



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 18 404 T2** 2005.08.04

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 045 693 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 18 404.5**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/JP99/05658**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 947 887.8**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 00/23076**

(86) PCT-Anmeldetag: **14.10.1999**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **27.04.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **25.10.2000**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **30.06.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **04.08.2005**

(51) Int Cl.⁷: **A61K 31/4468**

**C07D 211/58, A61K 31/4545, C07D 401/06,
C07D 401/12, A61P 25/00**

(30) Unionspriorität:

29488698 16.10.1998 JP

(73) Patentinhaber:

Daiichi Suntory Pharma Co., Ltd., Tokio/Tokyo, JP

(74) Vertreter:

**Patent- und Rechtsanwälte Kraus & Weisert,
80539 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**ANNOURA, Hirokazu, Nagaokakyo-shi, JP;
TAKEMOTO, Naohiro, Ibaraki-shi, JP; URAMOTO,
Hiroshi, Shuita-shi, JP**

(54) Bezeichnung: **AMINOPHENOXYESSIGSÄURE DERIVATE ALS NEUROSCHÜTZENDE MITTEL**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

TECHNISCHES GEBIET

[0001] Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf neue Aminophenoxyessigsäure-Derivate und pharmazeutisch annehmbare Salze davon, die neuroprotektive Wirkungen haben, indem sie Calbindin D28Kd, eines der Ca^{2+} -bindenden Proteine, induzieren oder verstärken, und die bei der Verbesserung und Behandlung funktioneller und organischer Störungen im Gehirn einsetzbar sind. Die vorliegende Erfindung bezieht sich spezifischer auf therapeutische Mittel und Verbesserungsmittel für die Linderung oder Behandlung von Symptomen infolge verschiedener ischämischer Störungen im Gehirn, z. B. Folgen von Hirninfarkt, Folgen intracerebraler Blutung und Folgen von Hirnarteriosklerose, wie auch von Symptomen organischer Störungen im Gehirn, z. B. senile Demenz, Folgen einer Kopfverletzung, Folgen einer chirurgischen Hirnoperation, Alzheimer-Krankheit, Parkinson-Krankheit, amyotrophe Lateralsklerose.

STAND DER TECHNIK

[0002] Es wird im Allgemeinen davon ausgegangen, dass die Pathogenese eines progressiven, verzögerten Tods von Nervenzellen, der bei einer cerebralen Schädigung und einer cerebrovaskulären Störung, wie z. B. intracerebrale Blutung, transitorische ischämische Attacke und Hirninfarkt, beobachtet wird, hauptsächlich durch einen Anstieg der intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration infolge verschiedener Faktoren, die mit Signaltransduktion in Verbindung stehen, verursacht wird. Solche Faktoren, die mit einer Signaltransduktion in Verbindung stehen, umfassen z. B. eine abnormale Aktivierung von Glutamatrezeptoren infolge einer übermäßigen Glutamatfreisetzung, d. h. exzitatorischer Neurotransmitter, abnormaler Aktivierung von Ionenkanälen und übermäßige Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies/freien Radikalen. [F. B. Meyer, Brain Res. Rev., 14, 227 (1989); E. Boddeke et al., Trends Pharmacol. Sci. 10, 397 (1989); J. M. McCall et al., Ann. Rep. Med. Chem., 27, 31 (1992)].

[0003] Unter diesen Gesichtspunkten wurden Medikamente zur Verhinderung oder Unterdrückung des Tods neuronaler Zellen, z. B. Glutamatrezeptorantagonisten, Calciumkanalblocker und Antioxidantien, entwickelt. Allerdings unterdrücken diese klinisch verwendeten Medikamente nur wenige Wege, die mit einer Erhöhung der zellulären Ca^{2+} -Konzentration in Verbindung stehen, und sind zur Verhinderung oder Unterdrückung des Tods neuronaler Zellen nicht ausreichend.

[0004] Dagegen wird von Calbindin D28Kd, einem der Ca^{2+} -bindenden Proteine, hauptsächlich verteilt an einer für eine ischämische Störung anfälligen Stelle des Gehirns, beschrieben, dass es puffernde Wirkungen für eine Erhöhung der cytotoxischen intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration besitzt. [A. M. Lacopino et al., Neurodegeneration, 3, 1 (1994); M. P. Mattson et al., Neuron, 6, 41, (1991)].

[0005] Darüber hinaus wurde berichtet, dass das Vorliegen von Calbindin in kortikalen Neuronen von Ratten in vitro vor oxidativem Stress schützt. [J. Hugon et al., Brain Res., 707, 288, (1996)].

[0006] Folglich wird erwartet, dass ausreichende neuroprotektive Wirkungen gegen die Erhöhung einer intrazellulären Ca^{2+} -Konzentration, die durch beliebige Wege verursacht wird, erreicht werden können, wenn Calbindin D28Kd, eines der Ca^{2+} -bindenden Proteine per se, einem lebenden Körper zugeführt werden kann. D. h., es wird erwartet, dass Medikamente, die Calbindin D28Kd enthalten, wirksame therapeutische Mittel und verbessernde Mittel für eine Linderung oder Behandlung von Symptomen infolge verschiedener ischämischer Störungen im Gehirn, z. B. Folgen von Hirninfarkt, Folgen intracerebraler Blutung und Folge von Hirnarteriosklerose, und von Symptomen organischer Störungen im Gehirn, z. B. senile Demenz, Folgen einer Kopfverletzung, Folgen einer chirurgischen Hirnoperation, Alzheimer-Krankheit, Parkinson-Krankheit, amyotrophe Lateralsklerose, sein würden.

[0007] Da allerdings Calbindin D28Kd ein instabiles makromolekulares Protein mit einem Molekulargewicht von 28 Kd (Kilodalton) ist, ist es unter pharmakologischen und pharmazeutischen Gesichtspunkten schwierig, dieses direkt an eine Stelle im Zentralnervensystem eines lebenden Körpers zu verabreichen.

[0008] Andererseits können die niedermolekularen Verbindungen, die Wirkung auf die Induktion von Calbindin D28Kd haben, in einfacher Weise durch herkömmliche Techniken zu verschiedenen Arten pharmazeutischer Zusammensetzungen hergestellt werden. Somit wird erwartet, dass diese niedermolekularen Verbindungen das Calbindin D28Kd nach Verabreichung in einen Körper induzieren und Pufferwirkung gegen die Erhöhung der zellulären Ca^{2+} -Konzentration besitzen. D. h., diese niedrigeren Verbindungen können wirksame Ver-

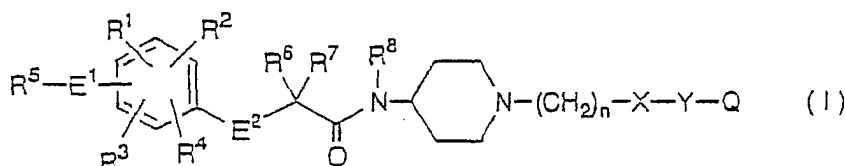
bindungen zur Verbesserung und Behandlung von Funktionsstörungen und organischen Störungen im Gehirn sein.

[0009] Unter diesen Umständen besteht die Aufgabe der vorliegenden Erfindung in der Bereitstellung der Verbindungen mit niedrigem Molekulargewicht, die eine neuroprotektive Wirkung haben, indem sie das Calbindin D28Kd, eines der Ca^{2+} -bindenden Proteine, induzieren, geringe Toxizität haben, in geeigneten Präparationen pharmazeutischer Zusammensetzungen, z. B. als intravenös injizierbare Lösung.

[0010] Der weitere Zweck der vorliegenden Erfindung besteht in der Bereitstellung der therapeutischen Mittel und verbessernden Mittel für die Linderung oder Behandlung von Symptomen infolge verschiedener ischämischer Störungen im Gehirn, z. B. als Folgen von Hirninfarkt, Folgen intracerebraler Blutung und Folgen von Hirnarteriosklerose, sowie von Symptomen organischer Störungen im Gehirn, z. B. senile Demenz, Folgen einer Kopfverletzung, Folgen einer chirurgischen Hirnoperation, Alzheimer-Krankheit, Parkinson-Krankheit und amyotrophe Lateralsklerose.

OFFENBARUNG DER ERFINDUNG

[0011] Nach einem Aspekt der vorliegenden Erfindung werden Aminophenoxyessigsäure-Derivate, die durch die folgende Formel (I) dargestellt werden:



worin:

R^1 , R^2 , R^3 und R^4 unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Hydroxylgruppe, eine Alkoxygruppe, die substituiert sein kann, eine Alkylgruppe, die substituiert sein kann, eine Arylgruppe, die substituiert sein kann, oder eine Aralkylgruppe, die substituiert sein kann, sind;

R^5 , R^6 , R^7 und R^8 unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe, die substituiert sein kann, eine Arylgruppe, die substituiert sein kann, oder eine Aralkylgruppe, die substituiert sein kann, sind;

E^1 eine Gruppe $-\text{NR}^9$ - (worin R^9 ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe, die substituiert sein kann, eine Arylgruppe, die substituiert sein kann, oder eine Aralkylgruppe, die substituiert sein kann, ist) ist;

E^2 ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder eine Gruppe $-\text{NR}^{10}$ (worin R^{10} ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe, die substituiert sein kann, eine Arylgruppe, die substituiert sein kann, oder eine Aralkylgruppe, die substituiert sein kann, ist) ist;

n 0 bis 5 ist;

X und Y jeweils unabhängig voneinander eine direkte Bindung, eine Alkylengruppe, die durch eine Hydroxylgruppe, Carboxylgruppe, Oxogruppe oder Morpholinylgruppe substituiert sein kann, eine Cycloalkylengruppe, eine Alkenylengruppe, die durch eine C_1 - C_3 -Alkylgruppe substituiert sein kann, $-\text{NHCO}-$, $-\text{CONH}-$ oder $-\text{SO}_2-$ sind, oder $-\text{X}-\text{Y}-$ für $-\text{CON}(\text{CH}_3)-$ steht;

Q ein Wasserstoffatom, eine Naphthylgruppe, eine Phenylgruppe, die substituiert sein kann, eine Phenoxygruppe, die substituiert sein kann, eine Benzoylgruppe, die substituiert sein kann, eine Pyridylgruppe, die substituiert sein kann, eine Chinolylgruppe, die substituiert sein kann, eine Isochinolylgruppe, die substituiert sein kann, oder eine Benzimidazolylgruppe, die substituiert sein kann, ist (mit der Maßgabe, dass, wenn E^1 ein Stickstoffatom ist und E^2 ein Sauerstoffatom ist, nicht alle Gruppen R^1 , R^2 , R^3 und R^4 gleichzeitig eine Methylgruppe darstellen);

oder pharmazeutisch annehmbare Salze davon, bereitgestellt.

[0012] Spezifischer stellt die vorliegende Erfindung Aminophenoxyessigsäure-Derivate der Formel (I), worin:

1. R^1 , R^2 , R^3 und R^4 unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom, ein Halogenatom, eine Alkoxygruppe oder eine Alkylgruppe, die substituiert sein kann, sind; R^5 Wasserstoff oder eine Alkylgruppe, die substituiert sein kann, ist; E^1 $-\text{NH}-$ ist; und E^2 ein Sauerstoffatom ist;

2. E^1 $-\text{NH}-$ ist; E^2 ein Sauerstoffatom ist; entweder X eine direkte Bindung ist und Y eine $-\text{CONH}-$ Gruppe ist oder X die $-\text{CONH}-$ Gruppe ist und Y eine direkte Bindung ist; Q eine Phenylgruppe ist, die substituiert sein kann; und

3. E^1 und E^2 $-\text{NH}-$ sind; X und Y eine direkte Bindung sind; Q eine Phenylgruppe, die substituiert sein kann, ist,

oder die pharmazeutisch annehmbaren Salze davon bereit.

[0013] Durch die Untersuchungen des Erfinders der vorliegenden Erfindung wird bestätigt, dass die Aminophenoxyessigsäure, die durch die Formel (I) dargestellt wird, in geringer Konzentration wirksam Calbindin D28Kd induzierte und dementsprechend eine ausgezeichnete neuroprotektive Wirkung besitzt. Darüber hinaus wurde auch bestätigt, dass diese Verbindungen eine hohe Sicherheitsgrenze haben und zur Herstellung von verschiedenen Arten pharmazeutischer Zusammensetzungen geeignet sind.

[0014] Daher stellt die vorliegende Erfindung das Calbindin D28Kd-induzierende Mittel, das Aminophenoxyessigsäure-Derivate, die durch die Formel (I) dargestellt werden, oder pharmazeutisch annehmbare Salze davon, als aktives Ingredienz enthält, als weitere Ausführungsform bereit.

[0015] Noch eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung liefert ein verbesserndes Mittel und ein therapeutisches Mittel für Funktionsstörungen und organische Störungen im Gehirn, wobei diese Mittel Aminophenoxyessigsäure-Derivate, die durch die Formel (I) dargestellt werden, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, als aktives Ingredienz enthalten.

[0016] Obgleich die Aminophenoxyessigsäure-Derivate der Formel (I) Verbindungen mit niedrigerem Molekulargewicht sind, exprimieren sie die neuroprotektive Wirkung nach Verabreichung in einen lebenden Körper, indem sie das Calbindin D28Kd induzieren.

[0017] Als noch weitere Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung neuroprotektive Verbindungen zur Induktion des Calbindin D28Kd, eines der Ca^{2+} -bindenden Proteine, bereit.

[0018] Als noch weitere Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung therapeutische Mittel und verbessernde Mittel, die Verbindungen mit neuroprotektiver Wirkung durch Induzieren des Calbindin D28Kd enthalten, gegen Funktionsstörungen im Gehirn infolge verschiedener ischämischer Störungen, z. B. Hirninfarkt, intracerebrale Blutung und Hirnarteriosklerose, bereit.

[0019] Als noch weitere Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung therapeutische und verbessernde Mittel, die Verbindungen mit neuroprotektiver Wirkung durch Induzieren von Calbindin D28Kd enthalten, gegen organische Störungen im Gehirn, z. B. senile Demenz, Gehirnverletzung, Folgen einer chirurgischen Hirnoperation, Alzheimer-Krankheit, Parkinson-Krankheit und amyotropher Lateralsklerose, bereit.

[0020] Als bevorzugte Ausführungsform stellt die vorliegende Erfindung die Aminophenoxyessigsäure-Derivate, die durch die Formel (I) dargestellt werden, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon, als pharmazeutische Zusammensetzung bereit, die die Verbindungen mit neuroprotektiver Wirkung durch Induzieren des Calbindin D28Kd enthalten.

BESTER MODUS ZUR DURCHFÜHRUNG DER ERFINDUNG

[0021] Die Aminophenoxyessigsäure-Derivate der vorliegenden Erfindung umfassen Aminophenoxyessigsäuren, Aminoanilinoessigsäuren, Aminothiophenoxyessigsäuren, Oxyanilinoessigsäuren und Thioanilinoessigsäuren. Demnach umfasst "Aminophenoxyessigsäure-Derivate" in dieser Beschreibung alle oben angegebenen Derivate, solange nichts anderes angegeben ist.

[0022] In den Aminophenoxyessigsäure-Derivaten der Formel (I), die durch die vorliegende Erfindung bereitgestellt werden, umfasst das "Halogenatom" bezüglich der verschiedenen Substitutionsgruppen R^1 bis R^{10} das Fluoratom, Chloratom und Bromatom.

[0023] Der Ausdruck "Alkoxygruppe" steht für eine geradkettige oder verzweigte C_1 - C_5 -Alkoxygruppe und kann z. B. Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy, n-Butoxy, sek.-Butoxy und tert.-Butoxy umfassen.

[0024] Der Ausdruck "Alkylgruppe, die substituiert sein kann" steht für eine geradkettige oder verzweigt-kettige C_1 - C_5 -Alkylgruppe, die Halogen-substituiert sein kann, und kann z. B. die Methyl-, Ethyl-, Propyl- und Trifluormethylgruppe umfassen.

[0025] Das "Aryl", ein Teil des Ausdrucks "Arylgruppe, die substituiert sein kann", steht für eine C_6 - C_{14} -Arylgruppe oder Heteroarylgruppe, die ein Heteroringatom oder mehrere Heteroringatome enthalten kann, z. B. Stickstoff- und Sauerstoffatom(e). Beispiele des bevorzugten "Aryl" umfassen Phenyl, Pyridyl und Naphthyl. Die geeigneten Substituenten der Arylgruppe umfassen ein Halogenatom, z. B. ein Fluoratom, Chloratom und Bromatom; eine Hydroxygruppe, eine geradkettige oder verzweigte C_1 - C_5 -Alkoxygruppe, z. B. Methoxygruppe

und Ethoxygruppe; und eine geradkettige oder verzweigte C₁-C₅-Alkylgruppe, die durch Halogen substituiert sein kann, z. B. Methyl, Ethyl, Propyl und Trifluormethyl.

[0026] Das "Aralkyl", ein Teil des Ausdrucks "Aralkylgruppe, die substituiert sein kann", steht für eine C₅-C₁₂-Aralkylgruppe oder Heteroarylalkylgruppe, die ein Heteroringatom oder mehrere Heteroringatome, z. B. Stickstoff- und Sauerstoffatom(e), enthalten kann. Die Beispiele umfassen Benzyl, Phenethyl, Pyridylmethyl und Pyridylethyl. Die geeigneten Substituenten der Aralkylgruppe umfassen Halogenatome, z. B. Fluoratom, Chloratom und Bromatom; eine Hydroxygruppe; eine geradkettige oder verzweigte C₁-C₅-Alkoxygruppe, z. B. Ethoxygruppe; und eine geradkettige oder verzweigte C₁-C₅-Alkylgruppe, die durch Halogen substituiert sein kann, z. B. Methyl, Ethyl, Propyl und Trifluormethyl.

[0027] Das "Alkylen", ein Teil des Ausdrucks "Alkylengruppe, die durch eine Hydroxylgruppe substituiert sein kann", bezieht sich auf die Substituenten X und Y und stellt vorzugsweise eine geradkettige oder verzweigte C₁-C₆-Alkylengruppe dar, z. B. Methylen, Methylmethylen, Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen und Cyclopropylmethylen.

[0028] Der Ausdruck "Cycloalkylen" steht vorzugsweise für C₃-C₆ Cycloalkylen und kann 1,1-Cyclopropylen, 1,2-Cyclopropylen, 1,1-Cyclobutylen, 1,1-Cyclopentylen, 1,1-Cyclohexylen, und dergleichen, umfassen. Unter diesen sind 1,1-Cyclopropylen und 1,2-Cyclopropylen bevorzugt.

[0029] Das "Alkenylen", ein Teil des Ausdrucks "Alkenylengruppe, die durch eine niedrigere Alkylgruppe substituiert sein kann", kann C₂-C₄-Alkenylen, z. B. Vinylen und Butadien, umfassen, wobei Vinylen bevorzugt verwendet wird. Die niedrigere Alkylgruppe, die Substituent der Alkylengruppe ist, kann Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl sein.

[0030] Die geeigneten, durch "Q" dargestellten Substituenten für "Phenylgruppe, die substituiert sein kann", "Phenoxygruppe, die substituiert sein kann", "Benzoylgruppe, die substituiert sein kann", "Pyridylgruppe, die substituiert sein kann", "Chinolygruppe, die substituiert sein kann", "Isochinolygruppe, die substituiert sein kann" und "Benzimidazolygruppe, die substituiert sein kann", kann ein Halogenatom, z. B. Fluoratom, Chloratom und Bromatom; eine Hydroxylgruppe; eine geradkettige oder verzweigte C₁-C₅-Alkoxygruppe, beispielsweise eine Methoxy- und Ethoxygruppe, umfassen. Darüber hinaus können diese Substituenten auch eine geradkettige oder verzweigte C₁-C₅-Alkylgruppe umfassen, die durch ein Halogenatom, z. B. Fluoratom, Chloratom und Bromatom, substituiert sein kann. Diese Beispiele umfassen Methyl, Ethyl, Propyl und Trifluormethyl. Außerdem umfassen diese Substituenten eine Carboxylgruppe, eine Carbamoylgruppe und eine Aminogruppe.

[0031] Der Ausdruck "verbindende Bindung bzw. Bindungsgruppe" in Verbindung mit "X" und "Y" bedeutet eine direkte Bindung. Wenn demnach "X" und/oder "Y" eine verbindende Bindung sind, sind zwei benachbarte Substituenten von "X" und/oder "Y" direkt verbunden, und diese Substituenten existieren nicht als "X" und/oder "Y".

[0032] Es ist einzusehen, dass, wenn die Aminophenoxyessigsäure-Derivate der Formel (I) der vorliegenden Erfindung in den isomeren Formen vorliegen, jedes Isomer per se, wie auch das Isomerengemisch, in den Verbindungen der vorliegenden Erfindung enthalten sein soll. Die Strukturisomeren können infolge der Substituenten am Benzolring vorliegen. Darüber hinaus können optische Isomere infolge des asymmetrischen Kohlenstoffatoms des Hydroxy-substituierten "X" oder "Y" der Alkylengruppe vorliegen. Diese Isomeren sollen im Rahmen der erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten sein.

[0033] Die Aminophenoxyessigsäure-Derivate der Formel (I) umfassen die Verbindungen (Ia), (Ib) und (Ic), die durch das später beschriebene Syntheseverfahren erhalten werden. Diese Verbindungen können z. B. wie folgt hergestellt werden.

[0034] Die Verbindung (IV), die durch die Reaktion der Verbindung (II) mit der Esterverbindung (III) erhalten wurde, wird hydrolysiert um sie in das Carbonsäure-Derivat (V) umzuwandeln. Die erhaltene Verbindung (V) wird dann durch die Kondensationsreaktion mit der Verbindung (VI) in die Amidverbindung (VII) umgewandelt. Außerdem wird die Schutzgruppe in der so erhaltenen Verbindung (VII) unter Erhalt der Verbindung (Ia), der Verbindung der Formel (I) der Erfindung, worin n 0 ist, X und Y eine verbindende Bindung ist und Q ein Wasserstoffatom ist, entfernt (Verfahren 1).

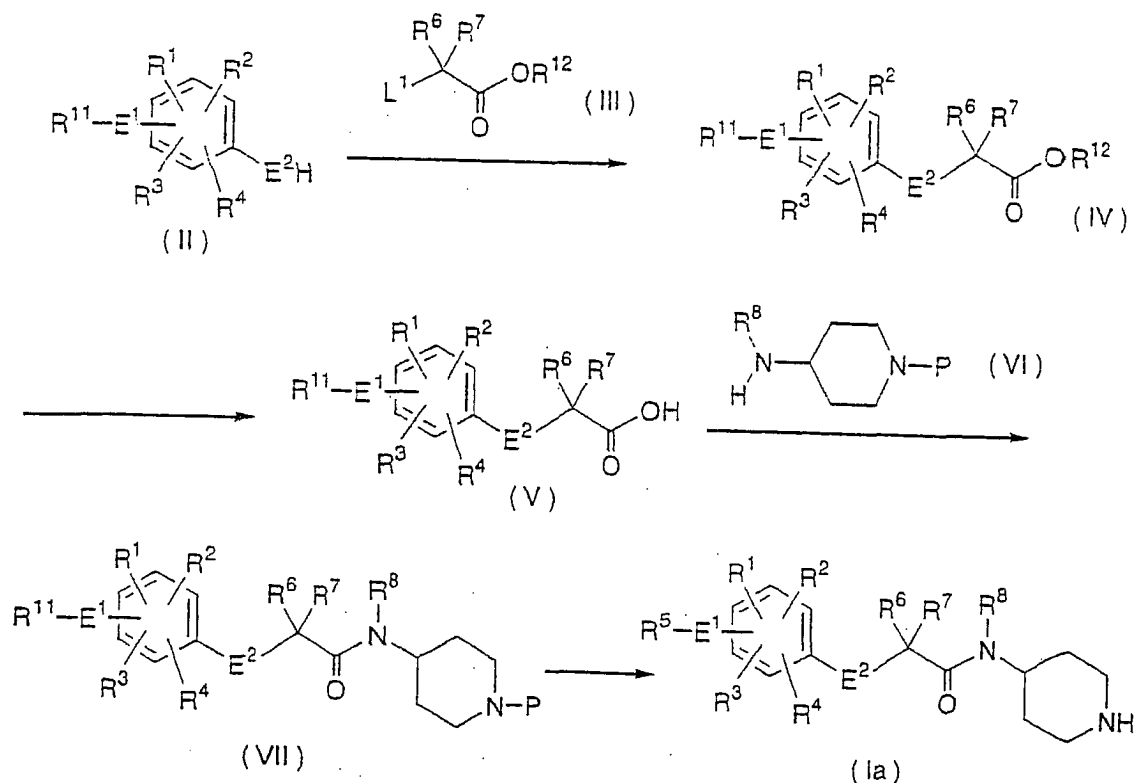
[0035] Die Verbindung (Ib) kann erhalten werden, indem die Verbindung (Ia) mit der Verbindung (VIII) umge-

setzt wird (Verfahren 2).

[0036] Außerdem kann die Verbindung (Ic) durch Umsetzen der Verbindung (Ia) mit der Verbindung (IX) erhalten werden (Verfahren 3).

[0037] Jedes Verfahren wird außerdem durch das folgende Reaktionsschema erläutert.

Verfahren 1



worin R^1 bis R^8 , E^1 und E^2 dieselben Definitionen wie oben haben und R^{11} eine Alkylgruppe, die substituiert sein kann, eine Arylgruppe, die substituiert sein kann; eine Aralkylgruppe, die substituiert sein kann; eine tert.-Butoxycarbonylgruppe; eine Ethoxycarbonylgruppe; eine Acetylgruppe; Benzyloxycarbonylgruppe; p-Methoxybenzyloxycarbonylgruppe ist; R^{12} eine geradkettige oder verzweigte C_1 - C_5 -Alkylgruppe ist; L^1 eine Abgangsgruppe ist, die leicht durch eine Amino-, Hydroxy- und Mercaptogruppe verdrängt werden kann; P eine Benzylgruppe, tert.-Butoxycarbonylgruppe, Ethoxycarbonylgruppe; Acetylgruppe; Benzyloxycarbonylgruppe; p-Methoxybenzyloxycarbonylgruppe ist.

[0038] Nach diesem Verfahren 1 kann die Verbindung (Ia) aus der bekannten Ausgangsverbindung (II) erhalten werden.

[0039] Im ersten Schritt wird nämlich die Verbindung (II) mit 1,0 bis 2,5 Moläquivalent Esterverbindung (III) im inerten Lösungsmittel und, wenn notwendig, in Gegenwart einer Base unter Rühren bei -20°C bis 150°C , vorzugsweise bei 0°C bis 100°C , umgesetzt.

[0040] Das in der Reaktion zu verwendende inerte Lösungsmittel kann Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril, Aceton, Methanol, Ethanol, Isopropylalkohol, tert.-Butylalkohol und Ethylenglykol sein.

[0041] Die in der obigen Reaktion zu verwendende Base kann eine organische Base, z. B. Triethylamin, Diisopropylethylamin und Pyridin, oder eine anorganische Base, z. B. Natrium, Natriumhydrid, Kalium, Kaliumhydrid, Natriummethoxid, Kalium-tert.-butoxid, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Cäsiumcarbonat, Cäsiumfluorid, Natriumbicarbonat und Kaliumbicarbonat, sein. Diese organische Base und anorganische Base können in Kombination verwendet werden, und Natriumiodid oder Tetrabutylammoniumiodid können dem Reaktionsgemisch zugesetzt werden.

[0042] Der Substituent "L¹" in der Esterverbindung (III) kann eine Abgangsgruppe sein, die in einfacher Weise durch eine Amino-, Hydroxy- und Mercaptogruppe verdrängt werden kann; Beispiele umfassen ein Halogenatom, z. B. Chloratom, Bromatom, Iodatom; eine Alkylsulfonyloxygruppe, z. B. die Methansulfonyloxygruppe; eine Arylsulfonyloxygruppe, z. B. die p-Toluolsulfonyloxygruppe und die 3-Nitrobenzolsulfonyloxygruppe.

[0043] Die in dieser Reaktion zu verwendenden Verbindungen (II) und (III) sind im Handel verfügbare oder können durch bekannte Verfahren in einfacher Weise hergestellt werden.

[0044] Die in dieser Reaktion zu verwendende Verbindung (II) und Verbindung (III) können im Handel verfügbar sein und bekannte Verbindungen sein oder können in einfacher Weise aus bekannten Verbindungen unter Anwendung gängiger Verfahren hergestellt werden.

[0045] Beispiele für die Verbindung (II) umfassen 4-(tert.-Butoxycarbonylamino)phenol, 4-(tert.-Butoxycarbonylamino)-2,3,5-trimethylphenol, 4-(tert.-Butoxycarbonylamino)-2-chlor-3,5,6-trimethylphenol, 4-(tert.-Butoxycarbonylamino)-2,3,6-trimethylphenol, 4-(tert.-Butoxycarbonylamino)-2,3-dimethylphenol, 4-(tert.-Butoxycarbonylamino)-2,5-dimethylphenol, 2-(tert.-Butoxycarbonylamino)-4,6-dimethylphenol, 5-(tert.-Butoxycarbonylamino)-2-methoxyphenol, 5-(tert.-Butoxycarbonylamino)-4-chlor-2-methoxyphenol, 4-(tert.-Butoxycarbonylamino)-2,6-dichlorphenol, 4-(tert.-Butoxycarbonylamino)-2,3,5,6-tetramethylanilin, 4-Methoxy-2-methylanilin, 4-(tert.-Butoxycarbonylamino)-2,5-dimethylanilin, 2-(tert.-Butoxycarbonylamino)-4,5-dimethylanilin, 3-(tert.-Butoxycarbonylamino)-2,4,6-trimethylanilin, 4-(tert.-Butoxycarbonylamino)-2,5-dichloranilin, 4-(tert.-Butoxycarbonylamino)-2,6-dichloranilin, 2-(tert.-Butoxycarbonylamino)-3,4-dichloranilin, 4-(tert.-Butoxycarbonylamino)-2-methoxy-5-methylanilin, 4-(tert.-Butoxycarbonylamino)-2,5-dimethoxyanilin, 4-(Benzyloxycarbonylamino)phenol, 4-(Benzyloxycarbonylamino)-2,3,5-trimethylphenol, 4-(Benzyloxycarbonylamino)-2-chlor-3,5,6-trimethylphenol, 4-(Benzyloxycarbonylamino)-2,3,6-trimethylphenol, 4-(Benzyloxycarbonylamino)-2,3-dimethylphenol, 4-(Benzyloxycarbonylamino)-2,5-dimethylphenol, 2-(Benzyloxycarbonylamino)-4,6-dimethylphenol, 5-(Benzyloxycarbonylamino)-2-methoxyphenol, 5-(Benzyloxycarbonylamino)-4-chlor-2-methoxyphenol, 4-(Benzyloxycarbonylamino)-2,6-dichlorphenol, 4-(Benzyloxycarbonylamino)-2,3,4,6-tetramethylanilin, 4-(Benzyloxycarbonylamino)-2,5-dimethylanilin, 2-(Benzyloxycarbonylamino)-4,5-dimethylanilin, 3-(Benzyloxycarbonylamino)-2,4,6-trimethylanilin, 4-(Benzyloxycarbonylamino)-2,5-dichloranilin, 4-(Benzyloxycarbonylamino)-2,6-dichloranilin, 2-(Benzyloxycarbonylamino)-3,4-dichloranilin, 4-(Benzyloxycarbonylamino)-2-methoxy-5-methylanilin und 4-(Benzyloxycarbonylamino)-2,5-dimethoxyanilin.

[0046] Die Esterverbindung der Formel (III) umfasst z. B. Ethylbromacetat, Ethyl-2-brompropionat und Ethyl-2-Brom-2-methylpropionat.

[0047] Danach wird die erhaltene Verbindung (IV) zur Umwandlung in das Carbonsäure-Derivat (V) durch die üblichen Verfahren hydrolysiert, und das resultierende Carbonsäure-Derivat der Formel (V) wird weiter durch Reaktion mit der Verbindung (VI) in das Amid-Derivat (VII) umgewandelt.

[0048] Die für die Reaktion mit der Verbindung (V) zu verwendende Verbindung (VI) ist eine bekannte Verbindung, wie sie in J. Med. Chem., 36, 3707 (1993) [R. H. Mach et al.], beschrieben ist, oder kann in einfacher Weise durch Verfahren hergestellt werden, die in EP 0184257 A1 beschrieben sind [R. A. Stokbroekx et al.].

[0049] Die Reaktionsbedingungen dieser Amidierungsreaktion können entsprechend den Verfahren, die in "Compendium for Organic Synthesis" (Wiley-Interscience: A Division of John Wiley & Sons Ltd.) beschrieben sind, variieren. Beispielsweise wird die Verbindung (V) gegebenenfalls in Gegenwart einer organischen oder anorganischen Base mit Diethylcyanophosphonat (DEPC), Diphenylphosphorylazid (DPPA), Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimidhydrochlorid, 2-Iod-1-methylpyridiniumiodid oder Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat (BOP-Reagens) behandelt und dann mit Verbindung (VI) unter Erhalt der Amidverbindung (VII) umgesetzt. Außerdem wird die Verbindung (V) in die aktivierte Esterverbindung, z. B. Säurehalogenid, symmetrisches Säureanhydrid oder das gemischte Säureanhydrid umgewandelt, dann mit der Verbindung (VI) unter Erhalt der Amidverbindung (VII) umgesetzt.

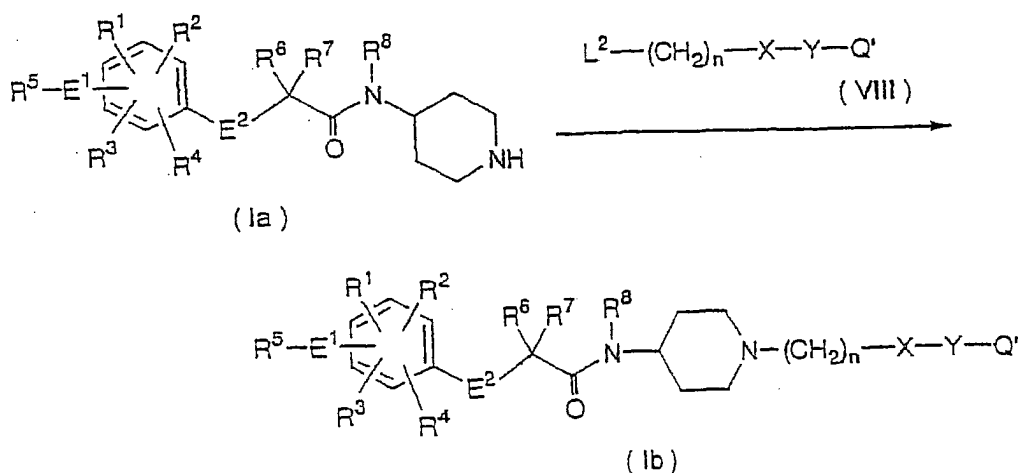
[0050] Die auf diese Weise erhaltene Verbindung (VII) wird in die Aminophenoxyessigsäure-Derivate der Formel (Ia), die Verbindung der vorliegenden Erfindung, durch die Reaktion zur Entfernung der Schutzgruppe am Stickstoffatom der Amidverbindung (VII) umgewandelt.

[0051] Diese Reaktion kann in Abhängigkeit von der Schutzgruppe am Stickstoffatom der Verbindung (VII) variieren. Beispielsweise wird die Verbindung (VII) mit Säuren, z. B. Trifluoressigsäure, Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff oder Schwefelsäure, in einem inerten Lösungsmittel, wie z. B. Benzol, Toluol, Acetonitril, Te-

trahydrofuran, Dioxan, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, und dergleichen, behandelt. Darüber hinaus kann die Entfernung der Schutzgruppe auch durch Hydrogenolyse der Verbindung (VII) unter 1 bis 5 atm Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators, z. B. Palladium-Kohle, Palladiumhydroxid, Platin oder Platinoxid, in einem inerten Lösungsmittel, wie z. B. Methanol, Ethanol, Isopropylalkohol, Ethylacetat oder Essigsäure, durchgeführt werden.

[0052] Obgleich jede Verbindung, die im obigen Verfahren 1 erhalten wird, ohne weitere Reinigung für die nächste Reaktion eingesetzt werden kann, kann sie auch nach weiterer Reinigung in herkömmlicher Weise, z. B. Umkristallisation oder Säulenchromatographie, falls erforderlich, eingesetzt werden.

Verfahren 2



worin R^1 bis R^8 , E^1 , E^2 , n , X und Y dieselben Definitionen wie oben haben; und Q' ein Wasserstoffatom, eine Phenylgruppe, die substituiert sein kann, eine Phenoxygruppe, die substituiert sein kann, eine Benzoylgruppe, die substituiert sein kann, eine Pyridylgruppe, die substituiert sein kann, eine Chinolylgruppe, die substituiert sein kann, eine Isochinolylgruppe, die substituiert sein kann, oder eine Benzimidazolylgruppe, die substituiert sein kann, ist; L^2 eine Abgangsgruppe ist, die in einfacher Weise durch die Aminogruppe verdrängt werden kann.

[0053] Nach diesem Verfahren 2 kann die Aminophenoxyessigsäure der Formel (Ib) der vorliegenden Erfindung durch Umsetzen der Verbindung (Ia), erhalten im oben beschriebenen Verfahren 1, mit der Verbindung (VIII) erhalten werden.

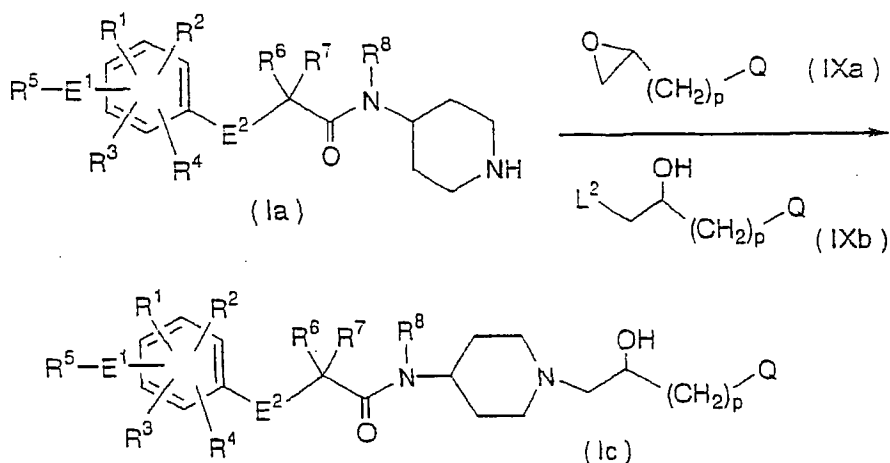
[0054] Die Verbindung (Ia) wird mit 1,0 bis 1,5 Moläquivalent der Verbindung (VIII) in dem inerten Lösungsmittel, z. B. Benzol, Toluol, Acetonitril, Ether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Dimethylformamid und Dimethylsulfoxid, in Gegenwart der Base, bei -50°C bis 120°C , vorzugsweise bei -20°C bis 50°C , umgesetzt.

[0055] Die in der Reaktion zu verwendende Base kann eine organische Base, z. B. Triethylamin, Pyridin, Diisopropylethylamin, und dergleichen, oder eine anorganische Base, z. B. Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Cäsiumcarbonat, Natriumbicarbonat, Kaliumbicarbonat, Cäsiumfluorid und Natriumhydrid, sein. Natriumiodid oder Tetrabutylammoniumiodid können dem Reaktionsgemisch zugesetzt werden.

[0056] Der Substituent " L^2 " in der Verbindung (VIII) ist eine Abgangsgruppe, die leicht durch eine Aminogruppe verdrängt werden kann; Beispiele umfassen ein Halogenatom, z. B. Chloratom, Bromatom; eine Alkylsulfonyloxygruppe, z. B. die Methansulfonyloxygruppe, und eine Arylsulfonyloxygruppe, z. B. die p-Toluolsulfonyloxygruppe.

[0057] In diesem Verfahren 2 kann auch die Aminophenoxyessigsäure der Formel (Ib) hergestellt werden.

Verfahrenen 3



worin R^1 bis R^8 , E^1 , E^2 , Q und L^2 dieselben Definitionen wie vorstehend beschrieben haben und p 0 bis 3 ist.

[0058] Nach diesem Verfahren 3 kann die Aminophenoxyessigsäure der Formel (Ic) der vorliegenden Erfindung durch die Reaktion der Verbindung (Ia), erhalten im oben beschriebenen Verfahren 1, mit der Verbindung (IXa) oder der Verbindung (IXb) erhalten werden.

[0059] Beispielsweise wird die Verbindung (Ia) mit 0,9 bis 1,5 Moläquivalent der Verbindung (IXa) oder (IXb) in einem inerten Lösungsmittel bei einer Temperatur von Raumtemperatur bis etwa 200°C, vorzugsweise bei etwa 50°C bis etwa 150°C, umgesetzt um die Aminophenoxyessigsäure der Formel (Ic) herzustellen.

[0060] Das in der Reaktion zu verwendende inerte Lösungsmittel kann Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran, Diethylether, Ethylenglykol, Dimethylether, Dioxan, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril, Ethanol, Methanol, Isopropylalkohol, t-Butylalkohol und Ethylenglykol sein.

[0061] Beispiele für die Verbindung (IXa) umfassen Epibromhydrin, Epichlorhydrin, (R)-Epichlorhydrin, (S)-Epichlorhydrin, und dergleichen; und Beispiele für die Verbindung (IXb) umfassen Glycidyltosylat, (R)-Glycidyltosylat, (S)-Glycidyltosylat, (R)-Glycidyl-3-nitrobenzolsulfonat, (S)-Glycidyl-3-nitrobenzolsulfonat, (R)-Glycidyl-4-nitrobenzoat, (S)-Glycidyl-4-nitrobenzoat und Glycidyltrimethylammoniumchlorid.

[0062] In diesem Verfahren 3 kann auch die Aminophenoxyessigsäure der Formel (Ic) hergestellt werden.

[0063] Die auf diese Weise erhaltenen Aminophenoxyessigsäure-Derivate der Formel (I) können in herkömmlicher Weise isoliert und gereinigt werden, z. B. durch Umkristallisieren und Säulenchromatographie.

[0064] Ferner können die jeweiligen Isomeren, die in den Verbindungen der Formel (I) der vorliegenden Erfindung enthalten sind, durch Auftrennung des isomeren Gemisches dieser Verbindungen durch herkömmliche Verfahren, z. B. Umkristallisieren, Säulenchromatographie, HPLC oder unter Verwendung optisch aktiver Reagentien, getrennt werden.

[0065] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung, die durch die Formel (I) dargestellt werden, können in Form von freien Basen oder geeigneten, pharmazeutisch annehmbaren Säureadditionssalzen derselben verwendet werden. Die pharmazeutisch annehmbaren Salze können erhalten werden, indem die Verbindung (I) mit einer anorganischen Säure oder einer organischen Säure in einem geeigneten Lösungsmittel behandelt wird. Beispiele für die anorganische Säure umfassen Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure und Periodsäure. Außerdem umfassen Beispiele für die organische Säure Ameisensäure, Essigsäure, Buttersäure, Oxalsäure, Malonsäure, Propionsäure, Valeriansäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Äpfelsäure, Benzoesäure, p-Toluolsulfonsäure und Methansulfonsäure.

[0066] Die durch die Formel (I) dargestellte Aminophenoxyessigsäure der vorliegenden Erfindung oder pharmazeutisch annehmbare Salze davon zeigen eine geringe Toxizität und können per se verabreicht werden. Allerdings kann sie mit den herkömmlichen, pharmazeutisch annehmbaren Trägern in die Form einer pharmazeutisch annehmbaren Zusammensetzung zur Verbesserung oder Behandlung ischämischer Krankheiten um-

gewandelt werden.

[0067] Die Dosierungsformen können orale Formulierungen, z. B. Kapseln, Tabletten, oder parenterale Formulierungen, z. B. eine Injektionslösung, die die Verbindung der Formel (I) per se oder unter Verwendung der herkömmlichen Exzipientien enthält, umfassen. Beispielsweise können die Kapseln durch Vermischen der Verbindung der Formel (I) in Pulverform mit einem geeigneten Exzipiens, z. B. Lactose, Stärke oder Derivaten davon, oder Cellulose-Derivaten vermischt werden und dann in Gelatinekapseln gefüllt werden.

[0068] Die Tabletten können hergestellt werden, indem die aktiven Ingredienzien mit den oben beschriebenen Exzipientien, Bindemitteln, z. B. Natriumcarboxymethylcellulose, Alginsäure oder Gummi arabicum, und Wasser vermischt werden, dann, falls erforderlich, das resultierende Gemisch in Körner übergeführt wird. Dann kann es ferner mit Gleitmittel, z. B. Talg oder Stearinsäure, vermischt werden und mit Hilfe einer gängigen Tablettiermaschine zu Tabletten verpresst werden.

[0069] Injizierbare Formulierungen für die parenterale Route können auch hergestellt werden, indem die Verbindung der Formel (I) oder Salze davon in steriler, destillierter Lösung oder steriler physiologischer Kochsalzlösung mit Lösungsadjuvans aufgelöst werden und in eine Ampulle gefüllt werden. In der injizierbaren Lösung kann ein Stabilisator oder Puffer verwendet werden, und die injizierbare Formulierung kann intravenös oder durch Eintropfen verabreicht werden.

[0070] Bei Verabreichung der Verbindung der Formel (I), die eine neurocytische schützende Wirkung hat, die auf eine Induktion von Calbindin D28Kd, einem der Ca^{2+} -bindenden Proteine, beruht, ist die therapeutisch wirksame Dosierung zur Verbesserung von Funktionsstörungen und organischen Störungen im Gehirn nicht besonders limitiert und kann in Abhängigkeit von den verschiedenen Typen der Faktoren variieren. Diese Faktoren können der Zustand des Patienten, die Schwere der Krankheit, das Alter, Vorliegen einer Komplikation, Verabreichungsweg, Formulierung, wie auch die Verabreichungshäufigkeit, sein.

[0071] Eine übliche empfohlene Tagesdosis zur oralen Verabreichung liegt im Bereich von 0,1 bis 1.000 mg/Tag/Person, vorzugsweise 1 bis 500 mg/Tag/Person, während eine übliche empfohlene Tagesdosis zur parenteralen Verabreichung im Bereich von 1/100 bis 1/2, basierend auf der Dosis der oralen Verabreichung, liegt. Diese Dosen können auch in Abhängigkeit vom Alter, wie auch dem Zustand des Patienten, variieren.

Beispiele

[0072] Die vorliegende Erfindung wird anhand der folgenden Beispiele erläutert, allerdings ist zu betonen, dass die vorliegende Erfindung durch diese Beispiele in keiner Weise beschränkt wird.

[0073] Die Verbindungsnummern in den folgenden Beispielen sind identisch mit denen, die in der später aufgeführten Tabelle verwendet werden.

Beispiel 1: 2-(4-Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-N-methyl-N-(4-piperidiny)acetamid (1)

[0074] Eine Lösung von 1,86 g 2-[4-(tert.-Butoxycarbonylamino)-2,3,5-trimethylphenoxy]essigsäure, 1,43 g 1-(tert.-Butoxycarbonyl)-4-methylaminopiperidin, 2,94 g Benzotriazol-1-yloxytris(dimethylamino)phosphoniumhexafluorophosphat (BOP-Reagens) und 1,26 ml Triethylamin in 30 ml Dimethylformamid wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, dann wurden 15 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zu dem Reaktionsgemisch gegeben, und das Gemisch wurde mit Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und unter reduziertem Druck konzentriert um einen Rückstand zu erhalten. Der erhaltene Rückstand wurde in 30 ml Methylenchlorid gelöst, und zu dieser Lösung wurden 7,5 ml Trifluoressigsäure mit 0°C gegeben, dann wurde das Gemisch für 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde der resultierende Rückstand durch Silicagelsäulenchromatographie (Methylenchlorid : Methanol = 12 : 1) gereinigt, wobei 1,52 g (81%) der oben genannten Verbindung (1) erhalten wurden.

Beispiel 2: 2-(4-Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-N-methyl-N-(4-piperidiny)propanamid (2)

[0075] Die Titelverbindung (2) wurde aus 2-[4-(tert.-Butoxycarbonylamino)-2,3,5-trimethylphenoxy]propionsäure und 1-(tert.-Butoxycarbonyl)-4-methylaminopiperidin in der gleichen Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhalten.

Beispiel 3: 2-(4-Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-2-methyl-N-methyl-N-(4-piperidiny)propanamid (3)

[0076] Die Titelverbindung (3) wurde aus 2-[4-(tert.-Butoxycarbonylamino)-2,3,5-trimethylphenoxy]methylpropionsäure und 1-(tert.-Butoxycarbonyl)-4-methylaminopiperidin in der gleichen Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhalten.

Beispiel 4: 2-(2-Amino-4,6-dimethylphenoxy)-N-methyl-N-(4-piperidiny)acetamid (4)

[0077] Die Titelverbindung (4) wurde aus 2-[2-(tert.-Butoxycarbonylamino)-4,6-dimethylphenoxy]essigsäure und 1-(tert.-Butoxycarbonyl)-4-methylaminopiperidin in der gleichen Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhalten.

Beispiel 5: 2-(4-Amino-2,3,6-trimethylphenoxy)-N-methyl-N-(4-piperidiny)acetamid (5)

[0078] Die Titelverbindung (5) wurde aus 2-[4-(tert.-Butoxycarbonylamino)-2,3,6-trimethylphenoxy]essigsäure und 1-(tert.-Butoxycarbonyl)-4-methylaminopiperidin in der gleichen Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhalten.

Beispiel 6: 2-(5-Amino-2-methoxyphenoxy)-N-methyl-N-(4-piperidiny)acetamid (6)

[0079] Die Titelverbindung (6) wurde aus 2-[5-(tert.-Butoxycarbonylamino)-2-methoxyphenoxy]essigsäure und 1-(tert.-Butoxycarbonyl)-4-methylaminopiperidin auf die gleiche Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhalten.

Beispiel 7: 2-(5-Amino-2-methoxyphenoxy)-N-(4-piperidiny)acetamid (7)

[0080] Die Titelverbindung (7) wurde aus 2-[5-(tert.-Butoxycarbonylamino)-2-methoxyphenoxy]essigsäure und 1-(tert.-Butoxycarbonyl)-4-ethylaminopiperidin auf die gleiche Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhalten.

Beispiel 8: 2-(5-Amino-4-chlor-2-methoxyphenoxy)-N-ethyl-N-(4-piperidiny)acetamid (8)

[0081] Die Titelverbindung (8) wurde aus 2-[5-(tert.-Butoxycarbonylamino)-4-chlor-2-methoxyphenoxy]essigsäure und 1-(tert.-Butoxycarbonyl)-4-ethylaminopiperidin auf die gleiche Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhalten.

Beispiel 9: 2-(4-Amino-2-chlor-3,5,6-trimethylphenoxy)-N-ethyl-N-(4-piperidiny)acetamid (9)

[0082] Die Titelverbindung (9) wurde aus 2-[4-(tert.-Butoxycarbonylamino)-2-chlor-3,5,6-trimethylphenoxy]essigsäure und 1-(tert.-Butoxycarbonyl)-4-ethylaminopiperidin auf die gleiche Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhalten.

Beispiel 10: 2-(4-Amino-2,3,5,6-tetramethylanilino)-N-methyl-N-(4-piperidiny)acetamid (10)

[0083] Die Titelverbindung (10) wurde aus 2-[4-(tert.-Butoxycarbonylamino)-2,3,5,6-tetramethylanilino]essigsäure und 1-(tert.-Butoxycarbonyl)-4-methylaminopiperidin auf die gleiche Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhalten.

Beispiel 11: 2-(4-Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-N-(4-piperidiny)acetamid (11)

[0084] Die Titelverbindung (11) wurde aus 2-[4-(tert.-Butoxycarbonylamino)-2,3,5-trimethylphenoxy]essigsäure und 1-(tert.-Butoxycarbonyl)-4-aminopiperidin auf die gleiche Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhalten.

Beispiel 12: 2-(4-Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-N-(4-piperidiny)propanamid (12)

[0085] Die Titelverbindung (12) wurde aus 2-[4-(tert.-Butoxycarbonylamino)-2,3,5-trimethylphenoxy]propionsäure und 1-(tert.-Butoxycarbonyl)-4-aminopiperidin auf die gleiche Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhalten.

Beispiel 13: 2-(4-Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-2-methyl-N-(4-piperidiny)propamid (13)

[0086] Die Titelverbindung (13) wurde aus 2-[4-(tert.-Butoxycarbonylamino)-2,3,5-trimethylphenoxy]-2-methylpropionsäure und 1-(tert.-Butoxycarbonyl)-4-aminopiperidin auf die gleiche Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhalten.

Beispiel 14: 2-(4-Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-N-ethyl-N-(4-piperidiny)acetamid (14)

[0087] Die Titelverbindung (14) wurde aus 2-[4-(tert.-Butoxycarbonylamino)-2,3,5-trimethylphenoxy]essigsäure und 1-(tert.-Butoxycarbonyl)-4-ethylaminopiperidin auf die gleiche Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhalten.

Beispiel 15: 2-(4-Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-N-ethyl-N-(4-piperidiny)propamid (15)

[0088] Die Titelverbindung (15) wurde aus 2-[4-(tert.-Butoxycarbonylamino)-2,3,5-trimethylphenoxy]propionsäure und 1-(tert.-Butoxycarbonyl)-4-ethylaminopiperidin auf die gleiche Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhalten.

Beispiel 16: 2-(4-Amino-2-chlor-3,5,6-trimethylphenoxy)-N-methyl-N-(4-piperidiny)acetamid (16)

[0089] Die Titelverbindung (16) wurde aus 2-[4-(tert.-Butoxycarbonylamino)-6-chlor-2,3,5-trimethylphenoxy]essigsäure und 1-(tert.-Butoxycarbonyl)-4-methylaminopiperidin auf die gleiche Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhalten.

Beispiel 17: 2-(4-Amino-2-chlor-3,5,6-trimethylphenoxy)-N-(4-piperidiny)acetamid (17)

[0090] Die Titelverbindung (17) wurde aus 2-[4-(tert.-Butoxycarbonylamino)-6-chlor-2,3,5-trimethylphenoxy]essigsäure und 1-(tert.-Butoxycarbonyl)-4-aminopiperidin auf die gleiche Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhalten.

Beispiel 18: 2-(4-Amino-2,3,5,6-tetramethylanilino)-N-ethyl-N-(4-piperidiny)acetamid (18)

[0091] Die Titelverbindung (18) wurde aus 2-[4-(tert.-Butoxycarbonylamino)-2,3,5,6-tetramethylanilino]essigsäure und 1-(tert.-Butoxycarbonyl)-4-ethylaminopiperidin auf die gleiche Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhalten.

Beispiel 19: 2-(4-Amino-2,3,5,6-tetramethyl-N-methylanilino)-N-methyl-N-(4-piperidiny)acetamid (19)

[0092] Die Titelverbindung (19) wurde aus 2-[4-(tert.-Butoxycarbonylamino)-2,3,5,6-tetramethyl-N-methylanilino]essigsäure und 1-(tert.-Butoxycarbonyl)-4-methylaminopiperidin auf die gleiche Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhalten.

Beispiel 20: 2-(4-Amino-2,3,5,6-tetramethylanilino)-N-methyl-N-(4-piperidiny)propamid (20)

[0093] Die Titelverbindung (20) wurde aus 2-[4-(tert.-Butoxycarbonylamino)-2,3,5,6-tetramethylanilino]propionsäure und 1-(tert.-Butoxycarbonyl)-4-methylaminopiperidin auf die gleiche Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhalten.

Beispiel 21: 2-[4-(tert.-Butoxycarbonylamino)-2,3,5,6-tetramethylanilino]-N-(4-piperidiny)acetamid (21)

[0094] Diese Verbindung ist als solche nicht Teil der beanspruchten Erfindung; sie wird lediglich als Referenz oder Vergleich beschrieben.

[0095] Eine gemischte Lösung aus 2,2 g 2-[4-(tert.-Butoxycarbonylamino)-2,3,5,6-tetramethylanilino]essigsäure, 1,67 ml 1-Benzyl-4-aminopiperidin, 10,47 g 25%igem Propanphosphonsäureanhydrid und 4,76 ml Triethylamin in 40 ml Methylenchlorid wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden 20 ml gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zu dem Reaktionsgemisch gegeben, und das Gemisch wurde mit Methylenchlorid extrahiert. Der Extrakt wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und unter reduziertem Druck unter Erhalt eines Rückstandes konzentriert. Der erhaltene Rückstand wurde durch Silicagelsäulenchromatographie (Methylenchlorid : Methanol = 10 : 1) unter Erhalt von 2,48 g (73%) 2-[4-(tert.-Butoxycarbonyl)-

mino)-2,3,5,6-tetramethylanilino]-N-(1-benzyl-4-piperidiny)acetamid gereinigt. Dann wurde ein Gemisch aus 438 mg der erhaltenen Verbindung und 40 mg 20% Palladiumhydroxid-auf-Kohle in 4 ml Methanol für 6 Stunden unter 5 atm Wasserstoff gerührt. Dann wurde der Katalysator mit einem Celite (Handelsbezeichnung)-Kissen filtriert, und das Filtrat wurde unter reduziertem Druck konzentriert um einen Rückstand zu erhalten. Der erhaltene Rückstand wurde durch Amin-beschichtetes Silicagel (Fuji Silysia Chemical Ltd.; NH-DM1020) in Säulenchromatographie (Methylenchlorid : Methanol = 10 : 1) gereinigt, wodurch 293 mg (81%) der oben genannten Verbindung (21) erhalten wurden.

Beispiel 22: 2-(4-Dimethylamino-2,3,5,6-tetramethylanilino)-N-methyl-N-(4-piperidiny)acetamid (22)

[0096] Die Titelverbindung (22) wurde aus 2-(4-Dimethylamino-2,3,5,6-tetramethylanilino)essigsäure und 1-(tert.-Butoxycarbonyl)-4-methylaminopiperidin auf die gleiche Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhalten.

Beispiel 23: 2-(3-Amino-2,4,6-trimethylanilino)-N-methyl-N-(4-piperidiny)acetamid (23)

[0097] Die Titelverbindung (23) wurde aus 2-[3-(tert.-Butoxycarbonylamino)-2,4,6-trimethylanilino]essigsäure und 1-(tert.-Butoxycarbonyl)-4-methylaminopiperidin auf die gleiche Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhalten.

Beispiel 24: 2-(3-Dimethylamino-2,4,6-trimethylanilino)-N-methyl-N-(4-piperidiny)acetamid (24)

[0098] Die Titelverbindung (24) wurde aus 2-(3-Dimethylamino-2,4,6-trimethylanilino)essigsäure und 1-(tert.-Butoxycarbonyl)-4-methylaminopiperidin auf die gleiche Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhalten.

Beispiel 25: 2-(2-Amino-4,5-dimethylanilino)-N-methyl-N-(4-piperidiny)acetamid (25)

[0099] Die Titelverbindung (25) wurde aus 2-[2-(tert.-Butoxycarbonylamino)-4,5-dimethylanilino]essigsäure und 1-(tert.-Butoxycarbonyl)-4-methylaminopiperidin auf die gleiche Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhalten.

Beispiel 26: 2-(4-Amino-2,5-dichloranilino)-N-methyl-N-(4-piperidiny)acetamid (26)

[0100] Die Titelverbindung (26) wurde aus 2-[4-(tert.-Butoxycarbonylamino)-2,5-dichloranilino]essigsäure und 1-(tert.-Butoxycarbonyl)-4-methylaminopiperidin auf die gleiche Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhalten.

Beispiel 27: 2-(4-Nitro-2,6-dichloranilino)-N-methyl-N-(4-piperidiny)acetamid (27)

[0101] (Diese Verbindung als solche ist nicht Teil der beanspruchten Erfindung; sie wird lediglich als Referenz oder Vergleich beschrieben).

[0102] Die Titelverbindung (27) wurde aus 2-(4-Nitro-2,6-dichloranilino)essigsäure und 1-(tert.-Butoxycarbonyl)-4-methylaminopiperidin auf die gleiche Weise wie in Beispiel 1 beschrieben erhalten.

Beispiel 28: 2-(4-Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-N-methyl-N-(1-phenethyl-4-piperidiny)acetamid (28)

[0103] 200 mg Phenethylbromid wurden zu einer gemischten Lösung aus 350 mg der in Beispiel 1 erhaltenen Verbindung (2) und 172 mg Triethylamin in 5 ml Acetonitril gegeben, und das Gemisch wurde 5 Stunden bei 60°C gerührt. Dann wurden 5 ml gesättigter Ammoniumchloridlösung zu dem Reaktionsgemisch gegeben, und das Gemisch wurde mit Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und unter Erhalt eines Rückstandes unter reduziertem Druck konzentriert. Der erhaltene Rückstand wurde durch Säulenchromatographie mit Amin-beschichtetem Silicagel (Fuji Silysia Chemical Ltd.; NH-DM1020) (Methylenchlorid : Methanol = 20 : 1) gereinigt, wodurch 390 mg (83%) der oben beschriebenen Verbindung (28) erhalten wurden.

Beispiel 29: 2-(4-Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-N-[1-(2-anilino-2-oxyethyl)-4-piperidiny]-N-methylacetamid (29)

[0104] Die Titelverbindung (29) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (1), die in Beispiel 1 erhalten worden war, und N-Phenyl-2-bromacetamid erhalten.

Beispiel 30: 2-(4-Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-N-[1(2-anilino-2-oxyethyl)-4-piperidiny]-N-methylpropamid (30)

[0105] Die Titelverbindung (30) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (2), die in Beispiel 2 erhalten worden war, und N-Phenyl-2-bromacetamid erhalten.

Beispiel 31: 2-(4-Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-N-methyl-N-(1-phenethyl-4-piperidiny)propamid (31)

[0106] Die Titelverbindung (31) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (2), die in Beispiel 2 erhalten worden war, und Phenethylbromid erhalten.

Beispiel 32: 2-(4-Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-N-[1-(2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethyl)anilino-2-oxyethyl)-4-piperidiny]-N-methylpropamid (32)

[0107] Die Titelverbindung (32) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (2), die in Beispiel 2 erhalten worden war, und N-(4-Amino-2,3,5,6-tetramethyl)phenyl-2-bromacetamid erhalten.

Beispiel 33: 2-(4-Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(2-chinolylmethyl)-4-piperidiny]propamid (33)

[0108] Die Titelverbindung (33) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (2), die in Beispiel 2 erhalten worden war, und 2-Chinolylmethylbromid erhalten.

Beispiel 34: 2-(4-Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-N-[1-(2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethyl)anilino-2-oxyethyl)-4-piperidiny]-N-methylacetamid (34)

[0109] Die Titelverbindung (34) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (1), die in Beispiel 1 erhalten worden war, und N-(4-Amino-2,3,5,6-tetramethyl)phenyl-2-bromacetamid erhalten.

Beispiel 35: 2-(4-Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-N-[1-(2-benzimidazolymethyl)-4-piperidiny]-N-methylpropamid (35)

[0110] Die Titelverbindung (35) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (2), die in Beispiel 2 erhalten worden war, und 2-Benzimidazolymethylbromid erhalten.

Beispiel 36: 2-(2-Amino-4,6-dimethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(2-pyridylmethyl)-4-piperidiny]acetamid (36)

[0111] Die Titelverbindung (36) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (4), die in Beispiel 4 erhalten worden war, und 2-Pyridylmethylbromid erhalten.

Beispiel 37: 2-(4-Amino-2,3,6-trimethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(2-phenethyl)-4-piperidiny]acetamid (37)

[0112] Die Titelverbindung (37) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (5), die in Beispiel 5 erhalten worden war, und Phenethylbromid erhalten.

Beispiel 38: 2-(4-Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-2-methyl-N-methyl-N-(1-(2-phenethyl)-4-piperidiny)propamid (38)

[0113] Die Titelverbindung (38) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (3), die in Beispiel 3 erhalten worden war, und Phenethylbromid erhalten.

Beispiel 39: 2-(4-Amino-2,3,6-trimethylphenoxy)-N-[1-(2-(4-amino-2,5-dichloranilino)-2-oxyethyl)-4-piperidiny]-N-methylacetamid (39)

[0114] Die Titelverbindung (39) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (5), die in Beispiel 5 erhalten worden war, und N-(4-Amino-2,5-dichlor)phenyl-2-bromacetamid erhalten.

Beispiel 40: 2-(4-Amino-2,3,5,6-tetramethylanilino)-N-methyl-N-[1-(2-phenethyl)-4-piperidiny]acetamid (40)

[0115] Die Titelverbindung (40) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (10), die in Beispiel 10 erhalten worden war, und Phenethylbromid erhalten.

Beispiel 41: 2-(4-Amino-2,3,5,6-tetramethylanilino)-N-[1-(2-anilino-2-oxyethyl)-4-piperidiny]-N-methylacetamid (41)

[0116] Die Titelverbindung (41) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (10), die in Beispiel 10 erhalten worden war, und N-Phenyl-2-bromacetamid erhalten.

Beispiel 42: 2-(4-Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-2-methyl-N-[1-(2-anilino-2-oxyethyl)-4-piperidiny]-N-methylpropamid (42)

[0117] Die Titelverbindung (42) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (3), die in Beispiel 3 erhalten worden war, und N-Phenyl-2-bromacetamid erhalten.

Beispiel 43: 2-(4-Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-N-[1-(2-(2,5-dimethyl-4-hydroxy)anilino-2-oxyethyl)-4-piperidiny]-N-methylacetamid (43)

[0118] Die Titelverbindung (43) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (1), die in Beispiel 1 erhalten worden war, und N-(2,5-Dimethyl-4-hydroxy)phenyl-2-bromacetamid erhalten.

Beispiel 44: 2-(4-Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(2-chinolylmethyl)-4-piperidiny]acetamid (44)

[0119] Die Titelverbindung (44) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (1), die in Beispiel 1 erhalten worden war, und 2-Chlormethylchinolin erhalten.

Beispiel 45: 2-(4-Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-N-[1-(2-(3-chlor-2-methyl)anilino-2-oxyethyl)-4-piperidiny]-N-methylacetamid (45)

[0120] Die Titelverbindung (45) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (1), die in Beispiel 1 erhalten worden war, und N-(3-Chlor-2-methyl)phenyl-2-bromacetamid erhalten.

Beispiel 46: 2-(4-Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-N-[1-(2-(2-tert.-butyl)anilino-2-oxyethyl)-4-piperidiny]-N-methylacetamid (46)

[0121] Die Titelverbindung (46) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (1), die in Beispiel 1 erhalten worden war, und N-(2-tert.-Butyl)phenyl-2-bromacetamid erhalten.

Beispiel 47: 2-(4-Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-N-[1-(2-(2,6-dimethyl)anilino-2-oxyethyl)-4-piperidiny]-N-methylacetamid (47)

[0122] Die Titelverbindung (47) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (1), die in Beispiel 1 erhalten worden war, und N-(2,6-Dimethyl)phenyl-2-bromacetamid erhalten.

Beispiel 48: 2-(4-Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-2-methyl-N-[1-(2-(3-chlor-2-methyl)anilino-2-oxyethyl)-4-piperidiny]-N-methylpropamid (48)

[0123] Die Titelverbindung (48) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (3), die in Beispiel 3 erhalten worden war, und N-(3-Chlor-2-methyl)phenyl-2-bromacetamid erhalten.

Beispiel 49: 2-(4-Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-2-methyl-N-[1-(2-tert.-butylanilino-2-oxyethyl)-4-piperidiny]-N-methylpropamid (49)

[0124] Die Titelverbindung (49) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (3), die in Beispiel 3 erhalten worden war, und N-(2-tert.-Butylmethyl)phenyl-2-bromacetamid erhalten.

Beispiel 50: 2-(4-Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-2-methyl-N-[1-(2-(2,6-dimethyl)anilino-2-oxyethyl)-4-piperidiny]-N-methylpropamid (50)

[0125] Die Titelverbindung (50) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (3), die in Beispiel 3 erhalten worden war, und N-(2,5-Dimethyl)phenyl-2-bromacetamid erhalten.

Beispiel 51: 2-(5-Amino-4-chlor-2-methoxyphenoxy)-N-[1-(2-anilino-2-oxyethyl)-4-piperidiny]-N-ethylacetamid (51)

[0126] Die Titelverbindung (51) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (8), die in Beispiel 8 erhalten worden war, und N-Phenyl-2-bromacetamid erhalten.

Beispiel 52: 2-(5-Amino-4-chlor-2-methoxyphenoxy)-N-ethyl-N-[1-(2-(2,4,6-trimethyl)anilino-2-oxyethyl)-4-piperidiny]acetamid (52)

[0127] Die Titelverbindung (52) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (8), die in Beispiel 8 erhalten worden war, und N-(2,4,6-Trimethyl)phenyl-2-bromacetamid erhalten.

Beispiel 53: 2-(4-Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-N-methyl[1-(3-phenyl-2-(E)-propenyl)-4-piperidiny]acetamid (53)

[0128] Die Titelverbindung (53) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (1), die in Beispiel 1 erhalten worden war, und Cinnamylbromid erhalten.

Beispiel 54: 2-(4-Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(1-phenyl-1-cyclopropan)methyl-4-piperidiny]acetamid (54)

[0129] Die Titelverbindung (54) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (1), die in Beispiel 1 erhalten worden war, und 1-Phenyl-1-cyclopropylmethylbromid erhalten.

Beispiel 55: 2-(4-Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(2-(1-phenylcyclopropyl)amino-2-oxyethyl)-4-piperidiny]acetamid (55)

[0130] Die Titelverbindung (55) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (1), die in Beispiel 1 erhalten worden war, und N-(1-Phenyl)-cyclopropyl-2-bromacetamid erhalten.

Beispiel 56: 2-(4-Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-2-phenyl-2-oxyethyl)-4-piperidiny]acetamid (56)

[0131] Die Titelverbindung (56) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (1), die in Beispiel 1 erhalten worden war, und Phenacylbromid erhalten.

Beispiel 57: 2-(5-Amino-2-methoxyphenoxy)-N-ethyl-N-[1-(2-(2,4,6-trimethyl)anilino-2-oxyethyl)-4-piperidiny]acetamid (57)

[0132] Die Titelverbindung (57) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (7), die in Beispiel 7 erhalten worden war, und N-(2,4,6-Trimethyl)phenyl-2-bromacetamid erhalten.

Beispiel 58: 2-(5-Amino-2-methoxyphenoxy)-N-methyl-N-[1-(2-(2,4,6-trimethyl)anilino-2-oxyethyl)-4-piperidiny]acetamid (58)

[0133] Die Titelverbindung (58) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (6), die in Beispiel 6 erhalten worden war, und N-(2,4,6-Trimethyl)phenyl-2-bromacetamid erhalten.

Beispiel 59: 2-(5-Amino-2-methoxyphenoxy)-N-[1-(2-anilino-2-oxyethyl)-4-piperidiny]-N-methylacetamid (59)

[0134] Die Titelverbindung (59) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (6), die in Beispiel 6 erhalten worden war, und N-Phenyl-2-bromacetamid erhalten.

Beispiel 60: 2-(4-Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-N-[1-(2-(2-tert.-butylanilino)-2-oxyethyl)-4-piperidiny]-N-methylpropamid (60)

[0135] Die Titelverbindung (60) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (2), die in Beispiel 2 erhalten worden war, und N-(2-tert.-Butyl)phenyl-2-bromacetamid erhalten.

Beispiel 61: 2-(4-Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-N-[1-(2-(2,6-dimethylanilino)-2-oxyethyl)-4-piperidiny]-N-methylpropamid (61)

[0136] Die Titelverbindung (61) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (2), die in Beispiel 2 erhalten worden war, und N-(2,6-Dimethyl)phenyl-2-bromacetamid erhalten.

Beispiel 62: 2-(4-Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(3-phenyl-2-(E)-propenyl)-4-piperidiny]propamid (62)

[0137] Die Titelverbindung (62) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (2), die in Beispiel 2 erhalten worden war, und Cinnamylbromid erhalten.

Beispiel 63: 2-(4-Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(trans-2-phenyl-1-cyclopropylmethyl)-4-piperidiny]propamid (63)

[0138] Die Titelverbindung (63) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (2), die in Beispiel 2 erhalten worden war, und trans-2-Phenyl-1-cyclopropylmethylbromid erhalten.

Beispiel 64: 2-(4-Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(2-(1-phenylcyclopropyl)amino-2-oxyethyl)-4-piperidiny]propamid (64)

[0139] Die Titelverbindung (64) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (2), die in Beispiel 2 erhalten worden war, und N-(1-Phenyl)cyclopropyl-2-bromacetamid erhalten.

Beispiel 65: 2-(4-Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(2-hydroxy-3-phenoxy)propyl-4-piperidiny]acetamid (65)

[0140] Eine Mischungslösung aus 330 mg der Verbindung (1), die in Beispiel 1 erhalten worden war, und 162 mg Glycidylphenylether in 8 ml Isopropanol wurde für 4 Stunden bei 80°C gerührt. Dann wurde das Reaktionsgemisch unter reduziertem Druck konzentriert, und der resultierende Rückstand wurde durch Säulenchromatographie mit Amin-beschichtetem Silica (Fuji Silysia Chemical Ltd.; NH-DM1020) (Chloroform : Methanol = 30 : 1) unter Erhalt von 266 mg (54%) der Titelverbindung (65) gereinigt.

Beispiel 66: 2-(4-Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(2-trans-2-phenyl-1-cyclopropyl)amino-2-oxyethyl)-4-piperidiny]acetamid (66)

[0141] Die Titelverbindung (66) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (1), die in Beispiel 1 erhalten worden war, und 2-Brom-N-(trans-2-phenylcyclopropyl)acetamid erhalten.

Beispiel 67: 2-(4-Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-2-methyl-N-methyl-N-[1-(3-phenyl-2-(E)-propenyl)-4-piperidiny]propamid (67)

[0142] Die Titelverbindung (67) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (3), die in Beispiel 3 erhalten worden war, und Cinnamylbromid erhalten.

Beispiel 68: 2-(4-Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-2-methyl-N-methyl-N-[1-(1-phenyl-1-cyclopropan)methyl-4-piperidiny]propamid (68)

[0143] Die Titelverbindung (68) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (3), die in Beispiel 3 erhalten worden war, und 1-Phenyl-1-cyclopropylmethylbromid erhalten.

Beispiel 69: 2-(4-Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-2-methyl-N-methyl-N-[1-(2-(1-phenylcyclopropyl)amino-2-oxyethyl)piperidiny]propamid (69)

[0144] Die Titelverbindung (69) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (3), die in Beispiel 3 erhalten worden war, und N-(1-Phenyl)-cyclopropyl-2-bromacetamid erhalten.

Beispiel 70: 2-(4-Amino-2,3,5,6-tetramethylanilino)-N-methyl-N-[1-phenyl-1-cyclopropan)methyl-4-piperidiny]acetamid (70)

[0145] Die Titelverbindung (70) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (10), die in Beispiel 10 erhalten worden war, und 1-Phenyl-1-cyclopropylmethylbromid erhalten.

Beispiel 71: 2-(4-Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-N-[1-(2-anilino-2-oxyethyl)-4-piperidiny]-N-ethylacetamid (71)

[0146] Die Titelverbindung (71) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (14), die in Beispiel 14 erhalten worden war, und N-Phenyl-2-bromacetamid erhalten.

Beispiel 72: 2-(4-Amino-2-chlor-3,5,6-trimethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(2-(1-phenylcyclopropyl)amino-2-oxyethyl)-4-piperidiny]acetamid (72)

[0147] Die Titelverbindung (72) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (16), die in Beispiel 16 erhalten worden war, und N-(1-Phenyl)cyclopropyl-2-bromacetamid erhalten.

Beispiel 73: 2-(4-Amino-2-chlor-3,5,6-trimethylphenoxy)-N-[1-(2-anilino-2-oxyethyl)-4-piperidiny]-N-ethylacetamid (73)

[0148] Die Titelverbindung (73) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (9), die in Beispiel 9 erhalten worden war, und N-Phenyl-2-bromacetamid erhalten.

Beispiel 74: 2-(4-Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-N-ethyl-N-[1-(3-phenyl-2-(E)-propenyl)-4-piperidiny]acetamid (74)

[0149] Die Titelverbindung (74) wurde auf gleiche Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (14), die in Beispiel 14 erhalten worden war, und Cinnamylbromid erhalten.

Beispiel 75: 2-(4-Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-N-[1-(2-anilino-2-oxyethyl)-4-piperidiny]-N-ethylpropamid (75)

[0150] Die Titelverbindung (75) wurde auf gleiche Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (15), die in Beispiel 15 erhalten worden war, und N-Phenyl-2-bromacetamid erhalten.

Beispiel 76: 2-(4-Amino-2,3,5,6-tetramethylanilino)-N-ethyl-N-[1-(2-phenethyl)-4-piperidiny]acetamid (76)

[0151] Die Titelverbindung (76) wurde auf gleiche Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (18), die in Beispiel 18 erhalten worden war, und Phenethylbromid erhalten.

Beispiel 77: 2-(4-Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-N-ethyl-N-[1-(3-phenyl-2-(E)-propenyl)-4-piperidiny]propamid (77)

[0152] Die Titelverbindung (77) wurde auf gleiche Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (15), die in Beispiel 15 erhalten worden war, und Cinnamylbromid erhalten.

Beispiel 78: 2-(4-Amino-2,3,5,6-tetramethylanilino)-N-ethyl-N-[1-(3-phenyl-2-(E)-propenyl)-4-piperidiny]acetamid (78)

[0153] Die Titelverbindung (78) wurde auf gleiche Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (18), die in Beispiel 18 erhalten worden war, und Cinnamylbromid erhalten.

Beispiel 79: 2-(4-Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-2-methyl-N-[1-(2-(4-amino-2,5-dichlor)anilino-2-oxyethyl)-4-piperidiny]-N-methylpropamid (79)

[0154] Die Titelverbindung (79) wurde auf gleiche Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (3), die in Beispiel 3 erhalten worden war, und N-(4-Amino-2,5-dichlor)phenyl-2-bromacetamid erhalten.

Beispiel 80: 2-(4-Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-2-methyl-N-[1-(3-phenyl-2-(E)-propenyl)piperidiny]propamid (80)

[0155] Die Titelverbindung (80) wurde auf gleiche Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (13), die in Beispiel 13 erhalten worden war, und Cinnamylbromid erhalten.

Beispiel 81: 2-(4-Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-2-methyl-N-[1-(1-phenyl-1-cyclopropan)methyl-4-piperidiny]propamid (81)

[0156] Die Titelverbindung (81) wurde auf gleiche Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (13), die in Beispiel 13 erhalten worden war, und 1-Phenyl-1-cyclopropylmethylbromid erhalten.

Beispiel 82: 2-(4-Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-2-methyl-N-[1-(2-anilino-2-oxyethyl)-4-piperidiny]propamid (82)

[0157] Die Titelverbindung (82) wurde auf gleiche Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (13), die in Beispiel 13 erhalten worden war, und N-Phenyl-2-bromacetamid erhalten.

Beispiel 83: 2-(4-Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-N-[1-(2-anilino-2-oxyethyl)-4-piperidiny]propamid (83)

[0158] Die Titelverbindung (83) wurde auf gleiche Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (12), die in Beispiel 12 erhalten worden war, und N-Phenyl-2-bromacetamid erhalten.

Beispiel 84: 2-(4-Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-N-[1-(3-phenyl-2-(E)-propenyl)-4-piperidiny]propamid (84)

[0159] Die Titelverbindung (84) wurde auf gleiche Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (12), die in Beispiel 12 erhalten worden war, und Cinnamylbromid erhalten.

Beispiel 85: 2-(4-Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-N-[1-(2-anilino-2-oxyethyl)-4-piperidiny]acetamid (85)

[0160] Die Titelverbindung (85) wurde auf gleiche Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (11), die in Beispiel 11 erhalten worden war, und N-Phenyl-2-bromacetamid erhalten.

Beispiel 86: 2-(4-Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-N-[1-(3-phenyl-2-(E)-propenyl)-4-piperidiny]acetamid (86)

[0161] Die Titelverbindung (86) wurde auf gleiche Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (11), die in Beispiel 11 erhalten worden war, und Cinnamylbromid erhalten.

Beispiel 87: 2-(4-Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-N-ethyl-N-[1-(1-phenyl-1-cyclopropan)methyl-4-piperidiny]propamid (87)

[0162] Die Titelverbindung (87) wurde auf gleiche Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (15), die in Beispiel 15 erhalten worden war, und 1-Phenyl-1-cyclopropylmethylbromid erhalten.

Beispiel 88: 2-(4-Amino-2,3,5,6-tetramethylanilino)-N-ethyl-N-[1-(1-phenyl-1-cyclopropan)methyl-4-piperidiny]acetamid (88)

[0163] Die Titelverbindung (88) wurde auf gleiche Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (18), die in Beispiel 18 erhalten worden war, und 1-Phenyl-1-cyclopropylmethylbromid erhalten.

Beispiel 89: 2-(4-Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-N-[1-(2-(4-amino-2,5-dichlor)anilino-2-oxyethyl)-4-piperidiny]-N-methylacetamid (89)

[0164] Die Titelverbindung (89) wurde auf gleiche Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung

(1), die in Beispiel 1 erhalten worden war, und N-(4-Amino-2,5-dichlor)phenyl-2-bromacetamid erhalten.

Beispiel 90: 2-(4-Amino-2,3,5,6-tetramethylanilino)-N-methyl-N-[1-(1-phenyl-1-cyclopropan)methyl-4-piperidiny]propamid (90)

[0165] Die Titelverbindung (90) wurde auf gleiche Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (2), die in Beispiel 2 erhalten worden war, und 1-Phenyl-1-cyclopropylmethylbromid erhalten.

Beispiel 91: 2-(4-Amino-2-chlor-3,5,6-trimethylphenoxy)-N-[1-2-anilino-2-oxyethyl)-4-piperidiny]acetamid (91)

[0166] Die Titelverbindung (91) wurde auf gleiche Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (17), die in Beispiel 17 erhalten worden war, und N-Phenyl-2-bromacetamid erhalten.

Beispiel 92: 2-(4-Amino-2-chlor-3,5,6-trimethylphenoxy)-N-[1-(2-(4-amino-2,5-dichlor)anilino-2-oxyethyl)-4-piperidiny]-N-methylacetamid (92)

[0167] Die Titelverbindung (92) wurde auf gleiche Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (16), die in Beispiel 16 erhalten worden war, und N-(4-Amino-2,5-dichlor)phenyl-2-bromacetamid erhalten.

Beispiel 93: 2-(4-Amino-2-chlor-3,5,6-trimethylphenoxy)-N-[1-(2-(2,5-dimethyl-4-hydroxy)anilino-2-oxyethyl)-4-piperidiny]-N-ethylacetamid (93)

[0168] Die Titelverbindung (93) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (9), die in Beispiel 9 erhalten worden war, und N-(2,5-Dimethyl-4-hydroxy)phenyl-2-bromacetamid erhalten.

Beispiel 94: 2-(4-Amino-2,3,5,6-tetramethylanilino)-N-ethyl-N-[1-(trans-2-phenyl-1-cyclopropylmethyl)-4-piperidiny]acetamid (94)

[0169] Die Titelverbindung (94) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (18), die in Beispiel 18 erhalten worden war, und trans-2-Phenyl-1-cyclopropylmethylbromid erhalten.

Beispiel 95: 2-(4-Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-N-[1-(trans-2-phenyl-1-cyclopropylmethyl)-4-piperidiny]acetamid (95)

[0170] Die Titelverbindung (95) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (11), die in Beispiel 11 erhalten worden war, und trans-2-Phenyl-1-cyclopropylmethylbromid erhalten.

Beispiel 96: 2-(4-Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-N-[1-(1-phenyl-1-cyclopropan)methyl-4-piperidiny]acetamid (96)

[0171] Die Titelverbindung (96) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (11), die in Beispiel 11 erhalten worden war, und 1-Phenyl-1-cyclopropylmethylbromid erhalten.

Beispiel 97: 2-(4-Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-N-(1-(2-phenethyl)-4-piperidiny)acetamid (97)

[0172] Die Titelverbindung (97) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (11), die in Beispiel 11 erhalten worden war, und Phenethylbromid erhalten.

Beispiel 98: 2-(4-Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-2-methyl-N-[1-(2-(2,6-dimethylanilino)-2-oxyethyl)-4-piperidiny]propamid (98)

[0173] Die Titelverbindung (98) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (13), die in Beispiel 13 erhalten worden war, und N-(2,6-Dimethylphenyl)-2-bromacetamid erhalten.

Beispiel 99: 2-(4-Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-2-methyl-N-[1-(trans-2-phenyl-1-cyclopropylmethyl)-4-piperidiny]propamid (99)

[0174] Die Titelverbindung (99) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (13), die in Beispiel 13 erhalten worden war, und trans-2-Phenyl-1-cyclopropylmethylbromid erhalten.

Beispiel 100: 2-(4-Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-2-methyl-N-[1-(2-tert.-butylanilino-2-oxyethyl)-4-piperidinyl]propamid (100)

[0175] Die Titelverbindung (100) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (13), die in Beispiel 13 erhalten worden war, und N-(2-tert.-Butylphenyl)-2-bromacetamid erhalten.

Beispiel 101: 2-(4-Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-N-[1-(1-phenyl-1-cyclopropan)methyl-4-piperidinyl]propamid (101)

[0176] Die Titelverbindung (101) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (12), die in Beispiel 12 erhalten worden war, und 1-Phenyl-1-cyclopropylmethylbromid erhalten.

Beispiel 102: 2-(4-Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-N-[1-(2-(1-phenylcyclopropyl)amino-2-oxyethyl)-4-piperidinyl]propamid (102)

[0177] Die Titelverbindung (102) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (12), die in Beispiel 12 erhalten worden war, und N-(1-Phenyl)cyclopropyl-2-bromacetamid erhalten.

Beispiel 103: 2-(4-Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(2-hydroxy-3-phenoxy)propyl-4-piperidinyl]propamid (103)

[0178] Die Titelverbindung (103) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 65 beschrieben aus der Verbindung (2), die in Beispiel 2 erhalten worden war, erhalten.

Beispiel 104: 2-(4-Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-N-[1-(2-(1-phenylcyclopropyl)amino-2-oxyethyl)-4-piperidinyl]acetamid (104)

[0179] Die Titelverbindung (104) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (11), die in Beispiel 11 erhalten worden war, und N-(1-Phenyl)cyclopropyl-2-bromacetamid erhalten.

Beispiel 105: 2-(4-Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(2-(N-methylanilino)-2-oxyethyl)-4-piperidinyl]acetamid (105)

[0180] Die Titelverbindung (105) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (1), die in Beispiel 1 erhalten worden war, und N-Methyl-N-phenyl-2-bromacetamid erhalten.

Beispiel 106: 2-(4-Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-N-[1-(trans-2-phenyl-1-cyclopropylmethyl)-4-piperidinyl]propamid (106)

[0181] Die Titelverbindung (106) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (12), die in Beispiel 12 erhalten worden war, und trans-2-Phenyl-1-cyclopropylmethylbromid erhalten.

Beispiel 107: 2-(Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-2-methyl-N-[1-(2-(2,5-dimethyl-4-hydroxy)anilino-2-oxyethyl)-4-piperidinyl]-N-methylpropamid (107)

[0182] Die Titelverbindung (107) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (3), die in Beispiel 3 erhalten worden war, und N-(2,5-Dimethyl-4-hydroxy)phenyl-2-bromacetamid erhalten.

Beispiel 108: 2-(4-Amino-2,3,5-trimethylphenoxy)-N-[1-(2-(N-methylanilino)-2-oxyethyl)-4-piperidinyl]acetamid (108)

[0183] Die Titelverbindung (108) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (11), die in Beispiel 11 erhalten worden war, und N-Methyl-N-phenyl-2-bromacetamid erhalten.

Beispiel 109: 3-{4-[[2-(4-Amino-2,3,5,6-tetramethylanilino)acetyl](methyl)amino]-1-piperidin}-2-phenylpropionsäure (109)

[0184] Eine Mischungslösung aus 144 mg {4-[(tert.-Butoxycarbonyl)amino]-2,3,5,6-tetramethylanilino}essigsäure, 156 mg Ethyl-3-[4-(methylamino)-1-piperidin]-2-phenylpropionat, 860 mg 25% Propanphosphonsäure-

anhydrid und 436 µl Triethylamin in 2 ml Methylenchlorid wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde dem Reaktionsgemisch eine gesättigte Natriumhydrogencarbonatlösung zugesetzt, und das Gemisch wurde mit Methylenchlorid extrahiert. Der Extrakt wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck unter Erhalt eines Rückstandes konzentriert. Der erhaltene Rückstand wurde durch Silicagelsäulenchromatographie gereinigt (Methylenchlorid : Methanol = 10 : 1), wodurch 180 mg (67%) Ethyl-3-{4-[(4-{tert.-butoxycarbonyl}amino)-2,3,5,6-tetramethylanilino]acetyl(methyl)amino]-1-piperidin}-2-phenylpropionat erhalten wurden. Dann wurden 178 mg des erhaltenen Ethylpropionats in 3 ml 1,4-Dioxan gelöst, und es wurden 3 ml 0,3 N Lithiumhydroxidlösung zu dieser Lösung gegeben, danach wurde die Mischungslösung für 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Reaktionsgemisch mit konzentrierter Salzsäurelösung angesäuert (pH 4), und das Gemisch wurde mit Ethylacetat extrahiert. Der Extrakt wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet, filtriert und unter reduziertem Druck konzentriert, wodurch ein Rückstand erhalten wurde. Dann wurde eine Mischungslösung des erhaltenen Rückstands in Methylenchlorid und Trifluoressigsäure (4 : 1) für 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel entfernt, und der Rückstand wurde in Wasser gelöst und dann mit 4 N HCl-Lösung behandelt, wodurch 130 mg (81%) der oben genannten Verbindung (109) erhalten wurden.

Beispiel 110: 2-(4-Amino-2,3,5,6-tetramethylanilino)-N-(1-benzyl-4-piperidiny]-N-methylacetamid (110)

[0185] Die Titelverbindung (110) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (10), die in Beispiel 10 erhalten worden war, und Benzylbromid erhalten.

Beispiel 111: 2-(4-Amino-2,3,5,6-tetramethylanilino)-N-methyl-[1-(2-phenyl-2-oxyethyl)-4-piperidin]acetamid (111)

[0186] Die Titelverbindung (111) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (10), die in Beispiel 10 erhalten worden war, und Phenacylbromid erhalten.

Beispiel 112: 2-(4-Amino-2,3,5,6-tetramethylanilino)-N-[1-(2-hydroxy-2-phenylethyl)-4-piperidiny]-N-methylacetamid (112)

[0187] Zu einer Lösung der in Beispiel 111 erhaltenen Verbindung (111) in Methanol wurde 1,0 Äquivalent Natriumborhydrid bei 0°C gegeben, und das Gemisch wurde bei Raumtemperatur 2,5 Stunden gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel entfernt, und der erhaltene Rückstand wurde durch Säulenchromatographie mit Amin-beschichtetem Silicagel (Fuji Silysia Chemical Ltd.; NH-DM1020) gereinigt (Ethylacetat : Hexan : Methanol = 10 : 10 : 1), wobei die oben genannte Verbindung (112) mit einer Ausbeute von 75% erhalten wurde.

Beispiel 113: 2-(4-Amino-2,3,5,6-tetramethylanilino)[1-(cyclopropylmethyl)-4-piperidiny]-N-methylacetamid (113)

[0188] Die Titelverbindung (113) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (10), die in Beispiel 10 erhalten worden war, und Cyclopropylmethylbromid erhalten.

Beispiel 114: 2-(4-Amino-2,3,5,6-tetramethylanilino)-N-methyl-N-[1-(4-pyridylmethyl)4-piperidiny]acetamid (114)

[0189] Die Titelverbindung (114) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (10), die in Beispiel 10 erhalten worden war, und 4-Picolychlorid erhalten.

Beispiel 115: 4-({4-[(4-Amino-2,3,5,6-tetramethylanilino)acetyl(methyl)amino]-1-piperidin)methyl}benzoesäure (115)

[0190] Eine Mischungslösung der Verbindung, die aus Verbindung (10), die in Beispiel 10 erhalten worden war, und tert.-Butyl-4-(brommethyl)benzoat auf die gleiche Weise wie in Beispiel 28 beschrieben erhalten worden war, wurde in 6 N HCl-Lösung für 2 Stunden am Rückfluss erhitzt. Dann wurde das Lösungsmittel unter Erhalt der Titelverbindung (115) entfernt.

Beispiel 116: 4-({4-[(4-Amino-2,3,5,6-tetramethylanilino)acetyl(methyl)amino]-1-piperidin)methyl}benzamid (116)

[0191] Die Titelverbindung (116) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (10), die in Beispiel 10 erhalten worden war, und Benzylbromid erhalten.

ung (10), die in Beispiel 10 erhalten worden war, und 4-Brommethylbenzamid erhalten.

Beispiel 117: 2-(4-Amino-2,3,5,6-tetramethylanilino)-N-[1-(2-hydroxyethyl)-4-piperidiny]-N-methylacetamid (117)

[0192] Die Titelverbindung (117) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (10), die in Beispiel 10 erhalten worden war, und 2-Bromethanol erhalten.

Beispiel 118: 3-({4-[[4-Amino-2,3,5,6-tetramethylanilino)acetyl](methyl)amino]-1-piperidin}propionsäure (118)

[0193] Die Titelverbindung (118) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 115 beschrieben aus der Verbindung (10), die in Beispiel 10 erhalten worden war, und tert.-Butyl-3-propionat erhalten.

Beispiel 119: 2-(4-Amino-2,3,5,6-tetramethylanilino)-N-methyl-N-{1-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-4-piperidiny}acetamid (119)

[0194] Die Titelverbindung (119) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (10), die in Beispiel 10 erhalten worden war, und N-(2-Bromethyl)morpholinhydrochlorid erhalten.

Beispiel 120: 2-(4-Amino-2,3,5,6-tetramethyl-N-methylanilino)-N-methyl-N-[1-(2-phenethyl)-4-piperidiny]acetamid (120)

[0195] Die Titelverbindung (120) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (19), die in Beispiel 19 erhalten worden war, und Phenethylbromid erhalten.

Beispiel 121: 2-(4-Amino-2,3,5,6-tetramethylanilino)-N-[1-(cyclopropylmethyl)-4-piperidiny]-N-methylpropamid (121)

[0196] Die Titelverbindung (121) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (20), die in Beispiel 20 erhalten worden war, und Cyclopropylmethylbromid erhalten.

Beispiel 122: 2-(4-Amino-2,3,5,6-tetramethylanilino)-N-methyl-N-[1-(2-phenethyl)-4-piperidiny]propamid (122)

[0197] Die Titelverbindung (122) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (20), die in Beispiel 20 erhalten worden war, und Phenethylbromid erhalten.

Beispiel 123: 2-(4-Amino-2,3,5,6-tetramethylanilino)-N-[1-(2-phenethyl)-4-piperidiny]acetamid (123)

[0198] Eine Mischungslösung der Verbindung, die aus der Verbindung (21) in Beispiel 21 und Phenethylbromid durch dasselbe Verfahren wie das von Beispiel 28 erhalten worden war, in Methylenchlorid und Trifluoressigsäure (4 : 1) wurde für 1 Stunde bei 0°C gerührt. Dann wurde das Lösungsmittel unter Erhalt eines Rückstandes entfernt, und der erhaltene Rückstand wurde durch Säulenchromatographie an einem Amin-beschichteten Silicagel (Fuji Silysia Chemical Ltd.; NH-DM1020) gereinigt (Methylenchlorid : Methanol = 10 : 1), wodurch die oben beschriebene Verbindung (123) in 60%iger Ausbeute erhalten wurde.

Beispiel 124: 2-(4-Dimethylamino-2,3,5,6-tetramethylanilino)-N-methyl-N-[1-(2-phenethyl)-4-piperidiny]acetamid (124)

[0199] Die Titelverbindung (124) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (22), die in Beispiel 22 erhalten worden war, und Phenethylbromid erhalten.

Beispiel 125: 2-(3-Amino-2,4,6-trimethylanilino)-N-methyl-N-[1-(3-phenyl-2-(E)-propenyl)-4-piperidiny]acetamid (125)

[0200] Die Titelverbindung (125) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (23), die in Beispiel 23 erhalten worden war, und Cinnamylbromid erhalten.

Beispiel 126: 2-(3-Amino-2,4,6-trimethylanilino)-N-[1-(2-hydroxy-3-phenoxy)propyl-4-piperidiny]l-N-methylacetamid (126)

[0201] Die Titelverbindung (126) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 65 beschrieben aus der Verbindung (23), die in Beispiel 23 erhalten worden war, erhalten.

Beispiel 127: 2-(3-Amino-2,4,6-trimethylanilino)-N-methyl-N-[1-(2-phenyl-2-oxyethyl)-4-piperidiny]lacetamid (127)

[0202] Die Titelverbindung (127) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (23), die in Beispiel 23 erhalten worden war, und Phenacylbromid erhalten.

Beispiel 128: 2-(3-Amino-2,4,6-trimethylanilino)-N-(1-benzoyl-1-piperidiny)l-N-methylacetamid (128)

[0203] Eine Mischungslösung aus 300 mg der in Beispiel 23 erhaltenen Verbindung (23), 114 µl Benzoylchlorid und 206 µl Triethylamin in 5 ml Methylenchlorid wurde für 2 Stunden bei 0°C gerührt. Nach der Reaktion wurde das Lösungsmittel entfernt, und der erhaltene Rückstand wurde durch Säulenchromatographie mit Amin-beschichtetem Silicagel (Fuji Silysia Chemical Ltd.; NH-DM1020) gereinigt (Methylenchlorid : Ether = 1 : 1), wodurch die oben beschriebene Verbindung (128) in 66%iger Ausbeute erhalten wurde.

Beispiel 129: 2-(3-Amino-2,4,6-trimethylanilino)-N-[1-(cyclopropylmethyl)-4-piperidiny]l-N-methylacetamid (129)

[0204] Die Titelverbindung (129) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (23), die in Beispiel 23 erhalten worden war, und Cyclopropylmethylbromid erhalten.

Beispiel 130: 2-(3-Amino-2,4,6-trimethylanilino)-N-methyl-N-[1-(phenylsulfonyl)-4-piperidiny]lacetamid (130)

[0205] Die Titelverbindung (130) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 128 beschrieben aus der Verbindung (23), die in Beispiel 23 erhalten worden war, und Benzolsulfonylchlorid erhalten.

Beispiel 131: 2-(3-Amino-2,4,6-trimethylanilino)-N-benzyl-4-piperidiny)l-N-methylacetamid (131)

[0206] Die Titelverbindung (131) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (23), die in Beispiel 23 erhalten worden war, und Benzylbromid erhalten.

Beispiel 132: 2-(3-Amino-2,4,6-trimethylanilino)-N-1-butyl-4-piperidiny)l-N-methylacetamid (132)

[0207] Die Titelverbindung (132) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (23), die in Beispiel 23 erhalten worden war, und Brombutan erhalten.

Beispiel 133: 2-(3-Amino-2,4,6-trimethylanilino)-N-methyl-N-[1-(2-naphthyl)methyl-4-piperidiny]lacetamid (133)

[0208] Die Titelverbindung (133) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (23), die in Beispiel 23 erhalten worden war, und 2-(Brommethyl)naphthalin erhalten.

Beispiel 134: 2-(3-Amino-2,4,6-trimethylanilino)-N-methyl-N-[1-(3-trifluormethylbenzoyl)-4-piperidiny]lacetamid (134)

[0209] Die Titelverbindung (134) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 128 beschrieben aus der Verbindung (23), die in Beispiel 23 erhalten worden war, und 3-(Trifluormethyl)benzoylchlorid erhalten.

Beispiel 135: N-(1-Benzoyl-4-piperidiny)-2-(3-dimethylamino-2,4,6-trimethylanilino)-N-methylacetamid (135)

[0210] Die Titelverbindung (135) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 128 beschrieben aus der Verbindung (24), die in Beispiel 24 erhalten worden war, und Benzoylchlorid erhalten.

Beispiel 136: 2-(2-Amino-4,5-dimethylanilino)-N-methyl-N-[1-(2-phenethyl)-4-piperidiny]acetamid (136)

[0211] Die Titelverbindung (136) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (25), die in Beispiel 25 erhalten worden war, und Phenethylbromid erhalten.

Beispiel 137: 2-(2-Amino-4,5-dimethylanilino)-N-methyl-N-[1-(trans-2-phenyl-1-cyclopropylmethyl)-4-piperidiny]acetamid (137)

[0212] Die Titelverbindung (137) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (25), die in Beispiel 25 erhalten worden war, und trans-2-Phenyl-1-cyclopropylmethylbromid erhalten.

Beispiel 138: 2-(4-Amino-2,5-dichloranilino)-N-methyl-N-[1-(2-phenethyl)-4-piperidiny]acetamid (138)

[0213] Die Titelverbindung (138) wurde in der gleichen Weise wie in Beispiel 28 beschrieben aus der Verbindung (26), die in Beispiel 26 erhalten worden war, und Phenethylbromid erhalten.

Beispiel 139: 2-(4-Amino-2,6-dichloranilino)-N-[1-(2-anilino-2-oxyethyl)-4-piperidiny]-N-methylacetamid (139)

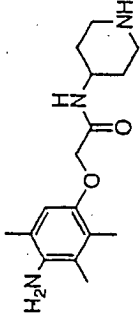
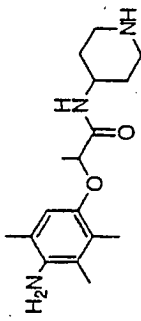
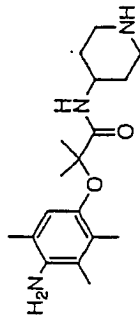
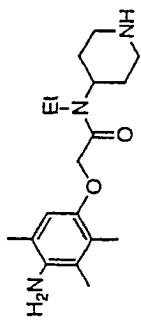
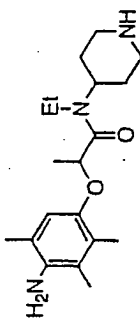
[0214] Eine Mischungslösung aus der Verbindung, die aus der Verbindung (27) in Beispiel 27 und N-Phenyl-2-bromacetamid auf die gleiche Weise wie in Beispiel 28 beschrieben erhalten worden war, und 5% sulfidiertem Platin-auf-Kohle in Methanol und Tetrahydrofuran wurde für 3,5 Stunden unter 4 atm Wasserstoff gerührt. Dann wurde der Katalysator durch Celite (Handelsbezeichnung)-Filtration entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde durch Säulenchromatographie mit Amin-beschichtetem Silicagel (Fuji Silysia Chemical Ltd.; NH-DM1020) gereinigt (Methylenchlorid : Methanol = 100 : 1), wodurch die oben beschriebene Verbindung (139) in 90%iger Ausbeute erhalten wurde.

[0215] Die physikalisch-chemischen Daten der Verbindungen, die in den oben beschriebenen Beispielen erhalten wurden, sind in den folgenden Tabellen als Tabelle I zusammengefasst.

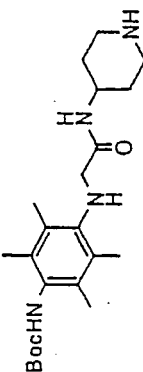
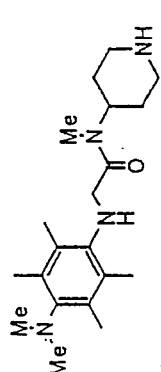
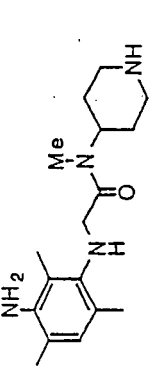
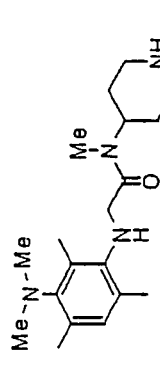
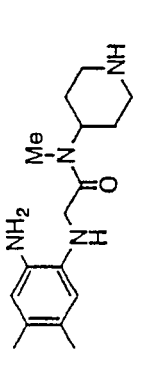
[0216] (NB. Verbindungen (21) und (27) sind als solche nicht Teil der beanspruchten Erfindung; sie werden nur als Referenz oder Vergleich beschrieben).

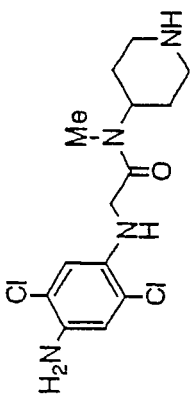
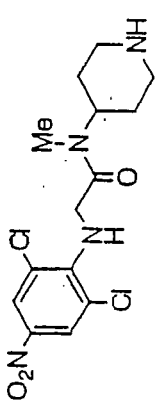
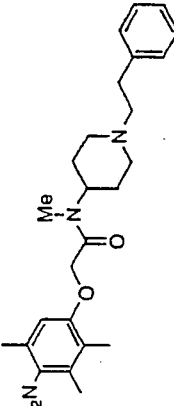
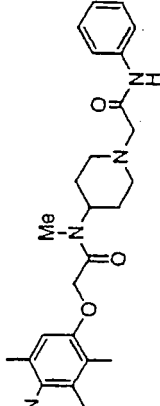
Nr.	Chemische Struktur	Eigenschaften Fp. (°C) (Lösungsmittel)	IR (CHCl ₃) cm ⁻¹	¹ H-NMR (CDCl ₃)
1		farblose Kristalle (HCl-Salz) 191-193 (Et ₂ O/EtOH)	HCl-Salz: KBr 3424, 2940, 2805, 1642, 1489, 1418, 1321, 1298, 1284, 1140, 1100	1,46-1,80(4H, m), 2,10(3H, s), 2,15 & 2,16(3H, jedes s), 2,17 & 2,20(3H, jedes s), 2,59-2,78(2H, m), 2,87 & 2,93 (3H, jedes s), 3,09-3,18(2H, m), 3,34(2H, brs), 3,90 & 4,48-4,64(1H, m), 4,56 & 4,61(2H, jedes s), 6,55 & 6,60 (1H, jedes s)
2		ölige Substanz	3019, 2935, 1624, 1484, 1420, 1377, 1320, 1251, 1137, 1110, 1087, 1035, 846	1,54(3H, d), 1,58-1,64(4H, m), 2,10(3H, s), 2,12 & 2,13(3H, jedes s), 2,17(3H, s), 2,56(1H, m), 2,72(1H, m), 2,82 & 2,87(3H, jedes s), 3,05-3,13(2H, m), 3,33(2H, brs), 4,56 & 4,55(1H, m), 4,76-4,86(1H, m), 6,46 & 6,51 (1H, jedes s)
3		schaum- artige Substanz	3374, 2939, 1612, 1483, 1383, 1364, 1319, 1257, 1157, 1086, 1019, 804	1,35-1,75(4H, m), 1,55 & 1,56(6H, s), 2,07, 2,09, 2,14 & 2,16(9H, jedes s), 2,50-2,60 & 2,70-2,82(2H, m), 2,85 & 3,13 (3H, jedes s), 3,00-3,20(2H, m), 3,20-3,45(2H, brs), 4,55- 4,85(1H, m), 6,34 & 6,39(1H, jedes s)
4		schaum- artige Substanz	1701, 1654, 1648, 1498, 1319, 1051, 929	1,43-1,84(4H, m), 2,18(3H, s), 2,23(3H, s), 2,56-2,83 (2H, m), 2,79 & 2,90(3H, jedes s), 3,05-3,21(2H, m), 3,39- 3,52 & 4,47-4,64(1H, m), 4,06-4,39(2H, brs), 4,50 & 4,53(2H, jedes s), 6,33(1H, s), 6,39(1H, s)
5		schaum- artige Substanz	3394, 2953, 1654, 1484, 1417, 1320, 1225, 1090, 1052	1,60-1,91(4H, m), 2,04(3H, s), 2,17 & 2,20(6H, jedes s), 2,61-2,84(2H, m), 2,91(3H, s), 3,12-3,56(4H, m), 3,83 & 4,63(1H, m), 4,34 & 4,38(2H, jedes s), 6,25 & 6,39 (1H, jedes s)

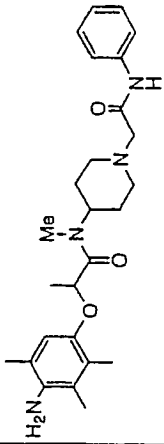
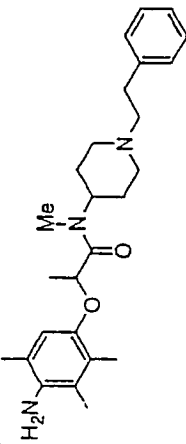
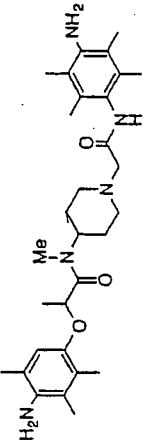
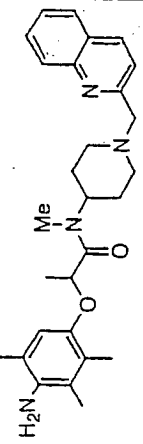
Nr.	Chemische Struktur	Eigenschaften Fp. (°C) (Lösungsmittel)	IR (CHCl ₃) cm ⁻¹	¹ H-NMR (CDCl ₃)
6		ölige Substanz	3020, 1636, 1518, 1320, 1170, 1137, 1030, 929	1,59-1,74(4H, m), 2,67-2,75(2H, m), 2,84 & 2,95 (3H, jedes s), 3,10-3,13(2H, m), 3,45(2H, brs), 3,77 & 3,79(3H, jedes s), 4,02 & 4,52(1H, m), 4,70 & 4,73(2H, jedes s), 6,27(1H, m), 6,41(1H, m), 6,72(1H, m)
7		ölige Substanz	3019, 1624, 1518, 1466, 1438, 1320, 1169, 1137, 1031, 929	1,13 & 1,22(3H, jedes t), 1,67-1,68(4H, m), 2,69-2,71(2H, m), 3,12(2H, m), 3,32 & 3,39(2H, jedes q), 3,35 & 3,97 (1H, m), 3,45(2H, brs), 3,77 & 3,79(3H, jedes s), 4,71(2H, s), 6,25-6,27(1H, m), 6,40 & 6,44(1H, m), 6,71(1H, m)
8		ölige Substanz	3448, 1628, 1513, 1466, 1438, 1319, 1174, 1036, 929, 849	1,05 & 1,14(3H, jedes t), 1,55-1,68(4H, m), 2,56-2,75(2H, m), 3,05(2H, m), 3,20 & 3,28(2H, jedes q), 3,69 & 3,72 (3H, jedes s), 3,84 & 4,26(1H, m), 4,63(2H, s), 6,41 & 6,45(1H, jedes s), 6,71 & 6,73(1H, jedes s)
9		farblose Kristalle	3020, 1629, 1466, 1436, 1380, 1320, 1087, 1037	1,21(3H, m), 1,68-1,78(4H, m), 2,08(3H, s), 2,24(3H, s), 2,27(3H, s), 2,72(2H, m), 3,15(2H, m), 3,42(2H, m), 3,55(2H, brs), 4,16-4,19(1H, m), 4,45(2H, s)
10		schaum- artige Substanz	3413, 2952, 1638, 1466, 1420, 1320, 1089	1,37-1,79(4H, m), 2,12 & 2,14(6H, jedes s), 2,28(6H, s), 2,52-2,62 & 2,69-2,78(2H, m), 2,75 & 2,90(3H, jedes s), 3,08-3,18(2H, m), 3,34-3,53 & 4,61(3H, m), 3,58 & 3,63 (2H, jedes s)

Nr.	Chemische Struktur	Eigenschaften Fp. (°C) (Lösungsmittel)	IR (CHCl ₃) cm ⁻¹	¹ H-NMR (CDCl ₃)
11		schaum- artige Substanz	3416, 2931, 1670, 1530, 1485, 1444, 1320, 1253, 1122	1,30-1,44(2H, m), 1,92-2,02(2H, m), 2,12(3H, s), 2,15(3H, s), 2,18(3H, s), 2,67-2,78(2H, m), 3,07 (2H, dt), 3,39(2H, brs), 3,99(1H, m), 4,36(2H, s), 6,50(1H, s), 6,52-6,64(1H, brs)
12		schaum- artige Substanz	3020, 2935, 1670, 1522, 1484, 1320, 1107	1,32-1,47(2H, m), 1,50(3H, d), 1,95(2H, m), 2,11(3H, s), 2,13(3H, s), 2,18(3H, s), 2,71-2,79 (2H, m), 3,10(2H, m), 3,39(2H, brs), 3,94(1H, m), 4,44(1H, q), 6,47(1H, s), 6,56(1H, brs)
13		schaum- artige Substanz	3417, 2935, 1654, 1518, 1483, 1378, 1319, 1253, 1155, 1079, 1014, 954, 806	1,30-1,50(2H, m), 1,43(6H, s), 1,90-2,05(2H, m), 2,10(3H, s), 2,11(3H, s), 2,15(3H, s), 2,68-2,80 (2H, m), 3,05-3,15(2H, dt, J=2,4Hz, 12,7Hz), 3,30-3,60(2H, brs), 3,85-4,00(1H, m), 6,56(1H, s), 6,90(1H, brs)
14		schaum- artige Substanz	3448, 1654, 1636, 1466, 1438, 1320, 1117	1,10-1,29(3H, m), 1,44-1,78(4H, m), 2,10(3H, s), 2,16(3H, s), 2,17 & 2,21(3H, jedes s), 2,54-2,77(2H, m), 3,08-3,18(2H, m), 3,23-3,51(4H, m), 3,89 & 4,39 (1H, m), 4,57 & 4,58(2H, jedes s), 6,55 & 6,60(1H, jedes s)
15		schaum- artige Substanz	3448, 2937, 1624, 1466, 1433, 1376, 1319, 1247, 1152, 1110	1,07-1,11(3H, m), 1,52 & 1,55(3H, jedes d), 1,48-1,77 (4H, m), 2,09(3H, s), 2,11 & 2,12(3H, jedes s), 2,18(3H, s), 2,45-2,76(2H, m), 2,98-3,51(6H, m), 4,14 & 4,38 (1H, m), 4,71 & 4,80(1H, jedes q), 6,50 & 6,53(1H, jedes s)

Nr.	Chemische Struktur	Eigenschaften Fp. (°C) (Lösungsmittel)	IR (CHCl ₃) cm ⁻¹	¹ H-NMR (CDCl ₃)
16		schaum- artige Substanz	3008, 2951, 1632, 1464, 1418, 1320, 1086, 1050, 1033	1,61-1,76(4H, m), 2,08(3H, s), 2,24(3H, s), 2,26 (3H, s), 2,73-2,78(2H, m), 2,91 & 2,99(3H, jedes s), 3,14-3,16(2H, m), 3,55(2H, brs), 4,18 & 4,59(1H, m), 4,46(2H, s)
17		farblose Kristalle	3408, 3018, 1668, 1623, 1534, 1417, 1320, 1108, 1089, 1045	1,45(2H, m), 1,99-2,03(2H, m), 2,08(3H, s), 2,20(3H, s), 2,24(3H, s), 2,74(2H, m), 3,10(2H, m), 3,58(2H, brs), 4,01(1H, m), 4,26(2H, s), 6,96(1H, brs)
18		schaum- artige Substanz	3374, 1637, 1420, 1382, 1256, 1098	1,12-1,26(3H, m), 1,55-1,82(4H, m), 2,12 & 2,14 (6H, jedes s), 2,29(6H, s), 2,47-2,79(2H, m), 3,08-3,24(2H, m), 3,19 & 3,37(2H, jedes q), 3,28-3,53 & 4,49(3H, m), 3,60 & 3,61(2H, jedes s)
19		ölige Substanz	3224, 2944, 1632, 1472, 1412, 1371, 1328, 1159, 1100, 1059	1,55(4H, m), 2,09(6H, s), 2,26(6H, s), 2,35 & 2,72-2,76 (2H, m), 2,72(3H, s), 2,84(3H, s), 3,04-3,13(2H, m), 3,51(2H, brs), 3,76 & 3,79(2H, jedes s), 4,58(1H, m)
20		ölige Substanz	3004, 2952, 1628, 1458, 1412, 1320, 1224, 1208, 1139, 1086	1,20 & 1,28(3H, each d), 1,41-1,84(4H, m), 2,09 & 2,10(3H, each s), 2,11(3H, s), 2,23(3H, s), 2,25(3H, s), 2,52 & 2,73(2H, m), 2,69 & 2,77(3H, jedes s), 3,12(2H, m), 3,32 & 4,56(1H, m), 3,40(2H, brs), 3,94(1H, m)

Nr.	Chemische Struktur	Eigenschaften Fp. (°C) (Lösungsmittel)	IR (CHCl ₃) cm ⁻¹	¹ H-NMR (CDCl ₃)
21		schaum- artige Substanz	3020, 2400, 1718, 1664, 1522, 1482, 1368, 1319, 1227, 1205, 1162	1,33-1,46(2H, m), 1,51(9H, s), 1,92-2,05(2H, m), 2,18(6H, s), 2,20(6H, s), 2,74(2H, dt), 3,09(2H, d), 3,49(2H, s), 3,50(1H, brs), 3,97(1H, m), 5,86(1H, brs), 6,99(1H, d)
22		ölige Substanz	2924, 2779, 1640, 1450, 1407, 1370, 1329, 1285, 1064	1,50-1,80(4H, m), 2,19(6H, s), 2,24(6H, s), 2,60-2,90(2H, m), 2,76 & 2,80 & 2,89(9H, jedes s), 3,10-3,20(2H, m), 3,38 & 4,58(1H, m), 3,67 & 3,71(2H, jedes s)
23		schaum- artige Substanz	3020, 2101, 1654, 1648, 1482, 1438, 1407, 1225, 1207	1,52-1,79(4H, m), 2,12(3H, s), 2,17 & 2,19(3H, jedes s), 2,24 & 2,25(3H, jedes s), 2,58 & 2,73(2H, m), 2,76 & 2,89 (3H, jedes s), 3,08-3,20(2H, m), 3,37 & 4,59(1H, m), 3,49(2H, brs), 3,69 & 3,73(2H, jedes s), 4,36-4,65(1H, brs), 6,74 & 6,75(1H, jedes s)
24		schaum- artige Substanz	3020, 2952, 1648, 1478, 1448, 1370, 1320, 1225, 1207, 1091	1,53-1,81(4H, m), 2,21(3H, s), 2,27(3H, s), 2,28(3H, s), 2,61 & 2,69-2,87(2H, m), 2,77 & 2,80(3H, jedes s), 2,81 (6H, s), 3,14(2H, m), 3,39 & 4,60(1H, m), 3,71 & 3,76 (2H, jedes s), 4,40-4,76(1H, brs), 6,78 & 6,79(1H, jedes s)
25		schaum- artige Substanz	2944, 1641, 1582, 1408, 1288, 1243, 1154, 1107	1,63-1,81(4H, m), 2,13(3H, s), 2,17 & 2,18(3H, jedes s), 2,70-2,78(2H, m), 2,90 & 2,91(3H, jedes s), 3,16-3,22 (2H, m), 3,57 & 4,61(1H, m), 3,84 & 3,89(2H, jedes s), 6,43 & 6,44(1H, jedes s), 6,54(1H, s)

Nr.	Chemische Struktur	Eigenschaften Fp. (°C) (Lösungsmittel)	IR (CHCl ₃) cm ⁻¹	¹ H-NMR (CDCl ₃)
26		schaum- artige Substanz	CHCl ₃ : freie Base: 1654, 1648, 1522, 1508, 1458, 1420, 1225, 1206, 929	1,34-1,89(4H, m), 2,67-2,80(2H, m), 2,90 & 2,93(3H, jedes s), 3,09-3,27(2H, m), 3,54 & 4,60(1H, m), 3,63(2H, brs), 3,80 & 3,85(2H, jedes d), 5,25(1H, m), 6,51 & 6,52 (1H, jedes s), 6,82(1H, s)
27		schaum- artige Substanz	CHCl ₃ : freie Base 3257, 2950, 2802, 2731, 1654, 1587, 1522, 1435, 1378, 1310, 1142, 1090	1,70-1,73(2H, m), 1,78-1,88(2H, m), 2,72 & 2,81(2H, m), 2,90 & 2,96(3H, jedes s), 3,24-3,31(2H, m), 3,41-3,52 & 4,64(1H, m), 4,44-4,49(2H, m), 6,78(1H, m), 8,14(2H, s)
28		farblose Kristalle (HCl-Salz) 183-185 (Et ₂ O/EtOH)	(KBr: CDCl ₃) 3366, 2938, 1647, 1538, 1489, 1456, 1418, 1310, 1283, 1134, 1101, 754, 703	HCl-Salz (in CD ₃ OD) 1,88-2,09(2H, m), 2,16-2,42(2H, m), 2,23(3H, s), 2,30(3H, s), 2,37(3H, s), 2,89&3,02(3H, s), 3,07-3,23(4H, m), 3,26-3,41(2H, m), 3,67-3,84(2H, m), 4,21 & 4,60(1H, m), 4,86 & 4,96(2H, jedes s), 6,73&6,83(1H, jedes s), 7,23 & 7,41(5H, m)
29		farblose Kristalle (HCl-Salz) 177-178 (Et ₂ O/EtOH)	(KBr: CDCl ₃) 2938, 1694, 1636, 1558, 1490, 1448, 1315, 1132, 1102, 948, 761	1,66-2,02(4H, m), 2,11(3H, s), 2,17&2,20(6H, jedes s), 2,29-2,49(2H, m), 2,85-3,05(2H, m), 2,91 & 2,99 (3H, jedes s), 3,14(2H, m), 3,36(2H, brs), 3,93&4,47(1H, m), 4,58&4,62(2H, jedes s), 6,55&6,59(1H, jedes s), 7,12(1H, m), 7,34(2H, m), 7,56(2H, d), 8,94&9,03(1H, brs)

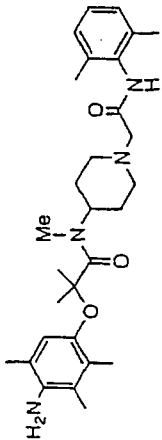
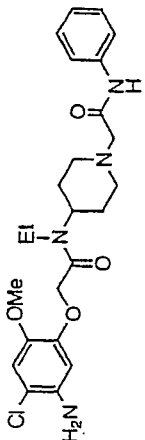
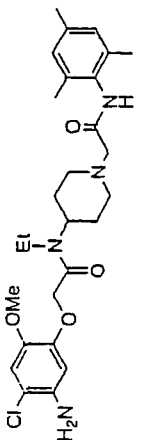
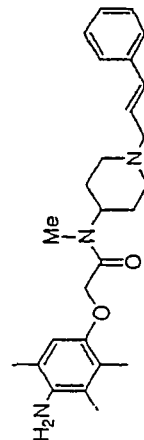
Nr.	Chemische Struktur	Eigenschaften Fp. (°C) (Lösungsmittel)	IR (CHCl ₃) cm ⁻¹	¹ H-NMR (CDCl ₃)
30		farblose Kristalle (HCl-Salz) 191-193 (EtOH/Et ₂ O)	2938, 1694, 1624, 1600, 1557, 1490, 1448, 1315, 1113, 1074, 949, 760	freie Base: (in CDCl ₃) 1,38-1,97(7H, m), 2,07-2,31 & 2,36-2,49 (2H, m), 2,09 & 2,10(3H, jedes s), 2,13 & 2,14(3H, jedes s), 2,18(3H, s), 2,84-3,03(2H, m), 2,87 & 2,97(3H, jedes s), 3,10 & 3,13(2H, jedes s), 3,34(2H, brs), 4,19 & 4,48(1H, m), 4,76- 4,87(1H, m), 6,46 & 6,51(1H, jedes s), 7,07-7,14(1H, m), 7,30- 7,37(2H, m), 7,49-7,63(2H, m), 8,93 & 9,02(1H, brs)
31		farblose Kristalle (HCl-Salz) 197-200 (MeOH/Et ₂ O)	3416, 2936, 2690, 1664, 1486, 1461, 1283, 1113, 1093, 704	1,52-1,60(3H, m), 1,84-1,97(2H, m), 2,10-2,34(2H, m), 2,21(3H, s), 2,25(3H, s), 2,30(3H, s), 2,85 & 3,06 (3H, jedes s), 3,03-3,23(4H, m), 3,27-3,42(2H, m), 3,69- 3,78(2H, m), 4,27-4,58(1H, m), 5,07-5,22(1H, m), 6,52 & 6,59(1H, jedes s), 7,25-7,33(5H, m)
32		farblose Kristalle (HCl-Salz) 220-222 (MeOH/Et ₂ O)	3442, 2937, 1634, 1538, 1486, 1456, 1284, 1112, 1034	1,53-1,63(3H, m), 1,82-1,94(2H, m), 2,16-2,39(2H, m), 2,21(6H, s), 2,22(3H, s), 2,30(3H, s), 2,31(6H, s), 2,36(3H, s), 2,86 & 3,08(3H, jedes s), 3,27-3,51(2H, m), 3,77(2H, m), 4,27-4,46 & 4,58(3H, m), 5,14-5,24 & 5,33-5,43(1H, m), 6,55 & 6,69(1H, jedes s)
33		farblose Kristalle (HCl-Salz) 173-175 (MeOH/Et ₂ O)	3398, 2936, 1642, 1486, 1417, 1390, 1309, 1286, 1215, 1113, 1034, 836	1,54-1,63(3H, m), 1,84-1,96(2H, m), 2,23, 2,30 & 2,36 (9H, jedes s), 2,26-2,47(2H, m), 2,91 & 3,12(3H, s), 3,27- 3,46(2H, m), 3,77-3,88(2H, m), 4,44 & 4,61(1H, m), 4,73(2H, s), 5,17-5,38(1H, m), 6,56 & 6,66(1H, s), 7,57(1H, d), 7,67(1H, m), 7,84(1H, m), 7,99(1H, d), 8,14(1H, d), 8,44(1H, d)

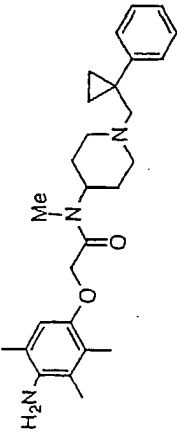
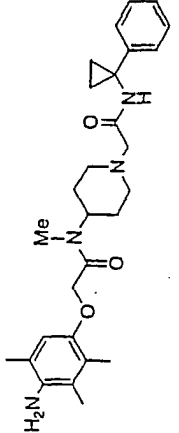
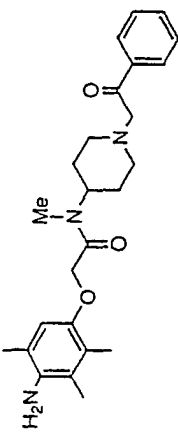
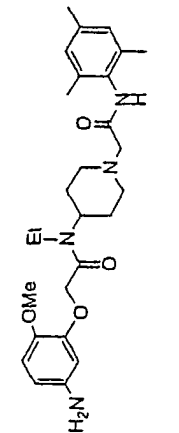
Nr.	Chemische Struktur	Eigenschaften Fp. (°C) (Lösungsmittel)	IR (CHCl ₃) cm ⁻¹	¹ H-NMR (CDCl ₃)
34		farblose Kristalle (HCl-Salz) 215-217 (MeOH/Et ₂ O)	3415, 2936, 1642, 1531, 1487, 1461, 1284, 1133, 1104, 950	1,91-2,10(2H, m), 2,13-2,47(2H, m), 2,21(6H, s), 2,24(3H, s), 2,30(9H, s), 2,38(3H, s), 2,89 & 3,02 (3H, jedes s), 3,28-3,42(2H, m), 3,76(2H, m), 4,22 & 4,61 (1H, m), 4,27-4,40(2H, m), 4,86 & 4,98(2H, jedes s), 6,74 & 6,85(1H, jedes s)
35		blassgelbe Kristalle (HCl-Salz) 153-155 (EtOH/Et ₂ O)	3443, 2937, 1626, 1486, 1456, 1324, 1288, 1215, 1114, 1023, 754	1,53-1,60(3H, m), 1,73-1,90(2H, m), 2,11-2,39(2H, m), 2,22(3H, s), 2,29(3H, s), 2,35(3H, s), 2,86 & 3,07(3H, jedes s), 2,90-3,15(2H, m), 3,45-3,54(2H, m), 4,18-4,27 & 4,42-4,58(1H, m), 4,45 & 4,52(2H, jedes s), 5,18 & 5,29(1H, jedes q), 6,53 & 6,65(1H, jedes s), 7,53-7,63(2H, m), 7,73-7,83(2H, m)
36		farblose Kristalle (HCl-Salz) 141-143 (MeOH/Et ₂ O)	3441, 2972, 2731, 1670, 1613, 1476, 1409, 1217, 1045, 843, 765	2,02-2,24(2H, m), 2,15 & 2,16(3H, jedes s), 2,20 & 2,21 (3H, jedes s), 2,26-2,42(2H, m), 2,75 & 2,92(3H, jedes s), 3,24-3,37(2H, m), 3,46(1H, m), 3,60-3,79(2H, m), 4,51 & 4,52(2H, jedes s), 4,55(2H, s), 6,54(1H, s), 6,64(1H, s), 7,56(1H, dd), 7,67(1H, d), 8,02(1H, m), 8,73(1H, m)
37		farblose Kristalle (HCl-Salz) 233-235 (MeOH/Et ₂ O)	2924, 2616, 1651, 1481, 1331, 1307, 1226, 1098, 1046	1,94-2,09(2H, m), 2,16-2,35(2H, m), 2,23(3H, s), 2,27(3H, s), 2,29(3H, s), 2,94(3H, s), 3,06-3,43 (6H, m), 3,68-3,83(2H, m), 4,54(2H, s), 4,64(1H, m), 7,00(1H, s), 7,22-7,39(5H, m)

Nr.	Chemische Struktur	Eigenschaften Fp. (°C) (Lösungsmittel)	IR (CHCl ₃) cm ⁻¹	¹ H-NMR (CDCl ₃)
38		farblose Kristalle (HCl-Salz) 163-165 (MeOH/Et ₂ O)	3422, 2940, 1622, 1482, 1410, 1386, 1317, 1155, 1091, 753, 703	1,63(6H, s), 1,81-1,92(2H, m), 2,11-2,36(2H, m), 2,20(3H, s), 2,29(3H, s), 2,30(3H, s), 2,88 & 3,10 (3H, jedes s), 2,98-3,24(4H, m), 3,27-3,38(2H, m), 3,60- 3,80(2H, m), 4,61 & 4,87-4,98(1H, m), 6,45 & 6,49 (1H, jedes s), 7,22-7,39(5H, m)
39		farblose Kristalle (HCl-Salz) 187-189 (MeOH/Et ₂ O)	3356, 3194, 2934, 1691, 1634, 1533, 1486, 1397, 1304, 1224, 1096, 950, 880	1,87-2,09(2H, m), 2,17-2,38(2H, m), 2,25(3H, s), 2,28(3H, s), 2,30(3H, s), 2,94(3H, s), 3,22-3,42(2H, m), 3,72-3,87(2H, m), 4,14(2H, s), 4,56(2H, s), 4,67 (1H, m), 6,94(1H, s), 7,07(1H, s), 7,57(1H, s)
40		farblose Kristalle (HCl-Salz) 173-175 (MeOH/Et ₂ O)	3398, 2940, 2714, 1649, 1493, 1456, 1421, 1107, 1069, 951, 755, 704	freie Base (in CDCl ₃): 1,49-2,05(4H, m), 2,08-2,32(2H, m), 2,12(6H, s), 2,28(6H, s), 2,53-2,66(2H, m), 2,73-2,84 (2H, m), 2,75 & 2,90(3H, jedes s), 3,02-3,14(2H, m), 3,28-3,54(2H, brs), 3,34 & 4,56(1H, m), 3,59 & 3,62 (2H, jedes s), 7,16-7,23(3H, m), 7,24-7,32(2H, m)
41		farblose Kristalle (HCl-Salz) 172-174 (MeOH/Et ₂ O)	3415, 2958, 1690, 1648, 1600, 1556, 1498, 1448, 1314, 1264, 950, 763	free base (in CDCl ₃): 1,48-1,98(4H, m), 2,12(6H, s), 2,28 (6H, s), 2,20-2,50(2H, m), 2,80 & 2,94(3H, jedes s), 3,00 (2H, m), 3,12 & 3,15(2H, jedes s), 3,33-3,54 & 4,56(3H, m), 3,60 & 3,63(2H, jedes s), 7,09-7,15(1H, m), 7,30-7,37(2H, m), 7,49-7,59(2H, m), 8,91 & 9,02(1H, brs)

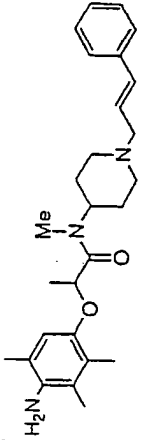
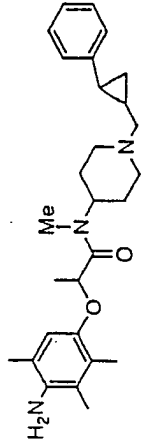
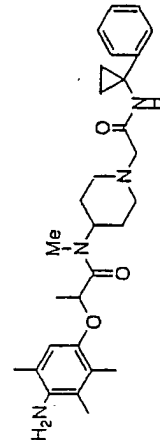
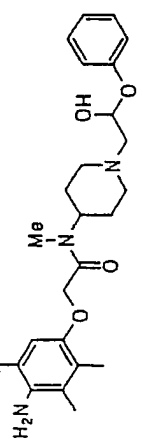
Nr.	Chemische Struktur	Eigenschaften Fp. (°C) (Lösungsmittel)	IR (CHCl ₃) cm ⁻¹	¹ H-NMR (CDCl ₃)
42		farblose Kristalle (HCl-Salz) 178-180 (MeOH/Et ₂ O)	2939, 2580, 1694, 1601, 1559, 1489, 1448, 1315, 1156, 1092, 952, 759	1,43-1,73(2H, m), 1,56(6H, s), 1,76-1,90(2H, m), 2,06 & 2,08(3H, jedes s), 2,09 & 2,10(3H, jedes s), 2,15 & 2,16 (3H, s), 2,17-2,52(2H, m), 2,83-3,04(2H, m), 2,89 & 3,18 (3H, jedes s), 3,08 & 3,14(2H, jedes s), 3,34(2H, brs), 4,55 & 4,76(1H, m), 6,32 & 6,37(1H, jedes s), 7,11(1H, m), 7,33(2H, m), 7,55(2H, m), 8,95 & 9,04(1H, brs)
43		farblose Kristalle (HCl-Salz) 182-184 (MeOH/Et ₂ O)	3422, 3210, 2950, 1643, 1520, 1489, 1464, 1414, 1132, 1104	1,46-1,97(4H, m), 2,11(3H, s), 2,15 & 2,16(3H, jedes s), 2,18(3H, s), 2,20(6H, s), 2,27-2,52(2H, m), 2,82- 3,07(2H, m), 2,89 & 2,95(3H, jedes s), 3,16(2H, s), 3,35(2H, brs), 3,94 & 4,48(1H, m), 4,58 & 4,62(2H, jedes s), 6,54 & 6,59(1H, jedes s), 6,59(1H, s), 7,55(1H, s), 8,81 & 8,89(1H, brs)
44		blasse gelbe Kristalle (HCl-Salz) 174-176 (MeOH/Et ₂ O)	3406, 2934, 1642, 1600, 1487, 1417, 1390, 1304, 1214, 1131, 1099, 946, 842	1,53-1,70(2H, m), 1,76-2,02(2H, m), 2,07-2,36 (2H, m), 2,10(3H, s), 2,14, 2,16 & 2,19(6H, jedes s), 2,88 & 2,94(3H, jedes s), 2,92-3,04(2H, m), 3,34(2H, brs), 3,83 & 3,84(2H, jedes s), 3,88 & 4,50(1H, m), 4,56 & 4,61(2H, s), 6,54 & 6,59(1H, jedes s), 7,52(1H, m), 7,60(1H, d), 7,70 (1H, m), 7,80(1H, d), 8,07(1H, m), 8,12(1H, d)
45		farblose Kristalle (HCl-Salz) 178-180 (MeOH/Et ₂ O)	3414, 2950, 1690, 1645, 1581, 1540, 1488, 1463, 1289, 1132, 1101, 1019, 950, 783	1,69-1,99(4H, m), 2,11(3H, s), 2,16 & 2,20(6H, jedes s), 2,30-2,56(2H, m), 2,36(3H, s), 2,89 & 2,97(3H, jedes s), 2,93-3,07(2H, m), 3,19(2H, s), 3,36(2H, brs), 3,96 & 4,50(1H, m), 4,58 & 4,62(2H, s), 6,55 & 6,59(1H, jedes s), 7,12-7,23(2H, m), 7,99(1H, m), 9,21 & 9,31(1H, brs)

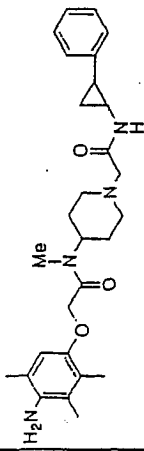
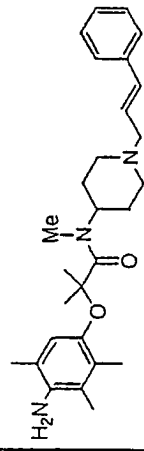
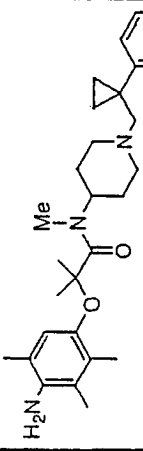
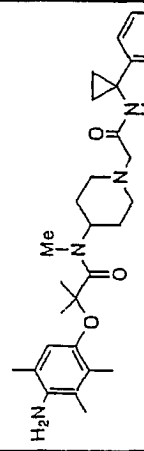
Nr.	Chemische Struktur	Eigenschaften Fp. (°C) (Lösungsmittel)	IR (CHCl ₃) cm ⁻¹	¹ H-NMR (CDCl ₃)
46		farblose Kristalle (HCl-Salz) 186-188 (MeOH/Et ₂ O)	3416, 2964, 1684, 1646, 1534, 1488, 1292, 1131, 1101, 950, 765	1,47(9H, s), 1,65-2,00(4H, m), 2,11(3H, s), 2,15, 2,17 & 2,19(6H, jedes s), 2,39-2,61(2H, m), 2,85 & 2,93(3H, jedes s), 2,99-3,09(2H, m), 3,20(2H, s), 3,35(2H, brs), 3,95 & 4,51 (1H, m), 4,57 & 4,62(2H, jedes s), 6,55 & 6,59(1H, jedes s), 7,11(1H, m), 7,20-7,28(1H, m), 7,39(1H, m), 7,97(1H, d), 9,35 & 9,42(1H, brs)
47		farblose Kristalle (HCl-Salz) 189-191 (MeOH/Et ₂ O)	3417, 2950, 1648, 1540, 1477, 1416, 1286, 1240, 1131, 1101, 1034, 951, 778	1,67-1,98(4H, m), 2,11(3H, s), 2,16, 2,17 & 2,20(6H, jedes s), 2,24(6H, s), 2,36-2,54(2H, m), 2,87 & 2,95(3H, jedes s), 3,04-3,16(2H, m), 3,20(2H, s), 3,36(2H, brs), 3,95 & 4,50 (1H, m), 4,58 & 4,62(2H, jedes s), 6,55 & 6,60(1H, jedes s), 7,03-7,17(3H, m), 8,54 & 8,64(1H, brs)
48		farblose Kristalle (HCl-Salz) 172-174 (MeOH/Et ₂ O)	3402, 2944, 1695, 1616, 1582, 1540, 1464, 1404, 1292, 1156, 1092, 1016, 952, 782	1,47-1,87(4H, m), 1,56(6H, s), 2,07 & 2,08(3H, jedes s), 2,09 & 2,10(3H, jedes s), 2,15 & 2,16(3H, jedes s), 2,27-2,57(2H, m), 2,34(3H, s), 2,87 & 3,16(3H, jedes s), 2,84-3,07(2H, m), 3,13 & 3,19(2H, jedes s), 3,34(2H, brs), 4,60 & 4,79(1H, m), 6,32 & 6,37(1H, jedes s), 7,10-7,18(2H, m), 7,94-8,06(1H, m), 9,25 & 9,31(1H, brs)
49		farblose Kristalle (HCl-Salz) 178-180 (MeOH/Et ₂ O)	3384, 2968, 1684, 1624, 1534, 1483, 1404, 1157, 1089, 952, 764	1,38-1,73(2H, m), 1,45(9H, s), 1,55 & 1,56(6H, jedes s), 1,77 -1,88(2H, m), 2,07 & 2,08(3H, s), 2,10(3H, s), 2,14 & 2,17 (3H, jedes s), 2,35 & 2,55(2H, m), 2,84 & 3,13(3H, jedes s), 2,90-3,09(2H, m), 3,14 & 3,20(2H, jedes s), 3,34(2H, brs), 4,36 & 4,78(1H, m), 6,32 & 6,36(1H, jedes s), 7,07-7,13 & 7,20-7,27 (2H, m), 7,38(1H, d), 7,90-8,02(1H, m), 9,38 & 9,43(1H, brs)

Nr.	Chemische Struktur	Eigenschaften Fp. (°C) (Lösungsmittel)	IR (CHCl ₃) cm ⁻¹	¹ H-NMR (CDCl ₃)
50		farblose Kristalle (HCl-Salz) 177-179 (MeOH/Et ₂ O)	2939, 2604, 1690, 1637, 1540, 1474, 1401, 1157, 1091, 951, 775	1,47-1,89(4H, m), 1,55 & 1,57(6H, jedes s), 2,08 & 2,10 (6H, jedes s), 2,14 & 2,17(3H, jedes s), 2,21 & 2,23(6H, jedes s), 2,18-2,34(1H, m), 2,50(1H, m), 2,86 & 3,15(3H, jedes s), 2,94-3,17(2H, m), 3,15 & 3,21(2H, jedes s), 3,34(2H, brs), 4,58 & 4,79(1H, m), 6,33 & 6,37(1H, s), 7,05-7,15(3H, m), 8,56 & 8,63(1H, brs)
51		farblose Kristalle (HCl-Salz) 162-163 (iso-PrOH/ Et ₂ O)	3418, 2975, 1690, 1646, 1556, 1511, 1447, 1404, 1354, 1267, 1178, 1072, 948	1,20 & 1,28(3H, t), 1,65-1,95(4H, m), 2,43(2H, m), 3,02(2H, m), 3,16(2H, s), 3,30-3,50(2H, m), 3,78 & 3,81 (3H, jedes s), 3,97(1H, m), 4,72(2H, s), 6,51 & 6,54(1H, jedes s), 6,61 & 6,83(1H, jedes s), 7,14(1H, t), 7,36(2H, m), 7,59(2H, m), 8,97 & 9,06(1H, brs)
52		farblose Kristalle (HCl-Salz) 172-173 (iso-PrOH/ Et ₂ O)	3416, 2970, 1684, 1646, 1511, 1403, 1270, 1219, 1180, 1074, 1035, 853	1,15 & 1,21(3H, jedes t), 1,71-1,92(4H, m), 2,21(6H, s), 2,29(3H, s), 2,45(2H, m), 3,08(2H, m), 3,21(2H, s), 3,30-3,50(2H, m), 3,78(1H, m), 3,79 & 3,80(3H, jedes s), 4,72(2H, brs), 6,51 & 6,55(1H, jedes s), 6,82(1H, s), 6,92(2H, s), 8,48 & 8,55(1H, brs)
53		farblose Kristalle (HCl-Salz) 169-171 (MeOH/Et ₂ O)	3383, 2938, 2714, 2592, 1646, 1489, 1456, 1418, 1325, 1285, 1134, 1104, 1031, 978, 942, 749	1,47-2,26(6H, m), 2,09 & 2,10(3H, jedes s), 2,15, 2,17 & 2,19(6H, jedes s), 2,87 & 2,93(3H, jedes s), 3,00-3,22(4H, m), 3,33(2H, brs), 3,84 & 4,49(1H, m), 4,56 & 4,60(2H, jedes s), 6,16-6,36(1H, m), 6,44-6,65(2H, m), 7,18-7,40 (5H, m)

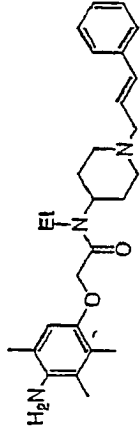
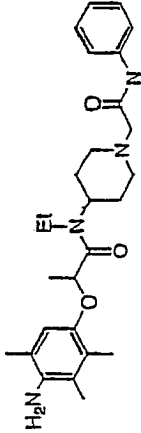
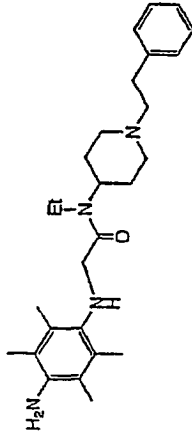
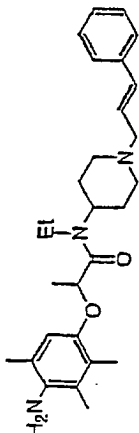
Nr.	Chemische Struktur	Eigenschaften Fp. (°C) (Lösungsmittel)	IR (CHCl ₃) cm ⁻¹	¹ H-NMR (CDCl ₃)
54		farblose Kristalle (HCl-Salz) 166-168 (MeOH/Et ₂ O)	3416, 2939, 1647, 1489, 1458, 1417, 1323, 1303, 1287, 1244, 1134, 1098, 1030, 940, 704	0,64-0,77(2H, m), 0,79-0,94(2H, m), 1,44-1,82(4H, m), 1,92-2,23(2H, m), 2,09 & 2,10(3H, jedes s), 2,14, 2,15 & 2,18(6H, jedes s), 2,54 & 2,55(2H, jedes s), 2,80 & 2,86(3H, jedes s), 2,94-3,10(2H, m), 3,35(2H, brs), 3,72 & 4,38(1H, m), 4,54 & 4,57(2H, jedes s), 6,52 & 6,57(1H, jedes s), 7,17(1H, m), 7,23-7,37(4H, m)
55		farblose Kristalle (HCl-Salz) 188-190 (MeOH/Et ₂ O)	3416, 3214, 2950, 1684, 1646, 1544, 1489, 1457, 1418, 1323, 1303, 1285, 1132, 1102, 1030, 760, 700	1,23-1,33(4H, m), 1,47-1,93(4H, m), 2,10(3H, s), 2,15 & 2,19(6H, jedes s), 2,24(1H, m), 2,33(1H, m), 2,82-2,93(2H, m), 2,88 & 2,95(3H, s), 2,99 & 3,00(2H, jedes s), 3,35(2H, brs), 3,87 & 4,42(1H, m), 4,57 & 4,60(2H, jedes s), 6,54 & 6,58(1H, jedes s), 7,15-7,33(5H, m), 7,62 & 7,68(1H, brs)
56		farblose Kristalle (HCl-Salz) 193-195 (MeOH/Et ₂ O)	2942, 2860, 2593, 1694, 1642, 1597, 1488, 1451, 1306, 1260, 1230, 1132, 1102, 946	1,81-2,33(6H, m), 2,10(3H, s), 2,15, 2,17 & 2,20(6H, jedes s), 2,87 & 2,94(3H, jedes s), 3,03-3,13(2H, m), 3,81 & 3,83(2H, jedes s), 3,87 & 4,51(1H, m), 4,57 & 4,61(2H, jedes s), 6,45 & 6,60(1H, jedes s), 7,46(2H, m), 7,57(1H, m), 7,98(2H, m)
57		farblose Kristalle (HCl-Salz) 180-184 (iso-PrOH/ Et ₂ O)	1646, 1515, 1486, 1445, 1400, 1166, 1138, 1020	1,14 & 1,23(3H, jedes t), 1,74-1,98(4H, m), 2,19(6H, s), 2,27(3H, s), 2,43(2H, m), 3,07(2H, m), 3,18(2H, s), 3,31 & 3,40(2H, jedes q), 3,45(2H, brs), 3,78 & 3,79(3H, jedes s), 4,01 & 4,16(1H, m), 4,70 & 4,72(2H, jedes s), 6,27 & 6,29(1H, m), 6,40 & 6,44(1H, m), 6,71 & 6,73(1H, jedes s); 6,90(2H, s), 8,47 & 8,54(1H, brs)

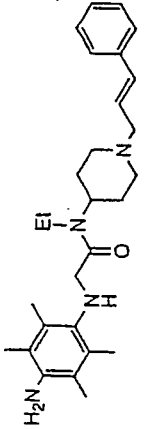
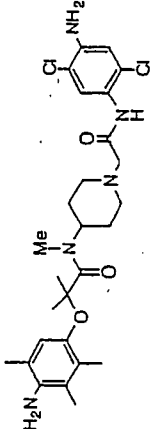
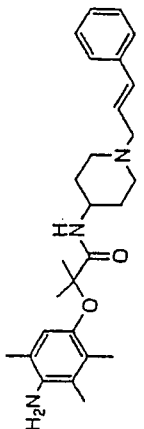
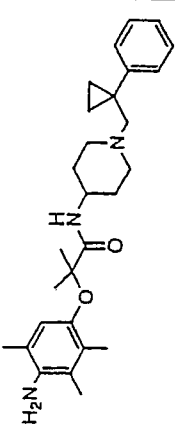
Nr.	Chemische Struktur	Eigenschaften Fp. (°C) (Lösungsmittel)	IR (OHCl ₃) -1 cm	¹ H-NMR (CDCl ₃)
58		braune Kristalle (HCl-Salz) 226-228 (EtOH/MeCN)	1645, 1515, 1446, 1350, 1296, 1166, 1139, 1061, 1023	1,67-1,92(4H, m), 2,18(6H, s), 2,27(3H, s), 2,45(2H, m), 2,85 & 2,97(3H, jedes s), 3,07(2H, m), 3,18(2H, s), 3,46(2H, brs), 3,78 & 3,79(3H, jedes s), 4,03 & 4,46(1H, m), 4,71 & 4,74(2H, s), 6,27 & 6,29(1H, jedes d), 6,39 & 6,42 (1H, jedes d), 6,72 & 6,74(1H, jedes s), 6,90(2H, s), 8,47 & 8,52(1H, brs)
59		farblose Kristalle (HCl-Salz) 201-203 (EtOH/MeCN)	1694, 1646, 1599, 1557, 1515, 1447, 1166, 1139, 1061, 1021	1,69(2H, m), 1,85(2H, m), 2,42(2H, m), 2,89 & 3,01 (3H, jedes s), 2,97-3,01(2H, m), 3,13(2H, s), 3,45((2H, brs), 3,76 & 3,80(3H, jedes s), 4,01 & 4,43(1H, m), 4,71 & 4,73 (2H, jedes s), 6,27 & 6,29(1H, m), 6,39 & 6,40(1H, m), 6,72(1H, m), 7,12(1H, d), 7,34(2H, t), 7,56(2H, d), 8,97 & 9,02(1H, brs)
60		farblose Kristalle (HCl-Salz) 183-185 (MeOH/Et ₂ O)	3411, 2963, 1687, 1638, 1534, 1486, 1415, 1291, 1113, 1090, 951, 764	1,38-1,97(7H, m), 1,46(9H, s), 2,10(3H, s), 2,12 & 2,14(3H, jedes s), 2,17 & 2,18(3H, jedes s), 2,36(1H, m), 2,47-2,57 (1H, m), 2,81 & 2,92(3H, jedes s), 3,02(2H, m), 3,16 & 3,19 (2H, jedes s), 3,34(2H, brs), 4,22 & 4,52(1H, m), 4,79 & 4,83(1H, jedes q), 6,46 & 6,51(1H, jedes s), 7,11(1H, m), 7,19-7,27(1H, m), 7,38(1H, dd), 7,97(1H, d), 9,33 & 9,41 (1H, brs)
61		farblose Kristalle (HCl-Salz) 190-192 (MeOH/Et ₂ O)	3424, 2942, 1688, 1634, 1538, 1478, 1416, 1286, 1240, 1113, 1074, 1035	1,41-1,98(7H, m), 2,10 & 2,11(3H, jedes s), 2,13 & 2,14(3H, jedes s), 2,17 & 2,18(3H, jedes s), 2,22 & 2,23(6H, jedes s), 2,25-2,53(2H, m), 2,83 & 2,93(3H, jedes s), 2,98-3,12(2H, m), 3,15-3,23(2H, m), 3,34(2H, brs), 4,23 & 4,50(1H, m), 4,80 & 4,83 (1H, jedes q), 6,46 & 6,52(1H, jedes s), 7,05-7,15(3H, m), 8,48-8,67(1H, m)

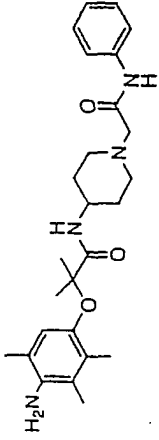
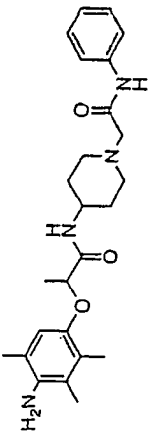
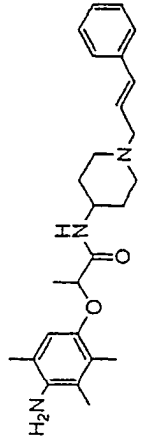
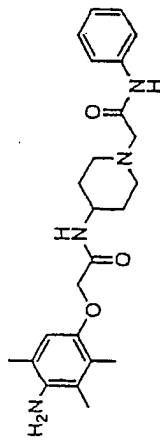
Nr.	Chemische Struktur	Eigenschaften Fp. (°C) (Lösungsmittel)	IR (CHCl ₃) cm ⁻¹	¹ H-NMR (CDCl ₃)
62		blasse gelbe Kristalle (HCl-Salz) 178-180 (MeOH/Et ₂ O)	3410, 2937, 2712, 1638, 1487, 1452, 1413, 1323, 1283, 1244, 1215, 1113, 1075, 976, 749	1,25-2,03(6H, m), 1,54(3H, t), 2,09(3H, s), 2,12 & 2,13(3H, jedes s), 2,17 & 2,18(3H, jedes s), 2,82 & 2,92(3H, jedes s), 3,04(2H, m), 3,09-3,18(2H, m), 3,31(2H, brs), 4,11 & 4,50(1H, m), 4,73-4,92(1H, m), 6,17-6,32(1H, m), 6,43-6,58(2H, m), 7,22(1H, m), 7,30(2H, m), 7,37(2H, m)
63		farblose Kristalle (HCl-Salz) 169-171 (MeOH/Et ₂ O)	3411, 2937, 1648, 1605, 1486, 1460, 1417, 1323, 1285, 1243, 1115, 1032, 759, 700	0,75-0,86(1H, m), 0,91-1,02(1H, m), 1,15-1,27(1H, m), 1,32-2,22(7H, m), 1,54(3H, t), 2,09(3H, s), 2,12 & 2,13(3H, jedes s), 2,14 & 2,16(3H, jedes s), 2,26-2,57(2H, m), 2,81 & 2,90(3H, jedes s), 2,98-3,16(2H, m), 3,32(2H, brs), 4,10 & 4,47(1H, m), 4,79(1H, m), 6,45 & 6,50(1H, jedes s), 7,03(2H, m), 7,14(1H, m), 7,20-7,29(2H, m)
64		farblose Kristalle (HCl-Salz) 182-185 (MeOH/Et ₂ O)	3411, 3203, 2940, 2590, 1688, 1638, 1545, 1486, 1458, 1416, 1322, 1284, 1110, 1030, 760, 700	1,19-1,33(4H, m), 1,47-1,90(7H, m), 2,07-2,38(2H, m), 2,10(3H, s), 2,12 & 2,13(3H, jedes s), 2,16 & 2,17(3H, jedes s), 2,75-2,90(2H, m), 2,83 & 2,93(3H, jedes s), 2,94-3,03(2H, m), 3,34(2H, brs), 4,15 & 4,42(1H, m), 4,73-4,86(1H, m), 6,45 & 6,50(1H, jedes s), 7,15-7,32(5H, m), 7,59 & 7,67(1H, brs)
65		farblose Kristalle (HCl-Salz) 176-178 (MeOH/Et ₂ O)	3368, 2932, 2874, 2573, 1647, 1598, 1492, 1459, 1417, 1293, 1244, 1137, 1109, 1038, 757	1,47-1,98(4H, m), 2,10(3H, s), 2,15, 2,16 & 2,20(6H, jedes s), 2,29-2,60(4H, m), 2,84-3,12(2H, m), 2,88 & 2,94(3H, jedes s), 3,34(2H, brs), 3,88 & 4,49(1H, m), 3,98(2H, d), 4,02-4,12(1H, m), 4,57 & 4,61(2H, jedes s), 6,54 & 6,59(1H, jedes s), 6,87-7,01(3H, m), 7,24-7,32(2H, m)

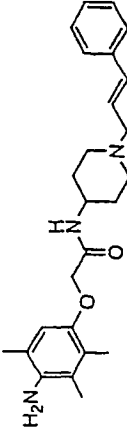
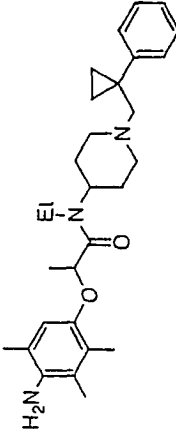
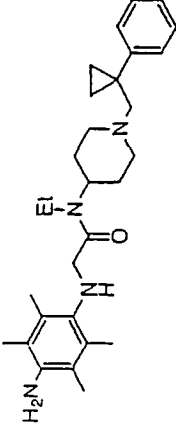
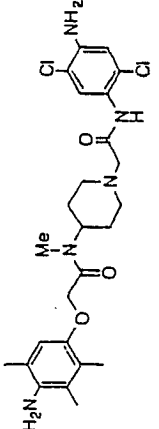
Nr.	Chemische Struktur	Eigenschaften Fp. (°C) (Lösungsmittel)	IR (CHCl ₃) cm ⁻¹	¹ H-NMR (CDCl ₃)
66		farblose Kristalle (HCl-Salz) 186-188 (MeOH/Et ₂ O)	3392, 3214, 2590, 1672, 1556, 1487, 1461, 1415, 1286, 1131, 1103, 1031, 951, 700	1,15-1,23(2H, m), 1,25-1,32(1H, m), 1,50-1,93(4H, m), 2,06(1H, m), 2,10(3H, s), 2,15(3H, s), 2,19(3H, s), 2,24(1H, m), 2,33(1H, m), 2,81-3,06(2H, m), 2,88 & 2,96(3H, jedes s), 3,00(2H, s), 3,35(2H, brs), 3,88 & 4,42(1H, m), 4,57 & 4,60(2H, jedes s), 6,54 & 6,58(1H, jedes s), 7,13-7,33(6H, m)
67		farblose Kristalle (HCl-Salz) 178-180 (MeOH/Et ₂ O)	3982, 2939, 2586, 1618, 1482, 1410, 1156, 1096, 978, 950, 748	1,37-1,67(2H, m), 1,56(6H, s), 1,73-1,86(2H, m), 1,88-2,20(2H, m), 2,05 & 2,08(3H, s), 2,09(3H, s), 2,13 & 2,16(3H, jedes s), 2,85 & 3,13(3H, jedes s), 2,92-3,19(4H, m), 3,32(2H, brs), 4,59 & 4,70(1H, m), 6,17-6,35(1H, m), 6,33 & 6,38(1H, jedes s), 6,48 & 6,52(1H, jedes d), 7,22(1H, m), 7,30(2H, m), 7,36(2H, m)
68		farblose Kristalle (HCl-Salz) 167-169 (iso-PrOH/ Et ₂ O)	3382, 2939, 2587, 1622, 1482, 1409, 1318, 1156, 1089, 1029, 763, 704	(HCl-Salz in CD ₃ OD): 1,12(4H, m), 1,43-1,77(2H, m), 1,60(6H, s), 1,99-2,15(2H, m), 2,18 & 2,19(3H, jedes s), 2,28(6H, s), 2,79 & 3,01(3H, jedes s), 2,84-3,15(2H, m), 3,46-3,66(2H, m), 3,49(2H, s), 4,52 & 4,74-4,86(1H, m), 6,41 & 6,45(1H, jedes s), 7,30(1H, m), 7,39(2H, m), 7,44-7,57(2H, m)
69		farblose Kristalle (HCl-Salz) 184-186 (MeOH/Et ₂ O)	3416, 3194, 2946, 2590, 1688, 1630, 1548, 1482, 1460, 1403, 1321, 1156, 1092, 1029, 953, 759	1,19-1,32(4H, m), 1,37-1,84(10H, m), 2,03-2,20 & 2,34(2H, m), 2,07(3H, s), 2,10(3H, s), 2,14(3H, s), 2,72-2,92(2H, m), 2,86 & 2,95(2H, jedes s), 3,00 & 3,14(3H, jedes s), 3,34(2H, brs), 4,49 & 4,71(1H, m), 6,31 & 6,36(1H, jedes s), 7,15-7,32(5H, m), 7,61 & 7,68(1H, brs)

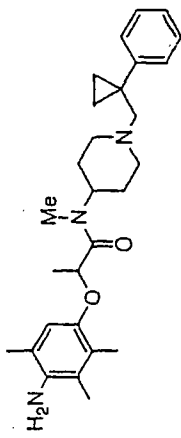
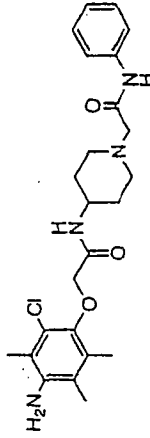
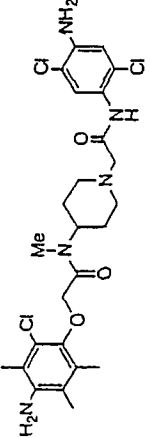
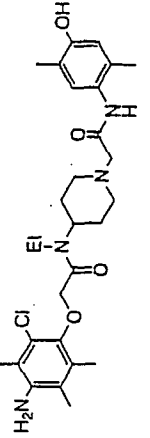
Nr.	Chemische Struktur	Eigenschaften Fp. (°C) (Lösungsmittel)	IR (OHCl ₃) cm ⁻¹	¹ H-NMR (CDCl ₃)
70		farblose Kristalle (HCl-Salz) 179-181 (MeOH/Et ₂ O)	3381, 2947, 2731, 2568, 1649, 1582, 1496, 1450, 1417, 1104, 1065, 1030, 766, 704	(HCl-Salz in CD ₃ OD): 1,09-1,19(4H, m), 1,79-1,96(2H, m), 2,07-2,20(2H, m), 2,29, 2,31, 2,35 & 2,37(12H, jedes s), 2,85 & 2,90(3H, jedes s), 3,01-3,25(2H, m), 3,50 & 3,51(2H, jedes s), 3,55-3,68(2H, m), 3,93 & 4,57(1H, m), 4,21 & 4,44(2H, jedes s), 7,25-7,57(5H, m)
71		farblose Kristalle (HCl-Salz) 178-180 (MeOH/Et ₂ O)	3416, 2968, 2596, 1693, 1629, 1600, 1556, 1490, 1448, 1316, 1236, 1131, 1111, 1032	1,16-1,30(3H, m), 1,76(2H, m), 1,82-2,08(2H, m), 2,10(3H, s), 2,16 & 2,21(6H, jedes s), 2,36(2H, m), 2,99(2H, m), 3,13(2H, s), 3,25-3,51(4H, m), 3,92 & 4,15(1H, m), 4,58 & 4,59(2H, jedes s), 6,55 & 6,60(1H, jedes s), 7,12(1H, t), 7,34(2H, t), 7,55(2H, m), 8,93 & 9,06(1H, brs)
72		farblose Kristalle (HCl-Salz) 180-184 (EtOH/Et ₂ O)	1687, 1638, 1546, 1498, 1456, 1417, 1320, 1304, 1100, 1031	1,28(4H, m), 1,70-1,92(4H, m), 2,07(3H, s), 2,24(3H, s), 2,25(3H, s), 2,34(2H, m), 2,89(2H, m), 2,92(2H, s), 3,01 & 3,02(3H, jedes s), 3,56(2H, brs), 4,20 & 4,50(1H, m), 4,46(2H, s), 7,16-7,21(1H, m), 7,24-7,30(4H, m), 7,66 & 7,70(1H, brs)
73		farblose Kristalle (HCl-Salz) 208-210 (EtOH/Et ₂ O)	1692, 1634, 1556, 1500, 1448, 1411, 1317, 1106, 1050	1,25-1,27(3H, m), 1,82-2,03(4H, m), 2,08(3H, s), 2,25(3H, s), 2,26(3H, s), 2,43(2H, m), 3,01(2H, m), 3,15(2H, s), 3,41-3,45(2H, m), 3,56(2H, brs), 4,23(1H, m), 4,45(2H, s), 7,12(1H, t), 7,34(2H, t), 7,58(2H, d), 9,01 & 9,08(1H, brs)

Nr.	Chemische Struktur	Eigenschaften Fp. (°C) (Lösungsmittel)	IR (CHCl ₃) cm ⁻¹	¹ H-NMR (CDCl ₃)
74		farblose Kristalle (HCl-Salz) 170-172 (MeOH/Et ₂ O)	3406, 2938, 2596, 1650, 1485, 1460, 1324, 1284, 1215, 1133, 1111, 1033, 977, 945	1,15 & 1,20(3H, m), 1,66-2,24(6H, m), 2,10(3H, s), 2,15(3H, s), 2,17 & 2,20(3H, jedes s), 3,05(2H, m), 3,14 (2H, m), 3,25-3,43(4H, m), 3,42 & 3,83(1H, m), 4,58(2H, s), 6,26(1H, m), 6,51(1H, m), 6,54 & 6,60 (1H, jedes s), 7,22(1H, t), 7,30(2H, t), 7,37(2H, d)
75		farblose Kristalle (HCl-Salz) 173-174 (MeOH/Et ₂ O)	3405, 3193, 2974, 1695, 1623, 1556, 1489, 1448, 1315, 1259, 1215, 1109, 1030, 949	1,15 & 1,16(3H, jedes t), 1,37-1,94(7H, m), 1,95-2,44(2H, m), 2,09(3H, s), 2,13(3H, s), 2,17 & 2,18(3H, jedes s), 2,85- 3,02(2H, m), 3,09 & 3,13(2H, jedes s), 3,20-3,52(4H, m), 4,05-4,24(1H, m), 4,73 & 4,80(1H, jedes q), 6,51 & 6,53 (1H, jedes s), 7,11(1H, t), 7,33(2H, t), 7,55(2H, m), 8,91 & 9,07(1H, brs)
76		farblose Kristalle (HCl-Salz) 162-164 (MeOH/Et ₂ O)	3402, 2945, 2736, 2558, 1643, 1584, 1480, 1384, 1290, 1112, 1072, 954, 754, 702	1,08-1,24(3H, m), 1,58-2,02(4H, m), 2,06-2,23(2H, m), 2,12 & 2,14(6H, jedes s), 2,29(6H, s), 2,53-2,67(2H, m), 2,78(2H, m), 3,07(2H, m), 3,20 & 3,38(2H, jedes q), 3,27- 3,57 & 4,49(3H, m), 3,61(2H, s), 7,15-7,34(5H, m)
77		blassgelbe Kristalle (HCl-Salz) 177-179 (MeOH/Et ₂ O)	3410, 2937, 2592, 1642, 1485, 1460, 1431, 1377, 1323, 1285, 1215, 1132, 1112, 1028, 976, 946	1,05-1,16(3H, m), 1,33-2,26(6H, m), 1,52 & 1,55(3H, jedes d), 2,09(3H, s), 2,11 & 2,12(3H, s), 2,18(3H, s), 2,90-3,53 (6H, m), 3,11 & 3,15(2H, jedes d), 4,11 & 4,42(1H, m), 4,72 & 4,79(1H, jedes q), 6,25(1H, m), 6,43-6,62(2H, m), 7,23(1H, t), 7,27-7,40(4H, m)

Nr.	Chemische Struktur	Eigenschaften Fp. (°C) (Lösungsmittel)	IR (CHCl ₃) cm ⁻¹	¹ H-NMR (CDCl ₃)
78		farblose Kristalle (HCl-Salz) 185-187 (MeOH/Et ₂ O)	3406, 2939, 2710, 2555, 1646, 1580, 1450, 1384, 1278, 1211, 1113, 1072, 980, 946	1,16(3H, m), 1,45-2,20(6H, m), 2,12 & 2,14(6H, jedes s), 2,28(6H, s), 3,05(2H, m), 3,10-3,23(2H, m), 3,27-3,63 & 4,50(4H, m), 3,37 & 3,48(2H, jedes q), 3,61(2H, s), 6,16-6,33(1H, m), 6,50 & 6,52(1H, jedes d), 7,22(1H, t), 7,31(2H, t), 7,37(2H, d)
79		farblose Kristalle (HCl-Salz)	3442, 2941, 1684, 1618, 1534, 1489, 1399, 1156, 1081	1,56(6H, s), 1,40-1,75(2H, m), 1,75-1,95(2H, m), 2,06, 2,08, 2,09, 2,10, 2,14 & 2,16(9H, jedes s), 2,28 & 2,49 (2H, m), 2,86 & 2,88(2H, jedes s), 2,95 & 3,15(3H, s), 2,95-3,15(2H, m), 3,20-3,45(2H, m), 3,85-4,10(2H, m), 4,61 & 4,76(1H, m), 6,32 & 6,37(1H, s), 6,79(1H, s), 8,35 & 8,36(1H, s), 9,59 & 9,64(1H, s)
80		farblose Kristalle (HCl-Salz)	3418, 2936, 2587, 1654, 1522, 1480, 1312, 1156, 1094, 945, 749, 695	1,42(6H, s), 1,45-1,70(2H, m), 1,95-2,10(2H, m), 2,09(3H, s), 2,11(3H, s), 2,14(3H, s), 2,15-2,30(2H, m), 2,85-2,95(2H, m), 3,15(2H, d), 3,42(2H, brs), 3,87(1H, m), 6,26(1H, dt), 6,51(1H, d), 6,56(1H, s), 6,91(1H, d), 7,22(1H, t), 7,30(2H, t), 7,37(2H, d)
81		blaßgelbe Kristalle (HCl-Salz) 205-208 (MeOH/Et ₂ O)	3418, 2932, 2580, 1668, 1532, 1482, 1157, 1107, 701	0,70-0,73(2H, m), 0,84-0,88(2H, m), 1,41(6H, s), 1,35-1,50(2H, m), 1,80-1,90(2H, m), 2,10(3H, s), 2,11(3H, s), 2,14(3H, s), 2,04-2,20(2H, m), 2,55(2H, s), 2,75-2,95(2H, m), 3,41(2H, brs), 3,79(1H, m), 6,54(1H, s), 6,83(1H, d), 7,16(1H, t), 7,25(2H, t), 7,32(2H, d)

Nr.	Chemische Struktur	Eigenschaften Fp. (°C) (Lösungsmittel)	IR (CHCl ₃) cm ⁻¹	¹ H-NMR (CDCl ₃)
82		farblose Kristalle (HCl-Salz)	3360, 2968; 2607, 1687, 1654, 1560, 1534, 1500, 1448, 1316, 1157, 1098, 950, 762, 692	1,44(6H, s), 1,45-1,70(2H, m), 2,00-2,25(2H, m), 2,11(3H, s), 2,12(3H, s), 2,17(3H, s), 2,40-2,55(2H, m), 2,80-3,05(2H, m), 3,13(2H, s), 3,35-3,55(2H, brs), 3,85-4,00(1H, m), 6,55(1H, s), 6,92(1H, d), 7,10 (1H, t), 7,33(2H, t), 7,55(2H, d)
83		farblose Kristalle (HCl-Salz) 186-190 (EtOH/Et ₂ O)	3424, 2936, 2495, 1684, 1601, 1556, 1500, 1448, 1316, 1148, 1116	1,45-1,63(2H, m), 1,51(3H, d), 2,00(2H, m), 2,13(3H, s), 2,14(3H, s), 2,21(3H, s), 2,44(2H, m), 2,83(2H, m), 3,11(2H, s), 3,41(2H, brs), 3,90(1H, m), 4,45(1H, q), 6,48(1H, s), 6,57 & 6,59(1H, brs), 7,10 (1H, t), 7,33(2H, t), 7,55(2H, d), 9,04(1H, brs)
84		blaugelbe Kristalle (HCl-Salz) 232-235 (EtOH/Et ₂ O)	3424, 3193, 2938, 2806, 2594, 1680, 1590, 1552, 1486, 1153, 1118	1,41-1,51(2H, m), 1,50(3H, d), 1,94(2H, m), 2,06- 2,23(2H, m), 2,11(3H, s), 2,13(3H, s), 2,18(3H, s), 2,85(2H, m), 3,13(2H, d), 3,38(2H, brs), 3,86(1H, m), 4,44(1H, q), 6,24(1H, dt), 6,48(1H, s), 6,50(1H, d), 6,54(1H, brs), 7,20-7,23(1H, m), 7,30(2H, t), 7,35-7,37 (2H, m)
85		farblose Kristalle (HCl-Salz) 178-181 (MeOH/Et ₂ O)	3402, 3247, 2946, 2592, 1688, 1600, 1556, 1491, 1448, 1315, 1128, 949	1,48-1,66(2H, m), 2,00-2,09(2H, m), 2,13(3H, s), 2,16(3H, s), 2,21(3H, s), 2,38-2,57(2H, m), 2,86(2H, m), 3,13(2H, s), 3,41(2H, brs), 3,97(1H, m), 4,38(2H, s), 6,50(1H, s), 6,60(1H, brs), 7,11(1H, t), 7,33(2H, m), 7,58(2H, d), 9,04(1H, brs)

Nr.	Chemische Struktur	Eigenschaften Fp. (°C) (Lösungsmittel)	IR (CHCl ₃) cm ⁻¹	¹ H-NMR (ODCl ₃)
86		blasse gelbe Kristalle (HCl-Salz) 196-198 (MeOH/Et ₂ O)	3326, 2934, 2518, 1662, 1547, 1486, 1451, 1326, 1285, 1238, 1214, 1130, 976, 942	1,46-1,75(2H, m), 1,94-2,03(2H, m), 2,09-2,25(2H, m), 2,11(3H, s), 2,15(3H, s), 2,17(3H, s), 2,78-2,99(2H, m), 3,15(2H, d), 3,39(2H, brs), 3,93(1H, m), 4,36(2H, s), 6,26(1H, dt), 6,47-6,63(2H, m), 6,49(1H, s), 7,22(1H, t), 7,30(2H, m), 7,37(2H, d)
87		farblose Kristalle (HCl-Salz) 184-187 (MeOH/Et ₂ O)	3404, 2936, 2579, 1642, 1485, 1461, 1432, 1376, 1322, 1286, 1245, 1215, 1112, 1027 jedes q), 6,48 & 6,50(1H, jedes s), 7,13-7,20(1H, m), 7,22-7,38(4H, m)	0,64-0,74 & 0,81-0,90(4H, m), 1,06(3H, m), 1,19-1,28(1H, m), 1,44-1,77(2H, m), 1,50 & 1,52(3H, jedes d), 1,82-1,91(2H, m), 1,97-2,23(1H, m), 2,08 & 2,09(3H, jedes s), 2,10 & 2,11(3H, jedes s), 2,16(3H, s), 2,51 & 2,55(2H, jedes s), 2,87-3,05(2H, m), 3,09-3,55(4H, m), 3,98 & 4,29(1H, m), 4,69 & 4,76(1H, m), 6,50(1H, jedes s), 7,13-7,20(1H, m), 7,22-7,38(4H, m)
88		farblose Kristalle (HCl-Salz) 183-186 (MeOH/Et ₂ O)	3403, 2944, 2728, 2563, 1646, 1581, 1460, 1432, 1296, 1113, 1069, 1028, 943	0,66-0,76 & 0,82-0,88(4H, m), 1,06-1,16(3H, m), 1,44-1,76, 1,81-1,92 & 1,97-2,30(6H, m), 2,12 & 2,14(6H, jedes s), 2,24 & 2,27(6H, jedes s), 2,52 & 2,56(2H, jedes s), 2,96-3,05(2H, m), 3,11 & 3,30(2H, jedes q), 3,24 & 4,37(1H, m), 3,34-3,65(2H, brs), 3,57(2H, s), 7,13-7,22(1H, m), 7,23-7,36(4H, m)
89		farblose Kristalle (HCl-Salz) 183-186 (MeOH/Et ₂ O)	3402, 2944, 2591, 1692, 1640, 1530, 1486, 1385, 1302, 1285, 1132, 1100	1,65-1,77(2H, m), 1,78-1,90(1H, m), 1,90-2,03(1H, m), 2,10(3H, s), 2,16 & 2,20(6H, jedes s), 2,33-2,55(2H, m), 2,88 & 2,95(3H, jedes s), 2,92-3,03(2H, m), 3,15 & 3,18(2H, jedes s), 3,36(2H, brs), 3,94 & 4,51(1H, m), 3,99(2H, brs), 4,58 & 4,61(2H, jedes s), 6,55 & 6,59(1H, jedes s), 6,81(1H, s), 8,36 & 8,37(1H, jedes s), 9,56 & 9,64(1H, brs)

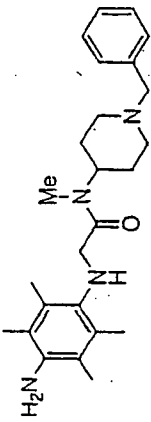
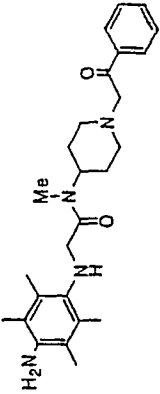
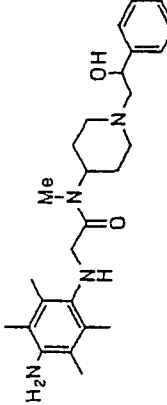
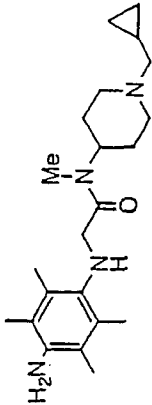
Nr.	Chemische Struktur	Eigenschaften Fp. (°C) (Lösungsmittel)	IR (CHCl ₃) cm ⁻¹	¹ H-NMR (CDCl ₃)
90		farblose Kristalle (HCl-Salz) 172-175 (iso-PrOH/ Et ₂ O)	3416, 2939, 2600, 1634, 1486, 1416, 1323, 1112, 1028, 763, 704	0,68-0,72 & 0,83-0,86(4H, m), 1,24-1,26 & 1,39-1,42 (2H, m), 1,51 & 1,53(3H, jedes d), 1,56-1,77(2H, m), 1,89 & 2,04(2H, m), 2,09(3H, s), 2,11 & 2,12(3H, jedes s), 2,15(3H, s), 2,52 & 2,55(2H, jedes s), 2,76 & 2,84(3H, jedes s), 2,97(2H, m), 3,31(2H, brs), 4,00 & 4,38(1H, m), 4,76 & 4,79(1H, jedes q), 6,43 & 6,49(1H, jedes s), 7,14-7,21(1H, m), 7,23-7,32(4H, m)
91		farblose Kristalle (HCl-Salz) 221-224 (MeOH/Et ₂ O)	3258, 1657, 1601, 1556, 1500, 1448, 1408, 1315, 1106, 953, 756, 694	1,69(2H, m), 2,09(3H, s), 2,09-2,10(2H, m), 2,22(3H, s), 2,25(3H, s), 2,49(2H, m), 2,91(2H, m), 3,15(2H, s), 3,59(2H, brs), 4,01(1H, m), 4,27(2H, s), 7,00(1H, brs), 7,11(1H, t), 7,34(2H, t), 7,57(2H, d), 9,09(1H, brs)
92		bläufbraune Kristalle (HCl-Salz) 216-219 (EtOH/Et ₂ O)	3424, 2948, 1692, 1634, 1534, 1497, 1456, 1398, 1319, 1304, 1101, 1049, 950	1,73-1,84(4H, m), 2,08(3H, s), 2,25(6H, s), 2,49(2H, m), 2,92 & 3,03(3H, jedes s), 2,99-3,03(2H, m), 3,16(2H, s), 3,55(2H, brs), 3,99(2H, brs), 4,27 & 4,55(1H, m), 4,47 (2H, s), 6,81(1H, s), 8,38(1H, s), 9,63 & 9,66(1H, brs)
93		farblose Kristalle (HCl-Salz) 193-197 (MeOH/Et ₂ O)	3208, 2972, 1632, 1549, 1520, 1463, 1412, 1320, 1104, 952	1,24(3H, m), 1,85-2,03(4H, m), 2,07(3H, s), 2,21(6H, s), 2,25(3H, s), 2,26(3H, s), 2,45(2H, m), 3,03(2H, m), 3,16(2H, s), 3,39 & 3,44(2H, m), 3,56(2H, brs), 4,25 (1H, m), 4,46(2H, s), 4,70(1H, s), 6,62(1H, s), 7,61 (1H, s), 8,88 & 8,95(1H, brs)

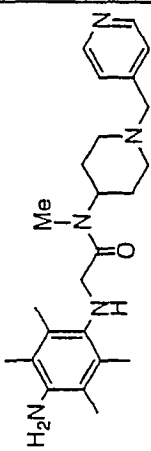
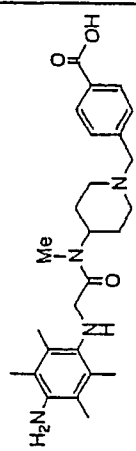
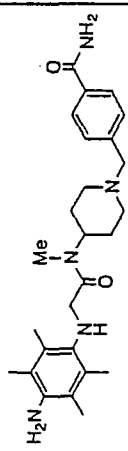
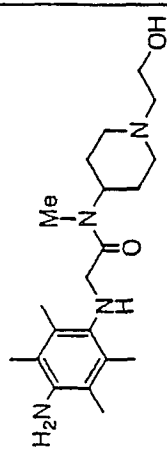
Nr.	Chemische Struktur	Eigenschaften Fp. (°C) (Lösungsmittel)	IR (CHCl ₃) cm ⁻¹	¹ H-NMR (CDCl ₃)
94		farblose Kristalle (HCl-Salz) 178-181 (MeOH/Et ₂ O)	3402, 2944, 2726, 2554, 1643, 1464, 1426, 1391, 1290, 1073	0,77-0,86, 0,92-1,01 & 1,10-1,28(3H, m), 1,14 & 1,16(3H, jedes t), 1,42-2,02(5H, m), 2,04-2,42(3H, m), 2,12 & 2,14 (6H, jedes s), 2,24 & 2,28(6H, jedes s), 2,50 & 2,53(1H, jedes dd), 3,04-3,16(2H, m), 3,18 & 3,36(2H, jedes q), 3,23-3,52 (2H, brs), 3,29 & 4,46(1H, m), 3,60(2H, s), 7,01-7,07(2H, m), 7,14(1H, t), 7,20-7,29(2H, m)
95		farblose Kristalle (HCl-Salz) 178-180 (MeOH/Et ₂ O)	3416, 2943, 1672, 1544, 1486, 1460, 1390, 1326, 1284, 1240, 1215, 1128, 951	0,77-0,86, 0,92-1,00 & 1,16-1,28(3H, m), 1,49-1,63 (2H, m), 1,67(1H, m), 1,92-2,02(2H, m), 2,11(3H, s), 2,15(3H, s), 2,17(3H, s), 2,09-2,27(2H, m), 2,36(1H, dd), 2,50(1H, dd), 2,92(2H, m), 3,38(2H, brs), 3,91(1H, m), 4,36(2H, s), 6,48(1H, s), 6,56(1H, brs), 7,04(2H, d), 7,14(1H, t), 7,18-7,27(2H, m)
96		farblose Kristalle (HCl-Salz) 175-178 (MeOH/Et ₂ O)	3402, 2944, 2592, 1672, 1590, 1545, 1487, 1460, 1325, 1286, 1241, 1132, 1027	0,71(2H, m), 0,85(2H, m), 1,41(2H, m), 1,75-1,90(2H, m), 2,07-2,22(2H, m), 2,11(3H, s), 2,14(3H, s), 2,16 (3H, s), 2,55(2H, s), 2,82(2H, m), 3,38(2H, brs), 3,84 (1H, m), 4,33(2H, s), 6,47(1H, s), 6,50(1H, brs), 7,16 (1H, t), 7,22-7,28(2H, m), 7,29-7,34(2H, m)
97		farblose Kristalle (HCl-Salz) 208-211 (MeOH/Et ₂ O)	2944, 2506, 1663, 1588, 1545, 1487, 1456, 1314, 1282, 1239, 1214, 1129	1,46-1,63(2H, m), 1,94-2,03(2H, m), 2,12(3H, s), 2,15(3H, s), 2,18(3H, s), 2,23(2H, m), 2,59(2H, m), 2,79(2H, m), 2,89(2H, m), 3,39(2H, brs), 3,93(1H, m), 4,37(2H, s), 6,49(1H, s), 6,58(1H, brs), 7,16-7,22(3H, m), 7,24-7,34(2H, m)

Nr.	Chemische Struktur	Eigenschaften Fp. (°C) (Lösungsmittel)	IR (CHCl ₃) cm ⁻¹	¹ H-NMR (CDCl ₃)
98		farblose Kristalle (HCl-Salz)	3417, 2932, 1672, 1534, 1477, 1157, 1095, 953, 774	1,43(6H, s), 1,45-1,70(2H, m), 2,03-2,20(2H, m), 2,10(3H, s), 2,12(3H, s), 2,15(3H, s), 2,22(6H, s), 2,53(2H, m), 2,90-3,05(2H, m), 3,20(2H, s), 3,42(2H, brs), 3,93(1H, m), 6,55(1H, s), 6,92(1H, d), 7,08(3H, m), 8,61(1H, brs)
99		farblose Kristalle (HCl-Salz)	3416, 2934, 2586, 1654, 1522, 1477, 1155, 1094, 700	0,78-0,85(1H, m), 0,93-0,98(1H, m), 1,18-1,28(1H, m), 1,41 (3H, s), 1,42(3H, s), 1,45-1,63(2H, m), 1,67(1H, m), 1,92- 2,02(2H, m), 2,09(3H, s), 2,10(3H, s), 2,14(3H, s), 2,15- 2,28(2H, m), 2,37(1H, dd), 2,50(1H, dd), 2,85-3,05(2H, m), 3,35-3,50(2H, brs), 3,84(1H, m), 6,56(1H, s), 6,89 (1H, d), 7,04(2H, d), 7,13(1H, t), 7,20-7,31(2H, m)
100		farblose Kristalle (HCl-Salz)	3424, 2968, 1676, 1534, 1482, 1157, 1091, 953, 764	1,43 & 1,44(15H, jedes s), 1,45-1,65(2H, m), 1,95-2,10(2H, m), 2,10 & 2,12(6H, s), 2,16(3H, s), 2,45-2,65(2H, m), 2,85-3,00(2H, m), 3,19(2H, s), 3,35-3,50(2H, brs), 3,85- 4,00(1H, m), 6,56(1H, s), 6,93(1H, d), 7,11(1H, t), 7,20- 7,30(1H, m), 7,38(1H, d), 7,95(1H, d), 9,36(1H, brs)
101		farblose Kristalle (HCl-Salz) 200-203 (EtOH/Et ₂ O)	3419, 2942, 2580, 1691, 1666, 1592, 1487, 1459, 1428, 1152, 1118, 1040, 760, 701	0,70, 0,84 & 1,35(6H, m), 1,47(3H, d), 1,80(2H, m), 2,05-2,16(2H, m), 2,10(3H, s), 2,12(3H, s), 2,16(3H, s), 2,52(2H, s), 2,75-2,83(2H, m), 3,37(2H, brs), 3,76 (1H, m), 4,40(1H, q), 6,45(1H, s), 6,45-6,47(1H, brs), 7,17(1H, t), 7,22-7,26(2H, m), 7,30-7,32(2H, m)

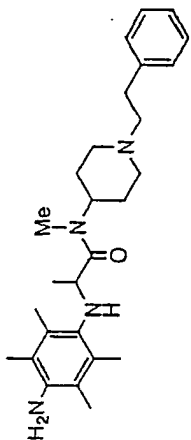
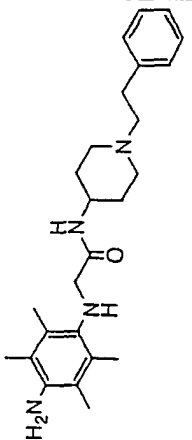
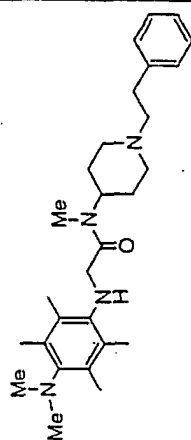
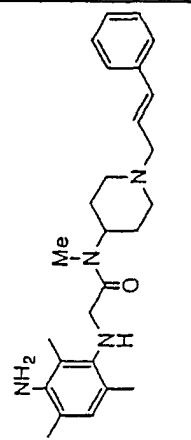
Nr.	Chemische Struktur	Eigenschaften Fp. (°C) (Lösungsmittel)	IR (CHCl ₃) cm ⁻¹	¹ H-NMR (CDCl ₃)
102		farblose Kristalle (HCl-Salz) 190-194 (EtOH/Et ₂ O)	3418, 1684, 1541, 1498, 1486, 1460, 1324, 1149, 1116, 1030, 956	1,21-1,30(4H, m), 1,41-1,55(2H, m), 1,50(3H, d), 1,94(2H, m), 2,12(3H, s), 2,14(3H, s), 2,19(3H, s), 2,33(2H, m), 2,65-2,73(2H, m), 2,97(2H, s), 3,40(2H, brs), 3,85(1H, m), 4,43(1H, q), 6,46(1H, s), 6,53 (1H, brs), 7,18-7,31(5H, m), 7,67(1H, brs)
103		farblose Kristalle (HCl-Salz) (iso-PrOH/ Et ₂ O)	2938, 1634, 1599, 1492, 1417, 1114, 1040, 759, 694	1,54(3H, d), 1,56-1,88(4H, m), 2,10(3H, s), 2,13 & 2,14 (3H, jedes s), 2,17(3H, s), 2,24(2H, m), 2,53(2H, m), 2,83 & 2,92(3H, jedes s), 3,06(2H, m), 3,34(2H, brs), 3,97(2H, d), 4,03-4,06(1H, m), 4,15 & 4,47-4,53(1H, m), 4,77-4,85 (1H, m), 6,45 & 6,51(1H, jedes s), 6,91-6,97(3H, m), 7,26- 7,31(2H, m)
104		farblose Kristalle (HCl-Salz) 180-183 (MeOH/Et ₂ O)	3402, 3217, 2945, 1680, 1540, 1487, 1458, 1324, 1283, 1127, 1030, 956	1,25, 1,28, 1,46-1,64 & 1,93-2,03(8H, m), 2,12(3H, s), 2,15(3H, s), 2,19(3H, s), 2,36(2H, m), 2,73(2H, m), 2,99(2H, s), 3,40(2H, brs), 3,92(1H, m), 4,36(2H, s), 6,49(1H, s), 6,57(1H, brs), 7,14-7,22(1H, m), 7,23-7,32(4H, m), 7,69(1H, brs)
105		farblose Kristalle (HCl-Salz) 178-180 (MeOH/Et ₂ O)	3417, 2944, 2592, 1664, 1595, 1496, 1418, 1371, 1321, 1285, 1142, 1129, 1103, 1033	1,46-1,62(2H, m), 1,70-1,95(2H, m), 2,01-2,22(2H, m), 2,09(3H, s), 2,14(3H, s), 2,18(3H, s), 2,76-3,01(2H, m), 2,83 & 2,90(3H, jedes s), 2,92(2H, s), 3,27(3H, s), 3,33 (2H, brs), 3,74 & 4,39(1H, m), 4,54 & 4,56(2H, jedes s), 6,52 & 6,56(1H, jedes s), 7,19(2H, t), 7,29-7,37(1H, m), 7,41(2H, t)

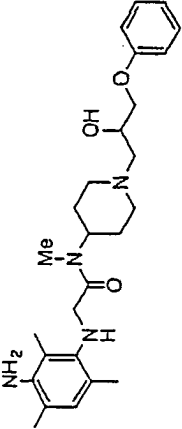
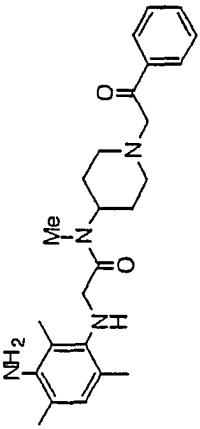
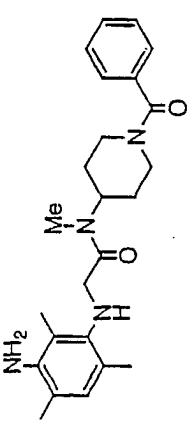
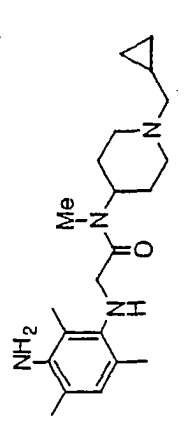
Nr.	Chemische Struktur	Eigenschaften Fp. (°C) (Lösungsmittel)	IR (CHCl ₃) cm ⁻¹	¹ H-NMR (CDCl ₃)
106		farblose Kristalle (HCl-Salz) 173-176 (iso-PrOH/ Et ₂ O)	3423, 1664, 1605, 1544, 1485, 1462, 1386, 1324, 1116, 1034, 953	0,81, 0,95 & 1,20(3H, m), 1,50(3H, d), 1,58(2H, m), 1,66(1H, m), 1,92(2H, m), 2,11(3H, s), 2,12 & 2,13(3H, s), 2,17(3H, s), 2,19(2H, m), 2,33-2,37(1H, m), 2,46-2,51 (1H, m), 2,90(2H, m), 3,38(2H, brs), 3,83(1H, m), 4,44 (1H, q), 6,47(1H, s), 6,52(1H, m), 7,03(2H, d), 7,13 (1H, t), 7,21-7,26(2H, m)
107		farblose Kristalle (HCl-Salz)	3426, 2943, 1684, 1619, 1552, 1518, 1466, 1411, 1157, 1089, 872	1,40-1,88(4H, m), 1,56 & 1,57(6H, jedes s), 2,00-2,32(1H, m), 2,07, 2,08, 2,10, 2,15 & 2,17(15H, jedes s), 2,47(1H, t), 2,86 & 3,14(3H, jedes s), 2,85-3,10(2H, m), 3,10 & 3,16(2H, each s), 3,34(2H, brs), 4,57 & 4,77(1H, m), 5,35(1H, brs), 6,32 & 6,37(1H, jedes s), 6,55(1H, s), 7,48 & 7,50(1H, jedes s), 8,85(1H, brs)
108		farblose Kristalle (HCl-Salz) 176-178 (MeOH/Et ₂ O)	3417, 2934, 1668, 1595, 1544, 1496, 1454, 1372, 1285, 1240, 1129, 961	1,45-1,65(2H, m), 1,84-1,93(2H, m), 2,08-2,23(2H, m), 2,11(3H, s), 2,15(3H, s), 2,16(3H, s), 2,77(2H, m), 2,92(2H, s), 3,27(3H, s), 3,39(2H, brs), 3,85(1H, m), 4,34(2H, s), 6,48(1H, s), 6,53(1H, brs), 7,19(2H, d), 7,30-7,37(1H, m), 7,41(2H, m)
109		schaum- artige Substanz (HCl-Salz)	2565, 1720, 1650, 1498, 1456, 1422, 1396, 1201, 1007, 949, 799	HCl-Salz, in DMSO-d ₆ & CDCl ₃ : 1,78(2H, m), 2,08-2,44(2H, m), 2,14(6H, s), 2,28(6H, s), 2,77-3,04(2H, m), 2,81 & 2,90 (3H, jedes s), 3,25(1H, dd), 3,44-3,69(2H, m), 3,77-3,90 (1H, m), 3,82(2H, s), 4,26(1H, dd), 4,72(1H, m), 7,32 (5H, m)

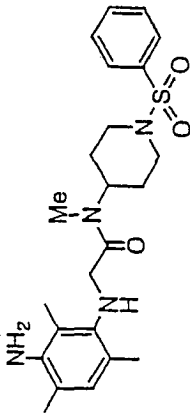
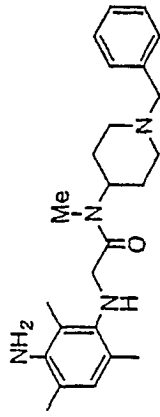
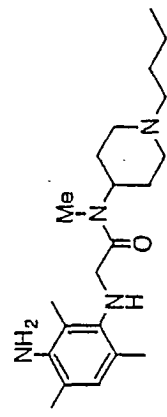
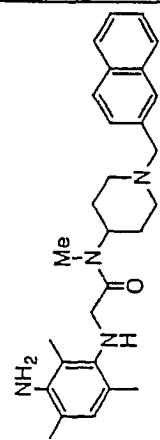
Nr.	Chemische Struktur	Eigenschaften Fp. (°C) (Lösungsmittel)	IR (OHCl ₃) cm ⁻¹	¹ H-NMR (CDCl ₃)
110		weiß amorph (HCl-Salz)	1646, 1497, 1456, 1418, 1309, 1118, 1005, 945, 752, 704	9,7 & 1,78(2H, d), 2,10-2,55(16H, m), 2,77 & 2,80 (3H, jedes s), 2,96(1H, m), 3,06(1H, m), 3,34(2H, m), 3,79 & 4,57(1H, m), 3,98 & 4,13(2H, jedes s), 4,26(2H, m), 7,45(3H, m), 7,65(2H, m), 11,4 & 11,5(1H, s)
111		bläufgelbes Pulver (HCl-Salz) 218-220 (EtOH/Et ₂ O)	3426, 2940, 1692, 1651, 1597, 1450, 1392, 1307, 1263, 1233, 1153, 1109	1,75 & 1,83(2H, m), 2,20(6H, s), 2,24(6H, s), 2,20-2,32 (2H, m), 2,81 & 2,84(3H, jedes s), 3,27-3,43(2H, m), 3,60(2H, m), 3,93 & 4,51(2H, m), 4,60(1H, m), 5,03 & 5,07(2H, jedes s), 7,63(2H, m), 8,00(2H, m)
112		weiße Kristalle (HCl-Salz) 188-190 (MeOH/Et ₂ O)	3418, 2947, 1650, 1500, 1454, 1415, 1312, 1201, 1153, 1106, 1069, 1029	1,71 & 1,83(2H, m), 2,18(6H, s), 2,22(6H, s), 2,18-2,23 (2H, m), 2,79 & 2,81(3H, jedes s), 3,09-3,19(4H, m), 3,72(2H, m), 3,90 & 4,08(2H, jedes s), 4,59(1H, m), 5,18(1H, m), 7,32-7,43(5H, m)
113		weiß amorph (HCl-Salz)	3418, 2948, 1647, 1458, 1420, 1311, 1280, 1202, 1100, 1064, 1031, 950	0,40(2H, m), 0,63(2H, m), 1,11(1H, m), 1,69 & 1,81(2H, d), 2,10-2,40(4H, m), 2,79 & 2,81(3H, jedes s), 3,15-3,80 (4H, m), 3,55(2H, t), 3,82 & 4,58(1H, m), 3,94 & 4,10 (2H, jedes s), 10,87(1H, brs)

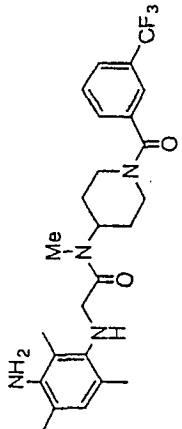
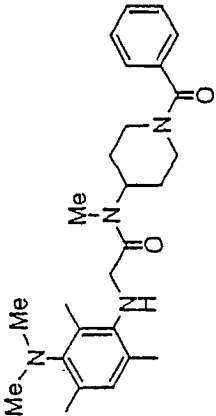
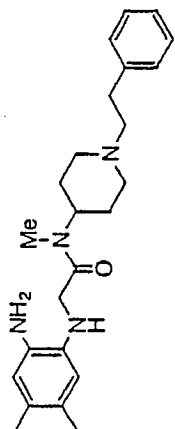
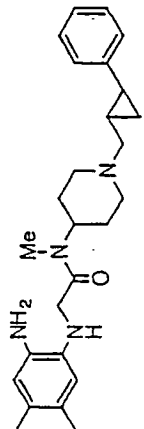
Nr.	Chemische Struktur	Eigenschaften Fp. (°C) (Lösungsmittel)	IR (CHCl ₃) cm ⁻¹	¹ H-NMR (CDCl ₃)
114		blaßgelbe Kristalle (HCl-Salz) >250 (MeOH/Et ₂ O)	3448, 1638, 1603, 1508, 1373, 1308, 1263, 1193, 1110, 1070, 1008, 949, 798	1,67 & 1,80(2H, d), 2,19 & 2,22(12H, s), 2,30-2,50(2H, m), 2,77 & 2,80(3H, jedes s), 2,90-3,30(2H, m), 3,42(2H, d), 3,82 & 4,59(1H, m), 3,92 & 4,08(2H, jedes s), 4,47 & 4,50(2H, jedes s), 11,95(1H, brs)
115		blaßgelb amorph (HCl-Salz)	1708, 1654, 1418, 1272, 1182, 1108, 1067, 1020, 1005, 944, 871, 755	1,67 & 1,78(2H, d), 2,10-2,40(14H, m), 2,77 & 2,80(3H, jedes s), 2,90-3,10(1H, m), 3,10-3,30(1H, m), 3,30-3,50 (2H, m), 3,77 & 4,57(1H, m), 3,97 & 4,12(2H, jedes s), 4,30-4,60(2H, m), 7,77(2H, t), 7,90-8,10(2H, m), 11,42 & 11,52(1H, brs)
116		blaßgelber Farbstoff (HCl-Salz)	3412, 2937, 1652, 1568, 1422, 1394, 1308, 1118, 1104, 943, 869	freie Base in CDCl ₃ : 1,50-2,20(6H, m), 2,12(6H, s), 2,27 (6H, s), 2,75 & 2,90(3H, jedes s), 2,85-2,95(2H, m), 3,32 & 4,54(1H, m), 3,53(2H, d), 3,59(2H, d), 7,40(2H, t), 7,76(2H, d)
117		weiß amorph (HCl-Salz)	3397, 2951, 2748, 1648, 1584, 1460, 1422, 1310, 1155, 1080, 960	1,68 & 1,80(2H, d), 2,00-2,40(12H, m), 2,77 & 2,80 (3H, jedes s), 3,00-3,50(4H, m), 3,55(2H, t), 3,78(2H, q), 3,83 & 4,59(1H, m), 3,95 & 4,12(2H, jedes s), 10,47(1H, brs)

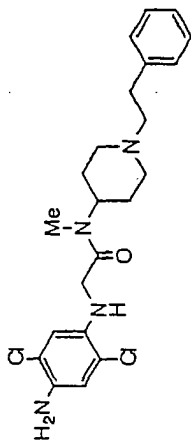
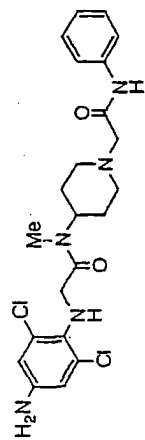
Nr.	Chemische Struktur	Eigenschaften Fp. (°C) (Lösungsmittel)	IR (CHCl ₃) cm ⁻¹	¹ H-NMR (CDCl ₃)
118		bläugelb amorph (HCl-Salz)	1730, 1659, 1643, 1581, 1496, 1424, 1378, 1312, 1221, 1071, 1035, 950, 866, 801	1,68 & 1,80(2H, d), 2,00-2,04(14H, m), 2,78 & 2,80 (3H, jedes s), 2,85(2H, m), 2,98 & 3,17(2H, m), 3,23(2H, brs), 3,48(2H, brs), 3,83 & 4,58(1H, m), 4,03 & 4,20 (2H, jedes s), 11,12(1H, brs)
119		bläugelbe Kristalle (HCl-Salz) >240 (MeOH/Et ₂ O)	1646, 1629, 1496, 1456, 1361, 1308, 1277, 1092, 960, 917	1,75 & 1,87(2H, d), 2,10-2,40(14H, m), 2,77 & 2,79 (3H, jedes s), 3,40-4,10(12H, m), 4,62(1H, m), 11,01 & 11,36(2H, s)
120		weiß amorph (HCl-Salz)	3424, 2940, 1652, 1456, 1366, 1298, 1245, 1160, 1105, 1066	1,63-1,73(2H, m), 2,11-2,33(2H, m), 2,21(6H, s), 2,24 (6H, s), 2,70 & 2,72(3H, jedes s), 2,76 & 2,79(3H, jedes s), 2,96-3,09(4H, m), 3,23(2H, m), 3,57(2H, m), 3,80(2H, s), 4,55(1H, m), 7,24-7,29(3H, m), 7,33-7,37(2H, m)
121		weiß amorph (HCl-Salz)	2942, 2710, 1656, 1642, 1462, 1453, 1416, 1311, 1250, 1075, 1033, 948	freie Base in CDCl ₃ : 0,09(2H, m), 0,51(2H, m), 0,85(1H, m), 1,20 & 1,27(3H, jedes d), 1,42-2,30(8H, m), 2,09(3H, s), 2,10(3H, s), 2,23(3H, s), 2,25(3H, s), 2,69 & 2,77(3H, jedes s), 2,96 & 3,11(2H, m), 3,19 & 4,48(1H, m), 3,40(2H, brs), 3,94(1H, m)

Nr.	Chemische Struktur	Eigenschaften Fp. (°C) (Lösungsmittel)	IR (CHCl ₃) cm ⁻¹	¹ H-NMR (CDCl ₃)
122		farblose Kristalle (HCl-Salz) 205-209 (MeOH/Et ₂ O)	2937, 2690, 1646, 1493, 1456, 1314, 1247, 1072, 1031, 1015	1,21 & 1,28(3H, jedes d), 1,45-1,98(4H, m), 2,05-2,23 (2H, m), 2,09(3H, s), 2,11(3H, s), 2,23(3H, s), 2,25(3H, s), 2,50-2,65(2H, m), 2,70 & 2,78(3H, jedes s), 2,72-2,92 (2H, m), 3,05(2H, m), 3,24 & 4,50(1H, m), 3,40(2H, brs), 3,94(1H, m), 7,13-7,36(5H, m)
123		weiß amorph (HCl-Salz)	3376, 2936, 2714, 1675, 1560, 1456, 1316, 1282, 1252, 1142, 1115, 1067, 956	1,48-1,64(2H, m), 1,97-2,06(2H, m), 2,11(6H, s), 2,19- 2,29(2H, m), 2,23(6H, s), 2,57-2,65(2H, m), 2,76-2,90 (2H, m), 2,93(2H, m), 3,45(2H, s), 3,49(2H, brs), 3,92 (1H, m), 7,17-7,33(5H, m)
124		weiß amorph (HCl-Salz)	3443, 2959, 2716, 1652, 1456, 1364, 1313, 1283, 1162, 1018, 758, 705	1,60-2,10(4H, m), 2,10-2,30(2H, m), 2,19(6H, s), 2,24(6H, s), 2,50-2,70(2H, m), 2,70-2,80(2H, m), 2,76 & 2,80 & 2,90(9H, jedes s), 3,06 & 3,09(2H, d), 3,32 & 4,55(1H, m), 3,68 & 3,71(2H, jedes s)
125		farblose Kristalle (HCl-Salz) 174-176 (MeOH/Et ₂ O)	2937, 2717, 1646, 1577, 1489, 1451, 1334, 1306, 1284, 1153, 1109, 1029, 978, 944	1,42-2,06(6H, m), 2,12(3H, s), 2,18(3H, s), 2,25(3H, s), 2,77 & 2,90(3H, jedes s), 2,98-3,62(6H, m), 3,32 & 4,58 (1H, m), 3,69 & 3,72(2H, jedes s), 6,20-6,38(1H, m), 6,53(1H, m), 6,74 & 6,75(1H, jedes s), 7,20-7,28(1H, m), 7,32(2H, m), 7,35-7,42(2H, m)

Nr.	Chemische Struktur	Eigenschaften Fp. (°C) (Lösungsmittel)	IR (CHCl ₃) cm ⁻¹	¹ H-NMR (CDCl ₃)
126		farblose Kristalle (HCl-Salz) 163-165 (MeOH/Et ₂ O)	2946, 2751, 1650, 1599, 1491, 1242, 1154, 1110, 1079, 1042, 947, 762	1,47-2,35(6H, m), 2,12(3H, s), 2,19(3H, s), 2,24 & 2,25 (3H, jedes s), 2,28-2,44(2H, m), 2,77 & 2,90(3H, jedes s), 2,94-3,20(2H, m), 3,33 & 4,57(1H, m), 3,49(2H, brs), 3,70 & 3,73(2H, jedes s), 3,98(2H, d), 4,03-4,18(1H, m), 6,74 & 6,76(1H, jedes s), 6,89-7,00(3H, m), 7,24-7,33 (2H, m)
127		farblose Kristalle (HCl-Salz) 182-183 (MeOH/Et ₂ O)	3425, 2935, 2562, 1693, 1648, 1597, 1488, 1451, 1394, 1306, 1262, 1232, 1107, 1078, 952, 759	1,38-2,35(6H, m), 2,12(3H, s), 2,19(3H, s), 2,24 & 2,25 (3H, jedes s), 2,77 & 2,90(3H, jedes s), 3,03-3,15(2H, m), 3,34 & 4,57(1H, m), 3,38-3,62(2H, brs), 3,70 & 3,73(2H, jedes s), 3,84 & 3,85(2H, jedes s), 6,74 & 6,76(1H, jedes s), 7,47(2H, m), 7,58(1H, m), 7,98(2H, m)
128		farblose Kristalle (HCl-Salz) 166-168 (MeOH/Et ₂ O)	2936, 2573, 1646, 1618, 1575, 1469, 1448, 1324, 1279, 1130, 1022, 788	1,45-1,83(4H, m), 2,12(3H, s), 2,17 & 2,18(3H, jedes s), 2,23 & 2,25(3H, jedes s), 2,76 & 2,89(3H, jedes s), 3,14 (1H, m), 3,49(2H, brs), 3,56 & 4,78(1H, m), 3,71 & 3,75 (2H, jedes s), 3,89(1H, m), 4,49(1H, m), 4,85(1H, m), 6,74(1H, s), 7,41(5H, m)
129		farblose Kristalle (HCl-Salz) 173-175 (MeOH/Et ₂ O)	3424, 2593, 1638, 1573, 1490, 1404, 1360, 1312, 1281, 1201, 1107, 1031, 948	0,02-0,17(2H, m), 0,45-0,56(2H, m), 0,85(1H, m), 1,46-1,82 (4H, m), 1,84-2,31(4H, m), 2,12(3H, s), 2,19(3H, s), 2,25 & 2,26(3H, jedes s), 2,76 & 2,90(3H, jedes s), 3,07-3,21 (2H, m), 3,29 & 4,51(1H, m), 3,49(2H, brs), 3,69 & 3,72 (2H, jedes s), 4,37-4,61(1H, m), 6,74 & 6,75(1H, jedes s)

Nr.	Chemische Struktur	Eigenschaften Fp. (°C) (Lösungsmittel)	IR (CHCl ₃) cm ⁻¹	¹ H-NMR (CDCl ₃)
130		weiß amorph (HCl-Salz)	2933, 2852, 1656, 1648, 1584, 1486, 1447, 1333, 1307, 1167, 1094, 1024, 936, 740	1,46-1,70(2H, m), 1,72-1,85(2H, m), 2,11(3H, s), 2,15(3H, s), 2,21(3H, s), 2,72 & 2,84(3H, jedes s), 3,38-3,54(2,5H, m), 3,59 & 3,67(2H, jedes s), 3,91(2H, m), 4,42(1,5H, m), 6,71 & 6,72(1H, jedes s), 7,55(2H, t), 7,63(1H, t), 7,70(2H, d)
131		farblose Kristalle (HCl-Salz) 176-178 (MeOH/Et ₂ O)	2937, 2727, 1648, 1489, 1455, 1420, 1309, 1105, 1031, 946	1,48-2,28(6H, m), 2,11(3H, s), 2,18(3H, s), 2,23 & 2,24 (3H, jedes s), 2,75 & 2,89(3H, jedes s), 2,94(2H, m), 3,29 & 4,38-4,60(2H, m), 3,50(4H, m), 3,68 & 3,71(2H, jedes s), 6,73 & 6,75(1H, jedes s), 7,20-7,35(5H, m)
132		farblose Kristalle (HCl-Salz) 172-174 (MeOH/Et ₂ O)	3444, 2938, 2878, 1638, 1572, 1484, 1424, 1406, 1361, 1317, 1202, 1094, 1015, 946	0,91(3H, t), 1,23-1,38(2H, m), 1,40-1,51(2H, m), 1,64-1,95 (2H, m), 1,98-2,38(4H, m), 2,12(3H, s), 2,18(3H, s), 2,24 & 2,25(3H, jedes s), 2,75 & 2,86(3H, jedes s), 2,93- 3,06(2H, m), 3,28 & 4,39-4,59(2H, m), 3,49(2H, m), 3,69 & 3,72(2H, jedes s), 6,74 & 6,75(1H, jedes s)
133		bläugelbe Kristalle (HCl-Salz) 186-189 (MeOH/Et ₂ O)	2936, 2726, 1646, 1571, 1486, 1420, 1337, 1306, 1106, 1030, 942, 826	1,47-1,63(2H, m), 1,67-1,81(2H, m), 1,82-2,07(2H, m), 2,11(3H, s), 2,18(3H, s), 2,23 & 2,24(3H, jedes s), 2,76 & 2,90(3H, jedes s), 2,99(2H, m), 3,31 & 4,36-4,62(2H, m), 3,47(2H, brs), 3,65(2H, s), 3,68 & 3,71(2H, jedes s), 6,73 & 6,74(1H, jedes s), 7,42-7,52(3H, m), 7,73-7,80 (1H, m), 7,81(3H, m)

Nr.	Chemische Struktur	Eigenschaften Fp. (°C) (Lösungsmittel)	IR (CHCl ₃) cm ⁻¹	¹ H-NMR (CDCl ₃)
134		farblose Kristalle (HCl-Salz) 160-163 (MeOH/Et ₂ O)	2942, 2818, 1634, 1488, 1430, 1332, 1273, 1252, 1168, 1128, 1073, 1023, 816	1,45-1,88(4H, m), 2,12(3H, s), 2,17 & 2,18(3H, jedes s), 2,25(3H, s), 2,77 & 2,89(3H, jedes s), 3,17 & 4,47(1H, m), 3,38-3,85(4H, m), 3,71 & 3,75(2H, jedes s), 4,79(2H, m), 6,72 & 6,74(1H, jedes s), 7,59(2H, m), 7,69(2H, m)
135		blaßgelbe Kristalle (HCl-Salz) 156-158 (MeOH/Et ₂ O)	3440, 2954, 1618, 1576, 1448, 1371, 1323, 1280, 1129, 1115, 1021, 790	1,44-1,84(4H, m), 2,21(3H, s), 2,26(3H, s), 2,27(3H, s), 2,72-2,93(2H, m), 2,78 & 2,79(3H, jedes s), 2,81(6H, s) 3,13 & 4,57(1H, m), 3,40-3,64(2H, brs), 3,68-3,93(2H, m), 4,78(2H, m), 6,78(1H, s), 7,41(5H, brs)
136		blaßbraun amorph	3426, 2940, 1654, 1514, 1454, 1415, 1390, 1310, 1246, 1221, 1101	HCl-Salz in DMSO-d ₆ : 1,71 & 1,90(2H, m), 2,09 & 2,11(3H, jedes s), 2,18(3H, s), 2,28(2H, m), 2,79 & 2,93(3H, jedes s), 3,07-3,17(4H, m), 3,26(2H, m), 3,57-3,63(2H, m), 3,97 & 4,08(2H, jedes s), 4,60(1H, m), 6,65 & 6,69(1H, jedes s), 7,03(1H, s), 7,27-7,35(5H, m)
137		blaßbraun amorph	3426, 2940, 1639, 1514, 1498, 1461, 1414, 1303, 1248, 1095, 1030	HCl-Salz in DMSO-d ₆ : 1,09-1,17(2H, m), 1,45(1H, m), 1,69 & 1,89(2H, m), 2,11(3H, s), 2,17 & 2,18(3H, jedes s) 2,24-2,40(3H, m), 2,78 & 2,92(3H, jedes s), 3,05-3,17 (4H, m), 3,54(2H, m), 3,96 & 4,07(2H, jedes s), 4,58(1H, m), 6,65 & 6,68(1H, jedes s), 7,01(1H, s), 7,17(3H, m), 7,28(2H, m)

Nr.	Chemische Struktur	Eigenschaften Fp. (°C) (Lösungsmittel)	IR (CHCl ₃) cm ⁻¹	¹ H-NMR (CDCl ₃)
138		blaßgelbe Kristalle (HCl-Salz) 206-210 (MeOH/Et ₂ O)	3378, 2936, 2630, 1641, 1518, 1413, 1308, 1202, 1098, 1074, 755	1,67-1,97(2H, m), 2,20(2H, m), 2,78 & 2,90(3H, jedes s), 3,08(4H, m), 3,28(2H, m), 3,40-3,57 & 4,56(1H, m), 3,65(2H, m), 3,95 & 4,05(2H, jedes s), 6,79 & 6,84(1H, jedes s), 7,14 & 7,15(1H, jedes s), 7,21-7,41(5H, m), 10,43(1H, brs)
139		blaßbraunes Pulver 178-181 (MeOH/ iso-Pr ₂ O)	3444, 2942, 2596, 1692, 1637, 1556, 1488, 1448, 1405, 1346, 1302, 1153,	1,72 & 1,86(2H, m), 2,18(2H, m), 2,78 & 2,80(3H, jedes s), 3,29(2H, m), 3,59(2H, m), 4,09 & 4,16(4H, jedes s), 4,58 (1H, m), 7,08-7,15(3H, m), 7,36(2H, t), 7,62(2H, m)

[0217] Die Wirkungen, z. B. cytoprotektive Wirkung gegen einen Glutamat-induzierten Zelltod unter Verwendung von Neuronen der Großhirnrinde, der Calbindin D28Kd-induzierenden Effekt durch Western-Blot-Technik

und die Hirnödem-unterdrückende Wirkung, von Aminophenoxyessigsäure-Derivaten der Formel (I) wurde durch die folgenden biologischen Testverfahren beurteilt.

Biologischer Test 1: Cytoprotektive Wirkung gegen Glutamat-induzierten Zelltod

[0218] Gemäß dem Verfahren von M. P. Mattoson [M. P. Mattoson, Brain Res. Rev., 13, 179 (1988)] wurde das Hirn von 18 Tage altem Rattenfötus des Wistar-Stamms entnommen. Dann wurden Zellen der Großhirnrinde (4×10^5 Zellen/ml) auf einer Platte mit 96 Vertiefungen mit flachem Boden, die Poly-L-lysin-beschichtet war (Sumitomo Bakelite Co., Ltd.), in einer Konzentration von 4×10^4 Zellen/Vertiefung ausgesät. Nach 48-stündiger Inkubation wurde $1 \mu\text{M}$ der Testverbindungen zugesetzt, dann wurde nach weiteren 24 Stunden außerdem 1 mM Glutamat zur Induzierung der Zellschädigung zugesetzt. 12 Stunden nach Zugabe von Glutamat wurde MTT [3-(4,5-Dimethylthiazol)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid] zugesetzt, und es wurde 6 Stunden inkubiert.

[0219] Nach Inkubation wurden $200 \mu\text{l}$ Dimethylsulfoxid in jede Vertiefung gegeben, und die Mengen an reduziertem MTT wurden colorimetrisch durch ein Mikro-ELISA-Lesegerät unter Verwendung von 570 nm als Hauptwellenlänge und 650 nm als Nebenwellenlänge analysiert.

[0220] Die Wirkung der Testverbindungen wurde als Überlebensrate von überlebenden Zellen (%) nach der folgenden Gleichung bestimmt:

$$\begin{aligned} &\text{Überlebensrate von lebenden Zellen (\%)} = \\ &[(\text{Testverbindungsgruppe} - \text{Glutamat-behandelte Gruppe}) \\ &(\text{Kontrollgruppe} - \text{Glutamat-behandelte Gruppe})] \times 100 \end{aligned}$$

[0221] D. h., die Überlebensrate der überlebenden Zellen nach Inkubation der Kontrollgruppe wurde als 100% angenommen, und die Überlebensrate der lebenden Zellen der getesteten Verbindungen wurde in Tabelle II angegeben.

TABELLE II

Verbindung Nr.	Überlebensrate (%) (Verbindung: $1 \mu\text{M}$)	Verbindung Nr.	Überlebensrate (%) (Verbindung: $1 \mu\text{M}$)
38	114	94	198
40	108	95	61
41	86	96	91
42	131	97	119
44	93	98	120
45	190	99	151
46	101	100	138
48	207	101	138

49	193	102	89
50	54	103	180
53	144	104	117
60	60	105	86
61	58	106	151
62	63	107	227
65	73	109	76
66	60	110	61
67	69	111	84
68	75	112	76
69	68	113	74
70	88	114	50
71	89	116	59
74	87	119	115
75	96	120	88
76	106	121	82
77	111	124	86
78	96	125	52
79	79	126	47
80	99	127	72
81	97	128	81
82	149	129	64
83	65	130	60
84	87	131	65
85	98	132	60
86	127	133	101
87	81	134	79
88	81	135	76
89	126	136	81
90	149	137	71
91	203	138	42
92	66	139	53
93	171		

Biologischer Test 2: Calbindin D28Kd-induzierende Wirkung

[0222] Gemäß dem Verfahren von M. P. Mattoson [M. P. Mattoson, Brain Res. Rev., 13, 179 (1988)] wurde das Hirn von 18 Tage alten Rattenföten des Wistar-Stamms entnommen. Dann wurden Zellen der Großhirnrinde (5.500 Zellen/mm²) auf einer Platte mit 6 Vertiefungen, die Poly-L-lysin-beschichtet waren (Falcon) (3,5 mm, Sumilon) ausgesät und für 7 Tage inkubiert.

[0223] Testverbindungen wurden am 5. Kulturtag zugesetzt, und nach 7 Tagen Inkubation wurde das Protein

mit homogenisierter Pufferlösung [enthaltend 20 mM Tris-HCl (pH = 7,4), 1 mM EDTA und 0,1 mM Phenylmethylsulfonylfluorid] extrahiert.

[0224] Die Wirkung der Testverbindungen wurde durch Western-Blot-Technik unter Verwendung von polyklonalem Anti-Calbindin D28K (Swant Co., Ltd.) als Antikörper bestimmt.

[0225] Tabelle III zeigt die Testresultate. In der Tabelle wurde die Menge an induziertem Calbindin D28Kd der Kontrollgruppe (nicht-behandelte Gruppe) als 100% angegeben.

TABELLE III

Verbindung Nr.	Menge an induziertem Calbindin D28Kd (% vs. Kontrolle) (Verbindung: 1 µM)
29	122
40	150
111	167
128	171
Kontrolle	100

Biologischer Test 3: Hirnödeme-unterdrückende Wirkung

[0226] Es wurden 8 Wochen alte slc:Wistar-Stamm-Ratten verwendet. Die Ratten wurden durch intraperitoneale Verabreichung von 50 mg/kg Nembutal (Handelsbezeichnung) anästhesiert und dann an einem Hirnfixator fixiert. Eine sterile Metallschraube (3,75 mm Länge/1,0 mm Durchmesser/0,75 mm Länge der Schraubenwindung) wurde 1,5 mm rechts und 0,8 mm rückseitig des Bregma eingeführt um die frontoparietale Großhirnrinde zu drücken und eine Hirnverletzung zu verursachen.

[0227] 6 Tage nach der Operation wurde das ganze Hirn entnommen, und die rechte Hemisphäre des Gehirns (verletzte Seite) wurde isoliert. Nach Bestimmung des Nettogewichtes der Gehirnhemisphäre wurde dieses für 24 Stunden bei 110°C auf Aluminiumfolie getrocknet. Das Trockengewicht der Hirnhemisphäre wurde gemessen, und der Wassergehalt wurde unter Verwendung der folgenden Formel errechnet:

Wassergehalt(%) = $\frac{[(\text{Nassgewicht der Hemisphäre} - \text{Trockengewicht der Hemisphäre}) / \text{Nassgewicht der Hemisphäre}] \times 100}{1}$

[0228] Die Testverbindungen wurden unmittelbar nach der Operation über die Schwanzvene der Ratten intravenös verabreicht.

[0229] Tabelle IV zeigt die Testresultate.

TABELLE IV

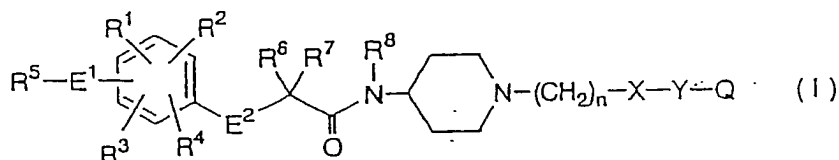
Verbindung Nr. (Verabreichungsmenge)	Rate der Hirnödemedrückung (%)
29 (3 mg/kg)	30,9
40 (1 mg/kg)	31,1
40 (3 mg/kg)	20,5
42 (1 mg/kg)	24,5
42 (3 mg/kg)	31,0
104 (3 mg/kg)	18,9
105 (3 mg/kg)	23,2
108 (3 mg/kg)	20,3
109 (3 mg/kg)	24,7
111 (3 mg/kg)	25,0
112 (3 mg/kg)	20,7
113 (3 mg/kg)	20,0
119 (1 mg/kg)	21,6
128 (3 mg/kg)	20,3
132 (1 mg/kg)	30,4
134 (1 mg/kg)	27,9
134 (3 mg/kg)	35,0

INDUSTRIELLE VERWERTBARKEIT

[0230] Wie oben beschrieben, stellt die vorliegende Erfindung Verbindungen mit niedrigerem Molekulargewicht, speziell Aminophenoxyessigsäure-Derivate der Formel (I), bereit, die fähig sind, das Calbindin D28Kd, eines der Ca^{2+} -bindenden Proteine, zu induzieren und die einfach verabreicht werden können. Da die Induzierung von Calbindin D28Kd, die durch die Verabreichung der erfindungsgemäß bereitgestellten Verbindung verursacht wird, eine neuroprotektive Wirkung auf Funktionsstörungen und organische Störungen des Gehirns und eine Behandlungswirkung hervorruft, ist einzusehen, dass das Mittel der vorliegenden Erfindung auf pharmazeutischem Gebiet in hohem Maße anwendbar ist.

Patentansprüche

1. Aminophenoxyessigsäure-Derivat, das durch die folgende Formel (I) dargestellt wird:



worin:

R^1 , R^2 , R^3 und R^4 unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom; ein Halogenatom; eine Hydroxylgruppe; eine Alkoxygruppe, die substituiert sein kann; eine Alkylgruppe, die substituiert sein kann; eine Arylgruppe, die substituiert sein kann; oder eine Aralkylgruppe, die substituiert sein kann, sind;

R^5 , R^6 , R^7 und R^8 unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom; eine Alkylgruppe, die substituiert sein kann; eine Arylgruppe, die substituiert sein kann, oder eine Aralkylgruppe, die substituiert sein kann, sind;

E^1 eine Gruppe $-\text{NR}^9$ - (worin R^9 ein Wasserstoffatom; eine Alkylgruppe, die substituiert sein kann; eine Arylgruppe, die substituiert sein kann; oder eine Aralkylgruppe, die substituiert sein kann, ist);

E^2 ein Sauerstoffatom; ein Schwefelatom; oder eine Gruppe $-\text{NR}^{10}$ - (worin R^{10} ein Wasserstoffatom; eine Alkyl-

gruppe, die substituiert sein kann; eine Arylgruppe, die substituiert sein kann; oder eine Alkylgruppe, die substituiert sein kann, ist) ist;

n 0 bis 5 ist;

X und Y jeweils unabhängig voneinander eine direkte Bindung; eine Alkylgruppe, die durch eine Hydroxylgruppe, Carboxylgruppe, Oxogruppe oder Morpholinylgruppe substituiert sein kann; eine Cycloalkylgruppe; eine Alkenylgruppe, die durch eine C₁-C₃-Alkylgruppe substituiert sein kann; -NHCO-; -CONH- oder -SO₂- sind; oder -X-Y- für -CON(CH₃)- steht;

Q ein Wasserstoffatom; eine Naphthylgruppe; eine Phenylgruppe, die substituiert sein kann; eine Phenoxygruppe, die substituiert sein kann; eine Benzoylgruppe, die substituiert sein kann; eine Pyridylgruppe, die substituiert sein kann; eine Chinolylgruppe, die substituiert sein kann; eine Isochinolylgruppe, die substituiert sein kann, oder eine Benzimidazolylgruppe, die substituiert sein kann, ist (mit der Maßgabe, dass, wenn E¹ ein Stickstoffatom ist und E² ein Sauerstoffatom ist, nicht alle Gruppen R¹, R², R³ und R⁴ gleichzeitig eine Methylgruppe darstellen;)

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

2. Aminophenoxyessigsäure-Derivat der Formel (I) nach Anspruch 1, wobei R¹, R², R³ und R⁴ unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom; ein Halogenatom; eine Alkoxygruppe; oder eine Alkylgruppe, die substituiert sein kann, sind; R⁵ Wasserstoff oder eine Alkylgruppe, die substituiert sein kann, ist; E¹ -NH- ist und E² ein Sauerstoffatom ist, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

3. Aminophenoxyessigsäure-Derivat der Formel (I) nach Anspruch 1, wobei E¹ -NH- ist; E² ein Sauerstoffatom ist; X eine direkte Bindung ist; Q eine Phenylgruppe, die substituiert sein kann, ist; oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

4. Aminophenoxyessigsäure-Derivat der Formel (I) nach Anspruch 1, wobei E¹ und E² -NH- sind; X und Y eine direkte Bindung sind; Q eine Phenylgruppe, die substituiert sein kann, ist; oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

5. Pharmazeutische Zusammensetzung, die ein Aminophenoxyessigsäure-Derivat oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon nach einem der Ansprüche 1 bis 4 als aktives Ingredienz enthält.

6. Neuroprotektives Medikament, das eine Verbindung nach Anspruch 1 enthält, welche Calbindin D28Kd induziert.

7. Medikament nach Anspruch 6 zur Behandlung oder Verbesserung von Funktionsstörungen im Gehirn infolge verschiedener ischämischer Störungen, zum Beispiel Folgen von Hirninfarkt, Folgen intrazerebraler Blutung, Folgen von Hirnarteriosklerose, wie auch von organischen Störungen im Gehirn, zum Beispiel senile Demenz, Folgen einer Kopfverletzung, Folgen einer chirurgischen Hirnoperation, Alzheimerkrankheit, Parkinsonkrankheit, amyotrophe Lateralsklerose.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen