

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

145 790

Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 84 02 03 /P. 246044/

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 86 06 03

Opis patentowy opublikowano: 89 03 31

CZYTELNIA

Urzędu Patentowego
Polskiej Rzeczypospolitej Ludowej

Int. Cl.⁴ C07D 207/08
C07D 207/20

Twórcą wynalazku _____

Uprawniony z patentu: Alkaloida Vegyészeti Gyár, Tiszavasvári /Węgry/

SPOSÓB WYTWARZANIA NOWYCH POCHODNYCH DIAMINOWYCH

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych diaminowych o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza grupę o wzorze 4, A oznacza grupę alkilenową o 1-5 atomach węgla, która może być podstawiona grupą hydroksylową, B oznacza wiązanie chemiczne pojedyncze lub podwójne, R² w grupie o wzorze 4 oznacza grupę aryłową lub heteroaryłową, ewentualnie podstawioną atomem chlorowca, grupą alkoksylową o 1-4 atomach węgla lub acyloaminową, R³ oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1-4 atomach węgla oraz ich soli.

Związki wytwarzane sposobem według wynalazku nie były dotąd opisane. Działanie biologiczne nowych związków można korzystnie porównać z działaniem ogólnie stosowanych środków przeciw arytmii, takich jak guanidyna i prokainamid. Faktem jest, że w niektórych przypadkach działanie nowych związków jest kilkakrotnie wyższe niż działanie wymienionych, znanych środków przeciw arytmii, a ich toksyczność jest mniejsza od jednej dziesiątej dawki terapeutycznej. Aminy i sole o ogólnym wzorze 1 wytworzone sposobem według wynalazku stosuje się w postaci kompozycji farmaceutycznych stanowiących mieszaninę składników czynnych z konwencjonalnie stosowanymi dodatkami, takimi jak nośniki, substancje poślizgowe i rozcieńczalniki. Kompozycje farmaceutyczne stosuje się w postaci preparatów pozajelitowych, dojelitowych i doustnych.

Działanie przeciw arytmii związków o ogólnym wzorze 1 porównano w teście zapobiegania arytmii akonityną prowadzonym na szczurach w sposób opisany poniżej. Szczury płci męskiej i żeńskiej szczepu Wistar o wadze 200-250 g narkotyzowano dojelitowo uretanem w dawce 1,25 g/kg i badano EKG zarejestrowane na urządzeniu Hellige metodą II prowadzenia kardiogramu. Arytmię wzbudzano dożylną infuzją 30 µg/kg azotanu akonityny, po czym badano EKG na urządzeniu kontrolnym w sposób ciągły w czasie 30 minut. Badane substancje podawano zwierzętom 2 minuty przed otrzymaniem akonityny przez infuzję dożylną mierząc dawkę do-

żylną u myszy $LD_{50}/10$. Oceniano pozytywnie te przypadki, w których w ciągu 30 minut po in-fuzji akonityny nie pojawiła się pojedyncza faza arytmii. W badaniach kontrolnych zwierzę-tom podano najpierw dożylnie 0,9% roztwór chlorku sodu /0,1 ml/100 g/, /n=20/, przy czym działanie wzbudzające arytmie przez azotan akonityny pojawiło się po $2,88 \pm 0,32$ minuty.

W przypadkach związków mających działanie przeciw arytmii o wartości ED_{125} i ED_{150} ob-lizenia prowadzono w teście arytmii na szczurach metodą Zetler'a i Strubelt'a /Arzneim.-Forsch.Drug.Res. 1980, 30, 1947/. Wartości ostrej toksyczności przy podawaniu dożylnym ba-danych związków określano metodą Litchfield'a i Wilcoxon'a z zastosowaniem białych myszy obydwu płci /J. of Pharmacol. 1949, 96, 99/. Wyniki badań biologicznych, otrzymane dla nie-których nowych pochodnych diaminowych, podsumowano w tablicy 2. Przedstawiono również war-tości procentowe wyników pozytywnych, tj. przeciętnego czasu wystąpienia arytmii podczas wzbudzonej arytmii występującej w czasie 30 minut, oraz wartości toksyczności. Wyniki badań otrzymane w różnych testach arytmii wskazują, że niezależnie od znacznego działania przeciw arytmii związku te mogą być również skuteczne fizjologicznie dla zatrzymywania arytmii ser-oa.

Działanie przeciw arytmii przewyższało działanie substancji znanych: guanidyny i proka-inoamidu kilkakrotnie, przy czym podczas działania negatywnego inotropowego oraz negatywne-go ohronotropowego tych związków in vitro na wyizolowanym przedsionku wymienione działanie nie powodowało obniżenia częstotliwości skurczu seroa w przeciwieństwie do obniżenia aktyw-ności występującego w przypadku guanidyny. Ponadto, korzystne działanie nowych związków po-lega również na tym, że w najwyższych stosowanych dawkach nie powodują arytmii komorowej, nie wywołują rzadkoscurozu sercowego i prawie nie wpływają na ciśnienie krwi badanych zwie-rząt. Z tego względu, nowe związki można korzystnie stosować do zapobiegania lub wstrzymy-wania arytmii przy stosowaniu dojelitowym i pozajelitowym. Pochodne diaminowe wytwarzane sposobem według wynalazku można również łączyć z innymi lekami sercowymi, regulującymi ciś-nienie krwi, kojącymi, odprężającymi itp.

Nowe związki o ogólnym wzorze 1 obejmują związki, które zawierają jako podstawnik R^2 aromatyczne pierścienie podstawione atomem chloru, bromu, jodu lub fluoru. Pierścienie aro-matyczne mogą zawierać jedną lub więcej grupę alkoksylową o 1-4 atomach węgla w każdym po-łożeniu. Symbol R^2 może również oznaczać grupę heteroarylową, która może mieć 5 lub 6 czło-nów i może zawierać w każdym położeniu, jako heteroatom, jeden lub więcej atomów azotu, tle-nu i/lub siarki. Podstawnik R^2 może być również podstawiony grupą acyloaminową. Alifatyczne grupy acylowe o 2-5 atomach węgla mogą być proste lub rozgałęzione i ewentualnie mogą rów-nież zawierać dodatkowe podstawniki.

W ogólnym wzorze 1 symbol A oznacza grupę alkilenową o 1-5 atomach węgla, która może być podstawiona grupą hydroksylową. Grupa alkilenowa może być rozgałęzioną. Grupa lub grupy hydroksylowe mogą występować przy każdym atomie węgla.

Sposób wytwarzania związków o ogólnym wzorze 1 oraz ich soli według wynalazku polega na tym, że aminę o ogólnym wzorze 2, w którym A i B mają wyżej podane znaczenia poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 3, w którym R^2 i R^3 mają wyżej podane znaczenie i o-trzymaną zasadę Schiffa o wzorze ogólnym 5, w którym A, B, R^2 i R^3 mają wyżej podane zna-czenie poddaje się redukcji i otrzymany związek o wzorze ogólnym 1, w przypadku gdy B ozna-cha podwójne wiązanie, ewentualnie redukuje się i/lub ewentualnie z otrzymanego związku wy-twarza się sól, albo z soli wydziela się wolną zasadę, albo jedną sól przeprowadza w inną.

Stosowana jako substancja wyjściowa acyloamina o ogólnym wzorze 2 może zawierać pierś-cień pirolinowy lub pirolidynowy. Jeżeli produkt końcowy powinien stanowić produkt zawiera-jący grupę pirolidynową wówczas albo stosuje się jako substancję wyjściową związek o ogólnym wzorze 2 zawierający grupę pirolidynową albo wysyca się w diacyloaminie poddawanej acy-lowaniu podwójne wiązanie pierścienia pirolinowego. Podczas wytwarzania związku o ogólnym wzorze 1 w pierwszym etapie wytwarza się zasadę Schiffa o ogólnym wzorze 5. Według wynalaz-ku kondensację prowadzi się korzystnie w bezwodnym rozpuszczalniku aprotycznym, korzystnie

benzenie, toluenie, ksylene lub tetrahydrofuranie. Kondensację można również prowadzić bez użycia rozpuszczalnika.

Wytworzoną zasadę Schiffa wydziela się z mieszaniny reakcyjnej lub można poddać redukcji bez wydzielania. W zależności od środka redukującego można otrzymać diaminy o ogólnym wzorze 6 lub 7 w którym A , R^2 i R^3 mają wyżej podane znaczenie wchodzącymi w zakres ogólnego wzoru 1. Redukcji można poddać przejściową zasadę Schiffa o ogólnym wzorze 8 lub 9, w których A , R^2 i R^3 mają wyżej podane znaczenie, wchodzące w zakres ogólnego wzoru 5. Podczas wytwarzania diaminy o ogólnym wzorze 6 uwodornieniu poddaje się zasadę Schiffa o ogólnym wzorze 8 w obecności katalizatora. Jako katalizator korzystnie stosuje się pallad. Jako rozpuszczalnik można stosować alkohol. Korzystnie jako katalizator stosuje się 5-10% pallad na węglu drzewnym i reakcję prowadzi się w temperaturze pokojowej pod ciśnieniem atmosferycznym.

Alternatywnie, podczas wytwarzania diaminy o ogólnym wzorze 6, jako substancję wyjściową stosuje się zasadę Schiffa o ogólnym wzorze 9. W tym przypadku redukcję prowadzi się za pomocą kompleksowego wodorku metalu. Korzystnie stosuje się borowodurek sodu lub potasu i redukcję prowadzi się w obecności alkanolu. W celu otrzymania diaminy o ogólnym wzorze 7, jako substancję wyjściową, korzystnie stosuje się zasadę Schiffa o ogólnym wzorze 8. Redukcję prowadzi się kompleksowym wodorkiem metalu. Do redukcji można stosować różne znane kompleksowe wodorki, lecz korzystnie stosuje się borowodurek sodu lub potasu. Redukcję prowadzi się korzystnie w alkanolu. Mieszaninę reakcyjną poddaje się obróbce różnymi metodami, np. rozpuszczalnik odparowuje się, a związek kompleksowy rozkłada za pomocą wody, następnie związek o ogólnym wzorze 1 można ekstrahować za pomocą rozpuszczalnika niemieszcającego się z wodą, takiego jak eter, benzen, octan etylu lub chloroform.

W celu otrzymania związku o ogólnym wzorze 1 zawierającego pierścień pirolidynowy, jako substancję wyjściową, można stosować aminę o ogólnym wzorze 2 zawierającą pierścień pirolidynowy. Można również wytwarzać produkt zawierający pierścień pirolidynowy i nasycić podwójne wiązanie pierścienia pirolinowego pochodnej ftalimidowej. Redukcję, korzystnie prowadzi się na drodze katalizacyjnego uwodornienia w obecności katalizatora stanowiącego platynę, pallad, nikiel Raneya itd. Uwodornianie korzystnie prowadzi się w obecności katalizatora zawierającego 5-10% palladu na węglu drzewnym, pod ciśnieniem atmosferycznym do czasu, aż mieszanina reakcyjna przestanie pobierać gazowy wodór. Jako rozpuszczalnik korzystnie stosuje się alkohol. Produkt wydziela się po odparowaniu rozpuszczalnika. Kondensację prowadzi się w aprotycznym rozpuszczalniku w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej, korzystnie przy równoczesnym usuwaniu wody. Jako aprotyczny rozpuszczalnik stosuje się benzen lub toluen.

Mieszaninę reakcyjną poddaje się obróbce przez odparowanie rozpuszczalnika i rozpuszczenie pozostałości w absolutnym etanolu, zakwaszenie mieszaniny do wartości $pH = 3$ przez dodanie alkoholu etylowego nasyconego gazowym chlorowodorem albo przez rozpuszczenie pozostałości w bezwodnym acetonie i zakwaszenie mieszaniny reakcyjnej przez wprowadzenie gazowego HCl . Produkt krystalizuje się, korzystnie z mieszaniny alkohol-eter i w ten sposób uzyskuje się czysty produkt. Związki o ogólnym wzorze 2 stosowane w powyższych syntezach są nowe. Można je otrzymać na drodze reakcji 2,2,6,6-tetrametylo-2,6-dibromopiperidyn-4-onu lub jego soli HBr /Ann.Chem. 322 /1902/77 z odpowiednim diaminalkanem w roztworze wodnym i ewentualnie uwodornienie produktu. Wyjściowe związki oksy o ogólnym wzorze 3 /aldehydy i ketony/ można otrzymać znanymi metodami. Wynalazek dotyczy również wytwarzania soli związków o ogólnym wzorze 1. Sole wytwarza się z kwasów organicznych lub nieorganicznych lub ich pochodnych, takich jak kwas chlorowodorowy np. chlorowodorowy, siarkowy, octowy, fumarowy, paratoluenosulfonowy lub jonów kwasowych lub z innych soli albo sól przeprowadza się w wolną zasadę.

Związki o ogólnym wzorze 1 albo ich sole wytworzone sposobem według wynalazku formuje się w kompozycje farmaceutyczne znanymi metodami. Jako dodatki stosuje się rozpuszczalniki, rozcieńczalniki, nośniki, substancje poślizgowe, adhezyjne i inne dodatki. Związki wytworzone sposobem według wynalazku albo zawierające je kompozycje można stosować łącznie z innymi dodatkami biologicznie czynnymi.

Bardziej szczerze przedmiot wynalazku ilustrują poniższe przykłady.

P r z y k ł a d I. Wytwarzanie 1-[N-/2,2,5,5-tetrametylo-3-pirolino-3-karbonylo]/-3-[N'-/2-pirolometylo]/-propylenodiaminy /Tablica 1 nr 14/

6,76 g N-/3-aminopropilo/-2,2,5,5-tetrametylo-3-pirolino-3-karboksamid i 2,85 g 2-pi-rokarbaldehydu rozpuszcza się w benzenie i roztwór utrzymuje się we wrzeniu w czasie 8 go-dzin, ochłodzi do temperatury pokojowej i odsącza kryształy związku tytułowego, przemywa je heksanem i suszy. Wydajność 7,9 g /87%/, o temperaturze topnienia 115-117°C.

Analiza dla wzoru $C_{17}H_{26}N_4O$ /302,43/

wyliczono: C 67,52 H 8,67 N 18,53%

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

dane NMR: 1H -NMR /DMSO- d_6 /, σ = 1,14 /s, 6H/, $2CH_3$ /; 1,26 /s, 6H, $2CH_3$ /; 1,45-2,05 /m, 2H, CH_2 /; 2,70-3,65 /m, 4H, $2CH_2$ /; 6,00-6,45 /m, 3H, 3 pirol CH /; 2,60 /s, 1H pirolina CH /; 8,05 /s, 1H, $N=CH$ / ppm.

7,25 g produktu rozpuszcza się w 100 ml etanolu i redukuje 2,5 g borowodorku sodu we wrzeniu mieszaniny w czasie 1 godziny. Roztwór zatęża się, a pozostałość rozcieńcza 30 ml wody, ekstrahuje chloroformem, suszy i zatęża. Oleistą pozostałość rozpuszcza się w etano-lu zawierającym kwas chlorowodorowy po czym mieszaninę krystalizuje się z eteru. Otrzymuje się 6,3 g /69% dichlorowodorku. Dane produktu znajdują się w tablicy 1.

P r z y k ł a d II. Wytwarzanie 1-[N-/2,2,5,5-tetrametylo-3-pirolino-3-karbonylo]/-2-hydroksy-3-[N'-/2-tienylometylo]/-propylenodiaminy /tablica 1 nr 15/

4,82 g 1-[N-/2,2,5,5-tetrametylo-3-pirolina-3-karbonylo]/-2-hydroksy-3-diaminopropanu miesza się z 3,36 g 2-tiofenokarbaldehydu i utrzymuje mieszaninę w czasie 4 godzin w tempe-raturze 100-110°C. Schłodzony czerwony olej zawiesza się w eterze. Odsącza się wytrącony związek tytułowy. Wydajność: 6,0 g /89%/, temperatura topnienia 154-157°C.

Analiza dla wzoru $C_{17}H_{25}N_3O_2S$ /335,49/

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

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

dane NMR: 1H -NMR / $CDCl_3$ /, σ = 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, pirolina CH /; 6,95-7,45 /m, 3H, tienyl CH /; 8,34 /s, 1H, $N=CH$ / ppm.

5,8 g otrzymanego produktu poddaje się redukcji w sposób opisany w przykładzie I. Di-ochlorowodorek wyższego produktu otrzymuje się przez wprowadzenie gazowego HCl do 150 ml je-go suchego acetonowego roztworu do pH=3. Wytrącony dichlorowodorek odsącza się i rekrysta-lizuje z alkoholu etylowego rozcieńczając eterem. Wydajność 4,5 g. Dane produktu znajdują się w tablicy 1.

P r z y k ł a d III. Wytwarzanie 1-N-/2,2,5,5-tetrametylo-3-pirolidyno-3-karbonylo/-3-N'-/2-tienylometylo/-propylenodiaminy /tablica 1 nr 20/

a/ 4,55 g N-/3-aminopropilo/-2,2,5,5-tetrametylopirolidyno-3-karboksamid rozpuszcza się w 150 ml benzenu i do tego roztworu dodaje się 2,24 g 2-tiofenokarbaldehydu. Mieszaninę ogrzewa się w czasie 6 godzin, następnie zatęża a pozostałość rozpuszcza w 100 ml etanolu i redukuje 2 g borowodorku sodowego we wrzeniu. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika pozos-tałość miesza się z wodą, ekstrahuje chloroformem i zatęża. Oleistą pozostałość zakwasza się do wartości pH = 3 etanolem nasyconym gazowym HCl. Mieszaninę krystalizuje się z eterem. Wydajność: 4,5 g /57%.

b/ Roztwór 2,25 g N-/3-aminopropilo/-2,2,5,5-tetrametylo-3-pirolino-3-karboksamid i 1,2 g tiofenokarbaldehydu w 150 ml benzenu utrzymuje się we wrzeniu w czasie 6 godzin w kol-bie zaopatrzonej w chłodnicę i oddzielną wodę. Następnie roztwór benzenowy ochłodzi się i uwodarnia wobec 2 g /5% palladu na węglu jako katalizatora, pod ciśnieniem atmosferycznym, aż do pochłonięcia 2 moli wodoru. Roztwór sączy się, oddestylowuje rozpuszczalnik, a pozos-tałość rozpuszcza w acetonie i zakwasza do wartości pH = 3 przez wprowadzenie gazowego HCl. Mieszaninę a następnie produkt rekrytalizuje się z układu alkoholu i eter. Wydajność 2,35 g /59%/, temperatura topnienia i dane analityczne jak również 1H -NMR są identyczne dla produ-któw wytworzonych sposobem a/ i b/.

T a b e l a 1

R¹-CONII-A-R

Nr	R ₁	A	R	Wyda- jność	Temperatu- ra topnie- nia	Wzór empi- ryczny/Cie- sar czas- tektowy	Analiza wyliczono/znaleziono					¹ H-NMR /ppm/
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1	wzór 10	-CH ₂ -CH ₂ -	wzór 11	80	255-257	C ₁₈ H ₂₆ - ClN ₃ O 20 ⁷ H ₈ O ₃ S /680,28/	56,00	6,22	6,18	5,21	9,43	1,45 /s/, 1,56 /s/, /12H, 4CH ₃ /, 2,70- 3,60 /m, 4H, 2CH ₂ /, 4,25 /s, 2H ² /NCH ₂ , 6,50 /S ² 1H, CH=7,64-7,80 /m, 12H, ArOH=/ /DMSO- -d ₆ /
2	wzór 10	-CH ₂ -CH ₂ -	wzór 12	54	213-224	C ₂₀ H ₃₀ N ₄ - -C ₂ , 2HCl /431,43/	55,68	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
3	wzór 10	-CH ₂ -CH ₂ -	wzór 13	60	239-241	C ₂₀ H ₃₁ N ₃ -	57,85	6,71	5,95	-	9,09	1,35 /s/, 1, /s/ /12H 4CH ₃ / 2,10 /s/ 6H, 2CH ₃ , 2,90-3,60/m/ 4H, 2CH ₂ , 3,60/s, 6H/ 2OCH ₂ 3,92 /s, 2H, NCH ₂ / 6,70-7,60 /m, 11H, ArCH=/ D ₂ O
4	wzór 10	-CH ₂ -CH ₂ -	wzór 14	68	227-228	C ₂₁ H ₃₅ N ₃ - -O ₄ , 2C ₇ H ₈ -O ₃ S /735,92/	57,12	6,71	5,71	-	8,71	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 /, 3,96 /s, 2H, NCH ₂ /, 6,25 /s, 1H, CH=/, 6,60-7,60 /m, 10H, ArOH=/ /D ₂ O/
5	wzór 10	-CH ₂ -CH ₂ -	wzór 15	70	228-229	C ₁₆ H ₂₅ N ₃ - -OS, 2C ₇ H ₈ H ₈ -O ₃ S /651,87/	55,28	6,34	6,45	-	14,76	1,50 /s/, 1,62 /s/ /1CH ₃ 4CH ₃ /, 2,30 /s, 6H, 2CH ₃ / 2,60-3,70 /m, 4H, 2CH ₂ / 4,38 /s, 2H, NCH ₂ /, 6,42 /s, 1H, CH=/, 7,00-7,70 /m, 11H, ArCH=/ /DMSO-d ₆ /

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
6	wz6r 10	-CH ₂ -CH ₂ -	wz6r 16	68	214-216	C ₁₇ H ₂₇ N ₃ - OS.2HCl (394,43)	51,77 7,41 10,65 17,98 8,13 51,69 7,60 10,54 18,03 8,24					1,62 /s,6H,2CH ₃ / 1,68 /s,6H,2CH ₃ / 1,79 /d,3H,CH ₃ / 2,95-3,75 /s,4H, 2CH ₂ /, 4,45-5,05 /m,1H,CH=/, 6,75- 7,65 /m,3H, ArCH=/, /D ₂ O/
7	wz6r 10	-CH ₂ -CH ₂ - -CH ₂ -	wz6r 17	73	217-231	C ₁₉ H ₂₉ N ₂ -0.2HCl /388,40/	58,76 8,05 10,82 18,26 - 58,56 8,17 11,02 18,10					1,54 /s,6H,2CH ₃ / 1,6 /s,6H,2CH ₃ / 1,25-1,7 /m,2H, CH ₃ /, 2,85-3,55 /m,4H,2CH ₂ /, 4,20 /s,2H,4CH ₂ /, 6,22 /s,1H,CH=/, 7,42 /s,5H,ArCH /D ₂ C/
8	wz6r 10	-CH ₂ -CH ₂ -	wz6r 12	68	184-185	C ₂₁ H ₃₂ N ₄ - C ₂ .2HCl (445,44)	56,62 7,69 12,58 15,92 - 56,76 7,60 12,41 16,08 -					1,56 /s,8H,2CH ₃ / 1 /s,6H,2CH ₃ / 1,45-2 /m,2H,CH ₂ / 2,16 /s,3H,OCH ₃ / 2,80-3,55 /m,4H, 2CH ₂ /, 420 /s, 2H,NCH ₂ /, 6,26 /s,1H,CH/, 7,44 /s,4H,ArCH=//H/
9	wz6r 10	-CH ₂ -CH ₂ - -CH ₂ -	wz6r 14	73	212-213	C ₂₂ H ₃₅ N ₃ - -0 ₄ .2HCl /478,45/	55,23 7,79 8,78 14,82 - 55,43 7,86 8,90 14,96 -					1,50 /s,12H,4 CH ₃ /, 1, 2,10 /m, 2H,CH ₂ /, 2,5 3,50 /m,4H,2OCH ₂ /, /s, 3H,OCH ₃ /, 3,76 /6H,2OCH ₃ /, 4,7 /s,2 NCH ₂ /, 6,20 /s,1H,C/ 6,20 /s,2H,ArCH=/ /D ₂ O/
10	wz6r 10	-CH ₂ -CH ₂ - -CH ₂ -	wz6r 18	70	170	C ₁₆ H ₂₈ - -N ₄ O, 3HCl /425,83/	50,77 7,34 13,16 24,98 - 50,64 7,56 13,06 24,79 -					1,6 /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 /s,1H,CH=, 7,80-9,05 /m,4H, 4CH=/, /D ₂ O/

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
11	wzór 10	-CH ₂ -CH ₂ - -CH ₂ -	wzór 19	41	178-180	C ₁₈ H ₂₈ N ₄ - -O.H ₂ O 2C ₇ H ₈ O ₃ S /678,82/	56,62 6,83 8,25 - 9,45 56,85 6,58 8,46 - 9,33					1,55 /s, 6H, 2CH ₃ /, 1,60 /s, 6H, 2CH ₃ /, 1,50-2,10 /m, 2H, CH ₂ /, 2,30 /s, 6H, 2CH ₃ /, 2,80-3,50 /s, 4H, 2CH ₂ /, 4,20 /s, 2H, NCH ₂ /, 6,22 /s, 1H, CH=/, 7,00- 86,0 /m, 12H, ArCH=/ /D ₂ O/
12	wzór 10	-CH ₂ -CH ₂ - -CH ₂ -	wzór 20	62	220-222	C ₁₇ H ₂₇ N ₃ - O ₂ .2CH ₃ /378,34/	53,97 7,73 11,11 18,79 - 54,04 7,60 10,97 18,35 -					1,60 /s, 6H, 2CH ₃ /, 1,6 /s, 6H, 2CH ₃ /, 1,65-2,30 /m, 2H, CH ₂ /, 2,90 3,60 /m, 2H, 2CH ₂ /, 4,3 /s, 2H, NCH ₂ /, 6,34 /1H, CH=/, 6,40- 7,70 /m, 3H, 3CH=/ /D ₂ O/
13	wzór 10	-CH ₂ -CH ₂ - -CH ₂ -	wzór 15	63	230-231	C ₁₇ H ₂₇ N ₃ - -OS.2HCl /394,41/	51,77 7,41 10,66 17,96 8,13 51,88 7,36 10,99 17,77 8,30					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/
14	wzór 10	-CH ₂ -CH ₂ - -CH ₂ -	wzór 21	69	197-198	C ₁₇ H ₂₆ N ₄ - -O.2HCl /377,37/	54,11 8,01 14,86 18,79 - 53,98 7,97 15,06 19,16 -					1,55 /s, 6H, 2CH ₃ /, 1,04 /s, 6H, 2CH ₃ /, 1,40-2,25 /m, 2H, CH ₂ /, 2,55-3,45 / , 4H, 2CH ₂ /, 4,10 /s, 2H, NCH ₂ /, 5,95- /m, 2H, 2CH=, pirol/ 6,90 6,90 /m, 1H, CH=, pirol/, 6,52 /s, 1H, CH=, pirol/ /DMSO-D ₆ /
15	wzór 10	wzór 22	wzór 15	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 49,78 7,00 10,49 17,11 7,95					1,62 /s, 6H, 2CH ₃ /, 1,68 /s, 6H, 2CH ₂ /, 2,65-3,55 /m, 4H, 2CH ₂ /, 3,75-4,35 /1H, CH/, 4,54 /s, 2H, NCH ₂ /, 6,36 / , 1H, CH=/, 6,95- 7,75 /m, 3H, CH=/, /D ₂ O/

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
16	wz6r 10	wz6r 23	wz6r 15	62		$C_{17}H_{27}N_3$ - -OS2HCl /394,43/	51,77 7,41 10,65 17,98 6,13 51,33 7,96 10,88 17,84 8,02					1,25-1,45 /m, 3H, CH ₃ /, 1,62 /s, 6H/ 1,70 /s, 6H, 2 CH 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/
17	wz6r 10	wz6r 24	wz6r 15	54	260	$C_{18}H_{29}N_3$ - -OS.2HCl /408,44/	52,93 7,65 10,29 17,36 7,85 52,91 7,45 10,44 17,18 8,04					1,42 /s, 6H, 2CH ₃ / 1,60 /s, 6H, 2CH ₃ / 1,70 /s, 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/
18	wz6r 10	-CH ₂ -CH ₂ - -CH ₂ -CH-	wz6r 15	49	250	$C_{18}H_{29}N_3$ - -OS.2HCl /408,44/	52,93 7,65 10,29 17,36 7,85 52,78 7,80 10,24 17,65 7,97					1,62 /s, 2CH/, 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- 7,60 /m, 3H, 3CH=/ /D ₂ O/
19	wz6r 10	-CH ₂ -CH ₂ - -CH ₂ -	wz6r 15	57	140-143	$C_{17}H_{29}N_3$ - -OS.2HCl /396,44/	51,51 7,88 10,60 17,89 8,09 51,67 7,99 10,49 17,98 8,15					1,30-1,74 /m, 12H, 4CH ₃ /, 1,75-3,6 / , m, 9H, 3CH ₂ , CH ₂ CH/, 4,40 /s, 2H, NCH ₂ /, 7,04- 7,70 /m, 3H, 3CH=/ /DMSO-d ₆ /
20	wz6r 10	-CH ₂ -CH ₂ -	wz6r 25	61	148-150	$C_{26}H_{28}F_3$ - N ₃ O.2HCl /450,39/	52,63 6,63 9,21 15,54 - 52,59 6,47 9,24 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/
21	wz6r 26	-CH ₂ -CH ₂ - -CH ₂ -	wz6r 25	76	250	$C_{26}H_{30}F_3$ - -N ₃ O.2HCl /458,41/	52,40 7,04 9,17 15,47 - 52,30 6,96 9,28 15,55					1,05-2,50 /m, 12H, 4CH ₃ /, 1,55-2,25 /m, 4H, CH ₂ , CH ₂ /, 2,55-5,35 /m, 5H, CH, 7,35-7,80 /m, 4H, ArCH= /D ₂ O/

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
22	wzór 10	-CH ₂ -CH ₂ - -CH ₂ -	wzór 27	96	230-234	C ₁₇ H ₂₇ N ₃ - -OS.2HCl /394,41/	51,77	7,41	10,65	17,98	6,13	1,62 /s,6H,2CH ₃ /, 1,68 /s,6H,2CH ₃ /, 1,74-2,25 /m,2H, CH ₂ /, 2,90-3,60 /n,5H,2CH ₂ /, 4,28 /s,2H,CH ₂ /, 6,30 /s,1H,CH,CH=/ 7,10-7,70 /n,3H, 3CH/ /D ₂ O/
23	wzór 26	-CH ₂ -CH ₂ - -CH ₂	wzór 27	48	160-162	C ₁₇ H ₂₉ N ₃ - -OS.2HCl /390,43/	51,55	7,88	10,60	17,89	8,08	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 ,Cl, 4,24 /s, 2H,CH ₂ /, 7,10- 7,65 /m,3H,3CH=/ /D ₂ O/

T a b e l a 2

Działanie przeciw arytmii i ostra toksyczność związków o ogólnym wzorze 1a

Związek z tablicy nr	Dawka dożylna	n	Wyniki pozytywne	Czas wystąpie- nia arytmii min ± S.E.	ED ₁₂₅ /mg/kg do- żylnie/	ED ₁₅₀ /mg/kg do- żylnie/	LD ₅₀ /mg/kg do- żylnie/
1	2	3	4	5	6	7	8
1/13	6,5	10	100	30	3,6 /3,1-4,2/	5,3 /4,6-6,1/	65 /60-68/
1/19	4,3	10	100	30	2,7 /2,3-3,2/	4,2 /3,6-5,0/	43 /36-52/
1/5	4,0	10	70	15,9 ± 0,3	4,5 /3,4-5,7/	7,6 /6,4-8,7/	49 /44-55/
1/18	2,8	10	90	10,0	2,3 /1,8-3,0/	4,7 /3,6-6,2/	28 /23-35/
1/7	4,0	10	90	27,5	2,2 /1,7-2,8/	3,6 /3,1-4,2/	26 /19-35/
1/21	4,0	10	90	7,3	2,1 /1,8-2,4/	2,9 /2,6-3,4/	39 /31-50/
1/22	4,0	10	100	30	3,4 /2,8-4,1/	5,5 /4,6-6,6/	28 /24-33/
1/23	4,0	10	70	5,2 ± 0,8	6,9 /5,5-8,9/	13,2 /10,4-16,8/	19 /15-24/
prokainamid	8,0	10	30	9,5 ± 1,2	11,0 /9,6-12,2/	14,0 /13,0-15,1/	141 /132-151/

1	2	3	4	5	6	7	8
guanidyna	9,5	10	70	10,0 $\pm$ 0,4	7,8 /6,7-8,6/	10,8 /9,6-12,1/	95 /78-118/

T a b e l a 3
Substancje wyjściowe o wzorze 28

Nr	R ²	Temperatura topnienia °C	Wzór empi- ryczny /ciężar czą- steczkowy/	Analiza obliczono/znaleziono/				¹ H-NMR /ppm/
				C	H	N	S	
1	2	3	4	5				6
1	wzór 29	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	wzór 30	115-116	C ₁₂ H ₁₁ NO ₅ /249,23/	57,83 57,63	4,45 4,52	5,62 5,88		2,82 /s, 4H, 2CH ₂ /, 5,60 /d, 1H, CH/, 6,70 /d, 1H, CH/, 7,30-7,60 /m, 5H, ArCH= /DMSO-d ₆ /
3	wzór 31	133-134	C ₁₂ H ₁₁ NO ₆ /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, ArCH= /ODCl ₃ /
4	wzór 32	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 /, 6,60-7,50 /m, 5H, ArCH= /CDCl ₃ /
5	wzór 33	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 /, ,95 /s, 2H, COH 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	wzór 34	142-144	C ₁₆ H ₁₇ NO ₆ /319,33/	60,19 60,33	3,37 5,45	4,39 4,37		1,85 /d, 3H, CH ₃ /, 280 /s, 4H, 2CH ₂ /, 3,85 /s, 3H, OCH ₃ /, 4,95 /s, 2H, OCH ₂ /, 5,82-8,55 /m, 2H, OH=CH/ 6,85 /s, 3H, ArCH= / /CDCl ₃ /
7	wzór 35	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 ₂ /, 4,94 /s, 2H, OCH ₂ /, 5,02-5,35 /m, 2H, CH ₂ /, 5,50-6,42 /m, 1H, CH=/ 6,50-7,02 /m, 3H, ArCH= / /CDCl ₃ /

1	2	3	4	5	6
8	wzór 36	97-98	$C_{12}H_{11}NO_4S$ /265,30/	54,33 4,18 5,28 12,09 54,43 4,33 5,19 12,11	2,84 /s,4H,2CH ₂ /, 3,94 /s,2H,SCH ₂ /, 7,04-7,55 /m,5H,ArCH= /DMSO-d ₆ /
9	wzór 37	159-161	$C_9H_7NO_4S$ /255,23/	48,00 3,13 6,22 14,24 47,81 2,93 6,05 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	wzór 38	128-130	$C_{10}H_9NO_4S$ /239,26/	50,21 3,79 5,85 13,40 50,33 4,00 5,79 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	wzór 39	111-112	$C_{14}H_{14}ClNO_5$ /311,72/	53,94 4,54 4,49 53,74 4,39 4,26	1,70 /s,6H,2CH ₃ /, 2,80 /n,4H,CH ₂ CH ₂ /, 6,80-7,40 /m,4H,ArCH= /
12	wzór 40	85-86	$C_{12}H_9Cl_2NO_5$ /318,12/	45,31 2,85 4,40 45,28 3,09 4,37	2,84 /n,4H,CH ₂ CH ₂ /, 5,14 /n,2H,OCH ₂ /, 6,80-7,40 /m,3H,ArCH= /
13	wzór 41		$C_{13}H_{12}ClNO_2$ /297,70/	52,45 4,06 4,71 52,69 3,93 4,70	2,28 /n,3H,CH ₃ /, 2,82 /n, 4H,CH ₂ CH ₂ /, 4,96 /n,2H, OCH ₂ /, 6,41-7,30 /m,3H, ArCH= /
14	wzór 42	85-86	$C_{15}H_{17}NO_3$ /259,32/	69,48 6,61 5,40 69,72 6,84 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 /n,3H,ArCH= /
15	wzór 43	115-116	$C_{17}H_{19}NO_6$ /333,35/	61,25 5,74 4,20 61,11 5,53 4,31	1,70-1,90 /m,6H,C-CH ₃ , =C-CH ₃ /, 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= /

Z a s t r z e ż e n i a p a t e n t o w e

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych diaminowych o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza grupę o wzorze 4, A oznacza grupę alkilenową o 1-5 atomach węgla, która może być podstawiona grupą hydroksylową, B oznacza wiązanie chemiczne pojedyncze lub podwójne, R² w grupie o wzorze 4 oznacza grupę aryłową lub heteroaryłową, ewentualnie podstawioną atomem chlorowca, grupą alkoxyłową o 1-4 atomach węgla lub acyloaminową, R³ oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1-4 atomach węgla oraz ich soli, z n a m i e n n y t y m, że aminę o ogólnym wzorze 2, w którym A i B mają wyżej podane znaczenia, poddaje się reakcji ze związkiem o ogólnym wzorze 3, w którym R² i R³ mają wyżej podane znaczenie i otrzymaną zasadę Schiffa o ogólnym wzorze 5 poddaje się redukcji i ewentualnie otrzymany związek o wzorze 1, w przypadku gdy B oznacza podwójne wiązanie redukuje się i/lub z otrzymanego związku wytwarza się sól albo z soli wydziela wolną zasadę albo jedną sól przeprowadza w inną.

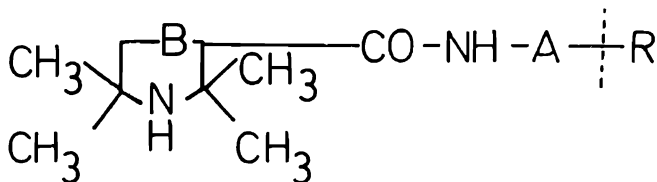
2. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że w przypadku wytworzenia diamininy o ogólnym wzorze 6, w którym A, R² i R³ mają wyżej podane znaczenie, poddaje się uwodornieniu zasadę Schiffa o ogólnym wzorze 8, korzystnie w obecności palladu.

3. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że w przypadku wytworzenia diamininy o wzorze ogólnym 6, w którym A, R² i R³ mają wyżej podane znaczenie, poddaje się redukcji kompleksowym wodorkiem, zasadę Schiffa o ogólnym wzorze 9, w którym A, R² i R³ mają wyżej podane znaczenie.

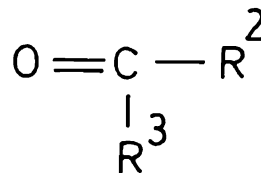
4. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że w przypadku wytworzenia diamininy o ogólnym wzorze 7, w którym A, R² i R³ mają wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji redukcji kompleksowym wodorkiem metalu, korzystnie borowodorkiem sodu lub potasu, zasady Schiffa o ogólnym wzorze 8, w którym A, R² i R³ mają wyżej podane znaczenie.

5. Sposób według zastrz. 1, z n a m i e n n y t y m, że związek o ogólnym wzorze 1, w którym A, B, R² i R³ mają wyżej podane znaczenie poddaje się reakcji z kwasem organicznym lub nieorganicznym lub jego pochodną.

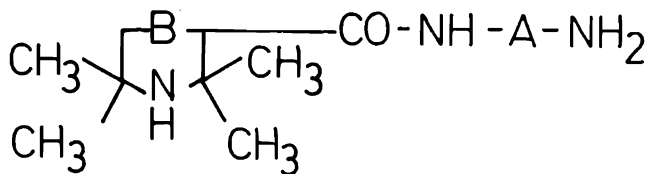
6. Sposób według zastrz. 5, z n a m i e n n y t y m, że jako kwas nieorganiczny stosuje się kwas, taki jak chlorkowowodorowy, siarkowy, p-toluenosulfonowy a jako organiczny kwas alkanokarboksylowy, taki jak octowy, fumarowy, albo ich pochodne odpowiednie do wytwarzania soli.



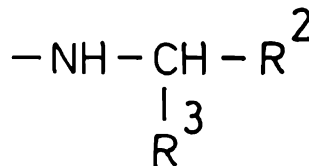
WZÓR 1



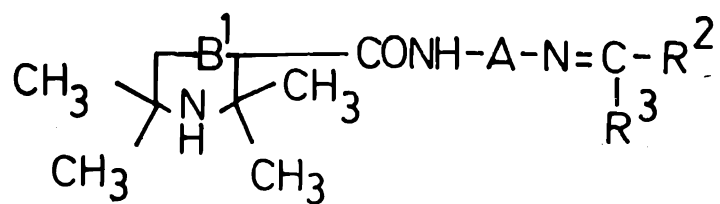
WZÓR 3



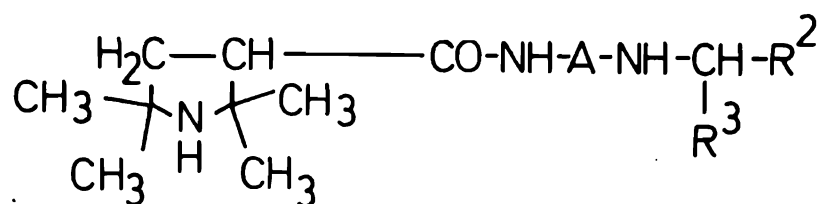
WZÓR 2



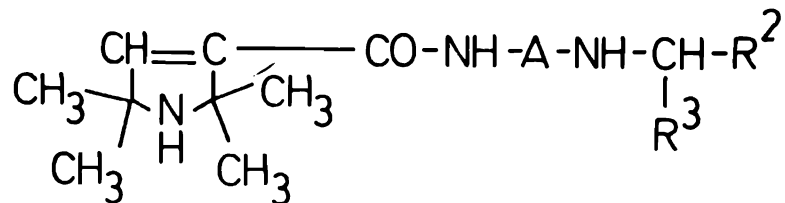
WZÓR 4



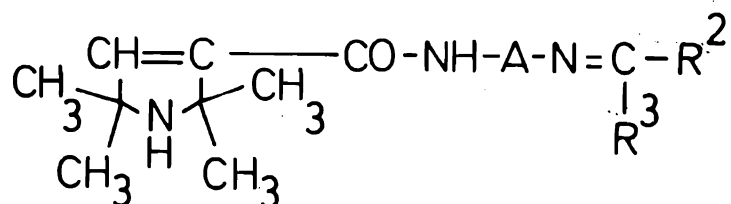
WZÓR 5



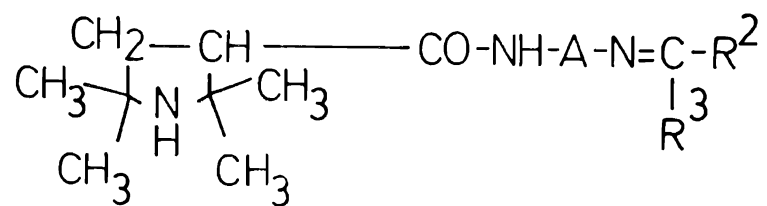
WZÓR 6



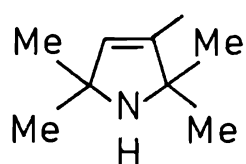
WZÓR 7



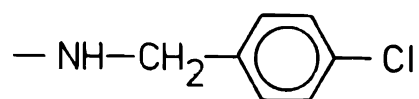
WZÓR 8



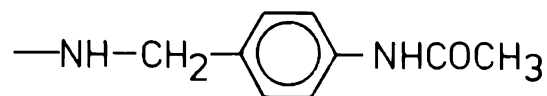
WZÓR 9



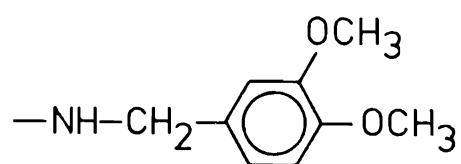
WZÓR 10



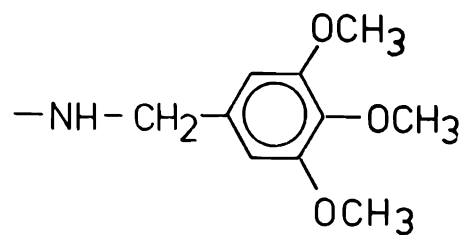
WZÓR 11



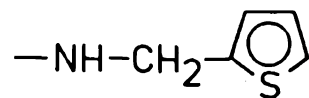
WZÓR 12



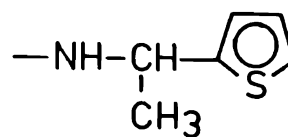
WZÓR 13



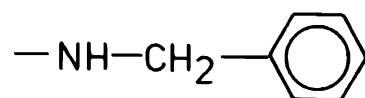
WZÓR 14



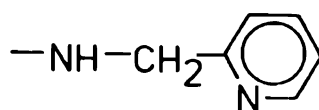
WZØR 15



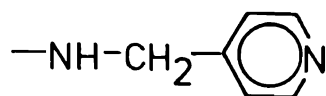
WZØR 16



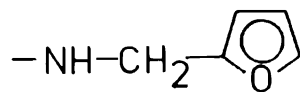
WZØR 17



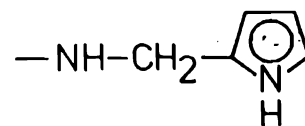
WZØR 18



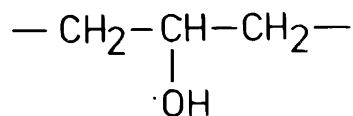
WZØR 19



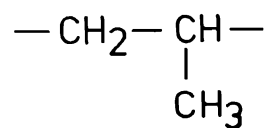
WZÓR 20



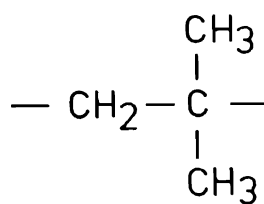
WZÓR 21



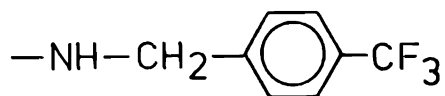
WZÓR 22



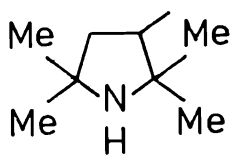
WZÓR 23



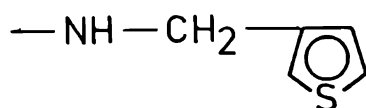
WZÓR 24



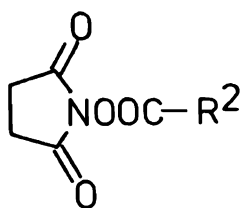
WZÓR 25



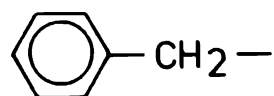
WZÓR 26



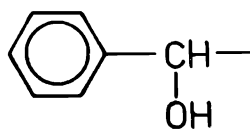
WZÓR 27



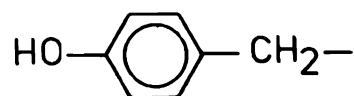
WZÓR 28



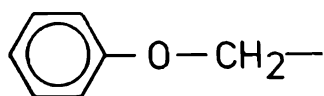
WZÓR 29



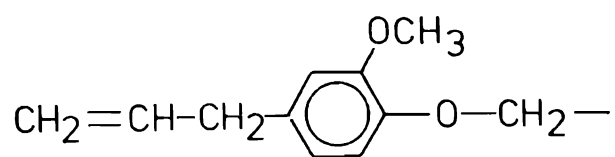
WZÓR 30



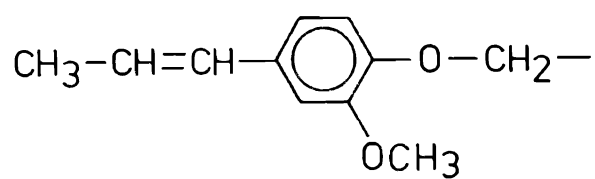
WZÓR 31



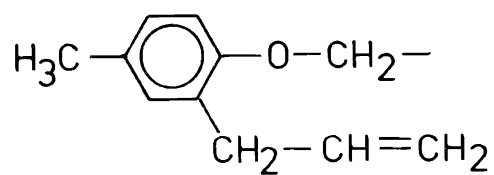
WZÓR 32



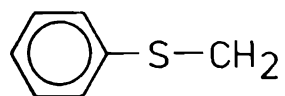
WZØR 33



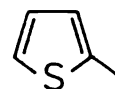
WZØR 34



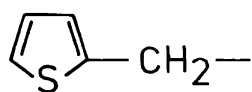
WZØR 35



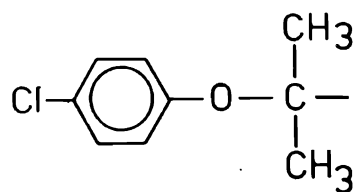
WZØR 36



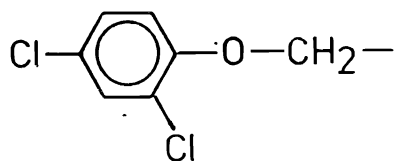
WZØR 37



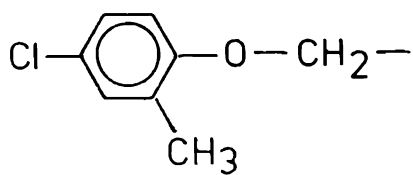
WZÓR 38



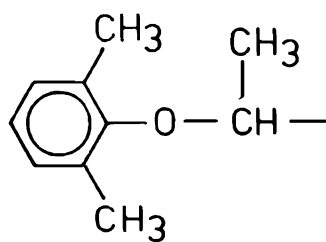
WZÓR 39



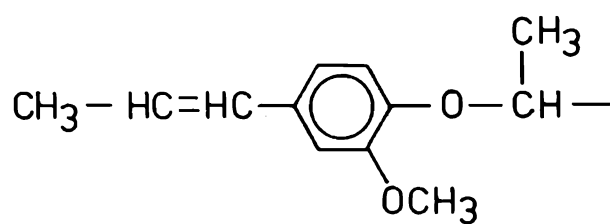
WZÓR 40



WZÓR 41



WZÓR 42



WZÓR 43