



УКРАЇНА

(19) UA (11) 50722 (13) C2

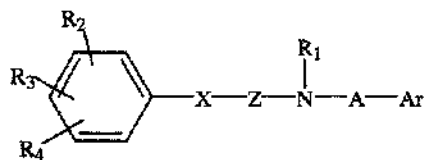
(51) 6 C07C233/78, A61K31/165,
A61P9/06, 9/10МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) НІТРОБЕНЗАМІДИ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ (ВАРІАНТИ), ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ

1

2

(21) 97052397
(22) 24 10 1995
(24) 15 11 2002
(86) PCT/EP95/04203, 24 10 1995
(31) 94/12806
(32) 26 10 1994
(33) FR
(46) 15 11 2002, Бюл №11, 2002 р
(72) Надлер Гі Маргерг, FR, Мартін Мішель Жан, FR
(73) СМІТКЛАЙН БІЧАМ ЛАБОРАТОРІС ФАРМАСЬОТИКЕС, FR
(56) EP-A-0 285 284
US-A-5 208 252
DE-A-3 242 344
BIOCHEM J (1988), 251 (2), 323-6 CODEN BIJOAK, ISSN 0306-3275, 1988 SIM, EDITH ET AL "Metabolites of procainamide and practolol inhibit complement components C3 and C4"
(57) 1 Нитробензаміди формули (I)



(I)

где
Ar представляет замещенный или незамещенный арил, причем при необходимости заместители выбираются из алкила, гидроксила, алкоксила или, если они соединены с соседними атомами углерода, любые два заместителя вместе с атомами углерода, с которыми они соединены, могут образовывать конденсированное гетероциклическое кольцо из пяти-шести атомов, причем один, два или три из указанных атомов являются атомами кислорода или азота,
A представляет C₁₋₄ n-алкиленовую группу, в которой каждый атом углерода является при необходимости замещенным 1 или 2 C₁₋₆ алкильными группами,
R₁ представляет водород, алкил, алкенил или циклоалкил,
один или два из группы R₂, R₃ и R₄ представляет собой нитрогруппу, а остальные члены группы R₂, R₃ и R₄ представляют атомы водорода,
X представляет -CO-NH- составляющую, а

Z представляет собой C₂₋₄ n-алкиленовую группу, причем каждый атом углерода является при необходимости замещенным 1 или 2 C₁₋₆ алкильными группами

или их соли, или их сольваты

2 Соединение формулы (I) по пункту 1, отличающееся тем, что Ar представляет собой замещенную или незамещенную фенильную группу

3 Соединение формулы (I) по п. 1 или п. 2, отличающееся тем, что Ar представляет собой фенильную группу, замещенную 1 или 2 алкоксильными группами

4 Соединение формулы (I) по любому из пунктов 1-3, отличающееся тем, что R₁ представляет собой водород, C₂₋₆ алкил, алкенил или циклоалкил

5 Соединение формулы (I) по любому из пунктов 1-4, отличающееся тем, что R₁ является водородом

6 Соединение формулы (I) по любому из пунктов 1-5, отличающееся тем, что один из R₂, R₃ и R₄ представляет собой нитрогруппу, а остальные члены группы R₂, R₃ и R₄ представляют собой атомы водорода

7 Соединение формулы (I) по пункту 6, отличающееся тем, что R₂ представляет собой 4-нитрогруппу, а R₃ и R₄, каждый представляет собой водород

8 Соединение формулы 1 по любому из пунктов 1-7, отличающееся тем, что Z представляет собой CH₂CH₂CH₂

9 Соединение формулы (I) по пункту 1, отличающееся тем, что является N-[3-[[2-(3,4-диметокси-фенил)этил]амино]пропил]-4-нитробензамидом или его солью, или его сольватом

10 Соединение формулы (I) по пункту 1, или его фармацевтически приемлемая соль и/или его фармацевтически приемлемый сольват, отличающееся тем, что используется в качестве активного терапевтического вещества

11 Соединение формулы (I) по пункту 1 или его фармацевтически приемлемая соль и/или его фармацевтически приемлемый сольват, отличающееся тем, что используется при лечении и/или профилактике аритмий

12 Соединение формулы (I) по пункту 1 или его фармацевтически приемлемая соль и/или его фармацевтически приемлемый сольват, отлича-

(13) C2

(11) 50722

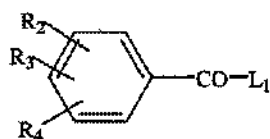
(19) UA

чающееся тем, что используется для получения лекарственного средства для лечения аритмий и ишемических нарушений ритма

13 Способ получения соединения формулы (I) или его соли, или его сольвата, отличающийся тем, что проводят взаимодействие соединения формулы (II)



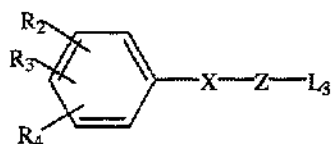
где A, Ar, R₁ и Z определены в формуле (I), с соединением формулы (III)



(III)

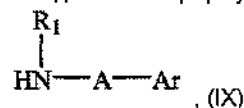
где R₂, R₃ и R₄ определены в формуле (I), и L₁ представляет собой удаляемую группу, и затем проводят, при необходимости, одну или более из следующих стадий превращения соединения формулы (I) в соответствующее соединение формулы (I), получение соли соединения формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемого сольвата

14 Способ получения соединения формулы (I) или его соли, или его сольвата, отличающийся тем, что проводят взаимодействие соединения формулы (VIII)



(VIII)

где R₂, R₃, R₄, X и Z определены в формуле (I), и L₃ является удаляемой группой, такой как галоген, с соединением формулы (IX)



где A, Ar, R₁ определены в формуле (I), и затем проводят, при необходимости, одну или более из следующих стадий превращения соединения формулы (I) в соответствующее соединение формулы (I), получение соли соединения формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемого сольвата

15 Фармацевтическая композиция, отличающаяся тем, что включает соединение формулы (I) по пункту 1 или его фармацевтически приемлемую соль и/или его фармацевтически приемлемый сольват и фармацевтически приемлемый носитель

16 Фармацевтическая композиция, по пункту 15, отличающаяся тем, что она предназначена для лечения и/или профилактики аритмий и ишемических нарушений ритма у людей и других млекопитающих, нуждающихся в этом

Изобретение относится к некоторым новым соединениям, фармацевтическим композициям, содержащим такие соединения, к способу получения таких соединений и способу использования таких соединений в качестве терапевтических средств

Антиаритмические средства классифицированы в соответствии с их электрофизиологическими действиями на клетки сердца (Vaughan-Williams, 1970, 1989) препараты I группы блокируют быстрые натриевые каналы, препараты II группы являются блокаторами бета-адренэргических рецепторов, препараты III группы блокируют калиевые каналы, препараты IV группы блокируют кальциевые каналы, и препараты V группы специфично подавляют синусовый узел

Большинство вентрикулярных и артериальных аритмий связаны с циркуляцией возбуждения. Удлинение рефрактерности миокарда в пределах или в окружении такой циркуляции возбуждения является потенциальным механизмом для лечения сердечных аритмий

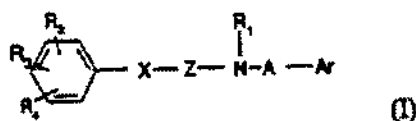
Так как препараты III группы антиаритмических средств блокируют калиевые каналы в сердце, они пролонгируют процесс реполяризации и увеличивают рефрактерность. Следовательно, препараты класса III представляют наиболее специфичную группу для лечения аритмий циркуляции возбуждения

Однако, из-за их механизма действия, т.е. зависящего от концентрации увеличения продолжительности потенциала сердечного сокращения, более высокие дозы антиаритмических средств III группы могут вызывать (провоцировать) аритмии. Такие аритмии, называемые мерцательными, представляют собой главный побочный эффект для всех соединений чисто III группы, разрабатываемых в настоящее время

В Европейской патентной заявке № 0245997 раскрыты некоторые аминоэтилсульфоанилиды, которые, как установлено, имеют свойства антиаритмических средств чисто III группы

Было открыто, что некоторые новые замещенные 4-нитро-бензамидиновые производные индуцируют самоограничивающееся увеличение продолжительности потенциала сердечного сокращения, связанное с двойной блокадой калиевых и кальциевых каналов сердца. В соответствии с этим, считают, что они применимы в качестве антиаритмических средств, обладающих улучшенными фармакологическими характеристиками по сравнению с антиаритмическими средствами чисто III группы, в частности, считают, что они проявляют низкий проаритмический потенциал и легко восстанавливают сократительную функцию ишемического миокарда. Считают, что они особенно полезны при лечении предсердных и желудочковых сердечных аритмий

Соответственно, изобретение относится к соединению по формуле (I)



или его соли, или его сольвату, где

Ar представляет замещенный или незамещенный арил, причем необязательные заместители выбираются из алкила, гидроксила или алкоксила или, если они связаны с соседними атомами углерода, любые два заместителя вместе с атомами углерода, с которыми они соединены, могут образовывать конденсированное гетероциклическое кольцо из пяти-шести атомов, причем один, два или три из указанных атомов являются атомами кислорода или азота,

A представляет C_{1-4} n-алкиленовую группу, причем каждый атом углерода при необходимости замещается 1 или 2 C_{1-6} алкильными группами,

R_1 представляет водород, алкил, алкенил или циклоалкил,

один или два из группы R_2 , R_3 и R_4 представляет нитрогруппу, а остальные члены группы R_2 , R_3 и R_4 представляют водород,

X представляет собой фрагмент $-CO-NH-$, и

Z представляет C_{2-4} n-алкиленовую группу, причем каждый атом углерода является при необходимости замещенным 1 или 2 C_{1-6} алкильными группами

Подходящими заместителями для Ar являются 1, или предпочтительно, 2 алкоксильные группы, особенно, метоксильные группы, причем заместители, предпочтительно, присоединены в 3- и 4- положениях относительно присоединения Ar к переменному A

Предпочтительно, Ar представляет собой 3,4-диметоксифенил

A может представлять собой незамещенную C_{1-4} n-алкиленовую группу

Предпочтительно, A представляет собой $-CH_2-CH_2-$

Когда R_1 является алкилом, он предпочтительно является C_{2-6} алкилом, таким как C_2 алкил, C_3 алкил, C_4 алкил, C_5 алкил или C_6 алкил

В одном аспекте R_1 является алкиленом или циклоалкилом

Предпочтительно, R_1 является водородом

Соответственно, любой один из R_2 , R_3 и R_4 представляет собой нитрогруппу, а оставшиеся члены группы из R_2 , R_3 и R_4 представляют собой атомы водорода

Предпочтительно, R_2 представляет собой 4-нитрогруппу

Предпочтительно, R_3 и R_4 , каждый представляет собой атом водорода

Z может быть незамещенной C_{2-4} n-алкиленовой группой

Соответственно, Z может быть $CH_2CH_2CH_2$

Особенно предпочтительно соединение с формулой

N-[3-[[2-(3,4-диметоксифенил)этил]амино]пропил]-4-нитробензамид или его соль, такая как гидрохлоридная соль или его сольват

Как он использован здесь, если не указано иначе, термин "алкил" включает алкильные группы с прямой или разветвленной цепью, имеющей от 1 до 12, предпочтительно, от 1 до 6 атомов углерода, и будет включать такие алкильные группы, которые образуют часть других групп, таких как алкоксильные или ариалалкильные группы

Как он использован здесь, термин "алкилен" включает алкиленовые группы с прямой или разветвленной цепью, имеющей от 2 до 12, предпочтительно, от 2 до 6 атомов углерода

Как он использован здесь, термин "циклоалкил" включает C_{3-8} циклоалкильные группы, предпочтительно, из C_{5-6} атомов углерода

Как он использован здесь, если не указано иначе, термин "арил" включает фенил и нафтил, предпочтительно фенил

Как он использован здесь, если не указано иначе, "галоген" включает фтор, хлор или бром

Как он использован здесь, термин "сердечная аритмия" относится к любому отклонению от нормального ритма сокращений сердца, включая без ограничения синусовую аритмию, преждевременные сокращения сердца, блокаду сердца, фибрилляцию, трепетание, тахикардию, пароксизмальную тахикардию и преждевременные сокращения желудочков

Соединения по формуле (I) могут иметь хиральный атом углерода (например, когда Z представляет собой алкиленовую группу с разветвленной цепью) и поэтому может существовать в более, чем одной стереоизомерной форме Это изобретение распространяется на любые стереоизомерные формы, включая энантиомеры соединений по формуле (I) и их смеси, включая рацематы Эти стереоизомерные формы могут быть разделены одна от другой или разложены общепринятыми методами, или данный изомер может быть получен с помощью обычных методов стереоспецифического или асимметричного синтеза

Фармацевтически приемлемые соли соединений по формуле (I) включают соли с присоединением кислоты с фармацевтически приемлемыми минеральными кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, борная кислота, фосфорная кислота, серная кислота, и фармацевтически приемлемыми органическими кислотами, такими как уксусная, винная, малеиновая, лимонная, янтарная, бензойная, аскорбиновая, метансульфоновая, α -кетоглutarовая, α -глицерофосфорная и глюкозо-1-фосфорная кислоты Предпочтительно солью с присоединением кислоты является гидрохлорид

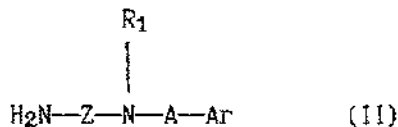
Фармацевтически приемлемые соли включают фармацевтически приемлемые N-оксиды, и изобретение распространяется и на них

Соединения по формуле (I) и их соли могут также образовывать сольваты, особенно фармацевтически приемлемые сольваты, такие как гидраты, и изобретение распространяется на эти сольваты, и особенно на фармацевтически приемлемые сольваты

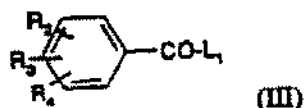
Соли и/или сольваты соединений по формуле (I), которые не являются фармацевтически приемлемыми, могут использоваться в качестве промежуточных соединений при получении фармацев-

тически приемлемых солей соединений по формуле (I) или самих соединений по формуле (I), и как таковые составляют один из аспектов данного изобретения

Соединение по формуле (I), или его соль, или его сольват могут быть получены путем взаимодействия соединения формулы (II)



где A, Ar, R₁ и Z определены в формуле (I), с соединением формулы (III)



где R₂, R₃ и R₄ определены в формуле (I), и L₁ представляет собой удаляемую группу, и согласно этому, если необходимо, осуществлением одной или более следующих необязательных стадий

CD превращения соединения формулы (I) в следующее соединение формулы (I),

(II) получения соли соединения формулы (I) и/или ее фармацевтически приемлемого сольвата

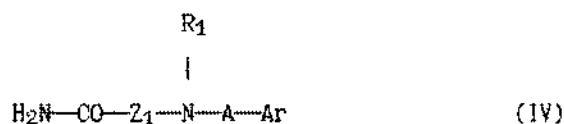
Соединения формулы (III) являются известными, коммерчески доступными соединениями

Реакция между соединениями формул (II) и (III) может осуществляться в любом подходящем инертном растворителе, таком как дихлорметан в присутствии основания, обычно органического основания, например, триэтиламина, при температуре, которая обеспечивает соответствующую скорость образования необходимого продукта, обычно от низкой до комнатной температуры, предпочтительно при комнатной

Предпочтительной удаляемой группой L₁ является атом галогена, такой как атом хлора

Соединения формулы (II) являются известными соединениями и могут быть получены по методу, описанному в Offenlegungsschrift 2345423

Соединения формулы (II) можно также получить путем восстановления соединения формулы (IV)

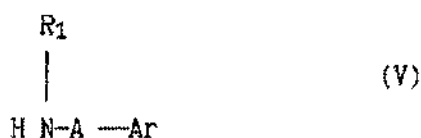


где A, Ar, и R₁ определены для соединения формулы (I), а Z₁ представляет собой C₁₋₃ n-алкиленовую группу, в которой каждый атом углерода при необходимости замещен C₁₋₆ алкильной группой

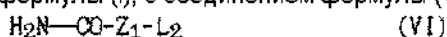
Восстановление соединений формулы (IV) может осуществляться с использованием восстанавливающих веществ и в условиях, например, путем использования металлогидридного восстанавливающего вещества, такого как литийалюминийгидрид, в апротонном растворителе, таком как тетрагидрофуран или диэтиловый эфир или их смеси, при температуре, которая обеспечивает

соответствующую скорость образования необходимого продукта, обычно при повышенной температуре, и более удобно, при температуре кипения растворителя

Соединения формулы (IV) могут быть получены путем взаимодействия соединения формулы (V)



где A, Ar и R₁ определены для соединения формулы (I), с соединением формулы (VI)



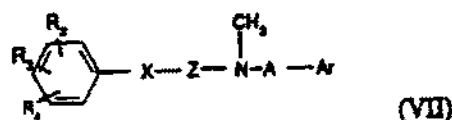
Реакция между соединениями формул (V) и (VI) проводится в апротонном растворителе, таком как ацетонитрил, при температуре, которая обеспечивает соответствующую скорость образования необходимого продукта обычно при повышенной температуре и удобнее при температуре кипения растворителя, предпочтительно реакция проводится в присутствии основания, обычно органического основания, такого как триалкиламин, например, триэтиламин, или комплекса, такого как фторид калия на целите (Takashi Ando, Junko Yamawaki, Chemistry Letters, 1979, p 45)

Предпочтительной удаляемой группой L₂ является атом галогена, такой как атом хлора

Соединениями формулы (V) являются известные, коммерчески доступные соединения

Соединениями формулы (VI) являются известные соединения, или их получают, используя методы, аналогичные тем, которые применяются для получения известных коммерчески доступных соединений

В дополнительном аспекте это изобретение представляет способ получения соединения формулы (I), способ, который включает деметилирование соединения формулы (VII)



где A, Ar, R₂, R₃, R₄ X и Z имеют те же определения, что и в формуле (I), и затем, если необходимо, превращение любой -NH- группы, образованной таким образом, в группу NR₅, где R₅ представляет собой C₂₋₆ алкил, алкенильную или циклоалкильную группу

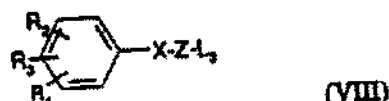
Деметилирование соединений формулы (VII) можно осуществлять путем использования общепринятого способа деметилирования, например, путем использования методов, описанных в J. Org. Chem., 1975, 40, 1850, ibid, 1984, 49, 2081, или тех методов, которые описаны в Synthesis 1991, 318

Превращение любой -NH- группы в группу NR₅, где R₅ представляет собой C₂₋₆ алкил, алкенильную или циклоалкильную группу, может быть осуществлено с помощью обычных методов алкилирования, алкенилирования или циклоалкилирования путем использования соответствующего алкилгалогенида, алкенилгалогенида или цикло-

алкилгалогенида, более подходит йодид, в присутствии основания, такого как бикарбонат калия, в апротонном растворителе, таком как тетрагидрофуран

В дополнительном аспекте изобретение представляет соединение формулы (VII) или его соль, или его сольват, в качестве промежуточного соединения

Соединение формулы (I), или его соль, или его сольват можно также получить путем взаимодействия соединения формулы (VIII)



где R_2 , R_3 , R_4 , X и Z имеют те же определения, что и в формуле (I), и L_3 является удаляемой группой, такой как галоген, с соединением формулы (IX)



где A , Ar , R_1 имеют те же определения, что и в формуле (I), и затем, если необходимо, путем проведения одной или более следующих необязательных стадий

(I) превращения соединения формулы (I) в следующее соединение формулы (I),

(II) получения соли соединения формулы (I) и/или его фармацевтически приемлемого сольвата

Реакция между соединениями формул (VIII) и (IX) может быть проведена в любом инертном растворителе, таком как дихлорметан, в присутствии основания, обычно органического основания, например, триэтиламина, при температуре, которая обеспечивает соответствующую скорость образования необходимого продукта, обычно при повышенной температуре, такой как температура кипения растворителя

Более подходящим значением для L_3 является атом хлора

Соединение формулы (VIII) может быть получено путем взаимодействия соединения вышеприведенной формулы (III) и соединения формулы (X)



где Z имеет то же определение, что и в формуле (I), и L_3 имеет то же определение, что и в формуле (VII)

Реакция между соединениями формул (III) и (X) может быть проведена в соответствующих условиях ацилирования, например, в инертном растворителе, таком как дихлорметан, в присутствии основания, обычно органического основания, например, триэтиламина, при температуре, которая обеспечивает соответствующую скорость образования необходимого продукта, обычно от низкой до комнатной температуры, предпочтительно при комнатной температуре. Соединения формулы (X) являются известными, коммерчески доступными соединениями. Соответствующее превращение одного соединения формулы (I) в

следующее соединение формулы (I) включает промежуточное превращение переменного R_1 в соединения формулы (I), например, превращение соединений, в которых R_1 является H , в соединения формулы (I), где R_1 представляет собой алкил, более приемлемо C_{2-6} алкил, алкенил или циклоалкил, или вышеупомянутое превращение соединений, где R_1 является метилом, в соединения, где R_1 является водородом, C_{2-6} алкилом, алкенилом или циклоалкилом

Будет ясно, что при любых вышеупомянутых реакциях и превращениях любая реактивная группа в субстратной молекуле может быть защищена в соответствии с общепринятой практикой в химии. Методы создания и удаления таких защищающих групп представляют собой общепринятые методы, которые подходят для молекулы, которую нужно защитить

Как упомянуто выше, показано, что соединения этого изобретения обладают полезными терапевтическими свойствами. Это изобретение, соответственно, представляет соединение по формуле (I) или его фармацевтически приемлемую соль и/или его фармацевтически приемлемый сольват в качестве активного терапевтического средства

Более конкретно, данное изобретение представляет соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемую соль и/или его фармацевтически приемлемый сольват, используемое для лечения и/или профилактики аритмии, особенно сердечной аритмии, такой как вентрикулярная аритмия, а также ишемические нарушения ритма

Соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль и/или его фармацевтически приемлемый сольват можно вводить в чистом виде или, предпочтительно, в виде фармацевтической композиции, включающей также фармацевтически приемлемый носитель

Соответственно, данное изобретение представляет также фармацевтическую композицию, содержащую соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, или его фармацевтически приемлемый сольват, и фармацевтически приемлемый носитель

Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль и/или его фармацевтически приемлемый сольват обычно вводятся в одноразовой дозированной форме

Количество, эффективное для лечения заболевания, описанного здесь ранее, зависит от таких факторов, как эффективность соединения формулы (I), конкретной природы выбранных фармацевтически приемлемой соли или фармацевтически приемлемого сольвата, природы и тяжести заболеваний, которые нужно лечить, и веса млекопитающего. Однако, одноразовая доза будет обычно содержать 0,1 - 500мг, например, 2 - 50мг соединения этого изобретения. Одноразовые дозы обычно вводятся один или более раз в день, например, 2, 3, 4, 5 или 6 раз в день, более обычно 2 - 4 раза в день, так что общая суточная доза обычно находится в интервале, для веса взрослого человека 70кг, от 0,1 до 2500мг, более обычно от 1 до 1000мг, например, 1 - 200мг, то есть в ин-

тервале, составляющем примерно 0,02 - 3мг/кг/сутки, более обычно 0,1 - 3мг/кг/сутки, например, 0,15 - 2мг/кг/сутки

В вышеуказанном интервале доз для соединений согласно изобретению никакого токсического влияния не выявлено

При таком лечении соединение может вводиться любым подходящим путем, например, перорально, парентерально или местно. В этом случае соединение обычно применяется в форме фармацевтической композиции в сочетании с медицинским или ветеринарным фармацевтическим носителем, растворителем и/или наполнителем, хотя точная форма композиции будет, естественно, зависеть от способа введения.

Композиции получают путем смешивания, и они соответственно приспособлены для перорального, парентерального введения или местного применения и, как таковые, могут быть в форме таблеток, капсул, жидких пероральных препаратов, порошков, гранул, пастилок, растворенных порошков, растворов или суспензий для инъекций и вливаний, суппозиториях и трансдермальных препаратов. Предпочтительны перорально вводимые композиции, так как они более удобны для обычного применения.

Таблетки и капсулы для перорального введения обычно представлены в одноразовой дозировке и содержат обычные вспомогательные вещества, такие как связывающие вещества, наполнители, растворители, таблетирующие средства, скользящие вещества, дезинтегранты, подкрашивающие вещества, вещества, улучшающие вкус, и увлажняющие вещества. Таблетки могут быть покрыты в соответствии с хорошо известными в этой области методами.

Подходящие для использования наполнители включают целлюлозу, маннит, лактозу и другие подобные вещества. Подходящие дезинтегранты включают крахмал, поливинилпирролидон и производные крахмала, такие как крахмал-гликолят натрия. Подходящие смазывающие вещества включают, например, стеарат магния. Подходящие фармацевтически приемлемые смачивающие вещества включают лаурилсульфат натрия.

Твердые пероральные композиции могут быть получены общепринятыми методами смешивания, заполнения, таблетирования и тому подобное. Повторные операции смешивания можно использовать для распределения активного вещества в этих композициях с применением больших количеств наполнителей. Такие операции, конечно, известны в этой области технологии.

Пероральные жидкие препараты могут, например, быть в форме водных или масляных суспензий, растворов, эмульсий, сиропов или эликсиров, или могут быть представлены в виде сухого продукта для растворения водой или другим подходящим носителем перед использованием. Такие жидкие препараты могут содержать обычные добавки, такие как суспендирующие вещества, например, сорбит, сироп, метилцеллюлозу, желатин, гидроксипропилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, гель стеарата алюминия или гидрогенизированные пищевые жиры, эмульгирующие вещества, например, лецитин, сорбитана моноолеат или

акаиновую камедь. Неводные носители (которые могут включать пищевые масла), например, миндальное масло, фракционированное кокосовое масло, масляные эфиры, такие как эфиры глицерина, пропиленгликоля или этилового спирта, консерванты, например, метил-или пропил-п-гидроксibenzoат или сорбиновую кислоту и, если желательно, обычные улучшающие вкус и запах и подкрашивающие вещества.

Для парентерального введения получают жидкие одноразовые дозированные формы, содержащие соединения данного изобретения и стерильный носитель. Это соединение, в зависимости от носителя и концентрации, может быть или суспендировано, или растворено. Парентеральные растворы обычно готовят путем растворения активного соединения в носителе и стерилизации фильтрованием перед заполнением подходящих сосудов или ампул и герметизацией.

Адъюванты, такие как местные анестетики, консерванты и буферные вещества, также целесообразно растворять в носителе. Для повышения стабильности композиция может быть заморожена после заполнения сосуда, и вода может быть удалена под вакуумом.

Парентеральные суспензии получают по существу таким же образом, за исключением того, что активное соединение суспендируется в носителе вместо растворения и стерилизуется путем экспозиции с этиленоксидом перед суспендированием в стерильном носителе. Целесообразно включать в композицию поверхностно-активное вещество или смачивающее вещество, чтобы облегчить равномерное распределение активного соединения.

Для местного применения композиция может быть в форме трансдермальной мази или пластыря для системной доставки соединения и может быть изготовлена обычным способом, например, как описано в стандартных руководствах, таких как "Дерматологические лекарственные формы" - B.W. Barry (Drugs and the Pharmaceutical Sciences - Dekker) или Harrys Cosmetics (Leonard Hill Books).

Кроме того, такие композиции могут содержать дополнительные активные вещества, такие как антигипертензивные средства и диуретики.

В соответствии с обычной практикой, композиции обычно сопровождаются письменными или печатными указаниями по применению для рассматриваемого лечения в медицине.

Как он использован здесь, термин "фармацевтически приемлемый" охватывает соединения, композиции и ингредиенты как для использования в медицине для лечения человека, так и в ветеринарии. Например, термин "фармацевтически приемлемая соль" охватывает соли, приемлемые для ветеринарии.

Данное изобретение, кроме того, представляет способ лечения и/или профилактики аритмии, особенно сердечной аритмии, такой как вентрикулярная аритмия, а также ишемических нарушений ритма у людей и других млекопитающих, который включает введение эффективного, нетоксичного количества соединения общей формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли и/или его

фармацевтически приемлемого сольвата человеку или млекопитающему, нуждающемуся в этом

Удобно, что активный ингредиент может применяться в виде фармацевтической композиции, которой дано определение здесь ранее, и это образует особый аспект данного изобретения

При лечении и/или профилактике аритмии и/или ишемических нарушений ритма соединение общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль и/или его фармацевтически приемлемый сольват может приниматься в дозах, таких как описанные выше

Сходные режимы дозирования пригодны для лечения и/или профилактики и животных-млекопитающих

В следующем аспекте данное изобретение представляет способ использования соединения по формуле (I) или его фармацевтически приемлемой соли и/или его фармацевтически приемлемого сольвата для производства медикамента для лечения аритмии, особенно сердечной аритмии, такой как вентрикулярная аритмия, а также ишемических нарушений ритма

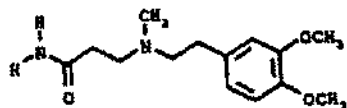
Никаких токсикологических эффектов не выявлено, когда соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль и/или его фармацевтически приемлемый сольват применяется в вышеупомянутых интервалах дозирования

Последующие описания и примеры иллюстрируют изобретение, но никоим образом его не ограничивают

Описание 1

3-[[2-(3,4-

Диметоксифенил)этил]метиламино]пропанамид



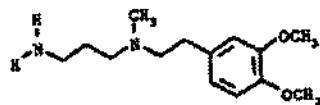
D1

6,42г (60ммоль) 3-Хлорпропанамид, 5,85г (30 ммоль) N-метил-3,4-диметоксифенолэтанамин и 7,7г (75ммоль) триэтиламина в 100мл ацетонитрила перемешивали при кипячении в течение 18 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с использованием метиленахлорида/метанола 92/8 с получением 5,12г (64,1%) желаемого соединения в виде оранжевого масла

^1H ЯМР (CDCl_3) δ = 2,40 (с, 3H, NCH_3), 2,46 (т, 2H, $J=5,9\text{Гц}$, CH_2), 2,74 - 2,79 (ср, 6H, 3 CH_2), 3,85 и 3,87 (2с, 6H, 2 CH_3O), 6,70 - 6,78 (ср, 3H, 3Ar), 7,71 (шир полоса, 2H, обм D_2O , NH_2) м д

Описание 2

N-[2-(3,4-диметоксифенил)этил]-N-метил-1,3-пропандиамин



D2

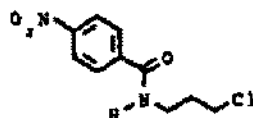
1,5г (5,6ммоль) 3-[[2-(3,4-Диметоксифенил)этил]метиламино] пропанамид (D1) в безводном тетрагидрофуране по каплям добавляли к суспензии 0,64г (1,7ммоль) литий-алюминийгидрида в 20мл безводного диэтилового

эфира при перемешивании. Смесь нагревали при кипении в колбе с обратным холодильником в течение 2 часов, затем охлаждали на бане с ледяной водой перед тем, как добавляли осторожно по каплям 0,65мл воды, 0,65мл 15% водного раствора NaOH , затем 1,95мл воды. Смесь сушили над MgSO_4 концентрировали в вакууме и остаток очищали дважды с помощью хроматографии на основной окиси алюминия с использованием метиленахлорида/метанола 95/5, затем метиленахлорида/метанола/30% водного аммония 90/10/0,1 с получением 0,86г (60,8%) желаемого соединения

^1H ЯМР (CDCl_3) δ = 1,65 (ср, 2H, CH_2), 2,15 (шир полоса, 2H, обм D_2O , NH_2), 2,30 (с, 3H, NCH_3), 2,47 (т, 2H, $J^1 = 7,4\text{Гц}$, CH_2), 2,53 - 2,79 (ср, 6H, 3 CH_2), 3,85 и 3,87 (2с, 6H, 2 CH_3O), 6,71 - 6,82 (ср, 3H, 3Ar) м д

Описание 3

N-(3-Хлорпропил)-4-нитробензамид

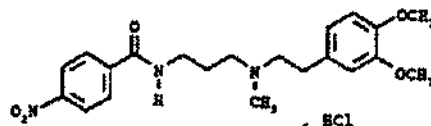


Раствор 6,43г (49ммоль) 3-хлорпропиламина и 13,6мл (98ммоль) триэтиламина в 220мл метиленахлорида охлаждали на ледяной бане и частями добавляли 9г (48,5ммоль) 4-нитробензоилхлорида. После перемешивания в течение 1 часа при комнатной температуре органическую фазу дважды промывали водой, сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме с получением 10,68г (91%) бежевых кристаллов. ^1H ЯМР соответствовал желаемой структуре

Пример 1

N-[3-[[2-(3,4-

Диметоксифенил)этил]метиламино]пропил]-4-нитробензамид хлорид



E1

800мг (3,17ммоль) N-[2-(3,4-диметоксифенил)этил]-N-метил-1,3-пропандиамина (D2), 630мг (3,33ммоль) 4-нитробензоилхлорида и 0,35г (3,49ммоль) триэтиламина в 30мл метиленахлорида перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Смесь промывали водой, сушили над MgSO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток дважды очищали с помощью хроматографии на силикагеле с использованием метиленахлорида/метанола 97/3, затем 94/6, получая 700мг (55%) желаемого соединения в виде основания. Это соединение превращали в соль в метиленахлориде путем добавления раствора хлористоводородной кислоты в диэтиловом эфире, получая 594мг (43%) желаемого соединения в виде желтого твердого вещества т пл = 80 - 90°C

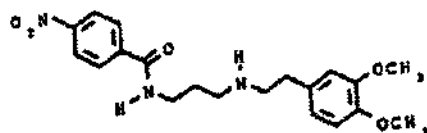
^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ = 2,00 (ср, 2H, CH_2), 2,79 (с, 3H, NCH_3), 2,90 (ср, 2H, CH_2), 2,95 (ср, 2H, CH_2), 3,20 (ср, 2H, CH_2), 3,35 (ср, 2H, CH_2), 3,72 и 3,74

(2с, 6H, 2CH₃O), 6,80 - 6,96 (ср, 3H, Ar), 8,12 (д, 2H, J = 7,9Гц, Ar), 8,33 (д, 2H, J = 7,9Гц, Ar), 9,05 (ушир, полоса, 1H, обм D₂O, NH), 10,45 (шир полоса, 1H, обм D₂O, NH) м д

Пример 2

N-[3-[[2-(3,4-

Диметоксифенил)этил]амино]пропил]-4-нитробензамида хлорид



E2

Раствор 10,62г (44ммоль) N-(3-хлорпропил)-4-нитробензамида (D3), 8,1г (45ммоль) гомовератриламида и 6,26мл триэтиламина в 200мл метиленхлорида нагревали при температуре кипения в колбе с обратным холодильником в течение 48 часов. Растворитель затем концентрировали в вакууме и остаток растворяли в воде. Водную фазу сначала промывали метиленхлоридом, затем доводили до щелочной реакции водным раствором NaOH и, наконец, дважды экстрагировали метиленхлоридом. Эту вторую органическую фазу сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме с получением 12г неочищенного остатка. Этот остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле с использованием CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH 85/10/5 с получением 4,4г соединения заголовка в виде желтого масла (свободное основание).

Это соединение растворяли в метаноле и подкисляли раствором безводного хлористого водорода в диэтиловом эфире, получая после высушивания 4,4г соединения заголовка в виде легких бежевых кристаллов. Т.пл 141-2°C.

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ = 1,93 (ср, 2H, CH₂), 2,89 - 3,16 (ср, 6H, 3xCH₃), 3,40 (ср, 2H, CH₂), 3,72 и 3,75 (2с, 6H, 2xOCH₃), 6,74 - 6,91 (ср, 3H, Ar), 8,12 (д, 2H, J = 8,6Гц, Ar), 8,32 (д, 2H, J = 8,6Гц, Ar), 9,12 (шир полоса, 2H, обм D₂O, NH₂⁺), 9,15 (т, 1H, обм D₂O, NH) м д

Фармакологические данные

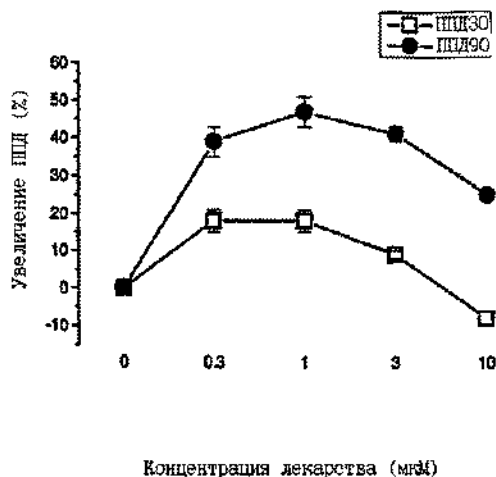
Методология

Морским свинкам (300 - 350г) делали анестезию путем внутривенной инъекции пентобарбитала натрия (60мг/кг). После торакотомии сердце быстро иссекали и помещали в оксигенированный раствор Тироде. Папиллярные мышцы из правого желудочка удаляли. Препараты затем фиксировали на силиконовой основе 5мл органной бани и заливали оксигенированным раствором Тироде с поддерживаемой температурой 37±1°C.

Модифицированный раствор Тироде (pH 7,35) содержал следующее (мМ): NaCl 125, KCl 4,0,

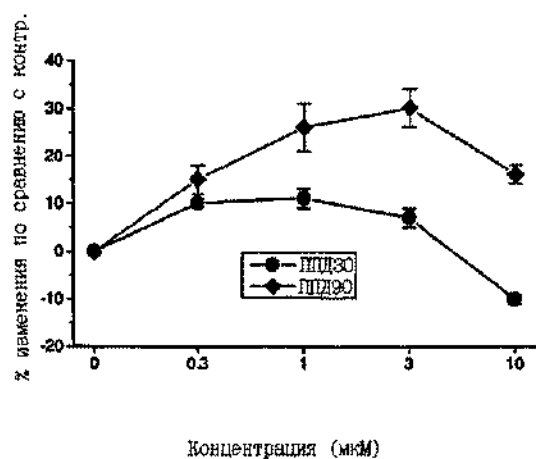
MgCl₂ 0,5, CaCl₂ 1,8, NaHCO₃ 24, NaH₂PO₄ 0,9 и глюкозу 5,5. Раствор уравнивали газовой смесью из 95% O₂ - 5% CO₂. После периода стабилизации (по крайней мере 1 час) измеряли трансмембранные потенциалы действия с помощью общепринятых микроэлектродов (10МОм), соединенных с высокоомным входом усилителя (BIOLOGIC VF 180). Внешние стимулы подводили к препарату с помощью биполярных платиновых электродов, помещенных на конце мышцы. Продолжительность импульса составляла 1мсек, и амплитуда была в два раза больше пороговой. Продолжительность основного цикла составляла 1000мсек (стимулятор PULSAR 6i). Сигналы наблюдали на запоминающем осциллооскопе (GOULD 1602) и одновременно регистрировали на цифровом записывающем устройстве (BIOLOGIC DTR 1200) для дальнейшего анализа.

Производили измерения амплитуды потенциала действия (АПД) и продолжительности потенциала действия при 30 и 90% реполяризации (ППД30 и ППД90, соответственно). Регистрацию производили через 30 мин после уравнивания каждой концентрации. Для анализа использовали только те показания, при которых одни и те же границы сохранялись во время всего эксперимента.



Действие соединения из примера 1 на продолжительность потенциала действия (ППД), регистрируемую у папиллярной мышцы морских свинок. Продолжительность потенциала действия измерялась при 30% (ППД30) и 90% (ППД90) реполяризации.

Продолжительность потенциала действия



Эффект из примера 2 на продолжительность потенциала действия, измеренную при 30% (ППД30) и при 90% (ППД90) реполяризации у изолированной папиллярной мышцы морских свинок. Значения являются средними изменениями в процентах по сравнению с контрольными значениями, определенными в отсутствии соединения (0).