

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

C07C233/78
A61K 31/165

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 95196835.1

[45] 授权公告日 2001 年 9 月 26 日

[11] 授权公告号 CN 1071740C

[22] 申请日 1995. 10. 24

[21] 申请号 95196835.1

[30] 优先权

[32] 1994. 10. 26 [33] FR [31] 94/12806

[86] 国际申请 PCT/EP95/04203 1995. 10. 24

[87] 国际公布 WO96/13479 英 1996. 5. 9

[85] 进入国家阶段日期 1997. 6. 16

[73] 专利权人 史密斯克莱恩比彻姆药物实验室

地址 法国塞德克斯

[72] 发明人 G·M·M·G·纳德勒 M·J·R·马丁

[56] 参考文献

US5208252A 1993. 5. 4 A61K31/38

审查员 刘桂明

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

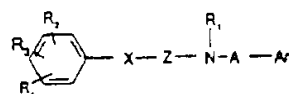
代理人 吴玉和 王其灏

权利要求书 3 页 说明书 14 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 用作抗心率失常药的硝基苯甲酰胺

[57] 摘要

一种式(I)化合物,或其盐,或其溶剂化物,其中 Ar 表示取代或未取代的芳基,其中选择性的取代基选自烷基,羟基或烷氧基或,如果这些取代基与相邻的碳原子连接的话,任何两个取代基与它们连接的碳原子一起可以形成五至六个原子的稠合杂环,该杂环中 1,2,或 3 个所述原子是氧原子或氮原子; A 表示 C₁₋₄ 正亚烷基,其中每个碳原子选择性地被 1 或 2 个 C₁₋₆ 烷基取代; R₁ 表示氢,烷基,链烯基或环烷基; 基团 R₂, R₃ 和 R₄ 中的一个或两个表示硝基,而其余的 R₂, R₃ 和 R₄ 基团表示氢; X 表示 -CO-NH- 部分; 和 Z 表示 C₂₋₄ 正亚烷基,其中每个碳原子选择性地被 1 或 2 个 C₁₋₆ 烷基取代; 制备这些化合物的方法,含有这种化合物的药物组合物和这种化合物在医学中的用途。



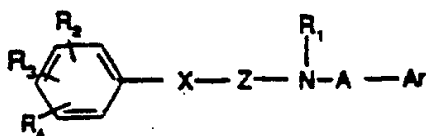
(I)

知识产权出版社出版

ISSN 1008-4274

1. 一种式 (I) 化合物:

5



或其盐或其溶剂化物, 它们的特征在于:

10 Ar 表示取代或未取代的芳基, 其中可任选的取代基选自烷基, 羟基或烷氧基或, 如果所述取代基与相邻的碳原子连接的话, 任何两个取代基与它们连接的碳原子一起可以形成五至六个原子的稠合杂环, 该杂环中 1, 2, 或 3 个所述原子是氧原子或氮原子;

15 A 表示 C₁₋₄ 正亚烷基, 其中每个碳原子可任选地被 1 或 2 个 C₁₋₆ 烷基取代;

R₁ 表示氢, 烷基, 链烯基或环烷基;

基团 R₂, R₃ 和 R₄ 中的一个或两个表示硝基, 而其余的 R₂, R₃ 和 R₄ 基团表示氢;

X 表示 -CO-NH- 部分; 和

20 Z 表示 -CH₂CH₂CH₂-.

2. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 Ar 表示取代或未取代的苯基。

3. 根据权利要求 2 的化合物, 其中 Ar 表示用 1 或 2 个烷氧基取代的苯基。

25 4. 根据权利要求 1 的化合物, 其中 R₁ 表示氢, C₂₋₆ 烷基, 链烯基或环烷基。

5. 根据权利要求 4 的化合物, 其中 R₁ 表示氢。

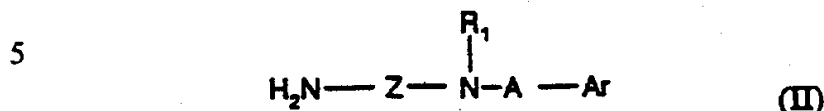
6. 根据权利要求 1 的化合物, 其中基团 R₂, R₃ 和 R₄ 中的一个表示硝基, 而其余的 R₂, R₃ 和 R₄ 基团表示氢。

30 7. 根据权利要求 6 的化合物, 其中基团 R₂ 表示 4-硝基而 R₃ 和 R₄ 各自表示氢。

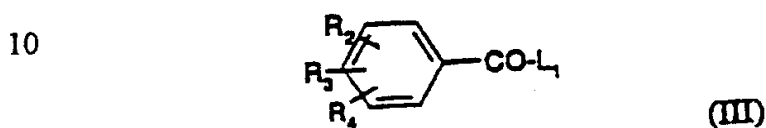
8. 根据权利要求 1 的化合物, 它是 N-[3-[[2-(3, 4-二甲氧基苯基)乙基]氨基]丙基]-4-硝基苯甲酰胺; 或其盐, 或其溶剂化物。

9. 一种制备如权利要求 1 中所定义的式 (I) 化合物, 或其盐或其溶剂化物的方法, 该方法包括:

(i) 将式 (II) 化合物:

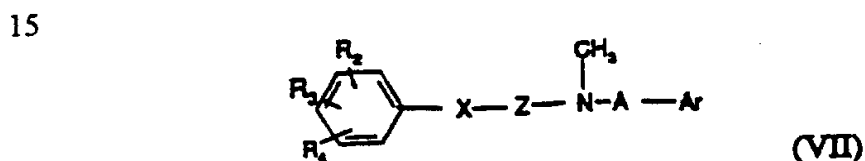


其中 A, Ar, R₁ 和 Z 如式 (I) 中的定义, 与式 (III) 化合物反应:



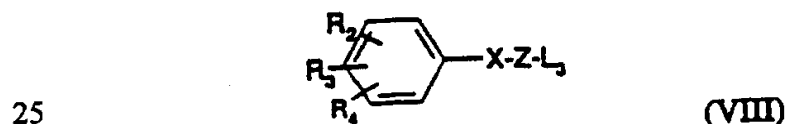
其中 R₂, R₃ 和 R₄ 如式 (I) 中的定义和 L₁ 表示离去基团; 或

(ii) 将式 (VII) 化合物去甲基化:

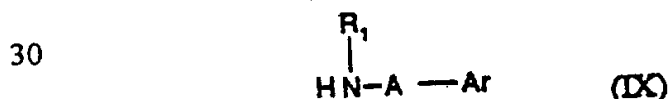


其中 A, Ar, R₂, R₃, R₄, X 和 Z 如式 (I) 化合物中的定义; 然后, 如果需要的话, 将所形成的任何 -NH- 部分转化成基团 NR₅, 其中 R₅ 表示 C₂-₆ 烷基, 链烯基或环烷基; 或

(iii) 将式 (VIII) 化合物:



其中 R₂, R₃, R₄, X 和 Z 如式 (I) 中的定义和 L₃ 是选自卤素的离去基团, 与式 (IX) 化合物反应:



其中 A, Ar, R₁ 如式 (I) 中的定义;

和然后进行一个或多个下列可任选的步骤:

(i) 将一种式 (I) 化合物转化成另一种式 (I) 化合物;

(ii) 制备式 (I) 化合物的盐和/或其可药用溶剂化物。

5 10. 含有如权利要求 1 中定义的式 (I) 化合物或其可药用盐和/或其可药用溶剂化物, 和可药用载体的药物组合物。

11. 式 (I) 化合物或其可药用盐和/或其可药用溶剂化物在制备用于治疗心率失常和缺血性心律疾病的药物方面的应用。

用作抗心率失常药的确基苯甲酰胺

5 本发明涉及某些新的化合物，含有该化合物的药物组合物，制备该化合物的方法和该化合物作为活性治疗剂的应用。

抗心率失常药根据它们在心脏细胞中的电生理学作用来分类 (Vaughan - Williams, 1970, 1989)：第 I 类药阻断快速钠流，第 II 类药是 β - 肾上腺素能阻断剂，第 III 类药阻断钾流，第 IV 类药阻断钙流，
10 和第 V 类药是特殊的窦结抑制剂。

大部分心室和心房心率失常与再心搏回路有关。在该再心搏回路中或在
在该再心搏回路周围心肌不应性的延长是造成心脏心率失常的可能机理。

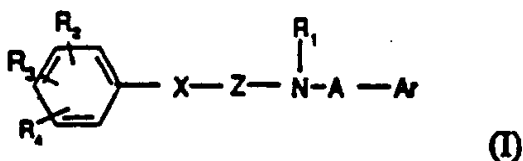
由于第 III 类抗心率失常药阻断心脏钾流，它们延长再极化过程和增加
不应性，因此第 III 类药代表最特殊的治疗再心搏心率失常的一类药。

15 但是，由于它们的作用机理，即，浓度依赖性增加了在心脏动作电位的持续时间，较高剂量的第 III 类抗心率失常药会触发心率失常。这种心率失常称为 Torsade de Pointe，它是目前正在开发的所有纯的第 III 类化合物的主要副作用。

EP0245997 中揭示了某些氨基乙基磺酰苯胺类化合物并说明它们具有
20 纯的第 III 类抗心率失常药性质。

现在发现了某些新的取代的 4 - 硝基苯甲酰胺衍生物诱发心脏动作电位持续时间的自体限制增长，这种自体限制增长与心脏钾和钙通道的双重
阻断有关。因此，人们认为它们比纯的第 III 类抗心率失常药具有提高的药
理学特性，尤其是它们被认为显示出低的原心率失常可能性和容易修复心
25 肌缺血的收缩功能。它们被认为是特别适用于治疗心房或心室心率失常。

因此，本发明涉及式 (I) 化合物或其盐或其溶剂化物：



其中：

Ar 表示取代或未取代的芳基，其中可任选的取代基选自烷基，羟基或烷氧基或，如果所述取代基与相邻的碳原子连接的话，任何两个取代基与它们连接的碳原子一起可以形成五至六个原子的稠合杂环，该杂环中 1，2，或 3 个所述原子是氧原子或氮原子；

5 A 表示 C₁₋₄ 正亚烷基，其中每个碳原子可任选被 1 或 2 个 C₁₋₆ 烷基取代；

R₁ 表示氢，烷基，链烯基或环烷基；

基团 R₂，R₃ 和 R₄ 中的一个或两个表示硝基，而其余的 R₂，R₃ 和 R₄ 基团表示氢；

10 X 表示 -CO-NH- 部分；和 Z 表示 C₂₋₄ 正亚烷基，其中每个碳原子可任选被 1 或 2 个 C₁₋₆ 烷基取代。

Ar 的适当的取代基是 1，或优选 2 个烷氧基，尤其是甲氧基，取代基优选连接在相对于可变化的 A 与 Ar 的连接点的 3 - 和 4 - 位。

Ar 优选表示 3，4 - 二甲氧基苯基

15 A 适当地表示未取代的 C₁₋₄ 正亚烷基。

A 优选表示 -CH₂-CH₂。

当 R₁ 是烷基时，它优选是 C₂₋₆ 烷基如 C₂ 烷基，C₃ 烷基，C₄ 烷基，C₅ 烷基或 C₆ 烷基。

另一方面，R₁ 是亚烷基或环烷基。

20 R₁ 优选是氢。

适当地，R₂，R₃ 和 R₄ 之中的任一基团表示硝基，而其余的 R₂，R₃ 和 R₄ 基团表示氢。

R₂ 优选表示 4 - 硝基。

R₃ 和 R₄ 优选各自表示氢。

25 适当地，Z 表示未取代的 C₂₋₄ 正亚烷基。

适当地，Z 表示 CH₂CH₂CH₂。

上述化学式的特别优选的化合物是 N - [3 - [[2 - (3，4 - 二甲氧基苯基) 乙基] 氨基] 丙基] - 4 - 硝基苯甲酰胺或其盐，如盐酸盐，或其溶剂化物。

30 除非另有说明，当用于本发明时，术语“烷基”包括具有 1 - 12，优选 1 - 6 个碳原子的直链或支链烷基，和还应包括那些形成其他基团如烷氧基或芳基烷基的一部分的烷基。

当用于本发明时，术语“亚烷基”包括具有2 - 12，优选2 - 6个碳原子的直链或支链亚烷基。

当用于本发明时，术语“环烷基”包括C₃-₈环烷基，优选C₅-₆环烷基。

5 除非另有说明，当用于本发明时，术语“芳基”包括苯基和萘基，优选苯基。

除非另有说明，当用于本发明时，术语“卤素”包括氟，氯或溴。

当用于本发明时，术语“心脏心率失常”涉及正常心搏节律的任何变异，包括，（但不限于），窦性心率失常，早产儿心搏，心传导阻滞，纤维性颤动，扑动，心动过速，阵发性心动过速和早产儿心室收缩。

式（I）化合物可以具有手性碳原子（例如当Z表示支链亚烷基时），因此可以存在多于一种立体异构体形式。本发明包括任何立体异构体形式，包括式（I）化合物的对映体和它们的混合物，包括外消旋物。不同的立体异构体形式可以通过常规的方法从其他的立体异构体中分离或拆分出来，或者任何给出的异构体可以通过立体选择或不对称合成得到。

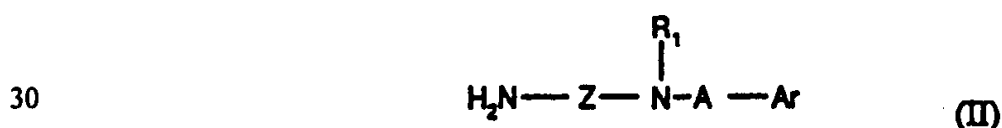
式（I）化合物的可药用盐包括与可药用无机酸和可药用有机酸形成的酸加成盐，这些酸如盐酸，氢溴酸，硼酸，磷酸，硫酸，乙酸，酒石酸，马来酸，柠檬酸，琥珀酸，苯甲酸，抗坏血酸，甲基磺酸，α - 氧代 - 戊二酸，α - 甘油磷酸，和葡萄糖 - 1 - 磷酸。酸加成盐优选盐酸盐。

20 可药用盐包括可药用的N - 氧化物，并且该类化合物包括在本发明中。

式（I）化合物和它们的盐也可以形成溶剂化物，尤其是可药用溶剂化物，如水合物，本发明包括这些溶剂化物，尤其是可药用溶剂化物。

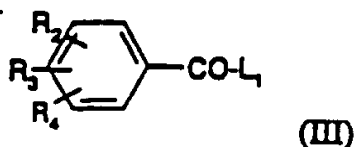
式（I）化合物的非可药用盐和/或溶剂化物可以在制备式（I）化合物的可药用盐或式（I）化合物本身中用作中间体，它们构成本发明的一个方面。

式（I）化合物，或其盐，或其溶剂化物，可以通过将式（II）化合物：



其中A，Ar，R₁和Z如式（I）中的定义，与式（III）化合物反应制

备:



5

其中 R_2 , R_3 和 R_4 如式 (I) 中的定义和 L_1 表示离去基团; 和然后, 如果需要, 进行一个或多个下列可任选的步骤:

(i) 将一种式 (I) 化合物转化成另一种式 (I) 化合物;

(ii) 制备式 (I) 化合物的盐和/或其可药用溶剂化物。

10

式 (III) 化合物是已知的, 可以从市场上购买的化合物。

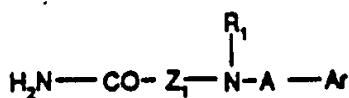
式 (II) 和 (III) 化合物之间的反应可以在任何适当的惰性溶剂如二氯甲烷中, 在碱, 通常是有机碱, 例如三乙胺存在下, 在保持以适当速率形成所需产物的温度下, 通常在低至环境温度, 优选室温的温度下进行。

优选的离去基团 L_1 是卤原子, 如氯原子。

15

式 (II) 化合物是已知的化合物, 可以通过在 DE2345423 中描述的方法制备。

式 (II) 化合物也可以通过还原式 (IV) 化合物制备:



20

(IV)

其中 A, Ar 和 R_1 如式 (I) 化合物中的定义和 Z_1 表示其中每个碳原子可任选被 C_{1-6} 烷基取代的 C_{1-3} 正亚烷基。

25

式 (IV) 化合物的还原可以通过使用常规的还原剂和条件进行, 例如通过使用金属氢化物还原剂, 如氢化铝锂, 在非质子传递溶剂, 如四氢呋喃或乙醚或它们的混合物中, 在保持以适当速率形成所需产物的温度下, 一般在升高的温度下, 通常在溶剂的回流温度下进行。

式 (IV) 化合物可以通过将式 (V) 化合物:



30

(V)

其中 A, Ar 和 R₁ 如式 (I) 化合物中的定义, 与式 (VI) 化合物反应制备:



5

其中 Z₁ 如式 (IV) 化合物中的定义和 L₂ 表示离去基团。

式 (V) 和 (VI) 化合物之间的反应在非质子传递溶剂, 如乙腈中, 在保持以适当速率形成所需产物的温度下, 一般在升高的温度下和通常在溶剂的回流温度下进行; 优选反应在碱, 通常是有机碱如三烷基胺, 例如
10 三乙胺或配合物如在硅藻土上的氟化钾存在下进行 (Takashi Ando, Junko Yamawaki, 《化学通讯》, 1979, 第 45 页)。

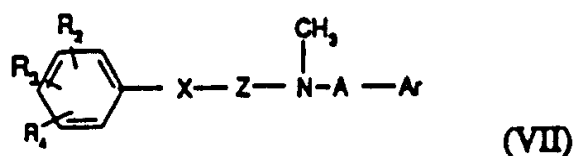
优选的离去基团 L₂ 是卤原子, 如氯原子。

式 (V) 化合物是已知的, 可以从市场上购买的化合物。

式 (VI) 化合物是已知的化合物, 或者它们可以通过使用类似于用于
15 制备那些已知的市场上可以购买的化合物的方法制备。

本发明的另一方面提供了制备式 (I) 化合物的方法, 该方法包括将式 (VII) 化合物去甲基化:

20



其中 A, Ar, R₂, R₃, R₄, X 和 Z 如式 (I) 化合物中的定义; 然后, 如果需要的话, 将所形成的任何 -NH- 部分转化成基团 NR₅, 其中 R₅ 表示 C₂-₆ 烷基, 链烯基或环烷基。

25

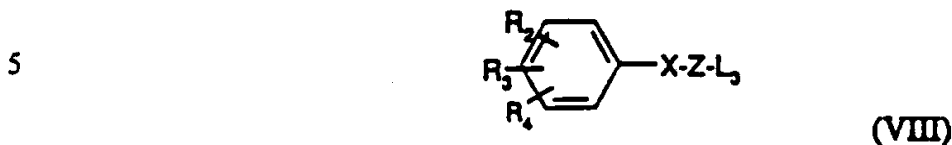
式 (VII) 化合物的去甲基化可以通过使用任何常规的去甲基化方法进行, 例如通过使用在《有机化学杂志》, 1975, 40, 1850, 和同一杂志的, 1984, 49, 2081 中描述的方法或在《合成》, 1991, 318 中描述的方法进行。

30

任何 -NH- 部分向其中 R₅ 表示 C₂-₆ 烷基, 链烯基或环烷基的 NR₅ 基团的转化可以通过使用常规的烷基化, 烯基化或环烷基化方法, 利用适当的烷基卤化物, 链烯基卤化物或环烷基卤化物, 适当的碘, 在碱如碳酸氢钾存在下, 在非质子传递有机溶剂如四氢呋喃中进行。

本发明的另一方面提供了作为中间体的式 (VII) 化合物或其盐或其溶剂化物。

式 (I) 化合物或其盐或其溶剂化物也可以通过将式 (VIII) 化合物:



其中 R_2 , R_3 , R_4 , X 和 Z 如式 (I) 中的定义和 L_3 是离去基团, 如卤素, 与式 (IX) 化合物反应制备:



其中 A , Ar , R_1 如式 (I) 中的定义; 和然后, 如果需要, 进行一个或多个下列可任选的步骤:

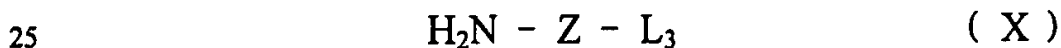
- 15
- (i) 将一种式 (I) 化合物转化成另一种式 (I) 化合物;
 - (ii) 制备式 (I) 化合物的盐和/或其可药用溶剂化物。

式 (VIII) 和 (IX) 化合物之间的反应可以在任何适当的惰性溶剂如二氯甲烷中, 在碱, 通常是有机碱, 例如三乙胺存在下, 在保持以适当速率形成所需产物的温度下, 通常在升高的温度下, 如溶剂的回流温度下

20 进行。

适当的 L_3 是氯。

式 (VIII) 化合物可以通过上面定义的式 (III) 化合物与式 (X) 化合物之间的反应制备:



其中 Z 如在式 (I) 中被相应定义和 L_3 如在式 (VII) 中被相应定义。

式 (III) 和 (X) 化合物之间的反应可以在常规的酰化条件下例如在惰性溶剂, 如二氯甲烷中, 在碱, 通常在有机碱, 例如三乙胺存在下, 在保持以适当速率形成所需产物的温度下, 通常在低至环境温度, 优选室

30 温的温度下进行。

式 (X) 化合物是已知的可以从市场上购买的化合物。

一种式 (I) 化合物向另一种式 (I) 化合物的适当的转化涉及式 (I) 化合物中的可变基团 R_1 的相互转化, 例如其中 R_1 是 H 的化合物向其中 R_1 表示烷基, 适当的是 C_2-6 烷基, 链烯基或环烷基的化合物的转化, 或者是上面提到的其中 R_1 是甲基的化合物向其中 R_1 是氢, C_2-6 烷基, 链烯基或环烷基的化合物的转化。

可以理解的是在上面提到的任何反应和转化中, 根据常规的化学实践, 在作用物分子中的任何活性基团可以被保护。这种保护基团的形成和去除方法是适合于所保护的分子的那些常见方法。

正如上面所述, 本发明的化合物被指出具有作为治疗剂的用途。因此本发明提供了用作活性治疗物质的式 (I) 化合物, 其可药用盐和/或其可药用溶剂化物。

具体而言, 本发明提供了式 (I) 化合物, 或其可药用盐和/或其可药用溶剂化物, 它们用于治疗 and/或预防心率失常, 尤其是心脏心率失常如心室心率失常, 以及缺血性心律疾病。

式 (I) 化合物或其可药用盐和/或其可药用溶剂化物可以以它们本身给药或, 优选地, 作为还含有可药用载体的药物组合物给药。

因此, 本发明还提供了含有通式 (I) 化合物, 或其可药用盐, 或其可药用溶剂化物, 和可药用载体的药物组合物。

式 (I) 化合物或其可药用盐和/或其可药用溶剂化物通常以单位剂量形式给药。

治疗上文描述的疾病的有效量取决于这些因素如式 (I) 化合物的功效, 所选择的可药用盐或可药用溶剂化物的特殊性质, 所治疗的疾病的性质和严重程度和哺乳动物的重量。但是, 单位剂量通常含有 0.1 - 500 毫克, 例如 2 - 50 毫克本发明化合物。单位剂量通常以每天一次或数次, 例如每天 2, 3, 4, 5 或 6 次, 更常见的是每天 2 - 4 次给药, 因此, 对于 70 公斤的成年人来说, 每天总的剂量范围通常是 0.1 - 2500 毫克, 更通常的是 1 - 1000 毫克, 例如 1 - 200 毫克, 即剂量范围接近于 0.02 - 3 毫克/公斤/天, 更通常的是 0.1 - 3 毫克/公斤/天, 例如 0.15 - 2 毫克/公斤/天。

在上述剂量范围, 本发明的化合物没有毒理学作用。

在本发明的治疗中, 化合物可以通过任何适当的途径给药, 例如, 通过口服, 非肠道或表面途径给药。这样使用时, 化合物通常应该以与人药

或兽药载体、稀释剂和/或赋形剂结合的药物组合物形式使用，虽然具体的组合物形式自然要由给药方式决定。

5 组合物通过混合制备并且要适当地适合口服、非肠道或表面给药，为此组合物可以以片剂，胶囊，口服液体制剂，粉剂，颗粒剂，锭剂，软锭剂，可恢复性粉末剂，可注射和可灌輸溶液剂或悬浮剂，栓剂和经皮肤装置形式。优选口服给药组合物，尤其是成形口服组合物，因为它们更方便一般性使用。

10 口服给药的片剂和胶囊通常以单位剂量形式出现，它们含有常规的赋形剂如粘合剂，填料，稀释剂，压片剂，润滑剂，崩解剂，着色剂，香味剂，和润湿剂。片剂可以根据本领域公知的方法涂覆。

适合使用的填料包括纤维素，甘露糖醇，乳糖和其他类似的试剂。适当的崩解剂包括淀粉，聚乙烯基吡咯烷酮和淀粉衍生物如淀粉乙醇酸钠。适当的润滑剂包括，例如，硬脂酸镁。适当的可药用的润湿剂包括月桂基硫酸钠。

15 固体口服组合物可以通过掺合，装填，压片等常规的方法制备。使用重复掺合操作可以在采用了大量填料的组合物中分布活性试剂。当然，这种操作在本领域中是常见的。

20 口服液体制剂可以以，例如，水或油悬浮剂，溶液剂，乳化剂，糖浆剂，或酞剂形式，或可以以干燥产品出现，在使用之前用水或其他适当的载体重新调制。这种液体制剂可以含有常规的添加剂如悬浮剂，例如山梨醇，糖浆，甲基纤维素，明胶，羟乙基纤维素，羧甲基纤维素，硬脂酸铝凝胶或氢化食用脂肪，乳化剂，例如卵磷脂，脱水三梨糖醇单油酸酯，或阿拉伯胶；非水载体（其可以包括食用油），例如，杏仁油，经分馏的椰子油，油脂如甘油酯，聚乙二醇，或乙醇；防腐剂，例如对羟基苯甲酸甲

25 基或丙基酯或山梨酸，和如果需要的话，加上常规的香味剂或着色剂。

30 为了非肠道给药，制备含有本发明的化合物和消毒载体流体单位剂量形式。取决于载体和浓度的化合物可以被悬浮或被溶解在载体中。非肠道溶液通常通过将活性化合物溶于载体并在罐装入适当的小瓶或安瓿瓶和蜡封之前过滤消毒制备。有利的是，辅助剂如局部麻醉剂，防腐剂和缓冲剂也可以溶于载体中。为了增强稳定性，在罐装入小瓶之后可以将组合物冷冻并在真空下除去水。

除了将活性化合物悬浮于载体而不是溶于载体中和在悬浮于消毒载体

之前通过暴露于环氧乙烷杀菌之外，非肠道悬浮剂基本上以相同的方式制备。有利的是，表面活性剂或润湿剂包含于组合物中以便于活性化合物均匀地分布。

5 为了表面给药，组合物可以以全身传送化合物的经皮肤的软膏或膏药形式，该类制剂可以根据常见的方法，例如，描述于标准教科书如《皮肤病学制剂》 - B.W.Barry (《药物和药剂学》 - dekker) 或 Harrys cosmeticology (Leonard Hill Books) 的方法制备。

此外，该组合物还可以含有活性剂如抗高血压剂和利尿剂。

10 作为普通使用时，本发明组合物通常带着有关医疗使用的书写或印刷使用说明。

在本文中使用时，术语‘可药用’包含适于人用和兽用的化合物、组合物和组分：例如术语‘可药用盐’包含可兽用盐。

15 本发明还提供了治疗和/或预防人体或非人体哺乳动物心率失常，尤其是心脏心率失常如心室心率失常，以及缺血性心律疾病的方法，该方法包括对需要这种治疗的人体或非人体哺乳动物使用非毒性的有效量的通式 (I) 化合物，或其可药用盐和/或可药用溶剂化物。

活性组分可以方便地作为本文前面定义的药物组合物给药，这构成本发明独特的一面。

20 在治疗和/或预防心率失常和/或缺血性心率失常疾病中，通式 (I) 化合物，或其可药用盐和/或其可药用溶剂化物可以采用剂量形式，如上面描述的那些剂量形式。

类似的剂量组适用于非人体哺乳动物的治疗和/或预防。

25 本发明另一方面提供了式 (I) 化合物，或其可药用盐和/或可药用溶剂化物在制备用于治疗心率失常，尤其是心脏心率失常如心室心率失常，以及缺血性心律疾病的药物方面的应用。

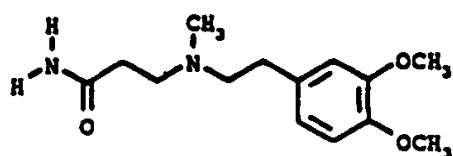
当式 (I) 化合物或其可药用盐和/或可药用溶剂化物以上面提到的剂量范围给药时没有发现毒性作用。

下面的说明和实施例说明本发明，但是它们不以任何方式限制本发明。

30

说明 1

3 - [[2 - (3, 4 - 二甲氧基苯基) 乙基]甲氧基]丙酰胺



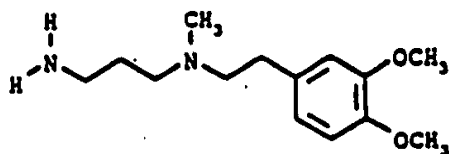
D1

- 5 将在 100 毫升乙腈中的 6.42 克 (60 毫摩尔) 3-氯丙酰胺, 5.85 克 (30 毫摩尔) N-甲基-3,4-二甲氧基苯乙胺和 7.7 克 (75 毫摩尔) 三乙胺在回流下搅拌 18 小时。真空浓缩反应混合物, 剩余物通过使用 92/8 的二氯甲烷/甲醇洗脱在硅胶上色谱提纯得到 5.12 克 (64.1%) 所需化合物的橙色油状物。

- 10 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ = 2.40 (s, 3H, NCH_3); 2.46 (t, 2H, $J=5.9\text{Hz}$, CH_2); 2.74-2.79 (m, 6H, 3 CH_2); 3.85 and 3.87 (2s, 6H, 2 CH_3O); 6.70-6.78 (m, 3H, 3Ar); 7.71 (宽峰, 2H, D_2O 可交换, NH_2) ppm.

说明 2

- 15 N-[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]-N-甲基-1,3-丙二胺



D2

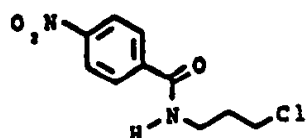
- 20 将在干燥的四氢呋喃中的 1.5 克 (5.6 毫摩尔) 3-[[2-(3,4-二甲氧基苯基)乙基]甲氨基]丙酰胺 (D1) 滴入 0.64 克 (1.7 毫摩尔) 氯化铝锂在 20 毫升干燥的乙醚中的悬浮液中并且同时搅拌。将混合物加热回流 2 小时, 然后用冰水浴冷却, 接着小心滴加入 0.65 毫升水, 0.65 毫升 15% 氢氧化钠水溶液, 然后加入 1.95 毫升水。混合物用硫酸镁干燥, 真空
25 浓缩, 剩余物用碱性氧化铝色谱提纯两次, 使用 95/5 的二氯甲烷/甲醇, 然后用 90/10/0.1 的二氯甲烷/甲醇/30% 氨水洗脱得到 0.86 克 (60.8%) 所需化合物。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ = 1.65 (m, 2H, CH_2); 2.15 (宽峰, 2H, D_2O 可交换, NH_2); 2.30 (s, 3H, NCH_3); 2.47 (t, 2H, $J=7.4\text{Hz}$, CH_2); 2.53-2.79 (m, 6H, 3 CH_2); 3.85 and 3.87 (2s, 6H, 2 CH_3O); 6.71-6.82 (m, 3H, 3Ar) ppm.

30

说明 3

N-(3-氯丙基)-4-硝基苯甲酰胺



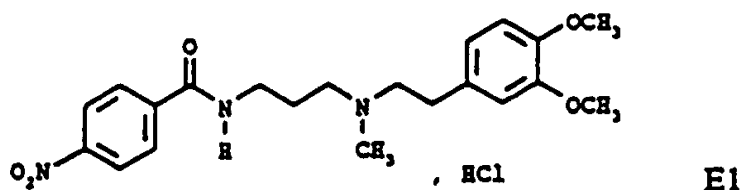
5 将 6.43 克 (49 毫摩尔) 3 - 氯丙胺和 13.6 毫升 (98 毫摩尔) 三乙胺在 220 毫升二氯甲烷中的溶液用冰浴冷却, 分批加入 9 克 (48.5 毫摩尔) 4 - 硝基苯甲酰氯。在室温下搅拌 1 小时后, 有机相用水洗涤两次, 用硫酸镁干燥, 真空浓缩得到 10.68 克 (91 %) 米黄色结晶。¹H NMR 与所需化合物相一致。

10

实施例 1

N - [3 - [[2 - (3, 4 - 二甲氧基苯基) 乙基] 甲氧基] 丙基] - 4 - 硝基苯甲酰胺盐酸盐

15



20

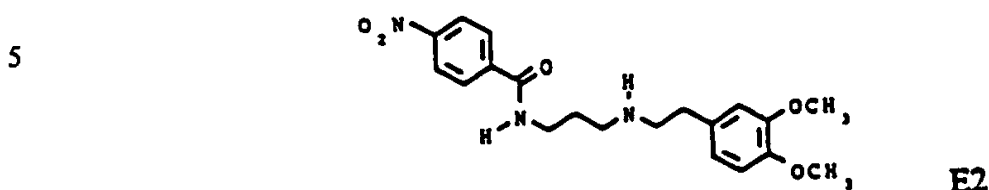
在室温下将在 30 毫升二氯甲烷中的 800 毫克 (3.17 毫摩尔) N - [2 - (3, 4 - 二甲氧基苯基) 乙基] - N - 甲基 - 1, 3 - 丙二胺 (D2), 630 毫克 (3.33 毫摩尔) 4 - 硝基苯甲酰氯和 0.35 克 (3.49 毫摩尔) 三乙胺搅拌 2 小时。混合物用水洗涤, 用硫酸镁干燥, 真空浓缩。剩余物使用硅胶色谱提纯两次, 使用 97/3 然后是 94/6 的二氯甲烷/甲醇洗脱得到 700 毫克 (55 %) 作为碱的所需化合物。在二氯甲烷中通过加入在乙醚中的盐
25 酸溶液将化合物成盐得到 594 毫克 (43 %) 所需化合物的黄色固体, 熔点: 80 - 90 °C。

30

¹H NMR (DMSO-d₆) δ = 2.00 (m, 2H, CH₂); 2.79 (s, 3H, NCH₃); 2.90 (m, 2H, CH₂); 2.95 (m, 2H, CH₂); 3.20 (m, 2H, CH₂); 3.35 (m, 2H, CH₂); 3.72 和 3.74 (2s, 6H, 2CH₃O); 6.80-6.96 (m, 3H, Ar); 8.12 (d, 2H, J=7.9Hz, Ar); 8.33 (d, 2H, J=7.9Hz, Ar); 9.05 (宽峰, 1H, D₂O 可交换, NH); 10.45 (宽峰, 1H, D₂O 可交换, NH) ppm.

实施例 2

N - [3 - [[2 - (3, 4 - 二甲氧基苯基)乙基]氨基]丙基] - 4 - 硝基苯甲酰胺盐酸盐



10 将 10.62 克 (44 毫摩尔) N - (3 - 氯丙基) - 4 - 硝基苯甲酰胺 (D3), 8.1 克 (45 毫摩尔) 3, 4 - 二甲氧基苯乙胺和 6.26 毫升三乙胺在 200 毫升二氯甲烷中的溶液回流 48 小时。然后真空浓缩溶剂, 将剩余物溶于水。水相首先用二氯甲烷洗涤, 然后用氢氧化钠水溶液变成碱性, 最后用二氯甲烷提取两次。将第二有机相用硫酸镁干燥, 真空浓缩得到 12 克剩余物粗品。通过硅胶色谱提纯该剩余物, 使用 85/10/5 的二氯甲烷/甲醇/氢氧化铵洗脱得到 4.4 克标题化合物黄色油状物 (游离碱)。

15

将该化合物溶于甲醇, 用在乙醚中的无水氯化氢酸化, 干燥后得到 4.4 克标题化合物的浅黄色结晶。熔点: 141 - 2 °C。

20 ¹H NMR (DMSO-d₆) δ = 1.93 (m, 2H, CH₂); 2.89-3.16 (m, 6H, 3xCH₂); 3.40 (m, 2H, CH₂); 3.72 和 3.75 (2s, 6H, 2xOCH₃); 6.74-6.91 (m, 3H, Ar); 8.12 (d, 2H, J = 8.6Hz, Ar); 8.32 (d, 2H, J = 8.6Hz, Ar); 9.12 (宽峰, 2H, D₂O 可交换, NH₂⁺); 9.15 (t, 1H, D₂O 可交换, NH) ppm.

药理数据

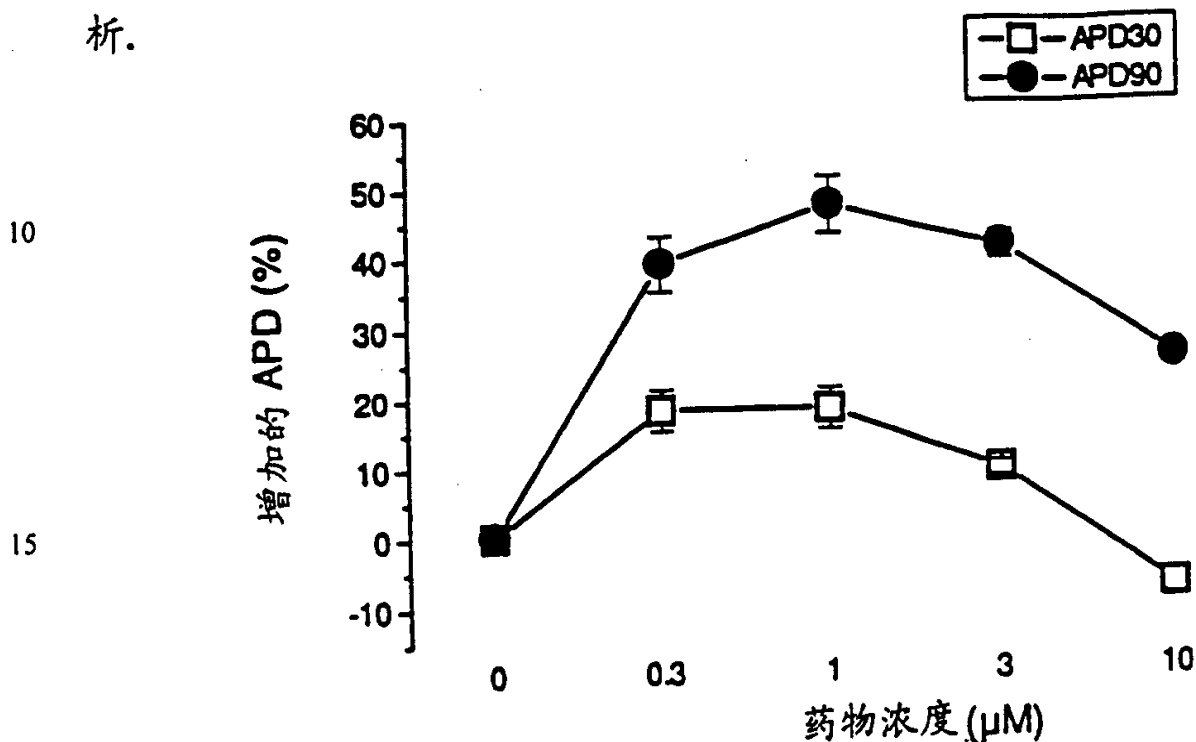
方法

25 通过静脉内注射戊巴比妥钠 (60 毫克/千克) 麻醉豚鼠 (300 - 350 克)。在胸廓切开术后将心脏迅速切除并置于充氧的泰洛溶液中。从右心室除去乳头肌。然后将制品固定于 5 毫升器官浴的硅橡胶基板并且用保持在 37±1 °C 的充氧泰洛溶液过冷。改良的泰洛溶液 (pH7.35) 含有下列物料 (mM): NaCl 125, KCl 4.0, MgCl₂ 0.5, CaCl₂ 1.8, NaHCO₃ 24, NaH₂PO₄ 0.9 和葡萄糖 5.5。该溶液用 95 % O₂ - 5 % CO₂ 的气体混合物平衡。在稳定期之后 (至少 1 小时), 用连接高输入阻抗放大器 (BIOLOGIC VF180) 的常规显微电极 (10MΩ) 记录跨膜作用势。用置于肌肉一端的两极铂电极将外部刺激传送至制品。脉冲持续时间是 1ms, 振幅是两倍

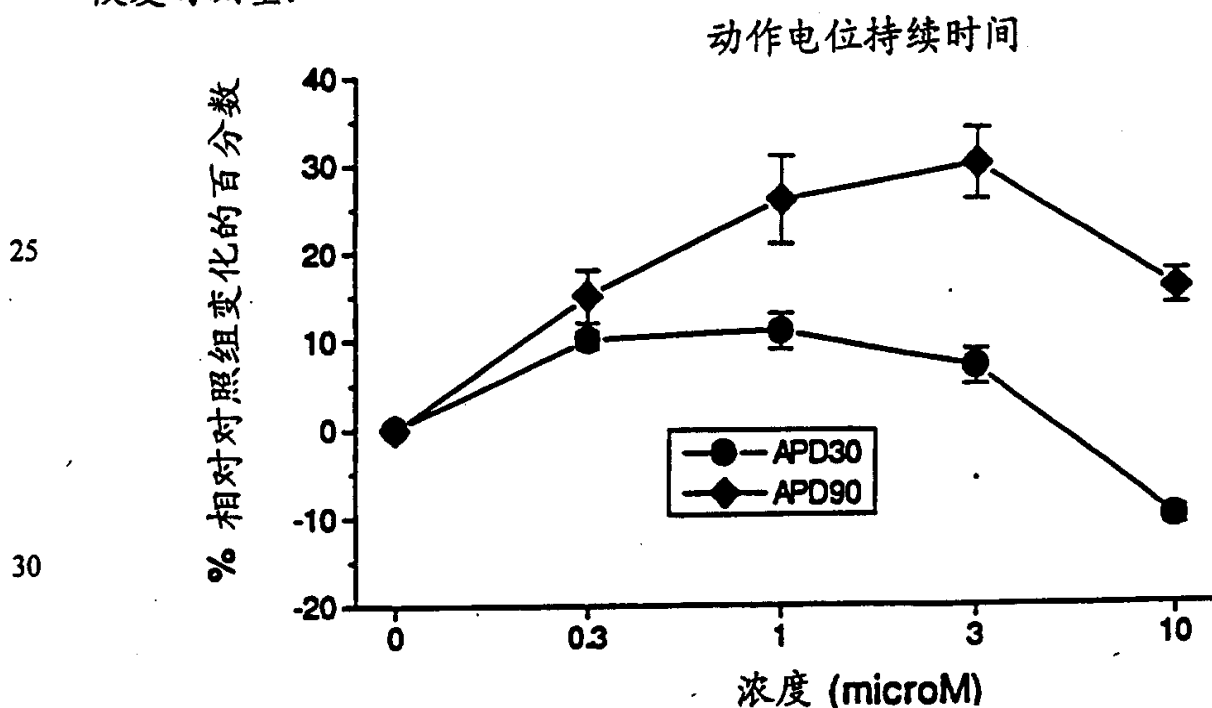
30

临界值。基础循环为 1000ms (PULSAR 6i 激励器)。信号在存储示波器 (GOULD 1602) 上示踪, 同时在数字带式记录仪 (BIOLOGIC DTR 1200) 上记录以便进一步分析。

5 测量动作电位幅度 (APA) 和在 30 和 90 % 极化恢复时的动作电位持续时间 (分别相应于 APD30 和 APD90)。每个浓度在平衡 30 分钟之后记录。整个实验过程中只有其中相同的刺穿作用被保持的记录结果被用于分析。



20 在豚鼠乳头肌中记录的实施例 1 化合物对动作电位持续时间 (APD) 的效果。动作电位持续时间在 30 % (APD30) 和 90 % (APD90) 极化恢复时测量。



在豚鼠离体乳头肌中在 30 % 极化恢复 (APD30) 和 90 % 极化恢复 (APD90) 时测量的实施例 2 化合物对动作电位持续时间的效果。所测值为与没有化合物 (0) 时测得的对照值相比平均变化值的百分数。