



[12] 发明专利说明书

CN 1021908C

[21] 专利号 ZL 86102285

[51]Int.Cl³

C07C 237 / 04

[45]授权公告日 1993年8月25日

[24]颁证日 93.6.20

[21]申请号 86102285.8

[22]申请日 86.4.1

[30]优先权

[32]85.4.2 [33]JP [31]69694 / 85

[73]专利权人 中外制药株式会社

地 址 日本东京都

[72]发明人 高木道郎 加藤保幸 山崎保

[74]专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利

C07C 231 / 00 A61K 31 / 16

代理部

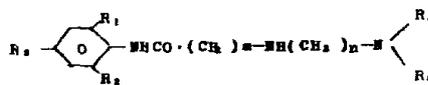
代理人 唐 跃 穆德俊

说明书页数: 附图页数:

[54]发明名称 新的二胺衍生物的制备方法

[57]摘要

本文中公开了具有如下通式的化合物或其盐及其制备方法:

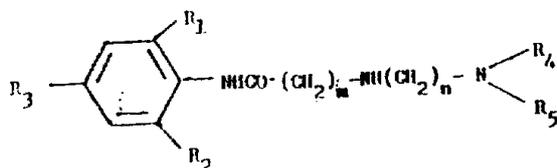


(式中 R₁ 和 R₂ 各为具有 1 到 3 个碳原子的烷基, 它们可以相同或不相同; R₃ 是氢原子或具有 1 到 3 个碳原子的烷基; R₄ 和 R₅ 各为氢原子或具有 1 到 8 个碳原子的烷基, 它们可以相同或不相同; m 和 n 各为 1 到 7 中的整数, 它们可以相同或不相同; 但 R₄ 和 R₅ 不同时是氢原子).

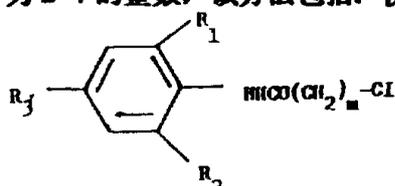
该化合物具有所希望的强治疗心律不齐效果, 不希望的副作用极小, 故可用于治疗心律不齐.

权利要求书

1.一种制备下式化合物的方法:



其中, R_1 和 R_2 可相同或不同, 分别为甲基或乙基; R_3 为氢或甲基; R_4 和 R_5 可相同或不同, 分别为甲基, 乙基, 异丙基或异丁基, 或 R_4 和 R_5 一起形成含 3-8 个碳原子环烷基; m 为 2-5 的整数, n 为 2-7 的整数, 该方法包括: 使式为



的 N-氯代烷酰基苯胺衍生物, (式中 R_1 , R_2 , R_3 以及 m 的定义同上所述) 与式为 $H_2N-(CH_2)_n-N \begin{smallmatrix} R_4 \\ R_5 \end{smallmatrix}$ 的二胺衍生物反应(式中 R_4 , R_5 及 n 定义同上所述)。

2.根据权利要求 1 的方法, 其中所说的反应是在升温条件下于惰性溶剂中, 在碱存在下进行。

3.根据权利要求 1 的方法, 其中所说的惰性溶剂选自苯、甲苯、二甲苯、二氯甲烷、氯仿和乙酸乙酯, 而所说的碱选自三甲胺、三乙胺、吡啶、碳酸钾和碳酸钠。

4.根据权利要求 1 的方法, 其中所说的反应是在从 20℃ 到 150℃ 的温度下进行。

5.根据权利要求 1 的方法, 其中所说的反应是在回流温度及三乙胺存在下, 在甲苯中进行的。

本项发明是关于用在治疗心律不齐方面的新的二胺衍生物。

本发明所要求保护的各化合物是新的并从未在文献中报道时。

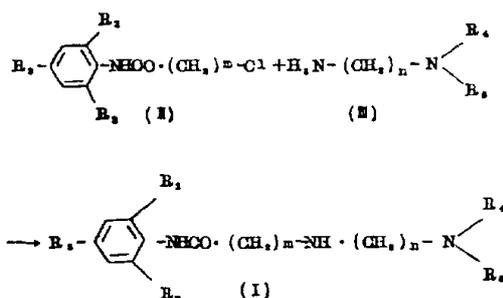
目前临床上应用的抗心律不齐药包括: 利多卡因、达舒平以及普鲁卡因酰胺。在临床应用上, 利多卡因适用于静脉内或肌内给药。《英国医学杂志》, 1970 年第二期第 29-30 页及“莫克索引”, 1983 年第 10 版, 第 5304 页) 而不适于口服, 这

是因为血液中的药物浓度太低, 以致于不能达到所要求的效果。达舒平由于口服时显出长效性而很适用于临床, 但它却产生种种所不希望的副作用。[见“chiryogaku (Therapeutics)”1983 年第 11 卷, 第 4 号 512 页; 及“莫克索引”1983 年第十版 3378 页]。由达舒平所产生的副作用有: 口渴 (hydrodipgia)、尿闭、便秘、眩晕、视力模糊和呕吐, 凡此种均可能是由于达舒平的抗胆碱能作用所引起的。发现由于患糖尿病而引起前列腺肥大与神经性膀胱的患者的尿闭发生率很高。达舒平还有心肌抑制作用, 故对于患有心力衰竭或可能有潜在性心力衰竭的患者一定要谨慎用药。

已知普鲁卡因酰胺具有如下缺点: 它显示抗胆碱能及导致心肌无力, 并能引起低血压 (Medicina, Vol.20, No.7, P.1115, 1983; 和 Gekkan Yakuji, Vol.26, No.5, P.155, 1984)。

本发明者们共同致力于开发一种副作用最小而抗心律不齐作用强的药物。结果发现, 本发明所要求保护的化合物没有上述现存的诸种抗心律不齐药物的一切缺点。

本发明的式 (I) 化合物可通过在有一种碱存在下, 在惰性溶剂中由式 (II) 的 N-氯代烷酰基苯胺衍生物与式 (III) 的二胺衍生物起反应来制备。反应式可表示如下:



(式中 R_1 与 R_2 可以相同或不同, 它们各为具有 1-3 个碳原子的烷基; R_3 是氢原子或具有 1-3 个碳原子的烷基; R_4 及 R_5 可以相同或不同, 它们各为氢原子、具有 3-8 个碳原子的烷基或具有 1-8 个碳原子的环烷基; m 与 n 亦可相同或不同, 它们各为 1-7 中的整数; 但上式中 R_4 及 R_5 不能同时是氢原子)。

尽管用于 N-氯代烷酰基苯胺 (II) 和二胺 (III) 之间的反应的溶剂可包括象二氯甲烷、氯仿、乙酸乙酯等溶剂-这些溶剂通常可用于和上述反应相似

的反应,但不是以苯、甲苯和二甲苯为好。

该反应最好是在回流温度下,在含有三乙胺的甲苯中进行。

更具体地说,式(I)中的 R_1 与 R_2 可以是甲基或乙基,以甲基为好; R_3 可以是氢原子或甲基,以氢原子为好; R_4 及 R_5 可以是氢原子、甲基、乙基、异丙基、正丁基、异丁基、叔丁基、正己基或环辛基,以甲基、乙基、异丙基、异丁基较佳; m 可以是2到5中的一个整数,以2或3较好; n 可以是2到7中的一个整数,以2或3较好。

本发明中的化合物可以通过常用的方法转变为相应的盐类。

为说明本项发明,提供下列参考例及实施例,但决不能认为这些例子是本发明的限制。

参考例

3-氯-2', 6'-二甲基丙酰苯胺的合成:

将(60.5克)2, 6-二甲基苯胺与(45克)碳酸钾的混合物溶解于(1200毫升)乙酸乙酯与水(3:1)的混合液中。往冰冷却的混合物中在搅拌下滴入100毫升含有(52.5毫升)氯丙酰氯的乙酸乙酯溶液。在室温下将此反应混合物搅拌3小时,随后分离出水层。有机层用饱和碳酸氢钠水溶液与饱和氯化钠水溶液洗涤,然后用芒硝干燥。真空下蒸馏除去溶剂后,得到无色粉末。用乙醇重结晶,得96.5克无色针状体(产率:90.8%)。熔点131℃。

NMR(CDCl₃) δ : 2.10(3Hx2, s, PhCH₃), 2.68(2H, t, J=7.0HzC-2H), 3.74(2H, t, J=7.0Hz, C-3H), 6.92(3H, s, PhH), 7.40(1H, 宽峰 s, NH)

实施例1

3-(二异丙氨乙氨基)-2', 6'-二甲基丙酰苯胺(1号化合物的合成):

将100毫升含有(6.1克)N, N-二异丙基乙二胺、(3.6克)3-氯-2', 6'-二甲基丙酰苯胺和(2.0毫升)三乙胺的混合物的甲苯溶液回流加热6小时。冷却后,在真空下蒸馏除去反应溶剂。于残余物中加入200毫升氯仿,混合物用饱和碳酸氢钠水溶液和饱和氯化钠水溶液洗。用芒硝盐类干燥后,在真空下蒸馏除去溶剂,得到淡黄色粉末。用正己烷重结晶,得3.0克无色针状体(产率:66.9%)。熔

点:78.8℃。

元素分析:

按C₁₉H₃₃N₃O

计算(%): C71.43, H10.41, N13.15.

实测(%): C71.25, H10.44, N13.17.

NMR(CDCl₃) δ : 0.94(3Hx4, d, J=6.0Hz, CHCH₃), 2.18(3Hx2, s, PhCH₃), 2.40-2.70(2Hx3, m, NCH₂), 2.75-3.20(1Hx2, m, CH₂^{CH₃}_{CH₃}), 2.96(2H, t, J=6.0Hz, COCH₂), 6.96(3H, s, phH), 10.00(1H, 宽峰 s, NH)

将得到游离碱的乙醇溶液用HCl饱和的乙醚处理,得到一无色针状体(有吸湿性的,双盐酸盐),熔点198.3℃。

同样游离碱的乙醇溶液用磷酸处理,得无色针状体(双磷酸盐),熔点212.0℃。

元素分析:

按C₁₉H₃₃N₃O · 2H₃PO₄

计算(%): C44.27, H7.63, N8.15.

实测(%): C44.47, H7.68, N8.24.

实施例2:

3-(二甲氨丙氨基)-2', 6'-二甲基丙酰苯胺(2号化合物)的合成:

将60毫升含有(3.74毫升)N, N-二甲基-1, 3-丙二胺、(2.12克)3-氯-2', 6'-二甲基丙酰苯胺与(2.0毫升)三乙胺的混合物的甲苯溶液按实施例1所述方法进行处理,得到重2.29克的无色油状物(产率:82.7%)。

NMR(CDCl₃) δ : 2.12, 2.16(各为3Hx2, s, PhCH₃, NCH₃), 2.96(2H, t, J=5Hz, COCH₂), 6.95(3H, s, PhH), 9.66(1H, 宽峰 s, NH).

此化合物的盐酸盐是无色针状体(具有吸湿性),其熔点为201.3℃。同一化合物的磷酸盐是一种熔点为219.8℃的无色针状物。

元素分析:

按C₁₆H₂₇N₃O · 2H₃PO₄

计算(%): C40.60, H7.03, N8.88.

实测(%): C40.48, H7.03, N8.93.

实施例3

3-(二乙氨丙氨基)-2', 6'-二甲基丙酰苯胺(3号化合物)的合成:

将60毫升含有(4.73毫升)N, N-二乙基-1,

3-丙二胺、(2.12克)3-氯-2', 6'-二甲基丙酰苯胺及(2.0毫升)三乙胺的混合物的甲苯溶液按实施例1所述方法处理, 得到 2.2 克无色油状物(产率: 72.1%)。

NMR(CDCl₃) δ : 2.18(3H \times 2, s, PhCH₃), 2.30-3.10(2H \times 5, m, NCH₂), 2.96(2H, t, J=5Hz, COCH₂), 6.97(3H, s, PhH), 9.80(1H, 宽峰 s, NH)

此化合物的盐酸盐为一种无色粉末(收湿的), 熔点为 81.3 $^{\circ}$ C。同样化合物的磷酸盐是熔点为 187.2 $^{\circ}$ C 的无色针状物。

元素分析:

按 C₁₈H₃₁N₃O \cdot 2H₃PO₄ \cdot 4/3H₂O

计算(%): C41.11, H7.61, N7.97.

实测(%): C40.95, H7.48, N8.47.

实施例 4

3-(异丙氨乙氨基)-2', 6'-二甲基丙酰苯胺(4号化合物)的合成:

将 300 毫升溶有(20.0克)N-异丙基-1, 2-乙二胺、(13.9克)3-氯-2', 6'-二甲基丙酰苯胺以及(10毫升)三乙胺的混合物的甲苯溶液按实施例1所示方法处理, 得到淡黄色粉末。用正己烷重结晶后, 得到 11.5 克无色针状体(产率: 63.2%)。熔点 69.5 $^{\circ}$ C。

NMR(CDCl₃) δ : 2.18(3H \times 2, s, PhCH₃), 2.40-3.08(9H, m, CH₂, CH₂ $\begin{smallmatrix} \text{CH}_3 \\ \diagdown \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$), 6.96(3H, s, PhH), 9.62(1H, 宽峰 s, NH)

元素分析:

按 C₁₆H₂₇N₃O

计算(%): C69.28, H9.81, N15.15.

实测(%): C69.46, H9.81, N15.07.

该化合物的磷酸盐为熔点 135.8 $^{\circ}$ C 的无色针状物。

元素分析:

按 C₁₆H₂₇N₃O \cdot 2H₃PO₄ \cdot H₂O

计算(%): C39.11, H7.18, N8.55.

实测(%): C39.61, H6.90, N8.71.

表 1 所示的 5 至 51 号化合物可通过重复实施例 1 所述的方法制备。(表见文后)

本发明的化合物显示显著的抗心律不齐作用, 其副作用较小。

下述是一些实验结果, 进行这些实验是为了说

明这些化合物的优点。除另有说明者外, 这些化合物均采用其相应盐的形式。

实验 1

抗由氯仿诱导的大鼠心律不齐的活性:

下述方法实际上是按 Erker 与 Baker 的方法进行的(见 Arch. Int. Pharmacodyn. 1980 年, 243 期, 97-102 页)。按 20 毫克/公斤的剂量给两组平均体重为 100 克的 Sprague-Dowley 雄性大鼠(每组 7 只, 3-4 周龄)肌肉注射氨基非林, 一组已禁食 24 小时, 另一组则未经禁食。注射 30 分钟后, 将这些大鼠放入一个 4000 毫升的玻璃烧杯中, 其盖有用 200 毫升氯仿浸渍的纱布。50 分钟后, 将大鼠从杯中复原, 切开它们的胸部, 检查它们心脏心室的纤维性颤动的存在。用心电图检查它们心律的特征。若观察不到显著纤维性颤动, 则用镊子触动心脏。当胸部切开或机械刺激后, 在各心室表面出现迅速而无规律的收缩并持续至少 5 秒钟时, 心脏可判断为纤维性颤动。

用氯仿处理 30 分钟前, 将悬浮于 3% 阿拉伯胶中的选定的化合物按不同剂量给大鼠口服(P.O)或腹膜内给药(i.P)。对每只大鼠测定心室纤维性颤动的预防百分率。对于对照组的大鼠, 则只给予 3% 的阿拉伯胶。实验结果如表 2 所示:(表 2 见文后)

实验 2

抗乌头碱所致大鼠心律不齐的作用:

用平均体重约 350 克的 Sprague-Dowley 雄性大鼠(9-10 周龄, 每组二只)基本按照 Vargftig 等人的方法(见 Europ. J. Pharmacol., 1969 年第六期, 第 49 页)进行了下述实验。

按 1 克/公斤的剂量对大鼠腹膜内给予尿烷将其麻醉。将一根聚乙烯导管插入每只大鼠的股动脉和股静脉, 通过股静脉给药, 同时测量股动脉的血压。

将乌头碱溶液按 1 微克/公斤/分钟的速率不断注入到静脉中, 同时, 每隔 5 分钟从静脉内给予选定之化合物。为防止乌头碱引起的呼吸困难干扰实验结果, 对每只大鼠静脉内给予 0.2 毫克/公斤的 d-筒箭毒碱, 然后通过一根插入到气管中的导管对其进行人工呼吸(每分钟呼吸 80 次)通过单独的换气装置供给 4 毫升空气。

在第二诱导期内通过做心电图辨别心律不齐;

极度向下偏移的 QRS 波群的出现可用做判断心律失常不齐的标志, 继续观察直至心室纤维性颤动出现。实验结果是用室性期外收缩和心室纤维性颤动出现所需之时间表示的, 如表 3 所示: (表 3 见文后)

实验 3

抗豚鼠的乌巴因所致心律不剂的作用:

按 1.2 克/公斤的剂量, 将尿酸腹膜内给预平均体重为 350 克的 Hartly 雄性鼠 (5-6 周龄, 每组 2 只) 而使其麻醉, 将聚乙烯插管同时插入其颈静脉和颈动脉, 通过颈静脉给药, 同时测量颈动脉的血压。在按 "J.Pharmacol.Exp.Ther", 1962 年第 136 期第 227 页上所述方法持续地静脉内注射乌巴因溶液前 5 分钟给予选定的实验用化合物。

在第二诱导期通过做心电图辨别心律不齐; 向下极度偏移 QRS 波群用做判断心室心律失常不齐的标志, 继续观察直至心室纤维性颤动出现和心跳停止为止。实验结果是用室性期外收缩、心室纤维性颤动以及心跳停止三者出现所需时间表示的, 如表 4 所示: (表 4 见文后)

实验 4

抗乙酰胆碱的作用 (I):

将 SD/Slc 雄性大鼠 (10 月龄, 每组 4 只) 用棍棒打死, 并立即提取其回肠。将该回肠以一克之量悬浮于在 27℃ 用 95% 氧气和 5% 二氧化碳的混合物氧化的克-汉二氏溶液中, 并用等渗法检测回肠反应。

实验用的每种化合物的抗胆碱能活性是用对 $10^{-6}M$ 的乙酰胆碱 (引起最大乙酰胆碱收缩反应的 60-70%) 的收缩反应之抑制百分比表示的。实验结果如表 5 所示: (表 5 见文后)

实验 5

抗乙酰胆碱作用 (II):

将戊巴比妥 (35 毫克/公斤) 以静脉内给药方式将小猎兔犬麻醉。按照 Sato 等人的方法进行了下述试验 ("Tohoku J.Exp.Med.", 1982 年, 108 期, 377-388 页)。切开每条狗的左下颌骨以辨别出下颌腺, 自该腺分泌出唾液的分泌管以及为该腺提供养份的动脉。先将一根聚乙烯导管插入分泌管。再将一根管子插入控制动脉的下颌腺, 该腺即被灌入来自股动脉的动脉血。将插入唾液分泌管的导管与一个滴数计数器相连, 记录所分泌的唾

液。唾液的分泌是由于动脉内给予乙酰胆碱而引起的。

在给予乙酰胆碱前一分钟, 将 100 微克 (0.1 毫升) 选定的一种化合物动脉内给药并检查其抑制唾液分泌的功能。本实验结果如表 6 所示: (表 6 见文后)

实验 6

对环己烯巴比妥钠所致睡眠时间的的影响:

按每公斤 50 或 100 毫克的剂量给 ddy/Slc 雄性大鼠 (5-6 周龄, 每组 10 只) 口服本发明的某种选定化合物。一小时后, 对每只大鼠腹膜内给予 2.5 毫克/公斤的环己烯巴比妥, 使之失去正交反射机能。测量每只大鼠恢复正交反射机能所需的时间。

作为对照药物, 口服给予 50 或 100 毫克/公斤的达舒平和 5 毫克/公斤的安定。结果如表 7 所示: (表 7 见文后)

实验 7

对血糖含量的影响:

将 SD/Slc 雄性大鼠 (体重 250 克, 每组 6 只) 断食一夜后, 在未麻醉下从每只大鼠的尾静脉中抽取 20 微升血样。记录每份血样的糖含量。选定一种本发明中的化合物, 将其悬浮在 3% 阿拉伯胶中并将该悬浮液按每公斤 50 或 200 毫克的剂量给每只大鼠口服。分别在服药药后 2 小时、4 小时和 6 小时抽取血样并测量血糖含量。采用 "新血糖试验法" (Boehringer, Mannheim) 来测定血糖含量。

给对照组服用 3% 的阿拉伯胶溶液, 并将达舒平作为对比药物给药。结果如表 8 所示: (表 8 见文后)

正如上述实验结果表明的, 本发明诸化合物对于治疗源于心室和心房的心律不齐具有多种效果。尤其是这些化合物呈现出一个延长了时间的持续的抗心律不齐活性。它们没有治疗心律不齐时所不希望有的诸如抗胆碱能作用、中枢神经抑制作用以及血糖降低作用等副作用。因此, 本发明诸化合物具有作为高度安全而有效的抗心律不齐药物的潜在用途。

表 1 (续)

化合物 编号	R ₁	R ₂	R ₃	m	n	R ₄	R ₅	性质	盐	
									酸	m.p. (°C)
29	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	2	3	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	油状物	2·H ₃ PO ₄	173
30	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	2	3	i-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇	"	2·H ₃ PO ₄	194
31	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	2	3	i-C ₄ H ₉	i-C ₄ H ₉	"	2·H ₃ PO ₄	179
32	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	2	3	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	"	2·H ₃ PO ₄	180
33	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	2	4	i-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇	"	2·HCl	47
34	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	2	4	i-C ₄ H ₉	i-C ₄ H ₉	"	2·H ₃ PO ₄	147
35	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	2	5	i-C ₄ H ₉	i-C ₄ H ₉	"	2·H ₃ PO ₄	171.4
36	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	2	7	i-C ₄ H ₉	i-C ₄ H ₉	"	2·H ₃ PO ₄	76
37	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	3	2	i-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇	"	2·H ₃ PO ₄	114
38	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2	2	CH ₃	CH ₃	"	2·H ₃ PO ₄	184
39	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2	2	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	"	2·H ₃ PO ₄	149
40	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2	2	H	i-C ₃ H ₇	"	2·H ₃ PO ₄	180
41	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2	2	i-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇	"	2·H ₃ PO ₄	216
42	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2	2	i-C ₄ H ₉	i-C ₄ H ₉	"	2·H ₃ PO ₄	161

表 1 (续)

化合物 编号	R ₁	R ₂	R ₃	m	n	R ₄	R ₅	性质	盐	
									a酸.d	m.p (°C)
43	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2	2	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	油状物	2·H ₃ PO ₄	157
44	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2	3	CH ₃	CH ₃	"	2·H ₃ PO ₄	208
45	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2	3	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	"	2·H ₃ PO ₄	214
46	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2	3	i-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇	"	2·H ₃ PO ₄	188
47	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2	3	i-C ₄ H ₉	i-C ₄ H ₉	"	2·H ₃ PO ₄	175
48	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2	3	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	"	2·H ₃ PO ₄	137
49	CH ₃	CH ₃	CH ₃	2	4	i-C ₄ H ₉	i-C ₄ H ₉	"	2·H ₃ PO ₄	140
50	CH ₃	CH ₃	CH ₃	3	2	i-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇	"	2·H ₃ PO ₄	203
51	CH ₃	CH ₃	CH ₃	3	3	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	"	2·H ₃ PO ₄	188

表 1



化合物 编号	R ₁	R ₂	R ₃	m	n	R ₄	R ₅	性质	盐	
									酸	m.p. (°C)
5	CH ₃	CH ₃	H	2	2	CH ₃	CH ₃	油状物	2·H ₃ PO ₄	230
6	CH ₃	CH ₃	H	2	2	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	"	2·H ₃ PO ₄	213
7	CH ₃	CH ₃	H	2	2	i-C ₄ H ₉	i-C ₄ H ₉	"	2·H ₃ PO ₄	162.8
8	CH ₃	CH ₃	H	2	2	H	t-C ₄ H ₉	"	2·H ₃ PO ₄	161
9	CH ₃	CH ₃	H	2	2	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	"	2·H ₃ PO ₄	163
10	CH ₃	CH ₃	H	2	2	n-C ₆ H ₁₃	n-C ₆ H ₁₃	"	2·H ₃ PO ₄	164.1
11	CH ₃	CH ₃	H	2	3	i-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇	"	2·H ₃ PO ₄	192.3
12	CH ₃	CH ₃	H	2	3	i-C ₄ H ₉	i-C ₄ H ₉	"	2·H ₃ PO ₄	179
13	CH ₃	CH ₃	H	2	3	n-C ₄ H ₉	n-C ₄ H ₉	"	2·H ₃ PO ₄	114
14	CH ₃	CH ₃	H	2	3	H	Cyclo-octyl	"	2·HCl	179
15	CH ₃	CH ₃	H	2	4	i-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇	"	2·H ₃ PO ₄	165.8

表 1 (续)

化合物 编号	R ₁	R ₂	R ₃	m	n	R ₄	R ₅	性质	盐	
									酸	m.p. (°C)
16	CH ₃	CH ₃	H	2	4	i-C ₄ H ₉	i-C ₄ H ₉	油状物	2·H ₃ PO ₄	126.5
17	CH ₃	CH ₃	H	2	5	i-C ₄ H ₉	i-C ₄ H ₉	"	2·H ₃ PO ₄	147.2
18	CH ₃	CH ₃	H	3	3	i-C ₄ H ₉	i-C ₄ H ₉	"	2·H ₃ PO ₄	116
19	CH ₃	CH ₃	H	3	3	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	"	2·H ₃ PO ₄	208
20	CH ₃	CH ₃	H	5	2	i-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇	"	2·H ₃ PO ₄	192.6
21	CH ₃	CH ₃	H	5	3	CH ₃	CH ₃	"	2·H ₃ PO ₄	121.8
22	CH ₃	CH ₃	H	5	3	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	"	2·H ₃ PO ₄	104.1
23	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	2	2	CH ₃	CH ₃	"	2·H ₃ PO ₄	176
24	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	2	2	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	"	2·H ₃ PO ₄	183
25	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	2	2	H	i-C ₃ H ₇	"	2·H ₃ PO ₄	194
26	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	2	2	i-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇	"	2·H ₃ PO ₄	204
27	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	2	2	i-C ₄ H ₉	i-C ₄ H ₉	"	2·H ₃ PO ₄ 2·HCl	154 59
28	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	2	3	CH ₃	CH ₃	"	2·H ₃ PO ₄	201

表 2

化合物 编 号	剂 量 (毫克/公斤)	给药 途径	预防百分率	
			经过禁食	未经过禁食
对照物	-	-	21.8	19.6
利多卡因	20	i.P.	77.1	-
达舒平	10	P.O.	49.6	37.6
1	1	i.P.	-	85.7
1	25	P.O.	85.7	85.7
2	1	"	-	71.4
3	1	"	-	100.0
4	1	"	-	100.0
11	1	"	-	85.7
12	1	"	-	85.7
14	1	"	-	85.7
31	1	"	-	100.0
35	1	"	-	100.0

表 3

化合物编号	剂 量 (毫克/公斤)	室性期外收缩 (分钟)	心室纤维性颤动 (分钟)
未经处理的	-	14.3	35.3
达 舒 平	10	22.6	78.2
1	5	45.2	>120.0
2	5	25.5	36.5
3	5	27.4	>120.0
4	10	34.4	>120.0
11	5	26.2	73.8
11	10	44.2	>120.0
12	5	26.2	30.2
31	5	26.1	>90.0
35	5	24.5	84.5

表 4

化合物编号	剂 量 (毫克/公斤)	室性期外收缩 (分钟)	心室纤维性颤动 (分钟)	心跳停止 (分钟)
未经处理的	-	28.5	35.1	41.2
达 舒 平	10	41.1	54.3	59.6
1	5	42.1	45.4	51.3
2	5	31.0	38.5	39.5
2	10	38.1	43.4	48.7
3	10	34.4	42.2	48.4
4	10	42.5	59.5	66.5
11	10	35.3	45.3	52.4
12	10	45.4	48.2	56.6
31	5	34.1	51.0	57.8
35	5	45.4	48.4	56.2

表 5

化合物编号	剂量 (M)	抑制百分比
阿托品	10^{-8}	100
达舒平	10^{-4}	89
1	10^{-4}	20
2	"	7
3	"	28
4	"	0
11	"	0
18	"	0
35	"	9

实验 5

抗乙酰胆碱作用 (II) :

表 6

化合物编号	剂量 (微克)	抑制百分比
阿托品	1	42.9
达舒平	100	41.7
1	100	0

表 7

化 合 物		剂 量 (毫克/公斤)	睡眠时间, 分钟 (平均±S. E.)
编 号	盐		
未经处理的	-	-	53.9±2.7
达舒平	H ₃ PO ₄	50	59.8±3.3
达舒平	"	100	53.5±2.4
安 定	-	5	136.4±5.8**
1	未加盐	50	47.8±2.8
1	"	100	58.2±5.1
1	HCl	100	50.0±2.8
2	H ₃ PO ₄	50	54.1±3.7
3	"	50	54.0±2.4
3	"	100	52.4±2.6
4	"	50	50.9±2.4
4	"	100	55.0±3.9

** p < 0.05 (与未经处理组睡眠时间有显著差异)

表 8

化合物 编号	剂量 (毫克/ 公斤)	血 糖 含 量			
		0 小时 (毫克/分升)	2 小时 (毫克/分升)	4 小时 (毫克/分升)	6 小时 (毫克/分升)
对照物	-	63.6±3.7	62.7±5.6	54.1±3.9	62.9±3.1
达舒平	50	75.2±5.9	46.9±1.7*	41.9±2.9*	45.8±2.0***
达舒平	200	64.5±5.6	41.7±3.1**	29.7±3.2***	36.9±2.6***
1	50	68.4±4.0	63.0±4.1	58.1±2.2	59.9±2.6
1	200	83.7±3.0	55.4±5.7	73.4±7.2	71.2±3.2
2	50	77.6±5.5	61.3±2.2	63.7±4.5	64.4±4.4
2	200	76.1±2.4	52.9±3.2	58.3±2.6	56.8±1.7
4	50	81.2±2.4	60.8±3.4	57.5±1.6	61.5±0.6
4	200	69.1±2.9	57.4±3.0	58.5±2.1	59.0±1.8
11	50	71.8±2.9	61.8±3.1	64.0±2.2	63.8±1.5
11	200	62.3±2.7	52.0±3.5	58.8±3.8	68.6±1.5

(平均 ± S. E.)

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$
 (与在 0、2、4、6 小时之对照组数值有显著性差异。)