



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(SU) 1340583 A3

(SU) 4 C 07 C 133/10

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

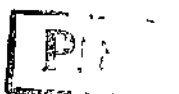
- (21) 3825601/23-04
(22) 12.12.84
(31) 4222/83
(32) 12.12.83
(33) HU
(46) 23.09.87. Бюл. № 35
(71) Биогал Дьедьсердьяр (HU)
(72) Иштван Эрци, Йенё Марошфалфи,
Дьёрдь Раблочки, Андраш Варро, Мариа
Кухар, Иштван Элекеш, Ласло Сатмари
и Ласло Яслиш (HU)
(53) 547.475.1.07 (088.8)
(56) Dadkar N.K., Bhattacharya B.K.
Arch Synt. pharmacodyn, 212, 1974,
p. 297-301.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ
АМИНОГУАНИДИНА ИЛИ ИХ КИСЛОТНО-АДИ-
ТИВНЫХ СОЛЕЙ

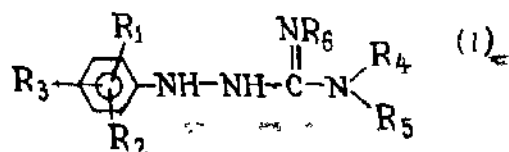
(57) Изобретение касается азотсодер-
жащих веществ, в частности производ-
ных амингуанидина общей формулы
 $R_1R_2R_3-C_6H_2-NH-NH-C(NR_6)-NR_4R_5$, где
 R_1, R_2, R_3 независимо друг от друга H, Cl,
 C_1-C_3 -алкил; R_4, R_5 - C_1-C_3 -алкил
или NR_4R_5 образуют 5-7-членный насы-

щенный гетероциклический радикал с
одним N-атомом азота или азота и
кислорода, который может быть моно-
или ди-замещен метилом; R_6 - H, C_1-C_3 -
алкил, или их кислотно-аддитивных
солей, проявляющих антиаритмическую
активность. Цель - изыскание новых
соединений, проявляющих более высокую
антиаритмическую активность. Получе-
ние соединений ведут из производного
фенилгидразина формулы $R_1R_2R_3-C_6H_2-$
 $-NH-NH_2$, где R_1, R_2, R_3 - указаны выше,
или его кислой соли и N,N-двузамещен-
ного цианамида формулы $X-NR_4R_5$, где
 X - CN; $CH_3-S-C=NR_6$; R_4, R_5 - указаны
выше, или его кислой солью с последую-
щим выделением целевого продукта в
свободном виде или в виде кислотно-
аддитивной соли. Способ обеспечивает
выход 40-69%. Соединения в ряде слу-
чаев проявляют более высокое проти-
воаритмическое действие, чем извест-
ный максилепин, не оказывают побочно-
го действия на организм - не вызыва-
ют нарушения кровообращения и повыше-
ния давления. 6 табл.

(SU) 1340583 A3



Изобретение относится к способу получения новых производных аминоксидина общей формулы



где R_1, R_2, R_3 - независимо друг от друга обозначают водород или хлор, C_1-C_3 -алкил;

R_4, R_5 - C_1-C_3 -алкил или NR_4, NR_5 образуют 5-7-членный насыщенный гетероциклический радикал с одним N-атомом или с одним N-атомом и с одним атомом кислорода, который может быть замещен одной или двумя метильными группами;

R_6 и R_7 - водород или C_1-C_3 -алкил или их кислотно-аддитивных солей.

Цель изобретения - изыскание новых соединений общей формулы (1), проявляющих более высокую антиаритмическую активность.

Пример 1. 1-(2-Метилфенил)-4,4-диметиламиногуанидингидрохлорид.

Метод А. Смесь 1,59 г (0,01 моль) 2-метилфенилгидразина гидрохлорида, 3 мл абсолютного n-пропанола и 1 мл (0,0125 моль) диметилцианамиды перемешивают в атмосфере азота при 130°C 5 ч, затем раствор охлаждают до 0°C и смешивают частями с 15 мл гексана. Осажденный белый осадок фильтруют на стеклянном фильтре, промывают смесью гексана - этанола 4:1 и сушат. Выход 1,45 г (63,4%). Т.пл. 219-221°C.

Метод Б. Проводят аналогично методу А, но в качестве растворителя используют n-бутанол. Выход 1,33 г (58,2%), т.пл. 219-221°C.

Метод В. Проводят аналогично методу А, но в качестве растворителя используют циклогексанол. Выход 1,57 г (60,1%), т.пл. 219-221°C.

Метод Г. Проводят аналогично методу А, но реакцию проводят без растворителя при 110°C в расплаве. Полученный расплав суспендируют в смеси гексана и этанола, фильтруют и сушат. Выход 1,28 г (55,9%), т.пл. 219-221°C.

Пример 2. 1-(2,6-Дихлорфенил)-4,4-диметиламиногуанидин.

Раствор 3,54 г (0,02 моль) 2,6-дихлорфенилгидразина, 6 мл абсолютно-го n-пропанола и 1,56 г (0,022 моль) диметилцианамиды перемешивают при 130°C в атмосфере газообразного азота 5 ч, затем раствор охлаждают до 0°C и смешивают частями с 60 мл гексана. Осажденный продукт бежевого цвета фильтруют на стеклянном фильтре, промывают смесь гексана и этанола 9:1 и сушат. Выход 3,20 г (64,8%), т.пл. 153-154°C.

Получение гидрохлорида. Полученное основание растворяют в 10 мл этанола, затем при комнатной температуре и при постоянном перемешивании смешивают по каплям с 10 мл раствора этанола, насыщенного HCl. Эту суспензию перемешивают при 70°C 30 мин. Желтый раствор охлаждают до 40°C и при перемешивании смешивают с 80 мл гексана. Осажденный белый продукт охлаждают до 0°C и потом фильтруют на стеклянном фильтре, промывают смесью гексана - этанола 4:1 и сушат. Выход 3,59 г (61,5%), т.пл. 255-257°C.

Пример 3. 1-(2-Хлорфенил)-4,4-диэтиламиногуанидин гидрохлорид.

Гомогенизированную смесь 2,14 г (0,015 моль) 2-хлорфенилгидразина и 4,11 г (0,015 моль) N,N-диэтил-5-метилизотиокарбамидгидрохлорида осторожно расплавляют при 110°C в атмосфере газообразного азота. Расплав перемешивают 1 ч при 110°C и 2 ч при 130°C.

Во время реакции выделяется газообразный метилмеркаптан. Когда выделение газа прекращается, расплав охлаждают до комнатной температуры, твердую массу растворяют в 15 мл воды, раствор охлаждают до 0°C, его величину pH при помощи твердого бикарбоната натрия устанавливают между 8-9, затем осажденные кристаллы бежевого цвета фильтруют на стеклянном фильтре и промывают ледяной водой. Влажная масса на фильтре растворяется при комнатной температуре в 24 мл н.соляной кислоты, раствор обрабатывают активированным углем и затем выпаривают в вакууме. Остаток растворяют в 1 мл абсолютного этанола, затем охлаждают до 40-50°C и смешивают частями с 50 мл гексана. Осажденные белые кристаллические пластины охлаждают до 0°C, фильтруют на стеклянном

фильтре, промывают смесью гексана - этанола 4:1 и сушат. Выход 2,55 г (38,5%), т.пл. 191,5-192,5°C.

Пример 4. 1-(2-Метилфенил)-4,4-диэтиламиногуанидин гидрохлорид.

Смесь 1,59 г (0,01 моль) 2-метилфенилгидразин гидрохлорида, 3 мл абсолютного *n*-пропанола и 1,3 г (0,013 моль) диэтилцианамиды перемешивают в атмосфере азота при 130°C 5 ч, затем раствор выпаривают в вакууме, остаток обрабатывают 20 мл абсолютного эфира. Затем эфир декамбируют. Маслянистый остаток растворяют в 25 мл абсолютно-го ацетона, в течение ночи хранят в ледяной ванне, затем выделившийся кристаллический продукт фильтруют на стеклянном фильтре, промывают охлажденным абсолютным ацетоном и высушивают. Выход 1,23 г (48%), т.пл. 174-176°C.

Пример 5-19. Приведенные в табл.1 соединения получают по указанным в примерах 1-4 способам.

Соединения общей формулы (1) имеют ценное антиаритмическое действие у мыши, кошки, морской свинки и у собаки. В ряде тестов при дозах 10-50-100 мг/кг антиаритмическая активность оказалась значительной и стабильной как при парентеральном, так и при пероральном назначении.

Антиаритмическое действие испытывалось при помощи следующих методов.

Аконитиновая аритмия у мышей. У мышей (самцов) с весом тела 20-25 г при непрерывном вливании аконитина, скорость которого 0,2 мл/мин и концентрация 5 мг/кг, вызывают аритмию. Испытуемое вещество назначают интраперитонеально (впрыскивали в брюшную полость) за 15 мин, перорально за 60 мин до начала вливания. Измеряют и выражают в процентах момент наступления аритмии или задержку наступления по сравнению с 0,9%-ным раствором хлористого натрия у предварительно обработанных контрольных животных.

Результаты обобщены в табл.1 и 2. В качестве вещества для сравнения применяют 1-(2,6-диметилфенокси)-2-аминопропан гидрохлорид (мексилетин) и/или хинидин. Вычисляют величины острой токсичности (LD_{50}).

Данные исследований антиаритмического действия при аконитиновой аритмии

на усыпленных наркозом мышах при пероральном назначении испытываемого вещества представлены в табл.3.

Измерение порога фибрилляции у усыпленных наркозом кошек. На сердце кошки, грудная клетка которой открыта при действии хлоралозы-уретанового наркоза, пришивают биполярный электрод, в результате чего при повышающейся силе тока получают раздражения электричеством с частотой 20 Гц пока в сердце не устанавливается фибрилляция. Эта сила тока рассматривается как порог фибрилляции животного, и проводятся исследования, до какой степени известные или предлагаемые противоаритмические средства повышают эту величину при внутривенном (i.v.) или при внутривенном (i.d.) назначении.

Действие исследованных соединений на порог фибрилляции у усыпленных наркозом кошек после внутривенного назначения дано в табл.4.

Действие исследованных соединений на порог фибрилляции у усыпленных наркозом кошек после интравенного назначения дано в табл.5.

Электрофизиологические измерения на изолированном сердце кролика. Правый и левый сердечные клапаны или полосу правого желудочка самцов и самок кроликов весом 1-2 кг препарируют и помещают в раствор с органами, который содержит жидкую питательную среду. При помощи биполярных отводящих и раздражающих платиновых электродов измеряют электрический порог раздражения, скорость проведения раздражения и при помощи максимальной приводной скорости эффективный рефрактерный период. Результаты считывают с экрана осциллоскопа.

Результаты исследований даны в табл.6. Электрофизиологическая активность соединений по предлагаемому способу демонстрируется на примере 1-(2-метилфенил)-4,4-диметиламиногуанидин гидрохлорида (пример 1).

Табл.6 показывает, что время проведения раздражения как в левом сердечном клапане, так и в правом желудочке, в зависимости от дозы удлиняется предлагаемыми соединениями, что означает уменьшение скорости проведения раздражения. Соединение уменьшает максимальную чистоту привода, что влечет за собой удлинение реф-

ракторного периода. Атриальная способность сокращаться хотя и зависит от дозы, однако только немного уменьшается соединением.

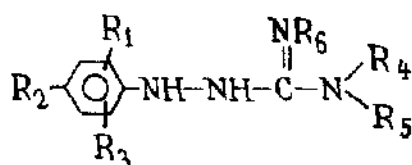
Из таблиц видно, что действие некоторых соединений по предлагаемому способу превосходит действие известного противоаритмического средства 1-(2,6-диметилфенокси)-2-аминопропан гидрохлорида (мексилетина) и одновременно никакие (типичные для известных антиаритмических средств) вредные побочные действия не оказывают влияния на кровообращение, не вызываются снижение давления в большом круге кровообращения, повышение давления в малом круге кровообращения, брадикардия у животных с невридимой грудной клеткой или у неусыпленных наркозом, постоянно имеющих канюлю животных, в области дозы 0,5-4,0 мг/кг. Кроме того, они не оказывают влияния на вегетативную нервную систему, следовательно, соединения не имеют активности ни α -или β -адренэргических блокаторов, ни активности адренэргических невронблокаторов или парасимпатолитической активности, имеют значительное кардиозащитное действие, их антиаритмическая активность влияет даже на ишемическое сердце. Эта кардиозащитная активность в три раза больше кардиозащитной активности диэтиламиноацет-(2,6-диметил)-анилида (лидокаина).

Соединения по предлагаемому способу вместе с фармацевтическими вспомогательными веществами обычными известными методами могут перерабатываться в фармацевтические готовые продукты.

Для терапевтических целей предусматривают ежедневную гуманную дозу 75 мг/70 кг веса тела.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

Способ получения производных аминогуанидина общей формулы

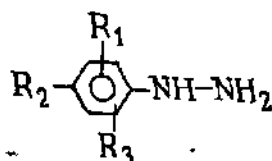


где R_1, R_2, R_3 - независимо друг от друга водород или хлор;

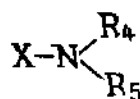
C_1, C_3 - алкил;

R_4 и R_5 - C_1, C_3 -алкил или NR_4R_5 может образовывать 5-7-членный насыщенный гетероциклический радикал или с одним N-атомом или с одним N-атомом и с одним атомом кислорода, который может быть замещен одной или двумя метильными группами;

R_6 - водород или C_1, C_3 -алкил, или их кислотно-аддитивных солей, отличающийся тем, что производное фенилгидразина общей формулы













где R_1, R_2, R_3 имеют указанные значения, или его кислую соль, обрабатывают N,N-двузамещенным цианамидом общей формулы



где X - цианогруппа или $\text{CH}_3 - \text{S} - \text{C} - \text{NR}_6$

R_4, R_5, R_6 - имеют указанные значения, или его кислой солью с последующим выделением целевого продукта в свободном виде или в виде кислотно-аддитивной соли.

Т а б л и ц а 1

При- мер	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄ , R ₅	R ₆	R ₇	Выход, %	Гидро- хлорид, т.пл., °C
5	2-CH ₃	6-CH ₃	H	N(CH ₃) ₂	H	H	61	258-260
6	2-Cl	H	H	N(CH ₃) ₂	H	H	69	252-253
7	2-CH ₃	H	H		H	H	47	258-260
8	2-Cl	H	H		H	H	45	212-213
9	H	H	3-Cl	N(CH ₃) ₂	H	H	39	171-174
10	2-CH ₃	6-CH ₃	H		H	H	44	272-275
11	2-Cl	5-Cl	H	N(CH ₃) ₂	H	H	63	257-258
12	2-CH ₃	6-C ₂ H ₅	H	N(CH ₃) ₂	H	H	53	253-256
13	2-CH ₃	H	H		H	H	51	160-163
14	2-CH ₃	6-CH ₃	H		H	H	40	276-281
15	2-CH ₃	H	H		H	H	54	236-240
16	2-Cl	H	H		H	H	42	219-221
17	2-Cl	H	H		H	H	35	224-226
18	2-CH ₃	6-CH ₃	H		CH ₃	H	40	191-192
19	2-CH ₃	6-CH ₃	H		CH ₃	H	45	199-200

Т а б л и ц а 2

Соедине- ние при- мера	Доза, мг/кг	Задерж- ка нас- тупления аритмии, %	Число живот- ных, n	LD ₅₀ , мг/кг, интра- перитоне- ально
1	2	3	4	5
1	25	+164	18	81
	50	+174	18	
2	25	+79	16	73
	50	+156	16	
3	10	+108	12	

Продолжение табл. 2.

1	2	3	4	5
	20	+68*	12	
4	5	+28	5	
	10	+77*	9	
5	25	+113	20	130
	50	+155	20	
6	60	+114	6	
7	25	+50	10	
	50	+128	20	
8	5	+32	6	
	10	+110*	7	
9	50	+171	12	
11	50	+67	6	
12	25	+110	6	
	50	+86**	9	
13	50	+100	20	
Эталон -	5	+3,5	20	
1-(2,6-				
диметил-	10	+7,7	20	
фенокси)-				
2-амино-	25	+33	20	114
пропан	50	+33	20	
	75	+162	16	
НС1 (мексикетин)				
10	25	+78	6	125
	50	+120	10	
14	50	+128	9	
	25	+55	5	
15	50	+149	12	

1	2	3	4	5
16	12,5	+43*	6	1
17	12,5	+113	6	
	25	+112	7	
18	50	+91	2	
19	12,5	+119*	6	

* Соединение токсично в повышенной дозе.

** Соединение токсично в повышенной дозе и вызывает брадикардию.

Т а б л и ц а 3

Соединение при- мера	Доза, мг/кг	Задержка наступле- ния арит- мии, %	Число живот- ных, п	LD ₅₀ , мг/кг, интра- перито- неально
1	50	+102	5	203
	100	+197	14	
	25	+39	15	
2	50	+71	5	220
	100	+150	5	
5	100	+111	20	400
6	100	+70	6	
7	50	+52	6	
	100	+137	8	
8	100	+74	6	
Эталон (мекси- лентин)	100	+93	20	390

Т а б л и ц а 4

Соединение примера	Доза, мг/кг i.v.	Процентное изменение в пороге фибрилляции после обработки через, мин		
		2	10	20
5	0,5	+18,75	+40,75	+37,6
	1,0	+35,2	+55,2	+48,4
	2,0	+101,1	+93,0	+94,15
	4,0	+153,3	+125,65	+124,0
	8,0	+392,8	+354,5	+310,25
10	2,0	+130,6	+149,0	+163,0
	4,0	+176,0	+328,0	+316,0
Мексилетин	10,0	-	+161,2	+92,0

Т а б л и ц а 5

Соединение примера	Доза, мг/кг i.v.	Число животных, n	Процентное изменение в пороге фибрилляции через, мин									
			10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
5	20	7	+22,2	+29,0	+94,0	+103,7	+100,4	+105,8	+100,3	+121,5	+132,8	+132,3
10	20	4	+5,8	+22,0	+48,8	+79,6	+115	+118	+141	+198	+209,5	+272,5
Хинидин	10	5	+0,4	+26,7	+58,5	+48,5	+32,1	+20,8	+9,5	+8,8	+3,8	0,0

Т а б л и ц а 6

Изменение параметра	Показания при дозе, мг/л						
	0,25	0,5	1,0	2,0	4,0	8,0	(процентные соотношения дозы - действия в правом желудочке n=4)
Время проводимости	+0,2	+3,31	+14,85	+36,75 (+11)	+52,45	+77,82	
Электрический порог раздражения	0	-1,43	+5,42	+20,6 (+6)	+23,6	+35,8	
Максимальная приводная частота	-0,88	-0,38	-1,82	-10,33 (-28)	-17,43	-36,8	
Время проводимости	+0,54	+8,66	+12,55	+28,42 (+24)	+47,87	+114,03	

Изменение па- раметра	Показания при дозе, мг/л					
	0,25	0,5	1,0	2,0	4,0	8,0
(процентные соотношения дозы - действия в правом желудочке n=4)						
Электрический порог разд- ражения	0	-1,82	-11,8	+30,84 (36)	+43,4	+83,9
Максимальная приводная частота	-0,08	-0,98	-9,21	-17,09 (-32)	-28,82	-59,1
Сокращаемость	-2,61	-7,57	-15,5	-18,12	-27,08	-37,92

П р и м е ч а н и е. В скобках приведены данные по мексилетину.

Редактор И.Горная Составитель Н.Гозалова
Техред И.Попович Корректор Г.Решетник

Заказ 4355/58 Тираж 371 Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР
по делам изобретений и открытий
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д.4/5

Производственно-полиграфическое предприятие, г.Ужгород, ул.Проектная,4

