3 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 8,3, 7,3 Hz), 8,20 (1H, brd, J = 8,3 Hz), 8,42–8,48 (2H, m), 8,70 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,35 (1H, d, J = 1,0 Hz).

Beispiel 180 (n = 2, m = 2, Aryl = 4-Trifluormethylphenyl)
60 N-[2-[5-(4-Trifluormethylphenyl)-2,4-pentadienylamino]ethyl]-5-isochinolinsulfonamid

Hellgelbe amorphe Form;

¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1,0–2,5 (2H, br), 2,61–2,67 (2H, m), 2,96–3,05 (2H, m), 3,08 (2H, dd, J = 6,3,

CH 680 441 A5

1,0 Hz), 5,69 (1H, dt, J = 15,0, 6,3 Hz), 6,19 (1H, dd, J = 15,0, 10,0 Hz), 6,48 (1H, d, J = 15,7 Hz), 6,75 (1H, dd, J = 15,7, 10,0 Hz), 7,47 (2H, brd, J = 8,3 Hz), 7,57 (2H, brd, J = 8,3 Hz), 7,72 (1H, dd, J = 8,3, 7,3 Hz), 8,20 (1H, dt, J = 8,3, 1,0 Hz), 8,43–8,48 (2H, m), 8,72 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,36 (1H, d, J = 1,0 Hz).

- 5 Beispiel 181 (n = 2, m = 3, Aryl = 4-Trifluormethylphenyl)
N-[2-[7-(4-Trifluormethylphenyl)-2,4,6-heptatrienylamino]ethyl]-5-isochinolinsulfonamid

Hellgelbe amorphe Verbindung;

- 10 ¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 2,0–3,5 (2H, br), 2,61–2,67 (2H, m), 2,95–3,01 (2H, m), 3,07 (2H, dd, J = 6,3, 1,0 Hz), 5,59 (1H, dt, J = 14,6, 6,3 Hz), 6,05–6,22 (1H, m), 6,29–6,34 (2H, m), 6,55 (1H, d, J = 15,6 Hz), 6,81–6,93 (1H, m), 7,47 (2H, brd, J = 8,3 Hz), 7,55 (2H, brd, J = 8,3 Hz), 7,71 (1H, dd, J = 8,3, 7,3 Hz), 8,21 (1H, brd, J = 8,3 Hz), 8,43–8,48 (2H, m), 8,72 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,37 (1H, d, J = 1,0 Hz).

- 15 Beispiel 182 (n = 2, m = 1, Aryl = 4-(2-Methoxyethoxy)methoxyphenyl)
N-[2-[4-(2-Methoxyethoxy)methoxycinnamylamino]ethyl]-5-isochinolinsulfonamid

Farblose, amorphe Form;

- 20 ¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1,8–2,7 (2H, br), 2,63–2,69 (2H, m), 2,96–3,02 (2H, m), 3,11 (2H, dd, J = 6,4, 1,2 Hz), 3,37 (3H, s), 3,53–3,58 (2H, m), 3,80–3,85 (2H, m), 5,27 (2H, s), 5,90 (1H, dt, J = 15,9, 6,4 Hz), 6,30 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,99 (2H, dm, J = 8,8 Hz), 7,23 (2H, dm, J = 8,8 Hz), 7,68 (1H, dd, J = 8,3, 7,3 Hz), 8,19 (1H, dt, J = 8,3, 1,0 Hz), 8,42–8,47 (2H, m), 8,70 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,34 (1H, d, J = 1,0 Hz).

- 25 Beispiel 183 (n = 2, m = 1, Aryl = 4-Hydroxyphenyl)
N-[2-(4-Hydroxycinnamylamino)ethyl]-5-isochinolinsulfonamid

Farblose Kristalle;

Schmelzpunkt: 156–159°C

- 30 ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 2,44 (2H, brt, J = 6,3 Hz), 2,88 (2H, brt, J = 6,3 Hz), 3,01 (2H, brd, J = 6,1 Hz), 3,39 (3H, br), 5,83 (1H, dt, J = 15,9, 6,1 Hz), 6,20 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,70 (2H, brd, J = 8,3 Hz), 7,14 (2H, brd, J = 8,3 Hz), 7,81 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,34–8,46 (3H, m), 8,68 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,46 (1H, d, J = 1,0 Hz).

- 35 Beispiel 184 (n = 2, m = 1, Aryl = 1-Naphthyl)
N-[2-[3-(1-Naphthyl)-2-propenylamino]ethyl]-5-isochinolinsulfonamid

Farblose Kristalle;

Schmelzpunkt: 135–138°C;

- 40 ¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1,5–4,0 (2H, br), 2,68–2,73 (2H, m), 3,01–3,06 (2H, m), 3,26 (1H, dd, J = 6,3, 1,5 Hz), 6,00 (1H, dt, J = 15,6, 6,3 Hz), 7,10 (1H, d, J = 15,6 Hz), 7,43–7,51 (4H, m), 7,61 (1H, dt, J = 8,3, 7,3 Hz), 7,78 (1H, dd, J = 7,1, 2,7 Hz), 7,83–7,89 (1H, m), 7,97–8,02 (1H, m), 8,07 (1H, brd, J = 8,3 Hz), 8,44 (1H, dd, J = 7,3, 1,0 Hz), 8,44 (1H, d, J = 6,1 Hz), 8,68 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,27 (1H, d, J = 1,0 Hz).

- 45 Beispiel 185 (n = 2, m = 1, Aryl = 3,4,5-Trimethoxyphenyl)
N-[2-(3,4,5-Trimethoxycinnamylamino)ethyl]-5-isochinolinsulfonamid

Farblose amorphe Form;

- 50 ¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1,5–2,6 (2H, br), 2,65–2,71 (2H, m), 2,97–3,03 (2H, m), 3,15 (2H, dd, J = 6,3, 1,2 Hz), 3,85 (3H, s), 3,88 (6H, s), 5,97 (1H, dt, J = 15,9, 6,3 Hz), 6,31 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,55 (2H, s), 7,69 (1H, dd, J = 8,3, 7,5 Hz), 8,20 (1H, brd, J = 8,3 Hz), 8,43 (1H, brd, J = 6,1 Hz), 8,46 (1H, dd, J = 7,5, 1,2 Hz), 8,70 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,35 (1H, d, J = 1,0 Hz).

- 55 Beispiel 186 (n = 2, m = 1, Aryl = 4-Metoxycarbonylphenyl)
N-[2-(4-Carbomethoxycinnamylamino)ethyl]-5-isochinolinsulfonamid

Farblose Kristalle;

Schmelzpunkt: 110–113°C

- 60 ¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1,2–2,0 (2H, br), 2,65–2,70 (2H, m), 2,97–3,02 (2H, m), 3,17 (2H, dd, J = 5,9, 1,2 Hz), 3,92 (3H, s), 6,15 (1H, dt, J = 15,9, 5,9 Hz), 6,41 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,36 (2H, dm, J = 8,3 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 8,3, 7,3 Hz), 7,98 (2H, dm, J = 8,3 Hz), 8,19 (1H, brd, J = 8,3 Hz), 8,43 (1H, brd, J = 6,1 Hz), 8,46 (1H, dd, J = 7,3, 1,5 Hz), 8,71 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,35 (1H, d, J = 1,0 Hz).

65

Beispiel 187 (n = 2, m = 1, Aryl = 4-Carboxyphenyl)
N-[2-(4-Carboxycinnamylamino)ethyl]-5-isochinolinsulfonamid

Farblose Kristalle;

5 Schmelzpunkt: 239 bis 240°C (zersetzt);

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 2,49 (2H, brt, J = 6,3 Hz), 2,91 (2H, brt, J = 6,3 Hz), 3,13 (2H, brd, J = 5,7 Hz), 3,0–4,0 (3H, br), 6,24 (1H, dt, J = 16,1, 5,7 Hz), 6,44 (1H, d, J = 16,1 Hz), 7,44 (2H, brd, J = 8,3 Hz), 7,82 (1H, dd, J = 8,3, 7,3 Hz), 7,88 (2H, brd, J = 8,3 Hz), 8,36 (1H, dd, J = 7,3, 1,2 Hz), 8,42 (1H, brd, J = 8,3 Hz), 8,44 (1H, brd, J = 6,1 Hz), 8,69 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,46 (1H, d, J = 1,0 Hz).

10

Beispiel 188 (n = 3, m = 1, Aryl = Phenyl)
N-(3-Cinnamylaminopropyl)-5-isochinolinsulfonamid

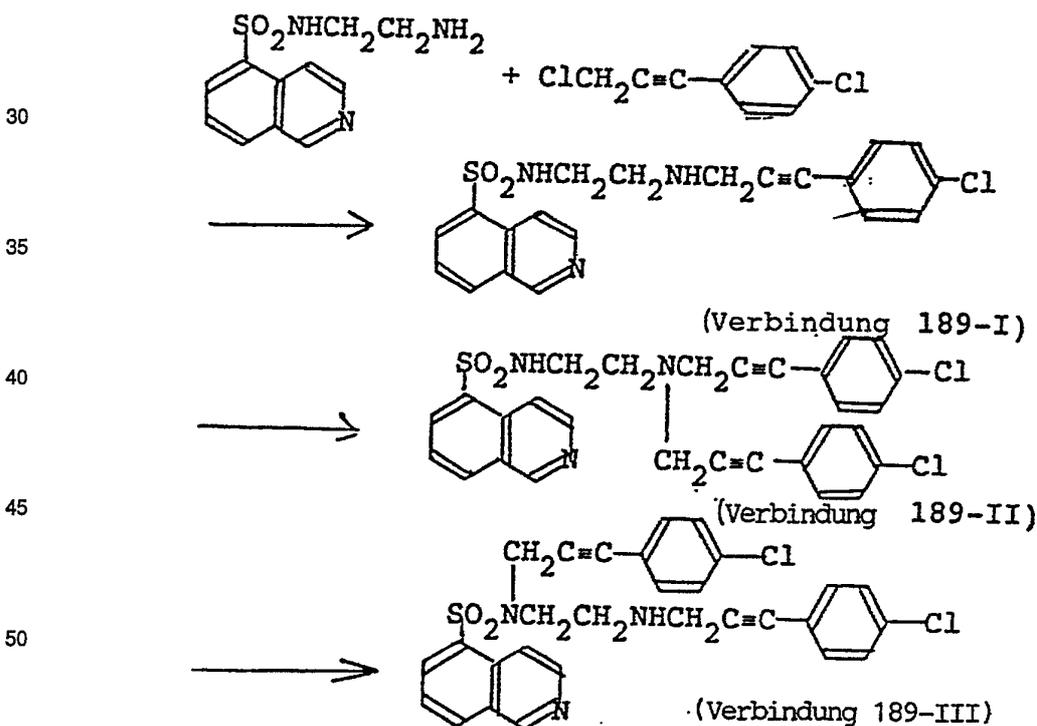
Farblose amorphe Form;

15 ¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 1,5–2,2 (2H, br), 1,59 (2H, tt, J = 5,6, 5,6 Hz), 2,66 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,06 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,30 (2H, dd, J = 6,1, 1,5 Hz), 6,21 (1H, dt, J = 15,9, 6,1 Hz), 6,52 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,21–7,40 (5H, m), 7,67 (1H, dd, J = 8,3, 7,5 Hz), 8,18 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,43 (1H, dd, J = 7,5, 1,2 Hz), 8,44 (1H, d, J = 6,1 Hz), 8,63 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,35 (1H, d, J = 1,0 Hz).

20

Beispiel 189
N-{2-[3-(4-Chlorphenyl)-2-propinylamino]ethyl}-5-isochinolinsulfonamid (Verbindung 189-I);
N-{2-[Bis-(3-(4-chlorphenyl)-2-propinyl)amino]ethyl}-5-isochinolinsulfonamid (Verbindung 189-II);
N-[3-(4-Chlorphenyl)-2-propinyl]-N-[2-(p-chlorphenyl-2-propinylamino)ethyl]-5-isochinolinsulfonamid (Verbindung 189-III)

25



55

1,90 g N-(2-Aminoethyl)-5-isochinolinsulfonamid und 1,39 g 3-p-Chlorphenyl-2-propinylchlorid wurden in 10 ml Dimethylformamid gelöst, dieser Lösung wurden 1,38 g Kaliumcarbonat zugegeben und die Mischung wurde 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde in 100 ml Ethylacetat gegossen, nacheinander dreimal mit Wasser und danach zweimal mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der resultierende Rückstand wurde abgetrennt und unter Verwendung einer Kieselgelkolonne gereinigt (Kieselgel 100 g, Elutionsmittel 5% Methanol/Chloroform). Durch Kristallisation aus einer Mischung von Ether-Hexan wurden 855 mg der Verbindung 189-I als farblose Kristalle, 220 mg der Verbindung 189-II und 214 mg der Verbindung 189-III in farbloser amorpher Form erhalten.

60

65

Verbindung 189-I

Farblose Kristalle;

Schmelzpunkt: 120–123°C;

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 1,30–1,80 (2H, br), 2,74–2,80 (2H, m), 3,00–3,05 (2H, m), 3,39 (1H, s), 7,26 (4H, s), 7,69 (1H, dd, $J = 8,3, 7,3$ Hz), 8,20 (1H, dt, $J = 8,3, 1,0$ Hz), 8,42 (1H, dt, $J = 6,1, 1,0$ Hz), 8,46 (1H, dd, $J = 7,3, 1,2$ Hz), 8,70 (1H, d, $J = 6,1$ Hz), 9,36 (1H, d, $J = 1,0$ Hz).

Verbindung 189-II

10

Farblose amorphe Form;

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 2,69–2,74 (2H, m), 3,01–3,09 (2H, m), 3,43 (4H, s), 5,48 (1H, t, $J = 5,0$ Hz), 7,27 (4H, dm, $J = 9,0$ Hz), 7,30 (4H, dm, $J = 9,0$ Hz), 7,68 (1H, dd, $J = 8,3, 7,3$ Hz), 8,20 (1H, brd, $J = 8,3$ Hz), 8,42 (1H, brd, $J = 6,1$ Hz), 8,47 (1H, dd, $J = 7,3, 1,2$ Hz), 8,66 (1H, d, $J = 6,1$ Hz), 9,35 (1H, d, $J = 1,0$ Hz).

15

Verbindung 189-III

Farblose amorphe Form

20

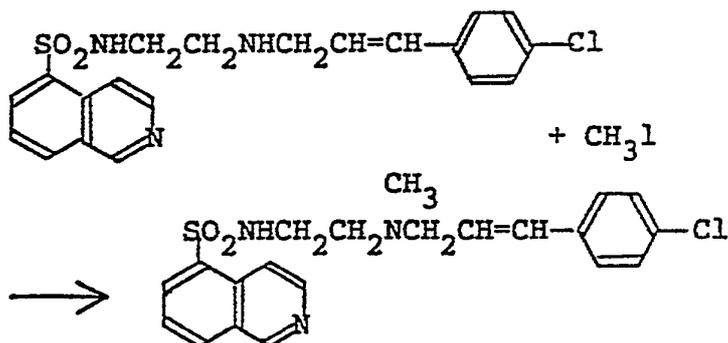
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 1,58 (1H, br), 3,02 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 3,55 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 3,64 (2H, s), 4,50 (2H, s), 6,81 (2H, dm, $J = 8,8$ Hz), 7,15 (2H, dm, $J = 8,8$ Hz), 7,27 (2H, dm, $J = 9,0$ Hz), 7,31 (2H, dm, $J = 9,0$ Hz), 7,66 (1H, dd, $J = 8,3, 7,3$ Hz), 8,13 (1H, brd, $J = 8,3$ Hz), 8,48 (1H, dd, $J = 7,3, 1,2$ Hz), 8,57 (1H, brd, $J = 6,1$ Hz), 8,69 (1H, d, $J = 6,1$ Hz), 9,26 (1H, d, $J = 1,0$ Hz).

25

Beispiel 190

N-[2-(4-Chlor-N-methylcinnamylamino)ethyl]-5-isochinolinsulfonamid

30



40

1,50 g des Produktes von Beispiel 172 wurden in 10 ml Chloroform gelöst, der Lösung wurden bei Raumtemperatur 3 ml Methyljodid zugegeben und die Mischung wurde 40 min lang gerührt. Das überschüssige Methyljodid wurde sofort bei reduziertem Druck verdampft und der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne gereinigt (Kieselgel 50 g, Elutionsmittel: 5% Methanol in Chloroform), um 720 mg der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

45

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm): 1,4–2,1 (1H, br), 1,95 (3H, s), 2,37 (2H, t, $J = 5,5$ Hz), 2,92–3,00 (3H, m), 5,97 (1H, dt, $J = 15,9, 6,6$ Hz), 6,34 (1H, d, $J = 15,9$ Hz), 7,25 (2H, dm, $J = 8,8$ Hz), 7,28 (2H, dm, $J = 8,8$ Hz), 7,68 (1H, dd, $J = 8,3, 7,8$ Hz), 8,19 (1H, brd, $J = 8,3$ Hz), 8,44 (1H, brd, $J = 6,1$ Hz), 8,45 (1H, dd, $J = 7,8, 1,5$ Hz), 8,69 (1H, d, $J = 6,1$ Hz), 9,34 (1H, d, $J = 1,0$ Hz).

50

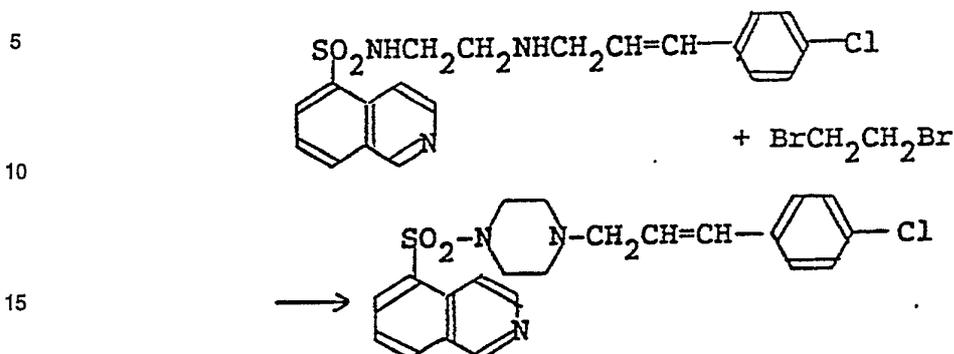
55

60

65

Beispiel 191

1-(4-Chlorcinnamyl)-4-(5-isochinolinsulfonyl)piperazin

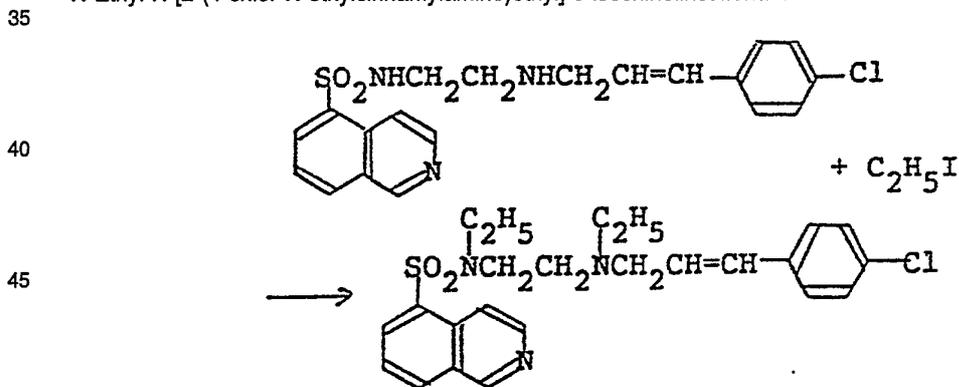


20 1,31 g des Produktes von Beispiel 172 wurden in 3 ml Dimethylformamid gelöst, dieser Lösung wurden bei Raumtemperatur 644 mg 1,2-Dibromethan und 1,13 g wasserfreies Kaliumcarbonat zugegeben und die Mischung wurde 24 h lang gerührt. Nach der Zugabe von 100 ml Ethylacetat wurde die Ethylacetatschicht nacheinander mit Wasser und einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, in jedem Fall zweimal, und über Magnesiumsulfat getrocknet. Diese Lösung wurde filtriert und bei reduziertem Druck verdampft und der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne gereinigt (Kieselgel 50 g, Elutionsmittel: 5% Methanol in Chloroform), um 356 mg der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten, während das restliche Ausgangsmaterial zu-

25 rückgewonnen wurde.
¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 2,53 (4H, brt, J = 4,9 Hz), 3,10 (2H, dd, J = 6,6, 1,2 Hz), 3,20 (4H, brt, J = 4,9 Hz), 6,07 (1H, dt, J = 15,9, 6,6 Hz), 6,43 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,24 (4H, s), 7,72 (1H, dd, J = 8,1, 7,3 Hz), 8,22 (1H, brd, J = 8,1 Hz), 8,37 (1H, dd, J = 7,3, 1,2 Hz), 8,55 (1H, brd, J = 6,1 Hz), 8,68 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,34 (1H, d, J = 1,0 Hz).

Beispiel 192

N-Ethyl-N-[2-(4-chlor-N-ethylcinnamylamino)ethyl]-5-isochinolinsulfonamid



Das im Beispiel 191 beschriebene Verfahren wurde wiederholt, ausser dass 1,31 g des Produktes vom Beispiel 172 und 2,14 g Ethyljodid als N-Alkylierungsmittel verwendet wurden, um 720 mg der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

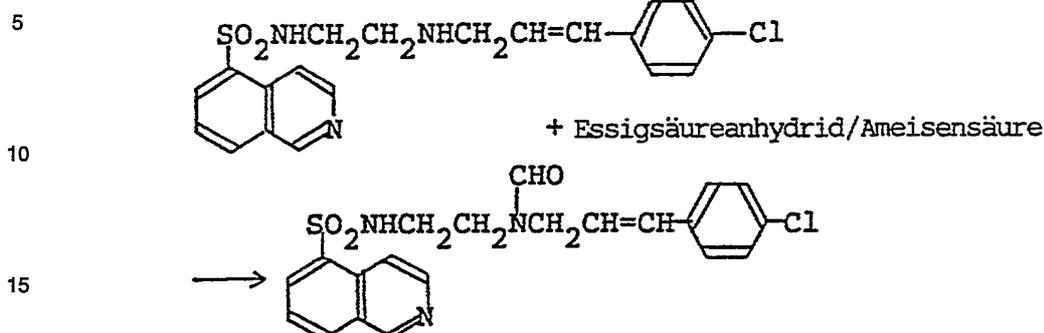
55 ¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 0,99 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,05 (3H, t, J = 7,1 Hz), 2,53 (2H, q, J = 7,1 Hz), 2,61 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,19 (2H, dd, J = 6,5, 1,2 Hz), 3,33-3,43 (4H, m), 6,12 (1H, dt, J = 15,9, 6,5 Hz), 6,32 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,26 (4H, s), 7,62 (1H, dd, J = 8,1, 7,3 Hz), 8,14 (1H, dd, J = 8,1 Hz), 8,35 (1H, dd, J = 7,3, 1,2 Hz), 8,42 (1H, brd, J = 6,1 Hz), 8,66 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,31 (1H, d, J = 1,0 Hz).

60

65

Beispiel 193

N-[2-(4-Chlor-N-formylcinnamylamino)ethyl]-5-isochinolinsulfonamid



20 3 ml Ameisensäure und 3 ml Essigsäureanhydrid wurden gemischt und bei Raumtemperatur gerührt und dieser Mischung wurden 1,41 g des Produktes von Beispiel 42 zugegeben und die Mischung wurde 1 h lang gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zu 50 ml Ethylacetat und 30 ml einer gesättigten wässrigen Natriumcarbonatlösung mit Eis zugegeben und die Mischung wurde gerührt und nachdem die Schaumbildung beendet war, wurde die Ethylacetatschicht nacheinander zweimal mit Wasser und einmal mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck verdampft. Der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne gereinigt (Kieselgel 60 g, Elutionsmittel: 2% Methanol in Chloroform), um 1,49 g der in der Überschrift genannten Verbindung als eine Mischung von zwei Isomeren in farbloser amorpher Form zu erhalten.

25 ¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 3,07–3,16 (2H, m), 3,39–3,47 (2H, m), 3,90 (0,6 × 2H, dd, J = 6,3, 1,0 Hz), 4,03 (0,4 × 2H, dd, J = 6,3, 1,0 Hz), 5,93 (0,6H, dt, J = 15,9, 6,3 Hz), 6,01 (0,4H, dt, J = 15,9, 6,3 Hz), 30 6,40 (0,4H, d, J = 15,9 Hz), 6,44 (0,6H, d, J = 15,9 Hz), 7,20 (0,6 × 2H, d, J = 8,8 Hz), 7,21 (0,4 × 2H, d, J = 8,8 Hz), 7,26 (0,6 × 2H, d, J = 8,8 Hz), 7,27 (0,4 × 2H, d, J = 8,8 Hz), 7,61 (0,6H, dd, J = 8,0, 7,6 Hz), 7,64 (0,4H, dd, J = 8,0, 7,6 Hz), 8,05 (0,6H, s), 8,09 (0,4H, s), 8,16 (0,6H, brd, J = 8,0 Hz), 8,17 (0,4H, brd, J = 8,0 Hz), 8,33–8,42 (2H, m), 8,60 (0,4H, d, J = 6,1 Hz), 8,65 (0,6H, d, J = 6,1 Hz), 9,33 (1H, d, J = 1,0 Hz)

35

Beispiel 194

N-[2-[4-Chlor-N-(4-hydroxybenzyl)cinnamylamino]ethyl]-5-isochinolinsulfonamid

40 0,2 g des Produktes von Beispiel 172 und 0,13 g p-Hydroxybenzaldehyd wurden in 10 ml Methanol gelöst, dieser Lösung wurden 60 mg Natriumcyanoborant und zwei Tropfen Essigsäure zugegeben und die Mischung wurde zwei Tage bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde bei reduziertem Druck konzentriert und nach der Zugabe einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung wurde dreimal mit 20 ml Ethylacetat extrahiert. Die Extrakte wurden kombiniert, mit Natriumchlorid gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und bei reduziertem Druck konzentriert. Der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne gereinigt (Kieselgel 10 g, Elutionsmittel: 2% Methanol in Chloroform), um 150 mg der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

45 ¹H-NMR (CDCl₃, δ ppm): 2,50 (2H, brt), 2,90 (2H, brt), 3,10 (2H, d, J = 6,6 Hz), 3,35 (2H, s), 6,06 (1H, dt, J = 15,6, 6,6 Hz), 6,35 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,75 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,97 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,30 (4H, s), 7,65 (1H, t, J = 8,0 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,37–8,41 (2H, m), 8,63 (1H, d, J = 6,0 Hz), 9,32 (1H, s).

50

Beispiel 195

2-Methyl-5-[[2-(4-chlor-N,N-dimethylcinnamylammonium)ethyl]aminosulfonyl]isochinolinium-dijodid

55 83 mg des Produktes von Beispiel 172 wurden in 2,0 ml Dimethylformamid gelöst, der Lösung wurden 1,0 ml Methyljodid zugegeben und die Mischung wurde 4 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Das überschüssige Methyljodid und Dimethylformamid wurden bei reduziertem Druck verdampft und der resultierende Rückstand wurde aus 5 ml einer Mischung von Methanol/Chloroform (1:5) kristallisiert. Die so erhaltenen rohen Kristalle wurden aus 10 ml einer Mischung von Methanol/Chloroform (1:5) rekristallisiert, um 78 mg der in der Überschrift genannten Verbindung als hellgelbe Kristalle zu erhalten.

60

Schmelzpunkt: 199 bis 200°C

65 ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 3,09 (6H, s), 3,43 (4H, brs), 4,16 (2H, d, J = 7,0 Hz), 4,53 (3H, s), 6,48 (1H, dt, J = 15,9, 7,0 Hz), 6,89 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,58 (2H, dm, J = 9,4 Hz), 7,61 (2H, dm, J = 9,4 Hz), 8,21 (1H, t, J = 7,9 Hz), 8,72–8,78 (2H, m), 8,90–8,99 (3H, m), 10,22 (1H, brs).

Beispiel 196

2-Methyl-5-{N-methyl-N-[2-(4-chlor-N,N-dimethylcinnamylammonium)ethyl]aminosulfonyl}-isochinoliniumjodid

5 83 mg des Produktes von Beispiel 172 wurden in 2,0 ml Dimethylformamid gelöst, der Lösung wurden 1,0 ml Methyljodid und 83 mg wasserfreies Natriumcarbonat zugegeben und die Mischung wurde 4 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Das überschüssige Methyljodid und Dimethylformamid wurden bei reduzierten Druck verdampft und nach der Zugabe von 10 ml einer Mischung von Methanol/Chloroform (1:5) wurde die Mischung gerührt und danach filtriert, um das unlösliche Material zu entfernen. Das Filtrat

10 wurde bei reduziertem Druck konzentriert und dem Konzentrat wurden 10 ml einer Mischung von Methanol/Chloroform (1:5) zugegeben, um ein unlösliches Material auszufällen, das danach abfiltriert wurde. Diese Konzentrations- und Filtrationsverfahren wurde zweimal wiederholt, um 145 mg der in der Überschrift genannten Verbindung in einer gelben amorphen Form zu erhalten.

15 ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 2,97 (3H, s), 3,15 (6H, s), 3,60–3,70 (2H, m), 3,70–3,80 (2H, m), 4,21 (2H, d, J = 7,3 Hz), 4,54 (3H, s), 6,54 (1H, dt, J = 15,6, 7,3 Hz), 6,93 (1H, d, J = 15,6 Hz), 7,48 (2H, brd, J = 8,5 Hz), 7,63 (2H, brd, J = 8,5 Hz), 8,23 (1H, t, J = 7,9 Hz), 8,75–8,85 (3H, m), 8,99 (1H, d, J = 7,1 Hz), 10,22 (1H, brs).

Die vom Beispiel 174 verschiedenen Isochinolinverbindungen können mit einer Überschussmenge Methyljodid in Dimethylformamid behandelt werden, wie es in diesem Beispiel beschrieben ist, um die entsprechenden Verbindungen zu erhalten, in denen das Stickstoffatom am Isochinolinring zu einem quaternären Stickstoffatom methyliert wurde.

Beispiel 197

N-[2-(4-Chlorcinnamylamino)ethyl]-5-isochinolinulfonamididihydrochlorid

25 2,00 g des Produktes von Beispiel 172 wurden in 20 ml Methanol suspendiert, aus der Suspension wurde durch Zugabe von 1 ml konzentrierte Chlorwasserstoffsäure eine klare Lösung gemacht, es wurde 10 min lang unter Eiskühlung gerührt, um Kristalle zu bilden. Diese Kristalle wurden durch Filtration aufgefangen und aus einer Mischung von 20 ml Methanol und 3 ml Wasser rekrystallisiert, um 1,65 g des entsprechenden Dihydrochlorids als farblose Kristalle zu erhalten.

Schmelzpunkt: 205–208°C;

30 ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 2,90–3,05 (2H, m), 3,10–3,20 (2H, m), 3,65–3,75 (2H, m), 4,3–4,9 (br), 6,33 (1H, dt, J = 16,1, 7,1 Hz), 6,76 (1H, d, J = 16,1 Hz), 7,45 (4H, s), 8,00 (1H, dd, J = 8,3, 7,5 Hz), 8,54 (1H, dd, J = 7,5, 1,2 Hz), 8,64 (1H, brd, J = 8,3 Hz), 8,71 (1H, brd, J = 6,4 Hz), 8,80 (1H, br), 8,82 (1H, d, J = 6,4 Hz), 9,39 (1H, brs), 9,79 (1H, brs).

Beispiel 198

N-[2-(α-Methylcinnamylamino)ethyl]-5-isochinolinulfonamididihydrochlorid

40 Das gleiche Verfahren, wie im Beispiel 194 beschrieben, wurde wiederholt, ausser dass das Produkt von Beispiel 154 als Ausgangsmaterial verwendet wurde, um das entsprechende Dihydrochlorid als farblose Kristalle zu erhalten.

Schmelzpunkt: 80–85°C;

45 ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 1,40 (3H, d, J = 6,5 Hz), 2,89 (2H, m), 3,16 (2H, brt, J = 6,5 Hz), 3,91 (1H, m), 5,0–6,0 (br), 6,19 (1H, dd, J = 16,1, 7,5 Hz), 6,71 (1H, d, J = 16,1 Hz), 7,39 (5H, m), 7,97 (1H, dd, J = 8,0, 7,6 Hz), 8,51–8,82 (5H, m), 9,44 (2H, br), 9,76 (1H, d, J = 1,0 Hz).

Beispiel 199

N-[2-(4-Chlor-α-methylcinnamylamino)ethyl]-5-isochinolinulfonamididihydrochlorid

50 Das gleiche Verfahren, wie im Beispiel 194 beschrieben, wurde wiederholt, ausser dass das Produkt von Beispiel 153 als Ausgangsmaterial verwendet wurde, um das entsprechende Dihydrochlorid als weisses hygroskopisches Pulver zu erhalten.

55 ¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 1,40 (3H, d, J = 6,5 Hz), 2,85–3,96 (2H, m), 3,10–3,20 (2H, m), 3,80–4,00 (1H, m), 5,1–6,1 (br), 6,23 (1H, dd, J = 15,9, 8,5 Hz), 6,72 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,44 (4H, s), 7,99 (1H, dd, J = 8,2, 7,4 Hz), 8,54 (1H, dd, J = 7,4, 1,2 Hz), 8,64 (1H, brd, J = 8,2 Hz), 8,72 (1H, brd, J = 6,4 Hz), 8,80 (1H, br), 8,82 (1H, d, J = 6,4 Hz), 9,48 (2H, brs), 9,80 (1H, brs).

Beispiel 200

N-[2-(4-Bromcinnamylamino)ethyl]-5-isochinolinulfonamididihydrochlorid

60 Das gleiche Verfahren, wie im Beispiel 194 beschrieben, wurde wiederholt, ausser dass das Produkt von Beispiel 176 als Ausgangsmaterial verwendet wurde, um das entsprechende Dihydrochlorid als farblose Kristalle zu erhalten.

65 Schmelzpunkt: 195–200°C;

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 2,90–3,10 (2H, brs), 3,2–3,3 (2H, m), 3,65–3,75 (2H, brs), 6,35 (1H, dt, J = 16,0, 7,1 Hz), 6,76 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,57 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,10 (1H, t, J = 7,6 Hz), 8,67 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,78 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,90 (1H, brs), 9,05 (1H, brs), 10,0 (1H, s).

5 Beispiel 201

N-(2-Cinnamylaminoethyl)-5-isochinolinsulfonamid.1/2 Fumarat

303 mg des Produktes von Beispiel 173 wurden in 5 ml Ethylacetat gelöst, der Lösung wurde bei Raumtemperatur eine Lösung von 89 ml Fumarsäure in 2 ml Methanol zugegeben und die Mischung wurde 30 min lang gerührt, damit sich Kristalle bilden, die danach durch Filtration aufgefangen und mit Ethylacetat gewaschen wurden, um 312 mg des entsprechenden 1/2 Fumarats als farblose Kristalle zu erhalten.

Schmelzpunkt: 153–156°C;

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 2,69 (2H, brt, J = 6,3 Hz), 3,00 (2H, brt, J = 6,3 Hz), 3,34 (2H, brd, J = 6,1 Hz), 5,0–8,0 (3H, br), 6,16 (1H, dt, J = 16,0, 6,1 Hz), 6,51 (1H, d, J = 16,0 Hz), 6,54 (1H, s), 7,23–7,3 (2H, m), 7,34–7,40 (3H, m), 7,82 (1H, dd, J = 8,1, 7,5 Hz), 8,36 (1H, dd, J = 7,5, 1,0 Hz), 8,42 (1H, brd, J = 8,1 Hz), 8,44 (1H, brd, J = 6,1 Hz), 8,69 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,47 (1H, d, J = 1,0 Hz).

Beispiel 202

20 N-[2-(α-Methylcinnamylamino)ethyl]-5-isochinolinsulfonamid 1/2 Fumarat

Das gleiche Verfahren, wie im Beispiel 198 beschrieben, wurde wiederholt, ausser dass das Produkt von Beispiel 154 als Ausgangsmaterial verwendet wurde, um das entsprechende 1/2 Fumarat als farblose Kristalle zu erhalten.

25 Schmelzpunkt: 162–167°C;

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 1,02 (3H, d, J = 6,4 Hz), 2,49 (2H, brt, J = 6,6 Hz), 2,5–5,7 (3H, br), 2,93 (2H, brt, J = 6,6 Hz), 3,17 (1H, dd, J = 7,9, 6,4 Hz), 5,91 (1H, dd, J = 16,1, 7,9 Hz), 6,35 (1H, d, J = 16,1 Hz), 6,55 (1H, s), 7,32 (5H, m), 7,79 (1H, dd, J = 8,0, 7,3 Hz), 8,34 (1H, dd, J = 7,3, 1,2 Hz), 8,39 (1H, brd, J = 8,0 Hz), 8,43 (1H, brd, J = 6,1 Hz), 8,69 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,45 (1H, d, J = 1,0 Hz).

30

Beispiel 203

N-[2-(4-Chlor-α-methylcinnamylamino)ethyl]-5-isochinolinsulfonamid L-(+)-tartrat

35 6,60 g des Produktes von Beispiel 153 wurden in 50 ml Ethylacetat gelöst, dieser Lösung wurde eine Lösung von 2,38 g L-(+)-Tartarsäure in Methanol zugegeben, um Kristalle zu bilden, die danach durch Filtration aufgefangen und mit Ethylacetat gewaschen wurden, um das entsprechende L-(+)-Tartrat als farblose Kristalle zu erhalten.

Schmelzpunkt: 125–130°C

¹H-NMR (DMSO-d₆, δ ppm): 1,14 (3H, d; J = 6,3 Hz), 2,64 (2H, brt, J = 6,5 Hz), 2,98 (2H, brt, J = 6,5 Hz), 3,45 (1H, dd, J = 8,0, 6,3 Hz), 3,5–4,7 (6H, br), 4,13 (2H, s), 6,03 (1H, dd, J = 15,9, 8,0 Hz), 6,49 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,41 (4H, s), 7,81 (1H, dd, J = 8,0, 7,3 Hz), 8,36 (1H, brd, J = 8,0 Hz), 8,41 (1H, d, J = 6,1 Hz), 8,42 (1H, brd, J = 7,3 Hz), 8,69 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,46 (1H, d, J = 1,0 Hz).

Beispiel 204

45 N-(2-Aminoethyl)-N-(2-cinnamylaminoethyl)-5-isochinolinsulfonamidtrihydrochlorid

Zu einer Lösung von 1,10 g der im Beispiel 173 erhaltenen amorphen Verbindung, 1,18 g Triphenylphosphin und 0,73 g 2-(t-Butoxycarbonylamino)ethanol in 15 ml Tetrahydrofuran wurde unter Eiskühlung tropfenweise eine Lösung von 0,78 g Diethylazodicarboxylat in 5 ml Tetrahydrofuran 15 min lang zugegeben und die Mischung wurde 4 h lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach erneuter Kühlung mit Eis wurden der Reaktionsmischung 0,39 g Triphenylphosphin zugegeben und tropfenweise eine Lösung von 0,26 g Diethylazodicarboxylat in 3 ml Tetrahydrofuran zugegeben und die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur 1 h lang gerührt. Die Reaktionsmischung wurde bei reduziertem Druck konzentriert und der resultierende Rückstand auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/ Methanol (19:1) eluiert, um 0,99 g eines hellorangen amorphen Produktes zu erhalten. Das Produkt wurde in 20 ml Methanol gelöst, der Lösung wurden 7,7 ml 4n Chlorwasserstoffsäure in Ethylacetat zugegeben und die Mischung wurde bei Raumtemperatur 3 h lang gerührt. Die Reaktionsmischung wurde bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen, und es wurde Ethylacetat zugegeben, um einen Feststoff zu bilden. Dieser Feststoff wurde durch Filtration aufgefangen, mit Ethylacetat und n-Hexan gewaschen und bei reduziertem Druck getrocknet, um 0,97 g der in der Überschrift genannten Verbindung als farbloses hygroskopisches Pulver zu erhalten.

NMR (D₂O) δ ppm: 3,2–3,5 (4H, m), 3,7–4,0 (6H, m), 6,1–6,3 (1H, m), 6,82 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,44 (5H, s), 8,15 (1H, t, J = 7,6 Hz), 8,1–8,3 (3H, m), 9,09 (1H, d, J = 7,0 Hz), 9,7 (1H, s).

65

Beispiel 205

N-(4-Aminobutyl)-N-[2-(4-chlorcinnamylamino)ethyl]-5-isochinolinsulfonamidtrihydrochlorid

5 Zu einer Lösung von 0,4 g der im Beispiel 172 erhaltenen Kristalle, 0,226 g 4-(t-Butoxycarbonylamino)butanol und 0,445 g Triphenylphosphin in 5 ml Tetrahydrofuran wurde eine Lösung von 0,295 g Diethylazodicarboxylat in 2 ml Tetrahydrofuran unter Rühren und Eiskühlung zugegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur stengelassen und bei reduziertem Druck verdampft, um den Rückstand zu erhalten, der dann auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Methanol/Chloroform (2:98) eluiert wurde, um 0,28 g des Öls zu erhalten. Zu einer Lösung des Öls in 1 ml Methanol wurde 4n Chlorwasserstoffsäure/Ethylacetat zugegeben, um einen Niederschlag zu bilden, der danach durch Filtration aufgefangen, mit Ethylacetat gewaschen und getrocknet wurde, um 0,2 g der in der Überschrift genannten Verbindung als farbloses Pulver zu erhalten.

10 NMR (D₂O) δ ppm: 1,70 (4H, brs), 2,95 (2H, m), 3,30 (2H, m), 3,55 (2H, m), 3,77 (2H, m), 3,89 (2H, dd, J = 7,3 Hz), 6,15 (1H, dt, J = 15,8, 7,3 Hz), 6,76 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,35 (4H, s), 8,11 (1H, t, J = 8,0 Hz), 8,6–8,8 (2H, m), 8,98 (1H, d, J = 7,0 Hz), 9,75 (1H, s).

Beispiel 206

N-[2-(4-Chlor-N-methylcinnamylamino)ethyl]-N-[2-(4-piperidyl)ethyl]-5-isochinolinsulfonamid

20 Zu einer Lösung von 0,39 g der im Beispiel 190 erhaltenen amorphen Verbindung, 0,145 g 4-Piperidethanol und 0,265 g Triphenylphosphin in 5 ml Tetrahydrofuran wurden unter Eiskühlung eine Lösung von 0,245 g Diethylazodicarboxylat in 2 ml Tetrahydrofuran zugegeben, und die Mischung wurde bei Raumtemperatur 1 h lang gerührt und bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen. Nach der Zugabe von 30 ml Ethylacetat wurde die Mischung dreimal mit 5 ml 1n Chlorwasserstoffsäure extrahiert. Der Extrakt wurde mit Natriumbicarbonat alkalisch gemacht und dreimal mit 10 ml Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der resultierende Rückstand wurde auf einer Aluminiumoxid-Chromatographiekolonne angewendet und mit 1% Methanol in Chloroform eluiert, um 180 mg der in der Überschrift genannten Verbindung als farbloses Öl zu erhalten.

25 NMR (CDCl₃) δ ppm: 0,87–1,05 (2H, m), 1,30–1,45 (5H, m), 1,85 (1H, brs), 2,21 (3H, s), 2,33 (2H, m), 2,51 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,89 (2H, m), 3,08 (2H, d, J = 6,6 Hz), 3,30 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,42 (2H, t, J = 7,3 Hz), 6,09 (1H, dt, J = 15,8, 6,6 Hz), 6,41 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,26 (4H, s), 7,65 (1H, dd, J = 8,0, 8,6 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,4 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,40 (1H, d, J = 6,1 Hz), 8,67 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,31 (1H, s).

30 Das so erhaltene Öl wurde in 1m Methanol gelöst, es wurden 0,3 ml 4n Chlorwasserstoffsäure in Ethylacetat und anschliessend 30 ml Ether zugegeben, um das entsprechende Trihydrochlorid als farbloses Pulver zu erhalten.

Beispiel 207

N-[2-(4-Chlor-N-methylcinnamylamino)ethyl]N-[2-morpholinoethyl]-5-isochinolinsulfonamidtrihydrochlorid

40 Zu einer Lösung von 1 g der im Beispiel 190 erhaltenen amorphen Verbindung, 0,377 g 2-N-Morpholinoethanol und 1,25 g Triphenylphosphin in 5 ml Tetrahydrofuran wurde unter Rühren und Eiskühlung tropfenweise eine Lösung von 0,835 g Diethylazodicarboxylat in 2 ml Tetrahydrofuran zugegeben und die Mischung wurde 2 h lang gerührt. Nach Verdampfung des Lösungsmittels bei reduziertem Druck wurden dem Rückstand 20 ml Ethylacetat zugegeben und die Mischung wurde dreimal mit 10 ml 1n Chlorwasserstoffsäure extrahiert. Der Extrakt wurde mit Natriumbicarbonat alkalisch gemacht und dreimal mit 10 ml Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Methanol/Ethylacetat (10:90) eluiert, um ein Öl zu erhalten.

45 NMR (CDCl₃) δ ppm: 2,18 (3H, s), 2,28–2,33 (4H, m), 2,4 (2,6 (4H, m), 3,07 (2H, d, J = 6,6 Hz), 3,4–3,6 (8H, m), 6,07 (1H, dt, J = 15,9, 6,6 Hz), 6,40 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,26 (4H, s), 7,63 (1H, dd, J = 8,0, 7,1 Hz), 8,14 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,42 (1H, d, J = 7,1 Hz), 8,42 (1H, d, J = 7,1 Hz), 8,42 (1H, d, J = 6,1 Hz), 8,67 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,31 (1H, s).

50 Das so erhaltene Öl wurde in 4 ml Methanol gelöst und danach wurden 2 ml 4n Chlorwasserstoffsäure in Ethylacetat zugegeben und das Lösungsmittel wurde bei reduziertem Druck verdampft, das resultierende Produkt wurde aus Ethanol rekristallisiert, um 0,67 g der in der Überschrift genannten Verbindung als farblose Kristalle zu erhalten.

55 Schmelzpunkt: 172–176°C;

60 NMR (D₂O) δ ppm: 3,04 (3H, s), 3,2–3,6 (8H, m), 3,8–4,1 (10H, m), 6,18 (1H, dt, J = 15,9, 7,0 Hz), 6,76 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,22 (4H, s), 8,09 (1H, dd, J = 7,6, 8,2 Hz), 8,52 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,65–8,75 (2H, m), 8,87 (1H, d, J = 7,0 Hz), 9,74 (1H, s).

65

Beispiel 208

N-[2-(4-Chlor-N-methylcinnamylamino)ethyl]-N-(2-piperidinoethyl)-5-isochinolinsulfonamid

5 Zu einer Lösung von 0,39 g der im Beispiel 190 erhaltenen amorphen Verbindung, 0,145 g 1-Piperidinethanol und 0,369 g Triphenylphosphin in 5 ml Tetrahydrofuran wurde tropfenweise unter Rühren und Eiskühlung eine Lösung von 0,245 g Diethylazodicarboxylat in 2 ml Tetrahydrofuran zugegeben. Die Mischung wurde 2 h lang gerührt und bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen, und der resultierende Rückstand wurde in 30 ml Ethylacetat gelöst und dreimal mit 10 ml 1n Chlorwasserstoffsäure extrahiert. Die wässrige Schicht wurde mit Natriumbicarbonat alkalisch gemacht und dreimal mit 10 ml Ethylacetat extrahiert und der organische Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit 2% Methanol in Chloroform eluiert, um 0,37 g der in der Überschrift genannten Verbindung als farbloses Öl zu erhalten.

15 NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,3–1,5 (6H, m), 2,20 (3H, s), 2,20–2,30 (4H, m), 2,39 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,55 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,08 (2H, d, J = 6,8 Hz), 3,46 (4H, q, J = 7,1 Hz), 6,09 (1H, dt, J = 15,9, 6,8 Hz), 6,40 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,25 (4H, s), 7,63 (1H, dd, J = 7,3, 8,1 Hz), 8,14 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,43 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,43 (1H, d, J = 6,1 Hz), 8,67 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,31 (1H, s).

20 Zu einer Lösung des oben erhaltenen Öls in 3 ml Methanol wurden 0,5 ml 4n Chlorwasserstoffsäure in Ethylacetat zugegeben und das Ganze wurde bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen. Diesem Konzentrat wurde Ether zugegeben, um ein Pulver zu bilden, das danach durch Filtration aufgefangen wurde, um 0,35 g des entsprechenden Trihydrochlorids als farbloses Pulver zu erhalten.

25 NMR (D₂O) δ ppm: 1,3–2,0 (6H, m), 2,8–3,0 (2H, m), 3,05 (3H, s), 3,3–3,6 (6H, m), 3,8–4,1 (6H, m), 6,25 (1H, dt, J = 15,8, 8,0 Hz), 6,80 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,25 (4H, s), 8,13 (1H, t, J = 8,0 Hz), 8,60 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,68–8,78 (2H, m), 8,95 (1H, d, J = 7,0 Hz), 9,70 (1H, s).

Beispiel 209

N-[2-(4-Chlor-N-methylcinnamylamino)ethyl]-N-(2-dimethylaminoethyl)-5-isochinolinsulfonamid

30 Zu einer Lösung von 1,0 g der im Beispiel 190 erhaltenen amorphen Verbindung, 0,267 g 2-Dimethylaminoethanol und 0,982 g Triphenylphosphin in 5 ml in Tetrahydrofuran wurde unter Rühren und Eiskühlung tropfenweise eine Lösung von 0,652 g Diethylazodicarboxylat in 2 ml Tetrahydrofuran zugegeben. Nach 2 h wurde die Reaktionsmischung bei reduziertem Druck konzentriert, um das Tetrahydrofuran zu entfernen, und der resultierende Rückstand wurde in 10 ml Ethylacetat gelöst und dreimal mit 10 ml 1n Chlorwasserstoffsäure extrahiert. Die wässrige Schicht wurde mit Natriumbicarbonat alkalisch gemacht und dreimal mit 10 ml Ethylacetat extrahiert, und die organische Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der resultierende Rückstand wurde danach auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit 3% Methanol in Chloroform eluiert, um 0,77 g der in der Überschrift genannten Verbindung als farbloses Öl zu erhalten.

40 NMR (CDCl₃) δ ppm: 2,11 (6H, s), 2,20 (3H, s), 2,38 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,54 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,08 (2H, d, J = 6,6 Hz), 3,38–3,50 (4H, m), 6,08 (1H, dt, J = 15,8, 6,6 Hz), 6,40 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,26 (4H, s), 7,63 (1H, dd, J = 8,1, 7,5 Hz), 8,14 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,40–8,45 (2H, m), 8,68 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,31 (1H, s).

45 Zu einer Lösung des so erhaltenen Öles in 5 ml Methanol wurden 1,4 ml 4n Chlorwasserstoffsäure in Ethylacetat zugegeben und nach dem Verdampfen des Lösungsmittels bei reduziertem Druck wurde dem resultierenden Konzentrat Ether zugegeben, um ein Pulver zu bilden, das danach durch Filtration aufgefangen und getrocknet wurde, um 0,7 g des entsprechenden Trihydrochlorids als Pulver zu erhalten.

50 NMR (D₂O) δ ppm: 2,96 (6H, s), 3,03 (3H, s), 3,4–3,6 (4H, m), 3,9–4,1 (6H, m), 6,17 (1H, dt, J = 15,9, 7,0 Hz), 6,73 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,19 (4H, s), 8,01 (1H, t, J = 8,0 Hz), 8,54 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,70 (2H, m), 8,91 (1H, d, J = 8,0 Hz), 9,78 (1H, s).

Beispiel 210

N-(2-Piperidinoethyl)-N-[2-(N-methylcinnamylamino)ethyl]-5-isochinolinsulfonamid

55 Das im Beispiel 173 erhaltene amorphe Produkt wurde nach dem Verfahren von Beispiel 190 behandelt, um N-[2-(N-Methylcinnamylamino)ethyl]-5-isochinolinsulfonamid zu erhalten.

60 NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,95 (3H, s), 2,37 (2H, t, J = 5,7 Hz), 2,93–3,00 (4H, m), 6,00 (1H, dt, J = 15,8, 6,6 Hz), 6,38 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,31 (5H, s), 7,68 (1H, dd, J = 8,3, 7,3 Hz), 8,18 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,43–8,47 (2H, m), 8,69 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,34 (1H, s).

65 Zu einer Lösung von 0,476 g der obengenannten Verbindung, 0,193 g 1-Piperidinethanol und 0,524 g Triphenylphosphin in 5 ml Tetrahydrofuran wurde unter Rühren und Eiskühlung eine Lösung von 0,348 g Diethylazodicarboxylat und 2 ml Tetrahydrofuran zugegeben und die Mischung wurde 3 h lang stehengelassen und bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen. Dem Konzentrat wurden 30 ml Ethylacetat zugegeben und die Mischung wurde dreimal mit 10 ml 1n Chlorwasserstoffsäure extrahiert. Der Extrakt wurde mit Natriumbicarbonat alkalisch gemacht und dreimal mit 10 ml Ethylacetat ex-

trahiert. Diese Ethylacetatlösung wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit 5% Methanol in Chloroform eluiert, um 0,44 g der in der Überschrift genannten Verbindung als farbloses Öl zu erhalten.

5 NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,3–1,5 (6H, m), 2,20 (3H, s), 2,20–2,30 (4H, m), 2,41 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,53 (2H, t, J = 6,3 Hz), 3,09 (2H, d, J = 6,6 Hz), 3,4–3,55 (4H, m), 6,10 (1H, dt, J = 15,8, 6,6 Hz), 6,45 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,2–7,4 (5H, m), 7,61 (1H, dd, J = 8,0, 7,5 Hz), 8,11 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,4–8,5 (2H, m), 8,66 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,29 (1H, s).

10 Zu dem so erhaltenen Öl in 5 ml Methanol wurden 0,8 ml 4n Chlorwasserstoffsäure in Ethylacetat zugegeben und die Lösung wurde bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der durch Zugabe von 5 ml Ether erhaltene Niederschlag wurde durch Filtration aufgefangen und getrocknet, um 0,4 g des entsprechenden Trihydrochlorids als farbloses Pulver zu erhalten.

15 NMR (D₂O) δ ppm: 1,6–2,0 (6H, m), 2,7–2,9 (2H, m), 3,04 (3H, s), 3,4–3,6 (6H, m), 3,9–4,1 (6H, m), 6,25 (1H, dt, J = 15,8, 8,0 Hz), 6,86 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,40 (5H, s), 8,14 (1H, t, J = 8,0 Hz), 8,6–8,7 (3H, m), 9,0 (1H, d, J = 7,0 Hz), 9,72 (1H, s).

Beispiel 211

N-Anisyl-N-[2-(4-chlorcinnamylamino)ethyl]5-isochinolin-sulfonamid

20 0,4 g der im Beispiel 172 erhaltenen Kristalle, 0,276 g Anisylalkohol und 0,524 g Triphenylphosphin wurden in 10 ml Tetrahydrofuran gelöst und dieser Lösung wurde unter Rühren und Eiskühlung tropfenweise eine Lösung von 0,404 g Diisopropylazodicarboxylat in 2 ml Tetrahydrofuran zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht stehengelassen und danach bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der resultierende Rückstand wurde in 30 ml Ethylacetat gelöst und die Mischung wurde zweimal mit 30 ml 1n Chlorwasserstoffsäure extrahiert. Der Extrakt wurde mit Natriumbicarbonat alkalisch gemacht und zweimal mit 30 ml Ethylacetat extrahiert. Diese Ethylacetatlösung wurde mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit 1% Methanol in Chloroform eluiert, um 0,22 g der in der Überschrift genannten Verbindung als farbloses Öl zu erhalten.

25 NMR (CDCl₃) δ ppm: 2,61 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,14 (2H, d, J = 6,1 Hz), 3,34 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,74 (3H, s), 4,43 (2H, s), 6,0 (1H, dt, J = 15,9, 6,1 Hz), 6,30 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,75 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,08 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,26 (4H, s), 7,66 (1H, dd, J = 8,3, 7,3 Hz), 8,17 (1H, brd, J = 8,3 Hz), 8,39–8,49 (2H, m), 8,69 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,3 (1H, s).

35

Beispiel 212

N-[2-(4-Chlorcinnamylamino)ethyl]-N-phenethyl-5-isochinolin-sulfonamid

40 Das im Beispiel 211 beschriebene Verfahren wurde wiederholt, ausser dass 0,146 g Phenethylalkohol anstelle von Anisylalkohol verwendet wurden, um 0,37 g der in der Überschrift genannten Verbindung als farbloses Öl zu erhalten.

45 NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,4 (1H, brs), 2,75–2,90 (4H, m), 3,27 (2H, d, J = 6,1 Hz), 3,4–3,6 (4H, m), 6,10 (1H, dt, J = 15,9, 6,1 Hz), 6,39 (1H, d, J = 15,9 Hz), 6,59–7,05 (2H, m), 7,1–7,2 (3H, m), 7,26 (4H, s), 7,65 (1H, dd, J = 8,3, 7,6 Hz), 8,15 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,38 (2H, t, J = 6,1 Hz), 8,63 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,28 (1H, s).

Beispiel 213

N-Benzyl-N-[2-(4-chlorcinnamylamino)ethyl]-5-isochinolin-sulfonamid

50 Das im Beispiel 211 beschriebene Verfahren wurde wiederholt, ausser dass 0,162 g Benzylalkohol anstelle von Anisylalkohol verwendet wurden, um 0,3 g der in der Überschrift genannten Verbindung als farbloses Öl zu erhalten.

55 NMR (CDCl₃) δ ppm: 2,0 (1H, brs), 2,6 (2H, t, J = 6,6 Hz), 3,15 (2H, d, J = 6,1 Hz), 3,40 (2H, t, J = 6,6 Hz), 4,50 (2H, s), 6,0 (1H, dt, J = 15,8, 6,1 Hz), 6,30 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,15–7,25 (9H, m), 7,66 (1H, dd, J = 8,0, 7,6 Hz), 8,16 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,4–8,5 (2H, m), 8,70 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,31 (1H, s).

Beispiel 214

N-[2-(4-Chlorcinnamylamino)ethyl]-N-methyl-5-isochinolin-sulfonamid

60 Das im Beispiel 211 beschriebene Verfahren wurde wiederholt, ausser dass 48 mg Methanol anstelle von Anisylalkohol verwendet wurden, um 0,3 g der in der Überschrift genannten Verbindung als farbloses Öl zu erhalten.

65 NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,5 (1H, brs), 2,86 (2H, t, J = 6,2 Hz), 2,88 (3H, s), 3,3–3,4 (4H, m), 6,15 (1H, dt, J = 15,8, 6,1 Hz), 6,43 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,27 (4H, s), 7,69 (1H, dd, J = 8,3, 7,3 Hz), 8,18 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,38 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,50 (1H, d, J = 6,3 Hz), 8,67 (1H, d, J = 6,3 Hz), 9,31 (1H, s).

Bezugsbeispiel 45

N-(3,4-Dimethoxyphenyl)-5-isochinolinsulfonamid

3,06 g 3,4-Dimethoxyanilin wurden in 30 ml Pyridin gelöst, zu dieser Lösung wurden in kleinen Portionen 5,28 g 5-Isochinolinsulfonylchlorid.HCl unter Rühren und Eiskühlung zugegeben und die Mischung wurde 30 min lang gerührt und weiterhin bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Nach Verdampfen des Pyridins bei reduziertem Druck und Zugabe von 20 ml Wasser wurde die Mischung zweimal mit 50 ml Chloroform/Isopropanol (10:1) extrahiert. Der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen. Dem resultierenden Rückstand wurden 20 ml Benzol/Chloroform (3:1) zugegeben und die Mischung wurde etwas erwärmt und aufgefangen, um 5,64 g der in der Überschrift genannten Verbindung als farblose Kristalle zu erhalten.

Schmelzpunkt: 195–197°C;

NMR (CDCl₃) δ ppm: 3,67 (3H, s), 3,77 (3H, s), 6,3 (1H, dd, J = 8,5, 2,7 Hz), 6,5–6,6 (3H, komplex), 7,61 (1H, t, J = 8,3 Hz), 8,2 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,3 (1H, dd, J = 1,3, 7,3 Hz), 8,4 (1H, d, J = 6,1 Hz), 8,7 (1H, d, J = 6,4 Hz), 9,36 (1H, d, J = 1,3 Hz).

Bezugsbeispiel 46

N-(3,4-Dimethoxyphenyl)-N-(2-phthalimidethyl)-5-isochinolinsulfonamid

500 mg der im Bezugsbeispiel 45 erhaltenen Kristalle wurden in 7 ml Dimethylformamid und 4 ml Tetrahydrofuran gelöst, dieser Lösung wurden 70 mg 60%iges Natriumhydrid unter Rühren und Eiskühlung zugegeben und die Mischung wurde 20 min lang gerührt und nach der Zugabe von 406 mg Bromethylphthalimid wurde das Ganze 6 h lang unter Rühren unter Rückfluss gehalten. Nach Zugabe von 10 ml Eiswasser wurde die Reaktionsmischung mit 30 ml Ethylacetat extrahiert und der Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (100:1) eluiert, um 320 mg der in der Überschrift genannten Verbindung als farblose Kristalle zu erhalten.

Schmelzpunkt: 197–201°C.

NMR (CDCl₃) δ ppm: 3,80 (3H, s), 3,88 (3H, s), 3,7–3,78 (2H, komplex), 3,75–4,0 (2H, komplex), 6,67 (1H, s), 6,68 (1H, s), 6,73 (1H, s), 7,57 (1H, t, J = 7,57 Hz), 7,73 (4H, s), 8,0 (1H, dd, J = 1,0, 8,3 Hz), 8,05 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,24 (1H, dd, J = 1,0, 7,57 Hz), 8,44 (1H, brd), 9,1 (1H, brs).

Bezugsbeispiel 47

N-(3,4-Dimethoxyphenyl)-N-(2-aminoethyl)-5-isochinolinsulfonamid

517 mg der im Bezugsbeispiel 46 erhaltenen Kristalle wurden in 5 ml Methanol und 5 ml Chloroform gelöst, dieser Lösung wurden 60 ml Hydrazinhydrat zugegeben, und die Mischung wurde 3 h lang unter Rückfluss gehalten. Das kristallisierte unlösliche Material wurde abfiltriert und das Filtrat wurde bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen. Nach der Zugabe von 10 ml Ethylacetat wurde das Ganze filtriert, um das unlösliche Material zu entfernen, und danach bei reduziertem Druck verdampft, um 420 mg der in der Überschrift genannten Verbindung zu erzielen, die als leichtgelbes Öl erhalten wurde.

NMR (CDCl₃) δ ppm: 2,76 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,60 (3H, s), 3,75 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,83 (3H, s), 6,48 (1H, s), 6,46 (1H, d, J = 9,2 Hz), 6,63 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,61 (1H, t, J = 7,5 Hz), 8,18 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,25 (1H, dd, J = 1,3, 8,3 Hz), 8,5 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,3 (1H, d, J = 1,3 Hz).

Beispiel 215

N-(3,4-Dimethoxyphenyl)-N-[2-(4-chlorcinnamylamino)ethyl]-5-isochinolinsulfonamid

320 mg des im Bezugsbeispiel 47 erhaltenen Öls wurden in 6 ml Dimethylformamid gelöst, dieser Lösung wurden 200 mg Kaliumcarbonat und 150 mg p-Chlorcinnamylchlorid zugegeben und die Mischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe von 20 ml Wasser wurde die Reaktionsmischung zweimal mit 30 ml Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde mit einer gesättigten wässrigen Natriumchloridlösung gewaschen, über Magnesiumchlorid getrocknet und bei reduziertem Druck verdampft, um das Lösungsmittel zu entfernen. Der resultierende Rückstand wurde auf einer Kieselgelkolonne angewendet und mit Chloroform/Methanol (100:1) eluiert, um 90 mg der in der Überschrift genannten Verbindung als farblose Kristalle zu erhalten.

NMR (CDCl₃) δ ppm: 2,75 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,36 (1H, d, J = 6,1 Hz), 3,6 (3H, s), 3,74 (2H, d, J = 6,1 Hz), 3,82 (3H, s), 6,15 (1H, d, und dt, J = 15,6, 6,1 Hz), 6,42 (1H, d, J = 15,6 Hz), 6,5 (1H, s), 6,61 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,48 (1H, d, J = 6,1 Hz), 7,3 (4H, brs), 7,63 (1H, t, J = 8,1 Hz), 8,16 (1H, d, J = 6,1 Hz), 8,17 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,3 (1H, dd, J = 1,0, 6,1 Hz), 8,5 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,3 (1H, d, J = 1,0 Hz).

Beispiel 216

N-[2-[Bis(4-chlorcinnamyl)amino]ethyl]-5-isochinolinsulfonamid

5 Vor der Elution unter Verwendung von Chloroform/Methanol wurde im Beispiel 215 eine Elution unter Verwendung von Chloroform durchgeführt, um 100 mg der in der Überschrift genannten Verbindung in einer farblosen amorphen Form zu erhalten.

NMR (CDCl₃) δ ppm: 2,66 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,25 (4H, d, J = 6,2 Hz), 3,52 (3H, s), 3,75 (2H, t, J = 6,2 Hz), 3,71 (3H, s), 6,1 (2H, d und t, J = 15,6, 6,2 Hz), 6,3 (1H, d, J = 5,6 Hz), 6,4 (1H, s), 6,4 (2H, d, J = 15,6 Hz), 6,45 (1H, d, J = 5,6 Hz), 7,3 (8H, s), 7,51 (1H, t, J = 8,1 Hz), 8,14 (1H, d, J = 6,1 Hz), 8,16 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,2 (1H, dd, J = 1,0, 6,1 Hz), 8,45 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,3 (1H, d, J = 1,0 Hz).

10 Wie oben beschrieben, wurden die folgenden Verbindungen hergestellt.

Beispiel 217

N-[2,4-Methoxy- α -methylcinnamylamino]ethyl]-isochinolinsulfonamid.2HCl

15

Farblose amorphe Form.

IR (KBr) cm⁻¹: 3420, 3200–2300, 1720, 1605, 1345, 1280;

UMR (D₂O) δ ppm: 1,59 (3H, d, J = 6,71 Hz), 3,19 (2H, brt), 3,38 (2H, brt), 4,01 (3H, s), 4,16 (1H, m), 6,28 (1H, dd, J = 15,9, 8,9 Hz), 6,83 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,51 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,94 (2H, d, J = 8,4 Hz), 8,10 (1H, brt), 8,64 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,76 (2H, brt), 8,98 (1H, d, J = 7,0 Hz), 9,72 (1H, s).

20

Beispiel 218

N-[2-(4-Methoxycarbonyl-N, α -dimethylcinnamylamino)ethyl]-5-isochinolinsulfonamid.2HCl

25

Farblose amorphe Form.

IR (KBr) cm⁻¹ = 3420, 3150–2300, 1715, 1605, 1345, 1285;

NMR (D₂O) δ ppm = 1,59 (3H, α , J = 6,4 Hz), 2,94 (3H, s), 3,44 (4H, brs), 3,99 (3H, s), 4,31 (1H, m), 6,37 (1H, dd, J = 16,2, 8,7 Hz), 6,89 (1H, d, J = 16,2 Hz), 7,54 (2H, d, J = 8,1 Hz), 8,08 (2H, d, J = 8,1 Hz), 8,10 (1H, brt), 8,67 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,75 (2H, brt), 8,96 (1H, d, J = 7,0 Hz), 9,74 (1H, s).

30

Beispiel 219

N-[2-(4-Methoxy-N, α -dimethylcinnamylamino)ethyl]-5-isochinolinsulfonamid

35

Farbloses Öl.

NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,07 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,85 (3H, s), 2,3–2,5 (2H, m), 2,91 (2H, t, J = 6,0 Hz), 2,95–3,10 (1H, m), 3,80 (3H, s), 5,86 (1H, dd, J = 6,0 Hz), 2,95–3,10 (1H, m), 3,80 (3H, s), 5,86 ((1H, dd, J = 16,1, 7,3 Hz), 6,24 (1H, d, J = 16,1 Hz), 6,84 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,68 (1H, dd, J = 7,3, 8,0 Hz), 8,20 (1H, α , J = 8,0 Hz), 8,4–8,5 (2H, m), 8,66 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,34 (1H, s).

40

Beispiel 220

N-(2-Methylaminoethyl)-N-[2-(4-chlor-N-methylcinnamylamino)ethyl]-5-isochinolinsulfonamid

45

Farbloses Öl.

NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,9–2,2 (1H, br), 2,23 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,59 (2H, t, J = 6,6 Hz), 2,80 (2H, t, J = 6,1 Hz), 3,12 (2H, α , J = 6,6 Hz), 3,4–5,5 (4H, m), 6,10 ((1H, dt, J = 15,9, 6,6 Hz), 6,44 ((1H, d, J = 15,9 Hz), 7,26 (4H, s), 7,66 (1H, t, J = 15,9, 6,6 Hz), 6,44 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,26 (4H, s), 7,66 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,17 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,40 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,46 (1H, d, J = 6,1 Hz), 8,67 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,32 (1H, s).

50

Beispiel 221

N-(2-Methylaminoethyl)-N-[2-(4-chlor-N-methylcinnamylamino)ethyl]-5-isochinolinsulfonamid.3HCl

55

Farblose amorphe Form.

NMR (D₂O) δ ppm: 2,80 (3H, s), 3,05 (3H, s), 3,4–3,6 (4H, m), 3,9–4,1 (6H, m), 6,17 (1H, d, t, J = 15,9, 7,2 Hz), 6,74 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,18 (4H, s), 8,10 (1H, t, J = 7,9 Hz), 8,53 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,6–8,8 (2H, m), 8,93 (1H, d, J = 7,0 Hz), 9,77 (1H, s).

Beispiel 222

N-(2-Hydroxyethyl)-N-[2-(4-methoxy-N, α -dimethylcinnamylamino)ethyl]-5-isochinolinsulfonamid

60

Farblose amorphe Form

NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,29 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,30 (3H, s), 2,7–3,0 (2H, m), 3,2–3,4 (5H, m), 3,80 (3H, s), 3,8–3,9 (2H, m), 6,04 (1H, dd, J = 16,1, 7,8 Hz), 6,40 (1H, d, J = 16,1 Hz), 6,86 (2H, d, J = 16,1, 7,8 Hz), 6,40 (1H, d, J = 16,1 Hz), 6,86 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,32 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,32 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,68

65

CH 680 441 A5

(1H, dd, J = 8,0, 7,3 Hz), 8,19 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,26 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,58 (1H, d, J = 6,1 Hz), 8,68 (1H, d, J = 6,1 Hz), 8,68 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,33 (1H, s).

Beispiel 223

5 N-[2-(Methoxy)ethyl]-N-[2-(N-methyl-4-methoxy- α -methylcinnamylamino)ethyl]-5-isochinolinsulfonamid

Farbloses Öl.

10 NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,12 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,18 (3H, s), 2,4–2,65 (2H, m), 3,1 (3H, s), 3,10–3,20 (1H, m), 3,35–3,60 (6H, m), 3,81 (3H, s), 5,93 (1H, d, d, J = 16,1, 7,3 Hz), 6,31 (1H, d, J = 16,1 Hz), 6,85 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 7,6, 8,1 Hz), 8,13 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,35–8,45 (2H, m), 8,67 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,30 (1H, s).

Beispiel 224

15 N-[2-(4-Chlorcinnamylamino)ethyl]-N-(2-dimethylaminoethyl)-5-isochinolinsulfonamid.3HCl

Farblose amorphe Form.

IR (KBr) cm⁻¹: 3420, 2700, 1340, 1150, 840, 590

20 NMR (D₂O) δ ppm: 2,99 (6H, s), 3,33 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,55 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,8–4,0 (6H, m), 6,18 (1H, dt, J = 16,2, 6,7 Hz), 6,76 (1H, d, J = 16,2 Hz), 7,32 (4H, s), 8,12 (1H, t, J = 8,0 Hz), 8,6–8,8 (3H, m), 8,97 (1H, d, J = 7,0 Hz), 9,74 (1H, s).

Beispiel 225

25 N-[2-(4-Chlorcinnamylamino)ethyl]-N-(2-methylaminoethyl)-5-isochinolinsulfonamid

Farblose amorphe Form.

30 NMR (D₂O) δ ppm: 3,26 (2H, brt), 3,92 (4H, brt), 5,04 (2H, s), 6,1–6,3 (1H, m), 6,77 (1H, d, J = 15,6 Hz), 7,38 (4H, s), 7,68 (1H, t, J = 6,7 Hz), 8,0–8,3 (2H, m), 8,57 (1H, d, J = 5,8 Hz), 8,7–8,9 (3H, m), 9,02 (1H, d, J = 7,3 Hz), 9,80 (1H, s).

Beispiel 226

35 N-2-(4-Chlorcinnamylamino)ethyl]-N-(2-pyridylmethyl)-5-isochinolinsulfonamid.3HCl

Schwachgelbe amorphe Form.

35 IR (KBr) cm⁻¹: 3420, 2800, 1350, 1150, 590;

NMR (D₂O) δ ppm: 3,12 (2H, brt), 3,8–4,0 (4H, m), 4,96 (2H, s), 6,0–6,2 (1H, m), 6,70 (1H, d, J = 15,7 Hz), 7,37 (4H, brq), 7,93 (1H, t, J = 6,3 Hz), 8,16 (2H, brt), 8,54 (1H, d, J = 5,8 Hz), 8,61 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,7–8,8 (2H, m), 8,83 (1H, s), 9,01 (1H, d, J = 6,7 Hz), 9,76 (1H, s).

40 Beispiel 227

N-[2-(4-Chlorcinnamylamino)ethyl]-N-(3-pyridylmethyl)-5-isochinolinsulfonamid.3HCl

Schwachgelbe amorphe Form.

45 IR (KBr) cm⁻¹: 3420, 2800, 1350, 1150, 590;

NMR (D₂O) δ ppm: 3,12 (2H, brt), 3,8–4,0 (4H, m), 4,96 (2H, s), 6,0–6,2 (1H, m), 6,70 (1H, d, J = 15,7 Hz), 7,37 (4H, brq), 7,93 (1H, t, J = 6,3 Hz), 8,16 (2H, brt), 8,54 (1H, d, J = 5,8 Hz), 8,61 (1H, d, J = 6,7 Hz), 9,76 (1H, s).

Beispiel 228

50 N-[2-(3,4-Dimethoxy- α -methylcinnamylamino)ethyl]-5-isochinolinsulfonamid.2HCl

Gelbe amorphe Form.

55 HMR (D₂O) δ ppm: 1,56 (3H, d, J = 6,7 Hz), 3,1–3,2 (2H, m), 3,35–3,45 (2H, m), 3,84 (3H, s), 3,91 (3H, s), 4,0–4,5 (1H, m), 6,0 (1H, dd, J = 15,6, 9,0 Hz), 6,64 (1H, d, J = 15,6 Hz), 6,92 (3H, s), 8,07 (1H, t, J = 8,0 Hz), 8,60 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,73 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,73 (1H, d, J = 6,7 Hz), 8,95 (1H, d, J = 6,7 Hz), 9,68 (1H, s).

Beispiel 229

60 N-[2-(α -Methyl-3,4,5-trimethoxycinnamylamino)ethyl]-5-isochinolinsulfonamid.2HCl

65 NMR (D₂O) δ ppm: 1,65 (3H, d, J = 6,4 Hz), 3,2–3,5 (4H, m), 3,84 (3H, s), 3,91 (6H, s), 4,1–4,3 (1H, m), 6,13 (1H, dd, J = 14,1, 8,8 Hz), 6,70 (1H, d, J = 14,1 Hz), 6,67 (2H, s), 8,16 (1H, t, J = 8,0 Hz), 8,17 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,75–8,85 (2H, m), 9,02 (1H, t, J = 8,0 Hz), 8,17 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,75–8,85 (2H, m), 9,02 (1H, d, J = 7,0 Hz), 9,80 (1H, s).

Beispiel 230

N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-[2-(N-methyl-3,4,5-trimethoxycinnamylamino)ethyl]-5-isochinolinulfonamid

5 Farbloses Öl.

NMR (CDCl₃) δ ppm: 2,12 (6H, s), 2,22 (3H, s), 2,39 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,10 (2H, d, J = 6,6 Hz), 3,4–3,5 (4H, m), 3,84 (3H, s), 3,87 (6H, s), 6,06 (1H, dt, J = 16, 6,6 Hz), 6,40 (1H, d, J = 16 Hz), 6,61 (2H, s), 7,64 (1H, t, J = 7,4 Hz), 8,15 (1H, d, J = 7,4 Hz), 8,44 (2H, m), 8,68 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,32 (1H, s).

10 Beispiel 231

N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-[2-(N-methyl-3,4,5-trimethoxycinnamylamino)ethyl]-5-isochinolinulfonamid.3HCl

Gelbe amorphe Form.

15 NMR (D₂O) δ ppm: 3,00 (6H, s), 3,08 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,82 (6H, s), 3,5–4,1 (10H, m), 6,1 (1H, m), 6,51 (2H, s), 6,68 (1H, d, J = 16 Hz), 8,0 (1H, t, J = 16 Hz), 8,5 (2H, m), 8,7 (2H, m), 9,55 (1H, s).

Beispiel 232

N-[2-(4-Chlorcinnamylamino)ethyl]-N-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-5-isochinolinulfonamid.HCl

20

Farblose amorphe Form.

IR (KBr) cm⁻¹ = 3420, 2920, 1330, 1130, 590;

25 NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2,99 (2H, brs), 3,55 (6H, s), 3,56 (3H, s), 3,68 (4H, brs), 4,47 (2H, s), 6,2–6,4 (1H, m), 6,76 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,45 (4H, s), 7,95 (1H, t, J = 7,9 Hz), 8,54 (1H, d, J = 7,6 Hz), 8,6–8,7 (2H, m), 8,78 (1H, d, J = 6,3 Hz), 9,48 (2H, brs), 9,73 (1H, s).

Beispiel 233

N-Cyanomethyl-N-[2-(4-methoxycarbonyl-N-α-dimethylcinnamylamino)ethyl]-5-isochinolinulfonamid

30 Farbloses Öl.

IR (KBr) cm⁻¹ = 2250, 1718, 1280;

35 NMR (CDCl₃) δ ppm = 1,16 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,23 (3H, s), 2,65–2,8 (2H, m), 3,35 (1H, m), 3,43 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,91 (3H, s), 4,63 (2H, s), 6,23 (1H, dd, J = 15,9, 7,1 Hz), 6,46 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,73 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,98 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,25 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,4–8,5 (2H, m), 8,70 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,36 (1H, s).

Beispiel 234

N-Cyanomethyl-N-[2-(4-methoxycarbonyl-N,α-dimethylcinnamylamino)ethyl]-5-isochinolinulfonamid.2HCl

40

Farblose amorphe Form.

IRC (KBr) cm⁻¹ = 1718, 1280;

45 NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,14 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,10 (6H, s), 2,21 (3H, s), 2,37 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,45–2,65 (2H, m), 3,22 (1H, m), 3,35–3,50 (4H, m), 3,91 (3H, s), 6,21 (1H, dd, J = 15,9, 6,8 Hz), 6,42 (1H, d, J = 15,9 Hz), 8,15 (1H, t, J = 7,7 Hz), 8,7–8,85 (3H, m), 8,99 (1H, d, J = 7,0 Hz), 9,76 (1H, s).

Beispiel 235

N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-[2-(4-methoxycarbonyl-N,α-dimethylcinnamylamino)ethyl]-5-isochinolinulfonamid

50

Farbloses Öl.

IRC (KBr) cm⁻¹: 1718, 1280;

55 NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,14 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,10 (6H, s), 2,21 (3H, s), 2,37 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,45–2,65 (2H, m), 3,22 (1H, m), 3,35–3,50 (4H, m), 3,91 (3H, s), 6,21 (1H, dd, J = 15,9, 6,8 Hz), 6,42 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,63 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,98 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,14 (1H, d, J = 7,9 Hz), 8,4–8,5 (2H, m), 8,67 (1H, d, J = 6,4 Hz), 9,31 (1H, s).

Beispiel 236

N-(2-Dimethylaminoethyl)-N-[2-(4-methoxycarbonyl-N,α-dimethylcinnamylamino)ethyl]-5-isochinolinulfonamid.3HCl

60

Farblos, amorph.

65 NMR (D₂O) δ ppm: 1,53 (3H, d, J = 6,7 Hz), 2,95 (9H, s), 3,3–3,6 (4H, m), 3,9–4,0 (4H, m), 4,0 (3H, s), 4,25 (1H, m), 6,30 (1H, m), 6,75 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,37 (2H, brs), 7,81 (2H, brs), 8,04 (1H, t, J = 8,1 Hz), 8,55 (2H, m), 8,65 (1H, d, J = 7,0 Hz), 9,60 (1H, s).

Beispiel 237

N-(2-Morpholinoethyl)-N-[2-(4-methoxycarbonyl-N, α -dimethylcinnamylamino)ethyl]-5-isochinolinsulfonamid

5 Farbloses Öl.

IR (KBr) cm^{-1} : 1720, 1280;

NMR (CDCl_3) δ ppm: 1,15 (3H, d, J = 6,4 Hz), 2,21 (3H, s), 2,25–2,7 (2H, m), 3,1–3,3 (1H, m), 3,4–3,6 (8H, m), 3,91 (3H, s), 6,20 (1H, dd, J = 16,1, 7,3 Hz), 6,42 (1H, d, J = 16,1 Hz), 7,38 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,63 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,42 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,42 (1H, d, J = 7,1 Hz), 8,67 (1H, d, J = 7,1 Hz), 9,32 (1H, s).

10

Beispiel 238

N-(2-Morpholinoethyl)-N-[2-(4-methoxycarbonyl-N, α -dimethylcinnamylamino)ethyl]-5-isochinolinsulfonamid.3HCl

15

Farblose amorphe Form

NMR (D_2O) δ ppm: 1,55 (3H, d, J = 6,8 Hz), 3,00 (3H, s), 3,2–3,7 (8H, m), 3,8–4,1 (8H, m), 4,0 (3H, s), 4,24 (1H, m), 6,35 (1H, m), 6,76 (1H, d, J = 16 Hz), 7,40 (2H, brs), 7,82 (2H, brs), 8,06 (1H, t, J = 7,5 Hz), 8,5–8,75 (3H, m), 8,80 (1H, d, J = 7,0 Hz), 9,63 (1H, s).

20

Beispiel 239

N-(2-Aminoethyl)-N-[2-(4-methoxycarbonyl-N, α -dimethylcinnamylamino)ethyl]-5-isochinolinsulfonamid

Farbloses Öl.

25

IR (KBr) cm^{-1} : 1718, 1280;

NMR (CDCl_3) δ ppm: 1,13 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,19 (3H, s), 2,6 (2H, m), 2,86 (2H, brs), 3,22 (1H, m), 3,37 (4H, t, J = 6,9 Hz), 3,91 (3H, s), 6,20 (1H, dd, J = 16,0, 6,9 Hz), 6,42 (1H, d, J = 16,0 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,14 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,38 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,45 (1H, d, J = 6,1 Hz), 8,68 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,31 (1H, s).

30

Beispiel 240

N-(2-Aminoethyl)-N-[2-(4-methoxycarbonyl-N, α -dimethylcinnamylamino)ethyl]-5-isochinolinsulfonamid.3HCl

35

Farblose amorphe Form.

NMR (D_2O) δ ppm: 1,53 (3H, d, J = 6,4 Hz), 2,96 (3H, s), 3,3–3,5 (4H, m), 3,8–4,0 (4H, m), 4,0 (3H, s), 4,2 (1H, m), 6,3 (1H, m), 6,76 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,35 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,78 (2H, brs), 8,03 (1H, t, J = 7,9 Hz), 8,6 (2H, m), 8,66 (1H, d, J = 6,7 Hz), 8,85 (1H, d, J = 6,7 Hz), 9,58 (1H, s).

40

Beispiel 241

N-[2-(4-Chlor-N-methylcinnamylamino)ethyl]N-methoxycarbonylmethyl-5-isochinolinsulfonamid.2HCl

Gelbe amorphe Form.

IR (KBr) cm^{-1} : 3420, 2650, 1750, 1350, 1150, 840, 590;

45

NMR (D_2O) δ ppm: 3,05 (3H, s), 3,51 (2H, brs), 3,61 (3H, s), 3,89 (2H, brs), 4,06 (2H, d, J = 7,3 Hz), 4,45 (2H, s), 6,2–6,4 (1H, m), 6,85 (1H, d, J = 15,6 Hz), 7,34 (4H, brq), 8,12 (1H, t, J = 8,0 Hz), 8,6–8,8 (3H, m), 8,95 (1H, d, J = 7,0 Hz), 9,79 (1H, s).

Beispiel 242

50

N-Carboxymethyl-N-(2-(4-chlor-N-methylcinnamylamino)ethyl)-5-isochinolinsulfonamid

Schwachbraune amorphe Form.

IR (KBr) cm^{-1} : 3420, 1620, 1330, 1140, 590:

55

NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 2,43 (3H, s), 2,89 (2H, brt), 3,3–3,6 (4H, m), 3,91 (2H, s), 6,2–6,4 (1H, m), 6,67 (1H, d, J = 15,8 Hz), 7,45 (4H, brq), 7,85 (1H, t, J = 8,0), 8,3–8,5 (3H, m), 8,71 (1H, d, J = 6,2 Hz), 9,49 (1H, s).

Beispiel 243

N-[2-(N-Carboxymethyl-4-chlorcinnamylamino)ethyl]-N-methyl-5-isochinolinsulfonamid

60

Schwachgelbe amorphe Form.

IR (KBr) cm^{-1} : 3400, 1630, 1320, 1140, 590;

65

NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 2,75 (2H, brt), 2,79 (3H, s), 3,2–3,4 (6H, m), 6,1–6,3 (1H, m), 6,50 (1H, d, J = 16,2 Hz), 7,39 (4H, brq), 7,83 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,3–8,5 (3H, m), 8,68 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,48 (1H, s).

Beispiel 244

N-[2-(4-Chlor-N-methylcinnamylamino)ethyl]-N-methyl-5-isochinolinsulfonamid.2HCl

Schwachbraune amorphe Form.

- 5 IR (KBr) cm^{-1} : 3420, 2670, 1350, 1140, 830, 590;
 NMR (D_2O) δ ppm: 3,00 (3H, s), 3,04 (3H, s), 3,51 (2H, brs), 3,66 (2H, brs), 4,10 (2H, brd), 6,2–6,4 (1H, m), 6,90 (1H, d, $J = 15,9$ Hz), 7,39 (4H, brq), 8,15 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 8,6–8,8 (3H, m), 9,08 (1H, d, $J = 6,3$ Hz), 9,80 (1H, s).

10 Beispiel 245

N-Carbamoyl-N-[2-(4-chlor-N-methylcinnamylamino)ethyl]-5-isochinolinsulfonamid.2HCl

Farblos amorph.

- 15 IR (KBr) cm^{-1} : 3420, 2670, 1680, 1350, 1150, 840, 590;
 NMR (D_2O) δ ppm: 3,04 (3H, s), 3,4–3,7 (2H, m), 3,89 (2H, brt), 4,06 (2H, brt), 4,29 (2H, s), 6,2–6,4 (1H, m), 6,86 (1H, d, $J = 7,0$ Hz), 9,80 (1H, s).

Beispiel 246

N-[2-(4-Chlorcinnamylamino)ethyl]-N-[(5-methyl-4-imidazolyl)methyl]-5-isochinolinsulfonamid.HCl

20

Schwachgelbe amorphe Form.

- IR (KBr) cm^{-1} : 3420, 3020, 1350, 1150, 830, 590;
 NMR (D_2O) δ ppm: 2,49 (3H, s), 3,52 (4H, brs), 4,10 (2H, brd), 4,70 (2H, s), 6,1–6,3 (1H, m), 6,83 (1H, d, $J = 15,8$ Hz), 7,34 (4H, s), 8,10 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,6–8,8 (3H, m), 8,83 (1H, s), 8,95 (1H, d, $J = 7,0$ Hz), 9,81 (1H, s).

25

Beispiel 247

N-[2-(4-Chlor-N-methoxycarbonylmethylcinnamylamino)ethyl]-N-methyl-5-isochinolinsulfonamid.2HCl

30 Gelbe amorphe Form.

- IR (KBr) cm^{-1} : 3420, 2620, 1750, 1350, 1140, 840, 590;
 NMR (D_2O) δ ppm: 3,07 (3H, s), 3,73 (4H, brt), 3,89 (3H, s), 4,2 (2H, brd), 4,37 (2H, s), 6,2–6,4 (1H, m), 6,89 (1H, d, $J = 16,0$ Hz), 7,32 (4H, brq), 8,14 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 8,6–8,8 (3H, m), 9,04 (1H, d, $J = 7,0$ Hz), 9,83 (1H, s).

35

Beispiel 248

N-[2-(N-Carbamoylmethyl-4-chlorcinnamylamino)-ethyl]-N-methyl-5-isochinolinsulfonamid.2HCl

Schwachgelbe amorphe Form.

- 40 IR (KBr) cm^{-1} : 3400, 1690, 1350, 1140, 830, 590;
 NMR (D_2O) δ ppm: 3,05 (3H, s), 3,5–3,8 (4H, m), 4,1–4,2 (2H, m), 4,23 (2H, s), 6,2–6,4 (1H, m), 6,91 (1H, d, $J = 15,9$ Hz), 7,34 (4H, brq), 8,11 (1H, t, $J = 7,0$ Hz), 8,6–8,8 (3H, m), 9,00 (1H, d, $J = 7,0$ Hz), 9,80 (1H, s).

45

Beispiel 249

N-[2-(4-Chlor-N-cyanomethylcinnamylamino)ethyl]-N-methyl-5-isochinolinsulfonamid.2HCl

Schwachbraune amorphe Form.

- 50 IR (KBr) cm^{-1} : 3420, 2570, 1350, 1140, 830, 590;
 NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 2,80 (2H, brt), 2,89 (3H, s), 3,3–3,5 (4H, m), 3,89 (2H, s), 6,1–6,3 (1H, m), 6,64 (1H, d, $J = 15,8$ Hz), 7,43 (4H, brq), 8,09 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 8,63 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 8,7–8,9 (3H, m), 9,98 (1H, s).

Beispiel 250

55 N-[2-(4-Chlor-N-methylcinnamylamino)-ethyl]-N-morpholinocarbonylmethyl-5-isochinolinsulfonamid

Farbloses Öl.

- IR (KBr) cm^{-1} : 1660, 1330, 1130;
 NMR (D_2O) δ ppm: 2,17 (3H, s), 2,57 (2H, t, $J = 6,3$ Hz), 3,06 (2H, d, $J = 6,3$ Hz), 3,39 (4H, brs), 3,5–3,7 (6H, m), 4,41 (2H, s), 6,06 (1H, dt, $J = 15,9, 6,3$ Hz), 6,40 (1H, d, $J = 15,9$ Hz), 7,27 (4H, s), 7,66 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 8,15 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,43 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 8,54 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,66 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 9,30 (1H, s).

65

CH 680 441 A5

Beispiel 251

N-[2-[N-(2-Aminoethyl)-4-chlorcinnamylamino]ethyl]-N-methyl-5-isochinolinsulfonamid.3HCl

Farblose amorphe Form.

- 5 IR (KBr) cm^{-1} : 3420, 2950, 1490, 1350, 1140, 590;
NMR (D_2O) δ ppm: 3,05 (3H, s), 3,5–3,8 (8H, m), 4,20 (2H, brd), 6,2–6,4 (1H, m), 6,05 (1H, d, $J = 15,9$ Hz), 7,37 (4H, brq), 8,16 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 8,6–8,8 (3H, m), 9,07 (1H, d, $J = 7,0$ Hz), 9,84 (1H, s).

Beispiel 252

- 10 N-[2-(4-Chlor-N-methylcinnamylamino)ethyl]-N-[2-(1-piperazinyl)ethyl]-5-isochinolinsulfonamid.4HCl

Farblose amorphe Form.

- 15 IR (KBr) cm^{-1} : 3420, 2660, 1460, 1350, 1150, 590;
NMR (D_2O) δ ppm: 3,04 (3H, s), 3,3–3,7 (12H, m), 13,8–4,1 (6H, m), 6,0–6,2 (1H, m), 6,73 (1H, d, $J = 15,9$ Hz), 7,18 (4H, s), 8,11 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 8,53 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 8,6–8,8 (2H, m), 8,89 (1H, d, $J = 6,9$ Hz), 9,78 (1H, s).

Beispiel 253

- 20 N-[2-(4-Chlor-N-methylcinnamylamino)ethyl]-N-[2-(4-methyl-1-piperazinyl)ethyl]-5-isochinolinsulfonamid.4HCl

Farblose amorphe Form.

- 25 IR (KBr) cm^{-1} : 3420, 2660, 1460, 1140, 590;
NMR (D_2O) δ ppm: 3,02 (3H, s), 3,3–3,7 (12H, m), 3,8–4,1 (6H, m), 6,1–6,3 (1H, m), 6,74 (1H, d, $J = 16,0$ Hz), 7,19 (4H, s), 8,11 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 8,55 (1H, d, $J = 7,0$ Hz), 8,6–8,8 (2H, m), 8,90 (1H, d, $J = 7,0$ Hz), 9,79 (1H, s).

Beispiel 254

- 30 N-[2-(3-Methoxy- α -methylcinnamylamino)ethyl]-5-isochinolinsulfonamid.2HCl

Schwachgelbe Kristalle

Schmelzpunkt: 115–118°C;

- 35 IR (KBr) cm^{-1} : 3420, 3200–2600, 1605, 1350, 1162, 1150;
NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 1,40 (3H, d, $J = 6,4$ Hz), 2,90–3,0 (2H, m), 3,15–3,25 (2H, m), 3,78 (3H, s), 3,80–4,0 (1H, m), 6,22 (1H, dd, $J = 15,9, 8,8$ Hz), 6,70 (1H, d, $J = 15,9$ Hz), 6,85–7,05 (3H, m), 7,30 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,30 (1H, br, verschwindet in D_2O), 8,0 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,04 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 8,59 (1H, d, $J = 7,3$ Hz), 8,68 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 8,82 (2H, s), 8,91 (1H, m, verschwindet in D_2O), 9,60 (2H, br, verschwindet in D_2O), 9,88 (1H, s).

Beispiel 255

N-[2-(4-Hydroxymethyl- α -methylcinnamylamino)ethyl]-5-isochinolinsulfonamid

Farblose Kristalle

- 45 IR (KBr) cm^{-1} : 1620, 1326, 1160, 1139, 831, 761, 598;
NMR (CDCl_3) δ ppm: 1,07 (3H, d, $J = 6,35$ Hz), near 1,95 (3H, br), 2,60 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 2,96 (2H, m), 3,05 (1H, m), 4,68 (2H, s), 5,78 (1H, dd, $J = 15,87, 7,82$ Hz), 6,27 (1H, d, $J = 8,30$ Hz), 7,67 (1H, dd, $J = 8,30, 7,32$ Hz), 8,18 (1H, d, $J = 8,30$ Hz), 8,40 (1H, d, $J = 6,11$ Hz), 8,44 (1H, d, $J = 7,32$ Hz), 8,61 (1H, d, $J = 6,11$ Hz), 9,32 (1H, s).

Beispiel 256

N-[2-(α -Methyl-4-methylthiocinnamylamino)ethyl]-5-isochinolinsulfonamid

Farblose amorphe Form.

- 55 IR (KBr) cm^{-1} : 1618, 1493, 1324, 1160, 1138, 1094, 830, 807, 760, 598;
NMR (CDCl_3) δ ppm: 1,05 (3H, d, $J = 6,35$ Hz), 2,48 (3H, s), 2,60 (2H, m), 2,96 (2H, t, $J = 6,10$ Hz), 3,03 (1H, m), 5,75 (1H, dd, $J = 15,87, 7,81$ Hz), 6,22 (1H, d, $J = 15,87$ Hz), 7,18 (4H, s), 7,67 (1H, dd, $J = 8,30, 7,32$ Hz), 8,17 (1H, d, $J = 8,30$ Hz), 8,43 (1H, d, $J = 6,10$ Hz), 8,44 (1H, d, $J = 7,32$ Hz), 8,68 (1H, d, $J = 6,10$ Hz), 9,34 (1H, s).

Beispiel 257

N-[2-(α -Methyl-3-methylsulfinylcinnamylamino)ethyl]-5-isochinolinsulfonamid

Farblose amorphe Form.

- 65 IR (KBr) cm^{-1} : 1618, 1326, 1160, 1138, 1089, 1041, 831, 762, 599;
NMR (CDCl_3) δ ppm: 1,11 (3H, d, $J = 6,59$ Hz), 2,0–4,0 (2H, br), 2,65 (2H, m), 2,73 (3H, s), 3,00 (2H, t,

CH 680 441 A5

J = 5,62 Hz), 3,15 (1H, m), 5,96 (1H, dd, J = 16,11, 7,81 Hz), 6,36 (1H, d, J = 16,11 Hz), 7,42 (2H, d, J = 8,30 Hz), 7,58 (2H, d, J = 8,30 Hz), 7,68 (1H, dd, J = 8,31, 7,32 Hz), 8,10 (1H, d, J = 8,30 Hz), 7,68 (1H, dd, J = 8,31, 7,32 Hz), 8,19 (1H, d, J = 8,31 Hz), 8,44 (1H, d, J = 6,1 Hz), 8,44 (1H, d, J = 7,32 Hz), 8,67 (1H, d, J = 6,10 Hz), 9,35 (1H, s).

5

Beispiel 258

N-[2-(α -Methyl-4-methylsulfonylcinnamylamino)ethyl]-5-isochinolinsulfonamid

Farblos amorph.

10

IR (KBr) cm^{-1} : 1310, 1149, 1090, 960, 832, 765, 599, 542;

NMR (CDCl_3) δ ppm: 1,09 (3H, d, J = 6,35 Hz), 2,62 (2H, m), 2,98 (2H, t, J = 5,62 Hz), 3,05 (3H, s), 3,10 (1H, m), 6,02 (1H, dd, J = 15,87, 7,57 Hz), 6,37 (1H, d, J = 15,87 Hz), 3,05 (3H, s), 3,10 (1H, m), 6,02 (1H, dd, J = 15,87, 7,57 Hz), 6,37 (1H, d, J = 15,87 Hz), 7,44 (2H, d, J = 8,30 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 8,06, 7,57 Hz), 7,85 (2H, d, J = 8,30 Hz), 8,20 (1H, d, J = 8,06 Hz), 8,44 (1H, d, J = 6,35 Hz), 8,45 (1H, d, J = 7,57 Hz), 8,67 (1H, d, J = 6,35 Hz), 9,36 (1H, s).

15

Beispiel 259

N-[2-(4-Cyano- α -methylcinnamylamino)ethyl]-5-isochinolinsulfonamid

20

Farblose Nadeln.

Schmelzpunkt: 62–65°C

IR (KBr) cm^{-1} : 2230, 1620, 1322, 1140, 600;

NMR (CDCl_3) δ ppm: 1,08 (3H, d, J = 6,3 Hz), 2,57–2,65 (2H, m), 2,9–3,0 (2H, m), 3,0–3,2 (1H, m), 5,98 (1H, dd, J = 15,9, 7,8 Hz), 6,33 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,58 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,69 (1H, t, J = 8,0 Hz), 8,20 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,40–8,50 (2H, m), 8,69 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,36 (1H, s).

25

Beispiel 260

N-[2-(4-Carbamoyl- α -methylcinnamylamino)-ethyl]-5-isochinolinsulfonamid

30

Farblose Nadeln.

Schmelzpunkt: 66–70°C;

IR (KBr) cm^{-1} : 3450, 1662, 1610, 1320, 1160, 1140;

NMR (CDCl_3) δ ppm: 1,08 (3H, d, J = 6,4 Hz), 2,61 (2H, m), 2,90–3,20 (3H, m), 5,93 (1H, dd, J = 16,1, 7,8 Hz), 6,32 (1H, d, J = 16,1 Hz), 7,32 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,66 (1H, t, J = 8,3 Hz), 7,74 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,18 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,74 (2H, d, J = 8,3 Hz), 8,18 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,40–8,50 (2H, m), 8,67 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,34 (1H, s).

35

Beispiel 261

N-[2-(4-Acetamid- α -methylcinnamylamino)ethyl]-5-isochinolinsulfonamid

40

Farblose amorphe Form.

IR (KBr) cm^{-1} : 3300–2800, 1670, 1600, 1538, 1320, 1160, 1140;

NMR (CDCl_3) δ ppm: 1,03 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,16 (3H, s), 2,55–2,65 (2H, m), 2,90–3,10 (3H, m), 5,68 (1H, dd, J = 15,9, 8,1 Hz), 6,20 (1H, d, J = 15,9 Hz), 7,17 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,44 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 8,3, 7,3 Hz), 8,44 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,66 (1H, s, verschwindet in D_2O), 8,16 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,44 (1H, d, J = 7,3 Hz), 8,44 (1H, d, J = 6,1 Hz), 8,61 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,31 (1H, s).

45

Beispiel 262

N-[2-(3-Nitro-3-methoxy- α -methylcinnamylamino)ethyl]-5-isochinolinsulfonamid.HCl

50

Farblose Kristalle

Schmelzpunkt: 159–164°C;

IR (KBr) cm^{-1} : 3450, 3150–2600, 1530, 1330, 116–, 1140;

NMR (DMSO-d_6) δ ppm: 1,34 (3H, d, J = 6,6 Hz), 2,75–3,0 (2H, m), 3,02–3,20 (2H, m), 3,90 (3H, s), 3,90–4,10 (1H, m), 6,30 (1H, dd, J = 15,6, 8,6 Hz), 6,57 (1H, d, J = 15,6 Hz), 7,26 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,32 (1H, d, J = 7,8 Hz), 7,83 (1H, t, J = 7,8 Hz), 8,35–8,45 (3H, m), 8,52 (1H, brs, verschwindet in D_2O), 8,7 (1H, d, J = 6,1 Hz), 9,25 (2H, brs, verschwindet in D_2O), 9,47

55

Beispiel 263

N-[2-(2-Methoxy- α -methylcinnamylamino)ethyl]-5-isochinolinsulfonamid

60

Farblose amorphe Form

IR (KBr) cm^{-1} : 1490, 1463, 1326, 1244, 1160, 1138, 755, 599;

NMR (CDCl_3) δ ppm: 1,05 (3H, d, J = 6,35 Hz), 2,6 (2H, m), 2,96 (2H, t, J = 5,62 Hz), 3,04 (1H, m), 3,82 (3H, s), 5,79 (1H, dd, J = 16,12, 7,94 Hz), 6,85 (1H, brd, J = 8,06 Hz), 6,90 (1H, brt, J = 7,57 Hz), 7,21 (1H,

65

CH 680 441 A5

m), 7,31 (1H, dd, J = 16,12, 7,94 Hz), 6,85 (1H, brd, J = 8,06 Hz), 6,90 (1H, brt, J = 7,57 Hz), 7,21 (1H, m), 7,31 (1H, dd, J = 7,57, (1,71 Hz), 7,66 (1H, dd, J = 8,06, 7,57 Hz), 8,16 (1H, t, J = 8,06 Hz), 8,44 (2H, m), 8,67 (1H, d, J = 6,35 Hz), 9,33 (1H, s).

5 Beispiel 264

Zur Bestätigung der Nützlichkeit der obengenannten Verbindung der vorliegenden Erfindung wurden die 5 folgenden Versuche durchgeführt.

10 Gefässwirkung für eine gleichmässige Muskelentspannung (V.R. ED₅₀).

Ein Kaninchen wurde durch Verbluten getötet und die oberere mesenterische Arterie wurde entnommen und spiralförmig geschnitten, um entsprechend dem üblichen Verfahren eine bandförmige Probe herzustellen. Die Probe wurde suspendiert bzw. gespannt, indem eine Belastung in einer Krebs-Henseleit-Lösung angewendet wurde, durch die ein 5% Kohlendioxid enthaltendes Sauerstoffgas perlte. Durch Zugabe von Kaliumchlorid wurde die Probe zusammengezogen, um eine bestimmte Dehnung beizubehalten. Danach wurde die zu prüfende Verbindung kumulativ verabreicht. Die Entspannungswirkung der zu prüfenden Verbindung wurde durch ED₅₀ (µM) ausgedrückt und zwar die Konzentration dieser Verbindung, die die Belastung nur in Gegenwart von Kaliumchlorid (als 100%) auf 50% entspannt.

20 Hemmung der Blutplättchenagglutination (P.A.; IC₅₀) (1) Herstellung der gewaschenen Blutplättchen

Das Blut wurde von einer gesunden Person erhalten und mit einem Zehntel Volumen von 0,38% Natriumcitrat gemischt und diese Mischung wurde 10 min lang bei 700 × g zentrifugiert, um ein an Blutplättchen reiches Plasma (PRP) zu erhalten. Diesem PRP wurde ein Sechstel Volumen ACD-Lösung (2,2% Natriumcitrat, 0,8% Zitronensäure und 2,2% Glucose, vor der Verwendung frisch hergestellt) zugegeben und diese Mischung wurde 10 min lang bei 1500 × g zentrifugiert, um ein Blutplättchenkügelchen zu erhalten. Danach wurde das Blutplättchenkügelchen in einer modifizierten HEPES-Tyrode-Lösung (135 mM NaCl, 2,7 mM KCl, 1 mM MgCl₂, 0,1 mg/ml Glucose, 20 mM HEPES, pH 7,4) suspendiert. Dieser Suspension wurde ein Sechstel Volumen ACD-Lösung zugegeben und das Ganze wurde weitere 5 min bei 1500 × g zentrifugiert, um ein Blutplättchenkügelchen herzustellen. Dieses Blutplättchenkügelchen wurde danach in eine modifizierte HEPES-Tyrode-Lösung suspendiert, um etwa 3 × 10⁵/µl in einer gewaschenen Blutplättchensuspension zu erhalten.

35 (2) Messung der Blutplättchenagglutination

Zu 270 µl der gewaschenen Blutplättchensuspension wurden 3 µl einer Lösung der zu prüfenden Verbindung, die in einer unterschiedlichen Konzentration in einem geeigneten Medium gelöst war, zugegeben und die Mischung wurde 2 min lang bei 37°C vorinkubiert. Nach der Zugabe von 30 µl einer 20 µg/ml Collagen-Lösung wurde das Absorptionsvermögen mit einem 4-Kanal-Agglutinations-Analysegerät gemessen (HEMA Tracer 601; Niko Bioscience).

45 (3) Bestimmung der Wirkung der zu prüfenden Verbindungen

Zur Kontrolle wurde das obengenannte Verfahren durchgeführt, ausser dass das Testmedium ohne die zu prüfende Verbindung verwendet wurde und das Absorptionsvermögen vor der Zugabe des Collagens und das maximale Absorptionsvermögen nach der Zugabe des Collagens gemessen wurden und der Unterschied zwischen beiden Absorptionsvermögen wurde als 100% Agglutination angenommen.

Für die zu prüfende Verbindung wurde das Absorptionsvermögen vor der Zugabe des Collagens und das maximale Absorptionsvermögen nach der Zugabe des Collagens gemessen, und die Inhibition bzw. Hemmung in Prozent wurde im Vergleich mit der Kontrolle bestimmt. Die Konzentration der zu prüfenden Verbindung, die 50% Inhibition liefert, wird als IC₅₀ ausgedrückt.

55 Von Calmodulin abhängige Phosphodiesterase-Hemmung

(1) Herstellung der von Calmodulin abhängigen Phosphodiesterase (Ca²⁺ PDE) Ca²⁺ PDE wurde vom Gehirn einer Ratte durch DEAE-Sephrose-Säulenchromatographie teilweise gereinigt.

60 (2) Herstellung von Calmodulin

Calmodulin wurde vom Kalbshirn gereinigt, indem eine Calmodulin-Inhibitor-W-7-Affinitätskolonne angewendet wurde.

(3) Messung der Ca²⁺ PDE-Aktivität

Die Reaktionsmischung enthielt 20 µl 500 mM Tris-HCl (pH = 8,0), 20 µl 50 mM MgCl₂, 20 µl 2 mM CaCl₂ (oder 10 mM EGTA), 20 µl 1 mg/ml Rinderalbuminserum, PDE, 200 mg Calmodulin, die zu prüfende Probe und destilliertes Wasser bis zum Gesamtvolumen von 200 ml. Dieser Mischung wurden 20 µl 4 µM [3H]-

5 cGMP (2,5 $\mu\text{Ci/ml}$) zugegeben, die Mischung wurde 15 min lang bei 30°C inkubiert und danach 3 bis 5 min lang im siedenden Wasser erwärmt, um die Reaktion zu beenden, und im Eiswasserbad abgekühlt. 20 μg 5'-Nukleotidase (Schlangenvene) wurden der Mischung zugegeben und die Mischung wurde 10 min lang
10 erneut bei 30°C inkubiert. Nach der Zugabe von etwa 2 ml Wasser wurde die Probe auf einer Kolonne mit einem Kationenaustauscherharz (Biorad AG.AG50W-X4) angewendet, um das [^3H]-Guanosin zu adsorbieren und der Kolonne wurden zusätzlich etwa 2 ml Waschwasser für die Probe zugegeben. Die Kolonne wurde mit etwa 20 ml Wasser gewaschen und das adsorbierte [^3H]-Guanosin wurde mit 3 ml 3 n NH_4OH eluiert und das Eluat wurde direkt in einer Ampulle aufgefangen. Nach der Zugabe von 10 ml einer emulgierten Szintillationslösung (ACS-II, AMERSHAM) wurde die Radioaktivität durch ein Szintillations-Zählgerät LS7500 (Beckmann) gemessen. Die Enzymaktivität in Gegenwart von Calmodulin wurde als 0% angenommen und die Konzentration der zu prüfenden Verbindung in mM liefert eine 50%ige Hemmung, dies wurde als IC_{50} ausgedrückt.

15 Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

CH 680 441 A5

	Beispiel Nr.	V.R. (ED ₅₀)	P.A. (IC ₅₀) (μM)	Ca ²⁺ PDE (IC ₅₀) (μM)
	1			
5	2	47		
	3			
	4	12		53
10	5			
	6			
	7	1,6		13
	8	1,8		51
15	9			
	10	6,4		37
	11			59
20	12			
	13	1,2		15
	14			
	15			43
25	16			
	17			
	18			
	19	22		20
30	20	1		23
	21			
	22	1,8		
35	23	0,25		66
	24	8,3		63
	25	0,55		70
	26		10	
40	27			
	28			
	29	7,6	73	
	30			
45	31	24 ± 7,0		
	32			
	33	21		
	34	1,8		
50	35	6,9		
	36	0,81		10,5
	37	4,4		29
	38	8,1		
55	39			
	40		4,7	
	41	1,8	10	
60	42	6,2		
	43	0,36		3,8
	44			

65

CH 680 441 A5

	Beispiel Nr.	V.R. (ED ₅₀)	P.A. (IC ₅₀) (μ M)	Ca ²⁺ PDE (IC ₅₀) (μ M)
	45	7,5		
5	46	4		36
	47	0,39		18
	48	3,9		6,5
	49	0,92		
10	50	0,67	70	11
	51	0,17		38
	52	9,9		
15	53	1,3		
	54	1,7		
	55	8,6		
	56	1,2		39
20	57	0,75		50
	58	0,25		63
	59			
25	60		10	
	61		10	
	62	2,3		
	63			
30	64			
	65			
	66			
	67	2,2		3,6
35	68	3,3 \pm 1,4	6	
	69	14		
	70			
40	71	14	93	
	72	4		6,2
	73	14		21
	74		2,8	
45	75	9,7		
	76	2,9		
	77	1,4		
	78	1,8		
50	79	5,5		
	80	2,4		13
	81	1,7		32
	82	0,86		33
55	83	0,39		24
	84	43		
	85			75
	86	13		24
60	87	1,7		1,9
	88	4,3		14

65

CH 680 441 A5

	Beispiel Nr.	V.R. (ED ₅₀)	P.A. (IC ₅₀) (μ M)	Ca ²⁺ PDE (IC ₅₀) (μ M)
	89			
5	90	0,33		3,4
	91	1,1		10
	92			63
10	93	0,31		3,4
	94			
	95			
	96			
15	97		39	
	98	22		
	99	2,8		61
	100	95		
20	101	29		
	102	24		
	103			
25	104			
	105	5,4		12
	106	8,9		28
	107			
30	108	1,2		10
	109	0,59		1,3
	110	3,8		9,3
	111	7,0		77
35	112			
	113	0,88	20	1,2
	114	54	100	
	115			
40	116	1,5		
	117			
	118			
45	119	11		51
	120	19 \pm 3,0		
	121			
	122			
50	123	4,8	22	
	124	11		
	125	9,2		
	126		10	
55	127		39	
	128	1,8		
	129	0,82		
60	130	13		
	131	1,5		
	132			

65

CH 680 441 A5

	Beispiel Nr.	V.R. (ED ₅₀)	P.A. (IC ₅₀) (μ M)	Ca ²⁺ PDE (IC ₅₀) (μ M)
5	133			
	134			
	135			
	136			
10	137			
	138			
	139			
	140			
15	141			
	142	6,8		1,1
	143	0,82		1,5
	144	1,8		1,0
20	145		12	
	146	2,8		
	147	1,2		42
	148			
25	149			
	150			
	151			
30	152			
	153	1,5	25	
	154		60	
	155	4,1	55	
35	156	4,4	19	19
	157	3,2	36	8,6
	158	17		21
	159	5,1	24	92
40	160	1,8	56	
	161	4,7		
	162	35		
	163	31		
45	164	4,1		
	165	11		
	166	1,4	90	
50	167	1,2	52	
	168	3,6	26	
	169	4,6		
	170	5,2		
55	171	5,4		
	172	1,0	51	9,4
	173			
	174	11		
60	175	2,0		13
	176	1,2	55	8,5
65				

CH 680 441 A5

	Beispiel Nr.	V.R. (ED ₅₀)	P.A. (IC ₅₀) (μM)	Ca ²⁺ PDE (IC ₅₀) (μM)
5	177	2,7	56	24
	178	2,4		50
	179	2,8	51	7,8
	180	1,8		4,8
10	181	8,4	38	4,7
	182	17		
	183	2,8		
15	184	2,8		12
	185	0,21		
	186			
	187			
20	188	4		
	189-I	0,22		2,7
	189-II	0,20		
	189-III	0,29		1,0
25	190	0,19		
	191	1,9		26
	192	0,12		84
	193	3,2		12
30	194			80
	195			
	196			
	197			
35	198			
	199			
	200			
	201	3,2		
40	202	1,3		
	203			
	204			
	205			
45	206			
	207			
	208			
	209			
50	210			
	211			
	212			
	213			
55	214			
	215			
	216			

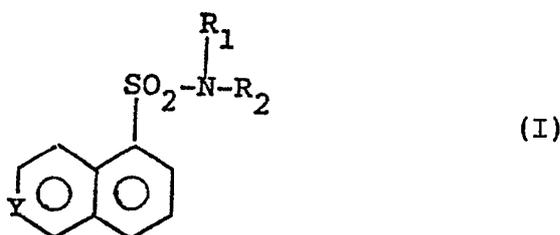
65

Es zeigte sich, dass die anderen oben beschriebenen erfindungsgemässen Verbindungen eine die Blutplättchenagglutination hemmende Wirkung als auch eine Hemmwirkung gegen Proteinkinase A, L-Ketten-Myosinkinase (myosin light chain kinase), Proteinkinase C, von Calmodulin abhängige Proteinkinase II, von cyclischem Adenosinmonophosphat bzw. Amphetamin abhängige Phosphodiesterase und ähnliche haben, jedoch wenig Wirkung auf die Herzfunktionen ausüben.

Wie aus den oben aufgeführten Ergebnissen ersichtlich ist, haben die oben beschriebenen erfindungsgemässen Verbindungen eine Wirkung auf eine gleichmässige Muskelentspannung und sind folglich als Vasodilatator oder als Mittel zur Verbesserung des Gehirnkreislaufs vorteilhaft, und da die erfindungsgemässen Verbindungen einer die Blutplättchenagglutination hemmenden Wirkung zeigen, sind sie als prophylaktische oder therapeutische Mittel zur Thrombose vorteilhaft. Da die erfindungsgemässen Verbindungen eine hemmende Wirkung gegenüber vielen Kinasen haben, sind sie als Antitumormittel vorteilhaft. Die obengenannten Verbindungen zeigen eine geringe Toxizität und sind folglich als pharmazeutische Präparate anwendbar.

Patentansprüche

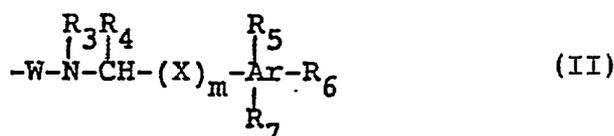
1. Verbindung, gekennzeichnet durch die Formel (I):



worin Y N, H₃C-N oder CH darstellt; und

R₁ ein Wasserstoffatom, eine eventuell substituierte niedere Alkylgruppe, eine Formylgruppe, eine Halogenphenylpropargylgruppe, eine eventuell substituierte Aralkylgruppe oder eine eventuell substituierte Phenylgruppe darstellt; und

a) R₂ eine Gruppe darstellt, die durch die Formel (II) dargestellt wird:



worin R₃ ein Wasserstoffatom, eine eventuell substituierte niedere Alkylgruppe, eine Formylgruppe, eine Halogenphenylpropargylgruppe, eine eventuell substituierte Aralkylgruppe oder eine eventuell substituierte Phenylgruppe darstellt, oder R₃ und R₄ miteinander eine niedere Alkylengruppe bilden,

R₄ ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe darstellt,

R₅ ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Nitrogruppe, eine niedere Alkylgruppe, eine eventuell substituierte Hydroxylgruppe, eine eventuell N-substituierte Aminogruppe, eine eventuell substituierte Carboxygruppe, eine Gruppe aus Polyfluor-niederm Alkyl, eine Cyanogruppe, eine Hydroxymethylgruppe, eine Methylthiogruppe, eine Methylsulfinylgruppe oder eine Methylsulfonylgruppe darstellt,

R₆ ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom oder eine niedere Alkoxygruppe darstellt oder

R₅ und R₆ miteinander eine niedere Alkylendioxygruppe bilden,

R₇ ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkoxygruppe darstellt,

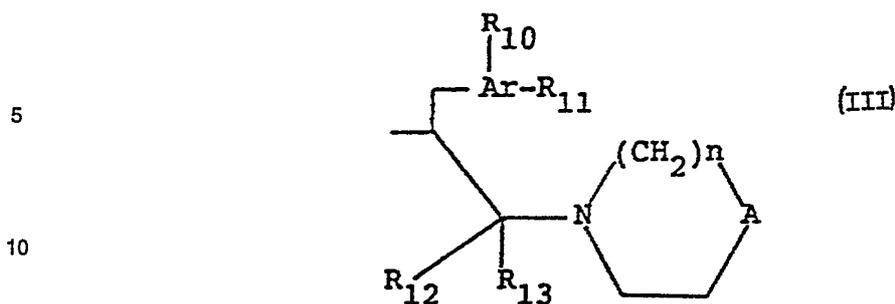
X eine Vinylengruppe oder Ethinylengruppe darstellt,

Ar eine Phenylgruppe, eine Naphtylgruppe oder eine heterocyclische Gruppe darstellt,

m eine ganze Zahl von 1 bis 3 darstellt und

W eine niedere Alkylengruppe, eine eventuell substituierte Phenylengruppe oder eine eventuell substituierte Gruppe aus Phenylen und niederm Alkylen darstellt, oder

b) R₂ eine Gruppe darstellt, die durch die Formel (III) dargestellt wird:



15

20

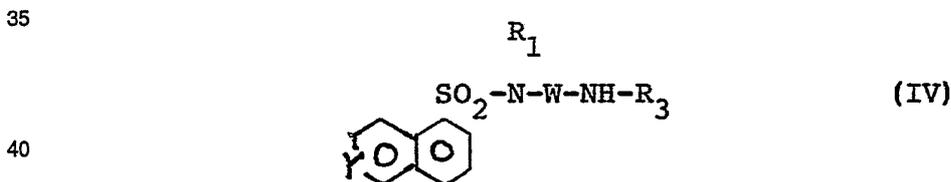
25

30

worin R_{10} ein Wasserstoffatom, eine Nitrogruppe, eine eventuell substituierte Aminogruppe, eine eventuell substituierte Hydroxylgruppe, eine niedere Alkylgruppe oder ein Halogenatom darstellt, oder R_1 und R_{10} miteinander eine niedere Alkylengruppe bilden, R_{11} ein Wasserstoffatom, eine Hydroxylgruppe oder eine niedere Alkoxygruppe darstellt, R_{12} und R_{13} jeweils ein Wasserstoffatom darstellen oder gemeinsam = 0 darstellen, Ar die gleiche Bedeutung hat, wie unter (II) definiert, n eine ganze Zahl von 1 bis 3 darstellt und A die Gruppe $> CR_{14}R_{15}$ oder $> NR_{14}$ darstellt, worin R_{14} ein Wasserstoffatom, eine eventuell substituierte Hydroxygruppe, eine eventuell substituierte Phenylgruppe, eine Acrylgruppe, eine substituierte Carbonylgruppe, eine eventuell substituierte Alkoxy-carbonylgruppe, eine substituierte Carbamoylgruppe, eine eventuell substituierte Aminogruppe, eine Arylsulfonylgruppe, eine Aralkylsulfonylgruppe, eine Aralkylgruppe oder eine heterocyclische Gruppe darstellt, und R_{15} ein Wasserstoffatom oder eine niedere Alkylgruppe darstellt oder R_{15} und R_{14} miteinander eine Alkylendioxygruppe oder = 0 darstellen, und quaternäre Ammoniumsalze oder Salze der Verbindung der Formel (I).

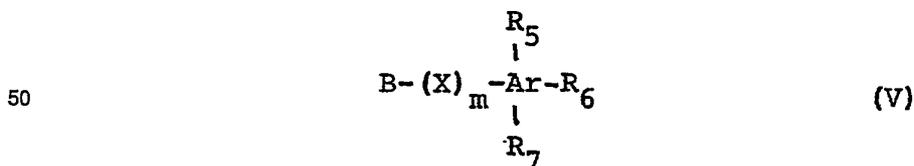
2. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung, die durch die Formel (I) dargestellt wird, oder quaternäre Ammoniumsalze oder Salze davon nach Anspruch 1, worin R_2 eine Gruppe darstellt, die durch die Formel (II) repräsentiert wird, gekennzeichnet durch die Schritte:

c) Reaktion einer Verbindung der Formel (IV):



45

worin Y, W, R_1 und R_3 die gleiche Bedeutung wie im Anspruch 1 definiert aufweisen, mit einer Verbindung der folgenden Formel (V)



55

worin B $-CH_2-Hal$ oder $-CO-R_4$ darstellt und die anderen Symbole die gleichen Bedeutungen wie im Anspruch 1 haben und eventuell

d) Umwandlung der hergestellten Verbindung in ein quaternäres Salz oder ein Salz davon.

3. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch eine Reduktion der im Verfahren nach Anspruch 2 hergestellten Verbindung.

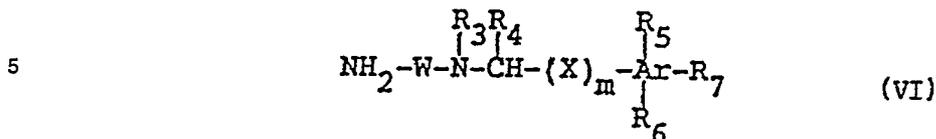
60

4. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch eine Alkylierung oder Formylierung der nach dem Verfahren gemäss Anspruch 2 oder 3 hergestellten Verbindung.

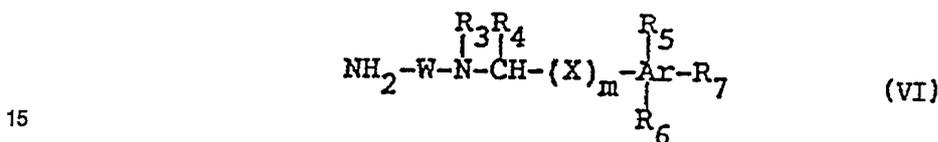
5. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) oder quaternärer Salze oder Salze davon nach Anspruch 1, worin R_2 eine Gruppe darstellt, die durch die Formel (II) repräsentiert wird, gekennzeichnet durch die Schritte:

65

e) Reaktion einer Verbindung der Formel (VI):



mit einer Verbindung der Formel (VII):



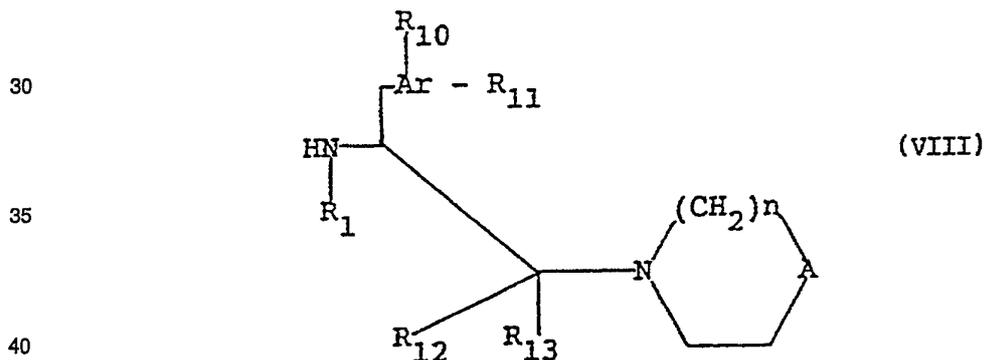
oder einem reaktiven Derivat davon oder Salz davon, worin alle Symbole in den Formeln (VI) und (VII) die gleiche Bedeutung wie im Anspruch 1 haben und eventuell

f) Umwandlung der hergestellten Verbindung in quaternäre Salze oder Salze davon.

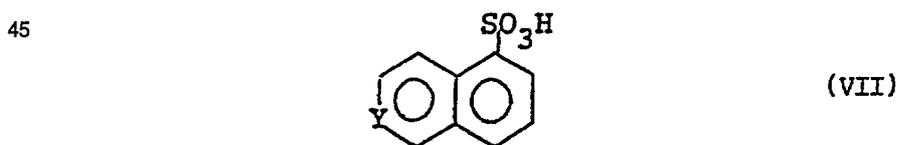
20 6. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch eine Alkylierung der nach dem Verfahren gemäss Anspruch 5 hergestellten Verbindung.

7. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung, die durch die Formel (I) dargestellt wird, oder quaternärer Salze oder Salze davon nach Anspruch 1, worin R₂ eine Gruppe darstellt, die durch die Formel (III) repräsentiert wird, gekennzeichnet durch die Schritte:

25 g) Reaktion einer Verbindung der Formel (VIII)



mit einer Verbindung der Formel (VII)



oder einem reaktiven Derivat davon oder Salz davon, worin alle Symbole in den Formeln (VII) und (VIII) die gleiche Bedeutung wie im Anspruch 1 haben, und eventuell

h) Umwandlung der hergestellten Verbindung in quaternäre Salze oder Salze davon.

55 8. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch eine Hydrolyse der im Verfahren nach Anspruch 7 hergestellten Verbindung.

9. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch eine Aufhebung der Schutzwirkung der Schutzgruppe für die Hydroxyl- oder Aminogruppe in einer nach dem Verfahren gemäss Anspruch 7 oder 8 hergestellten Verbindung.

60 10. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch eine Acylierung oder substituierte Alkoxyacetylierung der Hydroxylgruppe oder Aminogruppe in einer nach dem Verfahren gemäss Anspruch 8 oder 9 hergestellten Verbindung.

11. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch eine Alkylierung der Hydroxylgruppe oder der Aminogruppe in einer nach dem Verfahren gemäss einem der Ansprüche 8 bis 10 hergestellten Verbindung.

65 12. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, gekennzeichnet

durch eine Aminierung oder Hydroxylierung der Carbonylgruppe in einer nach dem Verfahren gemäss einem der Ansprüche 8 bis 11 hergestellten Verbindung.

5 13. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch eine Reduktion der Nitrogruppe zu einer Aminogruppe in einer nach dem Verfahren gemäss einem der Ansprüche 7 bis 12 hergestellten Verbindung.

14. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch eine Carbonylierung des Acetols in einer nach dem Verfahren gemäss einem der Ansprüche 7 bis 13 hergestellten Verbindung.

10 15. Pharmazeutische Zusammensetzung, dadurch gekennzeichnet, dass sie eine Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1 umfasst.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65