

H<sub>2</sub>-Antihistaminika, 39. Mitt.<sup>1)</sup>Basisch substituierte Aryloxyalkylguanidin-Derivate und Analoge mit H<sub>2</sub>-antagonistischer WirkungRainer Mohr<sup>+</sup>, Armin Buschauer und Walter Schunack\*

Institut für Pharmazie der Freien Universität Berlin, Königin-Luise-Strasse 2+4, D-1000 Berlin 33

Eingegangen am 14. August 1987

Es wurden basisch substituierte Aryloxyalkylguanidin-Derivate, wie Cyanoguanidine und Methansulfonylguanidine, sowie Analoge mit Nitroethendiamin- und Sulfamid-Strukturelement hergestellt. Die Substanzen erwiesen sich am isolierten rechten Meerschweinchenvorhof bis zu 70mal stärker H<sub>2</sub>-antagonistisch wirksam als Cimetidin. Die am Magen der narkotisierten Ratte untersuchten Guanidinderivate hemmen die Pentagastrin-stimulierte Säuresekretion bei einer Standarddosis von 0.1 µmol/kg i. v. zwischen 30 und 70 %.

**H<sub>2</sub>-Antihistaminics, IXL: Basicly Substituted Aryloxyalkylguanidine Derivatives and Analogues with H<sub>2</sub>-antagonistic Activity**

Basicly substituted aryloxyalkylguanidine derivatives such as cyanoguanidines, methanesulfonylguanidines, as well as analogous nitroethenediamines and sulfamides were prepared. At the isolated guinea-pig right atrium the substances proved to be up to 70 times more active H<sub>2</sub>-antagonists than cimetidine. In the anaesthetized at 30–70 % inhibition of the pentagastrin-stimulated gastric acid secretion was found after i. v. administration of 0.1 µmol/kg of the guanidine derivatives.

In der Reihe der H<sub>2</sub>-Antagonisten vom Imidazol-Typ trägt die N-Methylgruppe im Cyanoguanidinteil zu einer ausgeprägten antihistaminischen Wirkung wesentlich bei. Das Fehlen der N-Methylgruppe führt bei Cimetidin zu einem deutlichen Wirkungsabfall am Meerschweinchenvorhof und zu völligem Wirkungsverlust am Rattenmagen<sup>2)</sup>.

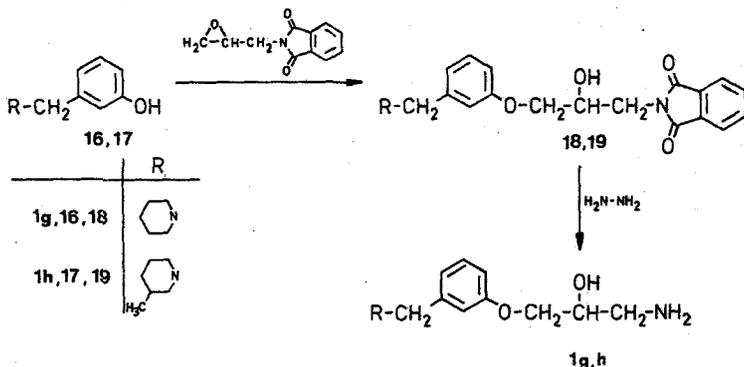
Nach Verknüpfung der Cyanoguanidingruppe mit dem 3-[3-(1-Piperidinylmethyl)phenoxy]propyl-Rest erhält man überraschenderweise umgekehrte Verhältnisse. Die N-Desmethylcyanoguanidinverbindung besitzt nicht nur eine der methylierten Verbindung vergleichbare Wirksamkeit am Meerschweinchenvorhof, sondern sie zeichnet sich darüber hinaus durch eine extrem starke antisekretorische Potenz aus, die derjenigen der methylierten Substanz deutlich überlegen ist<sup>3)</sup>. Dieses Verhalten sollte in der vorliegenden Arbeit durch Substitution des Aminomethylphenoxyalkyl-Teils überprüft und zugleich sollten alternative Strukturen für das Aminomethylphenoxyalkyl- als auch das Cyanoguanidinelement gesucht werden.

**Synthese**

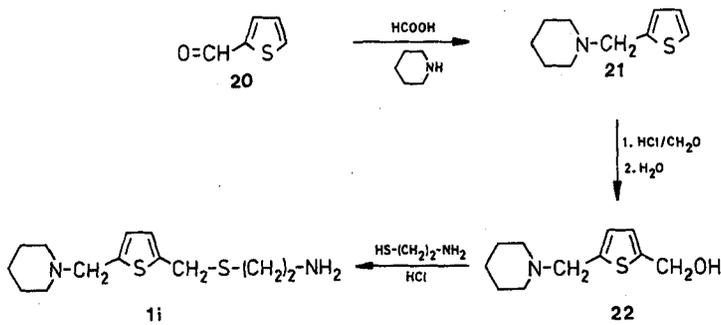
Die Synthese der Aminomethylphenoxypropanamine **1c–f** erfolgte in Anlehnung an<sup>4)</sup>. Die entspr. Aminomethyl-

phenoxybutanamine **1a, b** wurden aus den analog<sup>4)</sup> dargestellten Aminomethylphenolen durch Veretherung mit 4-Chlorbutyronitril und nachfolgende Reduktion der Nitrilgruppe mit LiAlH<sub>4</sub> gewonnen. Die 3-Aminomethylphenoxy-2-hydroxypropanamine **1g<sup>5)</sup>, h** wurden durch Addition der entspr. Aminomethylphenole **16, 17** an N-(2,3-Epoxypropyl)-phthalimid und anschließende hydrazinolytische Abspaltung der Phthalsäureschutzgruppe dargestellt.

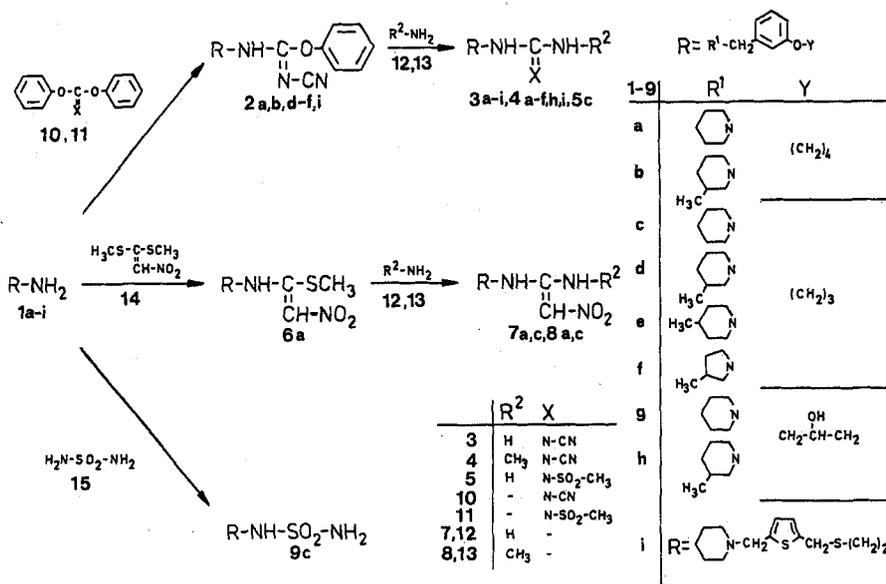
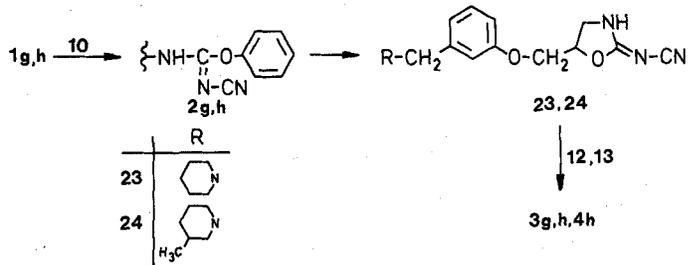
2-[5-(1-Piperidinylmethyl)-2-thenyl]thioethylamin (**1i**) ist in einer mehrstufigen Reaktionsfolge erhältlich. Dazu wurde **20** durch *Leuckart-Wallach*-Reaktion mit Piperidin/Ameisensäure zu **21<sup>6)</sup>** umgesetzt, welches sich mit Chlorwasserstoff/Formaldehyd selektiv in 2-Position substituieren läßt. Das dabei entstehende Chlormethylzwischenprodukt wurde ohne Isolierung zu **22** hydrolysiert. Dieses Verfahren stellt eine Alternative zu Synthesen 5-aminoalkylsubstituierter 2-Thiophenmethanole dar, die durch Aminoalkylierung von 2-Thiophenmethanol erhalten werden. Dabei treten neben den gewünschten 2,5-substituierten Produkten auch die 2,4-substituierten Isomere auf, die nur schwer abtrennbar sind. **22** kann einfach durch Rühren mit Cysteaminhydrochlorid in konz. Salzsäure in den Thioether **1i** übergeführt werden.



<sup>+</sup> Teilergebnisse der zukünftigen Dissertation R. Mohr, FU Berlin.



Zur Darstellung der Cyanoguanidine **3a, b, d-f, i** und **4a, b, d-f, i** wurden die durch Reaktion der Amine **1a, b, d-f, i** mit N-Cyanodiphenylimidocarbonat (**10**)<sup>7)</sup> leicht erhältlichen O-Phenylisoharnstoffe **2a, b, d-f, i** durch Rühren in überschüssigem methanol. Ammoniak (**12**) bei Raumtemp. bzw. durch kurzes Erhitzen in ethanol. Methylaminlösung (**13**) umgesetzt. Das Methansulfonylguanidin **5c** wurde analog durch Aminolyse von N-Methansulfonyldiphenylimidocarbonat (**11**)<sup>8)</sup> mit **1c** und anschließende Ammonolyse synthetisiert.



Die N-substituierten Diphenylimidocarbonate **10, 11** sind als Synthese zur Darstellung substituierter Guanidine den gebräuchlichen N-substituierten S,S'-Dimethyl-dithioimidocarbonaten hinsichtlich ihrer Reaktivität überlegen. So gelingt z. B. die Ammonolyse des zweiten Phenoxyrestes bereits durch mehrstündiges Rühren in methanol. Ammoniak bei Raumtemp. und Normaldruck. Zur Darstellung der 3-aminomethylphenoxy-2-hydroxypropylsubstituierten Cyanoguanidine **3g, h** war zur Ammonolyse in zweiter Stufe ein Erhitzen in methanol. Ammoniak im Autoklav nötig, insbesondere wenn die nach primärer Umsetzung von **1g, h** mit **10** entstandenen O-Phenylisoharnstoffe längere Zeit in Lösung aufbewahrt wurden. Diese cyclisieren dann durch intramolekulare Reaktion zu den Oxazolidinderivaten **23, 24**, deren Ringöffnung mit Ammoniak schärfere Bedingungen erfordert. Die Reaktion mit dem stärker basischen **13** zu **4h** verläuft vor allem bei zügiger Weiterverarbeitung ebenso leicht wie zuvor beschrieben.

Zur Darstellung der 2-Nitro-1,1-ethendiamine wurde **1a** in Acetonitril mit **14**<sup>9)</sup> zur Reaktion gebracht und die Zwischenstufe **6a** entweder mit methanol. Ammoniak im Autoklav zu **7a** oder mit **13** bei Raumtemp. zu **8a** umgesetzt. Das N-substituierte Sulfamid **9c** wurde durch mehrstündiges Erhitzen von **1c** mit **15** in Isopropanol/Wasser erhalten.

### Pharmakologie

Die dargestellten Substanzen wurden am isolierten, spontan schlagenden Meerschweinchenvorhof und zum Teil am Magen der narkotisierten Ratte nach den in<sup>4)</sup> beschriebenen Methoden, jedoch unter modifizierten apparativen Bedingungen, die in<sup>10)</sup> beschrieben sind, auf Histamin-H<sub>2</sub>-antagonistische Wirkung untersucht. Zur Bestimmung der Salzsäuresekretion wurde außerdem abweichend Pentagastrin anstelle von Histamin als Stimulans verwendet. Die Ergebnisse sind in Tab. 1 zusammengefasst. Die antisekretorischen Wir-

kungen der dort zum Vergleich aufgeführten Literaturverbindungen sind gegen Histamin als Stimulans bestimmt. Die nach beiden Methoden ermittelten Werte sind jedoch untereinander vergleichbar<sup>11)</sup>.

Tab. 1: H<sub>2</sub>-antagonistische Parameter der untersuchten Verbindungen

Substanzen	Atrium (Meerschweinchen) -log K <sub>B</sub>	Magensäuresekretion (Ratte)*)			
		Rel. Akt. (%)	% Hemmung bei μmol/kg i.v.		
			0.1	0.2	0.5 1.0
Cimetidin	6.40	100	0		17
Ranitidin	7.20	631	41		64
3a	7.21	646	36		
3b	7.60	1585			
3c <sup>3)</sup>	8.04 <sup>a)</sup>	4400	83		
3d	8.04	4365	48	78	
3e	7.94	3467			
3f	7.74	2188			
3g	6.89	309			
3h	6.76	229			51
3i	6.95	355			
4a	8.22	6607	44	82	
4b	7.93	3388			
4c <sup>3)</sup>	7.70	1995	30		
4d	7.84	2754	59		
4e	7.83	2692			
4f	7.47	1175			
4h	6.30	79			
4i	6.63	170			
5c	7.43	1072	68		90
7a	7.19	617			
7c <sup>3)</sup>	7.32 <sup>a)</sup>	800	31		
8a	7.93	3388			
8c <sup>3)</sup>	8.27 <sup>a)</sup>	7400	36		
9c	5.19	6			

-log K<sub>B</sub>: Mittelwert aus 3 Messungen; Rel. Akt. = relative antagonistische Aktivität, bezogen auf Cimetidin = 100 %.

\*) Die Hemmung der Säuresekretion von Cimetidin, Ranitidin, 3c, 4c, 7c und 8c wurde gegen Histamin, die der restlichen aufgeführten Verbindungen gegen Pentagastrin bestimmt.

a) -log K<sub>B</sub>, bestimmt nach der in<sup>4)</sup> beschriebenen Methode.

## Ergebnisse und Diskussion

Alle untersuchten Substanzen besitzen H<sub>2</sub>-antihistaminische Aktivität und übertreffen mit Ausnahme von 4h und 9c die Wirksamkeit von Cimetidin am Vorhof zum Teil erheblich (etwa 70fache Wirkung bei 4a). Während in der Reihe der Cyanoguanidine mit viergliedriger Kohlenstoffkette („C4-Reihe“) das jeweilige N-Methylcyanoguanidin 4a, b stärkere Wirksamkeit aufweist als die entspr. N-Desmethylverbindung 3a, b, liegen bei den Cyanoguanidinen mit dreigliedriger Kohlenstoffkette („C3-Reihe“) umgekehrte Verhältnisse vor. Hier sind die jeweiligen N-Desmethylcyanoguanidine 3c-f stärker wirksam als die N-Methylverbindungen 4c-f. Die Wirkungsunterschiede sind jedoch weniger ausgeprägt als in der „C4-Reihe“. Anders als bei Cimetidin scheinen hier die durch die N-Methylgruppe im Cyanoguanidinteil mitbestimmten konformativen Verhältnisse für die Aktivität weniger bedeutend zu sein.

Die Einführung eines Methylsubstituenten im Piperidinteil des Piperidinylmethylphenoxy-Strukturelements führt innerhalb der Substanzpaare 3b/4b, 3d/4d, 3e/4e zu Wirkungsangleichung. Die jeweils vor Methylsubstitution schwächer wirksame Substanz steigt in der Aktivität leicht an, während

die vorher stärker wirksame entweder unbeeinflusst bleibt („C3-Reihe“) oder sogar leicht abzufallen scheint („C4-Reihe“).

Bezüglich des Substitutionsortes im Piperidinteil zeigen sich keine pharmakologischen Unterschiede. Die 3-Methylpiperidinderivate 3d, 4d und 4-Methylpiperidinderivate 3e, 4e sind wirkungsgleich. Ersatz des 3-Methylpiperidins durch 3-Methylpyrrolidin führt zu leichter Aktivitätsabschwächung. Verlängerung der 3-gliedrigen Kohlenstoffzwischenkette um eine Methylengruppe ergibt in der Reihe der N-Methylcyanoguanidine einen Wirkungsanstieg (4c/4a bzw. 4d/4b), in der Reihe der N-Desmethylcyanoguanidine einen Wirkungsabfall (3c/3a bzw. 3d/3b). Die Einführung einer Hydroxylgruppe in die Kohlenstoffkette (3g, h, 4h) führt zu Aktivitätsminderung, wobei die Wirkungsabstufung N-Desmethyl-, N-Methylcyanoguanidin erhalten bleibt.

Anders als bei den Cyanoguanidinen ist bei den Nitroethendiaminen sowohl in der „C3-“ als auch in der „C4-Reihe“ die jeweilige N-Methylnitroethendiaminverbindung 8a, c stärker wirksam als die N-Desmethylverbindung 7a, c. Generell jedoch sind die Nitroethendiamine 7a, 8a mit 4-gliedriger Kohlenstoffkette weniger aktiv als die entsprechenden Verbindungen 7c, 8c mit C3-Kette. Die H<sub>2</sub>-antagonistische Aktivität des Methansulfonylguanidins 5c liegt am Atrium unter der des vergleichbaren Cyanoguanidins 3c, aber immer noch deutlich über der des Ranitidins. Bei dem Sulfamid 9c hingegen fällt die Aktivität stark ab. Der tetraedrische Bau der Sulfamidgruppierung wird offenbar vom Rezeptor nicht toleriert.

Wie bei den Cyanoguanidinen 3c-f, 4c-f mit 3-[3-(1-Piperidinylmethyl)phenoxy]propyl-Rest ist auch bei 3i, 4i, die eine 2-[5-(1-Piperidinylmethyl)-2-thenyl]thioethyl-Seitenkette besitzen, die N-Desmethylverbindung 3i aktiver als die N-Methylverbindung 4i. Der Ersatz des Phenoxyalkyl-Restes durch den Thenylthioethyl-Rest führt jedoch zu Verbindungen mit geringerer H<sub>2</sub>-antagonistischer Aktivität.

3a, d, h, 4a, d und 5c wurden zusätzlich am Magen der narkotisierten Ratte auf antisekretorische Wirkung untersucht. Bei allen Verbindungen geht eine hohe Aktivität am Herzen mit starker Wirksamkeit am Magen einher. Die Wirksamkeit von 3h liegt an beiden Organen in der Größenordnung von Cimetidin (Lit.<sup>11)</sup>: ID<sub>50</sub>Cim = 1.40 μmol/kg). 3a ist mit Ranitidin vergleichbar. Die übrigen Verbindungen weisen eine starke antisekretorische Potenz auf. Bei i.v.-Applikation bewirken Dosierungen von 0.1 μmol/kg eine ca. 50proz. Hemmung. Innerhalb der untersuchten Verbindungen fällt das Methansulfonylguanidin 5c bei vergleichsweise geringerer Aktivität am Herzen durch sehr starke antisekretorische Wirksamkeit auf.

Mit 4a und 5c wurden darüber hinaus Rezeptorbindungsexperimente durchgeführt, wobei die Bindungscharakteristika gegen [<sup>3</sup>H]Histamin in Homogenisaten von Rattenhirnrinde bestimmt wurden. Die dabei ermittelten Bindungsaffinitäten (pIC<sub>50</sub>) korrelieren sehr gut mit den am Meerschweinchenvorhof erhaltenen Werten (pA<sub>2</sub>)<sup>12)</sup>.

Wir danken Frau Monika Ewald-Feldt, Berlin, und Frau Dr. H. Engler, Firma Heumann Pharma, Nürnberg, für die Durchführung der pharmakologischen Untersuchungen. Dem Fonds der Chemischen Industrie danken wir für eine Forschungsbeihilfe.

Tab. 2: Präparative und analytische Daten

Nr.	Ausb. (%)	Schmp. (°C) (Lösungsm.)	Summenformel (Molmasse)	Analyse: Ber. Gef.			Masse <sup>a)</sup> m/z (%)
				C	H	N	
1h	61	62.5	C <sub>16</sub> H <sub>26</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (278.4)	69.0 69.0	9.41 9.38	10.1 9.75	278 (M <sup>+</sup> , 11)
1i	77	Öl	C <sub>13</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> S <sub>2</sub> (270.5)	57.7 57.7	8.20 8.60	10.4 10.1	271 ([M+H] <sup>+</sup> , 69)
2a		114 (Et <sub>2</sub> O)	C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> (406.5)	70.9 71.1	7.44 7.65	13.8 13.8	407 ([M+H] <sup>+</sup> , 32)
2b		95 (EtOH/H <sub>2</sub> O)	C <sub>25</sub> H <sub>32</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> (420.6)	71.4 71.1	7.67 7.74	13.3 13.3	420 (M <sup>+</sup> , 2)
2d		89 (EtOH/H <sub>2</sub> O)	C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> (406.5)	70.9 70.8	7.44 7.56	13.8 13.9	407 ([M+H] <sup>+</sup> , 100)
2e		95 (iPrOH)	C <sub>24</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> (406.5)	70.9 70.6	7.44 7.42	13.8 13.7	407 ([M+H] <sup>+</sup> , 59)
2f		90 (Et <sub>2</sub> O)	C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> (392.5)	70.4 70.1	7.19 7.21	14.3 14.4	393 ([M+H] <sup>+</sup> , 80)
2i		91 (Et <sub>2</sub> O)	C <sub>21</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub> OS <sub>2</sub> (414.6)	60.8 60.9	6.32 6.40	13.5 13.7	415 ([M+H] <sup>+</sup> , 43)
3a	81	119 (MeCN)	C <sub>18</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O (329.5)	65.6 65.3	8.26 8.37	21.3 21.3	329 (M <sup>+</sup> , 16)
3b	77	106 (MeCN)	C <sub>19</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O (343.5)	66.4 66.7	8.51 8.63	20.4 20.5	343 (M <sup>+</sup> , 4)
3d	94	81 (Et <sub>2</sub> O)	C <sub>18</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O (329.5)	65.6 65.9	8.26 8.54	21.3 21.4	329 (M <sup>+</sup> , 16)
3e	74	93 (Et <sub>2</sub> O)	C <sub>18</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O (329.5)	65.6 65.7	8.26 8.23	21.3 21.4	329 (M <sup>+</sup> , 10)
3f	89	Öl	C <sub>17</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O (315.4)	64.7 64.7	7.99 8.22	22.2 22.5	315 (M <sup>+</sup> , 16)
3g	52	135 (MeCN)	C <sub>17</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> (331.4)	61.6 61.8	7.60 7.90	21.1 21.2	331 (M <sup>+</sup> , 2)
3h	71	129 (MeCN)	C <sub>18</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O <sub>2</sub> (345.5)	62.6 62.2	7.88 7.87	20.3 20.2	346 ([M+H] <sup>+</sup> , 100)
3i	75	91 (MeCN)	C <sub>15</sub> H <sub>23</sub> N <sub>5</sub> S <sub>2</sub> (337.5)	53.4 53.3	6.87 7.12	20.8 21.1	337 (M <sup>+</sup> , 3)
4a	83	113 (MeCN)	C <sub>19</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O (343.5)	66.4 66.5	8.51 8.77	20.4 20.7	343 (M <sup>+</sup> , 12)
4b	79	98 (MeCN)	C <sub>20</sub> H <sub>31</sub> N <sub>5</sub> O (357.5)	67.2 67.1	8.74 8.88	19.6 19.6	357 (M <sup>+</sup> , 25)
4d	74	72 (EtOAc/Et <sub>2</sub> O)	C <sub>19</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O (343.5)	66.4 66.4	8.51 8.66	20.4 20.4	343 (M <sup>+</sup> , 9)
4e	78	Öl	C <sub>19</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O (343.5)	66.4 66.8	8.51 8.76	20.4 20.6	343 (M <sup>+</sup> , 8)
4f	71	Öl	C <sub>18</sub> H <sub>27</sub> N <sub>5</sub> O (329.5)	65.6 66.0	8.26 8.49	21.3 21.3	329 (M <sup>+</sup> , 12)
4h	62	amorph	C <sub>19</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O (343.5)	63.5 63.7	8.13 8.39	19.5 19.0	344 ([M+H] <sup>+</sup> , 100)
4i	79	Öl	C <sub>16</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> S <sub>2</sub> (351.5)	54.7 54.5	7.17 7.46	19.9 19.9	352 ([M+H] <sup>+</sup> , 23)
5c	79	104 (EtOAc/Et <sub>2</sub> O)	C <sub>17</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> S (368.5)	55.4 55.6	7.66 8.02	15.2 15.5	368 (M <sup>+</sup> , 22)
6a	67	Öl	C <sub>19</sub> H <sub>29</sub> N <sub>5</sub> O <sub>3</sub> S (379.5)	60.1 60.2	7.70 7.87	11.1 10.9	379 (M <sup>+</sup> , 3)
7a	41	91 (EtOH/Et <sub>2</sub> O)	C <sub>18</sub> H <sub>28</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> (348.5)	62.1 61.9	8.10 8.43	16.1 15.9	349 ([M+H] <sup>+</sup> , 29)
8a	46	92 (MeCN)	C <sub>19</sub> H <sub>30</sub> N <sub>4</sub> O <sub>3</sub> (362.5)	63.0 62.9	8.34 8.69	15.5 15.6	362 (M <sup>+</sup> , 12)
9c	50	Öl	C <sub>15</sub> H <sub>25</sub> N <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S (327.5)	55.0 55.0	7.70 7.91	12.8 12.9	327 (M <sup>+</sup> , 4)

Nr.	Ausb. (%)	Schmp. (°C) (Lösungsm.)	Summenformel (Molmasse)	Analyse:			Masse <sup>a)</sup> m/z (%)
				C	H	N	
19	35	95 (Et <sub>2</sub> O/PE)	C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> (408.5)	70.6	6.91	6.86	408 (M <sup>+</sup> , 25)
				70.4	7.00	6.90	
21	58	63 (MeCN)	C <sub>11</sub> H <sub>17</sub> NOS (211.3)	62.5	8.11	6.63	211 (M <sup>+</sup> , 59)
				62.5	8.21	6.44	
24		amorph	C <sub>18</sub> H <sub>24</sub> N <sub>4</sub> O <sub>2</sub> (328.4)	65.8	7.37	17.1	328 (M <sup>+</sup> , 17)
				65.7	7.55	16.9	

a) (M<sup>+</sup>): nach EI-Methode (1h, 3b, c, g, 4a, d, 5c, 6a, 8a, 21: 70 eV; 2b, 3a, d, f, i, 4b, e, f, 9c, 19, 24: 80 eV); [M+H]<sup>+</sup>: nach <sup>+</sup>FAB-Methode.

## Experimenteller Teil

Schmp. (unkorr.): Schmp.-Bestimmungsapparat nach Dr. Tottoli (Büchi). – Elementaranalysen: Perkin-Elmer-Elementaranalysator 240C. – <sup>1</sup>H-NMR-Spektren: Bruker WM 250 (250 MHz). – EI-MS: Finnigan MAT CH7A (Quellentemp. 170 °C, Ionisierungsenergie 70 eV) und Finnigan MAT 711 (Quellentemp. 200 °C, Ionisierungsenergie 80 eV). – <sup>+</sup>FAB-MS (Xenon; DMSO/Glycerin): Finnigan MAT CH5DF. – Präp. Chromatographie: Chromatotron Modell 7924T (Harrison Research); Kieselgel 60 PF<sub>254</sub> gipshaltig (Merck), Schichtdicke 4 mm. – Kugelrohrdestillation: Glasrohrföfen GKR-50 (Büchi).

### 2-Hydroxy-3-[3-(3-methyl-1-piperidinylmethyl)phenoxy]propylamin (1h) und 2-Hydroxy-3-[3-(1-piperidinylmethyl)phenoxy]propylamin (1g)

Eine Mischung von 16.42 g (0.08 mol) 17 und 16.23 g (0.08 mol) N-(2,3-Epoxypropyl)-phthalimid wurde unter N<sub>2</sub> 10 min auf 130 °C erhitzt, nach Abkühlen in 200 ml Chloroform gelöst, vorsichtig mit 2proz. NaOH gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert. Von dem Rohprodukt wurden 3 g für analytische Zwecke entnommen und im Kugelrohrföfen destilliert (Badtemp.<sub>0.02-0.05</sub> 225–250 °C). Die nach Erkalten erhaltene glasartige Masse wurde in Methylchlorid gelöst und 2-[2-Hydroxy-3-[3-(3-methyl-1-piperidinylmethyl)phenoxy]propyl]-1H-isoindol-1,3(2H)-dion (19) durch Zugabe von Petrolether zur Kristallisation gebracht. Das restliche Rohprodukt wurde ohne weitere Reinigung in Ethanol gelöst, unter Zusatz von 5 ml Hydrazinhydrat 3 h unter Rückfluß erhitzt, nach dem Erkalten vom ausgefallenen Phthalsäurehydrazid abfiltriert, dieses mehrmals mit Ethanol extrahiert, die vereinigten Extrakte i. Vak. eingengt und der Rückstand in Chloroform aufgenommen. Die Chloroformphase wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert und das rohe Amin im Kugelrohrföfen destilliert (Badtemp.<sub>0.07</sub> 195–205 °C). Das dc-reine Öl kristallisierte beim Abkühlen. 1g wurde analog durch Schmelzen von 16 mit Epoxypropylphthalimid, anschließende Hydrazinolyse und Destillation im Kugelrohrföfen erhalten (Badtemp.<sub>0.05</sub> 180–195 °C). 1g kristallisierte beim Abkühlen. Schmp. 75–77.5 °C (Lit.<sup>5)</sup>: 74–76.5 °C); Ausb. 68 % d. Th. Auf die Isolierung des Zwischenprodukts 18 wurde verzichtet.

### 1-(2-Thenyl)piperidin (21)

Eine unter Kühlung hergestellte Mischung aus 35 g (0.31 mol) 20, 54 g (0.63 mol) Piperidin und 35 ml wasserfreier Ameisensäure wurde 4 h auf 110 °C erhitzt, nach Abkühlen mit HCl angesäuert, filtriert und die wäßrige Phase 2mal mit Ether gewaschen. Danach wurde mit Ammoniak alkalisiert, das sich abscheidende Produkt mit Ether extrahiert und nach Waschen mit Wasser, Trocknen über Natriumsulfat und Einengen des Ethers i. Vak. 21 als dc-reines Öl erhalten, das für die weitere Umsetzung rein genug ist. Ausb. 83 % d. Th.

### 5-(1-Piperidinylmethyl)-2-thiophenmethanol (22)

Zu einer mit trockenem HCl-Gas gesättigten Mischung aus 21 ml konz. HCl und 17.5 ml 40proz. Formalinlösung (ca. 0.23 mol) wurden bei

0–5 °C 40.65 g (0.22 mol) 21 getropft und 1 h unter Kühlung gerührt, wobei ständig HCl-Gas durch die Reaktionsmischung geleitet wurde. Danach wurde 15 min auf 60 °C erhitzt, nach Abkühlen mit ca. 100 ml Wasser versetzt, 3 h bei Raumtemp. gerührt, mit verd. NaOH alkalisiert und mit Ether extrahiert. Nach Waschen mit Wasser und Trocknen über Natriumsulfat wurde der Ether i. Vak. abdestilliert. Das nach Destillation des verbleibenden Rückstands (Sdp.<sub>0.2</sub> 130–140 °C) erhaltene Öl kristallisierte beim Erkalten.

### 2-[5-(1-Piperidinylmethyl)-2-thenyl]thioethylamin (1i)

10 g (47 mmol) 22 wurden bei 2–4 °C in eine Lösung von 5.5 g (48 mmol) Cysteaminhydrochlorid in 50 ml konz. HCl eingetragen und anschließend 12 h bei Raumtemp. gerührt. Danach wurde mit Natriumcarbonat alkalisiert, mit Essigester extrahiert, mit Wasser gewaschen und das Lösungsmittel nach Trocknen über Natriumsulfat i. Vak. abdestilliert. Das verbleibende Rohprodukt wurde im Kugelrohrföfen destilliert (Badtemp.<sub>0.05</sub> 175–185 °C).

### Arbeitsvorschrift zur Darstellung der N'-substituierten N-Cyano-O-phenyl-isoharnstoffe 2a, b, d-f, i

Je 10 mmol 1a, b, d-f, i und 10 wurden in 30 ml Ether 10 min bei Raumtemp. gerührt. Nach Einengen der Ansätze kristallisierten 2a, b, d-f, i zum Teil aus. Für analytische Zwecke wurden 200 mg entnommen und aus den in Tab. 2 angegebenen Lösungsmitteln umkristallisiert. Die restlichen Ansätze wurden i. Vak. zur Trockne eingengt und ohne weitere Reinigung zu den Cyanoguanidinen umgesetzt.

### Arbeitsvorschrift zur Darstellung der N-, bzw. N,N'-substituierten Cyano-guanidine 3a, b, d-f, i und 4a, b, d-f, i

Die Rohprodukte von 2a, b, d-f, i wurden zur Darstellung von 3 in 50 ml methanolischem Ammoniak 12 h bei Raumtemp. gerührt bzw. zur Darstellung von 4 mit 30 ml 30proz. ethanolischer Methylaminlösung 10 min unter Rückfluß erhitzt. Danach wurde das Lösungsmittel i. Vak. abgedampft, der Rückstand in Ether aufgenommen, 2mal mit 5proz. NaOH und anschließend mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet sowie der Ether i. Vak. abdestilliert. Die Öle 3a, b, e, 4a, b kristallisierten aus Ether. Nach Reinigung mit Hilfe des Chromatotrons (Chloroform/methanol. Ammoniak 98+2) kristallisierte 3d aus Ether, 3i aus Acetonitril, 4d aus Essigester/Ether. 3f, 4e, f, i wurden auch danach als Öle erhalten.

### Arbeitsvorschrift zur Darstellung der 2-hydroxypropylsubstituierten Cyano-guanidine 3g, h, 4h

Je 5 mmol 1g bzw. 1h und 10 wurden in 30 ml Methylchlorid bei Raumtemp. gerührt. Im DC waren mit zunehmender Reaktionszeit neben 2g, h mit geringeren Rf-Werten auch die Oxazolidine 23 bzw. 24 zu erkennen. Zur Charakterisierung von 24 wurde ein Ansatz 24 h bei Raumtemp. gerührt. Der nach Abdestillieren des Lösungsmittels i. Vak. verbleibende Rückstand wurde mit Hilfe des Chromatotrons (Chloroform/methanol. Ammoniak 92+8) gereinigt und 24 als Trockenschaum erhalten. Die übr-

gen Ansätze wurden zur Vermeidung von Aufarbeitungsverlusten ohne Isolierung der Zwischenprodukte nach 15 min i. Vak. zur Trockne eingedampft und entweder im Autoklav mit 250 ml 50proz. methanol. Ammoniak 24 h bei 40–50 °C gerührt (**3g**, **h**) oder mit 30 ml 30proz. ethanol. Methylaminlösung 10 min unter Rückfluß erhitzt (**4h**). Danach wurden die Ansätze i. Vak. zur Trockne eingedampft und die verbleibenden Rückstände nach Aufnahme in Essigester analog **3a–i**, **4a–i** aufgearbeitet. **3g**, **h** fielen aus Essigester/Ether fest an. **4h** wurde mit Hilfe des Chromatotröns (Chloroform/methanol. Ammoniak 98+2) gereinigt und als Trockenschäum erhalten.

*N*-Methansulfonyl-*N'*-[3-[3-(1-piperidinylmethyl)phenoxy]propyl]-guanidin (**5c**)

0.87 g (3 mmol) **1c** und 0.75 g (3 mmol) **11** wurden in 30 ml Ether 10 min bei Raumtemp. gerührt und der nach Abdestillieren des Ethers i. Vak. verbleibende Rückstand ohne weitere Reinigung mit 30 ml methanol. Ammoniak 12 h bei Raumtemp. gerührt. Aufarbeitung analog **3a–i**, **4a–i**. **5c** kristallisierte aus Essigester/Ether.

1-Methylthio-2-nitro-1-[4-[3-(1-piperidinylmethyl)phenoxy]butylamino]ethen (**6a**)

2.1 g (8 mmol) **1a** und 1.32 g (8 mmol) **14** wurden 3 h in Acetonitril unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wurde das Lösungsmittel i. Vak. abdestilliert, der Rückstand unter Kühlen in 3proz. HCl gelöst, die salzsaure Lösung 2mal mit Ether gewaschen, danach mit verd. Ammoniaklösung alkalisiert und die ausgefallene Base mit Ether extrahiert. Nach Waschen mit Wasser, Trocknen über Natriumsulfat und Abdampfen des Ethers i. Vak. fiel **6a** als Öl an. Für analytische Zwecke wurden 300 mg entnommen und mit Hilfe des Chromatotröns (Chloroform/Ammoniak) gereinigt. Der gesamte restliche Reaktionsansatz wurde zu **7a** bzw. **8a** umgesetzt.

Darstellung der 2-Nitro-1,1-ethendiamine **7a** und **8a**

Je 7.2 mmol **6a** wurden entweder im Autoklav mit 250 ml 50proz. methanol. Ammoniak 48 h bei Raumtemp. (**7a**) oder in 30 ml 30proz. ethanol. Methylaminlösung 3 h bei Raumtemp. (**8a**) gerührt. Nach Einengen der Ansätze i. Vak. und Aufnahme der Rückstände in Chloroform, wurde analog **3a–i**, **4a–i** aufgearbeitet. **8a** kristallisierte aus Essigester/Ether, **7a** wurde zusätzlich mit Hilfe des Chromatotröns (Chloroform/methanol. Ammoniak 98+2) gereinigt und aus Essigester kristallisiert.

*N*-[3-[3-(1-Piperidinylmethyl)phenoxy]propyl]-sulfamid (**9c**)

1.24 g (5 mmol) **1c** und 0.58 g (6 mmol) **15** wurden in 30 ml 50proz. Isopropanol 12 h unter Rückfluß erhitzt. Das nach Abkühlen und Abdampfen des Lösungsmittels i. Vak. anfallende Rohprodukt wurde mit Hilfe des Chromatotröns (Chloroform/methanol. Ammoniak 95+5) gereinigt und als Öl erhalten.

Tab. 3: <sup>1</sup>H-NMR-Daten<sup>a)</sup>

Nr.	δ (ppm, TMS int. Stand.; J in Hz)
<b>1g</b>	7.23 (m, 1H, arom.), 7.09–6.71 (m, 3H, arom.), 3.99 (m, 3H, OCH <sub>2</sub> und CH <sub>2</sub> -CH(OH)CH <sub>2</sub> ), 3.45 (s, 2H, CH <sub>2</sub> -Ph), 3.09–2.75 (m, 2H, CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub> ), 2.38 (m, 4H, CH <sub>2</sub> -N-CH <sub>2</sub> ), 2.20 (br, 3H <sup>a</sup> , NH <sub>2</sub> und OH), 1.76–1.25 (m, 6H, 3CH <sub>2</sub> )
<b>1h</b>	7.23 (m, 1H, arom.), 7.02–6.75 (m, 3H, arom.), 4.11–3.69 (m, 3H, OCH <sub>2</sub> und CH <sub>2</sub> -CH(OH)CH <sub>2</sub> ), 4.02–2.6 (sehr breit, 3H <sup>a</sup> , NH <sub>2</sub> und OH), 3.39 (s, 2H, CH <sub>2</sub> -Ph), 2.87–2.52 (m, 4H, CH <sub>2</sub> <sup>b</sup> und CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub> ), 1.99–1.73 (m, 1H <sup>b</sup> ), 1.73–1.33 (m, 5H <sup>b</sup> ), 0.99–0.67 (m, 1H verd. <sup>b</sup> ), 0.80 (d, J = 5.5, 3H, CH <sub>3</sub> )
<b>1i</b>	[6.77 (1H), 6.70 (1H), AB, J ≈ 5, Th-3 und -4H], 3.88 (s, 2H, S-CH <sub>2</sub> -Th), 3.64 (s, 2H, N-CH <sub>2</sub> -Th), 2.86 (t, J = 5.5, 2H, S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ), 2.62 (m, 2H, CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH <sub>2</sub> ), 2.42 (m, 4H, CH <sub>2</sub> -N-CH <sub>2</sub> ), 1.8–1.3 (br, 2H <sup>a</sup> , NH <sub>2</sub> ), 1.70–1.25 (m, 6H, 3CH <sub>2</sub> )
<b>2a</b>	7.54–6.70 (m, 10 H; 9H arom., 1NH <sup>a</sup> ), 4.02 (m, 2H, OCH <sub>2</sub> ), 3.53 (m, 2H, CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH), 3.43 (s, 2H, CH <sub>2</sub> -Ph), 2.36 (m, 4H, CH <sub>2</sub> -N-CH <sub>2</sub> ), 1.88 (m, 4H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> NH), 1.68–1.31 (m, 6H, 3CH <sub>2</sub> )
<b>2b</b>	7.52–7.0 (m, 6H arom.), 7.0–6.70 (m, 4H; 3H arom., 1NH <sup>a</sup> ), 4.01 (m, 2H, OCH <sub>2</sub> ), 3.51 (m, 2H, CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> NH), 3.42 (s, 2H, CH <sub>2</sub> -Ph), 2.78 (m, 2H <sup>b</sup> ), 2.0–1.43 (m, 10 H, 3CH <sub>2</sub> <sup>b</sup> und (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> NH), 0.98–0.75 (m, 1H verd. <sup>b</sup> ), 0.82 (d, J = 5.5, 3H, CH <sub>3</sub> )
<b>2d</b>	7.53–6.80 (m, 10 H; 9H arom., 1NH <sup>a</sup> ), 4.14 und 4.01 (br, zusammen 2H, OCH <sub>2</sub> ), 3.71 und 3.59 (br, zusammen 2H, CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH), 3.42 (s, 2H, CH <sub>2</sub> -Ph), 2.87 (, 2H <sup>b</sup> ), 2.15 und 2.03 (br, zusammen 2H, CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> NH), 1.83 (m, 1H <sup>b</sup> ), 1.78–1.45 (m, 5H <sup>b</sup> ), 0.98–0.72 (m, 1H verdeckt <sup>b</sup> ), 0.81 (d, J = 5.5, 3H, CH <sub>3</sub> )
<b>2e</b>	7.75–6.78 (m, 10 H; 9H arom., 1NH <sup>a</sup> ), 4.13 und 4.02 (br, zusammen 2H, OCH <sub>2</sub> ), 3.71 und 3.58 (br, zusammen 2H, CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH), 3.45 (s, 2H, CH <sub>2</sub> -Ph), 3.02–2.69 (m, 2H <sup>b</sup> ), 2.16 und 2.03 (br, zusammen 2H, CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> NH), 1.93 (m, 2H <sup>b</sup> ), 1.75–1.48 (m, 2H <sup>b</sup> ), 1.48–1.08 (m, 3H <sup>b</sup> ), 0.92 (d, J = 6, 3H, CH <sub>3</sub> )
<b>2f</b>	7.52–6.80 (m, 10 H; 9H arom., 1NH <sup>a</sup> ), 4.12 und 4.0 (br, zusammen 2H, OCH <sub>2</sub> ), 3.78–3.45 (m, 4H, CH <sub>2</sub> -NH und CH <sub>2</sub> -Ph), 2.80 (m, 1H <sup>c</sup> ), 2.76–2.60 (m, 1H <sup>c</sup> ), 2.52–2.35 (m, 1H <sup>c</sup> ), 2.35–1.87 (m, 5H, 3CH <sup>c</sup> und CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> NH), 1.43–1.20 (m, 1H <sup>c</sup> ), 1.0 (d, J = 6.5, 3H, CH <sub>3</sub> )
<b>2i</b>	7.55–7.01 (m, 6H; 5H arom., 1NH <sup>a</sup> ), [6.75 (1H), 6.65 (1H), AB, J ≈ 5, Th-3 und -4H], 3.90 und 3.84 (br, zusammen 2H, S-CH <sub>2</sub> -Th), 3.60 (s, 2H, N-CH <sub>2</sub> -Th), 3.53 und 3.40 (br, zusammen 2H, CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH), 2.75 (m, 2H, S-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ), 2.40 (m, 4H, CH <sub>2</sub> -N-CH <sub>2</sub> ), 1.62–1.50 (m, 4H, 2CH <sub>2</sub> ), 1.50–1.31 (m, 2H, CH <sub>2</sub> )
<b>3a</b>	7.25 (m, 1H, arom.), 6.99–6.88 (m, 2H, arom.), 6.88–6.78 (m, 1H, arom.), 6.3–6.08 (br, 1H <sup>a</sup> , NH), 5.84 (br, 2H <sup>a</sup> , NH <sub>2</sub> ), 4.02 (t, J = 5.5, 2H, OCH <sub>2</sub> ), 3.46 (s, 2H, CH <sub>2</sub> -Ph), 3.29 (dt, J = 6/6, 2H, CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH), 2.40 (m, 4H, CH <sub>2</sub> -N-CH <sub>2</sub> ), 1.94–1.67 (m, 4H, (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> NH), 1.67–1.38 (m, 6H, 3CH <sub>2</sub> )
<b>3b</b>	7.22 (m, 1H, arom.), 7.0–6.86 (m, 2H, arom.), 6.86–6.75 (m, 1H, arom.), 6.2 (br, 1H <sup>a</sup> , NH), 5.86 (br, 2H <sup>a</sup> , NH <sub>2</sub> ), 3.98 (t, J = 5.5, 2H, OCH <sub>2</sub> ), 3.44 (s, 2H, CH <sub>2</sub> -Ph), 3.26 (dt, J = 6/6, 2H, CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH), 2.8 (m, 2H <sup>b</sup> ), 1.99–1.45 (m, 10 H, 3CH <sub>2</sub> <sup>b</sup> und (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> NH), 0.97–0.74 (m, 1H verdeckt <sup>b</sup> ), 0.83 (d, J = 5.5, 3H, CH <sub>3</sub> )
<b>3d</b>	7.25 (m, 1H, arom.), 7.01–6.88 (m, 2H, arom.), 6.88–6.72 (m, 1H, arom.), 6.22 (br, 1H <sup>a</sup> , NH), 5.77 (br, 2H <sup>a</sup> , NH <sub>2</sub> ), 4.07 (t, J = 5.5, 2H, OCH <sub>2</sub> ), 3.45 (s, 2H, CH <sub>2</sub> -Ph), 3.42 (m, 2H verdeckt, CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH), 2.81 (m, 2H <sup>b</sup> ), 2.03 (m, 2H, CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> NH), 1.95–1.40 (m, 6H <sup>b</sup> ), 0.98–0.66 (m, 1H verdeckt <sup>b</sup> ), 0.84 (d, J = 6, 3H, CH <sub>3</sub> )
<b>3e</b>	7.25 (m, 1H, arom.), 7.03–6.88 (m, 2H, arom.), 6.88–6.78 (m, 1H, arom.), 6.32 (br, 1H <sup>a</sup> , NH), 5.84 (br, 2H <sup>a</sup> , NH <sub>2</sub> ), 4.06 (t, J = 5.5, 2H, OCH <sub>2</sub> ), 3.46 (s, 2H, CH <sub>2</sub> -Ph), 3.40 (dt, J = 6/6, 2H, verdeckt, CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH), 2.98–2.72 (m, 2H <sup>b</sup> ), 2.20–1.75 (m, 4H, CH <sub>2</sub> <sup>b</sup> und CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> NH), 1.75–1.48 (m, 2H <sup>b</sup> ), 1.48–1.05 (m, 3H <sup>b</sup> ), 0.92 (d, J = 6, 3H, CH <sub>3</sub> )
<b>3f</b>	7.22 (m, 1H, arom.), 7.02–6.85 (m, 2H, arom.), 6.85–6.72 (m, 1H, arom.), 6.25 (br, 1H <sup>a</sup> , NH), 5.79 (br, 2H <sup>a</sup> , NH <sub>2</sub> ), 4.03 (t, J = 5.5, 2H, OCH <sub>2</sub> ), [3.57 (1H), 3.54 (1H), AB, J ≈ 12.5, CH <sub>2</sub> -Ph], 3.39 (dt, J = 6/6, 2H, CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -NH), 2.94–2.76 (m, 1H <sup>c</sup> ), 2.76–2.56 (m, 1H <sup>c</sup> ), 2.56–2.37 (m, 1H <sup>c</sup> ), 2.37–2.12 (m, 1H <sup>c</sup> ), 2.12–1.83 (m, 4H, CH <sub>2</sub> <sup>c</sup> und CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> NH), 1.45–1.20 (m, 1H <sup>c</sup> ), 1.01 (d, J = 6.5, 3H, CH <sub>3</sub> )
<b>3g</b>	7.25 (m, 1H, arom.), 7.08–6.55 (br, 3H <sup>a</sup> , 3NH), 7.01–6.83 (m, 3H, arom.), 5.47–5.28 (m, 1H <sup>a</sup> , OH), 4.02–3.74 (m, 1H verdeckt, CH <sub>2</sub> -CH(OH)CH <sub>2</sub> ), 3.89 (m, 2H, OCH <sub>2</sub> ), 3.47–3.08 (m,

- 2H verdeckt, CH-CH<sub>2</sub>-NH), 3.42 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph), 2.33 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>), 1.59–1.28 (m, 6H, 3CH<sub>2</sub>)
- 3h** 7.24 (m, 1H, arom.), 7.05–6.48 (br, 3H<sup>a</sup>, 3NH), 7.05–6.72 (m, 3H, arom.), 5.39 (d, J = 4, 1H<sup>a</sup>, OH), 4.08–3.78 (m, 1H verdeckt, CH<sub>2</sub>-CH(OH)CH<sub>2</sub>), 3.88 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.59–3.06 (m, 2H verdeckt, CH<sub>2</sub>), 3.4 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph), 2.73 (m, 2H<sup>b</sup>), 1.99–1.34 (m, 6H<sup>b</sup>), 1.03–0.69 (m, 1H verdeckt<sup>b</sup>), 0.82 (d, J = 6, 3H, CH<sub>3</sub>)
- 3i** [6.77 (1H), 6.70 (1H), AB, J ≈ 5, Th-3 und -4H], 6.24 (br, 1H<sup>a</sup>, NH), 5.90 (br, 2H<sup>a</sup>, NH<sub>2</sub>), 3.89 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>-Th), 3.61 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>-Th), 3.33 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH), 2.69 (t, J = 6.5, 2H, S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.43 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>), 1.68–1.35 (m, 6H, 3CH<sub>2</sub>)
- 4a** 7.23 (m, 1H, arom.), 6.97–6.86 (m, 2H, arom.), 6.86–6.74 (m, 1H, arom.), 5.7 (br, 1H<sup>a</sup>, NH), 5.35 (br, 1H<sup>a</sup>, NH), 4.03 (t, J = 5.5, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.44 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph), 3.34 (dt, J = 6/6, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH), 2.82 (d, J = 5, 3H, NH-CH<sub>3</sub>), 2.38 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>), 1.94–1.7 (m, 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>NH), 1.66–1.5 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.5–1.35 (m, 2H, CH<sub>2</sub>)
- 4b** 7.24 (m, 1H, arom.), 6.98–6.89 (m, 2H, arom.), 6.86–6.74 (m, 1H, arom.), 5.59 (br, 1H<sup>a</sup>, NH), 5.29 (br, 1H<sup>a</sup>, NH), 4.05 (t, J = 5.5, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.46 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph), 3.35 (dt, J = 6/6, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH), 2.83 (d, J = 5, 3H, NH-CH<sub>3</sub>), 2.8 (m, 2H<sup>b</sup>), 1.97–1.45 (m, 10 H, 3CH<sub>2</sub><sup>b</sup> und (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>NH), 0.97–0.77 (m, 1H verdeckt<sup>b</sup>), 0.84 (d, J = 5.5, 3H, CH<sub>3</sub>)
- 4d<sup>d</sup>** 7.26 (m, 1H, arom.), 7.01–6.91 (m, 2H, arom.), 6.89–6.76 (m, 1H, arom.), 4.11 (t, J = 5.5, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.47 (t, J = 6, 2H verdeckt, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 3.43 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph), 2.81 (s, 3H, N-CH<sub>3</sub>), 2.8 (m, 2H verdeckt<sup>b</sup>), 2.07 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N), 1.96–1.45 (m, 6H<sup>b</sup>), 0.99–0.71 (m, 1H verdeckt<sup>b</sup>), 0.85 (d, J = 5, 3H, CH<sub>3</sub>)
- 4e** 7.23 (m, 1H, arom.), 7.01–6.85 (m, 2H, arom.), 6.85–6.70 (m, 1H, arom.), 5.86–5.48 (br, 2H<sup>a</sup>, 2NH), 4.09 (t, J = 5.5, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.47 (dt, J = 6/6, 2H verdeckt, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH), 3.45 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph), 2.97–2.66 (m, 2H verdeckt<sup>b</sup>), 2.79 (d, J = 5, 3H, NH-CH<sub>3</sub>), 2.24–1.81 (m, 4H, CH<sub>2</sub><sup>b</sup> und CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>NH), 1.71–1.49 (m, 2H<sup>b</sup>), 1.49–1.11 (m, 3H<sup>b</sup>), 0.91 (d, J = 6, 3H, CH<sub>3</sub>)
- 4f** 7.26 (m, 1H, arom.), 7.05–6.88 (m, 2H, arom.), 6.88–6.71 (m, 1H, arom.), 5.75 (br, 2H<sup>a</sup>, 2NH), 4.11 (t, J = 5.5, 2H, OCH<sub>2</sub>), [3.60 (1H), 3.57 (1H), AB, J ≈ 15, CH<sub>2</sub>-Ph], 3.47 (dt, J = 6/6, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH), 2.96–2.58 (m, 2H verdeckt<sup>b</sup>), 2.81 (d, J = 5, 3H, NH-CH<sub>3</sub>), 2.58–2.38 (m, 1H<sup>c</sup>), 2.38–2.16 (m, 1H<sup>c</sup>), 2.16–1.84 (m, 4H, CH<sub>2</sub><sup>c</sup> und CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>NH), 1.45–1.20 (m, 1H<sup>c</sup>), 1.02 (d, J = 6, 3H, CH<sub>3</sub>)
- 4h** 7.23 (m, 1H, arom.), 7.12–6.70 (m, 3H, arom.), 6.43 (br, 1H<sup>a</sup>, NH), 6.14 (br, 1H<sup>a</sup>, NH), 5.10–4.0 (sehr breit, 1H<sup>a</sup>, OH), 4.18 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-CH(OH)CH<sub>2</sub>), 3.97 (d, J = 5, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.75–3.22 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-NH und CH<sub>2</sub>-Ph), 3.02–2.60 (m, 5H, CH<sub>2</sub><sup>b</sup> und NH-CH<sub>3</sub>), 2.0–1.34 (m, 6H<sup>b</sup>), 1.06–0.64 (m, 1H verdeckt<sup>b</sup>), 0.83 (d, J = 6, 3H, CH<sub>3</sub>)
- 4i** [6.77 (1H), 6.70 (1H), AB, J ≈ 5, Th-3 und -4H], 5.80 (br, 1H<sup>a</sup>, NH), 5.36 (br, 1H<sup>a</sup>, NH), 3.89 (s, 2H, S-CH<sub>2</sub>-Th), 3.61 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>-Th), 3.36 (dt, J = 6/6, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH), 2.85 (d, J = 5, 3H, NH-CH<sub>3</sub>), 2.70 (t, J = 6.5, 2H, S-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>), 2.41 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>), 1.66–1.50 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.50–1.35 (m, 2H, CH<sub>2</sub>)
- 5c** 7.24 (m, 1H, arom.), 7.0–6.85 (m, 2H, arom.), 6.85–6.74 (m, 1H, arom.), 6.62–5.87 (br, 3H<sup>a</sup>, 3NH), 4.07 (t, J = 5.5, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.45 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph), 3.42 (dt, J = 6/6, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH), 2.92 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.40 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>), 2.02 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>NH), 1.69–1.34 (m, 6H, 3CH<sub>2</sub>)
- 6a** 10.68 (br, 1H<sup>a</sup>, NH), 7.26 (m, 1H, arom.), 7.04–6.89 (m, 2H, arom.), 6.89–6.75 (m, 1H, arom.), 6.64 (s, 1H, =CH-NO<sub>2</sub>), 4.04 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.56 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH), 3.47 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph), 2.46 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>), 2.40 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>), 2.07–1.75 (m, 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>NH), 1.75–1.30 (m, 6H, 3CH<sub>2</sub>)
- 7a** 10.0–7.2 (sehr breit, 3H<sup>a</sup>, 3NH), 7.22 (m, 1H, arom.), 6.98–6.85 (m, 2H, arom.), 6.85–6.69 (m, 2H, arom. und =CH-NO<sub>2</sub>), 3.98 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.44 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph), 3.28 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH), 2.38 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>), 1.82 (m, 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>NH), 1.68–1.32 (m, 6H, 3CH<sub>2</sub>)
- 8a** 10.28 (br, 1H<sup>a</sup>, NH), 7.22 (m, 1H, arom.), 6.98–6.85 (m, 2H, arom.), 6.85–6.73 (m, 1H, arom.), 6.66 und 6.63 (br, zusammen 1H, =CH-NO<sub>2</sub>), 6.25 und 5.79 (br, zusammen 1H<sup>a</sup>, NH), 4.03 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.44 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph), 3.36 und 3.28 (br, zusammen 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH), 2.93 und 2.85 (br, zusammen 3H, NH-CH<sub>3</sub>), 2.39 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>), 1.88 (m, 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>NH), 1.69–1.36 (m, 6H, 3CH<sub>2</sub>)
- 9c** 7.21 (m, 1H, arom.), 7.02–6.72 (m, 3H, arom.), 5.5–3.5 (sehr breit, 3H<sup>a</sup>, 3NH), 4.08 (t, J = 5.5, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.42 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph), 3.33 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH), 2.38 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>), 2.05 (t, J = 6/6, 2H, CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>NH), 1.68–1.32 (m, 6H, 3CH<sub>2</sub>)
- 19** 8.0–7.7 (m, 4H, arom.), 7.25 (m, 1H, arom.), 7.04–6.90 (m, 2H, arom.), 6.90–6.76 (m, 1H, arom.), 4.46–4.26 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-CH(OH)CH<sub>2</sub>), 4.26–3.88 (m, 4H, OCH<sub>2</sub> und CH<sub>2</sub>-Phthalimid), 3.46 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph), 3.32–2.88 (br, 1H<sup>a</sup>, OH), 2.81 (m, 2H<sup>b</sup>), 1.88 (m, 1H<sup>b</sup>), 1.79–1.44 (m, 5H<sup>b</sup>), 1.0–0.71 (m, 1H, verdeckt<sup>b</sup>), 0.84 (d, J = 6, 3H, CH<sub>3</sub>)
- 21** 7.45–7.18 (m, 1H, Th-5H), 7.15–6.87 (m, 2H, Th-3 und -4H), 3.73 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Th), 2.44 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>), 1.60 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 1.44 (m, 2H, CH<sub>2</sub>)
- 22** [6.86 (1H), 6.77 (1H), AB, J ≈ 5, Th-3 und -4H], 4.77 (s, 2H, Th-CH<sub>2</sub>-O), 3.65 (s, 2H, N-CH<sub>2</sub>-Th), 2.6–1.8 (br, 1H<sup>a</sup>, OH), 2.42 (m, 4H, CH<sub>2</sub>-N-CH<sub>2</sub>), 1.85–1.25 (m, 6H, 3CH<sub>2</sub>)
- 24** 7.27 (m, 1H, arom.), 7.12–6.90 (m, 2H, arom.), 6.90–6.72 (m, 1H, arom.), 6.0–4.5 (sehr breit, 1H<sup>a</sup>, NH), 5.24 (m, 1H, CH<sub>2</sub>-CH(OH)CH<sub>2</sub>), 4.47–4.09 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.09–3.77 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-NH), 3.47 (s, 2H, CH<sub>2</sub>-Ph), 2.82 (m, 2H<sup>b</sup>), 2.06–1.41 (m, 6H<sup>b</sup>), 1.06–0.72 (m, 1H verdeckt<sup>b</sup>), 0.85 (d, J = 6, 3H, CH<sub>3</sub>)

\* Lösungsmittel: CDCl<sub>3</sub>, außer **1h**, **3g**, **3h** in [D<sub>6</sub>]DMSO; Abkürzungen: br = breit, Ph = Phenyl, Th = Thiophen; a) austauschbar mit D<sub>2</sub>O; b) Piperidinprotonen; c) Pyrrolidinprotonen; d) nach H-D Austausch mit D<sub>2</sub>O

## Literatur

38. Mitt.: J. Bonjean und W. Schunack, *Arzneim.-Forsch. (im Druck)*.
- R. Barzen und W. Schunack, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **314**, 617 (1981).
- A. Buschauer, I. Krämer und W. Schunack, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **319**, 434 (1986).
- A. Buschauer, S. Postius, I. Szelenyi und W. Schunack, *Arzneim.-Forsch.* **35**, 1025 (1985).
- Glaxo Group Ltd. (Erf. R. Hayes, D. E. Bays, J. W. M. Mackinnon, L. Carey, P. Blatcher), EP 0 071 434 (23. 7. 1982); C. A. **99**, 53754z (1983).
- Ya. L. Gol'dfarb and M. B. Ibragimova, *Dokl. Akad. Nauk SSSR.* **113**, 594 (1957); C. A. **51**, 14720i (1957).
- R. L. Webb und C. S. Labaw, *J. Heterocycl. Chem.* **19**, 1205 (1982).
- A. Buschauer, *Arch. Pharm. (Weinheim)* **320**, 377 (1987).
- R. Gompper und H. Schaefer, *Chem. Ber.* **100**, 599 (1967).
- A. Buschauer, *Arzneim.-Forsch.* **37**, 1003 (1987).
- R. W. Brimblecombe, W. A. M. Duncan, G. J. Durant, J. C. Emmett, C. R. Ganellin, G. B. Leslie und M. E. Parsons, *Gastroenterology* **74**, 339 (1978).
- S. M. Howorucha, S. I. Kandel, R. Mohr, W. Schunack und J. W. Wells, *Eur. J. Pharmacol. (im Druck)*.