



Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 4486/84

(22) Indleveringsdag: 20 sep 1984

(24) Løbedag: 23 jan 1984

(41) Alm. tilgængelig: 21 nov 1984

(44) Fremlagt: 22 feb 1993

(86) International ansøgning nr.: PCT/HU84/00005

(86) International indleveringsdag: 23 jan 1984

(85) Videreførelsesdag: 21 nov 1984

(30) Prioritet: 21 jan 1983 HU 191/83 04 feb 1983 HU 384/83 04 feb 1983 HU 385/83

04 feb 1983 HU 386/83

(71) Ansøger: *ALKALOIDA VEGYESZETI GYAR; H-4440 Tiszavasvari, HU

(72) Opfinder: Kalman *Hideg; HU, Olga H. *Hankovszky; HU, Laszlo *Frank; HU, Ilona *Bodi; HU, Jozeef *Csak; HU

(51) Int.Cl.5

C 07 D 207/22
C 07 D 207/16
C 07 D 207/335
C 07 D 401/12
C 07 D 403/12
C 07 D 405/12
C 07 D 409/12
/(C 07 D 401/12,
C 07 D 207:00,
C 07 D 213:00)
(C 07 D 403/12,
C 07 D 207:00,
C 07 D 209:00)
(C 07 D 403/12,
C 07 D 207:00,
C 07 D 239:00)
(C 07 D 405/12,
C 07 D 207:00,
C 07 D 317:00)
(C 07 D 405/12,
C 07 D 207:00,
C 07 D 307:00)
(C 07 D 409/12,
C 07 D 207:00,
C 07 D 333:00)

(74) Fuldmægtig: Budde, Schou & Co. A/S

(54) 3-(Substitueret amino)-carbonylderivater af 2,2,5,5-tetramethylpyrrolin eller -pyrrolidin og farmaceutisk acceptable salte deraf, fremgangsmåde til deres fremstilling, antiarrhythmisk farmaceutisk præparat indeholdende dem og fremgangsmåde til præparatets fremstilling

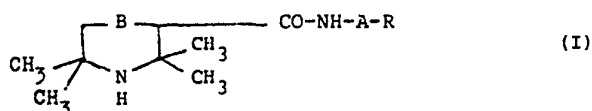
(56) Fremdragne publikationer

US pat. nr. 4111901

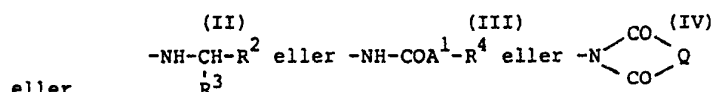
(57) Sammendrag:

4486-84

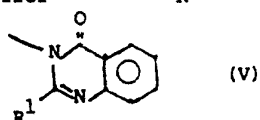
Hidtil ukendte diaminer med den almene formel (I)



hvor R har formel (II) eller formel (III) eller formel (IV) eller formel (V)



eller

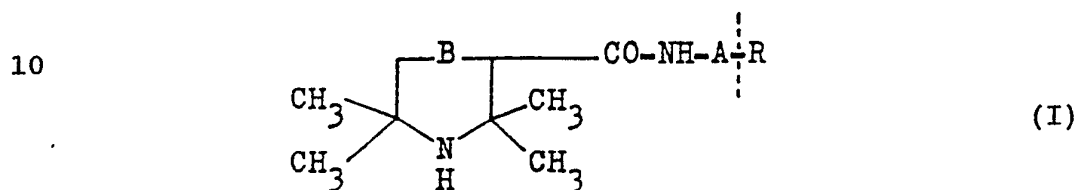


hvor A er C₁₋₅-alkylen, som kan være substitueret med OH, B er en enkeltbinding eller dobbeltbinding, R²

er aryl eller heteroaryl, som eventuelt er substitueret med halogen, C_{1-4} -alkoxy eller acylamino, R^3 er H eller C_{1-4} -alkyl, A^1 er en enkeltbinding eller C_{1-5} -alkyl eventuelt substitueret med OH eller thioalkylen eller oxyalkylen, R^4 er en 5- eller 6-leddet aromatisk eller heteroaromatisk ring, som kan være substitueret en eller flere gange med OH, C_{1-4} -alkyl og/eller C_{1-4} -alkoxy og/eller halogen eller methylendioxy, og alkylgruppen også kan være umættet, Q er en 6-leddet ring, som kan være delvist hydrogenet, og R^1 er C_{1-4} -alkyl. De hidtil ukendte forbindelser er antiarrhythmiske midler.

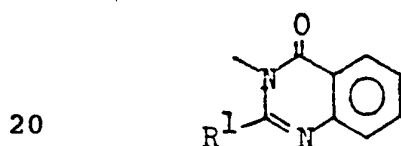
Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte 3-
 -(substitueret amino)-carbonylderivater af 2,2,5,5-tetrame-
 thylpyrrolin eller -pyrrolidin og farmaceutisk acceptable
 salte deraf, fremgangsmåde til deres fremstilling, antiar-
 5 rhytmisk farmaceutisk præparat indeholdende dem og fremgangs-
 måde til præparatets fremstilling.

De her omhandlede derivater er ejendommelige ved, at
 de har den almene formel (I)



15 hvori R betyder $\text{-NH-CH(R}^3\text{)-R}^2$ eller $\text{-NH-CO-A}^1\text{-R}^4$ eller $\text{-N} \begin{array}{c} \text{CO} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CO} \end{array} \text{Q}$

eller



hvori A betyder C_{1-5} -alkylen, som eventuelt er substitueret
 med hydroxyl, B betyder en enkelt- eller dobbeltbinding, R^2
 betyder phenyl, thienyl, pyridyl, furyl eller pyrrolyl,
 25 hvilke grupper eventuelt er substitueret fra 1 til 3 gange
 med halogen, C_{1-4} -alkoxy, trifluormethyl eller acetylamino,
 R^3 betyder hydrogen eller C_{1-4} -alkyl, A^1 betyder en enkelt-
 binding, alkylenthio, alkylenoxy eller eventuelt med hydroxyl
 substitueret C_{1-5} -alkylen, R^4 betyder phenyl, pyridyl eller
 30 thienyl, hvilke grupper eventuelt er substitueret med 1 til
 3 grupper valgt blandt hydroxyl, C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -alkenyl,
 C_{1-4} -alkoxy, halogen og methylenedioxy, Q betyder phenylen,
 cyclohexylen eller cyclohexenylen, og R^1 betyder C_{1-4} -alkyl,
 eller farmaceutisk acceptable salte deraf.

35 Fra US patentskrift nr. 4.111.901 kendes bis-(tetra-
 methylpyrrolin- eller -pyrrolidin-carboxamid)-alkylener,
 herunder f.eks. bis-(2,2,5,5-tetramethylpyrrolinyl-3-car-

boxamid)-hexylen, til anvendelse i polymere til stabilisering af olefinpolymere mod ødelæggelse forårsaget af ultraviolet stråling og varme. Der er i dette US patentskrift ingen oplysninger om en eventuel farmakologisk aktivitet af disse kendte forbindelser.

Derivaterne med den almene formel (I) er ikke beskrevet i den kendte teknik. Den biologiske aktivitet af disse derivater kan fordelagtigt sammenlignes med de alment accepterede antiarrhythmiske midler, såsom quinidin og procainamid. I nogle tilfælde er aktiviteten i virkeligheden flere gange større end aktiviteten af disse kendte, antiarrhythmiske midler, og toksiciteten deraf er mindre end 1/10 af den terapeutiske dosis.

Derivaterne med den almene formel (I) og farmaceutisk acceptable salte deraf kan formuleres til antiarrhythmiske farmaceutiske præparater ved en fremgangsmåde, som ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at man blander et derivat med ovenstående almene formel (I) eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf med farmaceutisk acceptable excipienter, såsom konventionelt anvendte bærestoffer, smøremidler og fortyndingsmidler, og tilvirker blandingen til et farmaceutisk præparat. Disse farmaceutiske præparater kan indgives i form af parenterale, enterale og perorale præparater.

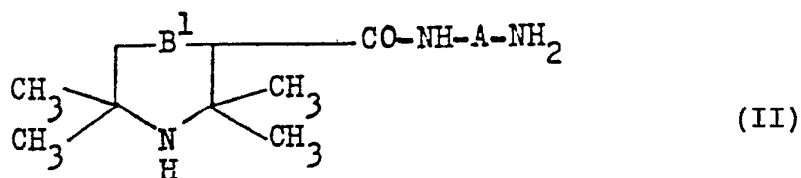
Derivaterne ifølge den foreliggende opfindelse kan kombineres med andre hjertemidler, blodtryksregulerende midler, beroligende midler osv.

De hidtil ukendte derivater med den almene formel (I) ifølge opfindelsen omfatter forbindelser, der som R^2 indeholder en phenyl-, thienyl-, pyridyl-, furyl- eller pyrrolylring, der eventuelt er substitueret med chlor, brom, iod eller fluor eller med 1-3 C_{1-4} -alkoxygrupper eller trifluormethylgrupper i en hvilken som helst stilling. Disse ringe kan tillige være substitueret med en acetylamino gruppe.

I den almene formel (I) kan gruppen A betyde en C₁₋₅-alkylengruppe, som kan være substitueret med hydroxyl. Denne alkylengruppe kan være forgrenet. Hydroxylgruppen eller -grupperne kan sidde på et hvilket som helst carbonatom i alkylengruppen.

Den foreliggende opfindelse tilvejebringer også en fremgangsmåde til fremstilling af derivater med den almene formel (I) eller farmaceutisk acceptable salte deraf, hvilken fremgangsmåde er ejendommelig ved, at man

10 a) omsætter en amin med den almene formel (II)



hvor A har den ovenfor angivne betydning, og B¹ betyder en enkelt- eller dobbeltbinding, med en forbindelse med den almene formel (III)

20



25 (IV)



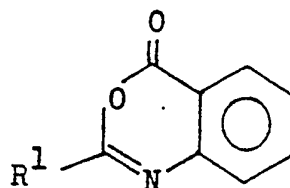
(VI)

30



35 eller (VII)

4

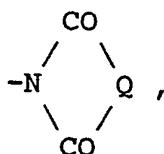


(VII)

5

hvor R^2 , R^3 , A^1 , R^4 , Q og R^1 har de ovenfor nævnte betydninger, og Q^1 betyder halogen, alkoxy eller en aktiv estergruppe, eller at man

- 10 b) til fremstilling af derivater med den almene formel (I), hvor R betyder

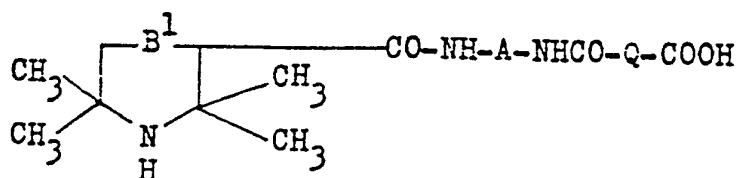


15

hvor

- Q har den ovenfor angivne betydning, opvarmer en carboxylsyre med den almene formel (VIII)

20



(VIII)

25

- hvor A , B^1 og Q har ovennævnte betydninger, fortrinsvis i nærværelse af et aprotisk opløsningsmiddel, hvorefter man, om ønsket eller om nødvendigt, reducerer den opnåede forbindelse og/eller, om ønsket, fremstiller et farmaceutisk acceptabelt salt ud fra den opnåede forbindelse eller frigør den frie base fra et salt eller fremstiller et farmaceutisk acceptabelt salt ud fra et salt af en forbindelse med formel (I).

30

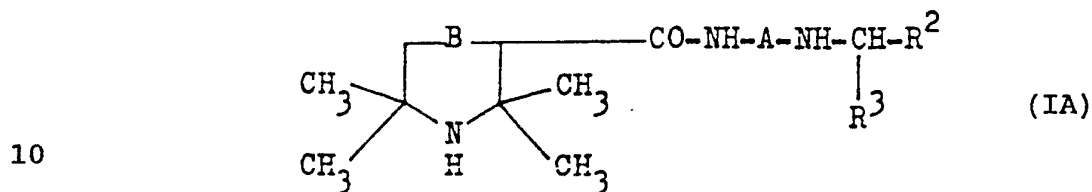
- Den acylamin med den almene formel (II), der anvendes som udgangsmateriale, kan indeholde en pyrrolin- eller pyrrolidinring. Derfor kan det acylerede slutprodukt fra fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse også indeholde en pyrrolin- eller en pyrrolidinring. Hvis slutproduktet skal være et pyrrolidinderivat, kan man enten anvende en

35

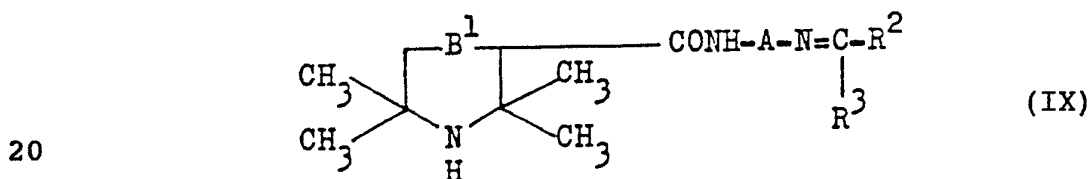
40

pyrrolidinforbindelse med den almene formel (II) som udgangsmateriale, eller man kan anvende en pyrrolinforbindelse, hvis dobbeltbinding mættes efter omsætning ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse.

5 Til fremstilling af forbindelser med den almene formel (IA)

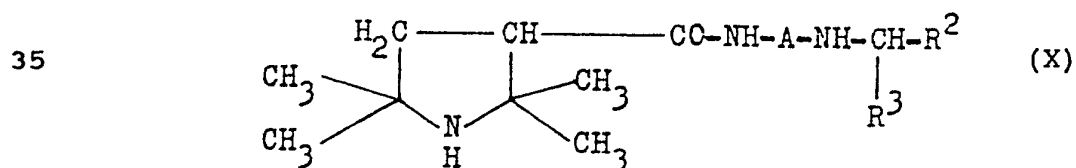


hvor A, B, R² og R³ har de ovenfor angivne betydninger, og som falder inden for rammerne af den almene formel (I),
15 fremstilles i første trin en Schiff-base med den almene formel (IX)

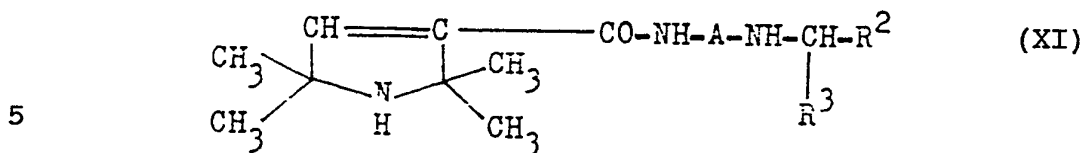


hvor A, R² og R³ har de ovenfor angivne betydninger, og B¹ betyder en enkelt- eller dobbeltbinding, ved omsætning af en amin med formel (II) med en oxoforbindelse med formel
25 (III). Ifølge opfindelsen gennemføres kondensationen fortrinsvis i et vandfrit, aprotisk opløsningsmiddel, fortrinsvis i benzen, toluen, xylen eller tetrahydrofuran. Kondensationen kan også gennemføres uden noget som helst opløsningsmiddel.

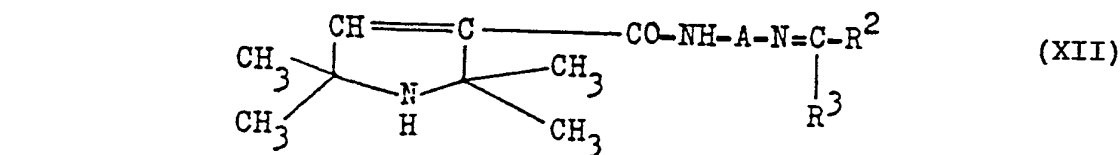
30 Den opnåede Schiff-base kan isoleres fra reaktionsblandingen, eller den kan reduceres uden isolering. Afhængigt af reduktionsmidlet kan man fremstille diaminer med den almene formel (X)



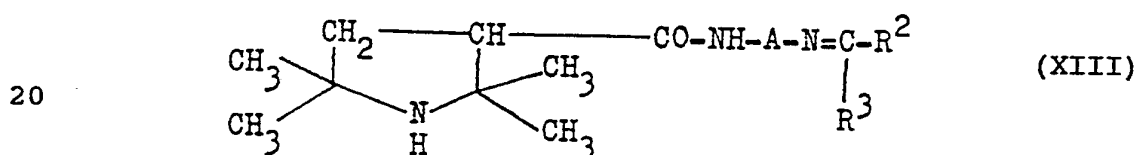
eller (XI)



der falder inden for rammerne af den almene formel (IA). I
 formlerne (X) og (XI) har A, R² og R³ de ovenfor angivne
 betydninger. Som mellemprodukter kan Schiff-baser med den
 10 almene formel (XII)



eller (XIII)



der falder inden for rammerne af den almene formel (IX),
 reduceres. Også i disse formler har A, R² og R³ de ovenfor
 25 angivne betydninger.

Ved fremstillingen af diaminer med den almene formel
 (X) kan Schiff-basen med den almene formel (XII) underkastes
 hydrogenering i nærværelse af en katalysator. Som katalysator
 kan man fortrinsvis anvende palladium. Som opløsningsmiddel kan
 30 man anvende alkohol. Som katalysator kan man fortrinsvis an-
 vende 5-10% palladium-på-trækul-katalysator ved stuetempera-
 tur og atmosfærisk tryk.

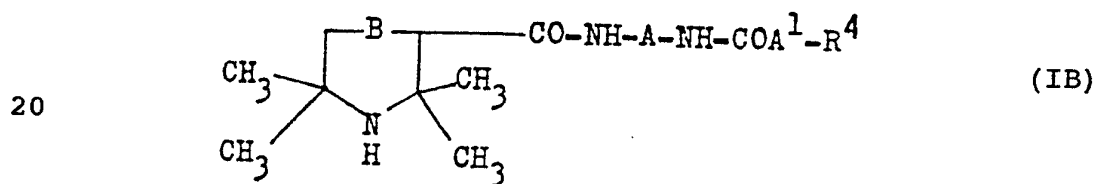
Ved fremstillingen af diaminer med den almene formel
 (X) kan man som udgangsmateriale alternativt anvende en Schiff-
 35 -base med den almene formel (XIII). I dette tilfælde gennem-
 føres reduktionen med et komplekst metalhydrid. Natrium-

eller kaliumborhydrid foretrækkes, og reduktionen gennemføres i nærværelse af en alkohol.

Til fremstilling af diaminer med den almene formel (XI) foretrækkes det at anvende en Schiff-base med den almene formel (XII) som udgangsmateriale. Reduktionen kan gennemføres med et komplekst hydrid. Forskellige kendte komplekse hydrider kan anvendes, men reduktionen gennemføres fortrinsvis med natrium- eller kaliumborhydrid. Reduktionen gennemføres fortrinsvis i nærværelse af en alkanol.

10. Reaktionsblandingen kan oparbejdes ved forskellige metoder, f.eks. kan opløsningsmidlet afdampes, og komplekset sønderdeles med vand, og derefter kan forbindelsen med den almene formel (IA) ekstraheres med et med vand ikke-blandbart opløsningsmiddel, såsom ether, benzen, ethylacetat eller 15 chloroform.

Til fremstilling af diaminer med den almene formel (IB)



hvor A, A¹, B og R⁴ har de ovenfor angivne betydninger, og som falder inden for rammerne af formlen (I), kan en acylamin med den almene formel (II) omsættes med et reaktivt carboxylsyrederivat med den almene formel (IV), der er egnet til at indføre en gruppe med formlen -CO-A¹-R⁴, og i det opnåede produkt reduceres den umættede binding derpå eventuelt, og/eller der dannes om ønsket et farmaceutisk acceptabelt salt heraf med en organisk eller uorganisk syre.

Til acyleringen kan man som reaktive carboxylsyrederivater anvende carboxylsyrehalogenider, fortrinsvis chlorider og bromider. Andre aktive carboxylsyrederivater er også egnede til acylering, såsom syreestere eller aktive estere. 35 Således kan man fortrinsvis anvende pentahalogenphenylester eller carboxylsyresuccinimidestere osv., der indeholder en

CO-A¹-R⁴-gruppe.

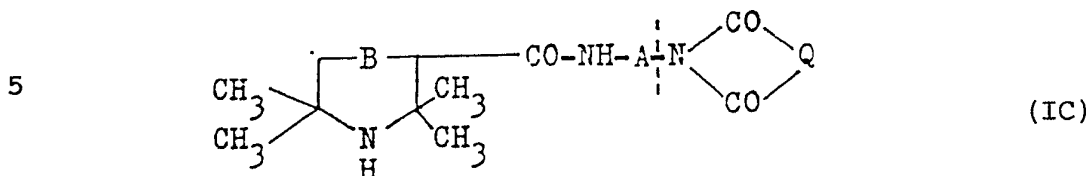
Hvis acyleringen gennemføres med carboxylsyrehalogenider, gennemføres omsætningen fortrinsvis i et vandfrit, aprotisk opløsningsmiddel. Som opløsningsmidler foretrækkes tetra-
5 hydrofuran, ether, benzen, toluen osv. Hvis acyleringen gennemføres med aktive estere, foretrækkes som opløsningsmidler alkoholer, såsom ethanol eller tetrahydrofuran. Acyleringen gennemføres ved stuetemperatur eller ved reaktionsblandingens kogepunkt.

10 Reaktionsblandingen oparbejdes fortrinsvis ved at rense reaktionsblandingen for dannede biprodukter, såsom saltsyre eller aktiv alkohol. Til dette formål anvendes en svagt alkalisk ekstraktion med et hensigtsmæssigt opløsningsmiddel. Efter fjernelse af det organiske lag opnås produktet
15 eventuelt efter afdampning af opløsningsmidlet.

Til fremstilling af et slutprodukt, der indeholder pyrrolidin, kan dobbeltbindingen i pyrrolinringen i produktet mættes. Reduktion gennemføres fortrinsvis ved katalytisk hydrogenering i nærværelse af en katalysator. Som
20 katalysator kan man anvende konventionelle, egnede hydrogeneringskatalysatorer, såsom palladium, platin, Raney-nikkel, osv. Hydrogeneringen kan fortrinsvis gennemføres i nærværelse af en palladium/trækul—(5-10%)-katalysator ved stuetemperatur ved atmosfærisk tryk i en alkoholisk opløs-
25 ning. Hydrogeneringen fortsættes, indtil reaktionsblandingen ophører med at forbruge hydrogen. Efter afdampning af opløsningsmidlet er produktet egnet til saltdannelse uden yderligere rensning.

De aktive estere med formlen (IV) kan fremstilles
30 ved en i og for sig kendt metode. Eksempler på sådanne estere og deres karakteristiske data er opsummeret i tabel II. Fremstillingen af estrene er beskrevet i eksempel 9 og 10.

De hidtil ukendte phthalimidderivater med den almene formel (IC)



og deres salte ifølge den foreliggende opfindelse kan frem-
10 stilles, ved at man

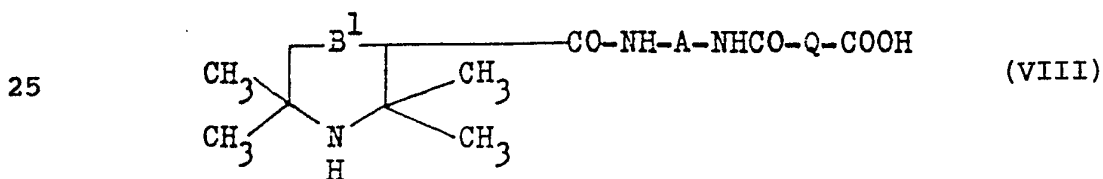
α) omsætter et carboxamidderivat med den almene formel (II) med
et phthalsyreanhydridderivat med den almene formel (V)

15



fortrinsvis i nærværelse af et aprotisk opløsningsmiddel,
20 eller

β) opvarmer en carboxylsyre med den almene formel (VIII)



fortrinsvis i nærværelse af et aprotisk opløsningsmiddel,
eller

30

γ) omsætter et carboxamidderivat med den almene formel (II)
med et phthalimidderivat med den almene formel (VI), for-
trinsvis uden noget opløsningsmiddel. I ovenstående formler
(IC), (V) og (VIII) har A, B, B¹ og Q de ovenfor angivne
35 betydninger.

Ifølge fremgangsmådevariant α) eller β) går man for-

trinsvis frem på den måde, at man gennemfører omsætningen i nærværelse af trialkylamin eller benzen eller toluen ved reaktionsblandings kogepunkt. Reaktionsblandingen oparbejdes ved at afdestillere opløsningsmidlet og den eventuelt anvendte trialkylamin, fortrinsvis ved formindsket tryk. Fra remanensen eller den afkølede smelte kan der dannes syre-additionssalte, som renses ved krystallisation.

Til fremstilling af en forbindelse med den almene formel (I) indeholdende pyrrolidin kan man anvende en aminholdig pyrrolidin med den almene formel (II) som udgangsmateriale. Man kan også fremstille et produkt, der indeholder en pyrrolin-ring, og man kan mætte dobbeltbindingen i pyrrolinringen i phthalimidderivatet. Reduktionen gennemføres fortrinsvis ved katalytisk hydrogenering i nærværelse af platin-, palladium-, Raney-nikkel- katalysatorer osv. Hydrogeneringen gennemføres fortrinsvis i nærværelse af 5-10% palladium/trækulkatalysator ved stuetemperatur og ved atmosfærisk tryk, indtil der ikke længere forbruges hydrogengas. Som opløsningsmiddel foretrækkes alkohol. Produktet isoleres efter afdampning af opløsningsmidlet.

Produktet krystalliseres fortrinsvis fra alkohol-ether, og således kan man opnå et rent produkt.

Forbindelserne med den almene formel (VII) kan fremstilles ved en kendt metode, jfr. artiklen i J. Med. Chem., 10, 1182 (1967), ud fra anthranilsyre- og eddikesyreanhydrid.

De i ovennævnte syntese anvendte forbindelser med den almene formel (II) er hidtil ukendte. De kan fremstilles, ved at man omsætter 2,2,6,6-tetramethyl-2,6-dibrom-piperidin-4-on eller et HBr-salt deraf (Ann. Chem. 322 (1902), 77) med en hensigtsmæssig diaminoalkan i vandig opløsning og ved eventuel hydrogenering af produktet.

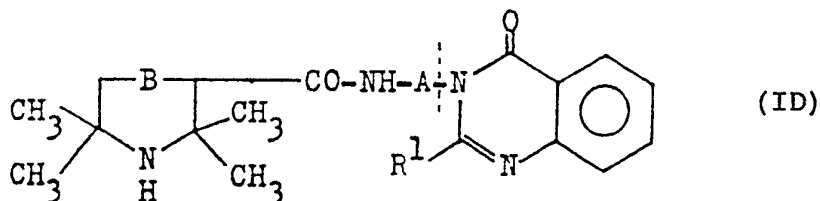
Udgangs-oxoforbindelserne med den almene formel (III) (aldehyder og ketoner) kan fremstilles ved kendte metoder.

Udgangsmaterialerne med den almene formel (VIII) er hidtil ukendte. De kan fremstilles ud fra carboxamidderivater med den almene formel (II) og phthalsyreanhydridderivater

med den almene formel (V) ved omsætning i nærværelse af tetrahydrofuran ved stuetemperatur.

Til fremstilling af hidtil ukendte quinazolonderivater med den almene formel (ID)

5



10

hvor A, B og R¹ har de ovenfor anførte betydninger, kondenseres et carboxamidderivat med den almene formel (II) med et benzoxazinonderivat med den almene formel (VII), og det opnåede quinazolinonderivat omsættes, om ønsket, med en syre til dannelse af et farmaceutisk acceptabelt salt deraf.

Kondensationen gennemføres i et aprotisk opløsningsmiddel ved reaktionsblandings kogepunkt, fortrinsvis ved samtidig fjernelse af vand, og som aprotisk opløsningsmiddel kan man anvende benzen eller toluen.

Reaktionsblandingen oparbejdes fortrinsvis ved, at man afdamper opløsningsmidlet og opløser remanensen i absolut ethanol og indstiller blandingen på en sur pH-værdi på 3 ved tilsætning af ethylalkohol mættet med hydrogenchloridgas, eller ved at man opløser remanensen i vandfri acetone og gør blandingen sur ved tilledning af HCl-gas.

Ved den her omhandlede fremgangsmåde kan der også fremstilles farmaceutisk acceptable salte af derivaterne med den almene formel (I). Salte kan fremstilles ud fra organiske eller uorganiske syrer, såsom saltsyre, svovlsyre, eddikesyre, fumarsyre, para-toluensulfonsyre eller syreioner, og ud fra ét salt kan man fremstille et andet, eller den frie base kan frigøres fra saltene.

Forbindelserne med den almene formel (I) eller saltene deraf ifølge den foreliggende opfindelse kan formuleres til farmaceutiske præparater ved den ovenfor omtalte fremgangsmåde. Som excipienter kan man anvende opløsningsmidler,

fortyndingsmidler, bærematerialer, smøremidler, adhæsiver og andre additiver. Det aktive derivat ifølge opfindelsen kan i præparatet være kombineret med andre, biologisk aktive stoffer.

- 5 Opfindelsen angår også et antiarrhythmisk farmaceutisk præparat, som er ejendommeligt ved, at det som aktiv bestanddel indeholder derivater med ovenstående almene formel (I) eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf.

Yderligere detaljer ved den foreliggende opfindelse
10 er angivet i de følgende eksempler.

Eksempel 1

1-[N-(2,2,5,5-Tetramethyl-3-pyrrolin-3-carbonyl)]-3-[N'-(2-pyrrol-methyl)]-propylen-diamin

15 (tabel I, nr. 45)

6,76 g N-(3-amino-propyl)-2,2,5,5-tetramethyl-3-pyrrolin-3-carboxamid og 2,85 g 2-pyrrolcarbaldehyd opløses i benzen, og opløsningen koges i 8 timer, afkøles til stue-
20 temperatur, og den krystalliserede 1-[N-(2,2,5,5-tetramethyl-3-pyrrolin-3-carbonyl)]-3-[N'-(2-pyrrolyl-methylenyl)]-propylen-diamin filtreres fra, vaskes med hexan og tørres.
Udbytte: 7,9 g (87%). Smeltepunkt: 115-117°C.

25 Analyse for formlen $C_{17}H_{26}N_4O$ (302,43).

Beregnet: C 67,52%, H 8,67%, N 18,53%.

Fundet: C 67,38%, H 8,41%, N 18,37%.

30 NMR-data: 1H -NMR (DMSO- d_6), δ = 1,14 (s, 6H, 2CH₃); 1,26 (s, 6H, 2CH₃); 1,45-2,05 (m, 2H, CH₂); 2,70-3,65 (m, 4H, 2CH₂); 6,00-6,45 (m, 3H, 3 pyrrol CH=); 6,20 (s, 1H, pyrrolin CH=), 8,05 (s, 1H, N=CH) ppm.

35 7,25 g af produktet opløses i 100 ml ethanol og reduceres med 2,5 g natriumborhydrid ved at koge blandingen i én time. Opløsningsmidlet afdampes, og remanensen fortyndes med 30 ml vand, ekstraheres med chloroform, tørres og indampes.

0

Den resterende olie opløses i ethanol, der indeholder salt-syre, hvorefter blandingen krystalliseres med ether. Som produkt opnås 6,3 g (69%) dihydrochlorid. Produktets data er angivet i tabel I.

5

Eksempel 2

1-[N-(2,2,5,5-Tetramethyl-3-pyrrolin-3-carbonyl)]-2-hydroxy-3-[N'-(2-thienyl-methyl)]-propylen-diamin

(tabel I, nr. 46)

10

4,82 g 1-[N-(2,2,5,5-tetramethyl-3-pyrrolin-3-carbonyl)]-2-hydroxy-1,3-diamino-propan blandes med 3,36 g 2-thiophen-carbaldehyd, og blandingen omsættes i 4 timer ved 100-110°C. Den afkølede røde olie suspenderes med ether. Den udfældede 1-[N-(2,2,5,5-tetramethyl-3-pyrrolin-3-carbonyl)]-2-hydroxy-3-[N'-(2-thienyl-methylenyl)]-propylen-diamin filtreres fra.

15

Udbytte: 6,0 g (89%). Smeltepunkt: 154-157°C.

20

Analyse for formlen $C_{17}H_{25}N_3O_2S$ (335,49).

Beregnet: C 60,81%, H 7,51%, N 12,53%, S 9,56%.

Fundet: C 60,59%, H 7,38%, N 12,35%, S 9,43%.

25

NMR-data: 1H -NMR ($CDCl_3$), δ = 1,24 (s, 6H, $2CH_3$); 1,42 (s, 6H, $2CH_3$); 3,35-4,25 (m, 5H, CH_2CHCH_2); 6,10 (s, 1H, pyrrolin CH=); 6,95-7,45 (m, 3H, thienyl CH=); 8,34 (s, 1H, N=CH) ppm.

30

5,8 g af produktet reduceres ifølge eksempel 1. Frø den reducerede base (base nr. 46) fremstilles dihydrochloridet af produktet ved at sætte HCl-gas til 150 ml af en opløsning af basen i tør acetone til en pH-værdi på 3. Det udfældede produkt filtreres fra og omkrystalliseres fra ethylalkohol ved fortynding med ether.

35

Udbytte: 4,5 g. Produktets data er angivet i tabel I.

0

Eksempel 3

1-N-(2,2,5,5-Tetramethyl-3-pyrrolidin-3-carbonyl)-3-N'-
-(2-thienyl-methyl)-propylen-diamin

(tabel I, nr. 50)

5

a) 4,55 g N-(3-aminopropyl)-2,2,5,5-tetramethyl-
-pyrrolidin-3-carboxamid opløses i 150 ml benzen, og til
opløsningen sættes 2,24 g 2-thiophencarbaldehyd. Blandingen op-
varmes i 6 timer, hvorefter opløsningsmidlet afdampes, og
10 remanensen fortyndes med 100 ml ethanol og reduceres med 2 g
natriumborhydrid under kogning. Efter afdampning af opløs-
ningsmidlet blandes remanensen med vand, ekstraheres med
chloroform og indampes. Den resterende olie indstilles på en sur
pH-værdi på 3 ved tilsætning af ethanol mættet med HCl-gas.
15 Blandingen krystalliseres med ether.
Udbytte: 4,5 g (57%).

b) 2,25 g N-(3-amino-propyl)-2,2,5,5-tetramethyl-
-3-pyrrolin-3-carboxamid og 1,2 g 2-thiophen-carbaldehyd ko-
20 ges i 6 timer i 150 ml benzenopløsning i en kolbe udstyret
med vandkondensator og køler, hvorefter den afkølede ben-
zenopløsning hydrogeneres med 2 g (5%) palladium/trækul-ka-
talsator ved atmosfærisk tryk, indtil der er brugt 2 mol
hydrogen. Opløsningen filtreres, opløsningsmidlet afdampes,
25 og remanensen opløses i acetone og indstilles på en sur pH-værdi
på 3 ved tilsætning af HCl-gas. Blandingen omkrystalliseres
fra en blanding af alkohol og ether. Produkt nr. 50 kan
omkrystalliseres fra en blanding af alkohol og ether.
Udbytte: 2,35 g (59%).

30

Smeltepunkt og analytiske data såvel som ^1H -NMR-data
for produktet opnået ved metode a) og b) er identiske.

Eksempel 4

35

3,03 g 2-allyl-4-methyl-phenoxyeddikesyre-succinimid-
ester (II/7) og 2,11 g N-(2-aminoethyl)-2,2,5,5-tetrame-

0

thyl-3-pyrrolin-3-carboxamid omrøres i 50 ml af en ethanol-opløsning ved stuetemperatur. Opløsningsmidlet afdestilleres efter 4 timer, og remanensen opløses i 15 ml vand og ekstraheres med chloroform. Den kombinerede chloroformopløsning
5 tørres, filtreres og inddampes. Den resterende olie indstilles på en sur pH-værdi på 4 ved tilsætning af ethanol mættet med HCl. Den opnåede N-(2-allyl-4-methyl-phenoxyacetyl)-N'-2,2,5,5-tetramethyl-3-pyrrolin-3-carbonyl)-1,2-ethylen-diamin frafiltreres og omkrystalliseres fra blandingen af ethylalkohol
10 og ether.
Udbytte: 2,6 g (60%). Produktets data er angivet i tabel I (nr. 10).

Eksempel 5

15 Til en opløsning af 4,5 g N-(3-aminopropyl)-2,2,5,5-tetramethyl-3-pyrrolin-3-carboxamid i 100 ml benzen sættes en
opløsning af 2,9 g 2-thiophencarboxylsyrechlorid i 20 ml
benzen dråbevis ved stuetemperatur. Blandingen omrøres i
5 timer, og HCl-saltet af N-(2,2,5,5-tetramethyl-3-pyrrolin-
20 -3-carbonyl)-N'-(2-thiophencarbonyl)-1,3-propylen-diamin frafiltreres, vaskes med ether og tørres. Blandingen omkrystalliseres fra en lille mængde ethylalkohol.
Udbytte: 2,85 g (76%). Produktets data er angivet i tabel I (nr. 15).

25

Eksempel 6

Udgangsmateriale

90,14 g N-(3-amino-propyl)-2,2,5,5-tetramethyl-3-pyrrolin-3-carboxamid opløses i 300 ml chloroform og hydrogeneres ved stuetemperatur i nærværelse af en højaktiv
30 palladium/trækul-katalysator, indtil hydrogenforbruget er ophørt. Opløsningen inddampes, og den resterende, viskose olie anvendes direkte til yderligere omsætninger.
Udbytte: kvantitativt.

35

0

Eksempel 7

Ekvivalente mængder af reaktanterne ifølge eksempel 4 koges i 3 timer i chloroform. Opløsningen afkøles, ekstraheres med mættet natriumchloridopløsning, koges med vand, 5 tørres over magnesiumsulfat og filtreres. Filtratet inddampes, og remanensen indstilles på en sur pH-værdi på 3 ved tilsætning af ethanol mættet med saltsyre. Blandingen krystalliseres fra vandigt ethylacetat. Produktet ifølge eksempel 4 opnås. Udbytte: 70%. Produktets data er opsummeret i tabel I 10 (forbindelse nr. 10).

Eksempel 8

2,35 g pentachlorophenyl-2-methoxy-4-allyl-phenoxy-acetat og 2,25 g N-(3-amino-propyl)-2,2,5,5-tetramethyl-15 -3-pyrrolin-3-carboxamid koges i 3 timer i 50 ml chloroform. Opløsningen afkøles og oparbejdes ifølge eksempel 7. Der opnås N-(2-methoxy-4-allyl-phenoxy-acetyl)-N'-(2,2,5,5-tetramethyl-3-pyrrolin-3-carbonyl)-1,3-propylen-diamin. Udbytte: 43%. (Tabel I, forbindelse nr. 9).

20

Eksempel 9

(Udgangsmateriale)

Til en opløsning af 12,8 g 2-thiophen-carboxylsyre og 25 11,5 g N-hydroxy-succinimid i 200 ml vandfrit ethylacetat sættes en opløsning af 1,6 g dicyclohexylcarbodiimid i 100 ml ethylacetat ved 0°C. Reaktionsblandingen omrøres ved stuetemperatur i 16 timer, det opnåede biprodukt (dicyclohexylurinstof) filtreres fra, og filtratet inddampes til tørhed. 30 Remanensen suspenderes i ether og filtreres. Produktet kan omkrystalliseres fra blandingen af chloroform og ether. Som produkt opnås 20,6 g 2-thiophencarboxylsyre-succinimidester (91%). (Tabel II, forbindelse nr. 9).

35

0

Eksempel 10

(Udgangsmateriale)

En suspension af 2,2 g 2-methoxy-4-allyl-phenoxy-
5 -eddikesyre og 2,6 g pentachlorphenol i tørt ethylacetat
afkøles til 0°C, og en opløsning af 2 g dicyclohexylcarbo-
diimid (DCC) i vandfrit ethylacetat tilsættes dråbevis under
omrøring. Efter 3 timers forløb filtreres den udfældede dicy-
clohexyl fra, og filtratet inddampes til tørhed ved et tryk
10 på 10-12 mm Hg, og remanensen suspenderes i ether og filtre-
res. Som produkt opnås 3,5 g (85%) pentachlorphenyl-2-me-
thoxy-4-allyl-phenoxy-acetat. (Tabel II, forbindelse nr. 16).

Eksempel 11

15 4,22 g N-(2-aminoethyl)-2,2,5,5-tetramethyl-3-pyrrolin-
-3-carboxamid, 5,1 ml triethylamin og 2,95 g phthalsyrean-
hydrid koges i 8 timer i 100 ml toluen. I løbet af dette tids-
rum opsamles den mængde vand, der kan forventes
ved omsætningen, i den anvendte vandkondensationsfælde.
20 Opløsningsmidlet og den overskydende mængde triethylamin
afdestilleres ved formindsket tryk, og den resterende olie
opløses i 30 ml ethanol mættet med hydrogenchloridgas, og blandinger
behandles med aktivt trækul og krystalliseres ved fortynding
af en blanding af ethylacetat og ether. Produktet frafiltreres,
25 vaskes med ether og tørres.

Som produkt opnås N-[2-(2,2,5,5-tetramethyl-3-pyrro-
lin-3-carbonyl)-aminoethyl]-phthalimid. (Tabel I, forbin-
delse nr. 59).

30

Eksempel 12

6,75 g N-(3-amino-propyl)-2,2,5,5-tetramethyl-3-
-pyrrolin-3-carboxamid og 4,41 g phthalimid opvarmes til
maksimalt 150°C. Efter 1-3 timer ophører ammoniakudviklin-
gen. Til den afkølede smelte sættes 30 ml ethanol mættet med
35 saltsyre og behandles med trækul og filtreres. Filtratet
fortyndes med ether. Næste dag filtreres hydrochloridsaltet af
N-[3-(2,2,5,5-tetramethyl-3-pyrrolin-3-carbonyl)-aminopropyl]-

-phthalimid fra. (Tabel II, forbindelse nr. 60).

Eksempel 13

0,373 g N-(2,2,5,5-tetramethyl-3-pyrrolin-3-carbonyl)-
5 N'-(2-carboxy-benzoyl)-1,3-diaminopropan og 0,20 g triethyl-
amin koges i 50 ml toluen i 10 timer i en kolbe udstyret
med vandkondensationsfælde. Opløsningsmidlet og triethylami-
nen afdampes ved formindsket tryk. Remanensen opløses i 5
ml ethanol indeholdende HCl og krystalliseres efter fortyn-
10 ding med ether. Som produkt opnås 0,35 g N-[3-(2,2,5,5-te-
tramethyl-3-pyrrolin-3-carbonyl)-aminopropyl]-phthalimid
(tabel I, forbindelse nr. 60).

Udbytte: 90%.

Produktets fysiske konstanter og spektraldata er
15 identiske med de fysiske konstanter og spektraldata af det
produkt, der opnås fra N-(3-aminopropyl)-2,2,5,5-tetramethyl-
-3-pyrrolin-3-carboxamid og phthalsyreanhydrid eller phthal-
imid.

20

Eksempel 14

(Udgangsmateriale)

4,51 g N-(3-aminopropyl)-2,2,5,5-tetramethyl-3-pyrro-
lin-3-carboxamid og 2,96 g phthalsyreanhydrid opløses i 200 ml
25 tetrahydrofuran, og opløsningen omrøres i 2 timer. Det ud-
fældede N-(2,2,5,5-tetramethyl-3-pyrrolin-3-carbonyl)-
-N'-(2-carboxybenzoyl)-1,3-diaminopropan filtreres fra og
krystalliseres fra en blanding af ethylacetat og chloroform.

30

35

0

Eksempel 15

4,83 g 2-methyl-benzoxazinon og 6,76 g N-(3-amino-propyl)-2,2,5,5-tetramethyl-3-pyrrolin-3-carboxamid opløses i 150 ml toluen, og blandingen koges under en køleanordning udstyret med en vandkondensationsfælde, indtil den forventede mængde vand er opsamlet i fælden (ca. 8 timer). Opløsningsmidlet afdampes i vakuum, og remanensen opløses i 100 ml vandfri acetone og indstilles på en sur pH-værdi på 3 ved tilledning af HCl-gas. Der opnås 2-methyl-3-[3-(2,2,5,5-tetramethyl-3-pyrrolin-3-carbonyl-amino)-propyl]-quinazolin-4(3H)-on i form af HCl-salt (tabel I, forbindelse nr. 64), og produktet frafiltreres vaskes med ether og tørres. Det kan omkrystalliseres fra ethanol fortyndet med ether.

15

I nedenstående tabel I er der vist yderligere eksempler på derivater med den almene formel (I) suppleret med fysiske karakteristika og udbytter fra deres fremstilling, mens tabel II som ovenfor omtalt rummer eksempler på aktive estere med formlen (IV), som kan anvendes ved den her omhandlede fremgangsmåde, suppleret med fysiske karakteristika.

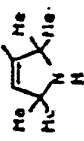
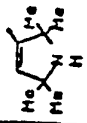
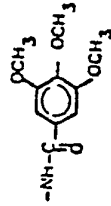
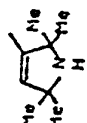
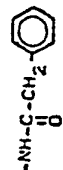
25

30

35

Tabel I

R⁵-CONH-A-R⁶

Nr.	R ⁵	A	R ⁶	Udbytte %	Smp. °C	Empirisk formel molekyl- vægt	Analyse % Bereg. Fundet					¹ H-NMR σ (ppm)
							C	H	N	Cl	S	
1	2	3	4	5	6	7	8					9
1		-CH ₂ -CH ₂ -		35	232-233	C ₁₉ H ₂₆ N ₃ O ₄ · HCl (395,69)	57,64	6,62	10,61	8,95	-	1,50 (s, 6H, 2CH ₃) 1,54 (s, 6H, 2CH ₃) 3,25-3,40 (m, 4H, 2CH ₂) 5,90 (s, 2H, OCH ₂ O) 6,22 (s, 1H, CH=) 6,60-7,30 (s, 3H, ArCH=) (D ₂ O)
2		-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		50	196-198	C ₂₂ H ₃₃ N ₃ O ₅ · HCl (455,98)	57,95	7,52	9,22	7,77	-	1,49 (s, 6H, 2CH ₃) 1,60 (s, 6H, 2CH ₃) 1,50-2,05 (m, 2H, CH ₂) 3,00-3,60 (m, 4H, 2CH ₂) 3,66 (s, 3H, OCH ₃) 3,74 (s, 6H, 2OCH ₃) 6,18 (s, 1H, CH=) 6,92 (s, 2H, ArCH=) (D ₂ O)
3		-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		45	125-126	C ₂₀ H ₂₉ N ₃ O ₂ · HCl (379,95)	63,23	7,96	11,06	9,33	-	1,60 (s, 6H, 2CH ₃) 1,70 (s, 6H, 2CH ₃) 1,40-2,00 (m, 2H, CH ₂) 3,00-3,55 (m, 4H, 2CH ₂) 3,56 (s, 2H, COCH ₂) 6,30 (s, 1H, CH=) 7,32 (s, 5H, ArCH=) (D ₂ O)

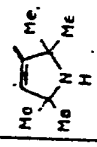
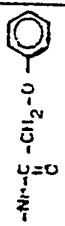
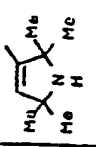
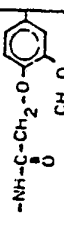
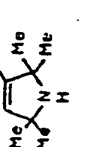
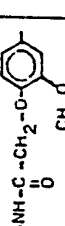
Tabel I (fortsat)

R⁵-CONH-A-R⁶

Nr.	R ⁵	A	R ⁶	Udbytte %	Smeltepunkt °C	Empirisk formel molekyl- vægt	Analyse % Bereg. Fundet					¹ H-NMR δ (ppm)
							C	H	N	Cl	S	
1	2	3	4	5	6	7	8					9
4		-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		50	79-80	C ₂₀ H ₂₉ N ₃ O ₃ ·HCl (395,95)	-	-	10,61 10,21	8,95 9,15	- -	1,55 (s, 2CH ₃) 1,64 (s, 2CH ₃) 1,4-2,05 (m, CH ₂) (14H), 2,80-3,40 (m, 4H, 2CH ₂) 3,48 (s, 2H, COCH ₂) 6,28 (s, 1H, CH=), 6,65-7,25 (n, 4H, ArCH=) (D ₂ O)
5		-CH ₂ -CH ₂ -		63	205-206	C ₁₉ H ₂₇ N ₃ O ₃ (345,45)	66,06 66,01	7,88 7,80	12,17 12,14	- -	- -	1,22 (s, 6H, 2CH ₃) 1,34 (s, 6H, 2CH ₃) 3,05-3,30 (m, 4H, 2CH ₂), 4,90 (s, 1H, CH), 6,14 (s, 1H, CH=), 7,20-7,65 (m, 5H, ArCH=) (DMSO-d ₆)
6		-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		55	145-147	C ₂₀ H ₂₉ N ₃ O ₃ ·C ₄ H ₄ O ₄ (476,53)	60,62 60,57	6,09 7,01	8,84 9,05	- -	- -	1,24 (s, 6H, 2CH ₃) 1,38 (s, 6H, 2CH ₃) 1,30-1,96 (m, 2H, CH ₂) 3,05-3,55, 5,06 (s, 1H, CH), 6,10 (s, 1H, CH=), 7,15-7,65 (m, 5H, ArCH=) (DMSO-d ₆)

R⁵-CONH-A-R⁶

Tabel I (fortsat)

Nr.	R ⁵	A	R ⁶	Udbytte %	Smp. °C	Empirisk formel molekyl- vægt	Analyse % Bereg. Fundet				¹ H-NMR δ (ppm)
							C	H	N	Cl	S
1	2	3	4	5	6	7	8				9
7		-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		68	92-99	C ₂₀ H ₂₉ N ₃ O ₃ · HCl (395,95)	60,67 60,71	7,64 7,51	10,61 10,53	8,95 9,02	- -
8		-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	 -CH=CH-CH ₃	75	132-134	C ₂₄ H ₃₅ N ₃ O ₄ · HCl (466,02)	61,86 61,75	7,79 7,64	9,02 9,21	7,61 8,08	- -
9		-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	 -CH ₂ -CH=CH ₂	73	158-160	C ₂₄ H ₃₅ N ₃ O ₄ · HCl (466,02)	61,86 61,62	7,79 7,68	9,02 9,10	7,61 7,78	- -

¹H-NMR δ (ppm)

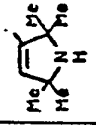
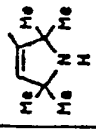
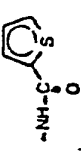
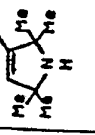
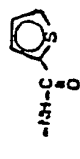
Tabel I (fortsat)

R⁵-CONH-A-R⁶

Nr.	R ⁵	A	R ⁶	Udbytte %	Sup. C	Empirisk formel molekyl- vægt	Analyse % Bereg. Fundet				¹ H-NMR δ (ppm)
							C	H	N	Cl	S
1	2	3	4	5	6	7	8				9
10		-CH ₂ -CH ₂ -	$\begin{array}{c} \text{NH}-\text{C}-\text{CH}_2- \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	60	162-164	C ₂₃ H ₃₃ N ₃ O ₃ · HCl (435,99)	63,36 63,28	7,85 7,67	9,64 9,70	8,13 8,20	- -
11		-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	$\begin{array}{c} \text{NH}-\text{C}-\text{CH}_2- \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	55	134-136	C ₂₄ H ₃₅ N ₃ O ₃ · HCl (450,02)	64,05 64,15	8,05 8,22	9,34 9,44	7,88 8,01	- -
12		-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	$\begin{array}{c} \text{NH}-\text{C}-\text{CH}_2-\text{S}- \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$	56	107-108	C ₂₀ H ₂₉ N ₃ O ₂ S· HCl (397,96)	58,31 58,32	7,34 7,41	10,20 10,25	8,60 8,81	7,78 8,02

R^5 -CONH-A-R⁶

Tabel I (fortsat)

Nr.	R ⁵	A	R ⁶	Udbyt- te %	Smp. °C	Empirisk formel molekyl- vægt	Analyse % Bereg. Fundet					¹ H-NMR σ (ppm)
							C	H	N	Cl	S	
1	2	3	4	5	6	7	8					9
13		-CH ₂ -CH ₂ -		70	170-173	C ₁₇ H ₂₄ N ₄ O ₂ · 2HCl (389, 34)	52,45 52,64	6,73 6,88	14,39 14,55	18,21 18,36	- -	1,52 (s, 6H, 2CH ₃) 1,58 (s, 6H, 2CH ₃) 3,15-3,55 (m, 4H, 2CH ₂) 6,28 (s, 1H, CH=), 8,10- -8,22 (m, 2H, 2CH=) 8,80-9,05 (m, 2H, 2CH=) (D ₂ O)
14		-CH ₂ -CH ₂ -		55	110-112	C ₁₆ H ₂₃ N ₃ O ₂ S· HCl (357,90)	53,69 53,44	6,76 6,57	11,74 11,55	9,91 9,87	8,96 8,76	1,52 (s, 6H, 2CH ₃), 1,54 (s, 6H, 2CH ₃), 3,40-3,50 (m, 4H, 2CH ₂), 6,22 (s, 1H, CH=), 7,05-7,70 (m, 3H, 3CH=), (D ₂ O)
15		-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -		76	132-135	C ₁₇ H ₂₅ N ₃ O ₂ S· HCl (371,93)	54,90 54,86	7,05 7,26	11,30 11,45	9,53 9,63	8,62 8,42	1,35 (s, 6H, 2CH ₃), 1,45 (s, 6H, 2CH ₃), 1,50-1,85 (m, 2H, CH ₂), 2,70-3,55 (m, 4H, 2CH ₂), 6,38 (s, 1H, CH=), 7,05-7,90 (m, 3H, 3CH=) (DMSO-d ₆)

R⁵-CONH-A-R⁶

Tabel I (fortsat)

Nr.	R ⁵	A	R ⁶	Udbyt- te %	Smp. °C	Empirisk formel molekyl- vægt	Analyse % Bereg. Fundet					¹ H-NMR σ (ppm)
							C	H	N	Cl	S	
1	2	3	4	5	6	7	8					9
16		-CH ₂ -CH-CH ₂ - OH		55	208-209	C ₁₇ H ₂₅ N ₃ O ₃ S (351,49)	58,10	7,16	11,96	-	9,12	1,20 (s, 6H, 2CH ₃), 1,34 (s, 6H, 2CH ₃), 2,80-3,80 (m, 5H, CH ₂ CHCH ₂), 6,24 (s, 1H, CH=), 7,80-8,02 (m, 3H, 3CH=) (DMSO-d ₆)
17		-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ - -CH ₂		66	112-115	C ₁₈ H ₂₇ N ₃ O ₃ S HCl (385,96)	56,02	7,31	10,89	9,19	8,31	1,46 (s, 6H, 2CH ₃), 1,54 (s, 6H, 2CH ₃), 1,22-2,04 (m, 2H, CH ₂), 2,40-3,55 (m, 6H, 3CH ₂), 6,45 (s, 1H, CH=), 6,80-7,95 (m, 3H, 3CH=) (DMSO-d ₆)
18		-CH ₂ -CH ₂ -		61	160-163	C ₁₇ H ₂₅ N ₃ O ₃ S HCl (371,93)	54,90	7,05	11,30	9,53	8,62	1,52 (s, 6H, 2CH ₃), 1,60 (s, 6H, 2CH ₃), 3,25-3,35 (m, 4H, 2CH ₂), 3,70 (s, 2H, CH ₂), 6,04 (s, 1H, CH=), 6,40-6,85 (m, 3H, 3CH=) (D ₂ O)
19		-CH ₂ -CH ₂ - -CH ₂		55	228-230	C ₁₈ H ₂₇ N ₃ O ₃ S HCl (385,96)	56,02	7,31	10,89	9,19	8,31	1,40 (s, 6H, 2CH ₃), 1,50 (s, 6H, 2CH ₃), 1,50-1,75 (m, 2H, CH ₂), 3,02-3,44 (m, 4H, 2CH ₂), 3,76 (s, 2H, CH ₂), 6,30 (s, 1H, CH=), 6,90-7,90 (m, 3H, 3CH=) (D ₂ O)

Tabel I (fortsat)

R⁵-CONH-A-R⁶

26

Nr.	R ⁵	A	R ⁶	Ud- byt- te %	Smp. °C	Empirisk formel molekyl- vægt	Analyse % Bereg. Fundet					¹ H-NMR δ (ppm)
							C	H	N	Cl	S	
1	2	3	4	5	6	7	8					9
20		$\text{CH}_2\text{--CH--CH}_2\text{--}$ OH		56	136-138	C ₁₈ H ₂₇ N ₃ O ₃ S (365,46)	59,16	7,44	11,50	-	8,77	1,54 (s, 6H, 2CH ₃), 1,64 (s, 6H, 2CH ₃), 2,55-3,55 (m, 4H, 2CH ₂), 3,61-3,95 (m, CH), 3,78 (s, CH ₂) (3H) 6,32 (s, 1H, CH=), 5,85-7,40 (m, 3H, 3CH=) (D ₂ O)
21		$\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--}$		60	161-163	C ₂₃ H ₃₃ N ₃ O ₄ HCl (452,02)	61,12	7,58	9,30	7,84	-	1,50 (s, 2CH ₃), 1,58 (s, 2CH ₃), 1,68 (d, CH ₃) (15H), 3,23-3,48 (m, 4H, 2CH ₂), 3,70 (s, 3H, OCH ₃), 4,34 (s, 2H, OCH ₂), 5,85-6,25 (m, 3H, CH=CH ₂), 6,55-6,85 (m, 3H, ArCH=) (D ₂ O)
22		$\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--}$		58	170-172	C ₂₅ H ₃₇ N ₃ O ₄ HCl (480,05)	62,55	7,98	8,75	7,38	-	1,40 (d, CH ₃), 1,52 (s, 2CH ₃), 1,62 (s, 2CH ₃), 1,80 (d, CH ₃) 1,30-1,90 (m, CH ₂) (20H), 2,85-3,30 (m, 4H, 2CH ₂), 3,78 (s, 3H, OCH ₃) 4,42-4,38 (m, 1H, CH), 6,15-6,45 (m, 3H, CH=CH ₂), 6,75-7,05 (m, 3H, ArCH=) (DMSO-d ₆)
23		$\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{--}$		69	179-181	C ₂₁ H ₃₀ ClN ₃ O ₃ HCl (444,41)	56,75	7,03	9,45	15,96	-	1,38 (s, 6H, 2CH ₃), 1,52 (s, 6H, 2CH ₃), 1,60 (s, 6H, 2CH ₃), 3,25-3,35 (m, 4H, 2CH ₂), 6,10 (s, 1H, CH=), 6,60-7,30 (m, 4H, ArCH=) (D ₂ O)

R⁵-CONH-A-R⁶

Tabel I (fortsat)

Nr.	R ⁵	A	R ⁶	Udbytte %	Smeltepunkt °C	Empirisk formel molekyl- vægt	Analyse % Bereg. Fundet				¹ H-NMR σ (ppm)
							C	H	N	Cl	S
1	2	3	4	5	6	7	8				9
24		-CH ₂ -CH ₂ - -CH ₂		74	196-198	C ₂₂ H ₃₂ ClN ₃ O ₃ ·HCl (458,43)	57,64 57,61	7,26 7,14	9,17 9,36	15,47 15,65	- -
25		-CH ₂ -CH- OH -CH ₂		61	211-215	C ₂₂ H ₃₂ ClN ₃ O ₄ ·HCl (474,43)	55,70 55,85	7,01 7,08	8,86 8,96	14,95 15,00	- -
26		-CH ₂ -CH ₂ -		39	223-226	C ₁₅ H ₂₅ Cl ₂ N ₃ O ₃ ·HCl (450,80)	50,62 50,46	5,82 5,58	9,32 9,35	23,59 23,58	- -
27		-CH ₂ -CH ₂ - -CH ₂ -		62	156-157	C ₂₀ H ₂₇ Cl ₂ N ₃ O ₃ ·HCl (464,82)	51,68 51,90	6,07 5,92	9,04 8,91	22,26 22,34	- -

¹H-NMR σ (ppm)

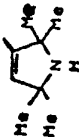
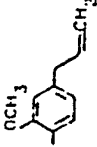
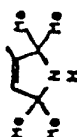
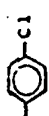
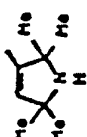
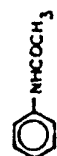
Tabel I (fortsat)

R⁵-CONH-A-R⁶

Nr.	R ⁵	A	R ⁶	Udbyt- te %	Smp. O ₂ C	Empirisk formel molekyl- vægt	Analyse & Bereg. Fundet				¹ H-NMR δ (ppm)	
							C	H	N	Cl	S	
1	2	3	4	5	6	7	8				9	
28		-CH ₂ -CH ₂ -		46	226 (sønder- deling)	C ₂₀ H ₂₈ ClN ₃ O ₃ ·HCl (430,38)	55,82 55,73	6,79 6,91	9,76 9,87	16,48 16,37	-	1,48 (s, 6H, 2CH ₃), 1,54 (s, 6H, 2CH ₃), 2,00 (s, 3H, CH ₃), 3,20-3,55 (m, 4H, 2CH ₂), 4,25 (s, 2H, CH ₂ O), 6,15 (s, 1H, CH=), 6,35-7,00 (s, 3H, ArCH=) (D ₂ O)
29		-CH ₂ -CH ₂ - -CH ₂ -		50	187-188	C ₂₁ H ₃₀ ClN ₃ O ₃ ·HCl (444,41)	56,76 56,94	7,03 6,96	9,45 9,37	15,96 15,72	-	1,52 (s, 6H, 2CH ₃), 1,62 (s, 6H, 2CH ₃), 1,35-1,80 (m, 2H, CH ₂), 2,03 (s, 3H, CH ₃), 2,90-3,45 (m, 4H, 2CH ₂), 4,25 (s, 2H, CH ₂ O), 6,24 (s, 1H, CH=), 6,35-7,05 (m, 3H, ArCH=) (D ₂ O)
30		-CH ₂ -CH ₂ -		62	104-106	C ₂₄ H ₃₅ N ₃ O ₄ ·HCl (466,05)	61,86 61,73	7,78 7,82	9,02 9,11	7,61 7,85	-	1,25-1,65 (m, 15H, 5CH ₃), 3,00-3,45 (m, 6H, 2CH ₂ =CH ₂), 3,72 (s, 3H, OCH ₃), 4,60-5,15 (m, 4H, CH ₂ CH=), 6,08 (s, 1H, CH=), 6,50-6,80 (m, 3H, ArCH=) (D ₂ O)

Tabel I (fortsat)

R⁵-CONH-A-R⁶

Nr.	R ⁵	A	R ⁶	Udbyt- te %	Smp. °C	Empirisk formel molekyl- vægt	Analyse % Bereg. Fundet					¹ H-NMR σ (ppm)
							C	H	N	Cl	S	
1	2	3	4	5	6	7	8					9
31		$\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--}$ $\text{--CH}_2\text{--}$	$\text{--NH--C(=O)--CH}_2\text{--O--CH}_3$ 	60	145-147	$\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_4 \cdot \text{HCl}$ (480,05)	62,55	7,98	8,75	7,38	-	1,25-1,85 (m, 17H, 5CH ₃ , CH ₂), 2,80-3,45 (m, 6H, 2CH ₂ , =CH ₂), 3,65 (s, 3H, OCH ₃), 4,30-6,10 (m, 4H, CH ₂ CH=, CH), 6,24 (s, 1H, CH ₂), 6,35-6,80 (m, 3H, ArCH=) (D ₂ O)
32		$\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--}$	$\text{--NH--CH}_2\text{--}$ 	80	255-257	$\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_3$ $2\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3\text{S}$ (680,28)	56,50	6,22	6,18	5,21	9,43	1,46 (s), 1,56 (s) (12H, 4CH ₃), 2,70-3,60 (m, 4H, 2CH ₂), 4,25 (s, 2H, NCH ₂), 6,50 (s, 1H, CH=), 7,04 (s, 1H, CH=), 7,80 (m, 12H, ArCH=) (DMSO-d ₆)
33		$\text{--CH}_2\text{--CH}_2\text{--}$	$\text{--NH--CH}_2\text{--}$ 	54	213-214	$\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$ (431,43)	55,62	7,48	12,99	16,44	-	1,50 (s, 6H, 2CH ₃), 1,58 (s, 6H, 2CH ₃), 2,05 (s, 3H, OCH ₃), 3,04-3,75 (m, 4H, 2CH ₂), 4,16 (s, 2H, NCH ₂), 6,34 (s, 1H, CH=), 7,40 (s, 4H, ArCH=) (D ₂ O)

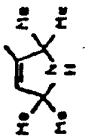
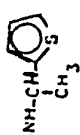
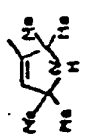
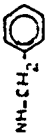
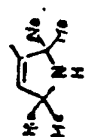
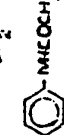
R⁵-CONH-A-R⁶

Tabel I (fortsat)

Nr.	R ⁵	A	R ⁶	Udbytte %	Smtp. OC	Empirisk formel molekyl- vægt	Analyse & Bereg. Fundet					¹ H-NMR δ (ppm)
							C	H	N	Cl	S	
1	2	3	4	5	6	7	8	9				
34		$\text{-CH}_2\text{-}$ $\text{-CH}_2\text{-}$		60	239-241	C ₂₀ H ₃₁ N ₃ O ₃ 2C ₇ H ₈ O ₃ S (705,88)	57,85 6,71 5,95 57,92 6,63 6,01	-	9,09	-	9,25	1,35 (s), 1,45 (s) (12H, 4CH ₃), 2,10 (s, 6H, 2CH ₃), 2,90-3,60 (m, 4H, 2CH ₂), 3,60 (s, 6H, 2OCH ₃), 3,92 (s, 2H, NCH ₂), 6,20 (s, 1H, CH=), 6,70-7,60 (m, 11H, ArCH=) (D ₂ O)
35		$\text{-CH}_2\text{-}$ $\text{-CH}_2\text{-}$		68	227-228	C ₂₁ H ₃₃ N ₃ O ₄ 2C ₇ H ₈ O ₃ S (735,92)	57,12 6,71 5,71 57,20 7,04 5,47	-	8,71	-	8,55	1,45 (s), 1,54 (s) (12H, 4CH ₃), 2,15 (s, 6H, 2CH ₃), 2,90-3,60 (m, 4H, 2CH ₂), 3,60 (s, 3H, OCH ₃), 3,66 (s, 6H, 2OCH ₃), 3,98 (s, 2H, NCH ₂), 6,25 (s, 1H, CH=), 6,60-7,60 (m, 10H, ArCH=) (D ₂ O)
36		$\text{-CH}_2\text{-}$ $\text{-CH}_2\text{-}$		70	228-229	C ₁₆ H ₂₅ N ₃ O ₃ 2C ₇ H ₈ O ₃ S (651,87)	55,28 6,34 6,45 55,39 6,29 6,41	-	14,76	-	14,88	1,50 (s), 1,62 (s) (12H, 4CH ₃), 2,30 (s, 6H, 2CH ₃), 2,60-3,70 (m, 4H, 2CH ₂), 4,38 (s, 2H, NCH ₂), 6,42 (m, 1H, CH=), 7,00-7,70 (m, 11H, ArCH=) (DMSO-d ₆)

Tabel I (fortsat)

R⁵-CONH-A-R⁶

Nr.	R ⁵	A	R ⁶	Udbyt- te %	Smp. °C	Empirisk formel molekyl- vægt	Analyse % Bereg. Fundet					¹ H-NMR δ (ppm)
							C	H	N	Cl	S	
1	2	3	4	5	6	7	8					9
37		-CH ₂ - -CH ₂ -		68	214-216	C ₁₇ H ₂₇ N ₃ O ₃ · 2HCl (394,43)	51,77 51,69	7,41 7,60	10,65 10,54	17,98 18,03	8,13 8,24	1,62 (s, 6H, 2CH ₃), 1,68 (s, 6H, 2CH ₃), 1,79 (d, 3H, CH ₃) 2,95-3,75 (m, 4H, 2CH ₂), 4,45- 5,05 (m, 1H, CH), 6,42 (s, 1H, CH=), 6,95-7,65 (m, 3H, ArCH=) (D ₂ O)
38		-CH ₂ - -CH ₂ - -CH ₂ -		73	217-221	C ₁₉ H ₂₉ N ₃ O ₃ · 2HCl (388,40)	58,76 58,58	8,05 8,17	10,82 11,02	18,26 18,10	- -	1,54 (s, 6H, 2CH ₃), 1,60 (s, 6H, 2CH ₃), 1,25-1,75 (m, 2H, CH ₂), 2,85-3,65 (m, 4H, 2CH ₂), 4,20 (s, 2H, NCH ₂), 6,24 (1H, CH=), 7,42 (s, 6H, ArCH=) (D ₂ O)
39		-CH ₂ - -CH ₂ - -CH ₂ -		66	184-185	C ₂₁ H ₃₂ N ₄ O ₄ · 2HCl (445,44)	56,62 56,76	7,69 7,60	12,58 12,41	15,92 16,08	- -	1,56 (s, 6H, 2CH ₃), 1,60 (s, 6H, 2CH ₃), 1,45-2,20 (m, 2H, CH ₂), 2,16 (s, 3H, OCH ₃), 2,80-3,55 (m, 4H, 2CH ₂), 4,20 (s, 2H, NCH ₂), 6,26 (s, 1H, CH=), 7,44 (s, 2H, ArCH=) (D ₂ O)

R⁵-CONH-A-R⁶

Tabel I (fortsat)

Nr.	R ⁵	A	R ⁶	Udbyt- te %	Smp. °C	Empirisk formel molekyl- vægt	Analyse % Bereg. Fundet				¹ H-NMR σ (ppm)	
							C	H	N	Cl		S
1	2	3	4	5	6	7	8				9	
40		-CH ₂ -CH ₂ - -CH ₂ -		73	212-213	C ₂₂ H ₂₈ N ₂ O ₄ O ₄ ·2HCl (478,45)	55,23 55,43	7,79 7,86	8,78 8,90	14,82 14,96	- -	1,50 (s, 12H, 4CH ₃), 1,60- -2,10 (m, 2H, CH ₂), 2,50-3,50 (m, 4H, 2CH ₂), 3,70 (s, 3H, OCH ₃), 3,78 ² (s, 6H, 2OCH ₃), 4,7 ² (s, 2H, NCH ₂), 6,20 (s, 1H, CH=), 6,20 ² (s, 2H, ArCH=) (D ₂ O)
41		-CH ₂ -CH ₂ - -CH ₂ -		70	170 (hygro- skopisk)	C ₁₈ H ₂₈ N ₂ O ₄ 3HCl (425,83)	50,77 50,64	7,34 7,56	13,16 13,06	24,58 24,79	- -	1,62 (s, 6H, 2CH ₃), 1,70 (s, 6H, 2CH ₃), 1,80-2,30 (m, 2H, CH ₂), 3,10-3,70 (4H, 2CH ₂), 4,20 (s, 2H, NCH ₂), 6,38 ² (1H, CH=), 7,80-9,05 (m, 4H, 4CH=) (D ₂ O)
42		-CH ₂ -CH ₂ - -CH ₂ -		41	178-180	C ₁₈ H ₂₆ N ₂ O ₄ H ₂ O·2C ₂ H ₇ O ₃ S (678,82)	56,62 56,85	6,83 6,58	8,25 8,45	- -	9,45 9,33	1,55 (s, 6H, 2CH ₃), 1,60 (s, 6H, 2CH ₃), 1,50-2,10 (m, 2H, 2CH ₂), 2,30 (s, 6H, 2CH ₃), 2,80-3,50 (m, 4H, 2CH ₂), 4,20 (s, 2H, NCH ₂), 6,22 (s, 1H, CH=), 7,00-8,60 (m, 12H, ArCH=) (D ₂ O)
43		-CH ₂ -CH ₂ - -CH ₂ -		62	220-222	C ₁₇ H ₂₇ N ₂ O ₄ 2HCl (378,34)	53,97	7,73	11,11	18,79	-	1,60 (s, 6H, 2CH ₃), 1,68 (s, 6H, 2CH ₃), 1,65-2,30 (m, 2H, CH ₂), 2,90-3,60 (m, 4H, 2CH ₂), 4,30 (s, 2H, NCH ₂), 6,34 (1H, CH=), 6,40- -7,70 (m, 3H, 3CH=) (D ₂ O)

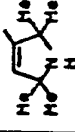
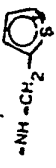
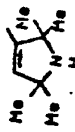
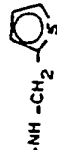
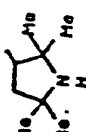
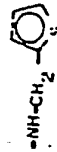
R⁵-CONH-A-R⁶

Tabel I (fortsat)

Nr.	R ⁵	A	R ⁶	Udbytte %	Smp. °C	Empirisk formel- molekyl- vægt	Analyse % Bereg. Fundet					¹ H-NMR δ (ppm)
							C	H	N	Cl	S	
1	2	3	4	5	6	7	8					9
44		-CH ₂ -CH ₂ - -CH ₂ -	-NH-CH ₂ - 	65	230-231	C ₁₇ H ₂₇ N ₃ OS·2HCl (394,41)	51,77	7,41	10,65	17,98	8,13	1,60 (s, 6H, 2CH ₃), 1,66 (s, 6H, 2CH ₃), 1,70-2,30 (m, 2H, CH ₂), 2,80-3,50 (m, 4H, 2CH ₂), 4,46 (s, 2H, NCH ₂), 6,30 (1H, CH=), 6,90-7,70 (m, 3H, 3CH=) (D ₂ O)
45		-CH ₂ -CH ₂ - -CH ₂ -	-NH-CH ₂ - 	69	197-198	C ₁₇ H ₂₈ N ₄ O·2HCl (377,37)	54,11	8,01	14,85	18,79	-	1,55 (s, 6H, 2CH ₃), 1,64 (s, 6H, 2CH ₃), 1,40-2,25 (m, 2H, CH ₂), 2,55-3,45 (m, 4H, 2CH ₂), 4,10 (s, 2H, NCH ₂), 5,95- (m, 2H, 2CH=, pyrrol), 6,80-6,90 (m, 1H, CH=, pyrrol), 6,52 (s, 1H, CH=, pyrrol), (DMSO-d ₆)
46		-CH ₂ -CH- OH -CH ₂ -	-NH-CH ₂ - 	64	208-211	C ₁₇ H ₂₇ N ₃ O ₂ S·2HCl (410,41)	49,75	7,12	10,24	17,28	7,81	1,62 (s, 6H, 2CH ₃), 1,68 (s, 6H, 2CH ₃), 2,65-3,55 (m, 4H, 2CH ₂), 3,75-4,35 (1H, CH)
47		-CH ₂ - -CH- CH ₃	-NH-CH ₂ - 	63	hygro- skopisk	C ₁₇ H ₂₇ N ₃ OS·2HCl (394,43)	51,77	7,41	10,65	17,98	8,13	1,25-1,45 (m, 3H, CH ₃), 1,62 (s, 6H, 2CH ₃), 1,70 (s, 6H, 2CH ₃), 3,05-3,80 (m, 3H, CH ₂ CH), 4,55 (s, 2H, NCH ₂), 6,45 (CH=), 6,95-7,75 (m, 3H, 3CH=) (D ₂ O)

Tabel I (fortsat)

R⁵-CONH-A-R⁶

Nr.	R ⁵	A	R ⁶	Udbytte %	Smp. °C	Empirisk formel molekyl- vægt	Analyse % Bereg. Fundet					¹ H-NMR δ (ppm)
							C	H	N	Cl	S	
1	2	3	4	5	6	7	8					9
48		$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ -\text{CH}_2-\text{C}- \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$		54	260	$\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{N}_3$ OS·2HCl (408,44)	52,93	7,65	10,29	17,36	7,85	1,42 (s, 6H, 2CH ₃) 1,60 (s, 6H, 2CH ₃) 1,70 (s, 6H, 2CH ₃) 3,56 (s, 2H, CH ₂) 4,50 (s, 2H, CH ₂) 6,50 (s, 1H, CH=) 6,95-7,55 (m, 3H, CH=) (D ₂ O)
49		$\begin{array}{c} -\text{CH}_2-\text{CH}_2- \\ -\text{CH}_2-\text{CH}_2- \end{array}$		49	250	$\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{N}_3$ OS·2HCl (408,44)	52,93	7,65	10,29	17,36	7,85	1,62 (s, 2CH ₃), 1,70 (s, 2CH ₃), 1, -1,80 (m, 2CH ₂) (16H), 2,90-3,50 (4H, 2CH ₂), 4,45 (s, 2H, NCH ₂), 6,34 (s, 1H, CH=), 7,00-7,80 (m, 3H, 3CH=) (D ₂ O)
50		$\begin{array}{c} -\text{CH}_2-\text{CH}_2- \\ -\text{CH}_2- \end{array}$		57	140-143	$\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{N}_3$ OS·2HCl (396,44)	51,51	7,88	10,60	17,89	8,09	1,30-1,74 (m, 12H, 4CH ₃), 1,75-3,65 (m, 9H, 3CH ₂ , CH ₂ CH), 4,40 (s, 2H, NCH ₂), 7,04-7,70 (m, 3H, 3CH=) (DMSO-d ₆)

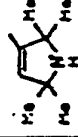
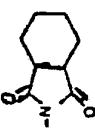
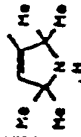
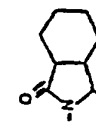
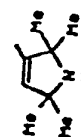
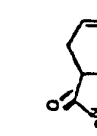
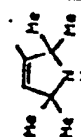
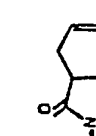
Tabel I (fortsat)

R⁵-CONH-A-R⁶

Nr.	R ⁵	A	R ⁶	Udbytte %	Smp. °C	Empirisk formel molekyl-vægt	Analyse % Bereg. Fundet					¹ H-NMR δ (ppm)	
							C	H	N	Cl	S		
1	2	3	4	5	6	7	8	9					
51		-CH ₂ -CH ₂ - -CH ₂ -		61	148-150	C ₂₀ H ₂₈ F ₃ N ₃ O 2HCl (456, 39)	52,63 52,59	6,63 6,47	9,21 9,24	15,54 15,43	- -	1,58 (s, 6H, 2CH ₃) 1,60 (s, 6H, 2CH ₃) 1,70-2,20 (m, 2H, CH ₂), 2,85-3,48 (m, 4H, 2CH ₂), 4,30 (s, 2H, CH ₂), 6,30 (s, 1H, CH=), 7,55-7,85 (m, 4H, ArCH=) (D ₂ O)	
52		-CH ₂ -CH ₂ - -CH ₂ -		76	>250	C ₂₀ H ₃₀ F ₃ N ₃ O·2HCl (458, 41)	52,40 52,39	7,04 6,96	9,17 9,26	15,47 15,55	- -	1,05-1,50 (m, 12H, 4CH ₃), 1,55-2,25 (m, 4H, CH ₂ , CH ₂), 2,55- 3,35 (m, 5H, CH, 2CH ₂), 4,18 (s, 2H, CH ₂), 7,35-7,80 (m, 4H, ArCH=) (D ₂ O)	
53		-CH ₂ -CH ₂ - -CH ₂ -		96	230-234	C ₁₇ H ₂₇ N ₃ OS·2HCl (394, 41)	51,77 51,65	7,41 7,26	10,65 10,58	17,98 18,06	8,13 8,24	1,62 (s, 6H, 2CH ₃) 1,68 (s, 6H, 2CH ₃) 1,74-2,25 (s, 2H, CH ₂) 2,90-3,60 (m, 4H, 2CH ₂), 4,28 (s, 2H, CH ₂), 6,30 (s, 1H, CH=) 7,10-7,80 (m, 3H, 3CH=) (D ₂ O)	
54		-CH ₂ -CH ₂ - -CH ₂ -		48	160-162	C ₁₇ H ₂₉ N ₃ OS 2HCl (396, 43)	51,55 51,34	7,88 7,68	10,60 10,53	17,89 17,64	8,08 8,28	1,20-1,65 (m, 12H, 4CH ₃) 1,70-2,10 (m, 2H, CH ₂) 2,10-2,40 (m, 2H, CH ₂) 2,85-3,85 (m, 5H, 2CH ₂ , CH), 4,24 (s, 2H, CH ₂) 7,10-7,65 (m, 3H, 3CH=) (D ₂ O)	

Tabel I (fortsat)

R⁵-CONH-A-R⁶

Nr.	R ⁵	A	R ⁶	Udbyt- te %	Sm. °C	Empirisk formel molekyl- vægt	Analyse % Bereg. Fundet					¹ H-NMR σ' (ppm)
							C	H	N	Cl	S	
1	2	3	4	5	6	7	8					9
55		-CH ₂ -CH ₂ -		78	178-180	C ₁₉ H ₂₉ N ₃ O ₃ · HCl (383,94)	59,44 59,48	7,88 7,91	10,94 10,75	9,23 9,28	- -	[1,56 (s), 1,62 (s) 1,1-1,9 (m)] (20H, 4CH ₃ , 4CH ₂), 2,73-3,15 (m, 2H, CH-CH), 3,20- 3,85 (m, 4H, CH ₂ CH ₂), 6,22 (s, 1H, CH=) (D ₂ O)
56		-CH ₂ -CH ₂ - -CH ₂ -		89	180-182	C ₂₀ H ₃₁ N ₃ O ₃ · HCl (397,95)	60,37 60,41	8,11 8,30	10,56 10,65	8,91 8,85	- -	[1,60 (s), 1,68 (s), 1,1-2,0 (m)], (22H, 4CH ₃ , 2CH ₂ , CH ₂), 2,82- 3,75 (m, 6H, 2CH ₂ , CHCH) 6,32 (s, 1H, CH=) (D ₂ O)
57		-CH ₂ -CH ₂ -		86	185-188	C ₁₉ H ₂₇ N ₃ O ₃ · HCl (381,92)	59,76 59,66	7,39 7,36	11,00 11,16	9,28 9,37	- -	1,56 (s, 6H, 2CH ₃), 1,62 (s, 6H, 2CH ₃), 2,10-2,45 (m, 4H, CH ₂ CH ₂), 3,04- 3,80 (m, 6H, 2CH ₂ CH ₂ , CH- CH), 5,58-5,99 (m, 2H, CH=CH), 6,20 (s, 1H, CH=) (D ₂ O)
58		-CH ₂ -CH ₂ - -CH ₂ -		88	108-110	C ₂₀ H ₂₉ N ₃ O ₃ · HCl (395,93)	60,67 60,64	7,64 7,55	10,61 10,66	8,95 8,88	- -	1,63 (s), [(1,55 (s), 1,2-2,0 (m)], (14H, 4CH ₃ , CH ₂), 2,04- 2,50 (m, 4H, 2CH ₂), 2,90- 3,64 (m, 6H, CH ₂ CH ₂ , CH- CH), 5,70-5,90 (m, 2H, CH=CH), 6,30 (s, 1H, CH=) (D ₂ O)]

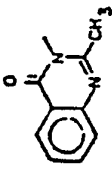
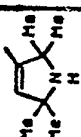
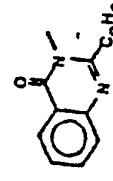
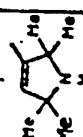
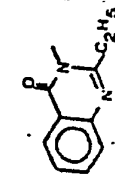
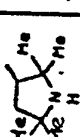
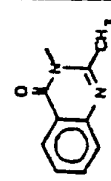
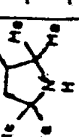
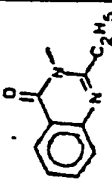
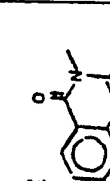
R⁵-CONH-A-R⁶

Tabel I (fortsat)

Nr.	R ⁵	A	R ⁶	Udbytte %	Smpt. O _C	Empirisk formel molekyl- vægt	Analyse % Bereg. Fundet					¹ H-NMR δ (ppm)
							C	H	N	Cl	S	
1	2	3	4	5	6	7	8					9
59		-CH ₂ -CH ₂ -		92	230	C ₁₉ H ₂₃ N ₃ O ₃ · HCl (377,89)	60,40	6,40	11,12	9,38	-	1,40 (s, 6H, 2CH ₃), 1,52 (s, 6H, 2CH ₃), 3,30-3,82 (m, 4H, 2CH ₂), 6,14 (s, 1H, CH=), 7,56 (s, 4H, ArCH=) (D ₂ O)
60		-CH ₂ -CH ₂ - -CH ₂ -		60	250-252 ^b	C ₂₀ H ₂₅ N ₃ O ₃ · HCl (391,90)	61,30	6,69	10,72	9,05	-	1,52 (s, 6H, 2CH ₃), 1,58 (s, 6H, 2CH ₃), 1,50-2,05 (m, 2H, CH ₂), 3,02-3,72 (m, 4H, 2CH ₂), 6,18 (s, 1H, CH=), 7,60 (s, 4H, ArCH=) (D ₂ O)
61		-CH ₂ -CH ₂ - OH -CH ₂ -		70	241-242	C ₂₀ H ₂₅ N ₃ O ₄ · HCl (407,92)	58,89	6,42	10,30	8,69	-	1,62 (s, 6H, 2CH ₃), 1,70 (s, 6H, 2CH ₃), 3,25-3,55 (m, 2H, CH ₂), 3,55-3,80 (m, 2H, CH ₂), 3,80-4,35 (m, 1H, CH), 6,34 (s, 1H, CH=), 7,70 (s, 4H, ArCH=) (D ₂ O)
62		-CH ₂ -CH ₂ - -CH ₂ -		50	144-147	C ₂₀ H ₂₇ N ₃ O ₃ · HCl (393,94)	60,98	7,15	10,67	9,00	-	1,10-2,05 (m, 14H, 4CH ₃ ·CH ₂), 2,10-2,45 (s, 2H, CH ₂), 2,85-3,65 (m, 5H, 2CH ₂ CH ₂), 7,40-7,65 (m, 4H, ArCH=) (D ₂ O)
63		-CH ₂ -CH ₂ -		70	218-220	C ₂₀ H ₂₆ N ₄ O ₂ · 2HCl (427,40)	56,21	6,61	12,25	15,50	-	1,40 (s, 6H, 2CH ₃), 1,54 (s, 6H, 2CH ₃), 3,00 (s, 3H, CH ₃), 3,40-3,85 (m, 4H, 2CH ₂), 6,32 (s, 1H, CH=), 7,50-8,45 (m, 4H, ArCH=) (D ₂ O)

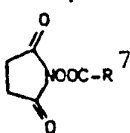
5. R-CONH-A-R⁶

Tabel I (fortsat)

Nr.	R ⁵	A	R ⁶	Udbytte %	Smtp. °C	Empirisk formel molekylvægt	Analyse % Bereg. Fundet					¹ H-NMR δ (ppm)
							C	H	N	Cl	S	
1	2	3	4	5	6	7	8					9
64		-CH ₂ - -CH ₂ - -CH ₂ -		53	193-194	C ₂₁ H ₂₈ N ₄ O ₂ ·2HCl (441,41)	57,14 57,04	6,85 6,95	12,69 12,75	16,06 16,07	- -	1,60 (s, 6H, 2CH ₃), 1,70-2,40 (m, 2H, CH ₂), 3,00 (s, 3H, CH ₃), 3,20-3,84 (m, 2H, CH ₂), 4,10-4,45 (m, 2H, CH ₂), 6,34 (s, 1H, CH=), 7,54-8,45 (m, 4H, ArCH=) (D ₂ O)
65		-CH ₂ - -CH ₂ -		61	218-221	C ₂₁ H ₂₈ N ₄ O ₂ ·HCl (404,94)	62,29 62,11	7,22 7,38	13,84 14,04	8,75 9,06	- -	1,10-1,62 (m, 3H, CH ₂), 1,32 (s, 6H, 2CH ₃), 1,50 (s, 6H, 2CH ₃), 2,50-3,15 (m, 2H, CH ₂), 3,35-3,74 (m, 2H, CH ₂), 4,02-4,40 (m, 2H, CH ₂), 6,20 (s, 1H, CH=), 7,20-8,05 (m, 4H, ArCH=) (D ₂ O)
66		-CH ₂ - -CH ₂ - -CH ₂ -		66	213-215	C ₂₂ H ₃₀ N ₄ O ₂ ·2HCl (455,44)	58,02 57,82	7,08 7,23	12,30 12,54	15,57 15,68	- -	1,30-1,58 (m, 3H, CH ₂), 1,52 (s, 6H, 2CH ₃), 1,62 (s, 6H, 2CH ₃), 1,70-2,44 (m, 2H, CH ₂), 3,00-3,66 (m, 4H, 2CH ₂), 4,08-4,54 (m, 2H, CH ₂), 6,34 (s, 1H, CH=), 7,45-8,55 (m, 4H, ArCH=) (D ₂ O)
67		-CH ₂ - -CH ₂ - -CH ₂ -		90	125-128	C ₂₁ H ₃₀ N ₄ O ₂ ·2HCl (443,43)	56,86 56,92	7,28 7,30	12,64 12,56	15,99 16,07	- -	1,30-1,55 (m, 12H, 4CH ₃), 2,25-2,55 (m, 2H, CH ₂), 2,92 (s, 3H, CH ₃), 3,05-3,55 (m, 5H, 2CH ₂ , CH), 3,95-4,55 (m, 2H, CH ₂), 7,50-8,30 (m, 4H, ArCH=) (D ₂ O)
68		-CH ₂ - -CH ₂ - -CH ₂ -		50	170-175	C ₂₂ H ₃₂ N ₂ O ₂ ·2HCl (457,47)	57,77 57,89	7,49 7,61	12,25 12,33	15,52 15,47	- -	1,25-1,70 (m, 15H, 5CH ₃), 1,75-2,45 (m, 4H, 2CH ₂), 2,95-3,70 (m, 5H, 2CH ₂ , CH), 3,90-4,45 (m, 2H, CH ₂), 7,45-8,25 (m, 4H, ArCH=) (D ₂ O)
69		-CH ₂ - -CH- OH -CH ₂ -		70	201-202	C ₂₁ H ₂₈ N ₄ O ₃ ·2HCl (457,41)	55,14 55,26	6,61 6,72	12,25 12,37	15,50 15,73	- -	1,58 (s, 6H, 2CH ₃), 1,68 (s, 6H, 2CH ₃), 2,95 (s, 3H, CH ₃), 3,25-3,70 (m, 2H, CH ₂), 3,90-4,50 (m, 3H, CH ₂ , CH), 6,38 (s, 1H, CH=), 7,45-8,35 (m, 4H, ArCH=) (D ₂ O)

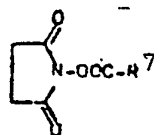
Tabel II

UDGANGSMATERIALER



Nr.	R ⁷	Smp. °C	Empirisk formel molekyl- vægt	Analyse % Bereg. Fundet				¹ H-NMR δ (ppm)
				C	H	N	S	
1		112-114	C ₁₂ H ₁₁ NO ₄ (233,24)	61,80 62,04	4,75 4,99	6,01 6,20	-	2,70 (s, 4H, 2CH ₂), 3,90 (s, 2H, CH ₂) 7,30 (s, 5H, ArCH=) (CDCl ₃)
2		115-116	C ₁₂ H ₁₁ NO ₅ (249,23)	57,83 57,64	4,45 4,52	5,52 5,88	-	2,82 (s, 4H, 2CH ₂), 5,60 (d, 1H, CH), 6,70 (d, 1H, OH), 7,30- -7,60 (m, 5H, ArCH=) (DMSO- -d ₆)
3		133-134	C ₁₂ H ₁₁ NO ₅ (249,23)	57,83 57,59	4,45 4,32	5,62 5,68	-	2,80 (s, 4H, 2CH ₂), 3,84 (s, 2H, CH ₂) 6,70-7,40 (m, 5H, Ar- CH=) (CDCl ₃)
4		99-100	C ₁₂ H ₁₁ NO ₅ (249,23)	57,83 58,02	4,45 4,53	5,62 5,84	-	2,78 (s, 4H, 2CH ₂), 4,92 (s, 2H, CH ₂), 6,80-7,50 (m, 5H, ArCH=) (CDCl ₃)
5		98-99	C ₁₆ H ₁₇ NO ₆ (319,33)	60,19 60,25	5,37 5,49	4,39 4,61	-	2,80 (s, 4H, 2CH ₂), 3,30 (d, 2H, =CH ₂), 3,82 (s, 3H, OCH ₃), 4,95 (s, 2H, OCH ₂), 5,05-5,30 (m, 2H, CH ₂), 5,50 -6,35 (m, 1H, CH=), 6,50- -7,00 (m, 3H, ArCH=), (CDCl ₃)
6		142-144	C ₁₆ H ₁₇ NO ₆ (319,33)	60,19 60,33	5,37 5,45	4,39 4,37	-	1,85 (d, 3H, CH ₃), 2,80 (s, 4H, 2CH ₂) 3,85 (s, 3H, OCH ₃), 4,95 (s, 2H, OCH ₂) 5,82-6,55 (m, 2H, CH=CH), 6,85 (s, 3H, ArCH=) (CDCl ₃)

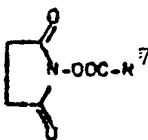
Tabel II (fortsat)



UDGANGSMATERIALER

Nr.	R ⁷	Smp. °C	Empirisk formel molekyl- vægt	Analyse %				¹ H-NMR δ (ppm)
				Bereg. Fundet				
				C	H	N	S	
7		81-82	C ₁₆ H ₁₇ NO ₅ (303,33)	63,36 63,52	5,65 5,77	4,62 4,59	-	2,25 (s, 3H, CH ₃) 2,80 (s, 4H, 2CH ₂) 3,38 (d, 2H, =CH) 4,94 (s, 2H, OCH ₂) 5,02-5,33 (m, 2H, CH ₂) 5,50-6,42 (m, 1H, CH=), 6,70-7,02 (m, 3H, ArCH=) (CDCl ₃)
8		97-98	C ₁₂ H ₁₁ NO ₄ S (265,30)	54,33 54,43	4,18 4,33	5,28 5,19	12,09 12,11	2,84 (s, 4H, 2CH ₂) 3,94 (s, 2H, SCH ₃) 7,04-7,55 (m, 5H, ArCH=) (DMSO-d ₆)
9		159-161	C ₉ H ₇ NO ₄ S (225,23)	48,00 47,81	3,13 2,93	6,22 6,05	14,24 14,11	2,92 (s, 4H, 2CH ₂) 7,20-7,52 (m, 1H, CH=), 8,00-8,35 (m, 2H, 2CH=) (DMSO-d ₆)
10		128-130	C ₁₀ H ₉ NO ₄ S (239,26)	50,21 50,33	3,79 4,00	5,85 5,79	13,40 13,22	2,80 (s, 4H, 2CH ₂) 4,34 (s, 2H, CH ₂) 6,90-7,52 (m, 3H, 3CH=) (DMSO-d ₆)
11		111-112	C ₁₄ H ₁₄ ClNO ₅ (311,72)	53,94 53,74	4,54 4,39	4,49 4,26	-	1,70 (s, 6H, 2CH ₃) 2,80 (m, 4H, CH ₂) 6,80-7,40 ² (m, 4H, ArCH=)
12		85-86	C ₁₂ H ₉ Cl ₂ NO ₅ (318,12)	45,31 45,28	2,85 3,09	4,40 4,37	-	2,84 (m, 4H, CH ₂) 5,14 (m, 2H, OCH ₂) 6,80-7,40 (m, 3H, ArCH=)
13			C ₁₃ H ₁₂ ClNO ₂ (297,70)	52,45 52,69	4,06 3,93	4,71 4,70	-	2,28 (s, 3H, CH ₃) 2,82 (s, 4H, CH ₂) 4,06 (s, 2H, OCH ₂) 6,40-7,30 (m, 3H, ArCH=)

Tabel II (fortsat)



UDGANGSMATERIALER

Nr.	R ⁷	Smp. °C	Empirisk formel molekyl- vægt	Analyse % Bereg. Fundet				¹ H-NMR δ (ppm)
				C	H	N	S	
14		85-86	C ₁₅ H ₁₇ NO ₃ (259,32)	69,48 69,72	6,61 6,84	5,40 5,43	-	1,70 (d, 3H, CH ₃) 2,30 (s, 6H, 2CH ₃) 2,74 (s, 4H, CH ₂ = CH ₂), 4,26 (t, 1H, CH), 6,44 (s, 3H, ArCH=)
15		115-116	C ₁₇ H ₁₉ NO ₅ (333,35)	61,25 61,11	5,74 5,63	4,20 4,31	-	1,70-1,90 (m, 6H, C-CH ₂ =C-CH ₂), 2,74 (s, 4H, CH ₂ CH ₂), 3,84 (s, 3H, OCH ₃) 4,57 (t, 1H, CH), 5,50-7,20 (m, 5H, CH=CH, ArCH=)
16		108-110	C ₁₈ H ₁₃ Cl ₅ O ₄ (470,57)	45,94 45,85	2,78 3,08	- -	- -	3,30 (d, 2H, =CH ₂) 3,85 (s, 3H, OCH ₃) 5,02 (s, 2H, OCH ₂) 5,05-5,25 (m, 1H, CH), 6,50-6,90 (m, 3H, ArCH=)

Den antiarrhythmiske aktivitet af forbindelserne med den almene formel (I) sammenlignes i et præventivt aconitin-arrhythmi-forsøg på rotter som følger:

5 Han- og hunrotter af Wistar-stammen, som vejer 200 til 250 g, bedøves i.p. med 1,25 g/kg urethan, og deres ECG registreres ved hjælp af et "Hellige"-apparat ved "II"-standardafledning fra lemmerne

Arrhythmi induceres ved hjælp af en i.v.-infusion af 30 µg/kg aconitinnitrat, hvorefter ECG overvåges kontinuerligt i 30 minutter.

10 Forsøgssubstanserne indgives altid til dyrene 2 minutter inden indgivelse af aconitininfusionen i.v. ved i.v. LD_{50/10}-dosis målt hos mus.

Sådanne tilfælde, hvor en enkelt fase af arrhythmi ikke viser sig inden for 30 minutter efter aconitininfusionen, anses
15 for positive.

Hos kontroldyr, der i forvejen er behandlet i.v. med en 0,9% s natriumchloridopløsning (0,1 ml/100 g) (n = 20), indtræder den arrhythmogene aktivitet af aconitinnitratet efter 2,88 ± 0,32 minutter.

20 Hvor der er tale om forbindelser med fremragende antiarrhythmisk aktivitet, beregnes ED₁₂₅- og ED₁₅₀-værdierne i arrhythmi-forsøg gennemført på rotter ifølge Zetler og Strubelt (Arzneim.-Forsch., Drug. Res. 1980, 30, 1947).

De akutte intravenøse (i.v.) toksicitetsværdier af forsøgsforbindelserne bestemmes ved hjælp af Litchfield og Wilcoxon-metoden, og som forsøgdyr anvendes hvide mus af begge køn
25 (J. of Pharmacol. 1949, 96, 99.).

De biologiske forsøgsresultater, der er opnået for nogle af derivaterne med den almene formel (I), er opsummeret i tabel
30 III. De procentvise værdier af de positive tilfælde, gennemsnitlige tidspunkter for forekomst af arrhythmi - når den inducerede arrhythmi viser sig inden for 30 minutter - og toksicitetsværdier er vist.

Forsøgsresultaterne opnået i forskellige arrhythmi-forsøg viser, at derivaterne ud over den signifikante antiarrhythmiske aktivitet ud fra et fysiologisk synspunkt også er
35

effektive til standsning af hjertearrhytmi.

Den antiarrhythmiske effektivitet er undertiden flere gange større end aktiviten af de kendte sammenligningssubstanser quinidin og procainamid, og ved undersøgelse af den
5 negative inotrope og negative chronotrope aktivitet af disse derivater in vitro på isolerede atriumpræparater når disse derivater i så henseende ikke op på den hjertefrekvensformindskende eller kontraktionskraftformindskende aktivitet for quinidin.

10 En yderligere fordel ved de her omhandlede derivater er, at de selv i den højst anvendte dosis ikke medfører ventrikulær arrhytmi, de inducerer ikke patologisk bradycardia og øver næsten ingen indflydelse på blodtrykket hos forsøgsdyrene. Derivaterne kan således fordelagtigt anvendes
15 til forhindring eller standsning af hjertearrhytmi, når de indgives parenteralt eller enteralt.

Tabel III

Antiarrhythmisk aktivitet og akut toksicitet af forbindelserne med den almene formel (IA)

Substans nr.	Dosis mg/kg i.v.	n	Positive tilfælde %	Tid, til arrhythmi viser sig min. $\pm$ S.A.	ED ₁₂₅ mg/kg i.v.	ED ₁₅₀ mg/kg i.v.	LD ₅₀ mg/kg i.v.
I/44	6,5	10	100	30	3,6 (3,1-4,2)	5,3 (4,6-6,1)	65 (60-68)
I/50	4,3	10	100	30	2,7 (2,3-3,2)	4,2 (3,6-5,0)	49 (36-52)
I/36	4,0	10	70	15,9 $\pm$ 0,3	4,5 (3,4-5,7)	7,6 (6,4-8,7)	43 (44-55)
I/49	2,8	10	90	10,0	2,3 (1,8-3,0)	4,7 (3,6-6,2)	28 (23-35)
I/38	4,0	10	90	27,5	2,2 (1,7-2,8)	3,6 (3,1-4,2)	26 (19-35)
I/52	4,0	10	90	7,3	2,1 (1,8-2,4)	2,9 (2,6-3,4)	39 (31-50)
I/53	4,0	10	100	30	3,4 (2,8-4,1)	5,5 (4,6-6,6)	28 (24-33)
I/54	4,0	10	70	5,2 $\pm$ 0,8	6,9 (5,5-8,9)	13,2 (10,4-16,8)	19 (15-24)
Procain- amid	8,0	10	30	9,5 $\pm$ 1,2	11,0 (9,6-12,2)	14,0 (13,0-15,1)	141 (132-151)
Quinidin	9,5	10	70	10,0 $\pm$ 0,4	7,8 (6,7-8,6)	10,8 (9,6-12,1)	95 (78-118)

Tabel III (fortsat)

Antiarrhythmisk aktivitet og akut toksicitet af forbindelserne med den almene formel (IB)

Substans nr.	Dosis mg/kg i.v.	n	Positive tilfælde %	Tid, til arrhythmi viser sig min. + S.A.	ED ₁₂₅ mg/kg i.v.	ED ₁₅₀ mg/kg i.v.	LD ₅₀ mg/kg i.v.
I/11	1,4	10	80	20,1 ± 2,5	1,4 (1,1-1,7)	2,4 (1,9-2,9)	14 (13-16)
I/8	3,0	10	100	> 30	1,5 (1,2-1,7)	2,2 (1,9-2,6)	30 (28-33)
I/9	1,9	10	100	> 30	0,7 (0,5-0,9)	1,4 (1,1-1,9)	19 (12-28)
I/19	7,0	10	80	27,5 ± 2,5	2,0 (1,7-2,4)	3,1 (2,6-3,6)	71 (59-86)
I/2	12,0	10	70	16,7 ± 1,7	7,6 (6,4-9,3)	12,3 (10,2-14,7)	119 (104-138)
I/21	4,0	10	100	> 30	2,4 (1,9-2,9)	4,1 (3,4-5,0)	18 (14-22)
I/12	4,0	10	90	28,5	4,6 (3,94-5,4)	6,95 (5,9-8,1)	38 (35-43)
I/22	4,0	10	100	> 30	1,9 (1,8-2,3)	2,7 (2,4-3,0)	14 (11-17)
Quinidin	9,5	10	70	10,0 ± 0,4	7,8 (6,7-8,6)	10,8 (9,6-12,1)	95 (78-118)
Procainamid	8,0	10	30	9,5 ± 1,2	11,0 (9,6-12,2)	14,0 (13,0-15,1)	141 (132-151)

Tabel III (fortsat)

Antiarrhythmisk aktivitet og akut toksicitet af forbindelserne med den almene formel (IC)

Substans nr.	Dosis mg/kg i.v.	n	Positive tilfælde %	Tid, til arrhythmi. viser sig min. $\pm$ S.A.	ED ₁₂₅ mg/kg i.v.	ED ₁₅₀ mg/kg i.v.	LD ₅₀ mg/kg i.v.
I/59	5,5	10	100	30	4,2 (3,3-5,3)	7,9 (6,2-10,2)	55 (53-57)
I/60	2,3	10	90	26,0	1,4 (1,0-1,7)	2,6 (2,0-3,0)	23 (18-28)
I/58	11,3	10	50	13,1 $\pm$ 2,5	-	-	113 (99-129)
I/61	4,0	10	100	30	1,9 (1,6-2,3)	3,0 (2,6-3,6)	28 (26-30)
I/62	4,0	10	100	30	2,6 (2,1-3,2)	4,5 (3,7-5,5)	22 (17-28)
Quinidin	9,5	10	70	10,0 $\pm$ 0,4	7,8 (6,7-8,6)	10,8 (9,6-12,1)	95 (78-118)
Procain- amid	8,0	10	40	9,5 $\pm$ 1,2	11,0 (9,6-12,2)	14,0 (13,0-15,1)	141 (132-151)

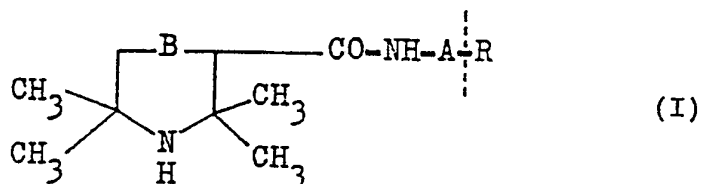
Tabel III (fortsat)

Antiarrhythmisk aktivitet og akut toksicitet af forbindelserne med den almene formel (ID)

Substans nr.	Dosis mg/kg i.v.	n	Positive tilfælde %	Tid, til arrhythmi viser sig min. $\pm$ S.A.	ED ₁₂₅ mg/kg i.v.	ED ₁₅₀ mg/kg i.v.	LD ₅₀ mg/kg i.v.
I/64	4,0	10	100	30	2,5 (1,9-3,1)	4,5 (3,6-5,7)	31 (22-45)
I/65	4,0	10	100	30	3,8 (2,6-5,6)	10,5 (7,1-15,4)	48 (46-49)
I/66	4,0	10	100	30	1,1 (0,9-1,3)	1,7 (1,4-1,9)	13 (10-17)
I/67	4,0	10	100	30	1,9 (1,7-2,2)	2,7 (2,4-3,1)	22 (18-26)
Quinidin	9,5	10	70	10,0 $\pm$ 0,4	7,8 (6,7-8,6)	10,8 (9,6-12,1)	95 (78-118)
Procain- amid	8,0	10	30	9,5 $\pm$ 1,2	11,0 (9,6-12,2)	14,0 (13,0-15,1)	141 (132-151)

P a t e n t k r a v .

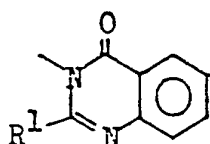
1. 3-(Substitueret amino)-carbonylderivater af 2,2,5,5-tetramethylpyrrolin eller -pyrrolidin, k e n d e t e g n e t ved, at de har den almene formel (I)



10 hvori R betyder -NH-CH-R^2 eller $\text{-NH-COA}^1\text{-R}^4$ eller $\text{-N} \begin{array}{c} \text{CO} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CO} \end{array} \text{Q}$

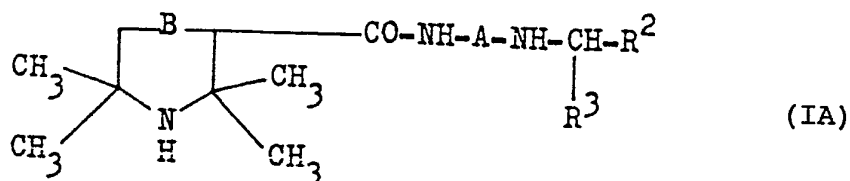
R^3

eller



20 hvori A betyder C_{1-5} -alkylen, som eventuelt er substitueret med hydroxyl, B betyder en enkelt- eller dobbeltbinding, R^2 betyder phenyl, thienyl, pyridyl, furyl eller pyrrolyl, hvilke grupper eventuelt er substitueret fra 1 til 3 gange med halogen, C_{1-4} -alkoxy, trifluormethyl eller acetylamino, R^3 betyder hydrogen eller C_{1-4} -alkyl, A^1 betyder en enkelt-
 25 binding, alkylenthio, alkylenoxy eller eventuelt med hydroxyl substitueret C_{1-5} -alkylen, R^4 betyder phenyl, pyridyl eller thienyl, hvilke grupper eventuelt er substitueret med 1 til 3 grupper valgt blandt hydroxyl, C_{1-4} -alkyl, C_{1-4} -alkenyl, C_{1-4} -alkoxy, halogen og methylenedioxy, Q betyder phenylen, cyclohexylen eller cyclohexenylen, og R^1 betyder C_{1-4} -alkyl,
 30 eller farmaceutisk acceptable salte deraf.

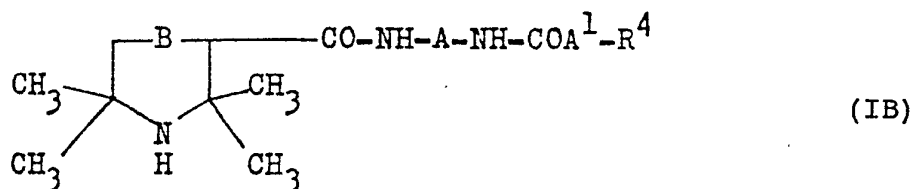
2. Derivater ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at de har den almene formel (IA)



hvor A , B , R^2 og R^3 har de i krav 1 nævnte betydninger, og farmaceutisk acceptable salte deraf.

3. Derivater ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at de har den almene formel (IB)

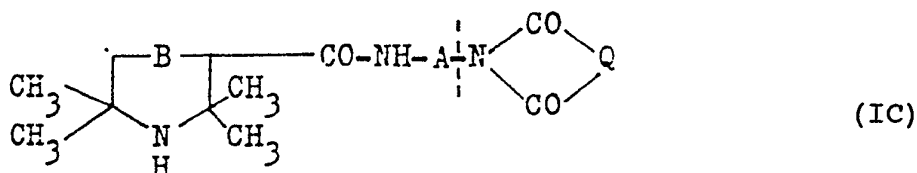
5



10 hvor A , A^1 , B og R^4 har de i krav 1 nævnte betydninger, og farmaceutisk acceptable salte deraf.

4. Derivater ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at de har den almene formel (IC)

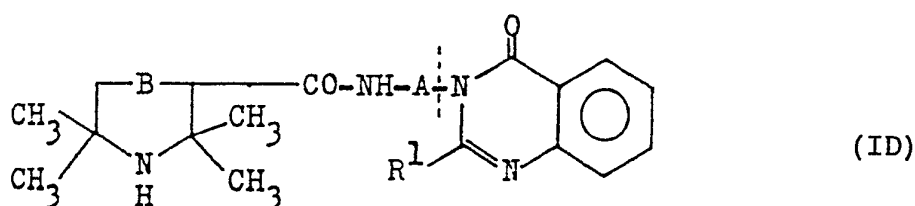
15



hvor A , B og Q har de i krav 1 nævnte betydninger, og farmaceutisk acceptable salte deraf.

5. Derivater ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at de har den almene formel (ID)

25

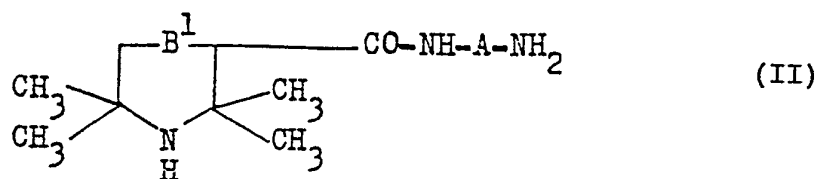


hvor A , B og R^1 har de i krav 1 nævnte betydninger, og farmaceutisk acceptable salte deraf.

6. Fremgangsmåde til fremstilling af derivater ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at man

a) omsætter en amin med den almene formel (II)

5



hvor A har den i krav 1 angivne betydning, og B¹ betyder en enkelt- eller dobbeltbinding, med en forbindelse med den almene formel (III)

10



(IV)

15



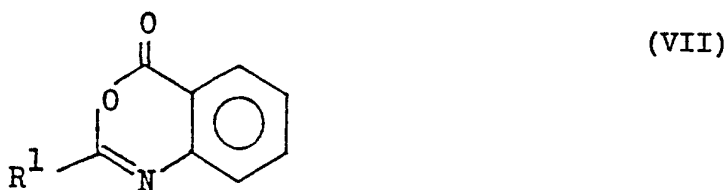
(VI)

20



eller (VII)

25

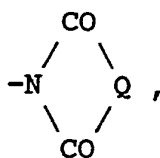


30

hvor R², R³, A¹, R⁴, Q og R¹ har de i krav 1 nævnte betydninger, og Q¹ betyder halogen, alkoxy eller en aktiv estergruppe, eller at man

b) til fremstilling af derivater med den almene formel (I), hvor R betyder

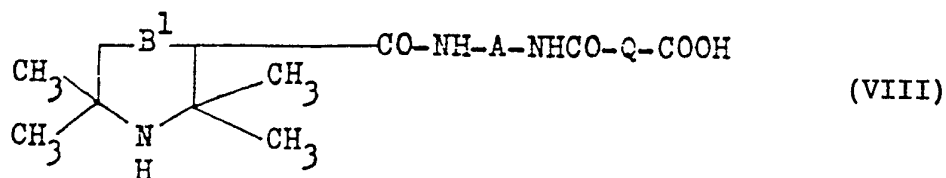
40



hvor

Q har den i krav 1 angivne betydning, opvarmer en carboxylsyre med den almene formel (VIII)

5

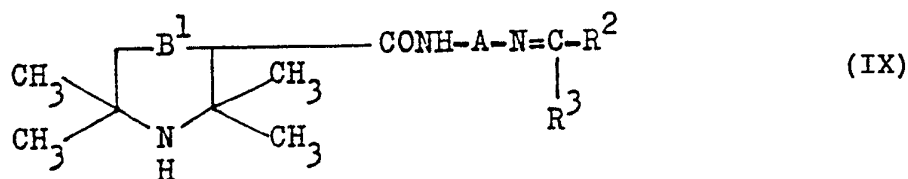


- 10 hvori A, B¹ og Q har ovennævnte betydninger, fortrinsvis i nærværelse af et aprotisk opløsningsmiddel, hvorefter man, om ønsket eller om nødvendigt, reducerer den opnåede forbindelse og/eller, om ønsket, fremstiller et farmaceutisk acceptabelt salt ud fra den opnåede forbindelse
- 15 eller frigør den frie base fra et salt eller fremstiller et farmaceutisk acceptabelt salt ud fra et salt af en forbindelse med formel (I).

7. Fremgangsmåde ifølge krav 6 til fremstilling af derivater med den i krav 2 viste, almene formel (IA), hvori

- 20 A, B, R² og R³ har de i krav 1 nævnte betydninger, k e n d e t e g n e t ved, at man omsætter en amin med den almene formel (II) med en oxoforbindelse med den almene formel (III) og reducerer den opnåede Schiff-base med den almene formel (IX)

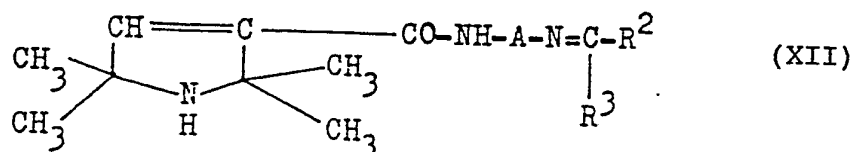
25



- 30 hvori A, B¹, R² og R³ har de i krav 6 nævnte betydninger.

8. Fremgangsmåde ifølge krav 7 til fremstilling af derivater med den i krav 2 viste, almene formel (IA), hvori B betyder en enkeltbinding, og A, R² og R³ har de i krav 1 nævnte betydninger, k e n d e t e g n e t ved, at man hydrogenerer en Schiff-base med den almene formel (XII)

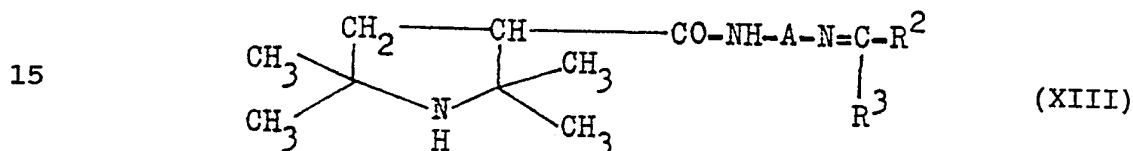
35



5

hvor A, R² og R³ har ovennævnte betydninger, fortrinsvis i nærværelse af palladium.

9. Fremgangsmåde ifølge krav 7 til fremstilling af derivater med den i krav 2 viste, almene formel (IA), hvori B betyder en enkeltbinding, og A, R² og R³ har de i krav 1 nævnte betydninger, k e n d e t e g n e t ved, at man reducerer en Schiff-base med den almene formel (XIII)



15

hvor A, R² og R³ har ovennævnte betydninger, med et komplekst hydrid.

10. Fremgangsmåde ifølge krav 7 til fremstilling af derivater med den i krav 2 viste, almene formel (IA), hvori B betyder en dobbeltbinding, og A, R² og R³ har de i krav 1 nævnte betydninger, k e n d e t e g n e t ved, at man reducerer en Schiff-base med den i krav 8 viste almene formel (XII), hvori R², A og R³ har de i krav 1 nævnte betydninger, med et komplekst hydrid, fortrinsvis natrium- eller kaliumborhydrid.

11. Fremgangsmåde ifølge krav 6 til fremstilling af derivater med den i krav 3 viste, almene formel (IB), hvori A, A¹, B og R⁴ har de i krav 1 nævnte betydninger, k e n d e t e g n e t ved, at man omsætter en acylamin med den almene formel (II) med et carboxylsyrechlorid, en carboxylsyresuccinimidester eller en pentahalogenphenylester indeholdende en gruppe med formlen -CO-A¹-R⁴, hvori A¹ og R⁴ har ovennævnte betydninger.

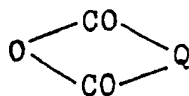
35

12. Fremgangsmåde ifølge krav 11, k e n d e t e g n e t ved,

n e t ved, at man gennemfører acyleringen i nærværelse af et aprotisk opløsningsmiddel ved reaktionsblandings kogepunkt.

13. Fremgangsmåde ifølge krav 11 til fremstilling af
5 derivater med den i krav 3 viste, almene formel (IB), hvori B er en enkeltbinding, og A, A¹ og R⁴ har de i krav 1 angivne betydninger, k e n d e t e g n e t ved, at man reducerer et acyleret produkt med formel (IB), hvor B er en dobbeltbinding, ved katalytisk hydrogenering, fortrinsvis i nær-
10 værelse af palladium-på-aktivt trækul-katalysator.

14. Fremgangsmåde til fremstilling af phthalimidederivater med den i krav 4 viste, almene formel (IC), k e n -
d e t e g n e t ved, at man omsætter en forbindelse med den i krav 6 viste, almene formel (II), hvori A og B¹ har
15 de i krav 6 nævnte betydninger, med en forbindelse med den almene formel (V)



(V)

20

hvori Q har den i krav 1 nævnte betydning, i nærværelse af et aprotisk opløsningsmiddel eller med en forbindelse med den i krav 6 viste, almene formel (VI), hvori Q har den i krav 1 nævnte betydning, uden opløsningsmiddel.

25 15. Fremgangsmåde ifølge krav 6 til fremstilling af derivater med den i krav 5 viste almene formel (ID), hvori A, B og R¹ har de i krav 1 nævnte betydninger, og salte deraf, k e n d e t e g n e t ved, at man omsætter en forbindelse med den i krav 6 viste, almene formel (II), hvori A
30 og B¹ har de i krav 6 nævnte betydninger, med benzoxazinonderivater med den i krav 6 viste almene formel (VII), hvori R¹ har den i krav 1 nævnte betydning, og, om ønsket, omsætter det dannede quinazolonderivat med en syre til opnåelse af et farmaceutisk acceptabelt salt deraf.

35 16. Fremgangsmåde ifølge krav 6 til fremstilling af farmaceutisk acceptable salte af derivater med den almene

formel (I), k e n d e t e g n e t ved, at man efter isole-
ring eller uden isolering omsætter derivater med den almene
formel (I), hvori A, B og R har de i krav 1 nævnte betyd-
ninger, med en organisk eller uorganisk syre eller et derivat
5 deraf.

17. Fremgangsmåde ifølge krav 16, k e n d e t e g -
n e t ved, at man som et saltdannende middel anvender en
mineralsyre, såsom saltsyre eller svovlsyre, eller en alkan-
carboxylsyre, såsom eddikesyre eller myresyre, eller p-to-
10 luensulfonsyre eller et derivat deraf, der er egnet til
saltdannelse.

18. Fremgangsmåde til fremstilling af antiarrhythmiske
farmaceutiske præparater, k e n d e t e g n e t ved, at
man blander et derivat med den i krav 1 viste, almene formel
15 (I) eller et farmaceutisk acceptabelt salt deraf med far-
maceutisk acceptable excipienter og tilvirker blandingen
til et farmaceutisk præparat.

19. Antiarrhythmisk farmaceutisk præparat, k e n -
d e t e g n e t ved, at det som aktiv bestanddel indeholder
20 derivater med den i krav 1 viste, almene formel (I) eller
et farmaceutisk acceptabelt salt deraf.

25

30

35