



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.<sup>3</sup>: A 61 K 31/52  
C 07 D 473/06

**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**  
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



**12 PATENTSCHRIFT A5**

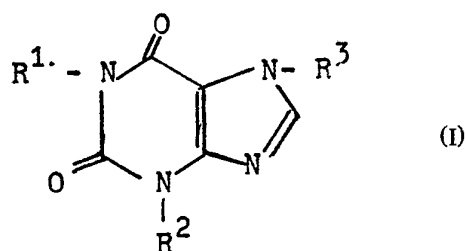
11

**639 849**

<p>21 Gesuchsnummer: 3448/78</p> <p>22 Anmeldungsdatum: 31.03.1978</p> <p>30 Priorität(en): 02.04.1977 DE 2714953</p> <p>24 Patent erteilt: 15.12.1983</p> <p>45 Patentschrift veröffentlicht: 15.12.1983</p>	<p>73 Inhaber: Hoechst Aktiengesellschaft, Frankfurt a.M. 80 (DE)</p> <p>72 Erfinder: Harald Furrer, Kelkheim/Taunus (DE) Alfons Söder, Frankfurt/Main-Schwanheim (DE) Jaromir Komarek, Wiesbaden (DE) Heinz-Joachim Hinze, Wiesbaden-Auringen (DE) Gerhard Münch, Bad Schwalbach (DE)</p> <p>74 Vertreter: Rebmann-Kupfer &amp; Co., Zürich</p>
---	--

**54 Alkenylxanthine enthaltende Arzneimittel.**

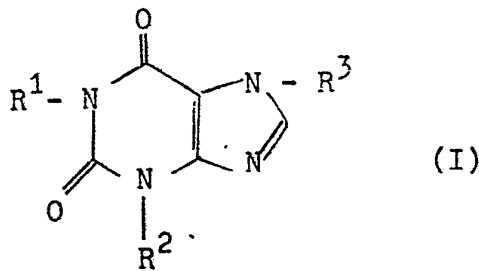
57 Arzneimittel, die Verbindungen der Formel



mit mindestens einem Alkenylrest enthalten, worin einer der Reste R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> ein Alkenylrest mit 4 bis 8 C-Atomen ist, in der die etwaigen übrigen Reste Alkylreste mit 1 bis 12 C-Atomen sind, R<sup>1</sup> aber auch Wasserstoff sein kann, zeichnen sich insbesondere durch eine durchblutungsfördernde Wirkung aus, die vor allem auch im cerebrovaskulären Bereich zum Ausdruck kommt.

## PATENTANSPRÜCHE

1. Alkenylxanthine enthaltende Arzneimittel, dadurch gekennzeichnet, dass sie Verbindungen der Formel



enthalten, worin einer bis drei der Reste  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  ein Alkenylrest mit 4 bis 8 C-Atomen ist, in der die etwaigen übrigen Reste Alkylreste mit 1 bis 12 C-Atomen sind,  $R^1$  aber auch Wasserstoff sein kann.

2. Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie Verbindungen der Formel (I) enthalten, in denen mindestens ein ( $\omega$ -1)-Alkenylrest enthalten ist.

3. Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie Verbindungen der Formel (I) enthalten, worin einer der Reste  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  ein ( $\omega$ -1)-Alkenylrest ist, in dem das C-Atom der Doppelbindung vom Xanthinrest durch mindestens ein gesättigtes C-Atom getrennt ist und die beiden anderen Reste Methyl sind,  $R^1$  aber auch Wasserstoff sein kann, jedoch  $R^2$  stets Methyl oder die Alkenylgruppe ist.

4. Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie Verbindungen der Formel (I) enthalten, worin einer der Reste  $R^1$  und  $R^3$  ein unverzweigter ( $\omega$ -1)-Alkenylrest mit 4 bis 8 C-Atomen und der andere Methyl ist.

5. Arzneimittel nach Anspruch 3 oder 4, dadurch gekennzeichnet, dass der Alkenylrest 5 bis 8 C-Atome hat.

6. Arzneimittel nach Ansprüchen 3 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass der Alkenylrest ein ( $\omega$ -1)-Alkenylrest ist, der eine Kette von mindestens 4 C-Atomen aufweist.

7. Alkenylxanthine der Formel (I), dadurch gekennzeichnet, dass einer bis drei der Reste  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  ein Alkenylrest mit 4 bis 8 C-Atomen ist, in der die etwaigen übrigen Reste Alkylreste mit 1 bis 12 C-Atomen sind,  $R^1$  aber auch Wasserstoff sein kann, wobei  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  zusammen eine andere Bedeutung haben als 1-(3'-Butenyl)-, 1-(4'-Pentenyl)-, 1-(5'-Hexenyl)-, 1-(2'-Methyl-3'-butenyl)-3,7-dimethyl; 1-(5'-Hexenyl)-3-methyl-7-äthyl-, -7-propyl-, -7-butyl-, -7-isobutyl-, -7-decyl; 1,3-Dimethyl-7-(2'-methyl-3'-butenyl)-, -7-(3'-butenyl)-, -7-(4'-pentenyl)-, -7-(5'-hexenyl)-, -7-(6'-heptenyl); 3-Methyl-7-(5'-hexenyl); 1-Propyl-, 1-Isobutyl-, 1-Pentyl-, 1-Hexyl-3-methyl-7-(5'-hexenyl) und 1,7-Di-(5'-hexenyl)-3-methyl.

8. Alkenylxanthine nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass  $R^2$  Alkenyl mit 4 bis 8 C-Atomen oder Alkyl mit 1 bis 12 C-Atomen ist und dass wenn  $R^2$  Methyl und  $R^1$  oder  $R^3$  ein in ( $\omega$ -1)-Stellung unverzweigter ( $\omega$ -1)-Alkenylrest ist, die Summe der C-Atome der Alkylsubstituenten  $R^1$  und  $R^2$  jedoch grösser als 7 und die Summe der C-Atome der Alkylsubstituenten  $R^2$  und  $R^3$  grösser als 11 ist.

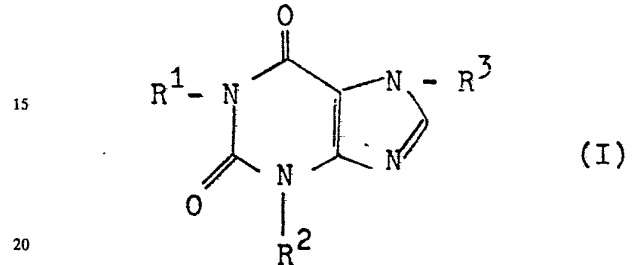
9. Alkenylxanthine nach Anspruch 7 oder 8, dadurch gekennzeichnet, dass wenigstens einer der Reste  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  Alkyl mit 2 bis 12 C-Atomen und wenigstens einer Alkenyl ist, wobei  $R^1$  Alkyl, Alkenyl oder auch Wasserstoff, ein Rest auch Methyl sein kann.

10. Alkenylxanthine nach Ansprüchen 7 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass mehr als einer der Reste  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  Alkenyl ist.

11. Alkenylxanthine nach Ansprüchen 7 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Doppelbindung in anderer Stellung als ( $\omega$ -1)-Stellung steht.

5

Es ist bekannt z. B. durch die deutsche Offenlegungsschrift 2 432 702, ( $\omega$ -1)-Alkenylxanthine der allgemeinen Formel



durch Anlagerung von Wasser in Gegenwart eines Katalysators in die entsprechenden ( $\omega$ -1)Hydroxyalkylxanthine umzuwandeln. In dieser Formel ist einer der Reste  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  ein ( $\omega$ -1)-Alkenylrest mit 4 bis 8 C-Atomen, und die beiden anderen sind geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 12 C-Atomen;  $R^1$  und/oder  $R^3$  können aber auch Wasserstoff sein, und mindestens einer der Reste  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  hat mindestens 5 C-Atome. Die ( $\omega$ -1)-Hydroxyalkylxanthine sind als Arzneimittel, insbesondere für die Durchblutung des Gehirns, geeignet.

Es wurde nun gefunden, dass sich auch die Alkenylxanthine, besonders die ( $\omega$ -1)-Alkenylxanthine, durch eine durchblutungsfördernde Wirkung, insbesondere auch im cerebrovaskulären Bereich, auszeichnen.

Gegenstand der Erfindung sind Alkenylxanthine enthaltende Arzneimittel der Formel (I), in denen einer bis drei der Reste  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  ein Alkenylrest mit 4 bis 8 C-Atomen ist, in der die etwaigen übrigen Reste Alkylreste mit 1 bis 12 C-Atomen sind,  $R^1$  aber auch Wasserstoff sein kann, wobei  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  zusammen aber eine andere Bedeutung haben als 1-(3'-Butenyl)-, 1-(4'-Pentenyl)-, 1-(5'-Hexenyl)-, 1-(2'-Methyl-3'-butenyl)-3,7-dimethyl; 1-(5'-Hexenyl)-3-methyl-7-äthyl-, -7-propyl-, -7-butyl-, -7-isobutyl-, -7-decyl; 1,3-Dimethyl-7-(2'-methyl-3'-butenyl)-, -7-(3'-butenyl)-, -7-(4'-pentenyl)-, -7-(5'-hexenyl)-, -7-(6'-heptenyl); 3-Methyl-7-(5'-hexenyl); 1-Propyl-, 1-Isobutyl-, 1-Pentyl-, 1-Hexyl-3-methyl-7-(5'-hexenyl) und 1,7-Di-(5'-hexenyl)-3-methyl. Die ausgeschlossenen Verbindungen sind aus obengenannter Offenlegungsschrift bekannt.

Geeignete Alkenylxanthine sind auch solche, in denen  $R^2$  ein Alkenylrest mit 4 bis 8 C-Atomen oder ein Alkylrest mit 1 bis 12 C-Atomen ist, wobei, wenn  $R^2$  Methyl und  $R^1$  oder  $R^3$  ein in ( $\omega$ -1)-Stellung unverzweigter ( $\omega$ -1)-Alkenylrest ist, die Summe der C-Atome der Alkylsubstituenten  $R^1$  und  $R^2$  jedoch grösser als 7 und die Summe der C-Atome der Alkylsubstituenten  $R^3$  und  $R^3$  grösser als 11 ist.

Gegenstand der Erfindung sind auch Alkenylxanthine, die Verbindungen der Formel (I) enthalten, worin einer bis drei der Reste  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  ein Alkenylrest mit 4 bis 8 C-Atomen ist, in der die etwaigen übrigen Reste geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit 1 bis 12 C-Atomen sind,  $R^1$  aber auch Wasserstoff sein kann. Bevorzugt sind dabei solche Verbindungen der Formel (I), in denen mindestens ein ( $\omega$ -1)-Alkenylrest enthalten ist. Erfindungsgemässe Arzneimittel sind ferner solche, die Verbindungen der Formel (I) enthalten, worin einer der Reste  $R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  ein ( $\omega$ -1)-Alkenylrest mit 4 bis 8 C-Atomen ist, in dem das C-Atom der

Doppelbindung vom Xanthinrest durch mindestens ein gesättigtes C-Atom getrennt ist, und die beiden anderen Reste Methyl sind, R<sup>1</sup> aber auch Wasserstoff sein kann, jedoch R<sup>2</sup> stets Methyl oder die Alkenylgruppe ist. Vorzugsweise ist einer der Reste R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> ein unverzweigter ( $\omega$ -1)-Alkenylrest mit 5 bis 8 C-Atomen.

Eine besondere Ausführungsform betrifft Alkenylxanthine, in denen wenigstens einer der Reste R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> Alkyl mit 2 bis 12 C-Atomen und wenigstens einer Alkenyl ist, wobei R<sup>1</sup> Alkyl, Alkenyl oder auch Wasserstoff, ein Rest auch Methyl sein kann. Eine andere besondere Ausführungsform betrifft Verbindungen, in denen mehr als einer der Reste R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> Alkenyl ist, wobei sich die Doppelbindung vorzugsweise in ( $\omega$ -1)-Stellung befindet. Eine weitere besondere Ausführungsform betrifft Verbindungen, in denen die Doppelbindung in einer anderen Stellung als der ( $\omega$ -1)-Stellung steht.

Nach einem Verfahren stellt man diese neuen Alkenylxanthine her, indem man ein entsprechendes Xanthin, in dem jedoch wenigstens einer der Reste R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> Wasserstoff ist und bis zu zwei dieser Reste Alkyl und/oder Alkenyl sein können, gegebenenfalls in Gegenwart basischer Mittel oder in Form ihrer Salze, mit Verbindungen der allgemeinen Formel R-X umsetzt, in der X Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, oder eine Sulfonsäureester- oder Phosphorsäureestergruppe darstellt und R zur Einführung von Alkenylgruppen ein Alkenylrest mit 4 bis 8 C-Atomen und zur Einführung einer Alkylgruppe ein Alkylrest mit 1 bis 12 C-Atomen ist. Mit anderen Worten setzt man unsubstituiertes Xanthin, 1-, 3- oder 7-Monoalkylxanthine oder -monoalkenylxanthine oder 1,3-, 1,7- bzw. 3,7-Dialkyl- oder -Dialkenylxanthine oder entsprechende monoalkylierte Mono-Alkenylxanthine um. Die Alkyl- und Alkenylreste können geradkettig oder verzweigt sein.

Die Xanthinderivate werden in dem Verfahren bevorzugt als Alkali- oder Erdalkalimetallsalze eingesetzt.

Die Umsetzungen werden in an sich bekannter Weise, im allgemeinen bei einer Temperatur von 20 bis 160 °C, vorzugsweise von 35 bis 125 °C, gegebenenfalls bei erhöhtem oder vermindertem Druck, aber gewöhnlich bei Atmosphärendruck, durchgeführt, wobei die einzelnen Ausgangsstoffe in stöchiometrischen oder – aus wirtschaftlichen Gründen – auch in nichtstöchiometrischen Mengen verwendet werden können. Die Reaktionsdauer ist natürlich von der Temperatur abhängig. Die Reaktionen können bereits nach einer Stunde beendet sein, meistens beträgt die Dauer jedoch mehr als sechs Stunden.

Die Umsetzungen erfolgen zweckmässig in Gegenwart von anorganischen oder organischen basischen Verbindungen, wie Alkali- oder Erdalkalihydroxyd, -carbonat, -hydrid, -alkoholat oder organischen Basen wie Triäthylamin oder Tributylamin. Die Alkali- oder Erdalkalisalze der Xanthine erzeugt man vorteilhaft im Reaktionsgemisch.

Die Umsetzungen erfolgen zweckmässig auch in Lösungsmitteln. Als solche kommen im allgemeinen mit Wasser mischbare Verbindungen, zum Teil als Gemisch mit Wasser in Frage, z. B. Methanol, Äthanol, Propanol, Isopropanol, die verschiedenen Butanole, Aceton, Pyridin, mehrwertige Alkohole wie Äthylenglykol, ferner Äthylenglykolmonomethyl- oder -äthyläther, ebenso aprotische dipolare Lösungsmittel wie Formamid, Dimethylformamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon, Tetramethylharnstoff, Hexamethylphosphorsäuretrisamid und Dimethylsulfoxyd. Es können aber auch Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol oder Xylol sowie Mischungen der genannten Lösungsmittel, soweit sie miteinander mischbar sind, verwendet werden.

Bei dem Verfahren können entweder nacheinander gleiche oder verschiedene Alkenyl und/oder Alkylsubstituenten

eingeführt oder auch mehrere gleichartige Substituenten ohne Isolierung des Zwischenproduktes in einer Eintropfreaktion mit dem Xanthingerüst verknüpft werden.

Die neuen Alkenylxanthine können aber auch aus in den Seitenketten Oxoalkyl- oder Hydroxyalkylgruppen enthaltenden Xanthinen hergestellt werden, indem man a) Oxoalkylxanthine mit Olefinierungsmitteln umsetzt, wobei die Zahl der C-Atome in der Oxoalkylgruppe und in dem mit dem Olefinierungsmittel eingeführten Rest insgesamt 4 bis 8 C-Atome beträgt, oder b) Hydroxyalkylxanthine, in denen die Hydroxyalkylgruppe 4 bis 8 C-Atome besitzt, dehydratisiert.

Für die Verfahrensvariante a) kommen die bekannten Olefinierungsreaktionen, beispielsweise nach Wittig-Horner (Houben-Weyl, Bd. 5/1 b (1972), 383 ff), in Frage. Dabei werden Oxoalkylxanthine in Lösungsmitteln wie Dioxan, Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxyd im allgemeinen bei Temperaturen zwischen 20 und 160 °C, vorzugsweise zwischen 20 und 80 °C, durch Umsetzung, beispielsweise mit Phosphinalkylenen, in die entsprechenden Alkenylxanthine übergeführt. Hierbei können auch verzweigt-kettige Xanthine erhalten werden.

Die Dehydratisierung der Hydroxyalkylxanthine zu Alkenylxanthinen kann nach bekannten Verfahren beispielsweise in Gegenwart saurer Katalysatoren, z. B. p-Toluolsulfonsäure, durchgeführt werden.

Bei Einsatz von 1,3,7-trisubstituierten Hydroxyalkylxanthinen arbeitet man vorteilhaft nach der Tschugaeffschen Xanthogenatmethode, indem man die Hydroxyalkylxanthine vorzugsweise in Benzol, Äther oder Toluol über ihre Alkalisalze, vorzugsweise Natriumsalze, durch Umsetzung mit Schwefelkohlenstoff und Methyljodid in Xanthogensäuremethylester überführt, welche bereits bei Temperaturen von 110 bis 230 °C in die entsprechenden Alkenylxanthine übergehen.

Es können sowohl solche Alkenylxanthine erhalten werden, in denen die >C=C<-Gruppierung direkt am Stickstoffatom gebunden ist als auch solche, in denen die >C=C<-Gruppierung durch wenigstens ein, vorzugsweise 2 bis 6 C-Atome vom Xanthingerüst getrennt ist.

Als spezielle Stoffe, die in den erfindungsgemässen Arzneimitteln enthalten sein können, seien genannt: 1,3-Dimethyl-7-(3'-butenyl)-xanthin, 1,3-Dimethyl-7-(4'-pentenyl)-xanthin, 1,3-Dimethyl-7-(5'-hexenyl)-xanthin, 1-(3'-Butenyl)-3,7-dimethyl-xanthin, 1-(4'-Pentenyl)-3,7-dimethyl-xanthin, 1-(3'-Butenyl)-3-methyl-7-n-propyl-xanthin, 1-(3'-Butenyl)-3-methyl-7-n-hexyl-xanthin, 1-(5'-Hexenyl)-3-methyl-7-n-propyl-xanthin, 1-(5'-Hexenyl)-3-methyl-7-n-hexyl-xanthin, 1-(5'-Hexenyl)-3-methyl-7-n-decyl-xanthin, 1-Äthyl-3-methyl-7-(5'-hexenyl)-xanthin, 1-n-Propyl-3-methyl-7-(3'-butenyl)-xanthin, 1-n-Hexyl-3-methyl-7-(3'-butenyl)-xanthin, 1-n-Hexyl-3-methyl-7-(4'-pentenyl)-xanthin, 1-n-Decyl-3-methyl-7-(3'-butenyl)-xanthin, 1-Methyl-3-äthyl-7-(5'-hexenyl)-xanthin, 1,3-Diäthyl-7-(4'-pentenyl)-xanthin, 1,3-Diäthyl-7-(5'-hexenyl)-xanthin, 1,3-Di-(n-butyl)-7-(3'-butenyl)-xanthin, 3-Methyl-7-(3'-butenyl)-xanthin, 3-Methyl-7-(4'-pentenyl)-xanthin, 3-Methyl-7-(5'-hexenyl)-xanthin, 3-Äthyl-7-(3'-butenyl)-xanthin, 3-Äthyl-7-(5'-hexenyl)-xanthin, 1,7-Di-(3'-butenyl)-3-äthyl-xanthin, 1-(3'-Butenyl)-3-äthyl-7-(5'-hexenyl)-xanthin, 1-n-Hexyl-3-methyl-7-(5'-hexenyl)-xanthin, 1,3-Dimethyl-7-(5'-methyl-5'-hexenyl)-xanthin, 1,3-Dimethyl-7-(4'-hexenyl)-xanthin, 1-Methyl-3-n-butyl-7-(7'-octenyl)-xanthin, 3,7-Di-(4'-pentenyl)-xanthin, 1,3,7-Tri-(4'-pentenyl)-xanthin, 1-n-Propyl-3-(5'-hexenyl)-7-n-hexyl-xanthin, 1-Methyl-3-äthyl-7-(6'-heptenyl)-xanthin, 1,7-Dimethyl-3-(4'-pentenyl)-xanthin, 1,3-Di-(n-hexyl)-7-(3'-butenyl)-xanthin, 1,3-Di-(n-butyl)-7-(5'-hexenyl)-xanthin, 1-(2'-Methyl-3'-butenyl)-3,7-dimethyl-xanthin, 1-(5'-Hexenyl)-

3-methyl-7-butyl; bzw. -7-isobutyl-xanthin, 1,3-Dimethyl-7-(2'-methyl-3'-butenyl)-xanthin, 1,3-Dimethyl-7-(6'-heptenyl)-xanthin; 1-Propyl-, 1-Isobutyl-, 1-Pentyl-3-methyl-7-(5'-hexenyl)-xanthin und 1,7-Di-(5'-hexenyl)-3-methyl-xanthin.

Die Arzneimittel weisen interessante therapeutische Wirkungen auf und können oral und rektal verabreicht werden, z. B. in fester oder gelöster Dosierungsform. Soweit die erfindungsgemässen Xanthinderivate in Wasser gut löslich sind, können sie auch parenteral verabreicht werden.

Eine Kombination der Xanthinderivate mit weiteren pharmakodynamisch wirksamen Verbindungen einschliesslich Vitaminen in den Arzneimitteln ist möglich. Die galenische Verarbeitung zu den üblichen Anwendungsformen wie Lösungen, Emulsionen, Tabletten, Dragees, Mikrokapseln, Suppositorien, Granulat oder Depotformen erfolgt in bekannter Weise unter Heranziehung der dafür üblichen Hilfsmittel wie Trägerstoffe, Spreng-, Binde-, Überzugs-, Quellungs-, Gleit- oder Schmiermittel, Geschmacksstoffe, Süsungsstoffe, Mittel zur Erzielung eines Depoteffektes oder Lösungsvermittler. Geeignete Hilfsstoffe sind z. B. Laktose, Mannit, Talkum, Milcheiweiss, Stärke, Gelatine, Cellulose oder ihre Derivate, wie Methylcellulose, Hydroxyäthylcellulose oder geeignete quellende oder nicht quellende Copolymeren. Mittels der Streckmittel, die in kleineren oder grösseren Mengen verwendet werden können, kann der Zerfall des Präparates und damit auch die Abgabe der wirksamen Substanz beeinflusst werden.

Die Arzneimittel können in Form von Injektionslösungen der Verbindungen der Formel (I) in sterilem Wasser erhalten werden, z. B. in bidestilliertem Wasser. Es ist auch möglich, sie in einer festen Dosierungseinheit anzubieten, eventuell auch mit verzögerter Wirkstoffabgabe. Jede Dosierungseinheit kann eine bestimmte Menge der aktiven Substanz der Formel (I) enthalten, und zwar in Abhängigkeit von der Wirksamkeit, z. B. 10 bis 1000 mg, im allgemeinen bis 400 mg und insbesondere bis 200 mg. Die mittlere Anwendungsmenge der Verbindungen der Formel (I) liegt innerhalb 0,2 bis 20 mg pro kg Körpergewicht.

Die Dosierungseinheit kann einmal oder mehrere Male am Tag angewandt werden; die Applikationsanzahl ist abhängig von dem Gehalt an aktiver Substanz und von der Art der Darreichung. Es empfiehlt sich eine häufigere Gabe, wenn z. B. die Dosierungseinheit nur einen geringen Gehalt an aktiver Substanz besitzt; ist der Gehalt verhältnismässig hoch, kann das Medikament nur einmal am Tag verabreicht werden. Wird ferner z. B. das Arzneimittel in Depotform angewandt, kann sich die Verabreichung auch auf mindestens einmal am Tag beschränken. Die Anwendungsdauer während der Behandlung kann sich von einer bis auf mehrere Wochen erstrecken, jedoch können die Dosierungsformen auch über mehrere Jahre gegeben werden.

Die Arzneimittel zeichnen sich insbesondere durch eine durchblutungsfördernde Wirkung bei geringer Toxizität der Wirkstoffe aus, die vor allem in einer starken Zunahme der Gehirndurchblutung zum Ausdruck kommt.

#### Untersuchung der Hirndurchblutung an der Katze

Für die Messung der lokalen Gehirndurchblutung (Cortex) wurde die Wärmeleitsonde angewandt. Die für die Wärmeleitmessung notwendige Methode lehnt man sich eng an die von Betz et al. beschriebenen Experimente an (1) Betz et al.: Pflügers Arch. ges. Physiol. 288, 389 (1966), 2) Priebe, L. et al.: Pflügers Arch. ges. Physiol. 294, 3, 26 (1967), 3) Betz, E.: Symposium der Dtsch. Ges. f. Angiologie, 6. Jahrestagung, München (1968), 4) Betz, E.: Pflügers Arch. ges. Physiol. 284, 3, 278 (1965), 5) Betz, E.: Acta Neurol. Scand., Suppl. 14, 29 (1965), 6) Betz, E.: Physiological Rev. 52, 3 (1972)). Die Untersuchungen wurden an narkotisierten

(Pentobarbital-Na 35 mg/kg Körpergewicht i.p.) Katzen vorgenommen. Der Blutdruck wurde aus einer Femoralarterie mittels Statham-Element gemessen.

In Tabelle 1 ist für einige der hergestellten Alkenylxanthine die Wirkungsdauer als Halbwertszeit (= HWZ) und die Wirkungsstärke als Änderung der Wärmetransportzahl  $\lambda$  ( $\Delta\lambda = \lambda_{\text{nach}} - \lambda_{\text{vor}}$ ) im Vergleich zu entsprechenden Werten für das Vasotherapeutikum Aminophyllin angegeben. Hier zeigen die erfindungsgemässen Arzneimittel beispielsweise bei fluvographischer Messung der Gehirndurchblutung an der Katze eine Überlegenheit sowohl in der Stärke des Effektes als auch in der Dauer der Wirkung.

Tabelle 1  
Wirkung verschiedener Alkenylxanthine und von Aminophyllin auf die Hirndurchblutung der Katze

Substanz	Dosis in mg/kg i.v.	Durchblutungsänderung $\Delta\lambda$	HWZ [min]
1	2	+3	0,5
	5	+4,5	2
2	2	+4,5	2
	5	+4,2	4
3	2	+2,2	10
	5	+6	15
4	2	+7,3	5
	5	+7,5	3
5	2	+3,3	1
	5	+3,7	5
Aminophyllin (Vergleich)	1	+0,19	1,8
	2	+0,15	1,8
	5	+0,18	3,3
	10	+0,53	1,7

In den nachstehenden Beispielen beziehen sich die Verhältniszahlen auf das Volumenverhältnis.

#### Beispiele

1. 1,3-Dimethyl-7-(3'-butenyl)-xanthin: 13,9 g 4-Brombuten-(1) werden mit 20,2 g Theophyllin-Natrium in 200 ml Dimethylformamid bei 120 °C unter Rühren umgesetzt, bis im Dünnschichtchromatogramm die Beendigung der Umsetzung nach etwa 6 bis 8 Stunden erkennbar ist. Darauf wird das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in 100 ml Methylenchlorid bei 20 °C gelöst, vom unlöslichen Natriumbromid abgetrennt und zur Entfernung kleiner Mengen dunkel gefärbter Begleitstoffe über eine Säule mit neutralem Aluminiumoxyd gereinigt.

Schmelzpunkt: 110 °C (Aceton); Ausbeute: 21,6 g (91% der Theorie, bezogen auf eingesetztes Ausgangsmaterial). Nach Dünnschichtchromatographie an Merck DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F<sub>254</sub> mit Benzol/Aceton (6:4) als Fließmittel hat das Produkt einen R<sub>F</sub>-Wert von 0,54 und mit Nitromethan/Benzol/Pyridin (20:10:3) als Fließmittel einen R<sub>F</sub>-Wert von 0,65. Als Indikator diente UV-Licht, wobei das Pyridin des Fließmittels wegen seiner fluoreszenzlöschenden Eigenschaften jedoch bei 50 °C unter vermindertem Druck entfernt werden muss.

2. bis 5.: Aus den entsprechenden Dimethylverbindungen werden analog folgende Verbindungen hergestellt:

1,3-Dimethyl-7-(4'-pentenyl)-xanthin  
1,3-Dimethyl-7-(5'-hexenyl)-xanthin  
1-(3'-Butenyl)3,7-dimethyl-xanthin  
1-(4'-Pentenyl)-3,7-dimethyl-xanthin

Die physikalischen Daten dieser Verbindungen sind in Tabelle 2 angeführt.

6. 1-(3'-Butenyl)-3-methyl-7-n-propyl-xanthin: 20,8 g 3-Methyl-7-propyl-xanthin, 13,8 g wasserfreies Kaliumcarbonat und 13,5 g 4-Brombuten-(1) werden in 150 ml Dimethylformamid während 8 Stunden am Rückfluss behandelt, woraufhin das Lösungsmittel unter vermindertem Druck entfernt wird; der Rückstand wird dann in 150 ml 1-n-Natronlauge aufgenommen und die alkalische Lösung mit Methylenchlorid extrahiert. Der nach dem Abdampfen des Methylenchlorids erhaltene Rückstand wird mit 100 ml in Diisopropyläther verrieben und nicht umgesetztes 3-Methyl-7-propyl-xanthin abgetrennt. Aus dem Filtrat werden 15,6 g (70% der Theorie), bezogen auf verbrauchtes 3-Methyl-7-propyl-xanthin vom Schmelzpunkt 48 °C (aus n-Hexan) erhalten.

7. bis 10.: Wie in Beispiel 6 werden aus den entsprechenden Dialkylxanthinverbindungen folgende Verbindungen hergestellt:

- 1-(3'-Butenyl)-3-methyl-7-hexyl-xanthin
- 1-(5'-Hexenyl)-3-methyl-7-propyl-xanthin
- 1-(5'-Hexenyl)-3-methyl-7-hexyl-xanthin
- 1-(5'-Hexenyl)-3-methyl-7-decyl-xanthin

Die physikalischen Daten der Verbindungen sind in Tabelle 2 aufgeführt.

11. 1-Äthyl-3-methyl-7-(5'-hexenyl)-xanthin: 20 g 3-Methyl-7-(5'-hexenyl)-xanthin (siehe Beispiel 22) werden in eine Lösung von etwa 3,3 g NaOH in 70 ml Methanol/Wasser (1:1) eingetragen und 9 g Äthylbromid zugegeben; der Ansatz wird 40 Stunden bei 40 °C unter Stickstoff gehalten. Das Lösungsmittel wird anschliessend unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in Diäthyläther aufgenommen und zur Entfernung von nicht umgesetzten 3-Methyl-7-(5'-hexenyl)-xanthin mit wässriger Natronlauge auf einen pH-Wert von 13,5 eingestellt. Das aus der Ätherphase gewonnene 1-Äthyl-3-methyl-7-(5'-hexenyl)-xanthin wird anschliessend durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Methylenchlorid/Aceton (8:2) als Laufmittel und eine Destillation unter vermindertem Druck als farbloses Öl erhalten. Ausbeute: 11,2 g (81,3% der Theorie), bezogen auf umgesetztes Ausgangsprodukt,  $n_D^{20} = 1,5415$ .

12. 1-Propyl-3-methyl-7-(3'-butenyl)-xanthin: Die Herstellung erfolgt analog Beispiel 11 aus 3-Methyl-7-(3'-butenyl)-xanthin (siehe Beispiel 20), jedoch mit dem Unterschied, dass die Reaktionstemperatur 70 °C beträgt.

13. und 14.: 1-Hexyl-3-methyl-7-(3'-butenyl)-xanthin und 1-Hexyl-3-methyl-7-(4'-pentenyl)-xanthin werden analog Beispiel 1 hergestellt.

15. 1-Decyl-3-methyl-7-(3'-butenyl)-xanthin wird analog Beispiel 12 hergestellt.

16. 1-Methyl-3-äthyl-7-(5'-hexenyl)-xanthin wird analog Beispiel 11 aus 3-Äthyl-7-(5'-hexenyl)-xanthin (siehe Beispiel 24) hergestellt.

17. 1,3-Diäthyl-7-(4'-pentenyl)-xanthin wird analog Beispiel 12 aus 1,3-Diäthylxanthin und 5-Brompenten-(1) hergestellt; Ausbeute bezogen auf das eingesetzte Ausgangsmaterial (siehe Tabelle 2).

18. 1,3-Diäthyl-7-(5'-hexenyl)-xanthin wird analog Beispiel 12 aus 1,3-Diäthylxanthin hergestellt; Ausbeute, bezogen auf das eingesetzte Ausgangsmaterial (siehe Tabelle 2).

19. 1,3-Di-n-Butyl-7-(3'-butenyl)-xanthin: In die Lösung von 3,4 g Natrium in 200 ml absolutem Äthanol werden 38,9 g 1,3-Di-n-butyl-xanthin bei 25 °C eingetragen. Anschliessend werden bei 50 °C 20,5 g 4-Brombuten-(1) zugeetzt. Das Reaktionsgemisch wird nach 46stündigem Rühren unter Stickstoff bei 70 °C auf 20 °C abgekühlt, das ausgefallene Natriumbromid abgesaugt und das Filtrat anschliessend unter vermindertem Druck eingengt. Der Rückstand wird zur Entfernung von 1,3-Di-n-butyl-xanthin mit Chloro-

form und 1-n-Natronlauge behandelt. Aus dem Chloroformextrakt wird ein gelber öligler Rückstand erhalten, der nach Säulenchromatographie an Kieselgel mit Methylenchlorid/Aceton (8:2) als Laufmittel und Destillation unter vermindertem Druck 29,7 g (= 78,8% der Theorie), bezogen auf umgesetztes 1,3-Di-n-butyl-xanthin mit einem Schmelzpunkt von 41 bis 42 °C ergibt.

20. 3-Methyl-7-(3'-butenyl)-xanthin: In die Lösung von 10,2 g NaOH in 400 ml Methanol/Wasser (1:1) trägt man unter Rühren bei 70 °C 41,5 g 3-Methylxanthin ein. Nach Versetzen mit 35,1 g 4-Brombuten-(1) wird unter Stickstoff 27 Stunden bei 70 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann auf 20 °C abgekühlt und der Niederschlag abgesaugt. Durch Umfällen aus alkalischer Lösung (pH 13,5) und Ansäuern mit verdünnter Schwefelsäure bis pH 10 werden nach dem Trocknen 29,6 g (89,7% der Theorie), bezogen auf umgesetztes 3-Methylxanthin vom Schmelzpunkt 245 bis 246 °C erhalten.

21. 3-Methyl-7-(4'-pentenyl)-xanthin wird analog Beispiel 1) hergestellt.

22. bis 24.: 3-Methyl-7-(5'-hexenyl)-xanthin, 3-Äthyl-7-(3'-butenyl)-xanthin und 3-Äthyl-7-(5'-hexenyl)-xanthin werden analog Beispiel 20 aus den entsprechenden Alkylxanthinen hergestellt.

25. 1,7-Dimethyl-3-(5'-hexenyl)-xanthin wird analog Beispiel 6 aus 1,7-Dimethylxanthin und 6-Bromhexen-(1) hergestellt.

26. 1,7-Di-(3'-butenyl)-3-äthyl-xanthin wird analog Beispiel 12 hergestellt aus a) 1 Mol 3-Äthyl-7-(3'-butenyl)-xanthin und 1 Mol 4-Brombuten-(1) (Ausbeute: 83% der Theorie, bezogen auf umgesetztes 3-Äthyl-7-(3'-butenyl)-xanthin) und b) 1 Mol 3-Äthylxanthin und 2 Mol 4-Brombuten-(1) (Ausbeute: 39% der Theorie, bezogen auf umgesetztes 3-Äthylxanthin).

27. 1-(3'-Butenyl)-3-Äthyl-7-(5'-hexenyl)-xanthin wird analog Beispiel 12 aus 3-Äthyl-7-(5'-hexenyl)-xanthin und 4-Brombuten-(1) hergestellt (Ausbeute: 71,6% der Theorie, bezogen auf umgesetztes 3-Äthyl-7-(5'-hexenyl)-xanthin).

28. 1-Hexyl-3-methyl-7-(5'-hexenyl)-xanthin wird analog Beispiel 1 hergestellt.

29. 1,3-Dimethyl-7-(5'-methyl-5'-hexenyl)-xanthin: In einer Stickstoffatmosphäre werden unter Rühren 0,5 g Natriumhydrid in 15 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxyd bei 80 °C zur Reaktion gebracht und nach 25 Minuten auf 15 °C abgekühlt. Zur Herstellung von Triphenyl-methylen-phosphoran tropft man zu dieser Lösung 8,1 g Methyl-triphenyl-phosphoniumjodid in 20 ml wasserfreiem Dimethylsulfoxyd. Nach 10 Minuten Rühren bei Raumtemperatur werden 5,6 g 1,3-Dimethyl-7-(5'-oxohexyl)-xanthin in 10 ml Dimethylsulfoxyd in 10 Minuten eingetropft, wobei die Temperatur 20 °C nicht übersteigen soll. Nach Stehen über Nacht wird mit Wasser aufgenommen, mit Äther extrahiert und die Ätherphase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das nach dem Einengen bei vermindertem Druck gewonnene Produkt wird anschliessend durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit Methylenchlorid/Aceton (1:1) als Laufmittel und Destillation unter vermindertem Druck als Öl erhalten. Ausbeute: 3,5 g (63,3% der Theorie, bezogen auf eingesetztes Ausgangsprodukt); Brechungsindex:  $n_D^{20} 1,5445$ .

30. 1,3-Dimethyl-7-(4'-hexenyl)-xanthin: 7 g 1,3-Dimethyl-7-(5'-hydroxy-hexyl)-xanthin und 9,5 g p-Toluolsulfonsäure werden in 100 ml Toluol 12 Stunden bei kontinuierlicher Abtrennung des Reaktionswassers auf Rückflusstemperatur gehalten. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur versetzt man mit 100 ml Äther, wäscht mit Natriumbicarbonatlösung und Wasser neutral und engt die über Natriumsulfat getrocknete organische Phase bei vermindertem Druck ein. Aus dem Rückstand wird ein Produkt nach Säulenchroma-

tographie an Kieselgel mit Methylenchlorid/Aceton (1:1) als Laufmittel und Destillation unter vermindertem Druck gewonnen, das noch einige Prozent an dem isomeren 1,3-Dimethyl-7-(5'-hexenyl)-xanthin enthält (Kernresonanzspektrum). Ausbeute: 4,3 g (65,5% der Theorie, bezogen auf eingesetztes Ausgangsprodukt). Schmelzpunkt: 58 bis 64 °C.

31. 1-(5'-Hexenyl)-3,7-dimethyl-xanthin wird analog Beispiel 1 hergestellt.

32. und 33. 1-(5'-Hexenyl)-3-äthyl-7-methylxanthin und 1-(4'-Pentenyl)-3-äthyl-7-methylxanthin werden analog Beispiel 12 dargestellt.

34. 1,3-Dimethyl-7-(2'-methyl-2'-pentenyl)-xanthin wird analog Beispiel 29 dargestellt.

### Beispiel 35

#### Herstellung des Arzneimittels:

Für die Herstellung von 1000 Dragees werden 100 g 1,3-Dimethyl-7-(5'-hexenyl)-xanthin, 20 g Laktose, 30 g Maisstärke, 8,5 g Talkum, 0,5 g kolloidale Kieselsäure und 1 g Magnesiumstearat gemischt und zu Drageekernen von 160 mg Gewicht verpresst. Für das Dragiergemisch werden 44,57 g Rohrzucker, 23,4 g Talkum, 8 g Celluloseacetatphthalat, 2,24 g Rizinusöl sowie sehr kleine Zusätze von Wachs, Titandioxyd und arabisches Gummi so eingesetzt, dass das Endgewicht der Dragees 240 mg beträgt.

Tabelle 2

Substanz-Verbindung 1-	3-	7-Stellung	Fp °C	Umkrist. Kp in	°C/mbar	R <sub>r</sub>	n <sub>D</sub> <sup>20</sup>	Aus- beute	Su.-Formel Molgewicht	Analyse Theorie: gefunden
1	CH <sub>3</sub>	3'-butenyl	110	Aceton		1) 0,54 2) 0,65		91%	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> 234,3	C 56,4 H 6,0 N 23,9
2	CH <sub>3</sub>	4'-pentenyl	92	Hexan		1) 0,66 2) 0,52		92%	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> 248,3	C 56,3 H 6,0 N 23,8
3	CH <sub>3</sub>	5'-hexenyl	42	Hexan		1) 0,61 2) 0,67		94%	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> 262,3	C 58,1 H 6,5 N 22,6
4	3'-butenyl	CH <sub>3</sub>	115	Aceton		1) 0,52 2) 0,50		93%	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> 234,3	C 59,5 H 6,9 N 21,4
5	4'-pentenyl	CH <sub>3</sub>	94	Hexan		1) 0,54 2) 0,46		91%	C <sub>12</sub> H <sub>16</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> 248,3	C 56,4 H 6,0 N 23,9
6	3'-butenyl	propyl	48	Hexan		4) 0,77		70%	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> 262,3	C 58,1 H 6,5 N 22,6
7	3'-butenyl	hexyl			190/1,1	4) 0,68	1,5310	80%	C <sub>16</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> 304,4	C 59,7 H 7,0 N 21,3
8	5'-hexenyl	propyl	43	**		4) 0,67		81%	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> 290,4	C 63,0 H 8,1 N 18,5
9	5'-hexenyl	hexyl			195/0,33	4) 0,82	1,5265	75%	C <sub>18</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> 332,5	C 62,0 H 7,6 N 19,3
10	5'-hexenyl	decyl	39	**		4) 0,87		69%	C <sub>22</sub> H <sub>36</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> 388,6	C 65,0 H 8,5 N 16,9
11	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>				3) 0,71	1,5415	81%	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> 276,3	C 68,0 H 9,3 N 17,1
12	Propyl	CH <sub>3</sub>	55-56					71%	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> 262,3	C 68,3 H 9,5 N 14,5
13	Hexyl	CH <sub>3</sub>	*92	Äther		1) 0,54 2) 0,58		89%	C <sub>16</sub> H <sub>25</sub> CIN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> 340,9	C 60,9 H 7,3 N 20,3
14	Hexyl	CH <sub>3</sub>	*98	Äther		1) 0,54 2) 0,61		92%	C <sub>17</sub> H <sub>27</sub> CIN <sub>4</sub> O <sub>2</sub> 354,9	C 60,6 H 7,4 N 20,2
15	Decyl	CH <sub>3</sub>	74	Petroläther				82%	C <sub>20</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> 360,5	C 59,5 H 6,9 N 21,4
16	CH <sub>3</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>				3) 0,81	1,5400	89%	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> 276,3	C 56,4 H 7,4 Cl 10,4
17	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>				3) 0,9	1,5384	84%	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> 276,3	C 56,5 H 7,3 Cl 10,4
18	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>				3) 0,94	1,5345	79%	C <sub>15</sub> H <sub>22</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> 290,4	C 57,5 H 7,7 Cl 10,0
19	Butyl	butyl	41-42					79%	C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> 318,4	C 57,6 H 7,7 Cl 10,2
20	H	CH <sub>3</sub>	245-246					90%	C <sub>17</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> 318,4	C 66,6 H 9,0 N 15,5
21	H	CH <sub>3</sub>	202	Methanol/ H <sub>2</sub> O		1) 0,50 2) 0,27		87%	C <sub>10</sub> H <sub>12</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> 220,2	C 66,5 H 9,0 N 15,3
22	H	CH <sub>3</sub>	206					83%	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> 234,3	C 60,8 H 7,3 N 20,3

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Substanz- I-Verbindung	3-7-Stellung	Fp C	Umkrist. K p in	R <sub>f</sub>	n <sub>D</sub> <sup>20</sup>	Aus- beute	Su.-Formel Molgewicht	Analyse Theorie: gefunden
23 H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> 3'-butenyl	146-147				81%	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> 234,3	C 56,4 H 6,0 N 23,9
24 H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> 5'-hexenyl	130				85%	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> 262,3	C 56,2 H 6,0 N 24,1
25 CH <sub>3</sub>	5'-hexenyl CH <sub>3</sub>	69-70	Diiso- propyl- äther			75%	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> 262,3	C 59,5 H 6,9 N 21,4
26 3'-butenyl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> 3'-butenyl	63				a) 83% b) 39%	C <sub>15</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> 288,4	C 62,5 H 7,0 N 19,4
27 3'-butenyl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> 5'-hexenyl			3) 1,0	1,5350	72%	C <sub>17</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> 316,4	C 62,7 H 7,1 N 19,5
28 Hexyl	CH <sub>3</sub> 5'-hexenyl				193/0,4	92%	C <sub>18</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> 332,5	C 64,5 H 7,7 N 17,7
29 CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> 5'-CH <sub>3</sub> - 5'-hexenyl						C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> 276,3	C 64,6 H 7,8 N 17,9
30 CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> 4'-hexenyl	58-64				63%	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> 262,3	C 65,0 H 8,5 N 16,9
31 5'-Hexenyl	CH <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	76-77	Hexan	1) 0,47 2) 0,60	1,5445	92%	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> 262,3	C 64,7 H 8,2 N 16,9
32 5'-Hexenyl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>	64				65%	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> 276,3	C 60,8 H 7,3 N 20,3
33 4'-Pentenyl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>3</sub>					92%	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> 262,3	C 60,9 H 7,3 N 20,3
34 CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> 2'-CH <sub>3</sub> - 2'-pentenyl	104-106	Diiso- propyl- äther			75%	C <sub>14</sub> H <sub>20</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> 276,3	C 59,5 H 6,9 N 21,4
					1,5460	78%	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> 262,3	C 59,6 H 7,2 N 20,2
						55%	C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> 262,3	C 59,5 H 6,9 N 21,4
							C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> 262,3	C 59,4 H 7,0 N 21,4
							C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> 262,3	C 59,5 H 6,9 N 21,4
							C <sub>13</sub> H <sub>18</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> 262,3	C 59,6 H 7,0 N 21,6

Erläuterungen:

\* = Werte als Hydrochlorid

\*\* = Diisopropyläther

Fließmittel Dünnschichtchromatographie

1) = Benzol/Aceton (6:4)

2) = Nitromethan/Benzol/Pyridin (20:10:3)

3) = Toluol/Aceton (7:3)

(alle Werte bezogen auf Beispiel 27 = 1,0)

4) = Chloroform/Benzol/Aceton (1:1:1)