[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
C07D413/12
A61K 31/42 C07D413/14
A61K 9/19 C07D261/16

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 98804614.8

[45] 授权公告日 2004 年 12 月 15 日

[11] 授权公告号 CN 1179961C

[22] 申请日 1998.4.2 [21] 申请号 98804614.8

[30] 优先权

[32] 1997. 4.28 [33] US [31] 08/847,797

[32] 1997. 9.26 [33] US [31] 08/938,444

[86] 国际申请 PCT/US1998/006680 1998.4.2

[87] 国际公布 WO1998/049162 英 1998.11.5

[85] 进入国家阶段日期 1999.10.28

[71] 专利权人 安瑟希夫制药公司

地址 美国得克萨斯州

[72] 发明人 吴成德 纳塔莉·布洛克
蒂莫西·科根 卡琳·凯勒
帕特里夏·伍沃德

审查员 刘姝晶

[74] 专利代理机构 永新专利商标代理有限公司

代理人 过晓东

权利要求书 32 页 说明书 202 页

[54] 发明名称 用于治疗内皮肽介导之疾病的磺酰胺

[57] 摘要

本发明提供噻吩基－、呋喃基－和吡咯基－磺酰胺，其药物学上可接受的盐，该盐和磺酰胺的制剂，以及使用该制剂和磺酰胺来调整或改变内皮肽族肽活性的方法。 具体而言，本发明提供 N－(异恶唑基)噻吩基磺酰胺、N－(异恶唑基)呋喃基磺酰胺和 N－(异恶唑基)吡咯基磺酰胺之钠盐的制剂。还提供制备疏水性磺酰胺之碱金属盐的方法。 该方法包括：在饱和碱金属盐溶液存在下将游离磺酰胺溶解在有机溶剂中，然后从有机相中回收所形成的磺酰胺盐。

ISSN1008-4274

1、式（I）化合物之药物学上可接受的盐：

$$Ar^2-SO_2-NH-Ar^1$$

其中：

Ar^1 为 5 元杂芳香环；

Ar^2 为噻吩基或硫萘基；且

所述盐为碱金属的药物学上可接受的盐或矿物酸的盐。

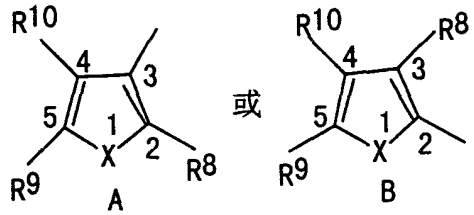
2、如权利要求 1 所述的药物学上可接受的盐，其中，Ar^2 为噻吩基。

3、如权利要求 1 所述的药物学上可接受的盐，其是碱金属盐。

4、如权利要求 1 所述的药物学上可接受的盐，其是钠盐。

5、如权利要求 1 所述的药物学上可接受的盐，其中，Ar^1 为异恶唑基或噻唑基。

6、如权利要求 1 所述的药物学上可接受的盐，其中，Ar^2 具有以下式 IV：



（IV）

其中 X 是 S；以及

R^8、R^9 和 R^{10} 分别独立地如下述（i）或（ii）进行选择：

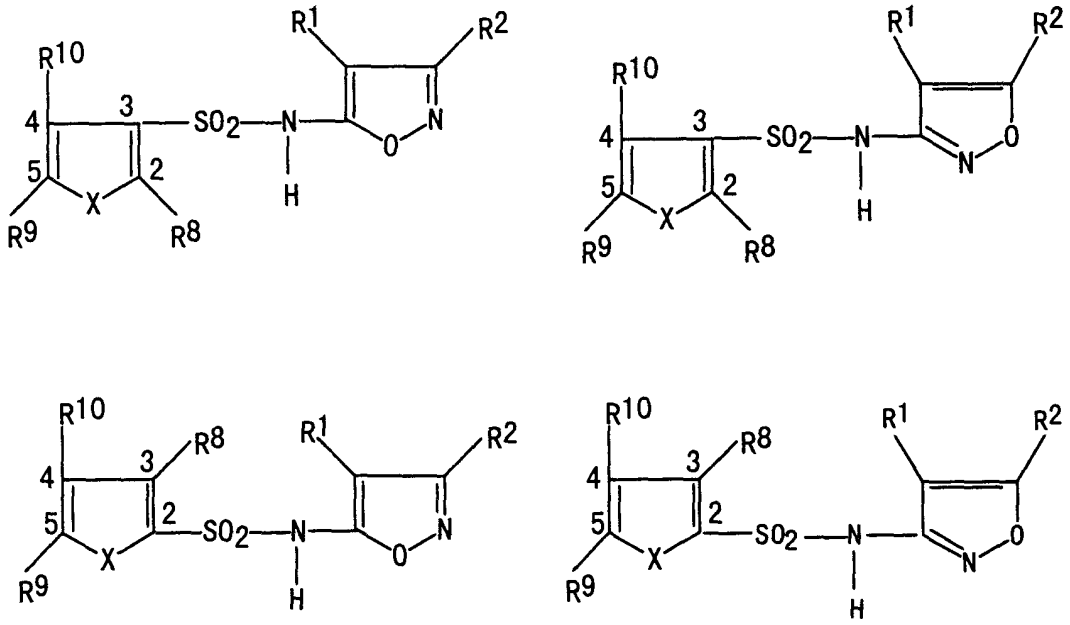
（i）R^8、R^9和R^{10}各包含氢或最多至50个碳原子，并分别选自于：氢、卤素、假卤化物、烷基、烷氧基、烯基、炔基、芳基、芳氧基、杂环基、芳烷基、芳烷氧基、环烷基、环烯基、环炔基、OH、CN、$C(O)R^{18}$、乙酰氧基－(CH=CH)－、CO_2R^{18}、SH、$(CH_2)_rC(O)(CH_2)_nR^{18}$、$(CH_2)_r(CH=CH)_S(CH_2)_nR^{18}$、$(CH_2)_rC(O)(CH=CH)_s(CH_2)_nR^{18}$、$(CH_2)_r(CH=CH)_sC(O)(CH_2)_nR^{18}$、$(CH_2)_rNH(CH=CH)_s(CH_2)_nR^{18}$、$(CH_2)_r(CH=CH)_sNH(CH_2)_nR^{18}$、$(CH_2)_rC(O)NH(CH_2)_nR^{18}$、$C(O)(CH_2)_rNH(CH_2)_nR^{18}$、$(CH_2)_rNH(CH_2)_nR^{18}$、$(CH_2)_rR^{18}$、$S(O)_mR^{18}$其中m是0－2，s、n和r分别独立地是0－6、HNOH、$NR^{18}R^{19}$、NO_2、N_3、OR^{18}、$R^{19}NCOR^{18}$和$CONR^{19}R^{18}$，其中R^{19}选自于：氢、烷基、烯基、炔基、芳基、烷芳基、烷氧基、芳氧基、杂环基、芳烷基、芳烷氧基、环烷基、环烯基、环炔基、$C(O)R^{20}$和$S(O)_nR^{20}$其中n是0－2；而R^{18}和R^{20}独立地选自于：氢、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、烷芳基、杂环基、烷氧基、芳氧基、芳烷基、芳烷氧基、环烷基、环烯基或环炔基；R^8、R^9和R^{10}中定义的任何基团是未取代的或者被一个或多个分别选自Z的取代基取代，所述Z是：氢、卤素、假卤化物、烷基、烷氧基、烯基、炔基、芳基、芳氧基、杂环基、芳烷基、芳烷氧基、环烷基、环烯基、环炔基、OH、CN、$C(O)R^{21}$、CO_2R^{21}、SH、$S(O)_nR^{21}$其中n＝0-2、NHOH、$NR^{22}R^{21}$、NO_2、N_3、OR^{21}、$R^{22}NCOR^{21}$和$CONR^{22}R^{21}$；R^{22}选自于：氢、烷基、烯基、炔基、芳基、烷芳基、杂环基、芳烷基、烷氧基、芳烷氧基、环烷基、环烯基、环炔基、$C(O)R^{23}$和$S(O)_nR^{23}$其中n是0－2；R^{21}和R^{23}独立地选自：氢、烷基、烯基、炔基、芳基、烷芳基、杂环基、芳烷基、芳烷氧基、环烷基、环烯基和环炔基；或

（ii）R^8、R^9和R^{10}中的任两个与它们所连接的碳原子一起形成芳香环，该环为3－16元环，而且可被一个或多个取代基所取代，所述取代基分别独立地选自于Z；R^8、R^9和R^{10}中的另外一个如（i）所述进

行选择。

7、如权利要求6所述的药物学上可接受的盐，其中，Ar^1是异恶唑基或噻唑基。

8、如权利要求1－6之一所述的药物学上可接受的盐，其中，所述化合物具有以下式V：



其中R^1和R^2如下述（i）、（ii）或（iii）进行选择：

（i）R^1和R^2分别独立地选自：H、NH_2、NO_2、卤素、假卤化物、烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、杂芳基、烷氧基、烷基氨基、烷基硫基、烷基氧基、卤烷基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳氧基、芳基氨基、芳基硫基、芳基亚磺酰基、芳基磺酰基、卤烷基、卤芳基、烷氧羰基、烷基羰基、氨基羰基、芳基羰基、甲酰基、取代或未取代的酰胺基、取代或未取代的脲基，其中烷基、烯基和炔基部分是包含1至14个碳原子的支链或直链，而芳基部分包含4－16个碳原子，但是R^2不是卤素或假卤化物；或者

（ii）R^1和R^2一起形成－$(CH_2)_n$－，其中n是3－6；或者

（iii）R^1和R^2一起形成1，3－丁二烯基。

9、如权利要求6所述的药物学上可接受的盐，其中，

如果R^8、R^9和R^{10}分别独立地选自于（i），则其选择条件是：如果R^8是$NR^{18}R^{19}$、OR^{18}、$R^{19}NCOR^{18}$、$CONR^{19}R^{18}$、CO_2R^{18}、$(CH_2)_rNH(CH=CH)_s(CH_2)_nR^{18}$、$(CH_2)_r(CH=CH)_sNH(CH_2)_nR^{18}$、$(CH_2)_rC(O)NH(CH_2)_nR^{18}$、$C(O)(CH_2)_rNH(CH_2)_nR^{18}$、$(CH_2)_rNH(CH_2)_nR^{18}$或$(CH_2)_rR^{18}$，而且$R^{18}$是包含5或6个成环元素的芳基，则该芳基至少具有两个取代基；而且

如果R^8、R^9和R^{10}分别独立地选自于（ii），则其选择条件是：Ar^2不是5－卤－3－低级烷基苯并[b]噻吩基、5－卤－3－低级烷基苯并[b]呋喃基、5－卤－3－低级烷基苯并[b]吡咯基。

10、如权利要求8所述的药物学上可接受的盐，其中，R^8是苯基乙酰基或苯基氨基羰基。

11、如权利要求10所述的药物学上可接受的盐，其中，R^9和R^{10}分别是氢。

12、如权利要求8所述的药物学上可接受的盐，其中，

R^1是H、低级烷基、卤素或假卤化物；而R^2是低级烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤烷基或氢。

13、如权利要求12所述的药物学上可接受的盐，其中，R^1是Br、Cl或低级炔基；而R^2是低级烷基、低级卤烷基或氢。

14、如权利要求8所述的药物学上可接受的盐，其中，

R^8选自于：$(CH_2)_rC(O)(CH_2)_nR^{18}$、$(CH_2)_rNH(CH_2)_nR^{18}$、$(CH_2)_r(CH=CH)_S(CH_2)_nR^{18}$、$(CH_2)_rC(O)(CH=CH)_s(CH_2)_nR^{18}$、$(CH_2)_r(CH=CH)_sC(O)(CH_2)_nR^{18}$、$(CH_2)_r(CH=CH)_sNH(CH_2)_nR^{18}$、$C=N(OH)(CH_2)_rR^{18}$、$(CH_2)_rC(O)NH(CH_2)_nR^{18}$、$C(O)(CH_2)_rNH(CH_2)_nR^{18}$、$(CH_2)_rNH(CH=CH)_s(CH_2)_nR^{18}$、$(CH_2)_rNH(CH_2)_nR^{18}$、$(CH_2)_rC(O)NH(CH_2)_nR^{18}$、$(CH_2)_rR^{18}$；

而R^9和R^{10}分别选自于：氢、卤素、假卤化物、烷基、烷氧基、烯基、炔基、芳基、芳氧基、杂环基、芳烷基、芳烷氧基、环烷基、环烯基、环炔基、OH、CN、$C(O)R^{18}$、$(OAc)(CH=CH)R^{18}$、CO_2R^{18}、SH、$(CH_2)_rC(O)(CH_2)_nR^{18}$、$(CH_2)_r(CH=CH)_S(CH_2)_nR^{18}$、$(CH_2)_rC(O)(CH=CH)_s(CH_2)_nR^{18}$、$(CH_2)_r(CH=CH)_sC(O)(CH_2)_nR^{18}$、$(CH_2)_rNH(CH=CH)_s(CH_2)_nR^{18}$、$C=N(OH)(CH_2)_rR^{18}$、$(CH_2)_r(CH=CH)_sNH(CH_2)_nR^{18}$、$(CH_2)_rC(O)NH(CH_2)_nR^{18}$、$C(O)(CH_2)_rNH(CH_2)_nR^{18}$、$(CH_2)_rNH(CH_2)_nR^{18}$、$(CH_2)_rR^{18}$、$S(O)_mR^{18}$其中m是0－2，s、n和r分别独立地是0－6、HNOH、$NR^{18}R^{19}$、NO_2、N_3、OR^{18}、$R^{19}NCOR^{18}$和$CONR^{19}R^{18}$，其中R^{19}选自于：氢、烷基、烯基、炔基、芳基、烷芳基、烷氧基、芳氧基、杂环基、芳烷基、芳烷氧基、环烷基、环烯基、环炔基、$C(O)R^{20}$和$S(O)_nR^{20}$其中n是0－2；而R^{18}和R^{20}独立地选自于：氢、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、烷芳基、杂环基、烷氧基、芳氧基、芳烷基、芳烷氧基、环烷基、环烯基和环炔基。

15、如权利要求14所述的药物学上可接受的盐，其中，选择R^8时的条件为：如果R^8是$(CH_2)_rC(O)NH(CH_2)_nR^{18}$、$(CH_2)_rR^{18}$ 或$(CH_2)_rC(O)NH(CH_2)_nR^{18}$，而且$R^{18}$是苯基，则该苯基至少在两个位置处被取代。

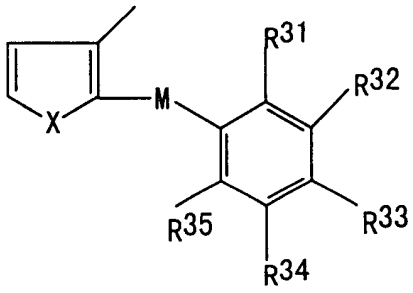
16、如权利要求 14 所述的药物学上可接受的盐，其中，R^9 和 R^{10} 分别独立地是氢、卤素、低级烷基或卤低级烷基。

17、如权利要求 1－8 和 16 之一所述的药物学上可接受的盐，其中，Ar^2 是苯基氨基羰基噻吩基、苯基乙酰基噻吩基、或乙酰氧基苯乙烯基噻吩基。

18、如权利要求 17 所述的药物学上可接受的盐，其中，选择 Ar^2 的条件是：如果 Ar^2 是苯基氨基羰基噻吩基，则所述苯基被至少两个选自于 Z 的取代基所取代，所述 Z 是氢、卤素、假卤化物、烷基、烷氧基、烯基、炔基、芳基、芳氧基、杂环基、芳烷基、芳烷氧基、环烷基、环烯基、环炔基、OH、CN、$C(O)R^{21}$、CO_2R^{21}、SH、$S(O)_nR^{21}$ 其中 n＝0-2、NHOH、$NR^{22}R^{21}$、NO_2、N_3、OR^{21}、$R^{22}NCOR^{21}$ 和 $CONR^{22}R^{21}$；R^{22} 选自于：氢、烷基、烯基、炔基、芳基、烷芳基、杂环基、芳烷基、烷氧基、芳烷氧基、环烷基、环烯基、环炔基、$C(O)R^{23}$ 和 $S(O)_nR^{23}$ 其中 n 是 0－2；而 R^{21} 和 R^{23} 独立地选自：氢、烷基、烯基、炔基、芳基、烷芳基、杂环基、芳烷基、芳烷氧基、环烷基、环烯基和环炔基。

19、如权利要求 14 所述的药物学上可接受的盐，其中，R^{11} 是氢、低级烷基或芳基，该芳基是未经取代的或者是被低级烷基、卤素或氢取代；R^1 是氢、卤素、假卤化物、低级烷基或低级卤烷基；而 R^2 是氢、低级烷基或低级卤烷基。

20、如权利要求 8 所述的药物学上可接受的盐，其中，Ar^2 具有以下式 VI：



其中 M 为$(CH_2)_mC(O)(CH_2)_r$、$(CH_2)_mC(O)NH(CH_2)_r$、$CH(OH)(CH_2)_r$、$(CH_2)_m(CH=CH)(CH_2)_r$、$(CH_2)_mC(O)(CH_2)_sNH(CH_2)_r$、$(CH_2)_m(CH=CH)(CH_2)_r$、$C=N(OH)(CH_2)_r$、$(CH_2)_mC(O)(CH=CH)_sNH(CH_2)_r$、$CH(CH_3)C(O)(CH_2)_r$、$CH(CH_3)C(O)(CH_2)_m(CH=CH)(CH_2)_r$、$(CH_2)_r$、$(CH_2)_rO$、C(O)O，其中 m、s 和 r 分别独立地为 0－6；

R^{31}、R^{32}、R^{33}、R^{34}和R^{35}分别独立地选自以下（i）或（ii）：

（i）R^{31}、R^{32}、R^{33}、R^{34}和R^{35}分别独立地选自：H、OH、NHR^{38}、$CONR^{38}R^{39}$、NO_2、氰基、卤素、假卤化物、烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、杂芳基、烷氧基、烷氨基、烷硫基、卤烷基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、烷氧羰基、烷基羰基、烯基硫基、烯基氨基、烯基氧基、烯基亚磺酰基、烯基磺酰基、烷氧基羰基、芳基氨基羰基、烷基氨基羰基、氨基羰基、（烷基氨基羰基）烷基、羧基、羧基烷基、羧基烯基、烷基磺酰基氨基烷基、氰烷基、乙酰基、乙酰氧基烷基、羟烷基、烷氧基烷氧基、羟烷基、（乙酰氧基）烷氧基、（羟基）烷氧基、和甲酰基；或

（ii）取代环上相邻碳的R^{31}、R^{32}、R^{33}、R^{34}和R^{35}中的至少二个一起形成亚烷基二氧基、亚烷基硫氧基或亚烷基二硫基，这些基团是未经取代的或者通过一个或多个氢被卤素、低级烷基、低级烷氧基或卤代低级烷基置换而被取代，其它的R^{31}、R^{32}、R^{33}、R^{34}和R^{35}则如（i）进行选择，而且

R^{38}和R^{39}分别独立地选自：氢、烷基、烯基、炔基、芳基、卤烷基、

烷芳基、杂环基、芳烷基、芳烷氧基、烷氧基、芳氧基、环烷基、环烯基和环炔基，其条件是：如果 M 是$(CH_2)_mC(O)NH(CH_2)_r$，则 R^{31}、R^{32}、R^{33}、R^{34} 和 R^{35} 中的至少二个不是氢。

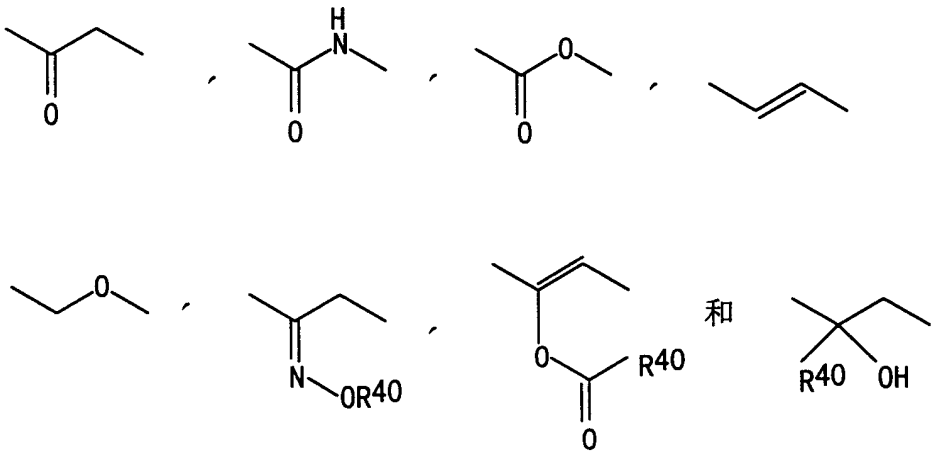
21、如权利要求 20 所述的药物学上可接受的盐，其中，M 为 $(CH_2)_mC(O)(CH_2)_r$、$(CH_2)_mC(O)NH(CH_2)_r$、$(CH_2)_m(CH=CH)(CH_2)_r$、$(CH_2)_mC(O)(CH_2)_sNH(CH_2)_r$、$(CH_2)_m(CH=CH)(CH_2)_r$、$C=N(OH)(CH_2)_r$、$CH(OH)(CH_2)_r$、$(CH_2)_r$、$(CH_2)_rO$、C(O)O。

22、如权利要求 20 所述的药物学上可接受的盐，其中，R^{31}、R^{32}、R^{33}、R^{34} 和 R^{35} 如以下（i）或（ii）进行选择：

（i）R^{31}、R^{32}、R^{33}、R^{34} 和 R^{35} 分别独立地选自于低级烷基、卤素、卤代低级烷基和低级烷氧基；和

（ii）R^{31}、R^{32}、R^{33}、R^{34} 和 R^{35} 中的至少两个形成亚乙基二氧基或亚甲基二氧基，而其他的则如（i）进行选择。

23、如权利要求 20 所述的药物学上可接受的盐，其中，M 选自于以下组中：

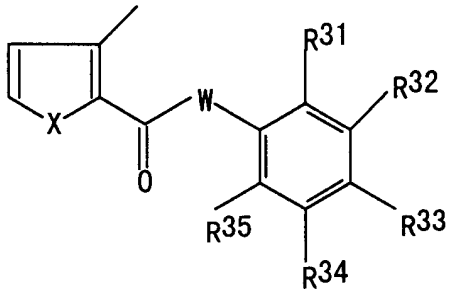


其中，R^{40} 是氢、烷基、烷氧基、烷氧基烷基或卤烷基。

24、如权利要求 20 所述的药物学上可接受的盐，其中，取代环上相邻碳的 R^{31}、R^{32}、R^{33}、R^{34} 和 R^{35} 中的至少二个一起形成亚烷基二氧基、亚烷基硫氧基或亚烷基二硫基，这些基团是未经取代的或者通过一个或多个氢被卤素、低级烷基、低级烷氧基或卤代低级烷基置换而被取代。

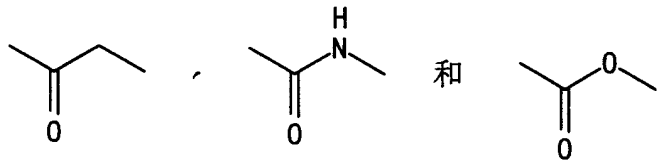
25、如权利要求 20 所述的药物学上可接受的盐，其中，R^{31} 和 R^{35} 中至少一个不是氢。

26、如权利要求 20 所述的药物学上可接受的盐，其中，Ar^2 具有以下式 VII：



其中 W 是 CH_2 或 NH。

27、如权利要求 20 所述的药物学上可接受的盐，其中，M 选自于以下组中：



28、如权利要求 23 所述的药物学上可接受的盐，其中，R^{40} 是甲基、乙基或氢。

29、如权利要求20所述的药物学上可接受的盐，其中，R^{31}、R^{32}、R^{33}、R^{34}和R^{35}如以下（i）或（ii）进行选择：

（i）R^{31}、R^{32}、R^{33}、R^{34}和R^{35}分别独立地选自于低级烷基、卤代低级烷基、苯基、烷氧基、低级烷基磺酰基氨基低级烷基、氰基低级烷基、乙酰基、低级烷氧基羰基、氰基、OH、乙酰氧基低级烷基、羟基低级烷基、乙酰氧基低级烷氧基或低级烷氧基羰基；或

（ii）R^{32}和R^{33}或者R^{33}和R^{34}形成亚烷基二氧基，而其他的R^{31}、R^{32}、R^{33}、R^{34}和R^{35}则如（i）进行选择。

30、如权利要求20所述的药物学上可接受的盐，其中，R^{31}、R^{32}、R^{33}、R^{34}和R^{35}如以下（i）或（ii）进行选择：

（i）R^{33}和R^{35}不是氢，并分别独立地选自于低级烷基或低级烷氧基；或

（ii）R^{31}或R^{35}中至少一个不是氢，而R^{32}和R^{33}或者R^{33}和R^{34}形成亚乙基二氧基或亚甲基二氧基。

31、如权利要求8所述的药物学上可接受的盐，其中，R^{9}和R^{10}形成一个环，使得Ar^{2}是苯并[b]噻吩基、苯并[b]呋喃基或吲哚基。

32、如权利要求31所述的药物学上可接受的盐，其中，选择R^{9}和R^{10}的条件是：有一个或多个取代基，而且它们不是5－卤和3－低级烷基，R^{8}、R^{9}和R^{10}中的另外一个选自于芳基、$(CH_2)_rR^{18}$、$C(O)R^{18}$、CO_2R^{18}、$NR^{18}R^{19}$、SH、$S(O)_nR^{18}$其中n是0－2、HNOH、NO_2、N_3、OR^{18}、$R^{19}NCOR^{18}$和$CONR^{19}R^{18}$。

33、如权利要求1所述的药物学上可接受的盐，其是钠盐，并是（苯

基乙酰基）噻吩磺酰胺。

34、如权利要求33所述的药物学上可接受的盐，其是N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[2－甲基－4，5－（亚甲二氧基）苯基乙酰基]噻吩－3－磺酰胺。

35、如权利要求1、2和5－34之一所述的药物学上可接受的盐，其中，所述药物学上可接受的盐选自于以下组中：钙、锂、镁、钾、磷酸氢钠、磷酸氢二钠、钠和锌。

36、如权利要求1－35之一所述的药物学上可接受的盐，其中，所述药物学上可接受的盐是磷酸氢钠和钠盐。

37、如权利要求35所述的药物学上可接受的盐，其是N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[2－甲基－4，5－（亚甲二氧基）苯基乙酰基]噻吩－3－磺酰胺。

38、如权利要求36所述的药物学上可接受的盐，其是N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[2－甲基－4，5－（亚甲二氧基）苯基乙酰基]噻吩－3－磺酰胺。

39、如权利要求1所述的药物学上可接受的盐，其选自于以下组中：4－氯－3－甲基－5－（2－(6－甲基苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯－5－基)乙酰基）－3－噻吩基磺酰胺基)异恶唑，钠盐；N^2－（3－氰甲基－2，4，6－三甲基苯基）－3－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基氨磺酰基）－2－噻吩羧酰胺，钠盐；N^2－（3－乙酰氧基甲基－2，4，6－三

甲基苯基）－3－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基氨磺酰基）－2－噻吩羧酰胺，钠盐；以及 N^2－（3－羟甲基－2，4，6－三甲基苯基）－3－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基氨磺酰基）－2－噻吩羧酰胺，钠盐。

40、如权利要求 39 所述的药物学上可接受的盐，其是 4－氯－3－甲基－5－（2－(6－甲基苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯－5－基)乙酰基）－3－噻吩基磺酰胺基)异恶唑的钠盐。

41、如权利要求 39 所述的药物学上可接受的盐，其是 N^2－（3－氰甲基－2，4，6－三甲基苯基）－3－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基氨磺酰基）－2－噻吩羧酰胺，钠盐。

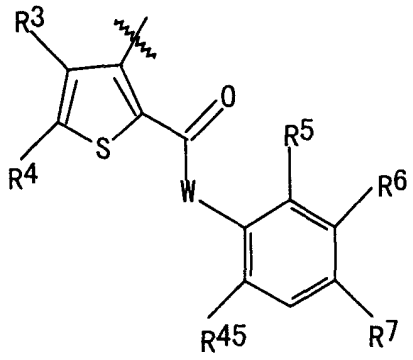
42、如权利要求 39 所述的药物学上可接受的盐，其是 N^2－（3－乙酰氧基甲基－2，4，6－三甲基苯基）－3－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基氨磺酰基）－2－噻吩羧酰胺，钠盐。

43、如权利要求 39 所述的药物学上可接受的盐，其是 N^2－（3－羟甲基－2，4，6－三甲基苯基）－3－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基氨磺酰基）－2－噻吩羧酰胺，钠盐。

44、如以下式（I）的化合物：

$$Ar^2-SO_2-NH-Ar^1 \qquad (I)$$

其中 Ar^1 是异恶唑基，而 Ar^2 具有以下式：



其中：R^3和R^4独立地选自：氢、卤素、氰基、氰烷基、$C(O)R^{41}$、烷基、烯基、环烷基和芳基，或者一起形成烯基；

W是O、NH或CH_2；

R^5、R^6和R^7独立地如（i）或（ii）进行选择，其条件是R^5、R^6和R^7中最多有一个为氢：

（i）R^6是氢、未经取代的烷基、羟基、未经取代的烷氧基、$C(O)R^{41}$、氨甲酰基氧基或烷氧基羰基氧基，而且

R^5和R^7分别独立地选自于氢、未经取代的烷基、羟基、$C(O)R^{41}$、氨甲酰基氧基或烷氧基羰基氧基；或

（ii）如果R^3和R^4中至少一个不是氢，则任意两个可形成亚烷基二氧基，而另外一个如（i）进行选择；而且

R^{45}选自于：烷基、$C(O)R^{41}$、$(CH_2)_xOH$和$CH(OH)(CH_2)_XCH_3$其中x是0－6、$S(O)_nR^{41}$其中n是0－2以及$C(=NR^{43})R^{41}$；

R^{41}是烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、环烷基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基、烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、烷基磺酰基烷基氨基、烷基磺酰基芳基氨基、芳基磺酰基烷基基或芳基磺酰基芳基氨基；而

R^{43}选自于羟基、烷氧基、烷基和芳基，其中

R^{41}和R^{43}是未经取代的或者被一个或多个选自Y的取代基所取代，所述Y是烷氧基、卤素、假卤化物、羧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基

或羟基，其条件是所述化合物不是N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（2，4，6－三甲基苯基氨基羰基）－噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（2，4，6－三甲基）苯基乙酰基－3－噻吩磺酰胺、N－（3，4－二甲基－5－异恶唑基）－2－[（2，4，6－三甲基苯氧基）羰基]噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[（2，4，6－三甲基苯氧基）羰基]－3－噻吩磺酰胺、或者N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[（2，4，6－三甲基苯氧基）羰基]噻吩－3－磺酰胺。

45、如权利要求44所述的化合物，其中，Ar^1是3－异恶唑基或5－异恶唑基。

46、如权利要求44或45所述的化合物，其中，

R^3和R^4独立地选自：氢、烷基、卤素、氰基、氰甲基、乙酰基、或环烷基，或者一起形成烯基；

R^5、R^6和R^7独立地如（i）或（ii）进行选择，其条件是R^5、R^6和R^7中最多有一个为氢：

（i）R^6是氢、未经取代的烷基、羟基、未经取代的烷氧基、$C(O)R^{41}$、氨甲酰基氧基或烷氧基羰基氧基，而且

R^5和R^7分别独立地选自于氢、未经取代的烷基、羟基、$C(O)R^{41}$、氨甲酰基氧基或烷氧基羰基氧基；或

（ii）如果R^3和R^4中至少一个不是氢，则任意两个可形成亚甲二氧基，而另外一个如（i）进行选择；

x是0或1；

n是2；

R^{41}是烷基、环烷基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基

氨基、烷基磺酰基氨基、或芳基磺酰基氨基；而且

R^{43}是羟基或烷氧基。

47、如权利要求44－46之一所述的化合物，其中，

Ar^1是4－氯－3－甲基－5－异恶唑基；

R^3和R^4分别独立地是氢、甲基、环丙基、氟、氯、氰基、氰甲基或乙酰基，或者一起形成丙烯；

R^5、R^6和R^7独立地如（i）或（ii）进行选择，其条件是R^5、R^6和R^7中最多有一个为氢：

（i）R^6是氢、甲基、羟基、甲氧基、乙酰基、氨甲酰基氧基或甲氧基羰基氧基，而且

R^5和R^7分别独立地选自于氢、甲基、羟基、乙酰基、氨甲酰基氧基或甲氧基羰基氧基；或

（ii）如果R^3和R^4中至少一个不是氢，则R^6和R^7形成亚甲二氧基，而R^5如（i）进行选择；而且

R^5是乙酰基、丙酰基、2－甲基丙酰基、环丙基羰基、苯甲酰基、环己基羰基、甲基、1－羟基－1－乙基、羟甲基、甲氧基乙酰基、氟乙酰基、羧基乙酰基、羟基乙酰基、肟乙酰基或SO_2R^{41}。

48、如权利要求44所述的化合物，其选自于以下组中：

N－（2－乙酰基－4，6－二甲基苯基）－3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－2－噻吩羧酰胺；

N－（2－苯甲酰基－4，6－二甲基苯基）－3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－羟基乙亚氨基－4，6－二甲基苯基）－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2，4－二甲基－6－丙酰基苯基）－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－异丁酰基－4，6－二甲基苯基）－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－(环己基羰基)－4，6－二甲基苯基）－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－(环丙基羰基)－4，6－二甲基苯基）－2－噻吩羧酰胺；

3－（((3－(((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－2－噻吩基)羰基)氨基）－2，4，6－三甲基苯基氨基甲酸酯；

3－（((3－(((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－2－噻吩基)羰基)氨基）－2，4，6－三甲基苯基甲基碳酸酯；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（2－(3－甲氧基－2，4，6－三甲基苯基)乙酰基）－3－噻吩磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（2－(3－羟基－2，4，6－三甲基苯基)乙酰基）－3－噻吩磺酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－(2－羟基－1－甲基乙基)－4，6－二甲基苯基）－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－(2－羟基－乙基)－4，6－二甲基苯基）－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－(2，6－二乙酰基)－4－甲基苯基）－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－(2－甲氧基乙酰基)－4，6－二甲基苯基）－2－噻吩羧酰胺；

3－（2－(((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－2－噻吩基)羰基)氨基)－3，5－二甲基苯基）－3－氧丙酸；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－羟乙酰基－4，6－二甲基苯基）－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2，4－二甲基－6－甲磺酰基）苯基）－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2，4－二甲基－6－((甲基氨基)磺酰基)苯基）－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2，4－二甲基－6－((二甲基氨基)磺酰基)苯基）－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2，4－二甲基－6－(((甲磺酰基)氨基)羰基)苯基）－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－(2－氟乙酰基)－4，6－二甲基苯基）－2－噻吩羧酰胺；

N－（2－乙酰基－4，6－二甲基苯基）－3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－5－甲基－2－噻吩羧酰胺；

N－（2－苯甲酰基－4，6－二甲基苯基）－3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－5－甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－(羟基乙亚氨基)－4，6－二甲基苯基）－5－甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2，4－二甲基－6－丙酰基苯基）－5－甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－异丁酰基－4，6－二甲基苯基）－5－甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－(环己基羰基)－4，6－二甲基苯基）－5－甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－(环丙基羰基)－4，6－二甲基苯基）－5－甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((3－(((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－2－（5－甲基噻吩基)）羰基)氨基）－2，4，6－三甲基苯基氨基甲酸酯；

3－（((3－(((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－2－（5－甲基噻吩基)）羰基)氨基）－2，4，6－三甲基苯基甲基碳酸酯；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（2－(3－甲氧基－2，4，6－三甲基苯基)乙酰基）－5－甲基－3－噻吩磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（2－(3－羟基－2，4，6－三甲基苯基)乙酰基）－5－甲基－3－噻吩磺酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2-(2-羟基－1－甲基乙基)－4，6－二甲基苯基）－5－甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－(2－羟基－乙基)－4，6－二甲基苯基）－5－甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－(2，6－二乙酰基)－4－甲基苯基）－5－甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－(2－甲氧基乙酰基)－4，6－二甲基苯基）－5－甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（2－(((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－2－(5－甲基噻吩基) 羰基)氨基)－3，5－二甲基)苯基）－3－氧丙酸；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－羟乙酰基－4，6－二甲基苯基）－5－甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2，4－二甲基－6－甲磺酰基）苯基）－5－甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2，4－二甲基－6－((甲基氨基)磺酰基)苯基）－5－甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2，4－二甲基－6－((二甲基氨基)磺酰基)苯基）－5－甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2，4－二甲基-6-(((甲磺酰基)氨基)羰基)苯基）－5－甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－(2－氟乙酰基)－4，6－二甲基苯基）－5－甲基－2－噻吩羧酰胺；

N－（6－乙酰基－4－甲基－1，3－苯并间二氧杂环戊烯－5－基）－3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－5－甲基－2－噻吩羧酰胺；

N－（4－乙酰基－6－甲基－1，3－苯并间二氧杂环戊烯－5－基）－3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－5－甲基－2－噻吩羧酰胺；

N－（2－乙酰基－4，6－二甲基苯基）－3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－4－甲基－2－噻吩羧酰胺；

N－（2－苯甲酰基－4，6－二甲基苯基）－3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－4－甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－(羟基乙亚氨基)－4，6－二甲基苯基）－4－甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2，4－二甲基－6－丙酰基苯基）－4－甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－异丁酰基－4，6－二甲基苯基）－4－甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－(环己基羰基)－4，6－二甲基苯基）－4－甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－(环丙基羰基)－4，6－二甲基苯基）－4－甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((3－(((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－2－（4－甲基噻吩基)）羰基)氨基）－2，4，6－三甲基苯基氨基甲酸酯；

3－（((3－(((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－2－（4－甲基噻吩基)）羰基)氨基）－2，4，6－三甲基苯基甲基碳酸酯；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（2－(3－甲氧基－2，4，6－三甲基苯基)乙酰基）－4－甲基－3－噻吩磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（2－(3－羟基－2，4，6－三甲基苯基)乙酰基）－4－甲基－3－噻吩磺酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2-(2-羟基－1－甲基乙基)－4，6－二甲基苯基）－4－甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－(2－羟基－乙基)－4，6－二甲基苯基）－4－甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－(2，6－二乙酰基)－4－甲基苯基）－4－甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－(2－甲氧基乙酰基)－4，6－二甲基苯基）－4－甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（2－(((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－2－(4－甲基噻吩基))羰基)氨基)－3，5－二甲基)苯基）－3－氧丙酸；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－羟乙酰基－4，6－二甲基苯基）－4－甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2，4－二甲基－6－甲磺酰基）苯基）－4－甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2，4－二甲基－6－((甲基氨基)磺酰基)苯基）－4－甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2，4－二甲基－6－((二甲基氨基)磺酰基)苯基）－4－甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2，4－二甲基-6-(((甲磺酰基)氨基)羰基)苯基）－4－甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－(2－氟乙酰基)－4，6－二甲基苯基）－4－甲基－2－噻吩羧酰胺；

N－（6－乙酰基－4－甲基－1，3－苯并间二氧杂环戊烯－5－基）－3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－4－甲基－2－噻吩羧酰胺；

N－（4－乙酰基－6－甲基－1，3－苯并间二氧杂环戊烯－5－基）－3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－4－甲基－2－噻吩羧酰胺；

N－（2－乙酰基－4，6－二甲基苯基）－3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－4，5－二甲基－2－噻吩羧酰胺；

N－（2－苯甲酰基－4，6－二甲基苯基）－3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－4，5－二甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2-(羟基乙亚氨基)－4，6－二甲基苯基）－4，5－二甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2，4－二甲基－6－丙酰基苯基）－4，5－二甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－异丁酰基－4，6－二甲基苯基）－4，5－二甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－(环己基羰基)－4，6－二甲基苯基）－4，5－二甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－(环丙基羰基)－4，6－二甲基苯基）－4，5－二甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((3－(((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－2－（4，5－二甲基噻吩基)）羰基)氨基）－2，4，6－三甲基苯基氨基甲酸酯；

3－（((3－(((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－2－（4，5－二甲基噻吩基)）羰基)氨基）－2，4，6－三甲基苯基甲基碳酸酯；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（2－(3－甲氧基－2，4，6－三甲基苯基)乙酰基）－4，5－二甲基－3－噻吩磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（2－(3－羟基－2，4，6－三甲基苯基)乙酰基）－4，5－二甲基－3－噻吩磺酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－(2－羟基－1－甲基乙基)－4，6－二甲基苯基）－4，5－二甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－(2－羟基－乙基)－4，6－二甲基苯基）－4，5－二甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－(2，6－二乙酰基)－4－甲基苯基）－4，5－二甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2-(2-甲氧基乙酰基)－4，6－二甲基苯基）－4，5－二甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（2－(((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－2－(4，5－二甲基噻吩基))羰基)氨基)－3，5－二甲基)苯基）－3－氧丙酸；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－羟乙酰基－4，6－二甲基苯基）－4，5－二甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2，4－二甲基－6－甲磺酰基）苯基）－4，5－二甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2,4-二甲基－6－((甲基氨基)磺酰基)苯基）－4，5－二甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2，4－二甲基－6－((二甲基氨基)磺酰基)苯基）－4，5－二甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2，4－二甲基－6－(((甲磺酰基)氨基)羰基)苯基）－4，5－二甲基－2－噻吩羧酰

胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－(2－氟乙酰基)－4，6－二甲基苯基）－4，5－二甲基－2－噻吩羧酰胺；

N－（6－乙酰基－4－甲基－1，3－苯并间二氧杂环戊烯－5－基）－3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－4，5－二甲基－2－噻吩羧酰胺；

N－（4－乙酰基－6－甲基－1，3－苯并间二氧杂环戊烯－5－基）－3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－4，5－二甲基－2－噻吩羧酰胺；

N－（2－乙酰基－4，6－二甲基苯基）－3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－5－环丙基－2－噻吩羧酰胺；

5－乙酰基－（N－（2－乙酰基－4，6－二甲基苯基）－3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－2－噻吩羧酰胺；

N－（2－乙酰基－4，6－二甲基苯基）－3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－5－氰基－2－噻吩羧酰胺；

N－（2－乙酰基－4，6－二甲基苯基）－3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－5－（氰甲基）－2－噻吩羧酰胺；

N－（2－乙酰基－4，6－二甲基苯基）－3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－5－氟－2－噻吩羧酰胺；

N－（2－乙酰基－4，6－二甲基苯基）－3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－5－氯－2－噻吩羧酰胺；以及

N－（2－乙酰基－4，6－二甲基苯基）－5－氯－3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－4，5，6，7－四氢－1－苯并噻吩－2－羧酰胺。

49、如权利要求48所述的化合物，其是钠盐。

50、如权利要求49所述的化合物，其选自于以下组中：N－（2－乙酰基－4，6－二甲基苯基）－3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－2－噻吩羧酰胺以及N－（2－乙酰基－4，6－二甲基苯基）－3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－5－甲基－2－噻吩羧酰胺。

51、如权利要求44所述的化合物，其选自于以下组中：N－（2－乙酰基－4，6－二甲基苯基）－3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－2－噻吩羧酰胺以及N－（2－乙酰基－4，6－二甲基苯基）－3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－5－甲基－2－噻吩羧酰胺。

52、如权利要求44－47之一所述的化合物，其中，R^3和R^4是氢或甲基。

53、如权利要求44－47之一所述的化合物，其中，R^3和R^4都是甲基。

54、如权利要求44－47之一所述的化合物，其中，R^3是甲基，而R^4是氢。

55、如权利要求44－47之一所述的化合物，其中，R^3是氢，而R^4是甲基。

56、一种药物组合物，其包括在药物学上可接受的载体中的如权利

要求 1－43 之一所述的盐。

57、一种药物组合物，其包括在药物学上可接受的载体中的如权利要求 44－55 之一所述的化合物。

58、如权利要求 56 或 57 所述的组合物，其配制成用于口服给药。

59、如权利要求 56 或 57 所述的组合物，其配制成用于非经胃肠道给药。

60、如权利要求 56 或 57 所述的组合物，其配制成片剂或胶囊。

61、冻干粉末的制备方法，其包括：

将如权利要求 1－43 之一所述的化合物盐与足够量之包含糖的溶液混合，以制备其溶液；

无菌过滤所得的溶液；和

冻干经过滤的溶液，制备粉末。

62、冻干粉末的制备方法，其包括：

将如权利要求 44－55 之一所述的化合物的盐与足够量之包含糖的溶液混合，以制备其溶液；

无菌过滤所得的溶液；和

冻干经过滤的溶液，制备粉末。

63、如权利要求 61 或 62 所述的方法，其中，所述糖是葡萄糖或山梨糖。

64、根据如权利要求 61 或 62 所述的方法制备的冻干粉末。

65、如权利要求 64 所述的粉末，其中，所述药物学上可接受的盐是钙、锂、镁、钾、磷酸氢钠、磷酸氢二钠、钠或锌盐。

66、如权利要求 64 所述的粉末，其中，所述药物学上可接受的盐是钠盐。

67、如权利要求 64 所述的粉末，其中，所述化合物是 N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[2－甲基－4，5－（亚甲二氧基）苯基乙酰基]噻吩－3－磺酰胺的盐。

68、一种组合，其包括如权利要求 64 所述的粉末以及盛装单剂量或多份剂量之所述粉末的无菌容器。

69、如权利要求 68 所述的组合，其中，所述容器是安瓿、管形瓶或注射器。

70、一种药物组合物，其配制成单剂量或多份剂量给药的形式，其是通过将单剂量的如权利要求 64 所述的粉末与含水介质混合而制成的。

71、如权利要求 70 所述的药物组合物，其中，所述磺酰胺盐的最终浓度为约 1 mg/ml－500 mg/ml 之间。

72、一种组合，其包括含有如权利要求 70 所述之药物组合物的无菌管形瓶。

73、如权利要求 72 所述的组合，其中，所述无菌管形瓶包含粉末的量为单元剂量。

74、如权利要求 73 所述的组合，其中，所述无菌管形瓶还包含一定量的注射用无菌水，所述磺酰胺钠盐的最终浓度为约 12.5 mg/ml 或 25 mg/ml。

75、如权利要求 60 所述的组合物，其包含：

约 50－100 重量%的化合物；

约 0－25 重量%的稀释剂或粘合剂；

约 0－10 重量%的崩解剂；以及

约 0－5 重量%的润滑剂。

76、如权利要求 75 所述组合物，其中，

所述粘合剂是微晶纤维素；

所述稀释剂是乳糖；

所述崩解剂是交联羧甲纤维素钠或淀粉羟乙酸钠；以及

所述润滑剂是硬脂酸镁。

77、如权利要求 75 所述的组合物，其中，所述化合物是 N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[2－甲基－4，5－（亚甲二氧基）苯基乙酰基]噻吩－3－磺酰胺的钠盐。

78、一种用于治疗内皮肽所调节之疾病的药物组合物，其包括有效量的如权利要求1－43之一所述的药物学上可接受的盐，其中，所述有效量足以缓解所述疾病的一种或多种症状。

79、如权利要求78所述的药物组合物，其中，所述化合物是N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[2－甲基－4，5－（亚甲二氧基）苯基乙酰基]噻吩－3－磺酰胺的钠盐。

80、如权利要求78所述的药物组合物，其中，所述化合物是N－（2－乙酰基－4，6－二甲基苯基）－3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－2－噻吩羧酰胺或N－（2－乙酰基－4，6－二甲基苯基）－3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－5－甲基－2－噻吩羧酰胺的钠盐。

81、如权利要求78所述的药物组合物，其中，所述疾病选自：高血压、心血管疾病、气喘、肺动脉高血压、炎症、眼部疾病、月经性疾病、产科疾病、受伤、胃肠疾病、肾衰竭、免疫抑制剂调节的肾血管收缩、红细胞生成素所调节的血管收缩、内毒素休克、肺动脉高血压、过敏性休克和出血性休克。

82、一种制成品，其包括包装材料、包含在该包装材料中的如权利要求1－43之一所述的盐，其中，所述化合物有效地拮抗内皮肽的作用，有效改善内皮肽所调节之病变的症状，或者在约10μM以下的IC_{50}时抑制内皮肽与ET受体的结合作用，而所述包装材料包括标签，该标签说明该化合物盐用于拮抗内皮肽效果、治疗内皮肽所调节之病变或抑制皮肽与内皮肽受体的结合作用。

83、一种制成品，其包括包装材料、包含在该包装材料中的如权利要求44－55之一所述的化合物的盐，其中，所述化合物有效地拮抗内皮肽的作用，有效改善内皮肽所调节之病变的症状，或者在约10μM以下的IC_{50}时抑制内皮肽与ET受体的结合作用，而所述包装材料包括标签，该标签说明该化合物或其药物学上可接受的盐用于拮抗内皮肽效果、治疗内皮肽所调节之病变或抑制皮肽与内皮肽受体的结合作用。

84、如权利要求82或83所述的制成品，其中，所述盐是钠盐。

85、如权利要求82或84所述的方法，其中，所述盐是N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[2－甲基－4，5－（亚甲二氧基）苯基乙酰基]噻吩－3－磺酰胺。

86、如权利要求83所述的制成品，其中，所述化合物选自于以下组中：N－（2－乙酰基－4，6－二甲基苯基）－3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－2－噻吩羧酰胺以及N－（2－乙酰基－4，6－二甲基苯基）－3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－5－甲基－2－噻吩羧酰胺或它们的盐。

87、一种用于治疗内皮肽调节之疾病的药物组合物，其包括如权利要求1－43之一所述的盐。

88、如权利要求1－43之一所述的盐在配制用于治疗内皮肽调节之疾病的药物中的应用。

89、一种用于治疗内皮肽调节之疾病的药物组合物，其包括如权利要求44－55之一所述的化合物。

90、如权利要求44－55之一所述的化合物在配制用于治疗内皮肽调节之疾病的药物中的应用。

91、如权利要求64所述的粉末，其中，所述化合物选是N－（2－乙酰基－4，6－二甲基苯基）－3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－2－噻吩羧酰胺或N－（2－乙酰基－4，6－二甲基苯基）－3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－5－甲基－2－噻吩羧酰胺的钠盐。

92、如权利要求75所述的组合物，其中，所述化合物是N－（2－乙酰基－4，6－二甲基苯基）－3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－2－噻吩羧酰胺或N－（2－乙酰基－4，6－二甲基苯基）－3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－5－甲基－2－噻吩羧酰胺的钠盐。

93、如权利要求44所述的化合物，其是N－（2－乙酰基－4，6－二甲基苯基）－3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－2－噻吩羧酰胺或其任何相应的N－（4－卤－3－甲基－5－异恶唑基）、N－（4－卤－5－甲基－3－异恶唑基）、N－（3，4－二甲基－5－异恶唑基）、或N－（4，5－二甲基－3－异恶唑基）衍生物，或者其药物学上可接受的衍生物。

94、如权利要求44所述的化合物，其是N－（2－乙酰基－4，6－

二甲基苯基）－3－（((3，4－二甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－2－噻吩羧酰胺或其药物学上可接受的衍生物。

95、一种药物组合物，其包括在药物学上可接受的载体中的如权利要求 93 或者权利要求 94 所述的化合物、或其药物学上可接受的衍生物。

96、如权利要求 93 或者权利要求 94 所述的化合物在治疗内皮肽所调节的疾病中的应用。

97、根据权利要求 96 所述的应用，其中，所述化合物是钠盐。

98、根据权利要求 96 所述的应用，其中，所述疾病选自：青光眼、高血压、心血管疾病、气喘、肺动脉高血压、炎症、眼部疾病、月经性疾病、产科疾病、受伤、胃肠疾病、肾衰竭、免疫抑制剂调节的肾血管收缩、红细胞生成素所调节的血管收缩、内毒素休克、过敏性休克和出血性休克。

99、一种制成品，其包括包装材料以及包含在该包装材料中的如权利要求 93 或者权利要求 94 所述的化合物的盐，其中，所述化合物有效地拮抗内皮肽的作用，有效改善内皮肽所调节之病变的症状，或者在约 10μM 以下的 IC_{50} 时抑制内皮肽与 ET 受体的结合作用，而所述包装材料包括标签，该标签说明该化合物盐用于拮抗内皮肽效果、抑制皮肽与内皮肽受体的结合作用或治疗内皮肽所调节之病变。

100、如权利要求 93 或者权利要求 94 所述的化合物在制备用于治疗内皮肽所调节的疾病的药物中的应用。

101、根据权利要求 95 所述的药物组合物，其配制成用于单剂量给药的剂型。

102、一种用于治疗内皮肽所调节之疾病的药物组合物，其包括有效量的如权利要求 44－55 之一所述的化合物，其中所述有效量足以缓解所述疾病的一种或多种症状。

用于治疗内皮肽介导之疾病的磺酰胺

相关申请

为了美国国内申请的需要，本申请为 Blok 等人于 1997 年 9 月 27 日申请之第 08/938,444 号美国专利申请的部分继续申请，其名称为“用于治疗内皮肽介导之疾病的磺酰胺制剂”。本申请还是 Blok 等人于 1997 年 4 月 28 日申请之第 08/847,797 号美国专利申请的部分继续申请，其名称为“疏水性磺酰胺之碱金属盐的制备方法”。为了国际申请的需要，在此要求上述申请的优先权。

本申请涉及 Wu 等人于 1997 年 9 月 27 日申请之第 08/938,325 号美国专利申请，其名称为“调整内皮肽活性的磺酰胺及其衍生物”；还涉及 Wu 等人于 1997 年 9 月 27 日申请之第 PCT/US97/17402 号国际专利申请，其名称为“调整内皮肽活性的磺酰胺及其衍生物”。本申请涉及 Chan 等人于 1996 年 9 月 27 日申请之第 08/721,183 号美国专利申请，其名称为“调整内皮肽活性的磺酰胺及其衍生物”；还涉及 Chan 等人于 1996 年 4 月 4 日申请的第 PCT/US96/04759 号国际 PCT 申请，其名称为“调整内皮肽活性的噻吩基－、呋喃基－、吡咯基－和联苯基磺酰胺及其衍生物”；还涉及 Chan 等人于 1995 年 6 月 6 日申请的第 08/477,223 号美国专利申请，其名称为“调整内皮肽活性的噻吩基－、呋喃基－和吡咯基磺酰胺及其衍生物”，该申请现为第 5,594,021 号美国专利；还涉及 Chan 等人于 1995 年 4 月 4 日申请的第 08/417,075 号美国专利申请，其名称为“调整内皮肽活性的噻吩基－、呋喃基－和

吡咯基磺酰胺及其衍生物”，该申请现已放弃；还涉及 Chan 等人于 1994 年 5 月 20 日申请的第 08/247,072 号美国专利申请，其名称为“调整内皮肽活性的磺酰胺及其衍生物”，该申请现为第 5,571,821 号美国专利；还涉及 Chan 等人于 1994 年 4 月 5 日申请的第 08/222,287 号美国专利申请，其名称为“调整内皮肽活性的噻吩基一、呋喃基一和吡咯基磺酰胺及其衍生物”，该申请现为第 5,591,761 号美国专利；以上各申请分别涉及专利申请：Chan 等人于 1993 年 10 月 21 日申请的第 08/142,552 号美国专利申请，其名称为名称为“调整内皮肽活性的 N一（4一卤一异恶唑基）磺酰胺及其衍生物”，该申请现为第 5,514,691 号美国专利；Chan 等人于 1993 年 10 月 21 日申请的第 08/142,159 号美国专利申请，其名称为“调整内皮肽活性的 N一（5一异恶唑基）联苯基磺酰胺、N一（3一异恶唑基）联苯基磺酰胺及其衍生物”，其现在为第 5,464,853 号美国专利；以及 Chan 等人于 1993 年 10 月 21 日申请的第 08/142,631 号美国专利申请，其名称为“调整内皮肽活性的 N一（5一异恶唑基）苯磺酰胺、N一（3一异恶唑基）苯磺酰胺及其衍生物”，现在已放弃。

如果允许的话，上述专利申请的主题在此完全并为本文的参考文献。

发明领域

本发明涉及用于给药于哺乳动物以调整内皮肽族肽之活性的化合物及其制剂。具体而言，本发明涉及用于给药治疗内皮肽介导之疾病的磺酰胺和磺酰胺化合物的制剂，特别是磺酰胺的钠盐。还涉及制备疏水性磺酰胺之碱金属盐的方法。

发明背景

血管内皮肽释放许多种血管活性物质，包括衍生自内皮的血管收缩肽、内皮肽（ET）（参见例如：Vanhoutte 等人（1986），Annual Rev. Physiol.，48：307－320；Furchgott 和 Zawadski（1980），Nature，288：373－376）。最早在猪主动脉内皮细胞的培养物上清液中发现的内皮肽（参见 Yanagisawa 等人(1988)，Nature，332：411－415）为一种强效的 21 个氨基酸肽血管收缩剂。其是已知的最强效血管加压剂，且可由许多种细胞产生，包括：内皮、气管、肾及脑细胞。内皮肽是合成的 203 个氨基酸前体前内皮肽原（preproendothelin），其含有一个信号序列，可被内源性蛋白酶裂解成 38 个（人类）或 39 个（猪）氨基酸肽。此中间体称为大内皮肽，于活体内经一种推想的内皮肽转化酶（ECE）转化为成熟的生物活性型，该转化酶似乎为一种依赖金属的中性蛋白酶（参见例如：Kashiwabara 等人（1989）EEBS Lttrs. 247：337－340）。裂解作用对诱导生理反应是必要的（参见例如：Von Geldern 等人（1991），Peptide Res. 4：32－35）。在猪主动脉内皮细胞中，该 39 个氨基酸中间物（大内皮肽）于 Trp^{21}－Val^{22} 键水解，产生内皮肽－1 及 C－末端片段。在人类细胞中，38 个氨基酸中间物也发生类似裂解作用。已鉴别出三种具有强效血管收缩剂活性的不同内皮肽同功肽，即内皮肽－1、内皮肽－2 及内皮肽－3。

这三种同功肽族：内皮肽－1、内皮肽－2 与内皮肽－3 是由三种基因族编码的（参见，Inoue 等人（1989），Proc. Natl. Acad. Sci. USA，86：2863－2867；亦参见 Saida 等人(1989)，J. Biol. Chem. 264：14613－14616）。三种人类基因的核苷酸序列在编码成熟的 21 个氨基酸肽的区域内高度保守，且肽的 C－末端部分均相同。内皮肽－2 为（Trp^6, Leu^7）内皮肽－1，而内皮肽－3 为（Thr^2, Phe^4, Thr^5, Tyr^6, Lys^7, Tyr^{14}）内皮肽

－1。因此这些肽的 C－末端高度保守。由经培养的内皮细胞中释放内皮肽的作用受许多化学性与物理性刺激调节，且似乎在转录及/或翻译阶段调节。化学刺激，包括肾上腺素、凝血酶及 Ca^{2+}离子载体，可提高编码内皮肽－1 之基因的表达。由内皮产生及释放内皮肽的作用则受血管收缩素 II、血管加压素、内毒素、环孢菌素及其他在因子刺激（参见 Brooks 等人（1991），Eur. J. Pharm，194：115－117），且受氧化氮抑制。内皮细胞在受血管活性剂如乙酰胆碱及缓激肽刺激时，似乎会分泌短寿命的衍生自内皮的松弛因子（EDRF），包括氧化氮或相关物质（Palmer 等人（1987），Nature，327：524－526）。受内皮肽诱发的血管收缩作用亦由于前房钠尿肽（ANP）而减弱。

内皮肽在体外及活体内均具有许多生物活性。内皮肽在老鼠活体内以及已分离之血管平滑肌制剂中引发强烈且持续的血管收缩作用；其亦引发由已灌洗之血管床中释放类二十烷醇（eicosanoids）及衍生自内皮的松弛因子（EDRF）。经静脉内给药内皮肽－1 及体外添加内皮肽－1 至血管及其他平滑肌组织中，分别会产生长效的加压和收缩作用（参见例如：Bolger 等人，Can. J. Physiol. Pharmacol, 69：406－413）。例如在分离的血管条中，内皮肽－1 为强效（$EC_{50}=4\times10^{-10}$ M）、作用缓慢但持续的收缩剂。在活体内，单剂量在约 20 至 30 分钟即可升高血压。内皮肽所诱发的血管收缩作用不受已知神经递质或激素因子的拮抗剂影响，但受钙通道拮抗剂抑制。然而，钙通道拮抗剂的影响最有可能是抑制钙流入作用的结果，这是因为钙流入作用对内皮肽的长效性收缩反应似乎是必需的。

内皮肽亦在豚鼠前房中调节肾素释放、刺激 ANP 释放及诱发增强收缩作用。在肺部中，内皮肽－1 的作用为强效支气管收缩剂（Maggi 等人（1989），Eur. J. Pharmacol.，160：179－182）。内皮肽提高肾血

管抗性，减低肾血流，并降低肾小球滤液速率。其是肾小球膜细胞的强效有丝分裂因子，且在这些细胞中刺激磷酸肌苷阶式反应（Simonson等人（1990），J. Clin. Invest.，85：790－797）。

血管系统及其他组织（包括肠、心脏、肺、肾、脾、肾上腺及脑）中，均有内皮肽的专一性高亲和性结合点（解离常数在 $2-6\times10^{-10}$ M 的范围内）。结合作用不受儿茶酚胺、血管活性肽、神经毒素或钙通道拮抗剂抑制。内皮肽会与不同于其他自主性受体及电压依赖性钙通道的受体位置结合并相互作用。由竞争性结合试验发现，有几类受体对内皮肽同功肽具有不同亲和性。沙洛弗毒素（sarafotoxin）是一种来自蛇 *Atractaspis eingadensis* 毒液的肽毒素，其能够使被蛇咬伤者出现严重的冠状血管痉挛，其结构和功能均与内皮肽－1 为同种性，且会与相同的心膜受体竞争结合（Kloog 等人（1989），Trends Pharmacol. Sci.，10：212－214）。

已鉴别出有二种不同内皮肽受体，称为 ET_A 和 ET_B，且分离出编码各受体的 DNA 克隆（Arai 等人（1990），Nature，348: 730－732; Sakurai 等人（1990），Nature，348: 732－735）。根据该克隆出的 DNA 所编码之蛋白质的氨基酸序列，各受体似乎含有 7 个膜距区，且结构上类似于 G 蛋白质偶合的膜蛋白质。已在许多不同组织上（包括心、肺、肾及脑）检测到编码这二种受体的信使 RNA。受体亚型的分布为组织专一性的（Martin 等人（1989），Biochm. Biophys. Res. Commun.，162：130－137）。ET_A 受体似乎对内皮肽－1 具有选择性，且主要出现在心血管组织中。ET_B 受体主要出现在非心血管组织中，包括中枢神经系统及肾，并与三种内皮肽同功肽相互作用（Sakurai 等人（1990），Natrure 348：732－734）。此外，出现在血管平滑肌上的 ET_A 受体与血管收缩有关，且与心血管、肾及中枢神经系统疾病有关；而位于血管内皮的

ET_B受体则与血管舒张有关（Takayanagi 等人（1991），FEBS Lttrs.，282：103－106），并与支气管收缩性病变有关。

由于受体型态的分布及各受体亚型对各同功肽的亲和性不同，内皮肽同功肽的活性亦随组织不同而变化。例如，内皮肽－1 在心血管组织中抑制 ^{125}I 标记的内皮肽－1 结合作用比内皮肽－3 强 40 至 700 倍。内皮肽－1 与内皮肽－3 对非心血管组织如肾、肾上腺及小脑中 ^{125}I 标记的内皮肽－1 结合作用的抑制程度则相同，这表示 ET_A 受体主要出现在心血管组织中，而 ET_B 受体主要出现在非心血管组织中。

某些疾病状态会提高内皮肽血浆浓度（参见例如：国际 PCT 申请 WO 94/27979 及美国专利第 5,382,569 号，这些文献已完全并入本文作为参考文献）。由放射免疫分析法（RIA）测得健康人体内的内皮肽－1 血浆浓度为 0.26－5 pg/ml。在休克、心肌梗塞、血管痉弯性绞痛、肾衰竭及各种不同结缔组织病变中，血液中内皮肽－1 及其前体（大内皮肽）的浓度会提高。进行血液透析或肾移植或患有心脏性休克、心肌梗塞或肺动脉高血压的患者曾出现高达 35 pg/ml 的浓度（参见 Stewart 等人（1991），Annals Internal Med.，114：464－469）。由于内皮肽可能为局部性而非全身性调节因子，因此内皮/平滑肌界面处的内皮肽浓度可能远高于循环浓度。

串有缺血性心脏病的患者也可测得内皮肽浓度提高（Yasuda 等人（1990），Amer. Heart J., 119：801－806；Ray 等人（1992），Br. Heart J.，67：383－386）。晚期动脉硬化患者的循环与组织内皮肽免疫反应性增加 2 倍以上（Lerman 等人(1991)，New Engl. J. Med.，325：997－1001）。内皮肽免疫反应性提高亦与血栓闭塞性脉管炎（Buerger's disease）（Kanno 等人（1990），J. Amer. Med. Assoc.，264：2868）及雷诺现象（Raynaud's phenomenon）（Zamora 等人（1990），Lancet 336, 1144－

1147）有关。接受经皮式穿透管腔的冠状血管成形术（PTCA）的患者（Tahara 等人 (1991)，Metab. Clin. Exp.，40：1235－1237；Sanjay 等人（1991），Circulation 84 (补充本 4)：726)、及肺动脉高血压的患者（Miyauchi 等人（1992），Jpn. J. Pharmacol. 58:279P；Stewart 等人（1991），Ann. Internal Medicine，114：464－469），也出现循环内皮肽浓度增高的现象。因此，有临床人体试验数据支持内皮肽浓度提高与许多种疾病之间的相关性。

内皮肽激动剂与拮抗剂

由于内皮肽与某些疾病有关且涉及许多种生理作用，因此可干扰或加强内皮肽之相关活性（如内皮肽－受体相互作用和血管收缩剂活性）的化合物即值得注意。现已鉴别出具有内皮肽拮抗活性的化合物。例如：三崎链霉菌（*Streptomyces misakiensis*)的发酵产物（称为 BE－18257B）已被鉴定为 ET_A 受体拮抗剂。BE－18257B 为一种环五肽，环（D-Glu－L-Ala-allo－D-Ile－L-Leu－D-Trp），其在心血管组织中浓度依赖性地抑制 ^{125}I 标记的内皮肽－1 结合作用（于主动脉平滑肌中的 IC_{50} 为 1.4μM，室膜中为 0.8μM，且于经培养的主动脉平滑肌细胞中为 0.5μM），但在 ET_B 受体浓度达 100μM 的组织中，则无法抑制与受体的结合作用。现已合成与 BE－18257B 相关的环五肽，如环（D-Asp－Pro－D-Val－Leu－D-Trp）（BQ－123），且已显示具有作为 ET_A 受体拮抗剂的活性（参见美国专利第 5,114,918 号（Ishikawa 等人）；亦参见 EPA 10 436 189（BANYU PHARMACUTICAL CO., LTD., 1991 年 10 月 7 日）。测定此等环肽抑制内皮肽－1 与内皮肽专一性受体的结合作用的研究显示，此等环肽优先与 ET_A 受体结合。现已鉴定出其他肽及非肽的 ET_A 拮抗剂（参见例如：第 5,352,800、5,334,598、5,352,659、

5,248,807、5,240,910、5,198,548、5,187,195、5,082,838 号美国专利)。这些拮抗剂包括其他环五肽、酰基三肽、六肽类似物、某些蒽醌衍生物、茚满羧酸(indanecarboxylic acids)、某些N一嘧啶基苯磺酰胺、某些苯磺酰胺、以及某些萘磺酰胺(Nakajima 等人,(1991),J. Antibiot. 44: 1348-1356; Miyata 等人(1992),J. Antibiot. 45: 74-8; Ishikawa 等人(1992),J. Med. Chem. 35: 2139一2142; Ishikawa 等人的第 5,114,918 号美国专利; EP A 10569 193; EP A 10558 258; EP A 10436 189,颁与 BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD(1991 年 10 月 7 日); 加拿大专利申请 2,067,288; 加拿大专利申请 2,071,193; 美国专利 5,208,243; 美国专利 5,270,313; 美国专利 5,612,359; 美国专利 5,514,696; 美国专利 5,378,715; Cody 等人(1993) Med. Chem. Res. 3: 154一162; Miyata 等人(1992) J. Antibiot 45: 1041一1046; Miyata 等人(1992),J. Antibiot 45: 1029一1040; Fujimoto 等人(1992) FEBS Lett. 305: 41一44; Oshashi 等人(1002) J. Antibiot 45: 1684一1685; EP A10496 452; Clozel 等人(1993) Nature 365: 759一761; 国际专利申请 WO 93/08799; Nishikibe 等人(1993) Life Sci. 52: 717-724; 以及 Benigni 等人(1993) Kidney Int. 44: 440一444)。在第 5,464,853、5,594,021、5,591,761、5,571,821、5,514,691、5,464,853 号美国专利、国际 PCT 申请第 96/31492 号以及国际 PCT 申请第 WO 97/27979 号中也描述了许多为内皮肽拮抗剂的磺酰胺。

通常,已鉴定的化合物在体外测试中于约 50一100μM 或更低的浓度下具有 ET_A 拮抗剂活性。许多此等化合物亦在活体内动物模型中具有活性。

以内皮肽拮抗剂及激动剂作为治疗剂

就内皮肽的许多生理作用及其与某些疾病的相关性而言，具信内皮肽在这些病理生理病症中扮演重要角色（参见例如：Saito 等人（1990）Hypertension 15: 734－738；Tomita 等人（1989）N. Engl. J. Med. 321: 1127；Kurihara 等人（1989）J. Cardiovasc. Pharmacol. 13 (Suppl. 5)：S13－S17；Doherty（1992）J. Med. Chem. 35: 1493－1508；Morel 等人（1989）Eur. J. Pharmacol. 167: 427－428）。若能提供内皮肽族肽的功能及结构方面的更详细知识，将可了解此等病症的发展和治疗法。

为以这些方式使用这些化合物，需要该化合物在药物学上可接受之载体中的稳定制剂。

已知在测试内皮肽拮抗剂或激动剂活性的标准体外分析法中，于 IC_{50} 或 EC_{50} 为 10^{-4} 或更低浓度下具有活性的化合物具有药理应用（参见例如美国专利 5,352,800、5,334,598、5,352,659、5,248,807、5,240,910、5,198,548、5,187,195 和 5,082,838）。由于此活性，认为这些化合物适用于治疗高血压如周边循环不良、心脏病如心绞痛、心肌病、动脉硬化、心肌梗塞、肺动脉高血压、血管痉挛、血管再狭窄、雷诺病、脑中风如脑动脉痉弯、脑缺血、多蛛膜下出血后的后期脑痉挛、气喘、支气管收缩、肾衰竭、特别是缺血后肾衰竭、环孢菌素肾毒性如急性肾衰竭、结肠炎、及其他炎症、因内皮肽引起或与内皮肽有关的内毒素休克、以及其他涉及内皮肽的疾病。如上所述，许多该化合物、特别是磺酰胺化合物，是强效内皮肽拮抗剂，因此可作为理想的临床候选者。在临床使用时，需要对于各种给药途径来讲为稳定的制剂以及合适的制剂。

目前制备此等磺酰胺的方法有许多缺陷。例如，已知合成路线中的某些步骤导致中间体的二聚合化，使得产物的产率和纯度下降。第二，

因为化合物是疏水性的，通常难以纯制，需要实际上不可能使用的制备性 HPLC 或柱色谱。最后，现有的方法仅限于制备疏水性游离磺酰胺，该磺酰胺难以配制在水基药物组合物中。使用金属氢氧化物或甲氧化物将游离磺酰胺转化为有用的碱金属盐的方法则有可能导致化合物的分解。

因此，本发明的目的是提供具有体内调整一种或多种内皮肽同功肽的生物活性的能力的化合物的制剂。另一个目的是提供用作专一性内皮肽拮抗剂的化合物的制剂。再一个目的是可与 ET_A 或 ET_B 受体专一性相互作用或抑制内皮肽与 ET_A 或 ET_B 受体专一性相互作用的化合物的制剂的用途。此等制剂应可用为治疗受内皮肽调节的疾病与疾变的治疗药物。再者，本领域中仍需要制备所希望之磺酰胺的盐的有效方法。

发明概要

磺酰胺化合物的盐

本发明提供用于本发明之制剂和方法的磺酰胺衍生物，以及制备磺酰胺衍生物的方法。该磺酰胺衍生物可用作内皮肽受体拮抗剂。令人感兴趣的是磺酰胺之药物学上可接受的衍生物，包括盐、酯、酸和碱、溶剂化物、水合物和前体药物。具体而言，与包含相应中性化合物的制剂相比，本发明所提供的中性磺酰胺化合物的衍生物的制剂出乎意料地具有更高的稳定性。优选的是，特别是碱金属盐，更优选为钠盐，包括由钠化合物制得的盐，其包括但不限于其中所得产物为钠盐的碳酸氢钠、其中所得产物为磷酸氢钠盐的磷酸氢二钠。各化合物的钠盐是最优选的。

盐衍生物包括但不限于碱金属盐和碱土金属盐，包括但不限于钠

盐、钾盐、锂盐、钙盐和镁盐；过度金属盐，如锌盐、铜盐、金盐和银盐，以及其他金属盐，如铝盐；阳离子和多阳离子平衡离子盐，例如但不限于铵和经取代的铵盐，以及有机胺盐，如羟烷基胺和烷基胺；矿物酸的盐，例如但不限于盐酸和硫酸盐；有机酸的盐，例如但不限于乙酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、丁酸盐、戊酸盐和富马酸盐。在此还包括任何酸的相应酯。

优选的盐是以下物质的盐：乙酸包括三氟乙酸、N，N´－二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、氨、二乙醇胺以及其它羟烷基胺、乙二胺、N－甲基葡糖胺、普鲁卡因、N－苄基苯乙胺、1－对氯苄基－2－吡咯烷－1´－基－甲基苯并咪唑、二乙基胺和其它烷基胺、哌嗪、三（羟甲基）氨基甲烷、铝、钙、锂、镁、钾、磷酸氢钠、磷酸二氢钠、钠、锌、钡、金、银和铋。在此优选碱金属盐，特别是钠盐。

可由其制备衍生物、特别是盐、优选钠盐的磺酰胺具有以下式（I）：

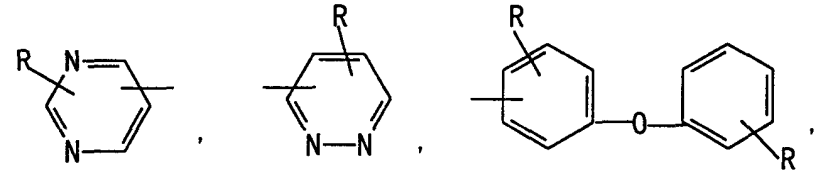
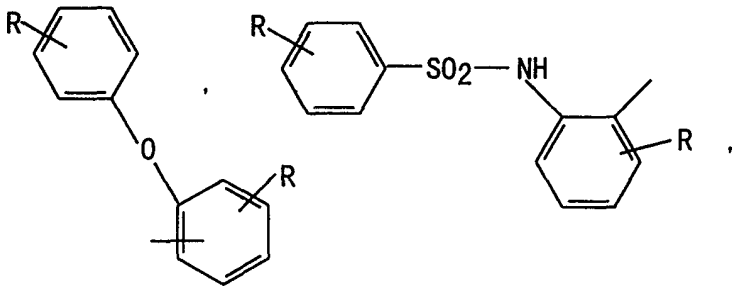
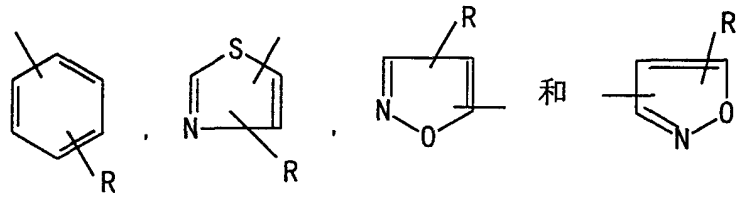
$$Ar^2-SO_2-NH-Ar^1 \qquad (I)$$

此等磺酰胺包括以下文献中所述者：第5,464,853、5,594,021、5,591,761、5,571,821、5,514,691、5,464,853号美国专利，共同拥有的第08/721,183号美国专利，共同拥有的WO 96/31492和WO 97/27979号国际专利申请。

在某些实施方案中，磺酰胺盐的选择具有以下前提条件：该盐不是4－氯－3－甲基－5－（2－(6－甲基苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯－5－基)乙酰基－3－噻吩基磺酰胺基）异恶唑，钠盐；N^2－（3－氰甲基－2，4，6－三甲基苯基）－3－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基氨磺酰基）－2－噻吩羧酰胺，钠盐；N^2－（3－乙酰氧基－2，4，6－三甲

基苯基）—3—（4—氯—3—甲基—5—异恶唑基氨磺酰基）—2—噻吩羧酰胺，钠盐；或者 N^2—（3—羟甲基—2，4，6—三甲基苯基）—3—（4—氯—3—甲基—5—异恶唑基氨磺酰基）—2—噻吩羧酰胺，钠盐。

具体而言，式（I）的磺酰胺是以下者：其中 Ar^1 是经取代或未经取代的烷基或者是五或六元经取代或未经取代的芳香或杂芳香环，特别是 3—或 5—异恶唑基和哒嗪基，而且还包括噻唑基，包括 2—噻唑基，嘧啶基，包括 2—嘧啶基，或者经取代或未经取代的苯基，包括芳氧基取代的苯基，或者是二环或三环碳环或杂环。在某些实施方案中，Ar^1 选自于以下组中：

其中：R 选自于 H、NH_2、卤素、假卤素、烷基、烷羰基、甲酰基、芳香或杂芳香基、烷氧基烷基、烷基氨基、烷基硫基、芳基羰基、芳氧基、芳基氨基、芳基硫基、卤烷基、卤芳基、羰基，其中所述芳基和烷基部分是未经取代的或者被任一上述基团取代，并是 1 至最多 10—

12、优选 1 至 5 或 6 个碳原子的直链或支链。R 优选是 H、NH_2、卤素、CH_3、CH_3O 或者其他芳香基。

Ar^2 所选的基团应使所得的磺酰胺在低于约 100μM 的浓度时与没有磺酰胺时的结合相比可抑制 50%之内皮肽与内皮肽受体的结合，但在 Ar^1 是 N－（5－异恶唑基）或 N－（3－异恶唑基）时 Ar^2 不是苯基或萘基，除非所述异恶唑是 4－卤－异恶唑、4－高级烷基（C_8－C_{15}）－异恶唑，或者所述化合物是在与磺酰胺连接的苯基上的 4 或 6 位未被取代的 4－联苯基。

具体而言，Ar^2 是在上述前提条件下选自于以下基团之经取代或未经取代的基团，所述基团包括但不限于：萘基、苯基、联苯基、喹啉基、苯乙烯基、噻吩基、呋喃基、异喹啉基、吡咯基、苯并呋喃基、吡啶基、硫萘基（thia-naphthyl）、吲哚基、烷基和烯基。应理解的是，取代基，包括磺酰胺基，所指示的位置是可变的。因此，例如，化合物在此包括那些包括噻吩－3－磺酰胺和噻吩－2－磺酰胺的基团。

磺酰胺可以是经取代或未经取代的单环或多环芳香或杂芳香磺酰胺，如苯磺酰胺、萘磺酰胺和噻吩磺酰胺。特别优选的磺酰胺是 N－异恶唑基磺酰胺。更特别优选的磺酰胺是其中 Ar^2 为杂环者，该杂环包括一个环、多个环或稠合环，通常为 2 或 3 个环，而且环中有 1 或 2 个杂原子。

在优选的磺酰胺衍生物、优选为钠盐中，Ar^2 为噻吩基、呋喃基、吡咯基或者如下所述为噻吩基、呋喃基或吡咯基之衍生物或类似物的基团，如苯并呋喃基、硫萘基或吲哚基，或者是 4－联苯基，Ar^1 优选为 N－（5－异恶唑基）或 N－（3－异恶唑基）。其中最令人感兴趣的是盐，特别是钠盐，包括其中 Ar^2 为苯乙酰基取代之噻吩基、呋喃基、吡咯基的化合物的钠盐。这些盐、特别是钠盐中优选的是其中 Ar^2 为噻

吩基、呋喃基或吡咯基者，特别是其中 Ar^2 被苯乙酰基取代而且 Ar^1 为异恶唑基者。

在某些实施方案中，优选的盐选自于：4－氯－3－甲基－5－（2－(6－甲基苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯－5－基)乙酰基）－3－噻吩基磺酰胺基异恶唑，钠盐；N^2－（3－氰甲基－2，4，6－三甲基苯基）－3－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基氨磺酰基）－2－噻吩羧酰胺，钠盐；N^2－（3－乙酰氧基甲基－2，4，6－三甲基苯基）－3－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基氨磺酰基）－2－噻吩羧酰胺，钠盐；以及 N^2－（3－羟甲基－2，4，6－三甲基苯基）－3－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基氨磺酰基）－2－噻吩羧酰胺，钠盐。

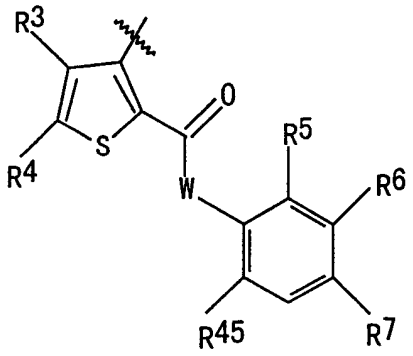
更优选的磺酰胺盐是 N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[2－甲基－4，5－(亚甲二氧基基)苯乙酰基]噻吩－3－磺酰胺的钠盐，在此也称为 4－氯－3－甲基－5－（2－(2－(6－甲基苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯－5－基)乙酰基)－3－噻吩基磺酰胺基）异恶唑，钠盐。

磺酰胺

本发明还提供磺酰胺化合物、及其衍生物和制剂。这些磺酰胺化合物是具有内皮肽受体拮抗剂活性的，而且相对于本领域已知的磺酰胺可产生更高的耐受性。优选的磺酰胺化合物是具有以下式者：

$$Ar^2－SO_2－NH－Ar^1$$

其中：Ar^1 是异恶唑基，而 Ar^2 具有以下通式：



或其药物学上可接受的衍生物，包括碱金属盐、特别是钠盐，其中：

R^3和R^4独立地选自于氢、卤、氰基、氰烷基、$C(O)R^{41}$、烷基、烯基、环烷基和芳基、或者一起形成烯基；

W是O、NH或CH_2；

R^5、R^6和R^7分别独立地选自于以下（i）或（ii）中，其前提条件是R^5、R^6和R^7中最多只有一个为氢：

（i）R^6是氢、未经取代的烷基、羟基、未经取代的烷氧基、$C(O)R^{41}$、氨基甲酰基氧基或烷氧基羰氧基，和

R^5和R^7分别独立地选自于氢、未经取代的烷基、羟基、$C(O)R^{41}$、氨基甲酰基氧基或烷氧基羰氧基；或者

（ii）如果R^3和R^4中至少一个不是氢，则任何两个可形成亚烷基二氧基，而其他的则如（i）进行选择；

R^{45}选自于烷基、$C(O)R^{41}$、$(CH_2)_xOH$、和$CH(OH)(CH_2)_xCH_3$（其中x＝0－6）、$S(O)_nR^{41}$（n＝0－2）和$C(=NR^{43})R^{41}$；

R^{41}是烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、环烷基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基、烷基磺酰胺基、芳基磺酰胺基、烷基磺酰基烷基氨基、烷基磺酰基芳基氨基、芳基磺酰基烷基氨基或芳基磺酰基芳基氨基；和

R^{43}选自于羟基、烷氧基、烷基和芳基，其中

R^{41}和R^{43}是未经取代的或者被一个或多个选自Y的取代基所取代，所述Y是烷氧基、卤、假卤素、羧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基或羟基，其前提条件是：所述化合物不是N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（2，4，6－三甲基苯基氨基羰基）－噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（2，4，6－三甲基）苯基乙酰基－噻吩－3－磺酰胺、N－（3，4－二甲基－5－异恶唑基）－2－[（2，4，6－三甲基苯氧基）羰基]－噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[（2，4，6－三甲基苯氧基）羰基]－噻吩－3－磺酰胺、或者N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[（2，4，6－三甲基苯氧基）羰基]－噻吩－3－磺酰胺。

在其他实施方案中，磺酰胺的选择还有其他前提条件：所述化合物不是N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（3－甲氧基－2，4，6－三甲基苯基氨基羰基）－噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（3－羟基－2，4，6－三甲基苯基氨基羰基）－噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－5－甲基－3－异恶唑基）－2－（3－羟基－2，4，6－三甲基苯基氨基羰基）－噻吩－3－磺酰胺、或者N－（3，4－二甲基－5－异恶唑基）－2－（3－羟基－2，4，6－三甲基苯基氨基羰基）－噻吩－3－磺酰胺。

因此，在此提供的磺酰胺是2－酰基－3－噻吩磺酰胺类化合物。相应的3－酰基－2－噻吩磺酰胺也包括在此。本发明还提供上述化合物的制剂和在此所述的盐。

磺酰胺的制剂和磺酰胺盐

本发明提供磺酰胺化合物的制剂，所述磺酰胺化合物具有内皮肽拮抗剂的活性，用于给药于哺乳动物，其中包括人。具体而言，提供用

于非胃肠道包括肌肉、静脉和皮下给药、口服给药、经皮给药和其他合适途径给药的制剂。所述制剂可均匀地释放有效量的化合物。

令人感兴趣的是药物学上可接受的衍生物的制剂，包括磺酰胺的盐、酯、酸和碱、溶剂化物、水合物和前体药物。具体而言，本发明所提供的中性磺酰胺化合物的衍生物能够形成比包含相应中性化合物的制剂更稳定的制剂。优选的是盐，特别是碱金属盐，更优选为钠盐，包括从钠化合物制备的盐，包括但不限于：其中所得化合物为钠盐的碳酸氢钠和其中所得化合物为磷酸氢钠盐的磷酸氢二钠。各化合物的钠盐是最优选的。

本发明制剂是适用于通过任何所希望的途径给药的组合物，其包括溶液、混悬液、乳液、片剂、溶散片、丸剂、胶囊、粉末、吸入用的干粉末、缓释制剂、鼻腔和呼吸道给药的气雾剂、透皮给药的药贴、以及任何其它合适途径给药的剂型。本发明组合物应适用于经口服给药，非经胃肠道通过注射给药，这包括以注射水溶液或油溶液或乳液经皮下、肌肉内或静脉注射，透皮给药以及其它经选择的给药途径。

本发明还提供磺酰胺衍生物的冻干粉末、其制备方法、以及包含复原形式之冻干粉末的制剂。亦提供包含粉末的管形瓶、安瓿、注射器以及其它合适容器。

亦用于本文所提供方法的最优选制剂是那些包含具有 ET_A 选择性的化合物者，也就是说，在远低于与 ET_B 受体相互作用的浓度下（IC_{50} 至少低约 10 倍，优选低 100 倍）与 ET_A 受体相互作用。具体而言，优选的是，与 ET_A 相互作用的 IC_{50} 约 10μM 以下，优选低于 1μM，更优选低于 0.1μM，但与 ET_B 的 IC_{50} 约 10μM 以上的化合物，或与 ET_B 相互作用的 IC_{50} 约 10μM 以下，优选低于 1μM，但与 ET_A 的 IC_{50} 为约 10μM 以上的化合物。

优选的制剂还包括在 IC_{50} 低于约 1μM 时具有 ET_B 受体选择性或者与 ET_B 受体结合的化合物。ET_B 选择性化合物在 IC_{50} 浓度低于至少 10 倍与 ET_A 受体相互作用的浓度下与 ET_B 受体相互作用。

在此所提供的制剂可用于经适当途径给药，并含有有效浓度的上述化合物的药物学上可接受的盐。该制剂释放有效剂量，用于治疗高血压、中风、心血管疾病、心脏病包括心肌梗塞、肺动脉高血压、红细胞生成素所调节的高血压、呼吸性疾病、炎症，包括气喘、支气管收缩、眼部疾病包括青光眼和视网膜灌流不充分、胃肠疾病、肾衰竭、内毒素休克、月经性疾病、产科疾病、受伤、过敏性休克、出血性休克、以及其他涉及由内皮肽调节之生理反应的疾病或者涉及血管收缩的疾病或者给药内皮肽拮抗剂或激动剂可缓解其症状的疾病。

在一个实施方案中，所述制剂是包括所述磺酰胺之钠盐的胶囊和片剂。优选的制剂是那些释放有效剂量之药物治疗高血压或肾衰竭的制剂。有效剂量和浓度是指有效缓解任何疾病之任何症状的量。

在更优选的实施方案中，制剂为固体剂型或凝胶，优选为胶囊或片剂。在优选实施方案中，所述制剂是胶囊，其包括有效量的、通常为 10－100 重量%、优选 50－95 重量%、更优选 75－85 重量%、最优选 80－85 重量%的式 I 之一种或多种磺酰胺的一种或多种磷酸氢钠盐或钠盐，优选为钠盐；约 0－25%、优选 8－15%的稀释剂或粘合剂，如乳糖或微晶纤维素；约 0－10%、优选约 3－7%的崩解剂，如改性淀粉或纤维素聚合物，特别是交联羧甲基纤维素钠，如 crosscarmellose 钠（Crosscarmellose sodium NF 可从 FMC Corporation, Philadelphia, PA 以 AC－DI－SOL 商品名购得）或淀粉羟乙酸钠；以及 0－5%、优选 0.1－2%的润滑剂，如硬脂酸镁、滑石和硬脂酸钙。如 crosscarmellose 钠或者淀粉羟乙酸钠的崩解剂能够使得在包衣聚合物溶解后快速崩解纤

维素基质以立即释放活性物质。在所有实施方案中，活性成分和辅助成分的精确量可经验性地确定，而且与给药途径和所治疗的疾病有关。片剂形式的固体给药剂型也包括在此。

优选的制剂是由包含磺酰胺之钠盐的无菌冻干粉末制得的。在此亦提供冻干粉末及该粉末的制备方法。

在一个实施方案中，组合物以冻干固体的形式提供，该冻干固体包含式 I 之一种或多种磺酰胺的一种或多种磷酸氢钠盐或钠盐，优选为钠盐，其还包含一种或多种以下物质：

缓冲剂，如磷酸钠或钾、柠檬酸盐；

增溶剂，如 LABRASOL（聚乙二醇－8 辛酸癸酸甘油酯，Gattefosse SA, 法国）、二甲基亚砜（DMSO）、二（三甲基甲硅烷基）乙酰胺、乙醇、丙二醇（PG）、或聚乙烯吡咯烷酮（PVP）；以及

糖或其他此等碳水化合物，如山梨醇或葡萄糖（通常为约 1－20%，优选为约 5－15%，更优选为 约 5－10%）。

在给药时冻干粉末（通常形成单剂量或多剂量制剂，约 100－500 mg，优选为 250 mg）与合适的载体混合，如磷酸盐缓冲盐水。

在其他优选实施方案中，所述制剂用于非胃肠道给药，则组合物包含一种或多种式 I 之磺酰胺化合物的一种或多种磷酸氢钠或钠盐，优选钠盐；缓冲剂，如磷酸钠或钾、柠檬酸盐；以及糖，如山梨醇或葡萄糖。在本发明详细描述的优选实施方案中，所述制剂包含一种或多种式 I 之磺酰胺化合物的一种或多种钠盐；磷酸钠缓冲剂；以及葡萄糖。葡萄糖可以无菌葡萄糖溶液的形式加入，这可由本领域技术人员已知的来源得到。

使用方法

本发明还提供使用所述制剂来调整内皮肽与 ET_A 和/或 ET_B 受体之相互作用的方法。该方法是如下实现的：在使受体与内皮肽接触之前、与其同时或者随后，使受体与磺酰胺之一种或多种药物学上可接受的盐、优选磺酰胺的钠盐的制剂接触。

本发明还提供抑制内皮肽与内皮肽受体结合的方法。该方法如下实现：在使受体与内皮肽接触之前、与其同时或者随后，使受体与一种或多种本发明化合物之药物学上可接受的盐的制剂接触。

还提供治疗内皮肽所调节之疾病的方法，所述疾病包括但不限于：高血压、气喘、休克、眼压过高、青光眼、视网膜灌流不充分以及其他由内皮肽依某些方式调节的病症，或用于治疗涉及血管收缩或可通过给药内皮肽拮抗剂或激动剂而改善的病变。

具体而言，是提供治疗内皮肽所调节之病变的方法，其是给药有效量的磺酰胺之药物学上可接受的盐、磺酰胺的前体药物或其他合适衍生物的制剂。特定言之，是提供治疗内皮肽所调节之病变的方法，包括：高血压、心血管疾病、心脏病包括：心肌梗塞、肺动脉高血压、红细胞生成素所调节的高血压、呼吸性疾病及炎症，包括气喘、支气管收缩、眼部疾病、胃肠疾病、肾衰竭、内毒素休克、月经性疾病、产科疾病、受伤、过敏性休克、出血性休克、以及其他涉及由内皮肽调节之生理反应的疾病，该方法是通过给药有效量之在药物学上可接受的载体中的一种或多种本发明化合物的药物学上可接受的盐的制剂来实现的。优选的治疗方法是治疗高血压和肾衰竭。

更优选的治疗法为那些其中所述制剂含有至少一种化合物，该化合物在 IC_{50} 约 10μM 以下，优选约 5μM 以下，更优选约 1μM 以下，甚至更优选约 0.1μM 以下，且最优选 0.05μM 以下，可抑制内皮肽－

1 与 ET_A 受体相互作用。其他优选方法为那些其中组合物含有一种或多种 ET_A 选择性化合物或一种或多种 ET_B 选择性化合物的药物学上可接受的盐。使用 ET_A 选择性化合物的方法是用于治疗如高血压的疾病，而使用 ET_B 选择性化合物的方法是用于治疗需要扩张支气管的疾病如气喘。

操作该方法时，是将含有治疗有效浓度之化合物的药物学上可接受的盐的有效量组合物给药出现一种或多种以下疾病之症状的个体，该制剂调配成经口、静脉内、定点及局部施药，所述疾病为高血压、心血管疾病、心脏病包括心肌梗塞、呼吸性疾病包括气喘、炎症、眼部疾病、胃肠疾病、肾衰竭、免疫抑制剂所调节的肾血管收缩、红细胞生成素所调节的血管收缩、内毒素休克、过敏性休克、出血性休克、肺动脉高血压、及其他涉及内皮肽所调节之生理反应的疾病。其用量为有效改善或消除该等疾病的一种或多种症状。

本发明亦提供鉴别及分离内皮肽受体亚型的方法。具体而言，提供使用所揭示的化合物以检测、分辨、及分离内皮肽受体的方法。特定言之，提供使用本文所提供的化合物以检测、分辨及分离内皮肽受体的方法。

此外，亦提供鉴定根据其对特定内皮肽受体亚型的优先亲和力而适用于治疗特定疾病的化合物。

并提供含有以下物质的制成品：包装材料、包含在该包装材料中的本文所提供可有效改善内皮肽所调节之病变且在约 10μM 以下的 IC_{50} 可拮抗内皮肽效果或抑制内皮肽与 ET 受体的结合作用的化合物、及说明该化合物或其药物学上可接受的盐用于拮抗内皮肽效果、治疗内皮肽所调节之病变或抑制皮肽与 ET 受体的结合作用的标签。

制备方法

还提供制备疏水性游离磺酰胺之碱金属盐的方法。该方法包括以下步骤：将游离磺酰胺溶解在有机溶剂中，用碱金属盐的饱和溶液洗涤已溶解的游离磺酰胺，然后从有机相中回收磺酰胺的碱金属盐。优选的有机溶剂是乙酸乙酯或 THF。优选的碱金属盐是钠、钾、钙或镁，其中最优选钠。根据优选的实施方案，本发明的方法使用饱和的碳酸氢钠或碳酸钠作为碱金属盐溶液。最优选碳酸氢钠。

回收优选包括以下步骤：干燥在有机溶剂中的盐溶液，浓缩盐，在一种或多种非水混溶的有机溶剂中结晶盐，然后通过过滤收集磺酰胺盐。非水混溶的有机溶剂优选是二氯甲烷和乙醚。本发明的方法可进一步包括回收后纯制所述磺酰胺盐的步骤。

本发明的方法特别适用于制备 4－氯－3－甲基－5－（2－(6－甲基苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯－5－基)乙酰基）－3－噻吩基磺酰胺基异恶唑，钠盐；N^2－（3－氰甲基－2，4，6－三甲基苯基）－3－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基氨磺酰基）－2－噻吩羧酰胺，钠盐；N^2－（3－乙酰氧基甲基－2，4，6－三甲基苯基）－3－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基氨磺酰基）－2－噻吩羧酰胺，钠盐；以及 N^2－（3－羟甲基－2，4，6－三甲基苯基）－3－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基氨磺酰基）－2－噻吩羧酰胺，钠盐。

还提供根据所述方法制备的磺酰胺碱金属盐、特别是钠盐。此等磺酰胺盐优选为 4－氯－3－甲基－5－（2－(2－(6－甲基苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯－5－基)乙酰基)－3－噻吩基磺酰胺基）异恶唑，钠盐。

优选实施方案的描述

定义

除非另外定义，否则本文所采用的科技名词均与本发明所属领域的普通技术人员普通理解的意义相同。本文提及的所有专利及文献均在此并入作为参考。

本文所采用的内皮肽（ET）包括实质上具有内皮肽－1、内皮肽－2 或内皮肽－3 的氨基酸序列且作为强效内源性血管收缩剂肽作用的肽。

本文所采用的“内皮肽所调节的病症”是指因内皮肽活性异常或可采用抑制内皮肽活性的化合物治疗的病症。此等疾病包括但不限于：高血压、心血管疾病、气喘、炎症、眼部疾病、月经性病变、产科病症、胃肠疾病、肾衰竭、肺动脉高血压、内毒素休克、过敏性休克、或出血性休克。内皮肽所调节的病症亦包括使用如红细胞生成素和免疫抑制剂等会提高内皮肽浓度的药剂治疗所造成的病症。

本文所采用“用于治疗特定疾病的有效量化合物”为足以改善且依某些方式降低与疾病有关的症状的用量。此等用量可以单剂量或可根据疗程有效给药。该用量可治疗疾病，但典型地是给药以改善疾病的症状。典型地，需重复给药，以达到所需的改善症状效果。

本文所采用“内皮肽激动剂”为一种加强或具有与内皮肽有关的或为内皮肽所拥有的生物活性的化合物。

本文所采用“内皮肽拮抗剂”为一种如药物和抗体的化合物，可抑制内皮肽所刺激的血管收缩和收缩作用以及其他内皮肽所调节的生理反应。拮抗剂的作用可干扰内皮肽与内皮肽专一性受体的相互作用或干扰内皮肽同功肽的生理反应或生物活性，如血管收缩。因此，依本领域技术人员熟知的分析法，本文所采用“内皮肽拮抗剂”可干扰内

皮肽所刺激的血管收缩或其他反应或干扰内皮肽与内皮肽专一性受体如 ET_A 受体的相互作用。

有潜力的激动剂与拮抗剂的有效性可使用本领域技术人员已知的方法测试。例如，内皮肽激动剂活性可利用其刺激经分离的老鼠胸部主动脉或门静脉环节的血管收缩的能力来鉴定（Borges 等人（1989）“内皮肽的组织选择性”（Tissue selectivity of endothelin）Eur. J. Pharmacol. 165:223-230）。内皮肽拮抗剂活性可由其干扰内皮肽所诱发之血管收缩作用来分析。分析实例示于实施例部分。如上所述，优选 IC_{50} 浓度范围是供分析法参考，其中试验化合物是与含 ET 受体的细胞于 4℃下培养。在较不适宜的 24℃下进行的培养步骤所显示的分析数据已有注明。可以理解的是，为了比较，此等浓度均比于 4℃时测得的浓度稍高。

本文所采用“内皮肽的生物活性”包括任何于活体内由内皮肽诱发、加强或影响的活性。亦包括与特定受体结合的能力及诱发功能反应如血管收缩的能力。其可利用活体内分析法或体外分析法（如本文所例举者）分析。相关活性包括但不限于：血管收缩、血管舒张及支气管扩张。例如，ET_B 受体似乎表达在血管内皮细胞中，且可调节血管扩张及其他此等反应；而内皮肽－1 专一性的 ET_A 受体则出现在平滑肌上，且与血管收缩有关。本领域技术人员已知用来测定或检测此等活性的任何分析法均可用来分析此等活性（参见例如：Spokes 等人（1989）J. Cardiovasc. Pharmacol. 13(补充本 5)：S191-192；Spinella 等人（1991）Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88：7443-7446；Cardell 等人（1991）Neurochem. Int. 18：571-574；及本文的实施例）。

本文所采用“生物利用度”是指吸收速率和程度。确定生物利用度的方法对于本领域技术人员是已知的。例如，本发明描述的任何化合物的生物利用度都可如下经验性地确定：将所述化合物给药于动物，

然后随时间采取血样，并测定化合物的血液浓度。体内半衰期（$t_{1/2}$）定义为化合物血液浓度降低一半所需要的时间。估算静脉给药曲线下的面积可用于估计口服给药曲线下的面积，并产生生物利用度数据。参见例如 Milo Gibal （1991）, Biopharmaceutics and Pharmacology, 第4版（Lea and Sediger）。

本文所采用的“效能”是指化合物可产生的最大作用。效能可用本领域技术人员已知的方法来测定。例如，可根据化合物的性质及其受体－效应器系统来确定，然后反映在浓度－作用曲线的平台中。体内效能是指在动物模型中测定的效能。例如，本发明化合物的体内效能可通过在鼠中缺氧诱导的肺动脉高血压来测定。体内效能在此是指化合物将升高的肺动脉血压恢复至正常值的能力。参见例如 DiCarlo 等人（1995），Am. J. Physiol. 269：L690－L697。

本文所采用“IC_{50}”是指在测定此等反应的分析法中，特定的试验化合物抑制最大反应如内皮肽与组织受体的结合作用达 50％时的用量、浓度或剂量。

本文所采用“EC_{50}”是指特定的试验化合物随剂量诱发的反应达该特定的试验化合物所诱发、激发或加强特定反应的最大表现的 50％时的剂量、浓度或用量。

本文所采用“ET_A选择性磺酰胺”是指该磺酰胺对 ET_A 受体的 IC_{50} 比对 ET_B 受体的 IC_{50} 至少低约 10 倍。

本文所采用“ET_B选择性磺酰胺”是指该磺酰胺对 ET_B 受体的 IC_{50} 比对 ET_A 受体的 IC_{50} 至少低约 10 倍。

本文所采用“化合物的药物学上可接受的盐、酯、水合物、溶剂化物或其他衍生物”包括本领域技术人员使用此等衍生化法的已知方法即可制备且所产生的化合物可给药于动物或人类、而实质上无毒性且

具药物活性或为前体药物的任何盐、酯或其它衍生物。药物学上可接受的盐包括但不限于碱金属盐和碱土金属盐，包括但不限于钠盐、钾盐、锂盐、钙盐和镁盐；过渡金属盐，如锌盐、铜盐和铝盐；多阳离子平衡离子盐，例如但不限于铵盐、和取代的铵盐，和有机胺盐，如羟烷基胺和烷基胺；矿物酸的盐，例如但不限于盐酸盐和硫酸盐，有机酸的盐，例如但不限于乙酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、丁酸盐、戊酸盐和富马酸盐。在此还包括相应的酯。

优选的药物学上可接受的盐包括但不限于：N，N´一二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、氨、二乙醇胺以及其它羟烷基胺、乙二胺、N一甲基葡糖胺、普鲁卡因、N一苄基苯乙胺、1一对氯苄基一2一吡咯烷一1´一基一甲基苯并咪唑、二乙基胺和其它烷基胺、哌嗪、三（羟甲基）氨基甲烷、铝、钙、锂、镁、钾、磷酸氢钠、磷酸二氢钠、钠、锌、钡、金、银和铋盐。在此最优选钠盐，特别是各化合物的钠盐。

本文所采用“钠盐”是指任何钠化合物的盐，其中平衡离子包括 Na^+，并可包括其它离子，如 HPO_4^{2-}；所述“钠盐”特别是指平衡离子为 Na^+ 的盐。

本文所采用“治疗法”是指改善或有利地改变病症、病变或疾病的症状的任何方式。治疗法亦包括本文中组合物的任何药物用途，如成为避孕药的用途。

本文所采用“通过给药特定药物组合物来改善特定病变的症状”是指任何因给药或与给药本发明组合物有关而减轻病情，不论暂时或永久、持续或过渡性的。

本文所采用“实质上纯”是指其均匀性足以令标准分析法无法测得可检测到的杂质，该等分析法为如：本领域技术人员常用来检测此等

杂质的薄层层析法（TLC）、凝胶电泳及高效液相色谱法（HPLC），或其纯度达到足以使进一步纯化亦不会改变物质的物理和化学性质（如酶活性和生物活性）的程度。可产生化学上实质上纯的化合物的纯化法是本领域技术人员已知的。然而，化学上实质上纯的化合物可为立体异构体的混合物。在此情况下，进一步纯化则有可能提高化合物的比活性。

本文所采用“生物活性”是指化合物的活体内活性或化合物、组合物或其他混合物给药至活体内所产生的生理反应。因此，生物活性包括此等化合物、组合物及混合物的治疗效果及药物活性。

本文所采用“制剂的稳定性增加”是指以本领域技术人员已知的分析法测定，例如高效液相色谱法、气相色谱法等，制剂中的活性成分在该制剂制备后的给定时间处的百分比明显高于其它组合物在制备后的相同时间处的活性成分百分比。在此情况下，就称前一个组合物相对于后一个组合物具有增加的稳定性。

本文所采用“前体药物”为一种给药至活体内时会代谢或转化成化合物的生物、药物或治疗活性型的化合物。为了制成前体药物，需修饰药物活性化合物，使得活性化合物可经由代谢过程产生。设计前体药物时，可改变药物的代谢稳定性或转运特性，遮蔽副反应或毒性，改善药物口味或改变药物的其他特性或性质。由于本领域技术人员已了解活体内的药物动力学过程及药物代谢，因此一旦已知一种药物活性化合物，即可设计该化合物的前体药物（参见例如：Nogrady（1985）“医学化学、生物学的探讨”，纽约牛津大学出版社（Medicinal Chemistry A Biochemical Approach），Oxford University Press, New York），第388－392页）。例如，琥珀酰基－磺噻唑为4－氨基－N－（2－噻唑基）苯磺酰胺（磺噻唑）的前体药物，可改变转运特性。

本文所采用“酸等排物”是指一种在生理 pH 下显著离子化的基团。合适的酸等排物实例包括磺基、磷酰基、烷磺酰基氨甲酰基、四唑基、芳磺酰基氨甲酰基或杂芳磺酰基氨甲酰基。

本文所采用“卤素或卤化物”是指卤原子；F、Cl、Br 与 I。

本文所采用“假卤化物”为其表现实质上类似于卤化物的化合物。此等化合物可依卤化物的相同方式使用及处理（“X^-”，其中 X 为卤素，如 Cl 或 Br）。假卤化物包括但不限于氰化物、氰酸根、硫代氰酸根、硒氰酸根及叠氮化物。

本文所采用“卤烷基”是指低级烷基，基中一个或多个氢原子被卤素取代，其包括但不限于氯甲基、三氟甲基、1－氯－2－氟乙基，等等。

本文所采用“烷基”是指脂族烃基，其为链中优选含约 1 至 12 个碳原子的直链或分支链。优选烷基为链中含 1 至约 6 个碳原子的直链或分支链低级烷基。“分支”表示在线性烷基链上附接一个或多个低级烷基如甲基、乙基或丙基。烷基可未经取代或分别经一个或多个基团取代，例如但不限于卤素、羧基、甲酰基、磺基、亚磺基、氨甲酰基、氨基和亚氨基。烷基实例包括甲基、乙基、和丙基。

本文中“低级”是用于说明含约 6 个或更少碳原子的烷基、烯基与炔基。亦用于说明环中含 6 个或更少碳原子的芳基或杂芳基。低级烷基、低级烯基及低级炔基是指含约 6 个碳以下的碳链。本文所提供化合物的优选实施方案包括含低级烷基、低级烯基与低级炔基部分的烷基、烯基或炔基部分。

本文所采用“烯基”是指含有一个碳－碳双键且可为链中含约 2 至约 10 个碳原子的直链或分支链的脂族烃基。优选烯基是于链中含 2 至 4 个碳原子。“分支”表示在线性烯基链上附接一个或多个低级烷基或

低级烯基。烯基可未经取代或分别经一个或多个基团取代，如卤素、羧基、甲酰基、磺基、亚磺基、氨甲酰基、氨基和亚氨基。烯基实例包括乙烯基、丙烯基和丁烯基。

本文所采用“炔基”是指含有一个碳一碳参键且可为链中含约 2 至 10 个碳原子的直链或分支链的脂族烃基。“分支”表示在线性炔基链上附接一个或多个低级烷基、烯基或炔基。炔基实例为乙炔基。

本文所采用“芳基”是指含 3 至 15 或 16 个、优选 5 至 10 个碳原子的芳香性单环或多环烃环系。芳基包括但不限于苯基、经取代的苯基、萘基、经取代的萘基，其中取代基为低级烷基、卤素、或低级烷氧基。优选芳基为环结构中含 7 个碳以下的低级芳基。

本文所采用烷基、烷氧基、羰基等的命名法是本领域技术人员都了解的用法。例如，本文所采用“烷基”是指含有一个或多个碳的饱和碳链；该链可为直链或分支，或包括环状部分或可为环状。本文所采用“脂环”是指环状的芳基。

本文所采用“环烷基”是指饱和环状碳链；“环烯基”与“环炔基”是指分别包含至少一个未饱和双键或参键的环状碳链。碳链的环状部分可包含一个环或二个或多个稠合环。

本文所采用“环烯基”是指含有一个碳一碳双键以及约 3 至 10 个碳原子的非芳香性单环或多环系。单环的环烯基实例包括环戊烯基或环己烯基；优选为环己烯基。多环系环烯基的实例为降冰片烯基。环烯基可分别经一个或多个卤素或烷基取代。

本文所采用“卤烷基”是指低级烷基，其中一个或多个氢原子被卤素取代，其包括但不限于氯甲基、三氟甲基、1一氯一2一氟乙基，等等。

本文所采用“卤烷氧基”是指其中 R 为卤烷基的 RO一。

本文所采用“羧酰胺”是指如式 R_pCONH_2 的基团，其中 R 是选自烷基或芳基，优选为低级烷基或低级芳基，且 p 为 0 或 1。

本文所采用“烷基氨基羰基”是指－C（O）NHR，其中 R 为氢、烷基，优选为低级烷基或芳基，优选为低级芳基。

本文所采用“二烷基氨基羰基”是指－C（O）NR'R，其中 R'与 R 分别选自烷基或芳基，优选为低级烷基或低级芳基；本文所采用“羧酰胺”是指如式 NR'COR 的基团。

本文所采用“烷氧羰基”是指－C（O）OR，其中 R 为烷基，优选为低级烷基，或芳基，优选为低级芳基。

本文所采用“烷氧基”与“硫烷氧基”是指 RO－和 RS－，其中 R 为烷基，优选为低级烷基，或芳基，优选为低级芳基。

本文所采用“卤烷氧基”是指其中 R 为卤烷基的 RO－。

本文所采用“氨基羰基”是指－C（O）NH_2。

本文所采用“环烷基”是指饱和环状碳链；环烯基和环炔基是指包含至少一个不饱和参键的环状碳链。该碳链的环状部分可包含一个环或二个或多个稠合环。

本文所采用“亚烷基二氧基”是指－O－烷基－O－基团，其中烷基部分如上所述。亚烷基二氧基的置换类似物是指亚烷基二氧基中一个或二个氧原子被表现类似的原子或原子的基团如 S、N、NH、Se 置换。置换的亚烷基二氧基实例为亚乙基双（硫烷二基）。亚烷硫基氧为－S－烷基－O－、－O－烷基－S－，而亚烷基二硫基为－S－烷基－S－。

本文所采用“杂芳基”是指芳香性单环或稠合环系中一个或多个碳原子被碳以外的元素例如氮、氧或硫置换。优选环状基含有一个或二个稠合环，且各环为约 3 至 7 元环。杂芳基类似于“芳基”，可未经取

代或经一个或多个取代基取代。杂芳基实例包括吡嗪基、吡唑基、四唑基、呋喃基、(2－或 3－）噻吩基、(2－、3－、或 4－）吡啶基、咪唑基、嘧啶基、异恶唑基、噻唑基、异噻唑基、喹啉基、吲哚基、异喹啉基、恶唑基和 1，2，5－恶二唑基。优选的杂芳基包括 5 至 6 元含氮环，如嘧啶基。

本文所采用“烷氧羰基”是指烷基－O－CO－基团。烷氧羰基实例包括甲氧羰基和乙氧基羰基。

本文所采用“氨甲酰基”是指－$CONH_2$。如同本文所述的所有基团，此等基团可未经取代或经取代。经取代的氨甲酰基包括如 $CONY^2Y^3$ 基团，其中 Y^2 与 Y^3 分别为氢、烷基、氰基（低级烷基）、芳烷基、杂芳烷基、羧基（低级烷基）、羧基（芳基取代的低级烷基）、羧基（羧基取代的低级烷基）、羧基（羟基取代的低级烷基）、羧基（杂芳基取代的低级烷基）、氨甲酰基（低级烷基）、烷氧羰基（低级烷基）、或烷氧羰基（芳基取代的低级烷基），但其限制条件为：Y^2 与 Y^3 中仅有一个为氢，而且当 Y^2 和 Y^3 之一为羧基（低级烷基）、羧基（芳基取代的低级烷基）、氨甲酰基（低级烷基）、烷氧羰基（低级烷基）或烷氧羰基（芳基取代的低级烷基）时，则 Y^2 与 Y^3 中另一个为氢或烷基。Y^2 与 Y^3 优选分别为氢、烷基、氰基（低级烷基）、芳烷基、杂芳烷基、羧基（低级烷基）、羧基（芳基取代的低级烷基）及氨甲酰基（低级烷基）。

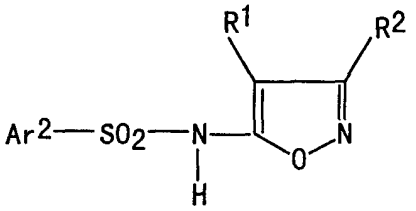
本文所采用“其任何相应的 N－（4－卤－3－甲基－5－异恶唑基）、N－（4－卤－5－甲基－3－异恶唑基）、N－（3，4－二甲基－5－异恶唑基）、N－（4－卤－5－甲基－3－异恶唑基）、N－（4－卤－3－甲基－5－异恶唑基）、N－（4，5－二甲基－3－异恶唑基）衍生物”是指其中 Ar^2 与明确说明的化合物相同的化合物，但 Ar^1 为 N－（4－卤－3－甲基－5－异恶唑基）、N－（4－卤－5－甲基－3－异恶唑基）、

N－（3，4－二甲基－5－异恶唑基）、N－（4－卤－5－甲基－3－异恶唑基）、N－（4－卤－3－甲基－5－异恶唑基）或 N－（4，5－二甲基－3－异恶唑基），其中卤素为任何卤化物，以 Cl 或 Br 较佳。

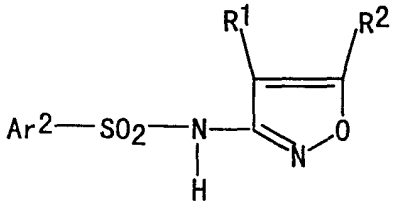
本文所采用的任何保护基团、氨基酸或其他化合物的缩写，除非另有说明，否则为根据其一般用法、公认的缩写、或 IUPAC－IUB 生化命名委员会（IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclature）（参见（1972）Biochem.11：942－944）。

A、磺酰胺化合物的盐

在此详细描述的实施方案中，用于本发明制剂和方法中的磺酰胺化合物的盐、特别是钠盐是其中 Ar^1 为异恶唑者，该化合物用通式 II 表示：



或



（II）

其中 R^1 和 R^2 如下述（i）、（ii）或（iii）进行选择：

（i）R^1 和 R^2 分别独立地选自：H、NH_2、NO_2、卤素、假卤化物、烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、杂芳基、烷氧基、烷基氨基、烷基硫基、烷基氧、卤烷基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳氧基、芳基氨基、芳基硫基、芳基亚磺酰基、芳基磺酰基、卤烷基、卤芳基、烷氧羰基、烷基羰基、氨基羰基、芳基羰基、甲酰基、取代或未取代的酰胺基、取代或未取代的脲基，其中烷基、烯基和炔基部分包含 1 至 14 个碳原子，并是支链或直链或成环的，而芳基部分包含 4－16 个

碳原子，但是 R^2 不是卤素或假卤化物；或者

（ii）R^1 和 R^2 一起形成一$(CH_2)_n$，其中 n 是 3－6；或者

（iii）R^1 和 R^2 一起形成 1，3－丁二烯基;

其前提条件是在 Ar^1 是 N－（5－异恶唑基）或 N－（3－异恶唑基）时，Ar^2 不是苯基或萘基，除非所述异恶唑是 4－卤－异恶唑、4－高级烷基（C_8－C_{15}）－异恶唑，或者化合物是在磺酰胺连接的苯基上的 2 或 6 位未被取代的 4－联苯基磺酰胺。

在优选实施方案中，R^1 和 R^2 分别独立地选自烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤烷基、卤素、假卤化物或 H，但 R^2 不是卤素。

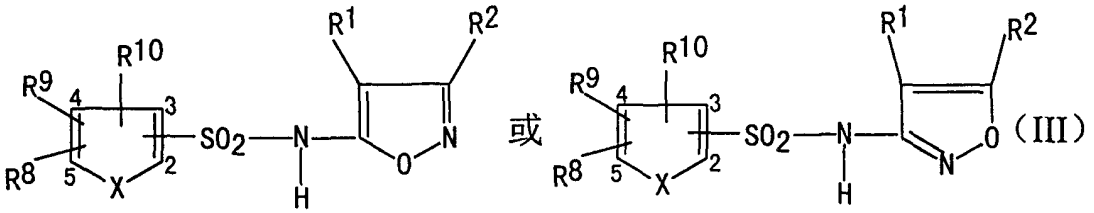
在某些实施方案中，选择磺酰胺的前提条件是：所述化合物不是 4－氯－3－甲基－5－（2－(6－甲基苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯－5－基)乙酰基）－3－噻吩基磺酰胺基）异恶唑，钠盐；N^2－（3－氰甲基－2，4，6－三甲基苯基）－3－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基氨磺酰基）－2－噻吩羧酰胺，钠盐；N^2－（3－乙酰氧基甲基－2，4，6－三甲基苯基）－3－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基氨磺酰基）－2－噻吩羧酰胺，钠盐；或者 N^2－（3－羟甲基－2，4，6－三甲基苯基）－3－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基氨磺酰基）－2－噻吩羧酰胺，钠盐。

在某些实施方案中，Ar^2 是 4－联苯基或是单环杂环、特别是 5－元环，或者是在环中包含一个或更多个、特别是一个选自于 S、O 和 NR^{42} 的杂原子的稠合二环或三环杂环，其中 R^{42} 包含最多至 30 个碳原子、优选 1－10 个碳原子、更优选 1－6 个碳原子，并选自于：氢、烷基、烯基、炔基、芳基、烷芳基、杂环基、芳烷基、芳烷氧基、环烷基、环烯基、环炔基、$C(O)R^{15}$ 和 $S(O)_nR^{15}$ 其中 n 是 0－2；R^{15} 是氢、烷基、烯基、炔基、芳基、烷芳基、杂环基、芳烷基、芳烷氧基、环烷基、

环烯基和环炔基；R^{42}和R^{15}是未取代的或者被一个或多个分别选自Z的取代基取代，所述Z是：氢、卤素、假卤化物、烷基、烷氧基、烯基、炔基、芳基、杂环基、芳烷基、芳烷氧基、环烷基、环烯基、环炔基、OH、CN、$C(O)R^{16}$、CO_2R^{16}、SH、$S(O)_nR^{16}$其中n＝0-2、NHOH、$NR^{12}R^{16}$、NO_2、N_3、OR^{16}、$R^{12}NCOR^{16}$和$CONR^{12}R^{16}$；R^{16}是氢、烷基、烯基、炔基、芳基、烷芳基、杂环基、芳烷基、芳烷氧基、环烷基、环烯基、环炔基；R^{12}独立地选自R^{42}和Z，选自：氢、烷基、烯基、炔基、芳基、烷芳基、杂环基、芳烷基、芳烷氧基、环烷基、环烯基、环炔基、$C(O)R^{17}$和$S(O)_nR^{17}$其中n是0－2；而R^{17}是氢、烷基、烯基、炔基、芳基、烷芳基、杂环基、芳烷基、芳烷氧基、环烷基、环烯基或环炔基；R^{42}、R^{12}、R^{15}和R^{16}可分别进一步被Z中的合适基团取代。

在优选的实施方案中，R^{42}是芳基，如苯基或烷基苯基，氢或低级烷基。

因此，在本发明的化合物中，Ar^2包括噻吩基、呋喃基和吡咯基、苯并呋喃基、苯并吡咯基、苯并噻吩基、苯并[b]呋喃基、苯并[b]噻吩基和吲哚基（苯并[b]吡咯基）及4－联苯基，而Ar^1优选为N－（5－异恶唑基）或N－（3－异恶唑基）。磺酰胺是N－异恶唑基磺酰胺，而且该化合物具有通式III：

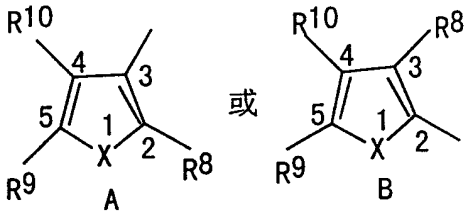


（III）

其中：X是S、O和NR^{11}，其中R^{11}包含最多至30个碳原子、优选1－10个碳原子、更优选1－6个碳原子，并选自于：氢、烷基、烯基、

炔基、芳基、烷芳基、杂环基、芳烷基、芳烷氧基、环烷基、环烯基、环炔基、C(O)R^{15}和$S(O)_nR^{15}$其中 n 是 0－2；R^{15}是氢、烷基、烯基、炔基、芳基、烷芳基、杂环基、芳烷基、芳烷氧基、环烷基、环烯基和环炔基；R^{11}和R^{15}是未取代的或者被一个或多个分别选自 Z 的取代基取代，所述 Z 是：氢、卤素、假卤化物、烷基、烷氧基、烯基、炔基、芳基、杂环基、芳烷基、芳烷氧基、环烷基、环烯基、环炔基、OH、CN、C(O)R^{16}、CO_2R^{16}、SH、$S(O)_nR^{16}$其中 n＝0-2、NHOH、$NR^{12}R^{16}$、NO_2、N_3、OR^{16}、$R^{12}NCOR^{16}$和$CONR^{12}R^{16}$；R^{16}是氢、烷基、烯基、炔基、芳基、烷芳基、杂环基、芳烷基、芳烷氧基、环烷基、环烯基、环炔基；R^{12}独立地选自R^{11}和 Z，选自：氢、烷基、烯基、炔基、芳基、烷芳基、杂环基、芳烷基、芳烷氧基、环烷基、环烯基、环炔基、C(O)R^{17}和$S(O)_nR^{17}$其中 n 是 0－2；而R^{17}是氢、烷基、烯基、炔基、芳基、烷芳基、杂环基、芳烷基、芳烷氧基、环烷基、环烯基或环炔基；R^{11}、R^{12}、R^{15}和R^{16}可分别进一步被 Z 中的合适基团取代；而且R^{11}优选是氢、芳基，如苯基或烷基苯基，或低级烷基；或者化合物是其中Ar^1优选为 N－（5－异恶唑基）或 N－（3－异恶唑基）的 4－联苯基磺酰胺。

在此详细描述的实施方案中，Ar^2是噻吩基、呋喃基、吡咯基或者是如下所述噻吩基、呋喃基或吡咯基、包括苯并[b]衍生物如苯并[b]噻吩基之衍生物或类似物的基团，Ar^1是 N－（5－异恶唑基）或 N－（3－异恶唑基）。Ar^2具有以下式 IV：



（IV）

其中 X 是 O、S 或 NR^{11}，而 R^{11} 如上所定义；

该式可在任何或所有的位置处被取代或者是其中取代基形成稠合芳香环、脂族环或杂环的式（IV）基团的类似物或衍生物；而 R^8、R^9 和 R^{10} 分别独立地如下（i）和（ii）进行选择：

（i）R^8、R^9 和 R^{10} 各包含氢或最多至 50 个碳原子、通常最多至 30 个、更普通为 20 或更少的碳原子，它们分别独立地选自于：氢、卤素、假卤化物、烷基、烷氧基、烯基、炔基、芳基、芳氧基、杂环基、芳烷基、芳烷氧基、环烷基、环烯基、环炔基、OH、CN、$C(O)R^{18}$、$(OAc)CH=CHR^{18}$、CO_2R^{18}、SH、$(CH_2)_rC(O)(CH_2)_nR^{18}$、$(CH_2)_r(CH=CH)_S(CH_2)_nR^{18}$、$(CH_2)_rC(O)(CH=CH)_s(CH_2)_nR^{18}$、$(CH_2)_r(CH=CH)_sC(O)(CH_2)_nR^{18}$、$(CH_2)_rNH(CH=CH)_s(CH_2)_nR^{18}$、$C=N(OH)(CH_2)_rR^{18}$、$(CH_2)_r(CH=CH)_sNH(CH_2)_nR^{18}$、$(CH_2)_rC(O)NH(CH_2)_nR^{18}$、$C(O)(CH_2)_rNH(CH_2)_nR^{18}$、$(CH_2)_rNH(CH_2)_nR^{18}$、$(CH_2)_rR^{18}$、$S(O)_mR^{15}$ 其中 m 是 0－2，s、n 和 r 分别独立地是 0－6、优选为 0－3、HNOH、$NR^{18}R^{19}$、NO_2、N_3、OR^{18}、$R^{19}NCOR^{18}$ 和 $CONR^{19}R^{18}$，其中 R^{19} 选自于：氢、烷基、烯基、炔基、芳基、烷芳基、烷氧基、芳氧基、杂环基、芳烷基、芳烷氧基、环烷基、环烯基、环炔基、$C(O)R^{20}$ 和 $S(O)_nR^{20}$ 其中 n 是 0－2；而 R^{18} 和 R^{20} 独立地选自于：氢、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、烷芳基、杂环基、烷氧基、芳氧基、芳烷基、芳烷氧基、环烷基、环烯基和环炔基；R^8、R^9 和 R^{10} 中定义的任何基团是未取代的或者被一个或多个分别选自 Z 的取代基取代，所述 Z 是：氢、卤素、假卤化物、烷基、烷氧基、烯基、炔基、芳基、芳氧基、杂环基、芳烷基、芳烷氧基、环烷基、环烯基、环炔基、OH、CN、$C(O)R^{21}$、CO_2R^{21}、SH、$S(O)_nR^{21}$ 其中 n＝0-2、NHOH、$NR^{22}R^{21}$、NO_2、N_3、OR^{21}、$R^{22}NCOR^{21}$ 和 $CONR^{22}R^{21}$；R^{22} 选自于：氢、烷基、烯基、炔基、芳基、烷芳基、

杂环基、芳烷基、烷氧基、芳烷氧基、环烷基、环烯基、环炔基、$C(O)R^{23}$和$S(O)_nR^{23}$其中n是0－2；R^{21}和R^{23}独立地选自：氢、烷基、烯基、炔基、芳基、烷芳基、杂环基、芳烷基、芳烷氧基、环烷基、环烯基或环炔基；其前提条件是：如果R^8是$NR^{18}R^{19}$、OR^{18}、$R^{19}NCOR^{18}$和$CONR^{19}R^{18}$、CO_2R^{18}、$(CH_2)_rNH(CH=CH)_s(CH_2)_nR^{18}$、$(CH_2)_r(CH=CH)_sNH(CH_2)_nR^{18}$、$(CH_2)_rC(O)NH(CH_2)_nR^{18}$、$C(O)(CH_2)_rNH(CH_2)_nR^{18}$、$(CH_2)_rNH(CH_2)_nR^{18}$、或$(CH_2)_rR^{18}$，而且$R^{18}$是包含5或6元的芳基，则该芳基至少有2个取代基，而且优选一个取代基在相对于与噻吩基、呋喃基或吡咯基之键连的2位处；

（ii）R^8、R^9和R^{10}中的任两个的碳原子相连形成一个芳基、芳香环、杂芳香环、碳环或者杂环，这些环可是饱和或不饱和的，为约3－16元、优选3－10元、更优选5－7元环，而且可被一个或多个取代基所取代，所述取代基独立地选择于Z；R^8、R^9和R^{10}中的另外一个如（i）所述进行选择；而且杂原子是NR^{11}、O或S；其前提条件是Ar^2不是5－卤－3－低级烷基苯并[b]噻吩基、5－卤－3－低级烷基苯并[b]呋喃基、5－卤－3－低级烷基苯并[b]吡咯基。

在本发明的实施方案中，上述各取代基的烷基、炔基和烯基部分是直链或支链、非环状或成环的，而且优选具有约1至最多10个碳原子；在更优选的实施方案中，它们具有1－6个碳原子。芳基、脂族环、芳香环和杂环基团在环中可具有3－16、通常3－7、更普通为5－7个成环元素，且可以是单环或稠合环。应选择环的大小和碳链长度，以使得到的分子结合并保持作为内皮肽拮抗剂或激动剂的活性，使所得化合物与没有磺酰胺时相比可在低于约100μM的浓度时50%抑制内皮肽与内皮肽受体的结合。

在优选的实施方案中，R^9和R^{10}是氢、卤素或甲基，更优选为氢

或卤素，而 R^8 选自于：CO_2R^{18}、$(CH_2)_rC(O)(CH_2)_nR^{18}$、$(CH_2)_r(CH=CH)_S(CH_2)_nR^{18}$、$C=N(OH)(CH_2)_rR^{18}$、$(CH_2)_rC(O)(CH=CH)_s(CH_2)_nR^{18}$、$(CH_2)_r(CH=CH)_sC(O)(CH_2)_nR^{18}$、$(CH_2)_rNH(CH=CH)_s(CH_2)_nR^{18}$、$(CH_2)_r(CH=CH)_sNH(CH_2)_nR^{18}$、$(CH_2)_rC(O)NH(CH_2)_nR^{18}$、$C(O)(CH_2)_rNH(CH_2)_nR^{18}$、$(CH_2)_rNH(CH_2)_nR^{18}$、$(CH_2)_rR^{18}$，其前提条件是：如果 R^8 是 CO_2R^{18}、$(CH_2)_rC(O)NH(CH_2)_nR^{18}$、$C(O)(CH_2)_rNH(CH_2)_nR^{18}$、$(CH_2)_rC(O)NH(CH_2)_nR^{18}$ 或 $(CH_2)_rR^{18}$，而且 R^{18} 是苯基，则该苯基至少在两个位置上被取代，且优选其中一个在邻位上。

在优选的实施方案中，R^{18} 是芳基或杂芳基，在环中优选具有 5 或 6 个成环元素，更优选为苯基或嘧啶基，最优选为苯基。

在最优选的实施方案中，R^{18} 是苯基，该苯基至少在两个位置上被取代，且最优选至少一个取代基是在邻位上；R^9 和 R^{10} 分别为氢、卤素或低级烷基，优选为氢，而 R^8 是 $C(O)NHR^{18}$、$C(O)CH_2R^{18}$、$(CH_2)R^{18}$，其前提条件是：如果 R^8 是 $C(O)NHR^{18}$，则所述苯基必须至少在两个位置上被取代，且优选其中一个取代基在邻位上

在其他优选的实施方案中，Ar^2 是苯并[b]噻吩基、苯并[b]呋喃基、或吲哚基（苯并[b]吡咯基），其条件是：苯环是经取代的，而且取代基不是 5－卤－3－低级烷基。苯环上优选的取代基包括但不限于：亚烷基二氧基、特别是亚甲二氧基、优选 3，4－亚甲二氧基、亚乙基二氧基，芳基、特别是苯基，二甲基氨基，二乙基氨基，苄基，烷氧基、特别是低级的烷氧基，如甲氧基和乙氧基，卤素，和烷基、优选低级烷基。

在本发明的优选实施方案中，R^2 优选选自于烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤烷基或 H；而 R^1 是卤素或低级烷基，更优选 R^1 是溴或氯、甲基或乙基。如体外结合试验所示，在本发明之活性最大的化合

物中，R^1是溴或氯。对于体内使用，R^1优选是氯。

本文所述最优选的实施方案中，所述制剂包含其中R^8为苯乙酰基的上述化合物的钠盐。在本发明所公开的化合物中，优选那些在约10μ以下的浓度即可抑制或提高内皮肽所调节活性约50%的化合物。更优选的是在1μM以下浓度时，以约0.1μM以下更优选，甚至约0.01μM以下更优选，约0.001μM以下最优选，可抑制或提高内皮肽所调节活性约50%的化合物。如下所述，于体外分析法测定的IC_{50}浓度为培养温度的非线性函数。在本文中，得到优选数值的分析法于4℃下进行。当分析法于24℃下进行时，可观察到稍高（见表1）的IC_{50}浓度。因此，优选IC_{50}浓度高约10倍。

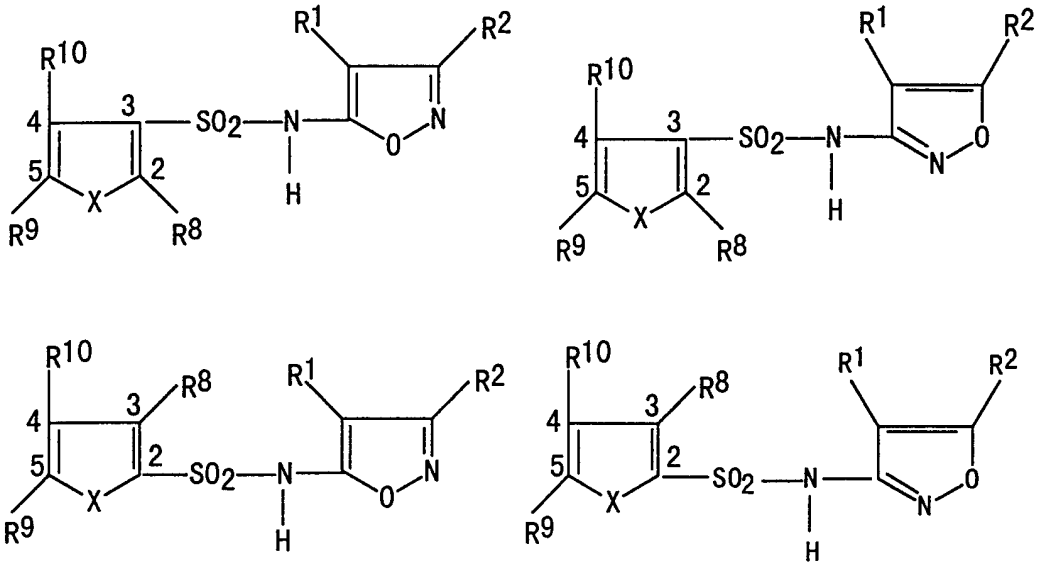
亦用于本文所提供方法的最优选化合物是那些具有ET_A选择性者，也就是说，在远低于与ET_B受体相互作用的浓度下（IC_{50}至少低约10倍，优选低100倍）与ET_A受体相互作用。具体而言，优选的是，与ET_A相互作用的IC_{50}约10μM以下，优选低于1μM，更优选低于0.1μM，但与ET_B的IC_{50}约10μM以上的化合物，或与ET_B相互作用的IC_{50}约10μM以下，优选低于1μM，但与ET_A的IC_{50}为约10μM以上的化合物。

优选的化合物还包括在IC_{50}低于约1μM时具有ET_B受体选择性或者与ET_B受体结合的化合物。ET_B选择性化合物在IC_{50}浓度低于至少10倍与ET_A受体相互作用的浓度下与ET_B受体相互作用。在这些化合物中，R^2选自于：烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤烷基、卤素或H；而R^1是卤素或低级烷基，且在优选的实施方案中，R^1是溴或氯，优选为氯；R^9和R^{10}独立地选自于：氢、低级烷基，优选为甲基或乙基，或者是卤素，作为在5一位（见式III和IV）上的取代基的R^8是芳基或杂环基，特别是苯基和异恶唑基，其可是未经取代的或者被Z

取代，所述 Z 优选为低级烷基或卤素。

1、Ar^2 是噻吩、吡咯、呋喃、苯并[b]噻吩、吲哚基（苯并[b]吡咯）或苯并[b]呋喃

在此的磺酰胺盐中是以下通式 V 所表示的化合物的盐：



其中 R^1 和 R^2 如下述（i）、（ii）或（iii）进行选择：

（i）R^1 和 R^2 分别独立地选自：H、NH_2、NO_2、卤素、假卤化物、烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、杂芳基、烷氧基、烷基氨基、烷基硫基、卤烷氧基、卤烷基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳氧基、芳基氨基、芳基硫基、芳基亚磺酰基、芳基磺酰基、氨基羰基、芳基氨基羰基、卤烷基、卤芳基、烷氧羰基、烷基羰基、芳基羰基、甲酰基、取代或未取代的酰胺基、取代或未取代的脲基，其中烷基、烯基和炔基部分是包含 1 至 10 个碳原子的支链或直链，而芳基部分包含 4－14 个碳原子，但是 R^2 不是卤素、假卤化物或高级烷基；或者

（ii）R^1 和 R^2 一起形成－$(CH_2)_n$，其中 n 是 3－6；或者

（iii）R^1 和 R^2 一起形成 1，3－丁二烯基；以及

X 是 S、O 和 NR^{11}，其中 R^{11} 包含最多至 30 个碳原子、优选 1－10

个碳原子、更优选1－6个碳原子，并选自于：氢、烷基、烯基、炔基、芳基、烷芳基、杂环基、芳烷基、芳烷氧基、环烷基、环烯基、环炔基、$C(O)R^{15}$和$S(O)_nR^{15}$其中n是0－2；R^{15}是氢、烷基、烯基、炔基、芳基、烷芳基、杂环基、芳烷基、芳烷氧基、环烷基、环烯基和环炔基；R^{11}和R^{15}是未取代的或者被一个或多个分别选自Z的取代基取代，所述Z是：氢、卤素、假卤化物、烷基、烷氧基、烯基、炔基、芳基、杂环基、芳烷基、芳烷氧基、环烷基、环烯基、环炔基、OH、CN、$C(O)R^{16}$、CO_2R^{16}、SH、$S(O)_nR^{16}$其中n＝0-2、NHOH、$NR^{12}R^{16}$、NO_2、N_3、OR^{16}、$R^{12}NCOR^{16}$和$CONR^{12}R^{16}$；R^{16}是氢、烷基、烯基、炔基、芳基、烷芳基、杂环基、芳烷基、芳烷氧基、环烷基、环烯基、或环炔基；R^{12}独立地选自R^{11}和Z，选自：氢、烷基、烯基、炔基、芳基、烷芳基、杂环基、芳烷基、芳烷氧基、环烷基、环烯基、环炔基、$C(O)R^{17}$和$S(O)_nR^{17}$其中n是0－2；而R^{17}是氢、烷基、烯基、炔基、芳基、烷芳基、杂环基、芳烷基、芳烷氧基、环烷基、环烯基或环炔基；R^{11}、R^{12}、R^{15}和R^{16}可分别进一步被Z中的合适基团取代；而且R^{11}优选是氢、芳基，如苯基或烷基苯基，或低级烷基；以及

R^8、R^9和R^{10}各包含氢或最多至50个碳原子、通常最多至30个、更普通为20或更少的碳原子，分别独立地如上所述进行选择，更优选如下述（i）和（ii）进行选择：

（i）R^9和R^{10}选自于：氢、卤素、假卤化物、烷基、烷氧基、烯基、炔基、芳基、芳氧基、杂环基、芳烷基、芳烷氧基、环烷基、环烯基、环炔基、OH、CN、$C(O)R^{18}$、$(OAc)CH=CHR^{18}$、CO_2R^{18}、SH、$(CH_2)_rC(O)(CH_2)_nR^{18}$、$(CH_2)_r(CH=CH)_S(CH_2)_nR^{18}$、$(CH_2)_rC(O)(CH=CH)_s(CH_2)_nR^{18}$、$(CH_2)_r(CH=CH)_sC(O)(CH_2)_nR^{18}$、$(CH_2)_rNH(CH=CH)_s(CH_2)_nR^{18}$、$C=N(OH)(CH_2)_rR^{18}$、$(CH_2)_r(CH=CH)_sNH(CH_2)_nR^{18}$、

$(CH_2)_rC(O)NH(CH_2)_nR^{18}$、$C(O)(CH_2)_rNH(CH_2)_nR^{18}$、$(CH_2)_rNH(CH_2)_nR^{18}$、$(CH_2)_rR^{18}$、$S(O)_mR^{18}$其中m是0－2，s、n和r分别独立地是0－6、优选为0－3、HNOH、$NR^{18}R^{19}$、NO_2、N_3、OR^{18}、$R^{19}NCOR^{18}$和$CONR^{19}R^{18}$，其中R^{19}选自于：氢、烷基、烯基、炔基、芳基、烷芳基、烷氧基、芳氧基、杂环基、芳烷基、芳烷氧基、环烷基、环烯基、环炔基、$C(O)R^{20}$和$S(O)_nR^{20}$其中n是0－2；而R^{18}和R^{20}独立地选自于：氢、烷基、烯基、炔基、芳基、杂芳基、烷芳基、杂环基、烷氧基、芳氧基、芳烷基、芳烷氧基、环烷基、环烯基或环炔基；

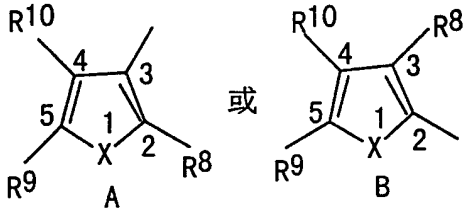
R^8选自于：$C(O)R^{18}$、$(OAc)CH=CHR^{18}$、CO_2R^{18}、$(CH_2)_rC(O)(CH_2)_nR^{18}$、$(CH_2)_r(CH=CH)_S(CH_2)_nR^{18}$、$(CH_2)_rC(O)(CH=CH)_s(CH_2)_nR^{18}$、$(CH_2)_r(CH=CH)_sC(O)(CH_2)_nR^{18}$、$(CH_2)_rNH(CH=CH)_s(CH_2)_nR^{18}$、$C=N(OH)(CH_2)_rR^{18}$、$(CH_2)_r(CH=CH)_sNH(CH_2)_nR^{18}$、$(CH_2)_rC(O)NH(CH_2)_nR^{18}$、$C(O)(CH_2)_rNH(CH_2)_nR^{18}$、$(CH_2)_rNH(CH_2)_nR^{18}$、$(CH_2)_rR^{18}$，其中m是0－2，s、n和r分别独立地是0－6、优选为0－3，R^{18}是芳基、优选为苯基，其前提条件是：如果R^8是$(CH_2)_rC(O)NH(CH_2)_nR^{18}$、$C(O)(CH_2)_rNH(CH_2)_nR^{18}$、$(CH_2)_rNH(CH_2)_nR^{18}$、$(CH_2)_rR^{18}$，特别是如果r为0和/或n为0，而且$R^{18}$是芳基、特别是苯基，则$R^{18}$必须具有两个或更多的取代基，优选至少一个邻位取代基；

R^8、R^9和R^{10}中定义的任何基团是未取代的或者被一个或多个分别选自Z的取代基取代，所述Z是：氢、卤素、假卤化物、烷基、烷氧基、烯基、炔基、芳基、芳氧基、杂环基、芳烷基、芳烷氧基、环烷基、环烯基、环炔基、OH、CN、$C(O)R^{21}$、CO_2R^{21}、SH、$S(O)_nR^{21}$其中n＝0-2、NHOH、$NR^{22}R^{21}$、NO_2、N_3、OR^{21}、$R^{22}NCOR^{21}$和$CONR^{22}R^{21}$；R^{22}选自于：氢、烷基、烯基、炔基、芳基、烷芳基、杂环基、芳烷基、烷氧基、芳烷氧基、环烷基、环烯基、环炔基、$C(O)R^{23}$和$S(O)_nR^{23}$其

中 n 是 0－2；R^{21} 和 R^{23} 独立地选自：氢、烷基、烯基、炔基、芳基、烷芳基、杂环基、芳烷基、芳烷氧基、环烷基、环烯基或环炔基；或者

（ii）R^8、R^9 和 R^{10} 中的任两个的碳原子相连形成一个芳基、芳香环、杂芳香环、碳环或者杂环，这些环可是饱和或不饱和的，为约 3－16 元、优选 3－10 元、更优选 5－7 元环，而且可被一个或多个取代基所取代，所述取代基独立地选择于 Z；R^8、R^9 和 R^{10} 中的另外一个如（i）中 R^9 和 R^{10} 所述进行选择；而且杂原子是 NR^{11}、O 或 S；其前提条件是 Ar^2 不是 N－卤－3－低级烷基苯并[b]噻吩基、N－卤－3－低级烷基苯并[b]呋喃基、N－卤－3－低级烷基苯并[b]吡咯基。

在这些实施方案中，Ar^2 为下式（IVA 和 IVB）所示：



它们可以是在任何或所有位置处被取代的或者是其中取代基形成稠合芳香环、脂族环或杂环的式（IV）化合物的类似物；其中：X 是 NR^{11}、O、或 S，而 R^{11} 是氢或包含最多至 30 个碳原子、优选 1－10、更优选 1－6 个碳原子，且如上所述进行选择。R^8、R^9 和 R^{10} 如上所述进行选择。

在此实施方案中，当 R^8、R^9 和 R^{10} 如上所述（i）进行选择时，R^8 优选选自于：$(CH_2)_rC(O)(CH_2)_nR^{18}$、$(CH_2)_r(CH=CH)_S(CH_2)_nR^{18}$、$(CH_2)_rC(O)(CH=CH)_s(CH_2)_nR^{18}$、$(CH_2)_r(CH=CH)_sC(O)(CH_2)_nR^{18}$、$(CH_2)_rNH(CH=CH)_s(CH_2)_nR^{18}$、$C=N(OH)(CH_2)_rR^{18}$、$(CH_2)_r(CH=$

$CH)_sNH(CH_2)_nR^{18}$、$(CH_2)_rC(O)NH(CH_2)_nR^{18}$、$C(O)(CH_2)_rNH(CH_2)_nR^{18}$、$(CH_2)_rNH(CH_2)_nR^{18}$、$(CH_2)_rR^{18}$，其前提条件是：如果 R^8 是 $(CH_2)_rC(O)NH(CH_2)_nR^{18}$、 $(CH_2)_rC(O)NH(CH_2)_nR^{18}$、或$(CH_2)_rR^{18}$，而且 R^{18} 是苯基，则该苯基至少在两个位置处被取代，且优选这些位置中至少有一个是邻位。

在这些化合物的优选化合物中，R^{18} 是芳基或杂芳基，优选在环中包含 5 或 6 个成环元素，更优选是苯基或嘧啶基，最优选是苯基。R^9 和 R^{10} 优选是氢、卤素、低级烷基或卤代低级烷基。

最优选的化合物是，其中的烷基、炔基和烯基部分是直链或支链、非环状或成环的，而且具有约 1 至最多 10 个碳原子；在更优选的实施方案中，它们具有 1－6 个碳原子，而且可以具有少于 6 个的碳原子。芳基、脂族环、芳香环和杂环基团在环中可具有 3－16、通常 3－7、更普通为 5－7 个成环元素，且可以是单环或稠合环。应选择环的大小和碳链长度，以使所得分子在体外或体内试验、特别是在实施例中描述的试验中表现出作为内皮肽拮抗剂或激动剂的活性。

在任一上述优选的实施方案中，R^1 和 R^2 优选选自于：烷基、低级烯基、低级炔基、低级卤烷基、卤素、假卤素和 H，但 R^2 不是卤素或假卤素，而且在优选实施方案中还不是高级烷基。

在优选实施方案中，X 是 S、O、NR^{11}，其中 R^{11} 是芳基、氢或低级烷基，优选是经取代或未经取代的芳基、特别是苯基，优选未经取代或者被低级烷基或卤素或低级烷基取代；R^1 是氢、卤素、假卤素、低级烷基或低级卤烷基，最优选的是卤素；R^2 是氢、低级烷基或低级卤烷基。

芳基是未经取代的或者被如下基团所取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、卤素、亚烷基二氧基、特别是亚甲二氧基、氨基、硝基和其

他此等基团。烷基取代基优选是低级烷基，更优选包含1－3个碳原子。

在更优选的实施方案中，R^9和R^{10}都是氢、卤素或低级烷基，而R^8是$C(O)NHR^{18}$或$C(O)CH_2R^{18}$其中R^{18}是苯基，该苯基至少在两个位置处被取代，最优选至少一个取代基处在邻位而且是3，4或4，5亚烷基二氧基取代基。在更优选的实施方案中，X是S。

在所有实施方案中，R^1优选是卤素、H、CH_3或C_2H_5，而R^2是H、CH_3、C_2H_5、C_2F_5或CH_3。在更优选的实施方案中，R^1优选是Br、Cl、CH_3，R^2是H、CH_3、C_2H_5或CF_3。

在其他实施方案中，R^8、R^9和R^{10}中的两个形成一个环，使Ar^2为苯并[b]噻吩基、苯并[b]呋喃基、或吲哚基，其前提条件是：具有1个或更多个取代基，但它们不是5－卤和3－低级烷基，而且R^8、R^9和R^{10}中的另一个选自于芳基、$(CH_2)_nR^{18}$、$C(O)R^{18}$、CO_2R^{18}、$NR^{18}R^{19}$、SH、$S(O)R^{18}$其中n是0－2、HNOH、NO_2、N_3、OR^{18}、$R^{19}NCOR^{18}$和$CONR^{19}R^{18}$。Ar^2可进一步被R^8、R^9和R^{10}中所定义的基团取代，并优选选自于烷基、烷氧基、烷氧基烷基、芳基、烷基芳基、氨基烷基、芳基氨基、芳基取代的氨基和NR^{11}。

在需要ET_B拮抗剂的实施方案中，优选的是R^8和R^{10}是H或低级烷基，而R^9包括3－14、优选5－7元杂环或芳香环。具体而言，如果X是S，R^8和R^{10}是H或低级烷基，而R^9包括芳基、特别是经取代的苯基，所述取代基例如是2－低级烷基取代基。芳基部分可被如下基团所取代：烷基、烷氧基、烷氧基烷基、卤素、亚烷基二氧基、特别是亚甲二氧基、氨基、硝基和其他此等基团。烷基取代基优选是低级烷基，更优选为包含1－3个碳原子。

如果X是NR^{11}，则R^{11}是芳基、特别是未经取代的苯基或经取代的苯基，如异丙基苯基。

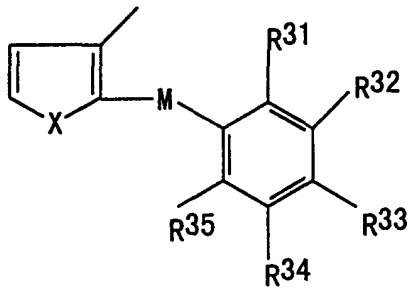
其他优选的 ET_B 活性化合物是其中 Ar^2 具有 IVB 者，其中 R^9 是芳基或 Z一取代的芳基、特别是苯基，而 Z 是低级烷基或低级烷氧基。

在所有化合物的所有实施方案中，R^1 优选是卤素或低级烷基，最优选为 Br，参考式 IV，则化合物是 2一或 3一磺酰胺、特别是噻吩磺酰胺。在本发明的某些实施方案中，Ar^2 是苯并[b]噻吩基、苯并[b]呋喃基、或吲哚基（苯并[b]吡咯基），本发明的化合物优选是苯并[b]噻吩基一、苯并[b]呋喃基一、或吲哚基磺酰胺。在此优选苯并[b]噻吩基、苯并[b]呋喃基和吲哚基 2一或 3一磺酰胺。苯并[b]噻吩基、苯并[b]呋喃基、吲哚基 2一或 3一磺酰胺的选择条件是：苯基具有至少两个取代基，而且该取代基不是 5一卤和 3一低级烷基。

特别令人感兴趣的化合物包括其中 Ar^2 是苯基、苯并噻吩基、苯并呋喃基或吲哚基（苯并吡咯基）或者 Ar^2 是至少有两个取代基的经取代的苯基氨基羰基噻吩基、经取代的苯基氨基羰基呋喃基、经取代的氨基羰基吡咯基或者 Ar^2 苯乙酰基噻吩基、苯乙酰基呋喃基或苯乙酰基吡咯基或是乙酰氧基苯乙烯基噻吩基、乙酰氧基苯乙烯基呋喃基或乙酰氧基苯乙烯基吡咯基的式 III 化合物的盐、特别是钠盐。

本发明最优选的化合物是如下化合物的盐：如实施例所述，在实施例所示的试验中于 4℃测得的对 ET_A 受体的 IC_{50} 低于 0.1μM、优选低于 0.01μM、更优选低于 0.001μM（见表 1，其显示了代表性的实验结果），在 24℃测量时，IC_{50} 浓度略高一些（2一10 倍，见表 1 中的对比值）。

在优选化合物中，Ar^2 具有以下结构式 VI：



其中 M 是$(CH_2)_mC(O)(CH_2)_r$、$(CH_2)_mC(O)NH(CH_2)_r$、$(CH_2)_m(CH=CH)(CH_2)_r$、$(CH_2)_mC(O)(CH_2)_sNH(CH_2)_r$、$(CH_2)_m(CH=CH)(CH_2)_r$、$C=N(OH)(CH_2)_r$、$(CH_2)_mC(O)(CH=CH)_sNH(CH_2)_r$、$CH(OH)(CH_2)_r$、$CH(CH_3)C(O)(CH_2)_r$、$CH(CH_3)C(O)(CH_2)_m(CH=CH)(CH_2)_r$、$(CH_2)_r$、$(CH_2)_rO$、$(CH_2)S(O)_n$其中 n 是 0－2、C(O)O，其中 m、s 和 r 分别独立地是 0－6、优选 0－3，更优选的是，M 为$(CH_2)_mC(O)(CH_2)_r$、$(CH_2)_mC(O)NH(CH_2)_r$、$(CH_2)_m(CH=CH)(CH_2)_r$、$(CH_2)_mC(O)(CH_2)_sNH(CH_2)_r$、$(CH_2)_m(CH=CH)(CH_2)_r$、$C=N(OH)(CH_2)_r$、$CH(OH)(CH_2)_r$、$(CH_2)_r$、$(CH_2)_rO$、C(O)O；

R^{31}、R^{32}、R^{33}、R^{34}和R^{35}分别独立地选自以下（i）或（ii）：

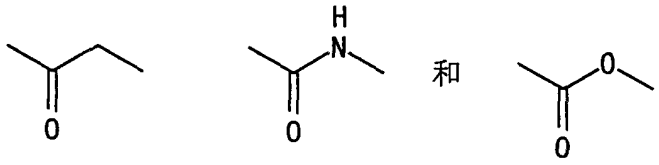
（i）R^{31}、R^{32}、R^{33}、R^{34}和R^{35}分别独立地选自：H、OH、NHR^{38}、$CONR^{38}R^{39}$、NO_2、氰基、卤素、假卤化物、烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、杂芳基、烷氧基、烷氨基、烷硫基、卤烷基、烷亚磺酰基、烷磺酰基、烷氧羰基、烷羰基、烯硫基、烯氨基、烯氧基、烯亚磺酰基、烯磺酰基、烷氧羰基、芳氨基羰基、烷氨基羰基、氨基羰基、（烷氨基羰基）烷基、羧基、羧烷基、羧烯基、烷磺酰氨基烷基、氰烷基、乙酰基、乙酰氧基烷基、羟烷基、烷氧基烷氧基、羟烷基、（乙酰氧基）烷氧基、（羟基）烷氧基、和甲酰基；或

（ii）取代环上相邻碳的R^{31}、R^{32}、R^{33}、R^{34}和R^{35}中的至少二个一起形成亚烷基二氧基、亚烷基硫氧基或亚烷基二硫基（即－O－$(CH_2)_n$

－O－、－S－$(CH_2)_n$－O－、－S－$(CH_2)_n$－S－，其中 n 是 1－4，优选 1 或 2），这些基团是未经取代的或者经取代的，一个或多个氢被卤素、低级烷基、低级烷氧基或卤代低级烷基置换，其它的 R^{31}、R^{32}、R^{33}、R^{34} 和 R^{35} 则如（i）进行选择，而且

R^{38} 和 R^{39} 分别独立地选自：氢、烷基、烯基、炔基、芳基、卤烷基、烷芳基、杂环基、芳烷基、芳烷氧基、烷氧基、芳氧基、环烷基、环烯基和环炔基，并优选为氢、低级烷基、低级烷氧基和低级卤烷基；其条件是：如果 M 是$(CH_2)_mC(O)NH(CH_2)_r$，则 R^{31}、R^{32}、R^{33}、R^{34} 和 R^{35} 中的至少二个不是氢。

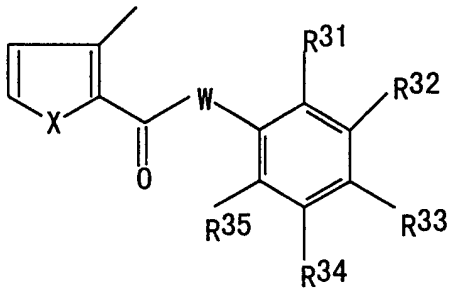
M 最优选选自：



但是，通常情况下，无论如何选择 M，在其中 Ar^2 具有式 V 或 VI 或者其中 R^8 包括芳基的所有化合物中，优选的是芳基取代基具有一个以上的取代基或者在邻位至少具有一个取代基。芳基优选为苯基，该苯基优选在邻位被取代，而且更优选至少一个另外位置、特别是 4 和 6 位，或者相邻的位置如 3、4 或 4、5，在连接取代基时形成亚烷基二氧基（或其类似物，其中一个或二个氧被 S 置换）。

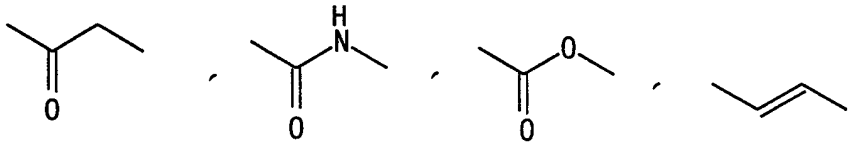
在所有化合物中，R^{31} 和 R^{35} 中至少一个不是氢。

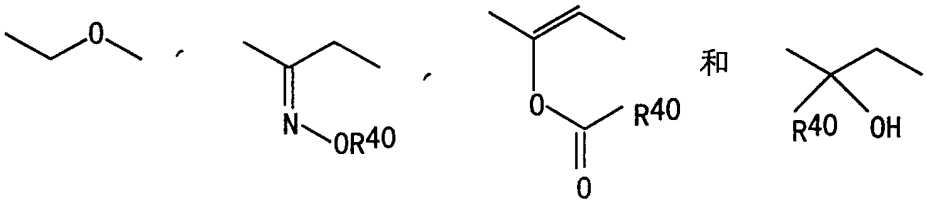
在更优选的化合物中，M 是 $C(O)CH_2$、C(O)NH、－CH＝CH－、$CH_2CH_2C(O)(CH)_2$、$CH_2CHC(O)CH_2$，最优选为以下式 VII：



其中 W 是 CH_2 或 NH。

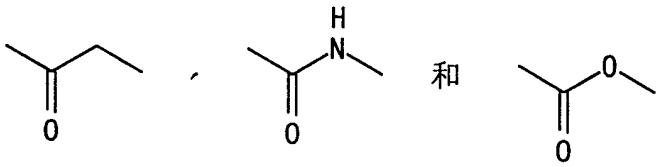
M 最优选选自于以下组中：





其中，R^{40} 优选是氢、烷基、烷氧基、烷氧基烷基、卤烷基，并更优选为低级烷基、低级烷氧基或卤代低级烷基，更优选为氢或低级烷基，特别是甲基或乙基，最优选为氢。

M 最优选为：



在优选化合物中，R^{31}、R^{32}、R^{33}、R^{34} 和 R^{35} 分别独立地选自以下（i）或（ii）：

（i）R^{31}、R^{32}、R^{33}、R^{34} 和 R^{35} 分别独立地选自：低级烷基、卤

代低级烷基、苯基、烷氧基、低级烷基磺酰基氨基低级烷基、氰基低级烷基、乙酰基、低级烷氧基羰基、氰基、OH、乙酰氧基低级烷基、羟基低级烷基、乙酰氧基低级烷氧基或低级烷氧基羰基；或

（ii）R^{32}和R^{33}或R^{33}和R^{34}形成亚烷基二氧基、优选亚甲二氧基，其他的R^{31}、R^{32}、R^{33}、R^{34}和R^{35}则如（i）所述进行选择。

在优选的实施方案中，R^{31}、R^{33}、R^{35}不是氢，优选是低级烷基或低级烷氧基，或者R^{31}或R^{35}不是氢，优选是低级烷基或低级烷氧基，而且R^{32}和R^{33}或者R^{33}和R^{34}形成亚甲二氧基。

在所有实施方案中，优选的取代基可参考表1来确定，该表显示了一些示例性化合物。优选的化合物是表1中具有高活性者，而优选的取代基则是在具有最高活性的化合物上的取代基。

表 1

化合物	ET_A（μM）*	ET_B（μM）*
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-5-溴噻吩-2-磺酰胺	0.314	2.26
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-5-(2'－噻吩基)噻吩-2-磺酰胺	5.1	0.363
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-3-苯氧基噻吩-2-磺酰胺	0.103	3.46
N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)苯并呋喃－2－磺酰胺	5.22	38.4
N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)呋喃－2－磺酰胺	3.13	--
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-5-苯基呋喃-2-磺酰胺	0.857	2.43
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)呋喃-2-磺酰胺	0.75	88.1
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2,5-二甲基呋喃-3-磺酰胺	0.46	36.5
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-5-(苯硫基)呋喃-2-磺酰胺	5.0	7.0
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-1-(苯基)吡咯-2-磺酰胺	18.1	8.7
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-1-(4'-异丙基苯基)吡咯-2-磺酰胺	11.4	0.166

化合物	ET_A（μM）*	ET_B（μM）*
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-1-(4'-异丙基苯基)吡咯-2-磺酰胺	0.838	0.211
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-1-(4'-联苯基)吡咯-2-磺酰胺	9.17	7.84
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基) -2-噻吩磺酰胺	0.095 ± 0.07	27.7 ± 15.0
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)噻吩-2-磺酰胺	0.211	27.3
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)噻吩-3-磺酰胺	0.135	23.4
5-(3-异恶唑基)-N-(3-甲基-5-异恶唑基)- 2-噻吩磺酰胺	5.6	6.7
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-5-(2一吡啶基)噻吩-2-磺酰胺	3.84	2.70
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-4,5-二溴噻吩-2-磺酰胺	0.281	2.58
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-5-氯-3-甲基苯并[b]噻吩-2-磺酰胺	0.96	1.63
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-5-(4-氯苯甲酰胺基甲基)噻吩-2-磺酰胺	0.311	2.57
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-4-苯磺酰基噻吩-2-磺酰胺	0.383	--
4-溴-5-氯-N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-噻吩-2-磺酰胺	0.359	2.67
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2,5-二甲基噻吩-3-磺酰胺	0.0956	7.8
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-4,5-二氯噻吩-2-磺酰胺	0.45	4.9
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-4-溴-2,5-二甲基噻吩-3-磺酰胺	0.28	10.4
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2,5-二氯噻吩-3-磺酰胺	0.39	2.62
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-5-{3-[1-甲基-5-(三氟甲基)吡唑基]}噻吩-2-磺酰胺	6.7	0.36
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-5-苯磺酰基噻吩-2-磺酰胺	0.570	0.333

化合物	ET_A（μM）*	ET_B（μM）*
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-(羰甲氧基)噻吩-3-磺酰胺	0.028	98.1
N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-5-苯基噻吩-2-磺酰胺	2.55	1.29
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-(N-苯基氨基羰基)噻吩-3-磺酰胺	0.0054	18.8
N-(4-溴-5-甲基-3-异恶唑基)-2-(N-苯基氨基羰基)噻吩-3-磺酰胺	--	--
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-(N-苯基氨基羰基)噻吩-3-磺酰胺	--	--
N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-2-(羧基)噻吩-3-磺酰胺	2.64	> 100
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-(羰甲氧基)噻吩-3-磺酰胺		
N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-2-(N-苯基氨基羰基)噻吩-3-磺酰胺	0.0182	170
N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-2-(羰甲氧基)噻吩-3-磺酰胺	0.367	--
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-(羧基)噻吩-3-磺酰胺	0.6	67
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[N-(4-甲氧基苯基)氨基羰基]噻吩-3-磺酰胺	0.002	2.12
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[N-(3-甲氧基苯基)氨基羰基]噻吩-3-磺酰胺	0.003	5.86
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[N-(2-甲氧基苯基)氨基羰基]噻吩-3-磺酰胺	0.0116	13.2
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-(N-苄基氨基羰基)噻吩-3-磺酰胺	0.013	12.7
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[N-(4-乙基苯基)氨基羰基]噻吩-3-磺酰胺	0.0016	0.849
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[N-(4-联苯基)氨基羰基]噻吩-3-磺酰胺	0.0376	0.912
N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-3-甲氧基噻吩-2-磺酰胺	2.5	45.5

化合物	ET_A（μM）*	ET_B（μM）*
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-5-(4-乙基苯基)噻吩-2-磺酰胺	3.23	0.0855
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-3-苯基噻吩-2-磺酰胺	0.0547	11.1
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-4-苯基噻吩-2-磺酰胺	0.224	1.17
N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)苯并[b]噻吩-2-磺酰胺	7.22	11.1
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-苯基噻吩-3-磺酰胺	--	--
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-(N-苯基氨基羰基)噻吩-3-磺酰胺	--	--
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-5-苄基噻吩-2-磺酰胺	--	--
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-羧基噻吩-3-磺酰胺	--	--
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-5-(4'-异丙基苯基)噻吩-2-磺酰胺	1.6	0.3
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-4-(4'-异丙基苯基)噻吩-2-磺酰胺	5.5	1.3
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-5-(4'-丙基苯基)噻吩-2-磺酰胺	5.6	0.51
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[N-(4-甲苯基)氨基羰基]噻吩-3-磺酰胺	$< 0.01^{**}$	1.67^{**}
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[N-(4-异丙基苯基)氨基羰基]噻吩-3-磺酰胺	$< 0.01^{**}$	1.13^{**}
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-(4-叔丁基苯基)氨基羰基噻吩-3-磺酰胺	0.011^{**}	2.82^{**}
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-(4-丁基苯基) 氨基羰基噻吩-3-磺酰胺	0.044^{**}	2.84^{**}
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[N-(4-仲丁基苯基)氨基羰基]噻吩-3-磺酰胺	0.008^{**}	1.76^{**}
N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-2-甲基苯并[b]噻吩-3-磺酰胺	0.167	16.6
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-甲基苯并[b]噻吩-3-磺酰胺	0.0486	3.5

化合物	ET_A（μM）*	ET_B（μM）*
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-乙基苯并[b]噻吩-3-磺酰胺	0.0067	5.13
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-n-苄基苯并[b]噻吩-3-磺酰胺	0.0182	1
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-丁基苯并[b]噻吩-3-磺酰胺	0.0226	3
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-异丙基苯并[b]噻吩-3-磺酰胺	0.005 0.03 +	5.7 10.7 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-正丙基苯并[b]噻吩-3-磺酰胺	0.024 0.074 +	7.95 16.6 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-(4-乙基苯基)苯并[b]噻吩-3-磺酰胺	0.048 +	1.1 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[3,4-(亚甲二氧基)苄基]苯并[b]噻吩-3-磺酰胺	0.0015 ± 0.0014 0.0074 ± 0.0011 +	0.324 ± 0.78 0.939 ± 0.262 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-(3,4,5-三甲氧基苄基)苯并[b]噻吩-3-磺酰胺	0.013 +	1.2 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-乙基-5-甲基苯并[b]噻吩-3-磺酰胺	1.89 ± 0.431 +	54.3± 2.6 +
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[3,4-(亚甲二氧基苄基)苯并[b]噻吩-3-磺酰胺	0.011 ± 0.005 +	0.936 ± 0.095 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-(3,4-二甲氧基苄基)苯并[b]噻吩-3-磺酰胺	0.021 ± 0.017 +	2.94 ± 1.32 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-5-(苯并[b]噻吩-2-基)噻吩-2-磺酰胺	16 +	0.80 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-(4-甲氧基苄基)苯并[b]噻吩-3-磺酰胺	0.051 +	1.5 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-(2-甲氧基苄基)苯并[b]噻吩-3-磺酰胺	0.19 +	2.2 +
N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-2-(4-氯苄基)苯并[b]噻吩-3-磺酰胺	0.21 +	4.7 +
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-(4-二甲基氨基苄基)苯并[b]噻吩-3-磺酰胺	0.041 + 0.014	1.3 + 0.477
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-乙基苯并[b]呋喃-3-磺酰胺	0.15 +	22 +

化合物	ET_A（μM）*	ET_B（μM）*
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-苯基苯并[b]噻吩-3-磺酰胺	0.932 +	46.8 +
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-6-甲氧基-2-[3,4-(亚甲二氧基)苄基]苯并[b]噻吩-3-磺酰胺	2 est +	2.39 +
N-(4-氯-5-甲基-3-异恶唑基)-2-[3,4-(亚甲二氧基)苄基]苯并[b]噻吩-3-磺酰胺	0.0055 +	0.364 +
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-甲氧基羰基噻吩-3-磺酰胺	0.631	53.2
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-4-(4-丙基苯基)噻吩-2-磺酰胺	0.962 +	0.435 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-3-(苯基硫基)噻吩-2-磺酰胺	0.0801 +	3.68 +
N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-3-(苯基氨基羰基)噻吩-2-磺酰胺	0.163	> 100
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[(4-甲苯基)氨基羰基]噻吩-3-磺酰胺	0.00116 0.0105 +	2.93 14 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-5-(4-甲氧基苯基)噻吩-2-磺酰胺	8.69 26.3 +	0.363 2.4 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-5-(3-甲氧基苯基)噻吩-2-磺酰胺	3.26 23.4 +	0.776 4.7 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-5-(3-噻吩基)噻吩-2-磺酰胺	4.49	0.380
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-3-甲基噻吩-2-磺酰胺	0.651	7.15
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-3-(苯乙基)噻吩-2-磺酰胺	0.16 0.676 +	10.77 37.2 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-4-(苯乙基)噻吩-2-磺酰胺	6.64	3.97
N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-2-[(4-甲基苯基)氨基羰基)]噻吩-3-磺酰胺	0.00336	11.3
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2,5-二甲基-4-苯基噻吩-3-磺酰胺	1.40	100
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[(甲基)苯基氨基羰基]噻吩-3-磺酰胺	0.188	16.0

化合物	ET_A（μM）*	ET_B（μM）*
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-(α-羟基苄基)噻吩-3-磺酰胺	0.337	9.37
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-5-(4-甲基苯基)噻吩-2-磺酰胺	7.10 15.8 +	0.3593 0.25 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-5-苯基噻吩-2-磺酰胺	3.53 36.6 +	0.417 2.4 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-5-[4-(三氟甲基)苯基]噻吩-2-磺酰胺	6.39 6.31 +	0.0835 .282 +
N,N'-双{3-[(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)氨基磺酰基]噻吩-2-基}脲	0.0692 0.295 +	0.290 1.19 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-(羟甲基)噻吩-3-磺酰胺	0.160 1.55 +	44.1 --
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-5-(2-甲酰基苯基)噻吩-3-磺酰胺	3.46 12.31 +	0.529 1.28 ± 0.71 +
N,N'-双{3-[(3,4-二甲基-5-异恶唑基)氨基磺酰基]噻吩-2-基}脲	1.01 ± 1.03 2.7 +	3.7 ± 2.7 5.9 +
N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-2-[(3-甲氧基苯胺基)甲基]噻吩-3-磺酰胺	0.214 0.933 +	5.34 7.7 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-5-(3-氨基苯基)噻吩-2-磺酰胺	0.537 1.44 +	1.07 2.63 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-5-[3,5-二(三氟甲基)苯基]噻吩-2-磺酰胺	0.794 5.9 +	12.0 15.5 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-5-(3,3-二甲基丁炔-1-基)噻吩-2-磺酰胺	1.12 7.24 +	24.0 35.5 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-5-(2-甲氧基苯基)噻吩-2-磺酰胺	0.381	1.097
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-5-(2-甲苯基)噻吩-2-磺酰胺	0.432	0.313
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[(3-羧基苯基)氨基羰基]噻吩-3-磺酰胺	0.062 +	> 100 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[(2-羧基苯基)氨基羰基]噻吩-3-磺酰胺	0.21 +	20 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-(氨基羰基)噻吩-3-磺酰胺	0.84 +	> 100 +

化合物	ET_A（μM）*	ET_B（μM）*
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[(5-二甲基氨基-1-萘基)磺酰基氨基羰基]噻吩-3-磺酰胺	0.97 +	3.9 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-5-(5-甲基-2-噻吩基)噻吩-2-磺酰胺	17 +	0.21 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[(3,4-亚甲二氧基苯基)氨基羰基]噻吩-3-磺酰胺	0.017 +	9.8 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[(3,4-亚甲二氧基)苯氧羰基]噻吩-3-磺酰胺	0.0073 +	6.0 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-3-[(3,4-亚甲二氧基)苯基]噻吩-2-磺酰胺	0.50 +	79 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-3-[(3,4-亚甲二氧基)苄基]噻吩-2-磺酰胺	8.1 +	3.2 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-3-苄基噻吩-2-磺酰胺	1.6 +	39 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-5-(3-甲苯基)噻吩-2-磺酰胺	15 +	4.2 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[(3,4-亚甲二氧基)苄基]噻吩-3-磺酰胺	0.27 +	7.7 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[(3,4-亚甲二氧基)苄氧基]噻吩-3-磺酰胺	2.0 +	15 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[(2-羟基苯基)氨基羰基]噻吩-3-磺酰胺	0.013 +	38 +
N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-2-[(3,4-亚甲二氧基)苯氧羰基]噻吩-3-磺酰胺	6.1 +	> 50 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-5-(5-乙基噻吩-2-基)噻吩-2-磺酰胺	24 +	7.7 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[(3,4-亚甲二氧基)苄氧基氨基羰基]噻吩-3-磺酰胺	0.089 +	37 +
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[(3,4-亚甲二氧基)苯氧基氨基羰基]噻吩-3-磺酰胺	0.0065 +	7.4 +

化合物	ET_A（μM）*	ET_B（μM）*
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-5-(1-戊炔基)噻吩-2-磺酰胺	29 +	5.6 +
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-5-(5-乙基噻吩-2-基)噻吩-2-磺酰胺	12 +	0.71 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[(3,4-亚甲二氧基)苯乙酰基]噻吩-3-磺酰胺	0.0091 +	5.5 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[(3,4-亚甲二氧基)苯氧羰基氨基]噻吩-3-磺酰胺	0.087 +	5.9 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[(2-氯-3,4-亚甲二氧基)苯氧基甲基]噻吩-3-磺酰胺	13 +	0.76 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[trans-(3,4-亚甲二氧基)肉桂基]噻吩-3-磺酰胺	0.14 +	1.4 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-5-(1-萘基)-噻吩-2-磺酰胺	14 +	1.4 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-5-(3-硝基苯基)噻吩-2-磺酰胺	26 +	4.5 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[(3,4-亚甲二氧基)苯基脲基]噻吩-3-磺酰胺	0.57 +	1.3 +
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[(3,4-亚甲二氧基)苯乙酰基]噻吩-3-磺酰胺	0.021 +	6.5 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-5-(4-甲氧羰基苯基)噻吩-2-磺酰胺	> 100 +	17 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-5-(4-羧基苯基)噻吩-2-磺酰胺	> 100 +	31 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-5-[(4-甲苯基)氨基羰基]噻吩-2-磺酰胺	28 +	8.6 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-5-(2-甲基呋喃基)噻吩-2-磺酰胺	32 +	7.5 +
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[(3,4-亚甲二氧基)苄氧基羰基]噻吩-3-磺酰胺	.42 +	12 +

化合物	ET_A（μM）*	ET_B（μM）*
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[2-(3,4-亚甲二氧基苯基)乙氧基羰基]噻吩-3-磺酰胺	.23 +	6.2
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-{[4-(3,4-亚甲二氧基苄基)哌嗪-1-基]羰基}噻吩-3-磺酰胺	20 +	> 100 +
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-氨基噻吩-3-磺酰胺	14 +	6.2 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-5-(苄氧基甲基)噻吩-2-磺酰胺	12 +	9.0 +
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-{1-氰基-1-[(3,4-亚甲二氧基)苯基]乙酰基}噻吩-3-磺酰胺	2.1 +	27 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[(3,4-亚甲二氧基)苯乙基]噻吩-3-磺酰胺	0.21 +	9.2 +
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[(3-二甲基氨基)苯氧基羰基]噻吩-3-磺酰胺	1.4 +	60 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-1-甲基吲哚-2-磺酰胺	77 +	100 +
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-(环己基氧基羰基)噻吩-3-磺酰胺	0.44 +	34 +
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[β-羟基(3,4-亚甲二氧基)苯基乙基]噻吩-3-磺酰胺	0.053 +	16 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-羧基-1-甲基吲哚-3-磺酰胺	0.59 +	104 +
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[(4-氧杂环己基)氧羰基]噻吩-3-磺酰胺	1.37 +	—
N-2-[3,4-(亚甲二氧基)苯基乙酰基]噻吩-3-磺酰胺	1.8 +	32.5 +
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-{2-[3,4-(亚甲二氧基)苯基]乙酰基}噻吩-3-磺酰胺	—	—
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[(4-甲苯基)氨基羰基]-1-甲基吲哚-3-磺酰胺	31.3 +	14.7 +
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[(4-甲氧基苯氧基)羰基]-1-甲基吲哚-3-磺酰胺	0.0023 +	15 +

化合物	ET_A（μM）*	ET_B（μM）*
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-1-[3,4-(亚甲二氧基)苄基]噻吩-2-磺酰胺	5.29 +	18.6 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[(4-甲基苯氧基)羰基]噻吩-3-磺酰胺	122 +	9.7 +
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[(4-甲氧基苯基)乙酰基]噻吩-3-磺酰胺	0.043 +	10.1 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-3-[(4-甲基苯氧基)甲基]噻吩-2-磺酰胺	1.64 +	22.8 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[(4-甲基苯氧基)甲基]噻吩-3-磺酰胺	1.2 +	15 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-3-(4-甲基-trans-苯乙烯基)噻吩-2-磺酰胺	0.94 +	0.66 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-3-(4-甲基-苯乙基)噻吩-2-磺酰胺	0.347 +	9.4 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[(4-甲基-苯基)乙酰基]噻吩-3-磺酰胺	0.198 +	9.13 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[(3-甲氧基苯基)乙酰基]噻吩-3-磺酰胺	0.030 +	19.1 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-3-(4-甲基苯乙基)-5-(4-甲苯基)噻吩-2-磺酰胺	6.1 +	2.09 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-3-(4-甲基苄基)-5-(4-甲苯基)噻吩-2-磺酰胺	4.69 +	1.56 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-3-(4-甲基-trans-苯乙烯基)-5-(4-甲苯基)噻吩-2-磺酰胺	6.9 +	1.58 +
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[β,β-(亚乙二氧基)-3,4-(亚甲二氧基)苯乙基]噻吩-3-磺酰胺	0.128 +	2.09 +
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[β-(二甲基氨基)-3,4-(亚甲二氧基)苯乙基]噻吩-3-磺酰胺	20.9 +	100 +
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-{α-羟基[3,4-(亚甲二氧基)苯基]乙酰基}噻吩-3-磺酰胺	2.5 +	30
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[(5-甲基-3-异恶唑基)氨基羰基]噻吩-3-磺酰胺	0.056 +	92 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[(3-羟基-6-哒嗪基)氨基羰基]噻吩-3-磺酰胺	0.066 +	81.3 +

化合物	ET_A（μM）*	ET_B（μM）*
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-{[2-乙酰基-4,5-(亚甲二氧基)苯基]氨基羰基}噻吩-3-磺酰胺	0.010 +	31.6 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-3-{[3,4-(亚甲二氧基)苯氧基]甲基}噻吩-2-磺酰胺	0.513 +	9.6 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[(4-甲基)(肉桂基)]噻吩-3-磺酰胺	0.26 +	0.413 +
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[(4,5-二甲氧基-2-甲氧基羰基苯基)氨基羰基]噻吩-3-磺酰胺	0.55 +	--
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[(2-甲基-1,3,4-噻二唑-5-基)氨基羰基]噻吩-3-磺酰胺	0.13 +	--
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-{[4,5-二甲氧基-2,4,5-二甲氧基-2-甲氧基羰基]苯基]苯基氨基羰基}噻吩-3-磺酰胺	3.80 +	--
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-{[2-羧基-4,5-(亚甲二氧基)苯基]氨基羰基}噻吩-3-磺酰胺	1.43 +	—
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-3-[3,4-(亚甲二氧基)苯乙基]噻吩-2-磺酰胺	0.236 +	18 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-3-[3,4-(亚甲二氧基)-trans-苯乙烯基]噻吩-2-磺酰胺	0.218 +	10 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[(4-甲基)-苯乙基]噻吩-3-磺酰胺	0.106 +	40.1 +
N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-2-{[2-乙酰基-4,5-(亚甲二氧基)苯基]氨基羰基}噻吩-3-磺酰胺	0.032 +	--
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[(4-甲氧基-2-甲基苯基)氨基羰基]噻吩-3-磺酰胺	0.027 +	0.14 +
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[(2-氰基-4,5-二甲氧基苯基)氨基羰基]噻吩-3-磺酰胺	0.0039 +	12.2 +
N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-2-(4-甲苯基乙酰基苯基)噻吩-3-磺酰胺	0.0027 +	29.2 +

化合物	ET_A（μM）*	ET_B（μM）*
N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-2-[3,4-(亚甲二氧基)苯基乙酰基]噻吩-3-磺酰胺	0.0273 +	12.2 +
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[(2,4-二甲氧基苯基)氨基羰基]噻吩-3-磺酰胺	0.158 +	63.1 +
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[(3-甲基-6-吡啶基)氨基羰基]噻吩-3-磺酰胺	0.023 +	43.7 +
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[(2-羟基-4-甲基苯基)氨基羰基]噻吩-3-磺酰胺	.006 +	--
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-{[2-氰基-4,5-(亚甲二氧基)苯基]氨基羰基}噻吩-3-磺酰胺	0.0034 +	40.4 +
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-{[2-甲基-4,5-(亚甲二氧基)苯基]氨基羰基}噻吩-3-磺酰胺	0.0030 +	355
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[(2-羧酰胺基-4,5-二甲氧基苯基氨基羰基)噻吩-3-磺酰胺	0.011 +	61 +
N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-2-(2,4-二甲基苯基乙酰基)噻吩-3-磺酰胺	0.0027 +	17.4 +
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-(2,4-二甲基苯基乙酰基)噻吩-3-磺酰胺	0.0004 +	4.8 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-(2,4-二甲基苯基乙酰基)噻吩-3-磺酰胺	0.0008 +**	3.6 +
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[3,4-(亚甲二氧基)苯基氨基羰基]-3-噻吩磺酰胺	0.0073 +	9.2 +
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[2-甲基-4,5-(亚甲二氧基)苯基乙酰基]噻吩-3-磺酰胺	0.0032 +	9 +
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[3,4-(亚甲二氧基)-6-(2-乙酰氧基乙基)苯基氨基羰基]噻吩-3-磺酰胺	0.0045 +	25.7 +
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[3,4-(亚甲二氧基)-6-(2-羟基乙基)苯基氨基羰基]噻吩-3-磺酰胺	0.0056 +	16.8 +
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-(3,5-二甲基苯基乙酰基)噻吩-3-磺酰胺	0.045 +	17.7

化合物	ET_A（μM）*	ET_B（μM）*
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-(2,5-二甲基苯基乙酰基)噻吩-3-磺酰胺	0.007 +	18 +
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[2-甲磺酰基氨基乙基)-4,5-(亚甲二氧基)苯基氨基羰基]噻吩-3-磺酰胺	0.0068 +	19.8 +
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[2-氰甲基-4,5-(亚甲二氧基)-6-氰甲基]苯基氨基羰基-3-噻吩磺酰胺	0.0038 +	25 +
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[2-羟基丙基-4,5-(亚甲二氧基)苯基氨基羰基]噻吩-3-磺酰胺	0.0073 +	8.3 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-3-[2-甲基-4,5-(亚甲二氧基)肉桂基]噻吩-2-磺酰胺	0.1 +**	6 +**
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-3-[2-甲基-4,5-(亚甲二氧基)苯乙基]噻吩-2-磺酰胺	0.1 +**	5 +**
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-3-{[2-丙基-4,5-(亚甲二氧基)苯氧基]甲基}噻吩-2-磺酰胺	0.2 +**	1.5 +**
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[3,4-(亚甲二氧基)-6-(2-乙酰氧基乙氧基)苯基氨基羰基]噻吩-3-磺酰胺	0.02 +**	18 +
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[3,4-(亚甲二氧基)-6-(2-羟基乙氧基)苯基氨基羰基]噻吩-3-磺酰胺	0.01 +**	18 +
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[2-氰基-4,5-(亚甲二氧基)苯基乙酰基]噻吩-3-磺酰胺	0.3 +**	0.7 +
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-{2-[(二甲基氨基)羰基甲基]-4,5-(亚甲二氧基)苯基氨基羰基]}噻吩-3-磺酰胺	0.009 +	13.8 +
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[2-甲基-4,5-(亚甲二氧基)苯基羟亚胺基]噻吩-3-磺酰胺	0.794 +	6.94 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[2-甲基-4,5-(亚甲二氧基)苯基乙基]噻吩-3-磺酰胺	0.0619 +	8.90
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-3-[2-(羟甲基)-4,5-(亚甲二氧基)肉桂基]噻吩-2-磺酰胺	0.0795 +	3.24 +

化合物	ET_A（μM）*	ET_B（μM）*
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-3-{2-[(四氢-4H-吡喃-2-基氧基)甲基]-4,5-(亚甲二氧基)肉桂基]噻吩-2-磺酰胺	0.0967 +	4.14
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-3-(2,4-二甲基苯乙基)噻吩-2-磺酰胺	0.1006 +	4.30 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-3-(2,4-二甲基肉桂基)噻吩-2-磺酰胺	0.180 +	2.97 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-(2,4-二甲基肉桂基)噻吩-3-磺酰胺	0.166 +	2.97 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-3-[(2,4-二甲基苯氧基)甲基]噻吩-2-磺酰胺	0.346 +	7.45 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[(2,4-二甲基苯氧基)甲基]噻吩-3-磺酰胺	0.308 +	4.48 +
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-5-(苯基氨基羰基)噻吩-2-磺酰胺	28.1 +	60.6 +
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[β-乙酰氧基-2-甲基-4,5-(亚甲二氧基)-苯乙烯基]噻吩-3-磺酰胺	0.00544	3.74 +
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[(2,3,4-三甲氧基-6-氰基)苯基氨基羰基]噻吩-3-磺酰胺	0.000169 +	12.5 +
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[2-(氰基)苯基]苯并[b]噻吩-3-磺酰胺	6.33 +	8.82 +
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[3,4-(亚甲二氧基)苯基]苯并[b]噻吩-3-磺酰胺	0.550 +	52.6 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-3-(2-甲苯基)噻吩-2-磺酰胺	0.324 +	55.1 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-3-(3-甲苯基)噻吩-2-磺酰胺	0.832 +	21.2 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-3-(2-甲苯基)噻吩-2-磺酰胺	0.302 +	31% @ 100+
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-3-(3-甲氧基苯基)噻吩-2-磺酰胺	0.334 +	**
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-3-(3-甲氧基苯基)噻吩-2-磺酰胺	1.32 +	56.3 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-3-(2-甲氧基苯基)噻吩-2-磺酰胺	1.71 +	59.1 +

化合物	ET_A（μM）*	ET_B（μM）*
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-3-(4-乙基苯基)噻吩-2-磺酰胺	0.184	43.9 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-3-(4-丙基苯基)噻吩-2-磺酰胺	0.0873	8.48 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-3-(4-异丙基苯基)噻吩-2-磺酰胺	0.218	28.3 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-3-(4-丁基苯基)噻吩-2-磺酰胺	0.160	6.11 +
N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-2-[2-甲基-4,5-(亚甲二氧基)-苯乙酰基]噻吩-3-磺酰胺	0.00328 +	34.3 +
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-(2,4,6-三甲基苯基氨基羰基)噻吩-3-磺酰胺	0.000636 +	8.27 +
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-(2,4,6-三甲基苯基乙酰基)噻吩-3-磺酰胺	0.000238 +	3.82 +
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[2-甲基-4,5-(亚甲二氧基)-苯乙酰基]噻吩-3-磺酰胺	0.000625 +	3.69 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[2-甲基-4,5-(亚甲二氧基)肉桂基]噻吩-3-磺酰胺	0.0804 +	3.28 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-(2,4-二甲基苯乙基)噻吩-3-磺酰胺	0.0555 +	3.48 +
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[(4-甲氧羰基-2,6-二甲基)-苯基氨基羰基]噻吩-3-磺酰胺	0.000266 +	9.78 +
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-(苯氧基羰基)噻吩-3-磺酰胺	4.41 +	31% @ 100 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-(苯氧基羰基)噻吩-3-磺酰胺	2.71 +	20% @ 100 +
N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-2-{[3,4-(亚甲二氧基)苯氧基]羰基}噻吩-3-磺酰胺	3.61 +	30% @ 100 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[(2-甲基苯氧基)羰基]噻吩-3-磺酰胺	0.684 +	105 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[(3-甲基苯氧基)羰基]噻吩-3-磺酰胺	1.20 +	111 +

化合物	ET_A（μM）*	ET_B（μM）*
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[(2,4-二甲基苯氧基)羰基]噻吩-3-磺酰胺	0.291 +	43.2 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[(2-甲氧基苯氧基)羰基]噻吩-3-磺酰胺	0.761 +	29% @ 100 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[(3-甲氧基苯氧基)羰基]噻吩-3-磺酰胺	0.79 +	90 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[(4-甲氧基苯氧基)羰基]噻吩-3-磺酰胺	1.73 +	111 +
N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-2-[(4-甲氧基苯氧基)羰基]噻吩-3-磺酰胺	5.88 +	13% @ 100 +
N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-2-[(4-甲氧基苯氧基)羰基]噻吩-3-磺酰胺	2.5 +	33% @ 100 +
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[(4-甲基苯氧基)羰基]噻吩-3-磺酰胺	3.2 +	43% @ 100 +
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[(2,4-二甲基苯氧基)羰基]噻吩-3-磺酰胺	0.648 +	68.5 +
N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-2-[(2,4-二甲基苯氧基)羰基]噻吩-3-磺酰胺	0.274 +	21% @ 100 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-{[2-丙基-4,5-(亚甲二氧基)苯氧基]羰基}噻吩-3-磺酰胺	0.138 +	11.9 +
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-(3-甲氧羰基-2,4,6-三甲基苯基氨基羰基)噻吩-3-磺酰胺	0.000321 + 0.00092 +	16.5 + --
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-3-(2,4-二甲基苯基)噻吩-2-磺酰胺	0.100 +	60.3 +
N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-2-(苯氧基羰基)噻吩-3-磺酰胺	2.85 +	31%
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-3-(4-异丙基苯基)噻吩-2-磺酰胺	0.0823 +	2.76 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-3-(4-异戊基苯基)噻吩-2-磺酰胺	0.155 +	3.31 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-3-[(2,4,6-三甲基苯氧基)甲基]噻吩-2-磺酰胺	0.0457 +	4.68 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[(2,4,6-三甲基苯氧基)甲基]噻吩-3-磺酰胺	0.0562 +	3.39 +

化合物	ET_A（μM）*	ET_B（μM）*
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-3-(2,4,6-三甲基肉桂基)噻吩-2-磺酰胺	0.0490 +	1.86 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-3-(2-甲基-4-丙基苯基)噻吩-2-磺酰胺	0.0468 +	3.63 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-3-(4-异丁基-2-甲基苯基)噻吩-2-磺酰胺	0.0468 +	1.66 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-3-(4-异戊基-2-甲基苯基)噻吩-2-磺酰胺	0.107 +	2.40
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-{[3,4-(亚甲二氧基)苯氧基]甲基}噻吩-3-磺酰胺	0.302 +	6.61 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-{[4,5-(亚甲二氧基)-2-丙基苯氧基]甲基}噻吩-3-磺酰胺	0.107 +	0.407 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-(2,4,6-三甲基苯乙基)噻吩-3-磺酰胺	0.0417 +	1.23 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-3-(2,4,6-三甲基苯乙基)噻吩-2-磺酰胺	0.055 +	1.62 +
N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-2-[(2,4,6-三甲基苯氧基)羰基]噻吩-3-磺酰胺	0.537 +	8% @ 100 +
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[(2,4,6-三甲基苯氧基)羰基]噻吩-3-磺酰胺	0.0776 +	30.2 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[(2,4,6-三甲基苯氧基)羰基]噻吩-3-磺酰胺	0.479 +	24.5 +
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-(3-氰甲基-2,4,6-三甲基苯基氨基羰基)噻吩-3-磺酰胺	0.0006 +	45 +
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-(3-羧甲基-2,4,6-三甲基苯基氨基羰基)噻吩-3-磺酰胺	0.0015 +	> 100 +
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-(3-乙酰氧基甲基-2,4,6-三甲基苯基氨基羰基)噻吩-3-磺酰胺	0.0006 +	>> 100 +
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-(3-羟甲基-2,4,6-三甲基苯基氨基羰基)噻吩-3-磺酰胺	0.0004 +	80 +

* 其结果通常为 2 至 5 次实验的平均值

** 预备实验结果，或为其中一个或多个数据点仅约略测定的结果

＋ 分析法是于 24℃下进行培养。如实施例中所述，在较高温度下培养时，其活性与 4℃时的活性比较，减低 2 至约 10 个因数。

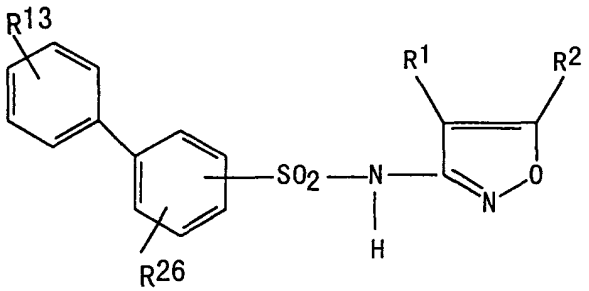
－－ 未取得数据，或测定抑制作用%@100μM

% 抑制作用%@100μM

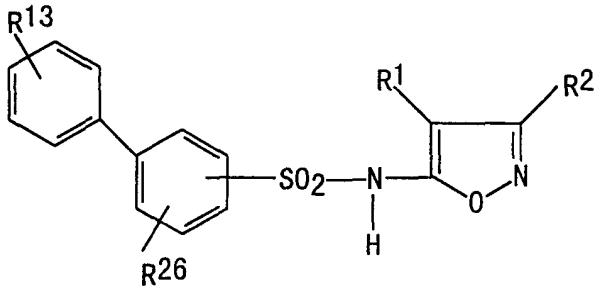
应理解的是，4－溴或 4－氯基团可被其他的 4－卤基团或者其他对于 R^1 合适的基团如烷基、特别是在链中具有 1－15 个碳原子的烷基替代。

2、Ar^2 是经取代的 4－联苯基

本发明还提供其中 Ar^1 是 N－（5－异恶唑基）或 N－（3－异恶唑基）而 Ar^2 选自于联苯基衍生物的式 I 化合物。这些化合物可用下式（VIII）来表示：



或



其中：R^{26} 和 R^{13} 分别独立地选自：H、OH、HONH、NH_2、NO_2、卤素、假卤化物、烷基、烯基、炔基、芳基、芳烷基、杂芳基、烷氧基、烷基氨基、二烷基氨基、烷基硫基、卤烷氧基、卤烷基、烷基亚磺酰基、烷基磺酰基、芳氧基、芳基氨基、芳基硫基、芳基亚磺酰基、芳基磺酰基、卤烷基、卤芳基、烷氧羰基、羰基、烷基羰基、氨基羰基、芳基羰基、甲酰基、取代或未取代的酰胺基、取代或未取代的脲基，其

中烷基、烯基和炔基部分包含 1 至 14 个、优选 1 至 6 个碳原子，并是支链或直链或成环的，而芳基部分包含 4－16、优选 4 至 10 个碳原子。R^{13} 和 R^{26} 优选选自于 H、低级烷基、卤烷基和卤素。还应理解的是，Ar^2 可被一个或多个取代基所取代，这些取代基可独立地选自于 R^{26} 和 R^{13} 所定义的基团，而 R^2 和 R^1 如上所定义。

在此实施方案中，联苯基磺酰胺是经取代的 4－联苯基磺酰胺，R^{13} 优选在对位，而 R^{26}，如果不是氢的话，则在除 2－位以外的任何位置上。

在更优选的实施方案中，R^1 是卤素或甲基或更高级（C_9－C_{13}）烷基。R^1 选自于卤素、CH_3、C_2H_5、CF_3、C_2F_5、n－C_3H_7 和环－C_3H_7，优选为卤素或 CH_3，而 R^2 选自于 H、CH_3、C_2H_5、CF_3、C_2F_5、n－C_3H_7 和环－C_3H_7，更优选的是 R^1 为卤素或 CH_3，而 R^2 选自于 H、CH_3、C_2H_5 或 CF_3。

在更优选的实施方案中，R^1 是 Cl 或 Br，或者如果具有更大的 ET_B 活性，则优选更高级的烷基（C_9H_{19}－$C_{13}H_{27}$）；R^2 选自于 H、CH_3、C_2H_5、CF_3、C_2F_5、n－C_3H_7、环－C_3H_7、nC_9H_{19}－$C_{13}H_{27}$ 和 n$C_{13}H_{27}$。在更优选的实施方案中，R^1 是 Br、Cl 或 C_9H_{19}；R^2 是 H、CH_3、C_2H_5 或 CF_3。

在此提供的联苯基化合物通常为 ET_B 活性或 ET_B 选择性的（见表 2）；也就是说，在此提供的化合物能够在其浓度为比抑制内皮肽与 ET_A 受体结合的浓度低 10－30 倍时抑制内皮肽与 ET_B 受体的结合。具体而言，4－联苯基磺酰胺是 ET_B 选择性的。

通常情况下，在所有实施方案中，如本发明中的实验所测定的，

其测定了与 ET_A 和/或 ET_B 受体的结合，与异恶唑基中 4 位的取代基不是卤素如烷基的相应磺酰胺相比，4－卤异恶唑基磺酰胺对于至少一种 ET 受体具有大大增强的活性（高约 2－20 倍）。例如：N－（3，4－二甲基－5－异恶唑基）－2－联苯基磺酰胺对于 ET_A 受体的 IC_{50} 为约 0.008 μM，而 N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－联苯基磺酰胺的 IC_{50} 为约 0.0016 μM（见下表 2）；以及（3）N－（3，4－二甲基－5－异恶唑基）－3－联苯基磺酰胺对于 ET_B 受体的 IC_{50} 是约 3.48 μM；而 N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－3－联苯基磺酰胺对于 ET_B 受体的 IC_{50} 为约 0.76 μM，N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－3－联苯基磺酰胺对于 ET_B 受体的 IC_{50} 为约 0.793 μM（见下表 2）。

示例性的联苯基磺酰胺是下表中所示者，而且包括但不限于：N－（3－甲基－5－异恶唑基）－4′－甲基苯基－4－联苯基磺酰胺；N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－4′－甲基苯基－4－联苯基磺酰胺；N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－4′－甲基苯基－4－联苯基磺酰胺；（3－甲基－5－异恶唑基）－4′－三氟苯基－4－联苯基磺酰胺；（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－4′－三氟苯基－4－联苯基磺酰胺；（3－甲基－5－异恶唑基）－4′－甲氧基苯基－4－联苯基磺酰胺；（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－4′－甲氧基苯基－4－联苯基磺酰胺；（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－3′－甲氧基苯基－4－联苯基磺酰胺；（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2′－甲氧基苯基－4－联苯基磺酰胺；N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－3′，4′－亚甲二氧基苯基－4－联苯基磺酰胺；以及（4－溴

—3—甲基—5—异恶唑基）—3′—甲基苯基—4—联苯基磺酰胺。相应的4—氯和4—氟异恶唑基化合物也包括在此。

示例性的联苯基化合物使用本发明中的实验（见实施例部分）来测试，结果见下表2。所述实施例仅为示例性的，或者用于进行比较，而不是对本发明的限制。

表 2

化合物	ET_A（μM）*	ET_B（μM）*
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-4-联苯基磺酰胺	3.3 49 +	0.17 1.23 +
N-(4-溴-5-甲基-3-异恶唑基)-4-联苯基磺酰胺	6.4 ± 2 49 +	0.29 ± 0.02 1.78
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-4-联苯基磺酰胺	4.93 ± 3	0.29 ± 0.1
N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-4-联苯基磺酰胺	9.9 1.4 6.3 +	0.77 ± 0.32 0.15 +
N-(4-氯-5-甲基-3-异恶唑基)-4-联苯基磺酰胺	3.7 18.6 +	0.23 ± 0.01 1.29 +
N-(4-甲基-3-三氟甲基-5-异恶唑基)-4-联苯基磺酰胺	19.0 --	1.7 5.62 +
N-(4-十三烷基-3-三氟甲基-5-异恶唑基)-4-联苯基磺酰胺	34.0 ± 9 33.0 +	0.99 ± 0.2 0.95 +
N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-2-联苯基磺酰胺	0.0083 ± 0.0014	12.8
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2-联苯基磺酰胺	0.00127 **	8.54 **
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-联苯基磺酰胺	0.00123 **	14 **
N-(3,4-二甲基-5-异恶唑基)-3-联苯基磺酰胺	> 0.03 **	3.48 **
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-3-联苯基磺酰胺	0.03 **	0.76 **
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-3-联苯基磺酰胺	> 0.03 **	0.793 **
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-4'-甲基苯基-4-联苯基磺酰胺	14.53 ± 9.6 22.17 ± 3.77 +	0.046 ± 0.044 0.168± 0.0032 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-4'-三氟苯基-4-联苯基磺酰胺	5.4 ± 0.3 25.9 ± 13.7 +	0.083 ± 0.02 0.71 ± 0.43 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-4'-甲氧基苯基-4-联苯基磺酰胺	14.7 ± 5.6 121.5 ± 2.12 +	1.15 ± 0.44 3.94 ± 0.89 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-3'-甲氧基苯基-4-联苯基磺酰胺	4.97 ± 3.4 162.6 ± 7.14 +	0.66 ± 0.25 2.08 ± 0.23 +

化合物	ET_A（μM）*	ET_B（μM）*
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-2'-甲氧基苯基-4-联苯基磺酰胺	3.3 ± 3.5	0.41 ± 0.14
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-3',4'-亚甲二氧基苯基-4-联苯基磺酰胺	38.2 ± 4.95 +	3.0 ± 0.78 +
N-(4-溴-3-甲基-5-异恶唑基)-3'-甲基苯基-4-联苯基磺酰胺	--	--

* 其结果通常为 2 至 5 次实验的平均值

** 预备实验结果

优选的化合物是其中 Ar^2 是 4－联苯基者，参考通式 VII，其中至少一个取代基 R^{13} 是在对位上。优选的取代基是低级烷基、卤代低级烷基和低级烷氧基。此等化合物是 ET_B 活性的。

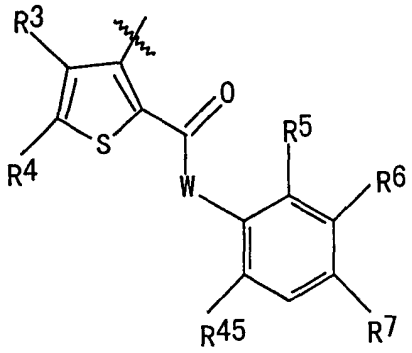
上述和其他具有所需要之活性的化合物的制备方法见实施例所述。

B、磺酰胺和磺酰胺衍生物

本发明还提供磺酰胺和磺酰胺衍生物。这些化合物在测量内皮肽拮抗剂活性的实验中是活性的。所述磺酰胺具有以下通式：

$$Ar^2-SO_2-NH-Ar^1$$

其中 Ar^1 是异恶唑基，而 Ar^2 具有以下式：



其中：R^3 和 R^4 是氢或使化合物的耐受性增加的取代基（例如通过改变化合物的药代动力学模式）。此等取代基优选独立地选自：卤素、氰基、氰烷基、$C(O)R^{41}$、烷基、烯基、环烷基和芳基，或者 R^3 和 R^4 一起形成烯基；W 是 O、NH 或 CH_2；

R^5、R^6 和 R^7 独立地如（i）或（ii）进行选择：

（i）R^6 是氢、未经取代的烷基、羟基、未经取代的烷氧基、$C(O)R^{41}$、氨甲酰基氧基或烷氧基羰基氧基，而且

R^5 和 R^7 分别独立地选自于氢、未经取代的烷基、羟基、未经取代的烷氧基、$C(O)R^{41}$、氨甲酰基氧基或烷氧基羰基氧基；以及

（ii）如果 R^3 和 R^4 中至少一个不是氢，则任意两个可形成亚烷基二氧基，而另外一个如（i）进行选择；而且

R^{45} 选自于：烷基、$C(O)R^{41}$、$(CH_2)_xOH$ 和 $CH(OH)(CH_2)_XCH_3$ 其中 x 是 0－6、$S(O)_nR^{41}$ 其中 n 是 0－2 以及 $C(=NR^{43})R^{41}$；R^{41} 是烷基、芳基、杂芳基、芳烷基、杂芳烷基、环烷基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基、（芳基）（烷基）氨基、烷基磺酰基氨基、芳基磺酰基氨基、（烷基磺酰基）（烷基或芳基）氨基或（芳基磺酰基）（烷基或芳基）氨基；而 R^{43} 选自于羟基、烷氧基、烷基和芳基。R^{41} 和 R^{43}

是未经取代的或者被一个或多个选自 Y 的取代基所取代，所述 Y 是烷氧基、卤素、假卤化物、烷基羰基、芳基羰基、氨基、烷基氨基、二烷基氨基、羧基、烷氧基羰基、芳氧基羰基或羟基。3－酰基－2－噻吩磺酰胺也是令人感兴趣的。

与其中芳基具有两个以上的氢取代基的化合物相比，这些化合物似乎具有更高的效力、效用、生物利用度、体内半衰期和/或稳定性，并同时避免了与疏水性有关的毒性作用（见表 4）。另外这些化合物在标准的体外毒性测试中具有良好的曲线。

现已发现，对于体内给药，希望达到适当程度的亲水性，这可降低化合物潜在的溶血性。例如，如果芳基是四、五或六取代的，优选为五取代的，则发现可实现上述性质。如果芳基是四取代的，优选的是在 2、4、和 6 位上进行取代，而且这些取代基中有一个为极性基团，如羟基、乙酰基、羧基和羧酰胺。此等取代可增强内皮肽拮抗剂的活性和化合物的亲水性。如果芳基是在 2、4 和 6 位上被非极性基团如烷基、更具体而言甲基取代，则芳基优选为五或六取代的。在五取代的芳基中，第 5 个取代基在 3 位上，并优选是极性基团，如羟基、乙酰基、羧基和羧酰胺。此等取代是优选的，可在治疗应用中实现最高水平的活性。

此等取代使化合物具有良好的生物利用度、长的半衰期和/或良好的体内效用。对于本发明公开的内容而言，其他此等合适的取代模式和取代基可使用合适的动物模型来经验性地确定。

如上所述，与本领域中已知的类似化合物相比，该实施方案的化

合物可增强耐受性。此等增强的耐受性是通过改变化合物的药代动力学特性来表现的。药代动力学特性基于多个因素，包括但不限于：生物利用度、体内半衰期、体内效用、效力、稳定性、受体选择性等。

在某些实施方案中，选择化合物的条件是：R^5、R^6 和 R^7 中最多有一个是氢，而且该化合物不是 N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（2，4，6－三甲基苯基氨基羰基）－噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（2，4，6－三甲基）苯乙酰基－3－噻吩磺酰胺、N－（3，4－二甲基－5－异恶唑基）－2－[（2，4，6－三甲基苯氧基）羰基]－噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[（2，4，6－三甲基苯氧基）羰基]－噻吩－3－磺酰胺或 N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[（2，4，6－三甲基苯氧基）羰基]－噻吩－3－磺酰胺。

在其他实施方案中，磺酰胺选择的进一步条件是：该化合物不是 N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（3－甲氧基－2，4，6－三甲基苯基氨基羰基）噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（3－羟基－2，4，6－三甲基苯基氨基羰基）噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－5－甲基－3－异恶唑基）－2－（3－羟基－2，4，6－三甲基苯基氨基羰基）噻吩－3－磺酰胺或 N－（3，4－二甲基－5－异恶唑基）－2－（3－羟基－2，4，6－三甲基苯基氨基羰基）噻吩－3－磺酰胺。

优选的化合物包括以下化合物，其中：R^3 和 R^4 分别独立地是氢、烷基、类似、氰基、氰甲基、乙酰基或环烷基、或者一起形成烯基；

R^5、R^6 和 R^7 分别独立地如（i）或（ii）进行选择，其前提条件是 R^5、R^6 和 R^7 中最多有一个为氢；

（i）R^6 是氢、未经取代的烷基、羟基、未经取代的烷氧基、$C(O)R^{41}$、氨甲酰基氧基或烷氧基羰基氧基，而且

R^5 和 R^7 分别独立地选自于氢、未经取代的烷基、羟基、$C(O)R^{41}$、氨甲酰基氧基或烷氧基羰基氧基；或者

（ii）如果 R^3 和 R^4 中至少一个不是氢，则任意两个可形成亚烷基二氧基，而另外一个如（i）进行选择；

x 是 0 或 1；n 是 2；R^{41} 是烷基、环烷基、烷基氨基、二烷基氨基、芳基氨基、二芳基氨基、烷基磺酰基氨基或芳基磺酰基氨基；而且 R^{43} 是羟基或烷氧基，其条件是：化合物不是 N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（2，4，6－三甲基苯基氨基羰基）－噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（2，4，6－三甲基）苯乙酰基－3－噻吩磺酰胺、N－（3，4－二甲基－5－异恶唑基）－2－[（2，4，6－三甲基苯氧基）羰基]－噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[（2，4，6－三甲基苯氧基）羰基]－噻吩－3－磺酰胺或 N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[（2，4，6－三甲基苯氧基）羰基]－噻吩－3－磺酰胺。

具体而言，优选的化合物是其中 Ar^1 是 4－氯－3－甲基－5－异恶唑基；R^3 和 R^4 分别独立地是氢、甲基、环丙基、氟、氯、氰基、氰甲基或乙酰基、或者一起形成丁烯基；

R^5、R^6 和 R^7 分别独立地如（i）或（ii）进行选择，其前提条件是

R^5、R^6和R^7中最多有一个为氢；

（i）R^6选自于氢、甲基、羟基、甲氧基、乙酰基、氨甲酰基氧基或甲氧基羰基氧基，而且

R^5和R^7分别独立地选自于氢、甲基、羟基、乙酰基、氨甲酰基氧基或甲氧基羰基氧基；或者

（ii）如果R^3和R^4中至少一个不是氢，则R^6和R^7可形成亚甲二氧基，而R^5如（i）进行选择；而且

R^{45}是乙酰基、丙酰基、2－甲基丙酰基、环丙基羰基、苯甲酰基、环己基羰基、甲基、1－羟基－1－乙基、羟甲基、甲氧基乙酰基、氟乙酰基、羧基乙酰基、羟基乙酰基、肼基乙酰基或SO_2R^{41}，其条件是：所述化合物不是 N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（2，4，6－三甲基苯基氨基羰基）－噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（2，4，6－三甲基）苯乙酰基－3－噻吩磺酰胺、N－（3，4－二甲基－5－异恶唑基）－2－[（2，4，6－三甲基苯氧基）羰基]－噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[（2，4，6－三甲基苯氧基）羰基]－噻吩－3－磺酰胺或 N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[（2，4，6－三甲基苯氧基）羰基]－噻吩－3－磺酰胺。

特别优选的化合物如下：

N－（2－乙酰基－4，6－二甲基苯基）－3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－2－噻吩羧酰胺；

N－（2－苯甲酰基－4，6－二甲基苯基）－3－（((4－氯－3－甲基－

5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－羟基ethanimidoyl－4，6－二甲基苯基）－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2，4－二甲基－6－丙酰基苯基）－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－异丁酰基－4，6－二甲基苯基）－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－(环己基羰基)－4，6－二甲基苯基）－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－(环丙基羰基)－4，6－二甲基苯基）－2－噻吩羧酰胺；

3－（((3－(((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－2－噻吩基)羰基)氨基）－2，4，6－三甲基苯基氨基甲酸酯；

3－（((3－(((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－2－噻吩基)羰基)氨基）－2，4，6－三甲基苯基甲基碳酸酯；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（2－(3－甲氧基－2，4，6－三甲基苯基)乙酰基）－3－噻吩磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（2－(3－羟基－2，4，6－三甲基苯基)乙酰基）－3－噻吩磺酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－(2－羟基－1－甲基乙基)－4，6－二甲基苯基）－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－(2－

羟基－乙基)－4，6－二甲基苯基）－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－(2，6－二乙酰基)－4－甲基苯基）－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－(2－甲氧基乙酰基)－4，6－二甲基苯基）－2－噻吩羧酰胺；

3－（2－(((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－2－噻吩基)羰基)氨基)－3，5－二甲基苯基）－3－氧丙酸；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－羟乙酰基－4，6－二甲基苯基）－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2，4－二甲基－6－甲磺酰基）苯基）－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2，4－二甲基－6－((甲基氨基)磺酰基)苯基）－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2，4－二甲基－6－((二甲基氨基)磺酰基)苯基）－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2，4－二甲基－6－(((甲磺酰基)氨基)羰基)苯基）－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－(2－氟乙酰基)－4，6－二甲基苯基）－2－噻吩羧酰胺；

N－（2－乙酰基－4，6－二甲基苯基）－3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－5－甲基－2－噻吩羧酰胺；

N－（2－苯甲酰基－4，6－二甲基苯基）－3－（((4－氯－3－甲基－

5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－5－甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－(羟基 ethanimidoyl)－4，6－二甲基苯基）－5－甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2，4－二甲基－6－丙酰基苯基）－5－甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－异丁酰基－4，6－二甲基苯基）－5－甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－(环己基羰基)－4，6－二甲基苯基）－5－甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－(环丙基羰基)－4，6－二甲基苯基）－5－甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((3－(((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－2－（5－甲基噻吩基)）羰基)氨基）－2，4，6－三甲基苯基氨基甲酸酯；

3－（((3－(((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－2－（5－甲基噻吩基)）羰基)氨基）－2，4，6－三甲基苯基甲基碳酸酯；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（2－(3－甲氧基－2，4，6－三甲基苯基)乙酰基）－5－甲基－3－噻吩磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（2－(3－羟基－2，4，6－三甲基苯基)乙酰基）－5－甲基－3－噻吩磺酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2-(2-羟基－1－甲基乙基)－4，6－二甲基苯基）－5－甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－(2－

羟基－乙基)－4，6－二甲基苯基）－5－甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－(2，6－二乙酰基)－4－甲基苯基）－5－甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－(2－甲氧基乙酰基)－4，6－二甲基苯基）－5－甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（2－(((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－2－(5－甲基噻吩基) 羰基)氨基)－3，5－二甲基)苯基）－3－氧丙酸；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－羟乙酰基－4，6－二甲基苯基）－5－甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2，4－二甲基－6－甲磺酰基）苯基）－5－甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2，4－二甲基－6－((甲基氨基)磺酰基)苯基）－5－甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2，4－二甲基－6－((二甲基氨基)磺酰基)苯基）－5－甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2，4－二甲基-6-(((甲磺酰基)氨基)羰基)苯基）－5－甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－(2－氟乙酰基)－4，6－二甲基苯基）－5－甲基－2－噻吩羧酰胺；

N－（6－乙酰基－4－甲基－1，3－苯并间二氧杂环戊烯－5－基）－3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－5－甲基－2－噻吩羧酰胺；

N－（4－乙酰基－6－甲基－1，3－苯并间二氧杂环戊烯－5－基）－3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－5－甲基－2－噻吩羧酰胺；

N－（2－乙酰基－4，6－二甲基苯基）－3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－4－甲基－2－噻吩羧酰胺；

N－（2－苯甲酰基－4，6－二甲基苯基）－3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－4－甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－(羟基 ethanimidoyl)－4，6－二甲基苯基）－4－甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2，4－二甲基－6－丙酰基苯基）－4－甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－异丁酰基－4，6－二甲基苯基）－4－甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－(环己基羰基)－4，6－二甲基苯基）－4－甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－(环丙基羰基)－4，6－二甲基苯基）－4－甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((3－(((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－2－（4－甲基噻吩基)）羰基)氨基）－2，4，6－三甲基苯基氨基甲酸酯；

3－（((3－(((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－2－（4－甲基噻吩基)）羰基)氨基）－2，4，6－三甲基苯基甲基碳酸酯；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（2－(3－甲氧基－2，4，

6－三甲基苯基)乙酰基）－4－甲基－3－噻吩磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（2－(3－羟基－2，4，6－三甲基苯基)乙酰基）－4－甲基－3－噻吩磺酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2-(2-羟基－1－甲基乙基)－4，6－二甲基苯基）－4－甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－(2－羟基－乙基)－4，6－二甲基苯基）－4－甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－(2，6－二乙酰基)－4－甲基苯基）－4－甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－(2－甲氧基乙酰基)－4，6－二甲基苯基）－4－甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（2－(((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－2－(4－甲基噻吩基))羰基)氨基)－3，5－二甲基)苯基）－3－氧丙酸；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－羟乙酰基－4，6－二甲基苯基）－4－甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2，4－二甲基－6－甲磺酰基）苯基）－4－甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2，4－二甲基－6－((甲基氨基)磺酰基)苯基）－4－甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2，4－二甲基－6－((二甲基氨基)磺酰基)苯基）－4－甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2，4－

二甲基-6-(((甲磺酰基)氨基)羰基)苯基）－4－甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－(2－氟乙酰基)－4，6－二甲基苯基）－4－甲基－2－噻吩羧酰胺；

N－（6－乙酰基－4－甲基－1，3－苯并间二氧杂环戊烯－5－基）－3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－4－甲基－2－噻吩羧酰胺；

N－（4－乙酰基－6－甲基－1，3－苯并间二氧杂环戊烯－5－基）－3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－4－甲基－2－噻吩羧酰胺；

N－（2－乙酰基－4，6－二甲基苯基）－3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－4，5－二甲基－2－噻吩羧酰胺；

N－（2－苯甲酰基－4，6－二甲基苯基）－3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－4，5－二甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2-(羟基ethanimidoyl)－4，6－二甲基苯基）－4，5－二甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2，4－二甲基－6－丙酰基苯基）－4，5－二甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－异丁酰基－4，6－二甲基苯基）－4，5－二甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－(环己基羰基)－4，6－二甲基苯基）－4，5－二甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－(环

丙基羰基)－4，6－二甲基苯基）－4，5－二甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((3－(((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－2－（4，5－二甲基噻吩基)）羰基)氨基）－2，4，6－三甲基苯基氨基甲酸酯；

3－（((3－(((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－2－（4，5－二甲基噻吩基)）羰基)氨基）－2，4，6－三甲基苯基甲基碳酸酯；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（2－(3－甲氧基－2，4，6－三甲基苯基)乙酰基）－4，5－二甲基－3－噻吩磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（2－(3－羟基－2，4，6－三甲基苯基)乙酰基）－4，5－二甲基－3－噻吩磺酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－(2－羟基－1－甲基乙基)－4，6－二甲基苯基）－4，5－二甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－(2－羟基－乙基)－4，6－二甲基苯基）－4，5－二甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－(2，6－二乙酰基)－4－甲基苯基）－4，5－二甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2-(2-甲氧基乙酰基)－4，6－二甲基苯基）－4，5－二甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（2－(((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－2－(4，5－二甲基噻吩基))羰基)氨基)－3，5－二甲基)苯基）－3－氧丙酸；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－羟乙酰基－4，6－二甲基苯基）－4，5－二甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2，4－二甲基－6－甲磺酰基）苯基）－4，5－二甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2,4-二甲基－6－((甲基氨基)磺酰基)苯基）－4，5－二甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2，4－二甲基－6－((二甲基氨基)磺酰基)苯基）－4，5－二甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2，4－二甲基－6－(((甲磺酰基)氨基)羰基)苯基）－4，5－二甲基－2－噻吩羧酰胺；

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－(2－氟乙酰基)－4，6－二甲基苯基）－4，5－二甲基－2－噻吩羧酰胺；

N－（6－乙酰基－4－甲基－1，3－苯并间二氧杂环戊烯－5－基）－3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－4，5－二甲基－2－噻吩羧酰胺；

N－（4－乙酰基－6－甲基－1，3－苯并间二氧杂环戊烯－5－基）－3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－4，5－二甲基－2－噻吩羧酰胺。

还优选的化合物如下：

N－（2－乙酰基－4，6－二甲基苯基）－3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－5－环丙基－2－噻吩羧酰胺；

5－乙酰基－（N－（2－乙酰基－4，6－二甲基苯基）－3－（((4－氯

－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－2－噻吩羧酰胺；

N－（2－乙酰基－4，6－二甲基苯基）－3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－5－氰基－2－噻吩羧酰胺；

N－（2－乙酰基－4，6－二甲基苯基）－3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－5－（氰甲基）－2－噻吩羧酰胺；

N－（2－乙酰基－4，6－二甲基苯基）－3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－5－氟－2－噻吩羧酰胺；

N－（2－乙酰基－4，6－二甲基苯基）－3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－5－氯－2－噻吩羧酰胺；以及

N－（2－乙酰基－4，6－二甲基苯基）－5－氯－3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－4，5，6，7－四氢－1－苯并噻吩－2－羧酰胺。

优选的化合物还包括其中 W 是 O 或 CH_2 者。因此，磺酰胺是上述化合物的 2－苯氧基羰基－3－磺酰胺、3－苯氧基羰基－2－磺酰胺、2－苯基乙酰基－3－磺酰胺和 3－苯基乙酰基－2－磺酰胺衍生物。

表 3 列出了本实施方案中的示例性化合物，表明这些化合物具有作为内皮肽受体拮抗剂的活性。表 3 中更优选的化合物是具有最高活性者，而优选的取代基是在具有最高活性之化合物上的取代基。表 3 中的数据仅是用于说明和比较的，而绝不是对本发明范围的限制。

表 3

化合物	ET_A (μM)*	ET_A / ET_B
N-(2-乙酰基-4,6-二甲基苯基)-3-(((4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)氨基)磺酰基)-2-噻吩羧酰胺	0.00055 +	34000 II
3-(((4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)氨基)磺酰基)-N-(2-异丁酰基-4,6-二甲基苯基)-2-噻吩羧酰胺	0.00111 +	14000 II
N-(2-苯甲酰基-4,6-二甲基苯基)-3-(((4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)氨基)磺酰基)-2-噻吩羧酰胺	0.00426 +	6000 II
N-(2-乙酰基-4,6-二甲基苯基)-3-(((4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)氨基)磺酰基)-5-甲基-2-噻吩羧酰胺	0.00294 +	9000 II
3-(((4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)氨基)磺酰基)-N-(2,4-二甲基-6-丙酰基苯基)-2-噻吩羧酰胺	0.00061 +	21000 II
3-(((4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)氨基)磺酰基)-N-(2-(环丙基羰基)-4,6-二甲基苯基)-2-噻吩羧酰胺	0.00036 +	45000 II
3-(((4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)氨基)磺酰基)-N-(2-(环己基羰基)-4,6-二甲基苯基)-2-噻吩羧酰胺	0.0149 +	1300 II
3-(((3-(((4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)氨基)磺酰基)-2-噻吩基)羰基)氨基)-2,4,6-三甲基苯基甲基碳酸酯	0.00075 +	——
3-(((3-(((4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)氨基)磺酰基)-2-噻吩基)羰基)氨基)-2,4,6-三甲基苯基氨基甲酸酯	0.00545 +	——

* 其结果通常为 2 至 5 次实验的平均值

＋ 分析法是于 24℃下进行培养。如实施例中所述，在较高温度下培养时，其活性与 4℃时的活性比较，减低 2 至约 10 个因数。

—— 未取得数据，或测定抑制作用%@100μM

II ET_A/ET_B选择性

表 4 列出了所选示例性化合物的口服半衰期、生物利用度和体内活性。体内活性是在肺动脉高血压模型中测得的，并作为化合物在所选剂量时的活性的量度。如表 4 所示，在此所要求的化合物比以前公开的化合物（参见 PCT 国际公开 WO 96/31492）具有更好的口服半衰期、生物利用度和/或体内活性。

表 4

化合物	P_{app} [a]	$POT_{1/2}$ (鼠)[b]	血浆峰值[c]	体内效能[d]
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[2-甲基-4,5-(亚甲二氧基)苯基乙酰基]噻吩-3-磺酰胺	2.32	4.1	173	++
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[(2,3,4-三甲氧基-6-氰基)苯基氨基羰基]噻吩-3-磺酰胺	0.58			
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[(3-氰甲基-2,4,6-三甲基)苯基氨基羰基]噻吩-3-磺酰胺	1.78	3.4	40.2	++
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[(3-羧甲基-2,4,6-三甲基)苯基氨基羰基]噻吩-3-磺酰胺	1.10			
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[(3-羟甲基-2,4,6-三甲基)苯基氨基羰基]噻吩-3-磺酰胺	1.56	1.5	3	-/+
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[(3-甲磺酰胺基-2,4,6-三甲基)苯基氨基羰基]噻吩-3-磺酰胺		5.9	2.6	
N-(4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)-2-[(3-氰基-2,4,6-三甲基)苯基氨基羰基]噻吩-3-磺酰胺		3.9	20	++
N-(2-乙酰基-4,6-二甲基苯基)-3-(((4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)氨基)磺酰基)-2-噻吩羧酰胺	40	8.6	57	++[e]
3-(((4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)氨基)磺酰基)-N-(2-异丁酰基-4,6-二甲基苯基)-2-噻吩羧酰胺		5.4	59	
3-(((4-氯-3-甲基-5-异恶唑基)氨基)磺酰基)-N-(2-(环丙基羰基)-4,6-二甲基苯基)-2-噻吩羧酰胺		5.5	53	

a $\times 10^{-6}$ cm/sec

b 单位为小时

c 单位为 μ g/ml

d 肺动脉高血压模型 ＋＋ 在 5mg/kg 有效

－ 在 5mg/kg 无效

－/＋ 在 15mg/kg 有效

e 体内 0.3 mg/kg 时有效

C、化合物的制备

具有所需活性的中性（如游离）磺酰胺化合物的制备方法见第5,464,853、5,594,021、5,591,761、5,571,821、5,514,691、5,464,853 号美国专利、共同拥有的第 08/721,183 和 08/847,797 号未决的美国专利申请、以及共同拥有的 PCT 专利申请公开 WO 96/31492 和 WO 97/27979。代表性的制备方法示于实施例中。其中在本发明或在上述专利和公开的国际 PCT 专利申请中未明确其合成法的化合物可利用实施例中详述的一种或多种方法经过常规修饰，以容易取得的试剂适当替代即可合成。

所述化合物的盐、酸和其他衍生物可根据本发明公开的方法以及本领域技术人员已知的其他方法来合成。

1、中性化合物

通常情况下，大多数合成法涉及磺酰氯与氨基异恶唑于无水吡啶或四氢呋喃（THF）及氢化钠中的缩合反应。磺酰氯和氨基异恶唑都可市售得到或者根据本发明实施例中描述的方法或使用本领域技术人员已知的其他方法来合成（参见例如第 4,659,369、4,861,366 和 4,753,672 号美国专利）。

N－（烷基异恶唑基）磺酰胺的制备方法可由氨基异恶唑与磺酰氯于无水吡淀中，使用或不使用催化剂 4－（二甲基氨基吡啶）缩合。N－（3，4－二甲基－5－异恶唑基）磺酰胺和 N－（4，5－二甲基－3－异恶唑基）磺酰胺则可由相应的氨基二甲基异恶唑制备，如 5－氨基

－3，4－二甲基异恶唑。例如，N－（3，4－二甲基－5－异恶唑基）－2－（羰甲氧基）噻吩－3－磺酰胺是由 2－甲氧羰基噻吩－3－磺酰氯与 5－氨基－3，4－二甲基异恶唑于无水吡啶中制备。

N－（4－卤异恶唑基）磺酰胺的制备方法可由氨基－4－卤异恶唑与磺酰氯于 THF 中，使用氢化钠作为碱，进行缩合。例如，N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）噻吩－2－磺酰胺是由 5－氨基－4－溴－3－甲基异恶唑与噻吩－2－磺酰氯于 THF 和氢化钠中制备的。N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－5－（3－异恶唑基）噻吩－2－磺酰胺是由 5－氨基－4－溴－3－甲基异恶唑与 5－（3－异恶唑基）噻吩－2－磺酰氯制备的。

另外，例如其中 Ar^2 是噻吩基、呋喃基和吡咯基的化合物，可在包含碱如氢化钠的四氢呋喃（THF）溶液中，通过使合适的磺酰氯与在 3 和 4 位被取代的 5－氨基异恶唑如 5－氨基－4－溴－3－甲基异恶唑反应来制备。该反应后，减压除去 THF，将残留物溶解在水中，酸化并用二氯甲烷来萃取。有机层洗涤，并在无水硫酸镁上干燥，蒸发除去溶剂，然后使用己烷/乙酸乙酯进行重结晶，由此纯制残留物，得到纯的产物。

这些磺酰胺亦可由相应的磺酰氯与氨基异恶唑，于吡啶中，使用或不使用催化剂量的 4－二甲基氨基吡啶（DMAP）制备。在某些情况下，可得到双磺酰基化合物为主要或唯一产物。该双磺酰化产物容易使用氢氧化钠水溶液及合适共溶剂，如甲醇或四氢呋喃，通常于室温上，水解成磺酰胺。

其他例子包括：

（a）N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）噻吩－2－（N－苯基氨基羰基）噻吩－3－磺酰胺是由 N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－羧基噻吩－3－磺酰胺、苯胺和 1－乙基－3'－[3－二甲基氨基丙基]碳二亚胺（EDCI）制备的。N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[(4－甲氧基苯基)氨基羰基]噻吩－3－磺酰胺是由 4－甲氧基苯胺、N，N'－二异丙基乙胺和 N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－羧基噻吩－3－磺酰胺制备的。N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（苄基氨基羰基）噻吩－3－磺酰胺是如上所述由 N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－羧基噻吩－3－磺酰胺和苄胺制备的。

N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－羧基噻吩－3－磺酰胺是由 N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（羰甲氧基）噻吩－3－磺酰胺制备的，后者由 5－氨基－4－溴－3－甲基异恶唑和 2－（羰甲氧基）噻吩－3－磺酰氯的缩合来制备。

（b）N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－1－（4′－异丙基苯基）吡咯－2－磺酰胺和 N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－1－（4′－异丙基苯基）吡咯－3－磺酰胺是由 5－氨基－4－溴－3－甲基异恶唑与 1－（4′－异丙基苯基）吡咯－2－磺酰氯和 1－（4′－异丙基苯基）吡咯－3－磺酰氯的混合物制备的。这些磺酰氯是由 1－（4′－异丙基苯基）吡咯－2－磺酸、磷酰氯和五氯化磷制备的。1－（4′－异丙基苯基）吡咯－2－磺酸是由 1－（4′－异丙基苯基）吡

咯和氯磺酸制备的。1－（4′－异丙基苯基）吡咯是由4－异丙基苯胺和2，5－二甲氧基四氢呋喃制备的。

2、中性混合物的盐

化合物的药物学上可接受的盐可通过实施例中的方法或本领域技术人员已知的其他方法来制备。如本发明的实施例所述，对于有机盐，可将有机碱与等量的磺酰胺混合，所述有机碱例如是N，N′－二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、氨、二乙醇胺以及其它羟烷基胺、乙二胺、N－甲基葡糖胺、普鲁卡因、N－苄基苯乙胺、1－对氯苄基－2－吡咯烷－1′－基－甲基苯并咪唑、二乙基胺和其它烷基胺、哌嗪、三（羟甲基）氨基甲烷。然后通过结晶、沉淀、浓缩溶液、冻干、喷雾干燥、色谱（其包括但不限于正向和反向色谱或树脂色谱）、或者本领域技术人员已知的其他方法来得到所希望的盐。药物学上可接受的阳离子盐可通过酸形式的化合物与合适碱的反应来制备。

3、疏水性磺酰胺的盐

本发明提供作为内皮肽活性调节剂的疏水性磺酰胺的碱金属盐的制备方法。更具体而言是提供制备所述磺酰胺之钠盐的方法。所述方法包括以下步骤：在饱和碱金属盐水溶液存在下将游离磺酰胺溶解在有机溶剂中，然后回收并纯制磺酰胺盐。

待转化为碱金属盐的磺酰胺可用本领域中已知的各种方法来制备（见例如：第5,591,761和5,594,021号美国专利）。例如，N^2－甲氧基

－N^2－甲基－3－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基氨磺酰基）－2－噻吩羧酰胺在有机溶剂中与 6－甲基苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯基－5－甲基氯化镁反应，形成 4－氯－3－甲基－5－（2－(2－(6－甲基苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯－5－基)乙酰基)－3－噻吩磺酰胺基）异恶唑作为粗产物，然后在制备性 HPLC 中进行纯制。

制备碱金属盐的方法

在此提供制备盐的另外一种方法，具体见实施例（实施例 7）。简言之，所述方法包括以下步骤：（a）在四氢呋喃中混合 5－氯甲基－6－甲基苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯和经活化的镁，形成 Grignard 试剂；（b）在反应混合物中添加 N^2－甲氧基－N^2－甲基－3－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基氨磺酰基）－2－噻吩羧酰胺；（c）用浓无机酸和有机溶剂稀释步骤（d）中得到的混合物，形成含水层和有机层；然后（d）干燥有机层并蒸发溶剂，形成残留物。

成盐方法从在有机溶剂中溶解游离磺酰胺开始。对于所述方法来说，合适的有机溶剂在本领域中是已知的。示例性和优选的有机溶剂是乙酸乙酯、甲基叔丁基醚、二氯甲烷、THF、乙醚、乙腈、二恶烷和氯仿。乙酸乙酯是最优选的有机溶剂。

形成碱金属盐是通过使包含游离磺酰胺的有机溶剂与碱金属盐的饱和溶液相接触来进行的。所用的具体盐取决于待形成的希望磺酰胺盐。适合用于本发明中的碱金属在本领域中是已知的，并包括钠、钾、钙、镁等。在制备用于药物组合物中的磺酰胺盐时，钠和钙是优选的

碱金属。钠是最优选的。盐的阴离子组分在本领域中是已知的，并包括碳酸根、磷酸根、碳酸氢根、硝酸根、氢氧化物等以及它们的组合。碳酸根、碳酸氢根和氢氧化物是优选的。碳酸氢根是更优选的。用于形成磺酰胺盐的碱金属盐为高浓度水溶液的形式。优选使用饱和溶液。制备饱和碱金属溶液的方法在本领域中是已知的。可通过许多方法来搅拌二相混合物，如振摇、搅拌、超声等。使各层分离后，除去含水相。

从有机溶剂中回收产物时可使用本领域中任何已知的方法，如结晶和过滤。在一个实施方案中，包含磺酰胺盐的有机溶剂用浓盐水洗涤，其中碱金属与形成盐的碱金属相同。如果所述碱金属盐是钠，示例性的洗涤溶液是氯化钠的浓溶液（即盐水）或碳酸氢钠的浓溶液。磺酰胺的质子化形式已被转化为盐形式后，重要的是使用浓（大于约 3 重量%）的盐洗涤溶液。令人惊奇的是，碱金属磺酰胺盐更易溶于有机溶剂而不是饱和碱金属溶液中。在洗涤有机溶剂时使用稀的盐溶液（如半强度的盐水）或水会导致产物在水和有机层中的比例不均，而且产生产物的丢失。洗涤后，干燥并浓缩产物溶液，以形成粗产物，例如作为残留物。在优选的实施方案中，干燥是在硫酸钠或硫酸镁上进行的，而浓缩是在真空中进行的。

使用重结晶法进一步回收和纯制所述残留物。根据该实施方案，将产物溶解在非水混溶的有机溶剂中。此等溶剂在本领域中是已知的。示例性且优选的溶剂是乙醚和卤代甲烷如二氯甲烷和氯仿。也可使用上述溶剂的混合物。通过过滤从有机溶剂中分离结晶产物。回收的产

物可用非水混溶的有机溶剂洗涤一次或多次。在后述的实施例中可见到对根据本发明的方法制备 4－氯－3－甲基－5－（2－(2－(6－甲基苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯－5－基)乙酰基)－3－噻吩磺酰胺基）异恶唑钠盐的详细描述。

通过此方法将在此形成的磺酰胺盐转化回游离的磺酰胺形式并进一步地纯制。将磺酰胺盐溶解在含水溶剂中（如水），然后过滤。优选的是，过滤时使用一层或多层过滤纸。在完成过滤时不需要进行负压过滤和抽滤。在一些情况下，大量不溶于水（10％或更高）的杂志减缓了过滤速度。该问题可通过在过滤时使用大尺寸的过滤器来避免。如果粗盐的纯度为 90％或更高，则通常不会有此问题。

将盐与浓的无机酸相接触，由此可将通常为浑浊溶液形式的分离盐转化为酸。合适的酸包括盐酸（HCl）、硫酸（H_2SO_4）、硝酸（H_2NO_3）等。酸化持续至产物溶液的 pH 值为约 1.5－2.5。酸化优选在 10℃以下的温度进行。在酸化过程中，产物可沉淀为乳状的不可过滤的物质。缓慢滴加一些额外的酸可使产物形成细的、易于过滤的沉淀物。过滤出该沉淀物，用水洗涤至中性，并压缩过滤器以除去过量的水。所得的游离酸通常为大于 95％纯（以 HPLC 测定）。然后通过上述方法将经纯制的磺酰胺转化为碱金属盐。

使用上述方法可缩短反应时间，并且得到比其他方法更纯的产物。直接分离磺酰胺盐可通过混合产物和浓的碱金属溶液和有机溶剂来完成。令人惊奇的是，如果含水层是严重盐化了的，磺酰胺盐保留在有机层而不是含水层中。这允许直接分离盐，而该盐则进一步通过转化

为游离磺酰胺并转化回盐以及重结晶来纯制。该发现对于大规模合成高纯度的磺酰胺盐是非常关键的。

4、其他衍生物

适合给药人体的化合物的前体药物与其他衍生物也可依本领域技术已知的方法设计和制备（参见例如：Nogrady（1985）医学化学，生化学探论，纽约牛津大学出版社（Medicinal Chemistry A Biochemical Approach, Oxford University Press, New York，第388－392页）。

本文所说明的化合物已合成，并于体外测试中试验其活性，且有些在活体动物模型中进行。由核磁共振光谱（NMR）、质谱、红外光谱及高效液相色谱法进行的分析显示，所合成化合物的结构与此等化合物应有的结构一致，而且通常纯度至少约 98%。本文所例举或说明的所有化合物均具有内皮肽拮抗剂活性。

D、磺酰胺和磺酰胺盐的制剂

本发明还提供磺酰胺和磺酰胺盐的制剂。所述制剂是用于给药本文所述磺酰胺化合物之药物学上可接受的衍生物、特别是其盐的组合物。由于与中性形式相比，盐、特别是钠盐的稳定性高，所以特别适合于口服或非经胃肠道给药。此等组合物包括溶液、混悬液、片剂、溶散片、丸剂、胶囊、粉末、用于吸入的干粉、缓释制剂或任何其它合适剂型。该组合物优选为丸剂或片剂。制造片剂、胶囊剂以及其它此等制剂的方法对于本领域技术人员是已知的（参见例如：Ansel, H. C

(1985) Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 第 4 版，第 126－163 页)。

应理解的是，对于本发明的制剂，包括所述化合物之药物学上可接受的酸、酯、盐的衍生物和前体药物是优选的。在制备制剂时，优选使用钠盐、特别是其中 Na^+为平衡离子的钠盐。

在所述制剂中，有效浓度的一种或多种药物学上可接受的衍生物与合适的药物载体或载剂混合。优选的是，在配制之前，磺酰胺化合物如上所述衍生为相应的盐，优选为钠盐。制剂中化合物盐的浓度应使得在给药时释放的量可有效改善内皮肽所调节之疾病的症状。通常情况下，将组合物配制成单剂量给药的形式。在配制组合物时，将化合物溶解、悬浮、分散在所选载体中或与所述载体混合，该化合物的重量份应使其浓度足以缓解或改善所治疗的病症。

适合于给药本发明化合物的药物载体或载剂包括任何本领域技术人员已知的适用于具体给药形式的载体。另外，本发明化合物可单独作为药物活性成分配制在组合物中，或者与其它活性成分混合。脂质体悬浮体，包括组织靶向的脂质体，也适于作为药物学上可接受的载体。它们可根据本领域技术人员已知的方法来制备。例如，脂质体剂可如第 4,522,811 号美国专利来制备。

盐、优选为钠盐形式的活性化合物在药物学上可接受的载体中的量应足以对所治疗的病人产生有用的治疗作用，但没有副反应。治疗有效浓度可通过在体外和体内系统中测试化合物来经验性地确定（参见例如：Ishikawa 等人的第 5,114,918 号美国专利；EP A1 0436189，Banyu

Pharmaceutical Co., Ltd. (1991 年 10 月 7 日)；Borges 等人(1989) Eur. J. Pharm. 165: 223-230；Filep 等人(1991) Biochem. Biophys. Res. Commun. 177: 171-176)，然后由此外推得到用于人的剂量。

药物组合物中活性化合物钠盐的浓度取决于该活性化合物的吸收、失活和排泄速率、该化合物的物化特性、给药方案、给药量以及本领域技术人员已知的其它因素。例如，所给药的量应足以治疗高血压的症状。希望治疗内皮肽所调节之病变的有效量高于给药治疗细菌感染的磺酰胺化合物的量。

通常情况下，治疗有效剂量应产生约 0.1 ng/ml 至约 50－100μg/ml 的活性成分血清浓度。药物组合物通常提供约 0.001－2000 mg 化合物/kg 体重/天的剂量。所制备的药物单元剂量剂型可提供约 1－1000 mg、优选约 10－500 mg 基本活性组分或基本组分的组合/单元剂量剂型。

活性组分可一次性地给药，或者以一定的时间间隔分成多个小剂量给药。应理解的是，精确的治疗剂量和持续时间随待治疗的疾病而变化，并可使用已知的测试方案或从体内或体外测试数据外推来经验性地确定。应注意的是，浓度和剂量值还可根据待缓解之病症的严重程度来变化。进一步应理解的是，对于任何特别的病人，具体的给药方案应根据个体所需以及给药人或监视给药组合物之人的专业判断随时间来调节，而且上述浓度范围仅为示例性的，并不用来限制本发明组合物的范围或实际使用。

优选的药物学上可接受的衍生物包括酸、盐、酯、和前体药物形式。所选的衍生物应比相应的中性化合物更稳定。优选的是药物学上可接

受的盐，包括但不限于：胺盐，例如但不限于N，N´－二苄基乙二胺、氯普鲁卡因、胆碱、氨、二乙醇胺以及其它羟烷基胺、乙二胺、N－甲基葡糖胺、普鲁卡因、N－苄基苯乙胺、1－对氯苄基－2－吡咯烷－1´－基－甲基苯并咪唑、二乙基胺和其它烷基胺、哌嗪、三（羟甲基）氨基甲烷，碱金属盐，例如但不限于锂、钾和钠，碱土金属盐，例如但不限于钡、钙和镁，过度金属盐，例如但不限于铁、锌、金和银，以及其他金属盐，例如但不限于铝、磷酸氢钠、磷酸二氢钠、或铋盐，优选为钠盐，更优选为钠盐，还可包括但不限于矿物酸的盐，例如但不限于盐酸和硫酸盐，有机酸的盐，例如但不限于乙酸盐、乳酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、柠檬酸盐、抗坏血酸盐、琥珀酸盐、丁酸盐、戊酸盐和富马酸盐。更优选的盐包括钠盐，例如但不限于磷酸氢钠盐和钠盐，最优选为钠盐。

因此，有效浓度或量的一种或多种本发明之化合物或其药物学上可接受的衍生物与适于全身、定点或局部给药的药物载体相混合，由此形成药物组合物。组合物中包括的化合物量应有效缓解或治疗所欲治疗之由内皮肽调节的疾病。组合物中活性化合物的浓度取决于该活性化合物的吸收、失活、排泄速率、给药方案、给药量、具体的制剂以及本领域技术人员已知的其它因素。

本发明组合物可根据所治疗的疾病通过合适的途径给药，这包括口服、非经胃肠道、直肠、定点和局部给药。例如，在治疗眼科疾病如青光眼时，可制成眼内和玻璃体内注射给药的剂型。在口服给药时，优选胶囊和片剂。在非经胃肠道给药时，优选如上所述的经复原的冻

干粉末。化合物可以是液体、半液体或固体剂型，并以适合于各给药途径的方式来配制。优选的给药方式包括非经胃肠道和口服给药。

用于非经胃肠道、经皮内、皮下或局部给药的溶液或混悬液可包括以下任何物质：无菌稀释剂，如注射用水、盐水溶液、固定油、聚乙二醇、甘油、丙二醇或其它合成溶剂；抗菌剂，如苄醇和对羟基苯甲酸甲酯；抗氧剂，如抗坏血酸和亚硫酸氢钠；螯合剂，如乙二胺四乙酸（EDTA）；缓冲剂，如乙酸盐、柠檬酸盐和磷酸盐；以及用于调节离子强度的试剂，如氯化钠或葡萄糖。非经胃肠道给药的制剂可封闭在由玻璃、塑料或其它合适材料制成的安瓿、一次性注射器或者单或多剂量管形瓶中。

当化合物的溶解度不足时，可采用增溶化合物的方法。此等方法是本领域技术人员已知的，且包括但不限于：使用共溶剂，如二甲基亚砜（DMSO），使用表面活性剂，如 tween，或溶于碳酸氢纳水溶液中。化合物的衍生物，如化合物的盐类或化合物的前体药物，亦可用于调配有效的药物组合物。

当混合或添加磺酰胺化合物的钠盐时，所形成的混合物可为溶液、悬浮液、乳液，等等。所形成的混合物的形式依许多因素而定，包括：计划的给药模式以及化合物在特定载体或载剂中的浓解度。有效浓度足以改善待治疗疾病、病变或病症的症状，且可由实验决定。

用于给药于人和动物的制剂可为单元剂量剂型，例如片剂、胶囊剂、丸剂、粉末剂、用于吸入的干粉剂、颗粒剂、无菌注射溶液剂或混悬剂、以及口服溶液或混悬剂、油一水乳剂，它们都包含合适量的化合

物、特别是其药物学上可接受的盐、优选为钠盐。药物学上治疗活性的化合物及其衍生物通常配制成单元剂量剂型或多份剂量剂型并给药。在此所述的单元剂量剂型是指本领域技术人员已知的适用于人和动物患者并单独包装的物理上独立的单元。各单元剂量包括预定量的治疗活性化合物以及所需要的药物载体、载剂或稀释剂，所述活性化合物的量足以产生所希望的治疗效果。单元剂量剂型的例子包括安瓿和注射器、单独包装的片剂或胶囊。单元剂量剂型可以其一部分或多份给药。多份剂量剂型是指包装在单个容器中的多个相同单元剂量剂型，并以独立的单元剂量剂型给药。多份剂量剂型包括管形瓶、片剂瓶或胶囊或品脱或加仑瓶。因此，多份剂量剂型是没有单独包装的多个单元剂量。

本发明的组合物可包括活性成分：稀释剂，如乳糖、蔗糖、磷酸二钙、或羧甲基纤维素；润滑剂，如硬脂酸镁、硬脂酸钙和滑石；以及粘合剂，如淀粉、天然胶如金合欢胶、葡萄糖、糖蜜、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素和其衍生物、povidone、crospovidone、以及本领域技术人员已知的其它粘合剂。可以液体给药的药物组合物可例如通过以下方法来制备：在载体中溶解、分散或混合如上所述的活性化合物以及任选的药物辅剂，所述载体例如是水、盐水、葡萄糖水溶液、甘油、乙二醇、乙醇等，由此形成溶液或混悬液。如果需要，待给药的药物组合物还可包括少量的非毒性辅助物质，如湿润剂、乳化剂、或增溶剂、pH 缓冲剂等，如乙酸盐、柠檬酸钠、环糊精衍生物、山梨糖醇酐单月桂酸酯、三乙醇胺乙酸钠、油酸三乙醇胺、以及其它此等试剂。制备

此等剂型的实际方法对于本领域技术人员是已知的或者是显而易见的；例如 ，参见 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa.，第 15 版，1975。待给药的组合物或制剂在任何时候都包含一定量的活性化合物，该量应足以缓解所治疗患者的症状。

可制备包含 0.005％－100％活性成分、其余为非毒性载体的剂型或组合物。对于口服给药，混入任何常规使用的赋形剂，如药物级的甘露糖、乳糖、淀粉、硬脂酸镁、滑石、纤维素衍生物、crosscarmellose 钠、葡萄糖、蔗糖、碳酸镁或糖精钠，由此形成药物学上可接受的非毒性组合物。此等组合物包括溶液剂、混悬剂、片剂、胶囊剂、粉末剂、用于吸入的干粉剂和缓释制剂，例如但不限于植入剂和微胶囊化的给药系统、以及可生物降解且生物相适的聚合物，如胶原、乙烯乙酸乙烯酯、聚酐、聚乙醇酸、聚原酸酯、聚乳酸等。制备这些制剂的方法对于本领域技术人员是已知的。本发明的组合物可包含 0.01－100％活性成分，优选 0.1－95％，通常为 75－95％。

活性化合物的盐、优选钠盐可与载体混合，该载体保护化合物避免快速从体内消除，例如定时释放制剂或包衣。

所述制剂可包含其它活性化合物，以得到所希望的性能组合。本发明之式 I 化合物或其药物学上可接受的盐和衍生物可有利地与其它本领域已知用于治疗一种或多种上述疾病或病症的药剂共同给药用于治疗或预防目的，例如 β －肾上腺能阻断剂（例如阿替洛尔）、钙通道阻断剂（如硝苯地平）、血管紧张素转化酶（ACE）抑制剂（如赖诺普利）、利尿剂（如呋塞米或氢氯噻嗪）、内皮肽转化酶（ECE）抑制剂（例如

phosphoramidon)、中性肽链内切酶（NEP）抑制剂、HMGCoA 还原酶抑制剂、氧化氮供体、抗氧剂、血管舒张药、多巴胺激动剂、神经保护剂、甾体、β－激动剂、抗凝血剂、或血栓溶解剂。应理解的是，此等组合治疗构成了本发明组合物及治疗方法的另一个方面。

1、口服给药制剂

口服给药剂型可为固体、凝胶或液体制剂。固体剂型有片剂、胶囊剂、颗粒剂、块状粉末剂。口服片剂的类型包括压缩的口嚼锭剂和片剂，它们可为肠衣、糖衣或薄膜包衣的。胶囊可为硬或软明胶胶囊，而颗粒和粉末剂可与本领域技术人员已知的其它成分一起组合以非泡腾或泡腾剂型提供。

在某些实施方案中，制剂为固体剂型，优选为胶囊剂或片剂。片剂、丸剂、胶囊剂、含片等可包含以下任何成分或者性质类似的化合物：粘合剂、稀释剂、崩解剂、润滑剂、助流剂、甜味剂、和调味剂。

粘合剂的例子包括微晶纤维素、黄蓍胶、葡萄糖溶液、阿拉伯胶浆、明胶溶液、蔗糖和淀粉糊。润滑剂包括滑石、淀粉、硬脂酸镁或硬脂酸钙、石松子和硬脂酸。稀释剂包括乳糖、蔗糖、淀粉、高岭土、盐、甘露糖和磷酸二钙。助流剂包括但不限于胶体二氧化硅。崩解剂包括 crosscarmellose 钠、淀粉羟乙酸钠、藻酸、玉米淀粉、马铃薯淀粉、膨润土、甲基纤维素、琼脂和羧甲基纤维素。着色剂包括任何经批准的水溶性 FD 和 C 染料、它们的混合物；以及悬浮于水合矾土中的非水溶性 FD 和 C 染料。甜味剂包括蔗糖、乳糖、甘露糖和人造甜

味剂，如甜精钠和糖精；以及任何喷雾干燥的芳味剂。调味剂包括从植物如果实中提取的天然调味剂以及可产生令人愉快之感觉的化合物的合成混合物，例如但不限于洋薄荷和水杨酸甲酯。湿润剂包括丙二醇单硬脂酸酯、脱水山梨糖醇单油酸酯、二乙二醇单月桂酸酯和聚氧乙烯月桂基醚。催吐包衣包括脂肪酸、脂肪、蜡、虫胶、氨基虫胶和乙酸邻苯二甲酸纤维素。薄膜包衣包括羟乙基纤维素、羧甲基纤维素钠、聚乙二醇 4000 和乙酸邻苯二甲酸纤维素。

如果需要口服给药，化合物的盐可配制在组合物中，以防止胃液的酸性环境。例如，组合物可配制在肠溶包衣中，该包衣能够保持其在胃中的完整性，并在肠中释放活性化合物。组合物还可配制成与抗酸剂或其它类似成分组合。

如果单元剂量剂型是胶囊，除以上类型的物质外，其还可包含液体载体如脂肪油。另外，单元剂量剂型可包括各种改善该单元剂量剂型之物理形状的物质，例如糖衣和其它肠溶剂。化合物还可以作为甘香酒剂、混悬剂、糖浆剂、糯米纸囊剂、喷洒剂（sprinkle）、口香糖剂等中的成分来给药。除活性化合物外，糖浆剂还可包含作为甜味剂的蔗糖以及某些防腐剂、染料、着色剂和调味剂。

活性物质也可与其它不损坏所希望之作用的活性物质相混合，或者与增强所希望之作用的物质如抗酸剂、H2 阻断剂和利尿剂混合。例如，如果本发明化合物用于治疗哮喘或高血压，其可分别与其它支气管舒张剂和抗高血压药物一起使用。活性成分是本文中所述的化合物或其盐。也可包括更高浓度的活性成分，最多至约 98 重量%。

片剂中包括的药物学上可接受的载体是粘合剂、润滑剂、稀释剂、崩解剂、着色剂、调味剂和甜味剂。由于其肠衣，肠衣片可对抗胃酸的作用，并在中性或碱性的肠道中溶解或崩解。糖衣片为压制片剂，其中有不同层的药物学上可接受的物质。薄膜包衣片是用聚合物或其它合适包衣来包衣的压制片剂。多次压制片剂是使用上述药物学上可接受的物质通过一次以上压制循环而制成的压制片剂。着色剂也可用于上述剂型中。调味剂和甜味剂用于压制片剂、糖衣片剂、多次压制片剂和口嚼片剂中。调味剂和甜味剂特别用于口嚼片剂和锭剂中。

液体口服剂型包括水溶液、乳剂、混悬剂、由非泡腾颗粒复原形成的溶液和/或混悬剂、以及由泡腾颗粒复原形成的泡腾制剂。水溶液例如包括甘香酒剂和糖浆剂。乳剂可为水包油或者油包水型的。

甘香酒剂为澄清的、甜的水醇制剂。甘香酒剂中所用的药物学上可接受的载体包括溶剂。糖浆剂为浓的糖水溶液，例如蔗糖，并可包含防腐剂。乳剂为两个相的系统，其中一种液体以小球状分散在另一种液体中。乳剂中所用的药物学上可接受的载体是非含水的液体、乳化剂和防腐剂。混悬剂使用药物学上可接受的悬浮剂和防腐剂。待复原成液体口服剂型之非泡腾颗粒中所用的药物学上可接受的载体包括稀释剂、甜味剂和湿润剂。待复原成液体口服剂型之泡腾颗粒中所用的药物学上可接受的载体包括有机添加剂和二氧化碳源。在以上所有剂型中都使用着色剂和调味剂。

溶剂包括甘油、山梨醇、乙醇和糖浆。防腐剂的例子包括甘油、尼泊金甲酯和尼泊金丙酯、苯甲酸类添加剂、苯甲酸钠和醇。乳剂中

所用的非含水的液体包括矿物油和棉籽油。乳化剂的例子包括明胶、金合欢胶、黄蓍胶、膨润土、以及表面活性剂，如聚氧乙烯脱水山梨醇单油酸酯。悬浮剂包括羧甲基纤维素钠、果胶、黄蓍胶、V 字胶和金合欢胶。稀释剂包括乳糖和蔗糖。甜味剂包括蔗糖、糖浆、甘油和人造甜味剂，如甜精钠和糖精。湿润剂包括丙二醇单硬脂酸酯、脱水山梨醇单油酸酯、二乙二醇单月桂酸酯和聚氧乙烯月桂基醚。有机添加剂包括柠檬酸和酒石酸。二氧化碳源包括碳酸氢钠和碳酸钠。着色剂包括任何经批准的水溶性 FD 和 C 染料、以及它们的混合物。调味剂包括从植物如果实中提取的天然调味剂、以及可产生令人愉快之感觉的化合物的合成混合物。

对于固体剂型，在例如碳酸丙烯酯、植物油或甘油三酯中的溶液和悬浮液优选包胶在明胶胶囊中。此等溶液、其制备方法和包胶方法见第 4,328,245、4,409,239 和 4,410,545 号美国专利。对于液体剂型，例如在聚乙二醇中的溶液，可用足够量的药物学上可接受的液体载体如水来稀释，以容易计量给药。

另外，液体或半固体口服制剂可通过以下方法来制备：将活性化合物或盐溶解或分散在植物油、多元醇、甘油三酯、丙二醇酯（例如碳酸丙烯酯）以及其它此等载体中，然后将这些溶液包胶在硬或软明胶胶囊壳中。其它有用的制剂包括第 Re 28,819 和 4,358,603 号美国专利中所述的。

在一个实施方案中，制剂为固体剂型，优选为胶囊或片剂。在优选实施方案中，制剂为固体剂型，优选为胶囊或片剂，其包含 10－100

重量%、优选 50－95 重量%、更优选 75－85 重量%、最优选 80－85 重量%的一种或多种磺酰胺或磺酰胺盐，优选为式 I 之一种或多种磺酰胺化合物的磷酸氢钠盐或钠盐，更优选为钠盐；约 0－25%、优选 8－15%的稀释剂或粘合剂，例如乳糖或微晶纤维素；约 0－10%、优选 3－7%的崩解剂，例如经改性的淀粉或纤维素聚合物，特别是交联羧甲基纤维素钠，如 crosscarmellose 钠（Crosscarmellose 钠 NF 可从 FMC Croporation, Philadelphia, PA 以 AC－DI－SOL 商品名购得）或淀粉羟乙酸钠；以及 0－2%的润滑剂，例如硬脂酸镁、滑石和硬脂酸钙。崩解剂，例如 crosscarmellose 钠或淀粉羟乙酸钠，可使纤维素基质快速崩解，在包衣聚合物溶解后立即释放活性物质。在所有实施方案中，活性成分和辅助成分的精确量可经验性地测定，并随给药途径和所治疗之疾病变化。

在示例性实施方案中，制剂为胶囊，其包含约 80－90%、优选 83%的一种或多种式 I 之磺酰胺化合物的一种或多种钠盐；约 10－15%、优选 11%的稀释剂或粘合剂，例如乳糖或微晶纤维素；约 1－10%、优选 5%的崩解剂，例如 crosscarmellose 钠或淀粉羟乙酸钠；以及约 0.1－5、优选约 1%的润滑剂，例如硬脂酸镁。以片剂给药的固体剂型也在此范围之内。

在示例性的优选实施方案中，制剂为胶囊剂，其包含 83%的一种或多种磺酰胺化合物的一种或多种钠盐；11%微晶纤维素；5%崩解剂，例如 crosscarmellose 钠或淀粉羟乙酸钠；以及 1%硬脂酸镁。

上述实施方案也可配制成片剂，并任选地进行包衣。片剂包含上

述组成。

在所有实施方案中，片剂和胶囊剂可如本领域技术人员已知地进行包衣，以改进或维持活性组分的溶解。例如，片剂可用常规的肠溶包衣如水杨酸苯酯、蜡和乙酸邻苯二甲酸纤维素来包衣。

2、注射剂、溶液剂和乳剂

非胃肠道给药，通常以注射为特征，包括皮下、肌肉内或静脉内给药，也在本发明的范围内。注射剂可制成常规形式，如液体溶液或混悬剂，注射前适合于在液体中形成溶液或混悬剂的固体剂型，或者乳剂。合适的赋形剂是例如水、盐水、葡萄糖、甘油或乙醇。另外，如果需要，所给药的药物组合物还可包括少量的非毒性辅助物质，例如湿润剂或乳化剂、pH 缓冲剂、稳定剂、增溶剂、以及其它此等试剂，如乙酸钠、脱水山梨醇单月桂酸酯、油酸三乙醇胺和环糊精。本发明还包括植入缓释或持续释放系统，以维持恒定的剂量水平（例如参见第 3,710,795 号美国专利）。包含在此等非胃肠道给药之组合物中的活性化合物的百分比绝大程度上取决于其具体的性质、以及化合物的活性和患者的需要。

非胃肠道给药制剂包括静脉、皮下和肌肉内给药。非胃肠道给药的制剂包括用于注射的无菌溶液，在使用前待与溶剂混合的无菌可溶性干物质，如冻干粉末，其包括皮下片剂，用于注射的无菌混悬剂，在使用前待与载体混合的无菌干燥非可溶性物质和无菌乳剂。溶液剂可为含水的或者是不含水的。

如果静脉给药，合适的载体包括生理盐水或磷酸盐缓冲盐水（PBS）、以及包含增粘或增溶试剂的溶液，上述试剂例如是葡萄糖、聚乙二醇和聚丙二醇以及它们的混合物。

非胃肠道给药之制剂中所用的药物学上可接受的载体包括含水载体、非含水载体、抗菌剂、等渗剂、缓冲剂、抗氧剂、局部麻醉剂、悬浮和分散剂、乳化剂、螯合剂、以及其它药物学上可接受的物质。

含水载体的例子包括氯化钠注射液、Ringers 注射液、等渗葡萄糖注射液、无菌水注射液、葡萄糖和乳酸 Ringers 注射液。非含水的非胃肠道给药载体包括植物来源的固定油、棉籽油、玉米油、芝麻油和花生油。必须在包装于多份剂量容器中的非胃肠道给药制剂中加入抑菌或抑真菌浓度的抗菌剂，所述抗菌剂包括苯酚或甲酚、汞制剂、苄醇、氯丁醇、对羟基苯甲酸甲酯和丙酯、乙基汞硫代水杨酸钠、苄扎氯铵和苄索氯铵。等渗剂包括氯化钠和葡萄糖。缓冲剂包括磷酸盐和柠檬酸盐。抗氧剂包括硫酸氢钠。局部麻醉剂包括盐酸普鲁卡因。悬浮和分散剂包括羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素和聚乙烯吡咯烷酮。乳化剂包括 Polysorbate 80（Tween 80）。金属离子螯合剂包括 EDTA。药物载体还包括乙醇、聚乙二醇和丙二醇用于可与水混溶的载剂，以及氢氧化钠、盐酸、柠檬酸或乳酸用于 pH 调节。

药物活性化合物的浓度可进行调节，以使注射剂可提供有效量的化合物，产生所希望的药物效果。如本领域技术人员已知的，精确的剂量取决于患者或动物的年龄、体重和病况。

单元剂量的非胃肠道给药制剂可包装在安瓿、管形瓶或带针头的

注射器中。如本领域技术人员已知的，所有用于非胃肠道给药的制剂必须是无菌的。

例如，静脉或动脉内输注包含活性化合物的无菌水溶液是一种有效的给药方式。其它实施方案是无菌水或油溶液或悬浮液，其中包括产生希望之药物效果所必须的活性注射物质。

注射剂用于定点或全身给药。通常情况下，配入治疗有效剂量，其包含至少约 0.1%w/w－90%w/w 或更多、优选超过 1%w/w 的活性化合物。活性成分可一次性给药，也可分成多个小剂量以一定间隔给药。应理解的是，治疗的精确剂量和时间随治疗组织而变化，并可使用已知的测试方案或者通过从体内或体外测试数据外推来经验性地确定。还应注意的是，浓度和剂量值也可随治疗个体的年龄而变化。进一步应理解的是，对于任何患者，具体的给药方案应根据个体需要以及给药人或监视给药制剂的人的专业判断而随时间来调整，而且在此所述浓度仅是示例性的，并不是用于限制本发明组合物的范围或实际操作。

化合物可悬浮成微粒化或其它合适的形式，或者进行衍生化以形成更稳定的活性产物或产生前体药物。所得混合物的形式取决于许多因素，包括给药方式以及化合物在所选载体或载剂中的溶解度。有效浓度应足以缓解病症之症状，并可经验性地确定。

现已发现，与包含中性化合物的制剂相比，包含本发明之磺酰胺、特别是其中 R^8 为苯乙酰基的那些磺酰胺的某些钠盐的制剂具有更高的稳定性。表 5 中的数据表明，与其中性化合物相比，4－氯－3－甲基

—5—（2—(2—(6—甲基苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯—5 基)乙酰基)—3—噻吩磺酰胺基）异恶唑的磷酸氢钠和钠盐的溶液的稳定性增加。在含水介质中，与中性化合物相比，这些盐还表现出更高的溶解度。从表 5 的数据可以看出，在 LABRASOL 溶液中，磷酸氢钠盐比中性化合物更稳定。在某些含水制剂中，发现钠盐与磷酸氢钠盐一样稳定。

表 5

盐	mg/ml	载体	h [a]	(%) [b]
无	150	LABRASOL	24	90.1
磷酸氢钠	100	LABRASOL	22.5 50.5	98.2 97.1
〃	50	10% LABRASOL/水	6	87.0
〃	25	〃	6	89.4
〃	100	DMSO	25	98.6
〃	10	0.01 M $NaPO_4$:PEG:EtOH (6:3:1) (pH 7.7)	24.5 48	98.6 100
〃	2.4	水	17.5	96.5
〃	25	0.1 % BSA，在水中	92	46.6
〃	25	水	6	94.5
〃	10	水：PEG 400：EtOH (6:3:1)	6	100
〃	10	0.01 M $NaPO_4$:PEG:EtOH (6:3:1) (pH 7.5)	67.5 7 天 19 天	100 98.8 95.6
〃	5	去离子水	24 48 72	93 85 77
〃	5	自来水	24	91

			38 72	84 76
钠	0.51	常规盐水	24	96.9
〃	〃	5%葡萄糖	24	99.4
〃	0.57	0.75 % PVP＋1.5 % PG	24	74.4
〃	0.49	1.5 % PVP＋3.0 % PG	24	90.0
〃	100	5%葡萄糖	6	93.0
〃	100	30%山梨醇	24	93.2
〃	30	5%葡萄糖	24	92.2
〃	30	20%山梨醇	24	93.2
〃	20	5%葡萄糖	24	92.4
〃	20	10%葡萄糖	24	93.4
〃	20	10 葡萄糖＋10% PG	24	95.6
〃	20	5%葡萄糖	24 (13℃)	93.7
〃	20	5%葡萄糖	24	90.1
〃	20	5%葡萄糖＋磷酸钾缓冲液，2.5%w/v (pH 7)	20	92.6
〃	20	〃 (pH 6.5)	24	89.4
〃	〃	〃 (pH 6)	24	84.6
〃	〃	〃 (pH 7.5)	〃	93.4
〃	〃	5%葡萄糖＋柠檬酸盐缓冲液，0.3%w/v (pH 8)	21	92.9
〃	〃	5%葡萄糖＋10% PG＋磷酸钠缓冲液，0.3%w/v (pH 7.5)	24	90.7
〃	〃	〃	24 (4 ℃)	97.4
〃	〃	〃 (pH 8)	24 (4 ℃)	96.4
〃	〃	10%葡萄糖＋10% PG＋柠檬酸盐缓冲液，0.3%w/v (pH 7.5)	24 (4 ℃)	97.6
〃	〃	10%葡萄糖＋10% PG	24 (4 ℃)	97.6

〃	30	10%葡萄糖＋10% PG＋柠檬酸盐缓冲液，0.3%w/v (pH 7.5)	24 (4 ℃)	98.0
〃	20	5%葡萄糖＋10% PG＋柠檬酸盐缓冲液，0.3%w/v (pH 7.5)	26 (4 ℃)	97.2
〃	100	10%葡萄糖＋10% PG＋柠檬酸盐缓冲液，0.3%w/v (pH 7.5)	24	94.2
〃	20	5%葡萄糖＋柠檬酸盐缓冲液，0.3%w/v (pH 7.5)	27 (4 ℃)	96.6
〃	100	30%山梨醇	24	93.2
〃	30	5%葡萄糖	24	92.2
〃	30	20%山梨醇	24	93.2
〃	20	5%葡萄糖	24	92.4
〃	20	10%葡萄糖	24	93.4
〃	20	10%葡萄糖＋10% PG	24	95.6
〃	20	5%葡萄糖	24	90.2
〃	20	5%葡萄糖	25 (10 ℃)	93.7
〃	20	5%葡萄糖＋5%缓冲液 (pH 7.0)	24	92.6

a 制备制剂后的小时数

b 通过高效液相色谱分析法测定的 4－氯－3－甲基－5－（2－(2－(6－甲基苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯－5 基)乙酰基)－3－噻吩磺酰胺基）异恶唑残留百分数

在许多情况下，与中性化合物相比，钠盐的溶液，包括钠盐和磷酸氢钠，具有更高的稳定性。在含水介质中，与中性化合物相比，这些盐还具有更高的溶解度。

3、冻干粉末

特别令人感兴趣的是冻干粉末，该粉末可复原以溶液、乳剂或其它混合物的形式给药。它们还可复原并配制成固体或凝胶制剂。

在具体实施方案中，提供了相对于中性磺酰胺制剂具有更高稳定性的磺酰胺化合物盐、磷酸氢钠或钠盐、优选钠盐的制剂。具体而言，提供了作为无菌冻干粉末的磺酰胺钠盐的制剂。发现这些粉末相对于中性磺酰胺制剂具有更高的稳定性。

无菌冻干粉末是如下制备的：将钠盐溶解在包含葡萄糖或其他合适赋形剂的磷酸钠缓冲溶液中，无菌过滤该溶液，然后在本领域技术人员已知的标准条件下冻干，产生所希望的制剂。简而言之，冻干粉末是如下制备的：将右旋糖、山梨醇、果糖、玉米糖浆、木糖醇、甘油、葡萄糖、蔗糖或其他合适的试剂溶解在合适缓冲液中，上述物质的量约为 1－20%，优选约为 5－15%，所述缓冲液为例如柠檬酸盐、磷酸钠或钾或者本领域技术人员已知的其他缓冲液，该缓冲液通常约为中性 pH 值。然后在优选在高于室温、更优选在约 30－35℃下将所选的磺酰胺盐、优选钠盐加入至上述混合物中（约 1 g 盐/10－100 g 缓冲液，通常为约 1 g/30 g），并搅拌直至溶解。添加更多的缓冲液，由此稀释所得的混合物（使所得盐的浓度下降约 10－50%，通常约为 15－25%）。所得混合物无菌过滤，或者无菌处理以除去颗粒，并确保无菌，然后等分放入管形瓶中冻干。每个管形瓶包含单个剂量（100－500 mg，优选 250 mg）或者多份剂量的磺酰胺。冻干粉末可储存在适当的条件下，如约 4℃－室温。示例性步骤的细节见实施例。

该冻干粉末用注射水复原则可提供用于非胃肠道给药磺酰胺钠盐的制剂。对于复原，每 ml 无菌水或其他合适载体中加入约 1－50 mg、优选 5－35 mg、更优选约 9－30 mg。精确的量取决于所治疗的病症和所选的化合物。此量可经验性地确定。

在一个实施方案中，制剂包含冻干固体，其包含一种或多种式 I 之磺酰胺化合物的一种或多种盐，优选磷酸氢钠或钠盐，更优选钠盐，其还包含一种或多种以下物质：

缓冲剂，如磷酸钠或钾、柠檬酸盐；

增溶剂，如 LABRASOL、DMSO、二（三甲基甲硅烷基）乙酰胺、乙醇、丙二醇（PG）、或聚乙烯吡咯烷酮（PVP）；以及

糖，如山梨醇或葡萄糖。

在更优选的实施方案中，制剂包含一种或多种式 I 之磺酰胺化合物的一种或多种盐，优选磷酸氢钠或钠盐，更优选钠盐；缓冲剂，如磷酸钠或钾、或柠檬酸盐；以及糖，如山梨醇或葡萄糖。

在最优选的实施方案中，制剂包含一种或多种式 I 之磺酰胺化合物的一种或多种钠盐；磷酸钠缓冲剂；和葡萄糖。这些制剂的制备方法见实施例所述。

4、局部给药

局部给药可如以上定点和全身给药来制备。所得混合物可为溶液、混悬液、乳液等，并可配制成乳膏剂、凝胶剂、软膏剂、乳胶、溶液剂、甘香酒剂、洗液剂、混悬剂、酊剂、糊剂、泡沫剂、气雾剂、灌

注剂、喷雾剂、栓剂、绷带、药贴或者任何适合于局部给药的其他剂型。

本发明化合物的钠盐及其他衍生物可成型为局部给药的气雾剂，如吸入剂（参见例如：第 4,044,126、4,414,209 和 4,364,923 号美国专利，它们描述了用于给药治疗炎性疾病、特别是哮喘之甾体药物的气雾剂）。这些向呼吸道给药的制剂可为用于喷雾器的气雾剂或溶液，或者为用于吸入的微细粉末，活性物质可单独使用或者与惰性载体如乳糖组合使用。在此情况下，制剂中颗粒的粒径小于 50 微米，优选小于 10 微米。

化合物的钠盐可配制成用于定点或局部给药，例如局部用于皮肤和粘膜，如眼中，为凝胶剂、乳膏剂和洗液剂，并可用于眼或者脑池内或脊柱内。局部给药还包括透皮给药，以及向眼或粘膜给药，或用于吸入治疗。也可鼻腔给药单独的活性化合物溶液或者与其他药物学上可接受的赋形剂组合给药。

这些溶液、特别是那些用于眼科的溶液，可用适当的盐配制成 0.01－10％的等渗溶液，pH 值约为 5－7。

5、制成品

最后，本化合物的衍生物，特别是盐、酸、酯和前体药物，优选钠盐，可包装成制成品，其中含包装材料，含在包装材料中的本文所提供可有效拮抗内皮肽效果、改善内皮肽所调节的病变的症状、或抑制内皮肽与 ET 受体结合、IC_{50} 低于 10μM 的化合物的钠盐，以及说

明该化合物或其盐可用于拮抗内皮肽效果、治疗内皮肽所调节的病变或抑制内皮肽与ET受体结合的标签。

6、用于其他给药途径的制剂

根据所治疗的病症，其他给药途径，如局部给药、透皮药贴、直肠给药，也在本发明范围之内。

例如，直肠给药的药物剂型是具有全身作用的直肠栓剂、胶囊和片剂。在此所用的直肠栓剂是指插入在直肠中的固体物体，该物体可在体温下熔化或软化，释放一种或多种药理或治疗活性成分。直肠栓剂中所用的药物学上可接受的物质是基质或载体以及提高熔点的试剂。基质的例子包括可可脂（可可油）、甘油一明胶、碳酯聚乙二醇、（聚氧乙二醇）以及甘油的单、二和三脂肪酸酯的混合物。提高栓剂熔点的栓剂包括鲸蜡和蜂蜡。直肠栓剂可通过压缩或模塑法制备。直肠栓剂的通常重量为约2—3 g。

直肠给药的片剂和胶囊可使用与口服给药之制剂相同的药物学上可接受的物质和方法来制造。

E、化合物生物活性的评估

可采用标准生理、药学及生化方法来测试化合物，以鉴定那些具有任何内皮肽生物活性或具有干扰或抑制内皮肽之能力的化合物。具有体外活性的化合物，如有能力结合内皮肽受体或与一种或多种内皮肽竞争结合内皮肽受体的化合物，可用于分离内皮肽受体的方法及分辩

内皮肽受体专一性的方法中，且可为用于治疗由内皮肽所调节之病变的方法中的候选药物。

因此，除了本发明明确说明的化合物外，其他亦为内皮肽拮抗剂或激动剂的优选式 I 与 II 化合物可使用此类筛选法进行鉴别。

1、调整内皮肽活性的化合物的鉴别

测试化合物调整内皮肽－1 之活性的能力。本领域技术人员已知有许多分析法可评估化合物调整内皮肽活性的能力（参见，例如 Ichikawa 等人的第 5,114,918 号美国专利；EP A10436189，BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.（1991 年 10 月 7 日）；Borges 等人（1989） Eur. J. Pharm. 165：223－230；Filep 等人（1991）Biochem. Biophys. Res. Commum. 177：171－176）。体外试验可由活体内试验进行校正（参见例如：Ichikawa 等人的第 5,114,918 号美国专利；EP A10436189，BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.（1991 年 10 月 7 日）），并由此分析药物活性。此等分析法已说明于本文实施例中，并包括从其对已经接受遗传工程处理而在细胞表面上表达 ET_A 或 ET_B 受体的细胞株中分离的膜上的 ET_A 及 ET_B 受体进行竞争结合的能力。

有潜力的拮抗剂的性质可采用特定组织，如鼠门静脉及主动脉、鼠子宫、气管及输精管，分析其随活体内抑制内皮肽所诱发之活性的能力的变化（参见例如：R. Borges，H. Von Grafenstein，及 D.E. Knight，“内皮肽的组织选择性”（Tissue selectivity of endothelin），Eur. J. Pharmacol. 165：223－230（1989））。采用高血压鼠、ddy 小白鼠或其

他认可的动物模型，测试其于活体内作为内皮肽拮抗剂的能力（参见 Kaltenbronn 等人，（1990）J. Mde. Chem. 33：838－845，亦参见 Ishikawa 等人的第 5，114，918 号美国专利；及 EP A10436189，BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD.（1991 年 10 月 7 日）；亦参见 Bolger 等人（1983）J. Pharmacol. Exp. Ther. 225：291－309）。采用此类动物试验的结果可评估药物有效性并测定药物有效剂量。有潜力的激动剂亦可使用本领域人员已知的体外及活体内分析法评估。

内皮肽活性可由试验化合物刺激分离之鼠胸主动脉收缩的能力来鉴定（Borges 等人（1989），“内皮肽的组织选择性”（Tissue selectivity of endothelin），Eur. J. Pharmacol. 165：223－230）。进行分析时，除掉内皮，切成环节，于组织浴中放在张力下，于试验化合物的存在下以内皮肽处理。记录内皮肽所诱发的张力变化。产生剂量反应曲线，提供试验化合物的相对抑制效力的资料。其他组织，包括心脏、骨骼肌、肾、子宫、气管和输精管，均可用来评估特定试验化合物对组织收缩的效果。

内皮肽同功型专一性拮抗剂可由试验化合物干扰内皮肽与表达不同内皮肽－受体亚型的组织或细胞的结合，或干扰内皮肽或内皮肽同功型的生物效果的能力来鉴定（Takayanagi 等人（1991）Reg. Pep. 32：23－37；Panek 等人（1992）Biochem. Biophys. Res. Commun. 183：556－571）。例如，ET_B 受体表达在血管内皮细胞中，可能调节前列环素及衍生自内皮肽的松弛因子的释放（De Nucci 等人（1988）Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85：9797）。ET_A 受体则未见于经培养的、表达 ET_B 受

体的内皮细胞中。

分析化合物的结合或抑制内皮肽与 ET_B 受体的结合时，是通过测定对内皮肽－1 所调节的前列环素释放的抑制作用来进行的，亦即测定由经培养的牛主动脉内皮细胞中释放出的主要稳定代谢物，6－酮基 $PGF_{1\alpha}$（见例如：Filep 等人（1991）Biochem. and Biophys Res. Commun. 177：171－176）。因此，评估化合物对不同内皮肽受体的相对亲和力时，可采用与受体亚型相异的组织来测定抑制性剂量－反应曲线。

采用此等分析法时，可分析化合物对 ET_A 受体及 ET_B 受体的相对亲和力。选出具有所需性质，如对内皮肽－1 结合作用的专一抑制性的化合物。经选出具有所需活性的化合物可用于治疗，并采用上述可评估其活体内有效性的分析法测试此种用途（参见例如第 5,248,807 号美国专利；第 5,240,910 号美国专利；第 5,198,548 号美国专利；第 5,187,195 号美国专利；第 5,082,838 号美国专利；第 5,230,999 号美国专利；已公开的第 2,067,888 和 2071193 号加拿大专利申请；已公开的第 2,259,450 号英国申请；已公开的国际 PCT 申请 WO 93/08799；Benigi 等人（1993）Kidney Internatioal 44：440－444；以及 Nirei 等人（1993）Life Sciences 52：1869－1874）。具有体外活性并与体内有效性相关的化合物即可调配成合适的药物组合物，并用为治疗剂。

该等化合物亦可用于鉴定及分离内皮肽专一性受体，而且有助于设计更强效的内皮肽拮抗剂或激动剂或者对特定内皮肽受体更专一性的化合物。

2、内皮肽受体的分离

本文提供一种鉴定内皮肽受体的方法。操作本方法时，将一种或多种化合物连接在载体上，并用于受体的亲和性纯化法。选择具有特定专一性的化合物时，可鉴定出不同 ET 受体的亚型。

一种或多种化合物可连接至适当树脂，如 Affi一凝胶，其是依本领域技术人员已知的连接内皮肽与此等树脂的方法进行共价连接或其他方式连接（参见 Schvartz 等人（1990）Endocrinology 126：3218－3222）。连接的化合物则可为那些对 ET_A 或 ET_B 受体或其他受体亚型呈专一性的化合物。

树脂已通常在生理 pH（7 至 8）下先以合适缓冲剂平衡。取含有来自特定组织的已溶解受体的组合物与化合物待连接的树脂混合，并选择性洗脱受体。测试受体结合内皮肽同功肽或类似物的情形或利用其他鉴定蛋白质及鉴别特性的方法来鉴定受体。受体、树脂的制备及洗脱法可通过修改本领域技术人员已知的标准程序来进行（参见例如：Schvartz 等人（1990）Endocrinology 126：3218－3222）。

本文根据受体与任何本化合物的差示性亲和力提供分辩受体类型的其他方法。本文所说明用于测定特定化合物对内皮肽受体的亲和力的任何分析法可用于根据受体对本文所提供特定化合物的亲和力来分辩受体亚型。具体而言，测定未知受体对本文所提供已知其对一种受体的亲和力高于另一种受体的化合物的结合亲和性时，即可鉴定其为 ET_A 或 ET_B 受体。此等优先性相互作用适用于测定可采用本文所述制得的化合物治疗的特定疾病。例如，对 ET_A 受体亲和性高而对 ET_B 受体亲

和力低或无的化合物可作为高血压剂的候选药物；而优先与 ET_B 受体相互作用的化合物则适用于为抗气喘剂的候选药物。

下列实施例仅说明本发明，并未限制本发明的范围。

实施例 1

N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（氨基羰基）噻吩－3－磺酰胺

室温下在 N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－羧基噻吩－3－磺酰胺（1 g, 2.72 mmol）之 THF（10 ml）溶液中添加羰基二咪唑（485 mg，2.99 mmol）。搅拌混合物 15 分钟。然后添加氨水（5 ml），并在室温下搅拌混合物 30 分钟。蒸发溶剂，并在 EtOAc 和 1 N HCl 之间分配残留物。干燥有机层（硫酸镁）。过滤固体，并浓缩滤液。在 EtOAc 中重结晶油状残留物，得到 N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（氨基羰基）噻吩－3－磺酰胺（946 mg，95％产率），为白色固体，熔点为 168－170℃。

实施例 2

N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[（3，4－亚甲二氧基）苯甲酰基]噻吩－3－磺酰胺

A、N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[（N－甲氧基－N 甲基）氨基羰基]噻吩－3－磺酰胺

用与实施例 1 相同的方法制备 N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑

基）－2－[（N－甲氧基－N 甲基）氨基羰基]噻吩－3－磺酰胺，不同之处在于：使用 N，O－二甲基羟胺，而不是氨水。产率为 90%。

B、N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[（3，4－亚甲二氧基）苯甲酰基]噻吩－3－磺酰胺

将 N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[（N－甲氧基－N 甲基）氨基羰基]噻吩－3－磺酰胺（A）（652 mg，1.59 mmol）溶解在 THF（10 ml）中，并在室温下在该溶液中加入新制的（3，4－亚甲二氧基）苯基溴化镁（1.28 g 的(3，4－亚甲二氧基)溴苯和 172 mg 的镁屑）。回流所得的混合物 30 分钟。进一步处理时，使混合物冷却至室温，然后用 1 N 盐酸（10 ml）淬灭。蒸发 THF。在 1 N 盐酸和乙酸乙酯之间分配含水残留物。浓缩有机层，残留物用 HPLC 纯制，得到 N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[（3，4－亚甲二氧基）苯甲酰基]噻吩－3－磺酰胺（90 mg，产率为 12%），其为黑黄色粉末，熔点为 47－49℃。

实施例 3

N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[（2－羟基苯基）氨基羰基]噻吩－3－磺酰胺

用与实施例 1 相同的方法制备 N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[（2－羟基苯基）氨基羰基]噻吩－3－磺酰胺，不同之处在于：使用 3－氨基苯酚，而不是氨水。产物用 HPLC 纯制，形成 N－（4

－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[（2－羟基苯基）氨基羰基]噻吩－3－磺酰胺（50 mg，18%产率），其为淡黄色固体，m.p.为 42－44℃。

实施例 4

N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[（3，4－亚甲二氧基）苯乙酰基]噻吩－3－磺酰胺

用与实施例 2 相同的方法制备 N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[（3，4－亚甲二氧基）苯乙酰基]噻吩－3－磺酰胺，不同之处在于：使用胡椒基氯化镁代替（3，4－亚甲二氧基）苯基溴化镁，而且反应混合物在室温搅拌过夜而不是在回流下搅拌 30 分钟。粗产物用 HPLC 纯制，形成 N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[（3，4－亚甲二氧基）苯乙酰基]噻吩－3－磺酰胺（20 mg，40%产率），其为黄色油状物。

实施例 5

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[（3，4－亚甲二氧基）苯乙酰基]噻吩－3－磺酰胺

用与实施例 4 相同的方法制备 N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[（3，4－亚甲二氧基）苯乙酰基]噻吩－3－磺酰胺，不同之处在于：使用 N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－羧基噻吩－3－磺酰胺代替 N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－羧基噻吩－3－磺酰胺。用 HPLC 纯制，得到 N－（4－氯－3－甲基－5－异

恶唑基）－2－[（3，4－亚甲二氧基）苯乙酰基]噻吩－3－磺酰胺（3 g，50%产率），其为黄色固体，m.p.为 35－38℃。

实施例 6

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）－6－甲基]苯乙酰基－3－噻吩磺酰胺，其也称为 4－氯－3－甲基－5－（2－(2－(6－甲基苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯－5－基)乙酰基)－3－噻吩氨磺酰基）异恶唑，以及 N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[2－甲基－4，5－（亚甲二氧基）苯基－乙酰基]噻吩－3－磺酰胺

A、（3，4－亚甲二氧基）－6－甲基苄基氯

在 0℃下向乙醚（100 ml）和浓盐酸（100 ml）的 1：1 混合物中添加（3，4－亚甲二氧基）甲苯（10 ml）。然后滴加甲醛（20 ml，37%的水溶液）。在 0℃下搅拌反应 2 小时，然后在室温下搅拌另外 10 小时。反应混合物用乙醚（100 ml）稀释，然后分成两个层。有机层干燥（硫酸镁），过滤固体，然后浓缩滤液。残留物用己烷（200 ml）加热，然后从热溶液中滤除不溶物。浓缩滤液，得到（3，4－亚甲二氧基）－6－甲基苄基氯（9.4 g，63%产率）和二[（3，4－亚甲二氧基）－6－甲基]苯基甲烷（3.6 g）的混合物，其为白色固体。该混合物不用进一步的纯制即用于下一步反应中。

B、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）－6－甲基]苯乙酰基－3－噻吩磺酰胺

按照与实施例 5 相同的方式制备 N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）－6－甲基]苯乙酰基－3－噻吩磺酰胺，但使用（3，4－亚甲二氧基）－6－甲基苄基氯代替（3，4－亚甲二氧基）苄基氯。粗产物用制备性 HPLC 纯制，得到 N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）－6－甲基]苯乙酰基－3－噻吩磺酰胺，其为黄色粉末（71％产率，熔点为 42－45℃）。

实施例 7

4－氯－3－甲基－5－（2－(2－(6－甲基苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯－5－基)乙酰基)－3－噻吩磺酰胺基）异恶唑，钠盐

A、制备（4－氯－3－甲基－5－(2－(2－(6－甲基苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯－5－基)乙酰基)－3－噻吩磺酰胺基）异恶唑

1、制备 5－氯甲基－6－甲基苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯

在二氯甲烷（130 L）、浓盐酸（130 L）和四丁基溴化铵（1.61 Kg）的混合物中加入 5－甲基苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯（10 Kg），然后缓慢加入甲醛（14 L，37％的水溶液）。搅拌反应混合物过夜。分离有机层，用硫酸镁干燥，然后浓缩至成为油状物。加入己烷（180 L），并将混合物加热至沸腾。从重的油状残留物中倾析出热的己烷溶液，并蒸发，得到几乎纯的 5－氯甲基－6－甲基苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯，其为白色固体。在己烷（50 L）中进行重结晶，得到 5－氯甲基－6－甲基苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯（重结晶后回收 80％）。

2、形成（4－氯－3－甲基－5－(2－(2－(6－甲基苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯－5－基)乙酰基)－3－噻吩磺酰胺基）异恶唑

将 5－氯甲基－6－甲基苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯（16.8 g, 0.09 mol）溶解在四氢呋喃（THF）（120 ml）中，在室温下将部分该溶液添加至已良好搅拌的镁粉（3.3 g, 0.136 g-原子，Alfa 或 Johnson-Matthey，20＋100 目）THF（120 ml）浆中。所得反应混合物温热至约 40－45℃ 2－3 分钟，以引发反应。一旦镁被加热活化而且反应开始，就冷却混合物，并保持在低于约 8℃的温度下。在热源处用二溴甲烷活化镁。

冷却包含反应混合物的烧瓶，并在 1.5 小时的时间中滴加剩余的 5－氯甲基－6－甲基苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯溶液，同时保持内部温度低于 8℃。温度控制是重要的：如果格氏试剂产生并保持低于 8℃，将不会发生 Wurtz 偶联反应。在较高温度下保持较长时间会促进 Wurtz 偶联途径。使用高质量的镁并使格氏试剂的温度保持在低于约 8℃而且进行搅拌，由此可避免 Wurtz 偶联。反应在－20℃下可以非常良好地进行，所以低于 8℃以下的任何温度都是可以接受的，只要在该温度下可以形成格氏试剂即可。

在 0℃下搅拌反应混合物另外 5 分钟，同时在分液漏斗中加入在无水 THF（90 ml）中的 N^2－甲氧基－N^2－甲基－3－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基氨磺酰基）－2－噻吩羧酰胺（6.6 g, 0.018 mol）。反应混合物脱气两次，然后在 0℃下于 5 分钟的时间内加入 N^2－甲氧基－N^2－甲基－3－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基氨磺酰基）－2－噻吩羧酰胺。添加完成后立即对反应混合物进行 TLC（硅胶，12％甲醇/

二氯甲烷），表明没有 N^2－甲氧基－N^2－甲基－3－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基氨磺酰基）－2－噻吩羧酰胺。

将反应混合物转移至包含 1 N 盐酸（400 ml, 0.4 mol HCl，冰浴搅拌）的烧杯中，然后搅拌混合物 2－4 分钟，再转移至分离漏斗中，并用乙酸乙酯（300 ml）稀释。振摇后分层。水层用另外的乙酸乙酯（150 ml）萃取，并用半盐水洗涤经合并的有机层。分离后，在硫酸钠上干燥有机层，并于约 39℃减压浓缩，由此除去 THF。

B、制备 4－氯－3－甲基－5－（2－(2－(6－甲基苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯－5－基)乙酰基)－3－噻吩磺酰胺基）异恶唑，钠盐

将部分 A 中得到的产物重新溶解在乙酸乙酯中，并用饱和碳酸氢钠（5×50 ml）洗涤，直至洗涤液为无色。用盐水洗涤溶液，在硫酸钠上干燥，然后真空浓缩，得到半晶体状的黄色残留物。在溶液中添加 100 ml 的二氯甲烷，在氮气下搅拌混合物 5－10 分钟，直至形成细的晶体产物。添加乙醚（150 ml），并搅拌混合物适当的时间（如 10 分钟）。过滤分离产物，用二氯甲烷/乙醚（1：2）的混合物（30 ml）洗涤，然后减压干燥。当根据上述具体的实施方案进行制备时，标题产物的量为 7.3 g，纯度为约 85%（HPLC，RP，40%乙腈/水，用氨水中和至 pH 为 2.5 的 0.1%TFA，isocratic 条件，1 ml/min）。

在 10℃将以上制得的盐产物溶解在水（600 ml）中，搅拌该溶液较短的时间（如 3 分钟），然后通过过滤纸（如 3 层）进行过滤。在某些情况下，大量不溶于水（10%或更高）的杂质将使过滤过程非常缓

慢。该问题可通过在过滤的过程中使用较大尺寸的过滤器来避免。如果粗盐的纯度为90%或更高，通常不会有此问题。

过滤时得到的略微浑浊的绿色溶液在冰浴中冷却，并使用如 4 N 盐酸的酸进行酸化至 pH 为 2。当溶液的 pH 为 2 时，产物沉淀为乳液状的、不可过滤的物质。缓慢滴加额外的 4 N 盐酸，可使产物形成细的、易于过滤的沉淀物。过滤出淡黄色的沉淀物，用水洗涤至中性，然后压在过滤器上以除去过量的水。得到的游离酸通常为 95%纯（以 HPLC 测定）。

将游离酸形式的产物溶解在乙酸乙酯（约 100 ml）中，用盐水（30 ml）洗涤，以除去水。用冷的饱和碳酸氢钠溶液（2×30 ml）振摇脱水的溶液，然后再用盐水，在硫酸钠上干燥，并真空浓缩（浴温低于 40 ℃），形成非常亮的黄色泡沫。完全从该产物中除去乙酸乙酯后，添加二氯甲烷（100 ml），并搅拌混合物 5－10 分钟，直至产物成为晶体。添加乙醚（150 ml），并继续搅拌 10 分钟。过滤分离形成的固体，用二氯甲烷/乙醚（1：2）（30 ml）的混合物洗涤，然后用乙醚（30 ml），并减压干燥。按此方式纯制时，可以高产率地得到 4－氯－3－甲基－5－（2－(2－(6－甲基苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯－5－基)乙酰基)－3－噻吩磺酰胺基）异恶唑钠盐（5.7 g，68%），其纯度良好（HPLC 测定为 98.2%）。在以上程序后，如果初始纯度足够高，则在乙醇/t-丁基醚（MTBE）中重结晶，由此进一步纯制产物。

C、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）－6－甲基]苯乙酰基－3－噻吩磺酰胺磷酸氢钠盐，其也称为 4－氯－3－甲基－5－（2－(2－(6－甲基苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯－5－基)乙酰基)－3－噻吩磺酰胺基）异恶唑磷酸氢钠盐

在 N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）－6－甲基]苯乙酰基－3－噻吩磺酰胺（1.1492 g, 2.5263 mmol）和磷酸氢二钠（0.3486 g, 2.5263 mmol）的固体混合物中加入去离子水（25 ml）和乙腈（25 ml）。所得混合物振摇，然后在 50℃下进行温热，得到澄清溶液，过滤该溶液。在－78℃下冷冻并冻干滤液，得到黄色粉末的盐（约为 1.50 g）。

实施例 8

形成冻干粉末的磺酰胺钠盐

形成用于非胃肠道给药的 4－氯－3－甲基－5－（2－(2－(6－甲基苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯-5-基)乙酰基)－3－噻吩磺酰胺基）异恶唑钠盐

在 4 L 有刻度的量筒中添加 3200 ml 的无菌注射用水（USP），由此制备磷酸盐缓冲液。在无菌水中添加 7 水合磷酸氢二钠（USP，21.44 g），搅拌该混合物 5 分钟或者直至固体溶解。添加磷酸二氢钠（USP, 11.04 g），并搅拌该混合物至固体溶解。将溶液稀释至 4.0 L，并搅拌。将 3000 g 的磷酸钠缓冲液添加至一个 8 升的烧杯中。添加葡萄糖（USP，200.0 g），在水浴中将混合物加热至 30－35℃，并搅拌至溶液完全澄清。添加 4－氯－3－甲基－5－（2－(2－(6－甲基苯并[d][1,3]间二氧杂环戊

烯－5－基)乙酰基)－3－噻吩磺酰胺基）异恶唑钠盐（100.0 g），同时进行成分的搅拌。该混合物至少搅拌 10 分钟或者直至形成溶液。

钠盐溶解后，从水浴中移出溶液，用磷酸钠缓冲液稀释至 4000 g，并搅拌 5 分钟。使用无菌的 0.22 微米预制尺寸的 Durapore Millipak 200 过滤器对该溶液进行无菌过滤。经过滤的溶液装入无菌管形瓶中，并在标准条件下冻干。封住管形瓶。用 9.4 ml 或 19.4 ml 的注射用水复原经冻干的产物，得到的最终浓度分别为 25 mg/ml 或 12.5 mg/ml。

实施例 9

N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）噻吩－2－磺酰胺

在 0－5℃下将 5－氨基－4－溴－3－甲基异恶唑（177 mg，1.0 mmol）在无水四氢呋喃（THF，2 ml）中的溶液添加至氢化钠（60%，分散在矿物油中，90 mg，2.2 mmol）在无水 THF（1 ml）中的悬浮液中。在 0－5℃下搅拌 5 分钟后，在室温下搅拌反应 10 分钟，以使反应进行完全。重新将反应混合物冷却至 0℃，并滴加溶解在无水 THF（2 ml）中的噻吩－2－磺酰氯（200 mg，1.1 mmol）。继续搅拌 1 小时；在此期间，反应混合物缓慢冷却至室温。减压除去 THF。将残留物溶解在水（10 ml）中，通过添加 5 N 的氢氧化钠水溶液将 pH 调节为 10－11，然后用乙酸乙酯（3×10 ml）萃取，以除去中性杂质。用浓盐酸（pH 为 2－3）酸化水层，并用二氯甲烷（3×10 ml）萃取。合并有机层，用无水硫酸镁干燥，并减压浓缩，得到 N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）噻吩－2－磺酰胺。用己烷/乙酸乙酯重结晶，得到纯的产

物（110 mg，34%产率），其 m.p.为 125－127℃。

实施例 10

N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－5－（3－异恶唑基）噻吩－2－磺酰胺

在 0－5℃下将 5－氨基－4－溴－3－甲基异恶唑（177 mg，1.0 mmol）在无水 THF（2 ml）中的溶液添加至氢化钠（60%，分散在矿物油中，90 mg，2.2 mmol）在无水 THF（1 ml）中的悬浮液中。在 0－5℃下搅拌 5 分钟后，在室温下搅拌反应 10 分钟，以使反应进行完全。重新将反应混合物冷却至 0℃，并滴加溶解在无水 THF（2 ml）中的 5－（3－异恶唑基）噻吩－2－磺酰氯（273 mg，1.1 mmol）。继续搅拌 1 小时；在此期间，反应混合物缓慢冷却至室温。减压除去 THF。将残留物溶解在水（10 ml）中，用浓盐酸将 pH 调节为 2－3，并用二氯甲烷（3×10 ml）萃取。合并有机层，用无水硫酸镁干燥，并减压浓缩，得到 N－（4－溴－3－甲基－5－基）－5－（3－异恶唑基）噻吩－2－磺酰胺。用己烷/乙酸乙酯重结晶，得到纯的产物（160 mg，41%产率），其 m.p.为 120－123℃。

实施例 11

N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（羰甲氧基）噻吩－3－磺酰胺

按照与实施例 10 相同的方法由 5－氨基－4－溴－3－甲基异恶唑

和 2－（羰甲氧基）噻吩－3－磺酰氯制备 N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（羰甲氧基）噻吩－3－磺酰胺，产率为 73%。在乙酸乙酯/己烷中重结晶，可进行纯制，得到晶状固体，熔点为 198－200℃。

实施例 12

N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（羧基）噻吩－3－磺酰胺

将 N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（羰甲氧基）噻吩－3－磺酰胺（实施例 11）（1.5 g, 3.95 mmol）溶解在甲醇（10 ml）中。然后加入氢氧化钠片（1g，25 mmol）和几滴水。所得溶液在室温下搅拌 16 小时。减压除去甲醇。用水稀释残留物，并用乙酸乙酯（2×10 ml）萃取。含水层用浓盐酸酸化（pH＝2），并用乙酸乙酯（2×60 ml）萃取。合并的有机层用无水硫酸镁干燥，并过滤。除去溶剂，得到 N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（羰甲氧基）噻吩－3－磺酰胺（1.2 g，82%产率），其进一步用硅胶柱色谱纯制，其中用乙酸乙酯作为洗脱剂，熔点为 188－194℃。

实施例 13

N－（3，4－二甲基－5－异恶唑基）－5－苯基噻吩－2－磺酰胺

A、N－（3，4－二甲基－5－异恶唑基）－5－溴噻吩－2－磺酰胺

在室温下搅拌 5－溴噻吩－2－磺酰氯（2.75 g, 10 mmol）和 5－氨基－3，4－二甲基异恶唑（1.07 g, 9.57 mmol）在吡啶中的溶液 3 小时，

所述吡啶包含催化剂量的4－二甲基氨基吡啶（DMAP，10 mg）。在50℃下加热溶液1.5小时，使反应完全，其由TLC判断。减压除去吡啶，用乙酸乙酯萃取残留物，并用1 N盐酸（2×25 ml）、水（1×25 ml）、盐水溶液（1×25 ml）洗涤，然后用硫酸镁干燥。蒸发溶剂，剩下棕色的粘性胶，该粘胶进行快速色谱分离。用3%甲醇/己烷洗脱，得到246 mg的纯磺酰胺。

B、N－（甲氧基乙氧基甲基）－N－（3，4－二甲基－5－异恶唑基）－5－溴噻吩－2－磺酰胺

将N－（3，4－二甲基－5－异恶唑基）－5－溴噻吩－2－磺酰胺（680 mg, 2 mmol）在无水THF（2 ml）中的溶液添加至在无水THF（1 ml）中的氢化钠（121 mg，60%油分散体，3 mmol）中。所得悬浮体冷却至0℃，并通过注射器滴加甲氧基乙氧基甲基氯（334 mg，2.68 mmol）。将溶液温热至室温，并继续搅拌过夜。蒸发溶剂，剩下油状物，该油状物用乙酸乙酯萃取，用盐水洗涤，在硫酸镁上干燥，然后蒸发。残留物在硅胶上进行快速色谱分离，用10－15%乙酸乙酯/己烷洗脱，得到480 mg（56%）的无色油状物。

C、N－（甲氧基乙氧基甲基）－N－（3，4－二甲基－5－异恶唑基）－5－苯基噻吩－2－磺酰胺

在氩气氛围中向N－（甲氧基乙氧基甲基）－N－（3，4－二甲基－5－异恶唑基）－5－溴噻吩－2－磺酰胺（200 mg, 0.47 mmol）和四

（三苯基膦）钯（O）（23 mg, 0.02 mmol）在无水苯（4 ml）中的溶液添加碳酸钠（2 ml 的 2 M 水溶液），然后添加苯基硼酸（86 mg, 0.71 mmol）在 2 ml 95％乙醇中的溶液。混合物回流 12 小时，用 5 ml 水稀释，并用乙酸乙酯（3×25 ml）萃取。合并的有机层用盐水（1×25 ml）洗涤，干燥并蒸发。残留物在硅胶上进行快速色谱分离，其中使用 25％乙酸乙酯/己烷洗脱，得到 123 mg（62％）的磺酰胺，其为无色胶。

D、N－（3，4－二甲基－5－异恶唑基）－5－苯基噻吩－2－磺酰胺

将盐酸（3 ml 的 3 N 水溶液）添加至 N－（甲氧基乙氧基甲基）－N－（3，4－二甲基－5－异恶唑基）－5－苯基噻吩－2－磺酰胺（100 mg, 0.24 mmol）在 3 ml 之 95％乙醇中的溶液中，并回流所得的混合物 6 小时。然后浓缩混合物，用 5 ml 水稀释，用饱和碳酸氢钠水溶液使其成中性，然后用冰乙酸酸化至 pH 为 4。用乙酸乙酯（2×25 ml）萃取混合物，经合并的有机层用盐水（1×5 ml）洗涤，干燥并蒸发。残留物在硅胶上进行快速色谱分离，其中使用 2％甲醇/氯仿洗脱，并用反相 HPLC 作进一步的纯制，得到 33.4 mg（42％）的纯磺酰胺，其为白色粉末，熔点为 176－178℃。

实施例 14

N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－5－（4－乙基苯基）噻吩－2－磺酰胺

A、N－（5－溴噻吩－2－磺酰基）－吡咯

将氢化钠（60%油悬浮体，191 mg, 4.78 mmol）悬浮在无水四氢呋喃（2 ml）中，在冰浴中将所得的雾状悬浮体冷却至 0℃。在 10 分钟的时间中滴加吡咯（385 mg，5.75 mmol）在无水四氢呋喃（2 ml）中的溶液。除去冰浴，在室温下搅拌溶液，直至气体停止排放（15 分钟），然后通过钢管滴加预先溶解在四氢呋喃（4.0 ml ）中的 5－溴噻吩－2－磺酰氯（1.0 g，3.82 mmol）。在室温下搅拌 1 小时后，由 Celite 过滤混合物。滤垫用四氢呋喃淋洗，并蒸发滤液，其剩下淡棕色的固体，在甲醇中重结晶该固体，得到白色粉末状的磺酰胺（821 mg，74%产率）。

B、4－乙基苯基硼酸

将 1－溴－4－乙基苯（2.0 g, 11 mmol）在无水乙醚（5 ml）中的溶液滴加至已悬浮在无水乙醚中的镁屑（311 mg，13 mmol）中。添加完成后，回流悬浮体 15 分钟，在此时间中几乎所有的镁都已反应。然后在－78℃下将溶液添加至预先已溶解在乙醚（5 ml）中的三甲基硼酸酯（1.12 g，11 mmol）中， 温热至室温，并搅拌 90 分钟。添加 10%盐酸水溶液（2 ml），由此使反应骤停，然后用乙醚萃取溶液。合并乙醚萃取物，并用 1 M 氢氧化钠（2×20 ml）萃取，含水萃取物用稀盐酸酸化至 pH 为 2，然后用乙醚（2×25 ml）萃取。经合并的乙醚萃取物用水（10 ml）洗涤一次，干燥并蒸发，制得白色固体（676 mg，38%产率），熔点为 138－140℃。

C、N－[5－（4－乙基苯基）噻吩－2－磺酰基]吡咯

按照与实施例 13C 相同的方式由 4－乙基苯基硼酸和 N－（5－溴噻吩磺酰基）吡咯制备 N－[5－（4－乙基苯基）噻吩－2－磺酰基]吡咯。用柱色谱纯制，其中使用 10%乙酸乙酯/己烷洗脱，得到纯的磺酰胺，其为棕色固体，产率为 81%。

D、5－氯磺酰基－2－（4－乙基苯基）噻吩

回流 N－[5－（4－乙基苯基）噻吩－2－磺酰基]吡咯（100 mg, 0.32 mmol）和 6 N 氢氧化钠（1 ml）在甲醇（1.5 ml）中的溶液约 6 小时。蒸发溶剂，并真空干燥，得到一油状物。将磷酰氯（258 ml，2.52 mmol）和五氯化磷（131 mg，0.63 mmol）添加至所述油状物中，然后在 50℃下加热所得的棕色悬浮体 3 小时。将所得的棕色澄清溶液小心地添加至约 20 ml 碎冰中，然后用乙酸乙酯（3×25 ml）萃取。合并的有机层用盐水（2×5 ml）洗涤，然后干燥（硫酸镁）并蒸发，剩下油状残留物。在硅胶上对该油状残留物进行快速色谱分离，其中使用 2%乙酸乙酯/己烷洗脱，产生浅黄色油状的纯磺酰氯（53 mg，59%）。

E、N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－5－（4－乙基苯基）噻吩－2－磺酰胺

按照与实施例 10 相同的方式制备 N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－5－（4－乙基苯基）噻吩－2－磺酰胺。5－氯磺酰基－2－（4－乙基苯基）噻吩（47.1 mg, 11.16 mmol）与 5－氨基－4－溴－3

一甲基异恶唑（29 mg, 0.16 mmol）的反应产生的产物在用 10%甲醇/氯仿进行快速色谱分离后得到淡棕色固体（46 mg，66%产率），其熔点为 172－175℃。

实施例 15

N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－苯乙基噻吩－2－磺酰胺

按照与实施例 10 相同的方式由 5－氨基－4－溴－3－甲基异恶唑和 4－苯乙基－2－噻吩磺酰氯制备 N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－苯乙基噻吩－2－磺酰胺，产率为 32%。该产物用 HPLC 纯制（5%CH_3CN－100%CH_3CN，时间为 30 分钟），得到胶状物质。

实施例 16

N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[N－（3－羧基苯基）氨基羰基]噻吩－3－磺酰胺

将 Et_3N（2.27 ml, 16. Mmol）、3－氨基苯甲酸乙酯（836 ml，5.44 mmol）和 phosphonitrilic 氯三聚体（1.89 g，5.44 mmol）顺序添加至 N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（羰基）噻吩－3－磺酰胺（实施例 12）（1 g, 2.27 mmol）的无水 THF（20 ml）溶液中。在室温下搅拌反应混合物 1 小时，然后冷却。加入水（5 ml）以使反应淬灭。在旋转蒸发器中浓缩所得的溶液。残留物用乙酸乙酯稀释，并用 2 N 盐酸（2×150 ml）洗涤。有机层干燥（硫酸镁）。过滤出固体，然后浓缩滤液。残留物用 1 N 氢氧化钠（200 ml）处理，并在 0℃搅拌 15

分钟。然后用浓盐酸酸化混合物至 pH 约为 1。过滤出所得的黄色沉淀物，并在 CH_3CN/水中重结晶，得到 N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[N－（3－羧基苯基）氨基羰基]噻吩－3－磺酰胺（153 mg，11.6%），其为黄色粉末，熔点为 183－185℃。

实施例 17

N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－5－（4－甲基苯基）噻吩－2－磺酰胺

A、N－[5－（4－甲基苯基）噻吩－2－磺酰基]吡咯

按照与实施例 13C 相同的方式使用 4－甲基－苯基硼酸和 N－（5－溴噻吩磺酰基）吡咯制备 N－[5－（4－甲基苯基）噻吩－2－磺酰基]吡咯。用柱色谱进行纯制，其中使用 2%乙酸乙酯/己烷作为洗脱剂，得到 N－[5－（4－甲基苯基）噻吩－2－磺酰基]吡咯，其为淡黄色固体，产率为 77%。

B、2－氯磺酰基－5－（4－甲基苯基）噻吩

按照与实施例 14D 相同的方式使用 N－[5－（4－甲基苯基）噻吩－2－磺酰基]吡咯制备 2－氯磺酰基－5－（4－甲基苯基）噻吩。用柱色谱进行纯制，其中使用 2%乙酸乙酯/己烷作为洗脱剂，得到 2－氯磺酰基－5－（4－甲基苯基）噻吩，其为淡黄色固体（产率为 61%）。

C、N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－5－（4－甲基苯基）噻吩－2－磺酰胺

按照与实施例 10 相同的方式制备 N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－5－（4－甲基苯基）噻吩－2－磺酰胺。2－氯磺酰基－5－（4－甲基苯基）噻吩（100 mg, 0.37 mmol）与 5－氨基－4－溴－3－甲基异恶唑（65 mg, 0.37 mmol）反应，使用 10％甲醇/氯仿进行柱色谱分离后，得到 96 mg 的最终产物，其为淡黄色固体（63％产率，熔点为 175℃）。

实施例 18

N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－5－（苄氧基甲基）噻吩－2－磺酰胺

A、2－（苄氧基甲基）噻吩

在－40℃下将氢化钠（0.41 mg, 20 mmol）添加至 2－噻吩甲醇（2.0 g, 0.18 mmol）之 THF（20 ml）的溶液中。在－40℃下搅拌反应混合物 25 分钟，然后通过注射器添加纯净的苄基溴（3.6 g, 20 mmol）。在－40℃下搅拌溶液 0.5 小时，然后在室温下搅拌 1 小时。蒸发除去 THF，并将残留物溶解在乙醚（约 50 ml）中。有机溶液用水（1×10 ml）、盐水（1×10 ml）洗涤，然后用硫酸镁干燥。蒸发溶剂，剩下一油状物，其用柱色谱进行分离，其中使用 1％乙醚/己烷作为洗脱剂，得到 2.6 g 淡黄色油状物（78％产率）。

B、2－氯磺酰基－5－（苄氧基甲基）噻吩

按照与实施例 17A 相同的方式由 2－(苄氧基甲基)噻吩(1.0 g, 5.25 mmol）制备 2－氯磺酰基－5－（苄氧基甲基）噻吩。用柱色谱进行纯制，其中使用 2.5％乙酸乙酯/己烷作为洗脱剂，得到 520 mg 的纯噻吩，其为棕色油状物（产率为 32％）。

C、N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－5－（苄氧基甲基）噻吩－2－磺酰胺

按照与实施例 10 相同的方式由 2－氯磺酰基－5－（苄氧基甲基）噻吩(520 mg, 1.72 mmol)与 5－氨基－4－溴－3－甲基异恶唑(319 mg, 1.8 mmol）制备 N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－5－（苄氧基甲基）噻吩－2－磺酰胺。使用 10％甲醇/氯仿进行柱色谱分离后，得到 238 mg 纯的 N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－5－（苄氧基甲基）噻吩－2－磺酰胺，其为棕色半固体物质（31％产率，熔点为 92℃）。

实施例 19

N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－3－[3，4－（亚甲二氧基）苯基]噻吩－2－磺酰胺

A、3－溴噻吩－2－磺酰氯

在－78℃下在 20 分钟的时间中将氯磺酸（20 ml, 300 mmol）添加至 3－溴噻吩（8.15 g, 50 mmol）的二氯甲烷（50 ml）溶液中。添加完

成后，撤除冷浴，并在室温下继续搅拌 1 小时。将反应混合物小心地滴加至碎冰（100 g）上。用二氯甲烷（2×100 ml）萃取混合物。合并的有机层用硫酸镁干燥，然后蒸发。通过硅胶快速色谱纯制粗产物，其中使用己烷作为洗脱剂，得到 3－溴噻吩－2－磺酰氯（4 g，30%产率）和 4－溴噻吩－2－磺酰氯（200 mg，小于等于 1%）。

B、N－（3－溴噻吩－2－磺酰基）吡咯

按照与实施例 14A 相同的方式通过 3－溴噻吩－2－磺酰氯与吡咯的反应（16 小时）来制备 N－（3－溴噻吩－2－磺酰基）吡咯。N－（3－溴噻吩－2－磺酰基）吡咯的产率为 54%。

C、N－{[3－（3，4－亚甲二氧基）苯基]噻吩－2－磺酰基}吡咯

按照与实施例 13C 相同的方式使用 3，4－亚甲二氧基苯基硼酸和 N－（3－溴噻吩－2－磺酰基）吡咯制备 N－{[3－（3，4－亚甲二氧基）苯基]噻吩－2－磺酰基}吡咯。粗产物在硅胶上用快速色谱纯制，其中使用 2%乙酸乙酯/己烷作为洗脱剂，N－{[3－（3，4－亚甲二氧基）苯基]噻吩－2－磺酰基}吡咯的产率为 90%。

D、2－氯磺酰基－3－[3，4－（亚甲二氧基）苯基]噻吩

按照与实施例 18B 相同的方式使用 N－{[3－（3，4－亚甲二氧基）苯基]噻吩－2－磺酰基}吡咯制备 2－氯磺酰基－3－[3，4－（亚甲二氧基）苯基]噻吩，其方法是碱性水解磺酰胺为磺酸钠（100%产率），

然后将该盐转化为相应的磺酰氯，得到最终产物，其产率为 34%。

E、N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－3－[3，4－（亚甲二氧基）苯基]噻吩－2－磺酰胺

按照与实施例 9 相同的方式通过 2－氯磺酰基－3－[3，4－（亚甲二氧基）苯基]噻吩与 5－氨基－4－溴－3－甲基异恶唑的反应制备 N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－3－[3，4－（亚甲二氧基）苯基]噻吩－2－磺酰胺，产率为 60%，熔点为 183－186℃。

实施例 20

N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[（2－氯－3，4－亚甲二氧基）苯氧基－甲基]噻吩－3－磺酰胺

A、N－{2－[（3，4－亚甲二氧基）苯氧基甲基]噻吩－3－磺酰基}吡咯

在氮气氛和 0℃下将氢化钠（100 mg, 5 mmol）添加至 3，4－亚甲二氧基苯酚（0.607 g, 4.5 mmol）之 DMF（无水，5 ml）溶液中，并同时搅拌。使反应混合物至室温，并继续搅拌 1 小时。将反应混合物冷却至 0℃，然后添加 N－[（2－溴甲基）噻吩－3－磺酰基]吡咯。在室温下继续搅拌 16 小时。用水（100 ml）稀释反应混合物，用乙酸乙酯（2×50 ml）萃取，然后用 1 N 氢氧化钠（2×25 ml）洗涤，以除去苯酚衍生物。用硫酸镁干燥混合物，然后浓缩，得到 N－{2－[（3，4－亚甲二氧基）苯氧基甲基]噻吩－3－磺酰基}吡咯，该产物用己烷/乙酸乙酯重结晶（1.0 g, 92%产率）。

B、3－氯磺酰基－2－[（2－氯－3，4－亚甲二氧基）苯氧基甲基]噻吩

按照与实施例 15E 相同的方式使用 N－{2－[（3，4－亚甲二氧基）苯氧基甲基]噻吩－3－磺酰基}吡咯来制备 3－氯磺酰基－2－[（2－氯－3，4－亚甲二氧基）苯氧基甲基]噻吩，其方法是进行碱性水解（使用在异丙醇中的氢氧化钾），形成磺酸钾，然后将该盐转化为相应的磺酰氯，总产率为 50%。

C、N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[（2－氯－3，4－亚甲二氧基）苯氧基甲基]噻吩－3－磺酰胺

按照与实施例 9 相同的方式通过 3－氯磺酰基－2－[（2－氯－3，4－亚甲二氧基）苯氧基甲基]噻吩与 5－氨基－4－溴－3－甲基异恶唑的反应制备 N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[（2－氯－3，4－亚甲二氧基）苯氧基甲基]噻吩－3－磺酰胺，产率为 47%，熔点为 152－154℃。

实施例 21

N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[*trans*－3，4－（亚甲二氧基）肉桂基]噻吩－3－磺酰胺

A、2－{3－[（N－吡咯基）磺酰基]噻吩基甲基}膦酸二乙酯

在氮气中将 N－[（2－溴甲基）噻吩－3－磺酰基]吡咯（0.915 g, 3 mmol）悬浮在亚膦酸三乙酯（5 ml）中，然后加热至 140℃1 小时，并同时搅拌。减压除去过量的膦酸三乙酯，并真空干燥残留物，得到 0.9 g

的 2－{3－[（N－吡咯基）磺酰基]噻吩基甲基}膦酸二乙酯，产率为 83%。

B、N－{2－[*trans*-3，4-（亚甲二氧基）肉桂基]噻吩－3－磺酰基}吡咯

在 0℃分两次将氢化钠（200 mg, 60%悬浮体）添加至 2－{3－[（N－吡咯基）磺酰基]噻吩基甲基}膦酸二乙酯（900 mg, 2.48 mmol）在无水 THF（10 ml）中的搅拌溶液中。在室温下搅拌混合物 1 小时，然后添加胡椒醛（600 mg）。继续搅拌 12 小时。用水（100 ml）稀释混合物，用二氯甲烷（2×50 ml）萃取。合并的有机层用硫酸镁干燥，蒸发，而残留物在硅胶上通过快速色谱进行分离，其中使用 0.5%乙酸乙酯/己烷洗脱，得到 N－{2－[*trans*－3，4－（亚甲二氧基）肉桂基]噻吩－3－磺酰基}吡咯（750 mg，84%产率）。

C、3－氯磺酰基－2－[*trans*－3，4－（亚甲二氧基）肉桂基]噻吩

按照与实施例 15E 相同的方式使用 N－{2－[*trans*－3，4（亚甲二氧基）肉桂基]噻吩－3－磺酰基}吡咯来制备 3－氯磺酰基－2－[*trans*－3，4－（亚甲二氧基）肉桂基]噻吩，其方法是进行碱性水解（使用在异丙醇中的氢氧化钾），形成磺酸钾，然后将该盐转化为相应的磺酰氯，总产率为 31%。

D、N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[*trans*－3，4－（亚甲二氧基）肉桂基]噻吩－3－磺酰胺

按照与实施例 9 相同的方式通过 3－氯磺酰基－2－[*trans*－3，4－（亚甲二氧基）肉桂基]噻吩与 5－氨基－4－溴－3－甲基异恶唑的反应制备 N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[*trans*－3，4－（亚甲二氧基）肉桂基]噻吩－3－磺酰胺，产率为 33%，熔点为 147－149℃。

实施例 22

N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）苯乙基]噻吩－3－磺酰胺

A、N－{2－[3，4－（亚甲二氧基）苯乙基]噻吩－3－磺酰基}吡咯

在 55 psi 下用 10% Pd-C（100 mg）对 N－{2－[*trans*－3，4－（亚甲二氧基）肉桂基]噻吩－3－磺酰基}吡咯（实施例 21B，0.6 g, 1.67 mmol）的乙酸乙酯（15 ml）溶液进行催化氢化 14 小时。过滤催化剂，浓缩滤液，得到 N－{2－[3，4－（亚甲二氧基）苯乙基]噻吩－3－磺酰基}吡咯（0.55 g, 91%产率）。

B、3－氯磺酰基－2－[3，4－（亚甲二氧基）苯乙基]噻吩

按照与实施例 15E 相同的方式使用 N－{2－[3，4－（亚甲二氧基）苯乙基]噻吩－3－磺酰基}吡咯来制备 3－氯磺酰基－2－[3，4－（亚甲二氧基）苯乙基]噻吩，其方法是进行碱性水解（使用在异丙醇中的氢氧化钾），形成磺酸钾（93%），然后将该盐转化为相应的磺酰氯，产率为 42%。

C、N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）苯乙基]噻吩－3－磺酰胺

按照与实施例 10 相同的方式制备 N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）苯乙基]噻吩－3－磺酰胺。使 3－氯磺酰基－2－[3，4－（亚甲二氧基）苯乙基]噻吩与 5－氨基－4－溴－3－甲基异恶唑反应，然后用 HPLC 纯制粗产物，得到 N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）苯乙基]噻吩－3－磺酰胺，产率为 30%，熔点为 180℃（分解）。

实施例 23

N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[（4－甲基）（肉桂基）]噻吩－3－磺酰胺

A、N－[2－（4－甲基－*trans*－苯乙烯基）－3－磺酰基]吡咯

按照与实施例 21B 相同的方式使用{3－[（N－吡咯基磺酰基）噻吩－2－基]甲基}膦酸二乙酯和 4－甲基苯甲醛制备 N－[2－（4－甲基－*trans*－苯乙烯基）－3－磺酰基]吡咯，产率为 30%。

B、2－（4－甲基－trans－苯乙烯基）噻吩－3－磺酰氯

按照与实施例 15E 相同的方式使用 N－[2－（4－甲基－*trans*－苯乙烯基）－3－磺酰基]吡咯来制备 2－（4－甲基－*trans*－苯乙烯基）噻吩－3－磺酰氯，其方法是进行碱性水解（使用在异丙醇中的氢氧化

钠），形成磺酸钠，然后将该盐转化为相应的磺酰氯，总产率为 13%。

C、N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（4－甲基－*trans*－苯乙烯基）噻吩－3－磺酰胺

按照与实施例 10 相同的方式通过 2－（4－甲基－*trans*－苯乙烯基）噻吩－3－磺酰氯与 5－氨基－4－溴－3－甲基异恶唑的反应制备 N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（4－甲基－*trans*－苯乙烯基）噻吩－3－磺酰胺，粗产物用 HPLC 纯制，然后结晶，产率为 34%，熔点为 101－105℃。

实施例 24

N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[（4－甲基）苯乙基]噻吩－3－磺酰胺

A、N－{2－[（4－甲基）苯乙基]噻吩－3－磺酰基}吡咯

按照与实施例 22A 相同的方式通过催化氢化 N－[2－（4－甲基－*trans*－苯乙烯基）噻吩－3－磺酰基]吡咯来制备 N－{2－[（4－甲基）苯乙基]噻吩－3－磺酰基}吡咯，产率为 80%。

B、2－[（4－甲基）苯乙基]噻吩－3－磺酰氯

按照与实施例 15E 相同的方式使用 N－{2－[（4－甲基）苯乙基]噻吩－3－磺酰基}吡咯来制备 2－[（4－甲基）苯乙基]噻吩－3－磺酰氯，其方法是对磺酰胺进行碱性水解（使用在乙醇中的氢氧化钾），形

成磺酸钾，然后将该盐转化为相应的磺酰氯，产率为51%。

C、N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[（4－甲基）苯乙基]噻吩－3－磺酰胺

按照与实施例 10 相同的方式通过 2－[（4－甲基）苯乙基]噻吩－3－磺酰氯与 5－氨基－4－溴－3－甲基异恶唑的反应制备 N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[（4－甲基）苯乙基]噻吩－3－磺酰胺，产率为 52%。

实施例 25

N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[（4－甲基苯氧基）甲基]噻吩－3－磺酰胺

A、N－{2－[（4－甲基苯氧基）甲基]噻吩－3－磺酰基}吡咯

按照与实施例 20A 相同的方式通过 N－[（2－溴甲基）噻吩－3－磺酰基]吡咯与 4－甲基苯酚的反应来制备 N－{2－[（4－甲基苯氧基）甲基]噻吩－3－磺酰基}吡咯，产率为 81%。

B、2－[（4－甲基苯氧基）甲基]噻吩－3－磺酰氯

按照与实施例 15E 相同的方式使用 N－{2－[（4－甲基苯氧基）甲基]噻吩－3－磺酰基}吡咯来制备 2－[（4－甲基苯氧基）甲基]噻吩－3－磺酰氯，其方法是对磺酰胺进行碱性水解（使用在乙醇中的氢氧化钠），形成磺酸钠，然后将该盐转化为相应的磺酰氯，产率为 46%。

C、N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[（4－甲基苯氧基）甲基]噻吩－3－磺酰胺

按照与实施例 10 相同的方式通过 2－[（4－甲基苯氧基）甲基]噻吩－3－磺酰氯与 5－氨基－4－溴－3－甲基异恶唑的反应制备 N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[（4－甲基苯氧基）甲基]噻吩－3－磺酰胺，产率为 64%，熔点为 128－130℃。

实施例 26

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）－6－甲基]苯基氨基羰基－3－噻吩磺酰胺

A、（3，4－亚甲二氧基）－6－甲基苯胺

将（3，4－亚甲二氧基）甲苯（5 ml）溶解在用冷水浴冷却的乙酸（20 ml）中，然后在该溶液中滴加硝酸（70%，5 ml）。搅拌混合物 45 分钟。在处理时，添加水（100 ml），过滤形成的黄色沉淀物，并用水洗涤至含水滤液为无色。将黄色固体溶解在乙酸乙酯（250 ml）中，并用硫酸镁干燥，然后过滤出固体。对滤液进行催化氢化（10% Pd/C，1 atm）12 小时。从反应混合物中过滤出催化剂，然后在旋转蒸发器上浓缩滤液，得到（3，4－亚甲二氧基）－6－甲基苯胺（5.49 g，87%产率），其为棕灰色固体。

B、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）－6－甲基]苯基氨基羰基－3－噻吩磺酰胺

按照与实施例 3 相同的方式使用（3，4－亚甲二氧基）－6－甲基苯胺来制备 N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）－6－甲基]苯基氨基羰基－3－噻吩磺酰胺。粗产物用制备性 HPLC 纯制，得到黄色固体的 N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）－6－甲基]苯基氨基羰基－3－噻吩磺酰胺（45％产率，熔点为 60－62℃）。

实施例 27

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（3－甲氧基羰基－2，4，6－三甲基）苯基氨基羰基－3－噻吩磺酰胺

A、3－氨基－2，4，6－三甲基苯甲酸甲酯

按照与（3，4－亚甲二氧基）－6－甲基苯胺（见实施例 26）相同的方法制备 3－氨基－2，4，6－三甲基苯甲酸甲酯。

B、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（3－甲氧基羰基－2，4，6－三甲基）苯基氨基羰基－3－噻吩磺酰胺

按照与实施例 3 相同的方式制备 N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（3－甲氧基羰基－2，4，6－三甲基）苯基氨基羰基－3－噻吩磺酰胺，不同之处在于：使用 DMF 代替 THF，而且反应在 80℃加热 5 小时。粗产物用制备性 HPLC 纯制，得到 N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（3－甲氧基羰基－2，4，6－三甲基）苯基氨基羰基－3－噻吩磺酰胺（48 mg，1％产率，熔点为 66－70℃）。

实施例 28

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（2，4，6－三甲基）苯基乙酰基－3－噻吩磺酰胺

按照与实施例 5 相同的方式使用 2，4，6－三甲基苄基氯和 N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（N－甲基－N′－甲氧基）氨基羰基－3－噻吩磺酰胺来制备 N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（2，4，6－三甲基）苯基乙酰基－3－噻吩磺酰胺。粗产物通过快速柱色谱纯制（洗脱剂为 1%甲醇/二氯甲烷），得到 N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（2，4，6－三甲基）苯基乙酰基－3－噻吩磺酰胺，其为固体（31%产率，熔点为 42－46℃）。

实施例 29

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（2，4，6－三甲基）苯基氨基羰基－3－噻吩磺酰胺

按照与实施例 3 相同的方式制备 N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（2，4，6－三甲基）苯基氨基羰基－3－噻吩磺酰胺。粗产物通过制备性 HPLC 纯制，得到 N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（2，4，6－三甲基）苯基氨基羰基－3－噻吩磺酰胺，其为黄棕色粉末（410 mg，30%产率，熔点为 45－48℃）。

实施例 30

N－（3，4－二甲基－5－异恶唑基）－2－（2，4－二甲基）苯基乙酰基－3－噻吩磺酰胺

按照与实施例 5 相同的方式使用 2，4－二甲基苄基氯和 N－（3，4－二甲基－5－异恶唑基）－2－（N－甲基－N′－甲氧基）氨基羰基－3－噻吩磺酰胺来制备 N－（3，4－二甲基－5－异恶唑基）－2－（2，4－二甲基）苯基乙酰基－3－噻吩磺酰胺。粗产物通过快速柱色谱纯制（洗脱剂为 1％甲醇/二氯甲烷），并进一步用制备性 HPLC 纯制，得到半固体状的 N－（3，4－二甲基－5－异恶唑基）－2－（2，4－二甲基）苯基乙酰基－3－噻吩磺酰胺（34％产率）。

实施例 31

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（2，4－二甲基）苯基乙酰基－3－噻吩磺酰胺

按照与实施例 5 相同的方式使用 2，4－二甲基苄基氯和 N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（N－甲基－N′－甲氧基）氨基羰基－3－噻吩磺酰胺来制备 N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（2，4－二甲基）苯基乙酰基－3－噻吩磺酰胺。粗产物通过快速柱色谱纯制（洗脱剂为 1％甲醇/二氯甲烷），得到固体状的 N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（2，4－二甲基）苯基乙酰基－3－噻吩磺酰胺（52％产率，熔点为 48－54℃）。

实施例 32

N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（2，4－二甲基）苯基乙酰基－3－噻吩磺酰胺

按照与实施例 5 相同的方式使用 2，4－二甲基苄基氯和 N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（N－甲基－N′－甲氧基）氨基羰基－3－噻吩磺酰胺来制备 N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（2，4－二甲基）苯基乙酰基－3－噻吩磺酰胺。粗产物通过快速柱色谱纯制（洗脱剂为 1%甲醇/二氯甲烷），并进一步用制备性 HPLC 纯制，得到固体状的 N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（2，4－二甲基）苯基乙酰基－3－噻吩磺酰胺（28%产率，熔点为 58－63℃）。

实施例 33

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（3，5－二甲基）苯基乙酰基－3－噻吩磺酰胺

按照与实施例 5 相同的方式使用 3，5－二甲基苄基氯和 N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（N－甲基－N′－甲氧基）氨基羰基－3－噻吩磺酰胺来制备 N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（3，5－二甲基）苯基乙酰基－3－噻吩磺酰胺。粗产物通过快速柱色谱纯制（洗脱剂为 2%甲醇/二氯甲烷），得到固体状的 N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（3，5－二甲基）苯基乙酰基－3－噻吩磺酰胺（57%产率，熔点为 45－50℃）。

实施例 34

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（2，5－二甲基）苯基乙酰基－3－噻吩磺酰胺

按照与实施例 5 相同的方式使用 2，5－二甲基苄基氯和 N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（N－甲基－N′－甲氧基）氨基羰基－3－噻吩磺酰胺来制备 N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（2，5－二甲基）苯基乙酰基－3－噻吩磺酰胺。粗产物通过快速柱色谱纯制（洗脱剂为 2%甲醇/二氯甲烷），得到固体状的 N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（2，5－二甲基）苯基乙酰基－3－噻吩磺酰胺（33%产率，熔点为 72－76℃）。

实施例 35

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）－6－（2－乙酰氧基乙基）]苯基氨基羰基－3－噻吩磺酰胺

A、2－（3，4－亚甲二氧基）苯基－1－乙醇

将 BH_3 • THF（40 ml, 1.0 M，在 THF 中）添加至 2－（3，4－亚甲二氧基）苯乙酸（5 g, 25.75 mmol）之无水 THF（20 ml）溶液中。在室温下搅拌混合物 1 小时。处理时，在旋转蒸发器上蒸发 THF。残留物用水（100 ml）处理，然后进行酸化，并用乙醚（2×100 ml）萃取。减压除去溶剂，得到 2－（3，4－亚甲二氧基）苯基－1－乙醇（4.7 g，98%产率）。

B、1－乙酰氧基－2－[（3，4－亚甲二氧基）苯基]乙烷

搅拌 2－（3，4－亚甲二氧基）苯基－1－乙醇（1.68 g, 10 mmol）在无水吡啶中的溶液，并在该溶液中加入乙酸酐，在 80℃下搅拌所得的反应混合物 1 小时。将反应混合物倾倒至冰水中，并用乙醚萃取（2×75 ml）。合并的乙醚萃取物用水（2×50 ml）、5%盐酸（2×50 ml）、以及 5%碳酸氢钠（2×50 ml）萃取。有机层在硫酸镁上干燥，减压除去溶剂，得到固体状的 1－乙酰氧基－2－[（3，4－亚甲二氧基）苯基]乙烷（1.7 g，81%产率）。

C、1－乙酰氧基－2－[（3，4－亚甲二氧基）－6－硝基苯基]乙烷

搅拌 1－乙酰氧基－2－[（3，4－亚甲二氧基）苯基]乙烷（1.7 g, 8.09 mmol）在乙酸（10 ml）中的溶液，并在该溶液中滴加浓硝酸（4.5 ml）。在室温下搅拌该反应 30 分钟。将反应混合物倾倒至水（100 ml）中。过滤沉淀出的固体，用水洗涤，然后真空干燥，得到 1－乙酰氧基－2－[（3，4－亚甲二氧基）－6－硝基苯基]乙烷（1.8 g，88%产率）。

D、1－乙酰氧基－2－[（3，4－亚甲二氧基）－6－氨基苯基]乙烷

在 50 psi 下用 10% Pd-C（100 mg）对在乙酸乙酯（25 ml）中的 1－乙酰氧基－2－[（3，4－亚甲二氧基）－6－硝基苯基]乙烷（0.8 g, 3.13 mmol）进行催化氢化。过滤催化剂，减压除去溶剂，得到固体状的 1－乙酰氧基－2－[（3，4－亚甲二氧基）－6－氨基苯基]乙烷（0.69 g, 98

%产率）。

E、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）－6－（2－乙酰氧基乙基）]苯基氨基羰基－3－噻吩磺酰胺

按照与实施例 16 相同的方式合成 N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）－6－（2－乙酰氧基乙基）]苯基氨基羰基－3－噻吩磺酰胺。粗产物用制备性 HPLC 纯制，得到 N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）－6－（2－乙酰氧基乙基）]苯基氨基羰基－3－噻吩磺酰胺，其为暗黄色的粉末（12%产率，熔点为 78－82℃）。

实施例 36

已用上述方法或其改进法制备的其他化合物，包括但不限于：N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[（4－甲氧基苯氧基）羰基]噻吩－3－磺酰胺、N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[（4－甲基苯氧基）羰基]噻吩－3－磺酰胺、N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－3－[（4－甲基苯氧基）甲基]噻吩－2－磺酰胺、N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[（4－甲氧基）羰基]噻吩－3－磺酰胺、N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－3－（4－甲基－*trans*－苯乙烯基）噻吩－2－磺酰胺、N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－3－（4－甲基苯乙基）噻吩－2－磺酰胺、N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[（4－甲基苯基）乙酰基]噻吩－3－磺酰胺、N－

（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[（3－甲氧基苯基）乙酰基]噻吩－3－磺酰胺、N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－3－（4－甲基苯乙基）－5－（4－甲苯基）噻吩－2－磺酰胺、N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－3－（4－甲基苄基）－5－（4－甲苯基）噻吩－2－磺酰胺、N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－3－（4－甲基－*trans*－苯乙烯基）－5－（4－甲苯基）噻吩－2－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）苄基]噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[（5－甲基－3－异恶唑基）氨基羰基]噻吩－3－磺酰胺、N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[（3－羟基－6－哒嗪基）氨基羰基]噻吩－3－磺酰胺、N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－3－{[3，4－（亚甲二氧基）苯氧基]甲基}噻吩－2－磺酰胺、N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[（4－甲基）（肉桂基）]噻吩－3－磺酰胺、N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－3－[3，4－（亚甲二氧基）苯乙基]噻吩－2－磺酰胺、N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－3－[3，4－（亚甲二氧基）－*trans*－苯乙烯基]噻吩－2－磺酰胺、N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[（4－甲基）苯乙基]噻吩－3－磺酰胺、N－（3，4－二甲基－5－异恶唑基）－2－（4－甲苯基乙酰基苯基）噻吩－3－磺酰胺、N－（3，4－二甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）苯基乙酰基]噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[（2－羟基－4－甲基）苯基氨基羰基]噻吩－3－磺酰胺、以及在表 1 中列出但在此没有具体说明的那些化合物。

例如，已按照与 N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－3－[3，4－（亚甲二氧基）－*trans*－苯乙烯基]噻吩－2－磺酰胺相同的方式制备了 N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－3－[2－甲基－4，5－（亚甲二氧基）肉桂基]噻吩－2－磺酰胺、N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－3－[2－（羟甲基）－4，5－（亚甲二氧基）肉桂基]噻吩－2－磺酰胺、N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－3－{2－[（四氢－4H－吡喃－2－基氧基）甲基]－4，5－（亚甲二氧基）肉桂基]}噻吩－2－磺酰胺以及 N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－3－（2，4－二甲基肉桂基）噻吩－2－磺酰胺。已按照与 N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[（4－甲基）苯乙基]噻吩－3－磺酰胺（见实施例 24）相同的方式制备了 N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－3－[2－甲基－4，5－（亚甲二氧基）苯乙基]噻吩－3－磺酰胺以及 N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（2，4，6－三甲基苯乙基）噻吩－3－磺酰胺。已按照与 N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－3－[（4－甲基苯氧基）甲基]噻吩－2－磺酰胺和 N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－3－{[3，4－（亚甲二氧基）苯氧基]甲基}噻吩－2－磺酰胺相同的方式制备了 N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－3－{[2－丙基－4，5－（亚甲二氧基）苯氧基]甲基}噻吩－2－磺酰胺。已按照与 N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[（3，4－亚甲二氧基）苯乙基]噻吩－3－磺酰胺相同的方式制备了 N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[2－甲基－4，5－（亚甲二氧基）苯乙基]噻吩－3－磺酰胺。按照与 N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）

—3—[（3，4—亚甲二氧基）苯基]噻吩—2—磺酰胺（见国际专利申请 WO 96/31492 的实施例 125）相同的方式制备了以下化合物：N—（4—溴—3—甲基—5—异恶唑基）—3—（2—甲苯基）噻吩—2—磺酰胺、N—（4—溴—3—甲基—5—异恶唑基）—3—（3—甲苯基）噻吩—2—磺酰胺、N—（4—溴—3—甲基—5—异恶唑基）—3—（2—甲苯基）噻吩—2—磺酰胺、N—（4—溴—3—甲基—5—异恶唑基）—3—（3—甲氧基苯基）噻吩—2—磺酰胺、N—（4—溴—3—甲基—5—异恶唑基）—3—（3—甲氧基苯基）噻吩—2—磺酰胺、N—（4—溴—3—甲基—5—异恶唑基）—3—（2—甲氧基苯基）噻吩—2—磺酰胺、N—（4—溴—3—甲基—5—异恶唑基）—3—（4—乙基苯基）噻吩—2—磺酰胺、N—（4—溴—3—甲基—5—异恶唑基）—3—（4—丙基苯基）噻吩—2—磺酰胺、N—（4—溴—3—甲基—5—异恶唑基）—3—（4—异丙基苯基）噻吩—2—磺酰胺、N—（4—溴—3—甲基—5—异恶唑基）—3—（4—丁基苯基）噻吩—2—磺酰胺、N—（4—溴—3—甲基—5—异恶唑基）—3—（2，4—二甲基苯基）噻吩—2—磺酰胺、N—（4—溴—3—甲基—5—异恶唑基）—3—（4—异丁基苯基）噻吩—2—磺酰胺、N—（4—溴—3—甲基—5—异恶唑基）—3—（4—异戊基苯基）噻吩—2—磺酰胺、N—（4—溴—3—甲基—5—异恶唑基）—3—（2—甲基—4—丙基苯基）噻吩—2—磺酰胺、N—（4—溴—3—甲基—5—异恶唑基）—3—（4—异丁基—2—甲基苯基）噻吩—2—磺酰胺、以及 N—（4—溴—3—甲基—5—异恶唑基）—3—（4—异戊基—2—甲基苯基）噻吩—2—磺酰胺。

按照与 N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）苯乙基）]噻吩－3－磺酰胺（实施例 22）相同的方式已制备了 N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[2－甲基－4，5－（亚甲二氧基）苯乙基）]噻吩－3－磺酰胺。按照与 N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[（4－甲基）（肉桂基）]噻吩－3－磺酰胺（实施例 23）相同的方式已制备了 N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[2－甲基－4，5－（亚甲二氧基）肉桂基]噻吩－3－磺酰胺。

按照与 N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[（4－甲基苯氧基）甲基]噻吩－3－磺酰胺（实施例 25）相同的方式已制备了 N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－{[3，4－（亚甲二氧基）苯氧基]甲基}噻吩－3－磺酰胺、N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[（2，4，6－三甲基苯氧基）甲基]噻吩－3－磺酰胺、N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－{[4，5－（亚甲二氧基）－2－丙基苯氧基]甲基}噻吩－3－磺酰胺。

也可如上所述制备和使用本发明中的任何化合物的相应 N－（4－卤－3－甲基－5－异恶唑基）、N－（4－卤－5－甲基－3－异恶唑基）、N－（3，4－二甲基－5－异恶唑基）、N－（4－卤－5－甲基－3－异恶唑基）、N－（4－卤－3－甲基－5－异恶唑基）、N－（4，5－二甲基－5－异恶唑基）衍生物。药物学上可接受的衍生物，包括盐、特别是钠盐，是用于本发明的制剂。

实施例 37

可通过上述方法或其改进法制备的其他化合物包括但不限于：

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（2，3，4－三甲氧基－6－甲基苯基氨基羰基）噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（2，3，4－三甲氧基－6－乙酰基苯基氨基羰基）噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（2，3，4－三甲氧基－6－甲氧羰基苯基氨基羰基）噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（2，3，4－三甲氧基－6－羧基苯基氨基羰基）噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（2，3，4－三甲氧基－6－甲磺酰基苯基氨基羰基）噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（2，3，4－三甲氧基－6－氰甲基苯基氨基羰基）噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[2，3，4－三甲氧基－6－（2－羟基乙基）苯基氨基羰基]噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）－2－甲氧基－6－甲基苯基氨基羰基]噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）－2－甲氧基－6－乙酰基苯基氨基羰基]噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）－2－甲氧基－6－甲氧羰基苯基氨基羰基]噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）－2－甲氧基－6－羧基苯基氨基羰基]噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）－2－甲氧基－6－甲磺酰基苯基氨基羰基]噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）－2－甲氧基－6－氰基苯基氨基羰基]噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）－2－甲氧基－6－氰甲基苯基氨基羰基]噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）－2－甲氧基－6－（2－羟基乙基）苯基氨基羰基]噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）－2，6－二甲基苯基氨基羰基]噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）－6－乙酰基－2－甲基苯基氨基羰基]噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）－6－甲氧羰基－2－甲基苯基氨基羰基]噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）－6－羧基－2－甲基苯基氨基羰基]噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）－6－甲氧基－2－甲基苯基氨基羰基]噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）－6－甲磺酰基－2－甲基苯基氨基羰基]噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）－6－氰基－2－甲基苯基氨基羰基]噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）－6－（氰甲基）－2－甲基苯基氨基羰基]噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）－6－（2－羟基乙基）－2－甲基苯基氨基羰基]噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）－2－氰基－6－甲基苯基氨基羰基]噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）－6－甲氧基－2－氰基苯基氨基羰基]噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）－2－乙酰基－6－甲基苯基氨基羰基]噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）－6－甲氧基－2－乙酰基苯基氨基羰基]噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（3－氰基－2，4，6－三甲基苯基氨基羰基）噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（3－羧基－2，4，6－三甲基苯基氨基羰基）噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（3－羟甲基－2，4，6－三甲基苯基氨基羰基）噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（3－甲磺酰基－2，4，6－三甲基苯基氨基羰基）噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（3－氰甲基－2，4，6－三甲基苯基氨基羰基）噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3－（2－羟基乙基）－2，4，6－三甲基苯基氨基羰基]噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3－（羧甲基）－2，4，6－三甲基苯基氨基羰基]噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（4－氰基－2， 6－二甲基苯基氨基羰基）噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（4－羧基－2， 6－二甲基苯基氨基羰基）噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[4－（羟甲基）－2， 6－二甲基苯基氨基羰基]噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[4－（2－羟基乙基）－2，6－二甲基苯基氨基羰基]噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[4－（氰甲基）－2， 6－二甲基苯基氨基羰基]噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[4－（羧甲基）－2， 6－二甲基苯基氨基羰基]噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（4－甲磺酰基－2， 6－二甲基苯基氨基羰基）噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（2，3，4－三甲氧基－6－甲基苯基乙酰基）噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（2，3，4－三甲氧基－6－乙酰基苯基乙酰基）噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（2，3，4－三甲氧基－6－甲氧羰基苯基乙酰基）噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（2，3，4－三甲氧基－6－羧基苯基乙酰基）噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（2，3，4－三甲氧基－6－甲磺酰基苯基乙酰基）噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[2，3，4－三甲氧基－6－（氰甲基）苯基乙酰基]噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[2，3，4－三甲氧基－6－（2－羟基乙基）苯基乙酰基]噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）－2－甲氧基－6－甲基苯基乙酰基]噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）－2－甲氧基－6－乙酰基苯基乙酰基]噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）－2－甲氧基－6－甲氧羰基苯基乙酰基]噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）－2－甲氧基－6－羧基苯基乙酰基]噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）－2－甲氧基－6－甲磺酰基苯基乙酰基]噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）－2－甲氧基－6－（氰基）苯基乙酰基]噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）－2－甲氧基－6－（氰甲基）苯基乙酰基]噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）－2－甲氧基－6－（2－羟基乙基）苯基乙酰基]噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）－2，6－二甲基苯基乙酰基]噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）－6－乙酰基－2－甲基苯基乙酰基]噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）－6－甲氧羰基－2－甲基苯基乙酰基]噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）－6－羧基－2－甲基苯基乙酰基]噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）－6－甲氧基－2－甲基苯基乙酰基]噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）－6－甲磺酰基－2－甲基苯基乙酰基]噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）－6－氰基－2－甲基苯基乙酰基]噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）－6－（氰甲基）－2－甲基苯基乙酰基]噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）－6－（2－羟基乙基）－2－甲基苯基乙酰基]噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）－2－氰基－6－甲基苯基乙酰基]噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）－6－甲氧基－2－氰基苯基乙酰基]噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）－2－乙酰基－6－甲基苯基乙酰基]噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）－6－甲氧基－2－乙酰基苯基乙酰基]噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（3－氰基－2，4，6－三甲基苯基乙酰基）噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（3－羧基－2，4，6－三甲基苯基乙酰基）噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（3－羟甲基－2，4，6－三甲基苯基乙酰基）噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（3－甲磺酰基－2，4，6－三甲基苯基乙酰基）噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3－（氰甲基）－2，4，6－三甲基苯基乙酰基]噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3－（2－羟基乙基）－2，4，6－三甲基苯基乙酰基]噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3－（羧甲基）－2，4，6－三甲基苯基乙酰基]噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（4－氰基－2， 6－二甲基苯基乙酰基）噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（4－羧基－2， 6－二甲基苯基乙酰基）噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（4－羟甲基－2， 6－二甲基苯基乙酰基）噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[4－（2－羟基乙基）－2，6－二甲基苯基乙酰基]噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[4－（氰甲基）－2，6－二甲基苯基乙酰基]噻吩－3－磺酰胺；

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[4－（羧甲基）－2，6－二甲基苯基乙酰基]噻吩－3－磺酰胺；以及

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（4－甲磺酰基－2，6－二甲基苯基乙酰基）噻吩－3－磺酰胺。其药物学上可接受的衍生物、包括盐、特别是钠盐，用于配制本发明的制剂。

实施例 38

通常在 IC_{50} 浓度为 10μM 或更低时对于 ET_A 或 ET_B 受体具有活性的其他化合物也可用类似于上述实施例的方法来制备（见表 1），其中 Ar^2 包含杂环如噻吩基、呋喃基和吡咯基磺酰胺。此等化合物包括但不

限于以下化合物：N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－羧基－1－甲基吲哚－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[（4－氧杂环己基）氧羰基]噻吩－3－磺酰胺、2－[3，4－（亚甲二氧基）苯基乙酰基]噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－{2－[3，4－（亚甲二氧基）苯基]乙酰基}噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－苯基苯并[b]噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[（4－甲苯基）氨基羰基]－1－甲基吲哚－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[（4－甲氧基苯氧基）羰基]噻吩－3－磺酰胺、N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－1－[3，4－（亚甲二氧基）苄基]吲哚－2－磺酰胺、N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[（4－甲基苯氧基）羰基]噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[（4－甲氧基苯基）乙酰基]噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－6－甲氧基－2－[3，4－（亚甲二氧基）苄基]苯并[b]噻吩－3－磺酰胺、N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－3－[（4－甲基苯氧基）甲基]噻吩－2－磺酰胺、N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[（4－甲基苯氧基）甲基]噻吩－3－磺酰胺、N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－3－（4－甲基－*trans*－苯乙烯基）噻吩－2－磺酰胺、N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－3－（4－甲基苯乙基）噻吩－2－磺酰胺、N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[（4－甲基苯基）乙酰基]噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[（3－甲氧基苯基）乙酰基]

噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－{1－羟基－1－[3，4－（亚甲二氧基）苄基]乙基}噻吩－3－磺酰胺、N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－3－（4－甲基苯乙基）（4－甲苯基）噻吩－2－磺酰胺、N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－3－（4－甲基苄基）－5－（4－甲苯基）噻吩－2－磺酰胺、N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－3－（4－甲基－*trans*－苯乙烯基）－5－（4－甲苯基）噻吩－2－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[β，β－（亚乙二氧基）－3，4－（亚甲二氧基）苯乙基]噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[β－（二甲基氨基）－3，4－（亚甲二氧基）苯乙基]噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－{α－羟基－[3，4－（亚甲二氧基）苯基]乙酰基}噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）苄基]苯并[b]噻吩－3－磺酰胺、N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－3－苯乙烯基噻吩－2－磺酰胺、N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－苯乙烯基噻吩－3－磺酰胺、N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（苯甲酰基氨基）噻吩－3－磺酰胺、N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[（苯基）－甲基氨基羰基]噻吩－3－磺酰胺、N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－5－（苯硫基）呋喃－2－磺酰胺、N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－5－（羟甲基）呋喃－2－磺酰胺、N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－5－（羰甲氧基）呋喃－2－磺酰胺、N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2，5－二甲基呋喃－2－磺酰

胺、N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（异丙基氨基羰基）噻吩－3－磺酰胺、N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（二乙基氨基羰基）噻吩－3－磺酰胺、N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－5－苯乙烯基呋喃－2－磺酰胺、N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－5－苯乙烯基噻吩－2－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）苄基]－5－（二甲基氨基）苯并[b]噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）苄基]－7－甲氧基苯并[b]噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）苄基]－7－苯氧基苯并[b]噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）苄基]－5－甲氧基苯并[b]噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）苄基]－5－异丁基氨基苯并[b]噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）苄基]－5－苄基氨基苯并[b]噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）苯氧基]苯并[b]噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）苯氧基]－5－二甲基氨基苯并[b]噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）苯基]乙酰基－5－二甲基氨基苯并[b]噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）苄基羰基]－N－甲基吲哚－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－

（亚甲二氧基）苯氧基羰基]吲哚－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）苯氧基羰基]－N－甲基吲哚－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）苯氧基羰基]吲哚－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）苄基]－N－甲基吲哚－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）苄基]吲哚－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）苄氧羰基]－7－（N，N－二甲基氨基）苯并[b]噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）苄基]－7－（N，N－二甲基氨基）苯并[b]噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）苯甲酰基]－7－（N，N－二甲基氨基）苯并[b]噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－7－（N，N－二甲基氨基）苯并[b]噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－7－（甲氧羰基）苯并[b]噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）苄基]－7－（甲氧基）苯并[b]噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－7－（甲氧基）苯并[b]噻吩－3－磺酰胺、N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（4－甲基苯乙基）噻吩－3－磺酰胺、N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（*trans*－4－甲基肉桂基）噻吩－3－磺酰胺、N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－3－（4－甲基苯乙基）噻吩－2－磺酰胺、N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）

—3—（3—甲基苯乙基）噻吩—2—磺酰胺、N—（4—溴—3—甲基—5—异恶唑基）—3—（2—甲基苯乙基）噻吩—2—磺酰胺、N—（4—溴—3—甲基—5—异恶唑基）—3—（*trans*—4—甲基肉桂基）噻吩—2—磺酰胺、N—（4—溴—3—甲基—5—异恶唑基）—3—（*trans*—3—甲基肉桂基）噻吩—2—磺酰胺、N—（4—溴—3—甲基—5—异恶唑基）—3—（*trans*—2—甲基肉桂基）噻吩—2—磺酰胺、N—（4—溴—3—甲基—5—异恶唑基）—3—[（4—甲基苯氧基）甲基]噻吩—2—磺酰胺、N—（4—溴—3—甲基—5—异恶唑基）—3—[3，4—（亚甲二氧基）苯乙基]噻吩—2—磺酰胺、N—（4—氯—3—甲基—5—异恶唑基）—2—{[3，4—（二甲氧基）苯基]乙酰基}噻吩—3—磺酰胺、N—（4—氯—3—甲基—5—异恶唑基）—2—[（3，5—二甲氧基苯基）乙酰基]噻吩—3—磺酰胺、N—（4—氯—3—甲基—5—异恶唑基）—2—[（3，4，5—三甲氧基苯基）乙酰基]噻吩—3—磺酰胺、N—（4—氯—3—甲基—5—异恶唑基）—2—[3，4—（亚甲二氧基）苄基磺酰基]噻吩—3—磺酰胺、N—（4—氯—3—甲基—5—异恶唑基）—2—[3，4—（亚甲二氧基）苄基亚磺酰基]噻吩—3—磺酰胺、N—（4—氯—3—甲基—5—异恶唑基）—2—[3，4—（亚甲二氧基）苄基亚氧硫基]噻吩—3—磺酰胺、N—（4—氯—3—甲基—5—异恶唑基）—2—{1—（二甲基氨基）—2—[3，4—（亚甲二氧基）苯基]乙基}噻吩—3—磺酰胺、N—（4—氯—3—甲基—5—异恶唑基）—2—{1—（甲基氨基）—2—[3，4—（亚甲二氧基）苯基]乙基}噻吩—3—磺酰胺、N—（4—氯—3—甲基—5—异恶唑基）—2—{1—（甲氧基亚氨基）—2—[3，4—（亚甲二氧基）

苯基]乙基}噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－{1－（羧基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）苯基]乙基}噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－{2－（羧基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）苯基]乙基}噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－{3－[3，4－（亚甲二氧基）苯基]－1，2，4－恶二唑－5－基}噻吩－3－磺酰胺、以及 N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－{3－[3，4－（亚甲二氧基）苄基]－1，2，4－恶二唑－5－基}噻吩－3－磺酰胺。

其他的化合物包括但不限于：N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－{[2－（甲磺酰基）－4，5－（亚甲二氧基）苯基]氨基羰基}噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－{[3，4－（亚甲二氧基）－6－羧基苯基]氨基羰基}噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－{[4，5－（亚甲二氧基）－2－（甲氧羰基）苯基]氨基羰基}噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－{[2－氰基－4，5－（亚甲二氧基）苯基]氨基羰基}噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－{[4，5－（亚甲二氧基）－2－（羟甲基）苯基]氨基羰基}噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[（2－乙酰基－4－甲基苯基）氨基羰基]噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－{[2－（甲磺酰基）－4－甲基苯基]氨基羰基}噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[（2－羧基－4－甲基苯基）氨基羰基]噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲

基－5－异恶唑基）－2－[（2－甲氧基羰基－4－甲基苯基）氨基羰基]噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[（2－氰基－4－甲基苯基）氨基羰基]噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－{[2－（羟甲基）－4－甲基苯基]氨基羰基}噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[（3，4－二甲氧基－6－乙酰基苯基）氨基羰基]噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－{[2－（甲磺酰基）－4，5－二甲氧基苯基]氨基羰基}噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[（4，5－二甲氧基－2－羧基苯基）氨基羰基]噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[（4，5－二甲氧基－2－甲氧羰基苯基）氨基羰基]噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[（2－氰基－4，5－二甲氧基苯基）氨基羰基]噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[（4，5－二甲氧基－2－羟甲基苯基）氨基羰基]噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－{[2－乙酰基－4，5－（亚甲二氧基）苯基]乙酰基}噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－{[2－（甲磺酰基）－4，5－（亚甲二氧基）苯基]乙酰基}噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－{[羧基－4，5－（亚甲二氧基）－2－苯基]乙酰基}噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－{[4，5－（亚甲二氧基）－2－甲氧羰基苯基]乙酰基}噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－{2－氰基－[4，5－（亚甲二氧基）苯基]

乙酰基}噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－{2－羟甲基－[4，5－（亚甲二氧基）苯基]乙酰基}噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－［（2，4－二甲氧基苯基）氨基羰基]噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－［（4－甲氧基－2－甲基苯基）乙酰基]噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－［（2，3－二甲基苯基）氨基羰基]噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－［（2，4－二甲基苯基）氨基羰基]噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－［（2，5－二甲基苯基）氨基羰基]噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－［（2，6－二甲基苯基）氨基羰基]噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－［（3，4－二甲基苯基）氨基羰基]噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－［（2，5－二甲基苯基）氨基羰基]噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－［（3，5－二甲基苯基）氨基羰基]噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－［（2－甲氧基－6－甲基苯基）氨基羰基]噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－［（2，4，6－三甲基苯基）氨基羰基]噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－［（4－甲氧基－2－甲基苯基）氨基羰基]噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－［（2－乙基－4－甲氧基苯基）氨基羰基]噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－［（2－异丙基－4－

甲氧基苯基）氨基羰基]噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－［（2－丙基－4－甲氧基苯基）氨基羰基]噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－［（4－甲氧基－2－联苯基）氨基羰基]噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－｛[3，4－（亚甲二氧基）－6－甲基苯基]乙酰基｝噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－｛[3，4－（亚甲二氧基）－6－乙基苯基]乙酰基｝噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－｛[3，4－（亚甲二氧基）－6－甲氧基苯基]乙酰基｝噻吩－3－磺酰胺。

其药物学上可接受的衍生物、包括盐、特别是钠盐，用于配制本发明的制剂。

实施例 39

N－（2－乙酰基－4，6－二甲基苯基）－3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－2－噻吩羧酰胺

A、2'－氨基－3'，5'－二甲基乙酰苯

于 0℃下向 BCl_3 的二氯甲烷溶液（1.0 M, 25 ml）缓慢添加在 1，2－二氯乙烷（25 ml）中的 2，4－二甲基苯胺（3.03 g, 25 mmol）。然后在 0℃下滴加乙腈（25 ml）。用水浴将该混合物加热至 100℃2 天，并同时加入缓慢且稳定的氮气，以除去低沸点二氯甲烷。将反应混合物冷却至 0℃，并用 2 N 盐酸（约 25 ml）淬灭，然后将混合物加热至 80℃，直至形成均匀溶液（约 20 分钟）。使混合物冷却至室温，并分出

两个层。水层用碳酸氢钠碱化，直至观察不到有气体产生并形成沉淀。混合物用氯仿（约 30 ml）萃取，并将有机层合并，然后浓缩。残留物溶解在乙酸乙酯（50 ml）中，并用 1 N 氢氧化钠（40 ml）洗涤。然后干燥有机层（硫酸镁），过滤固体，并浓缩滤液。油状残留物溶解在乙醚（约 5 ml）中，然后在室温下放置 24 小时。过滤出得到的黄色沉淀物，形成 2'－氨基－3'，5'－二甲基乙酰苯（1.3 g，30％）。

B、N－（2－乙酰基－4，6－二甲基苯基）－3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－2－噻吩羧酰胺

在室温下向 2'－氨基－3'，5'－二甲基乙酰苯（1.9 g, 11.66 mol）之二氯甲烷（20 ml）溶液中添加 N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－N－甲氧基甲基－3－氨磺酰基－2－噻吩羰基氯（实施例 51）（1 g, 2.86 mmol）。搅拌混合物 10 小时，在此期间形成更多的黄色沉淀。然后浓缩反应混合物，残留物用乙酸乙酯（50 ml）稀释，并用 1 N 盐酸（50 ml）洗涤。有机层浓缩，残留物溶解在甲醇（30 ml）中，然后添加浓盐酸（15 ml）。在回流下加热混合物 2 小时，然后将其冷却至室温，用乙酸乙酯（200 ml）稀释，并用水（2×200 ml）洗涤。分离有机层，干燥（硫酸镁），过滤固体，然后浓缩滤液。残留物用反相 HPLC 纯制，得到 N－（2－乙酰基－4，6－二甲基苯基）－3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－2－噻吩羧酰胺（580 mg，43％）。

实施例 40

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2，4－二甲基－6－丙酰基苯基）－2－噻吩羧酰胺

A、2'－氨基－3'，5'－二甲基丙酰苯

按照与 2'－氨基－3'，5'－二甲基乙酰苯（实施例 39）相同的方式制备 2'－氨基－3'，5'－二甲基丙酰苯，不同之处在于：使用丙腈代替乙腈。

B、3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2，4－二甲基－6－丙酰基苯基）－2－噻吩羧酰胺

按照与 N－（2－乙酰基－4，6－二甲基苯基）－3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－2－噻吩羧酰胺（实施例 39）相同的方式制备 3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2，4－二甲基－6－丙酰基苯基）－2－噻吩羧酰胺，不同之处在于：使用 2'－氨基－3'，5'－二甲基丙酰苯代替 2'－氨基－3'，5'－二甲基乙酰苯。

实施例 41

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－异丁酰基－4，6－二甲基苯基）－2－噻吩羧酰胺

A、2'－氨基－3'，5'－二甲基－2－甲基丙酰苯

按照与 2'－氨基－3'，5'－二甲基乙酰苯（实施例 39）相同的方式

制备 2'－氨基－3'，5'－二甲基－2－甲基丙酰苯，不同之处在于：使用异丁腈代替乙腈。

B、3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－异丁酰基－4，6－二甲基苯基）－2－噻吩羧酰胺

按照与 N－（2－乙酰基－4，6－二甲基苯基）－3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－2－噻吩羧酰胺（实施例 39）相同的方式制备 3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－异丁酰基－4，6－二甲基苯基）－2－噻吩羧酰胺，不同之处在于：使用 2'－氨基－3'，5'－二甲基－2－甲基丙酰苯代替 2'－氨基－3'，5'－二甲基乙酰苯。

实施例 42

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－(环己基羰基)－4，6－二甲基苯基）－2－噻吩羧酰胺

A、环己基 2－氨基－3，5－二甲基苯基酮

按照与 2'－氨基－3'，5'－二甲基乙酰苯（实施例 39）相同的方式制备环己基 2－氨基－3，5－二甲基苯基酮，不同之处在于：使用环己基氰代替乙腈。

B、3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－(环己基羰基)－4，6－二甲基苯基）－2－噻吩羧酰胺

按照与 N－（2－乙酰基－4，6－二甲基苯基）－3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－2－噻吩羧酰胺（实施例 39）相同的方式制备 3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－(环己基羰基)－4，6－二甲基苯基）－2－噻吩羧酰胺，不同之处在于：使用环己基 2－氨基－3，5－二甲基苯基酮代替 2'－氨基－3'，5'－二甲基乙酰苯。

实施例 43

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－(环丙基羰基)－4，6－二甲基苯基）－2－噻吩羧酰胺

A、环丙基 2－氨基－3，5－二甲基苯基酮

按照与 2'－氨基－3'，5'－二甲基乙酰苯（实施例 39）相同的方式制备环丙基 2－氨基－3，5－二甲基苯基酮，不同之处在于：使用环丙基氰代替乙腈。

B、3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－(环丙基羰基)－4，6－二甲基苯基）－2－噻吩羧酰胺

按照与 N－（2－乙酰基－4，6－二甲基苯基）－3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－2－噻吩羧酰胺（实施例 39）相同的方式制备 3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－(环丙基羰基)－4，6－二甲基苯基）－2－噻吩羧酰胺，不同之处在于：使用环丙基 2－氨基－3，5－二甲基苯基酮代替 2'－氨基

—3'，5'—二甲基乙酰苯。

实施例 44

N—（2—苯甲酰基—4，6—二甲基苯基）—3—（((4—氯—3—甲基—5—异恶唑基)氨基)磺酰基）—2—噻吩羧酰胺

A、2—氨基—3，5—二甲基苯基苯基酮

按照与 2'—氨基—3'，5'—二甲基乙酰苯（实施例 39）相同的方式制备 2—氨基—3，5—二甲基苯基苯基酮，不同之处在于：使用苄腈代替乙腈。

B、N—（2—苯甲酰基—4，6—二甲基苯基）—3—（((4—氯—3—甲基—5—异恶唑基)氨基)磺酰基）—2—噻吩羧酰胺

按照与 N—（2—乙酰基—4，6—二甲基苯基）—3—（((4—氯—3—甲基—5—异恶唑基)氨基)磺酰基）—2—噻吩羧酰胺（实施例 39）相同的方式制备 N—（2—苯甲酰基—4，6—二甲基苯基）—3—（((4—氯—3—甲基—5—异恶唑基)氨基)磺酰基）—2—噻吩羧酰胺，不同之处在于：使用 2—氨基—3，5—二甲基苯基苯基酮代替 2'—氨基—3'，5'—二甲基乙酰苯。

实施例 45

N—（2—乙酰基—4，6—二甲基苯基）—3—（((4—氯—3—甲基—5—异恶唑基)氨基)磺酰基）—5—甲基—2—噻吩羧酰胺

A、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－3－氨磺酰基－5－甲基－2－噻吩羧酸

在－78℃和氮气下向 N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－3－氨磺酰基－2－噻吩羧酸（6 g, 18.60 mmol）之无水四氢呋喃（240 ml）溶液中添加正丁基锂（2.5 M 己烷溶液，30 ml，74.4 mmol）。在该温度下搅拌混合物 2 小时，然后添加碘甲烷（6.6 g, 74.4 mmol）。将混合物倾倒至碎冰上，然后温热至室温。用浓盐酸酸化至 pH 约为 1 后，用乙酸乙酯（2×200 ml）萃取混合物。有机层合并，干燥（硫酸镁），过滤固体，然后浓缩滤液，得到 N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－3－氨磺酰基－5－甲基－2－噻吩羧酸和起始物约 2：1 的混合物（总重量为 8.5 g）。

B、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－3－氨磺酰基－5－甲基－2－噻吩羧酸

将实施例 45A 制得的产品混合物（8.5 g）溶解在 THF（150 ml）中，向该溶液顺序添加二异丙基乙基胺（9.62 g, 74.4 mmol）和溴甲基甲基醚（90%，7.75 g, 55.80 mmol）。搅拌混合物 10 小时，然后加入吗啉（4.6 g, 55.80 mmol），以清除过量的溴甲基甲基醚。再搅拌反应混合物 30 分钟，然后用乙酸乙酯（150 ml）稀释，并用 1 N 盐酸（200 ml）洗涤。干燥有机层（硫酸镁），过滤固体，然后浓缩滤液。残留物进行色谱分离（10%乙酸乙酯/己烷），得到 N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－3－氨磺酰基－5－甲基－2－噻吩羧酸甲氧基甲基酯。该羧

酸酯用 1 N 氢氧化钠水解，得到相应的羧酸（3.5 g）

C、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－N－甲氧基甲基－3－氨磺酰基－5－甲基－2－噻吩羧酸氯

按照与 N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－N－甲氧基甲基－3－氨磺酰基－2－噻吩羰基氯（实施例 51）相同的方式制备 N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－N－甲氧基甲基－3－氨磺酰基－5－甲基－2－噻吩羧酸氯，不同之处在于：使用 N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－N－甲氧基甲基－3－氨磺酰基－5－甲基－2－噻吩羧酸代替 N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－N－甲氧基甲基－3－氨磺酰基－2－噻吩羧酸。

D、N－（2－乙酰基－4，6－二甲基苯基）－3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－5－甲基－2－噻吩羧酰胺

按照与 N－（2－乙酰基－4，6－二甲基苯基）－3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－2－噻吩羧酰胺（实施例 39）相同的方式制备 N－（2－乙酰基－4，6－二甲基苯基）－3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－5－甲基－2－噻吩羧酰胺，不同之处在于：使用 N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－N－甲氧基甲基－3－氨磺酰基－5－甲基－2－噻吩羧酸代替 N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－N－甲氧基甲基－3－氨磺酰基－2－噻吩羧酸。

实施例 46

3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－羟基 ethanimidoyl－4，6－二甲基苯基）－5－甲基－2－噻吩羧酰胺

将 N－（2－乙酰基－4，6－二甲基苯基）－3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－2－噻吩羧酰胺（实施例 39）（50 mg, 0.11 mmol）溶解在 2 N 氢氧化钠（40 ml）和甲醇（4 ml）中，向该溶液添加盐酸羟胺（4 g, 57.6 mmol）。在 60℃下加热混合物 3 小时，然后冷却至 0℃，并用浓盐酸酸化至 pH 为 1－2。过滤形成的白色沉淀，用稀酸洗涤，然后通过冻干来干燥，得到 3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－N－（2－羟基 ethanimidoyl－4，6－二甲基苯基）－5－甲基－2－噻吩羧酰胺（45 mg，87%）。

实施例 47

3－（((3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－2－噻吩基)羰基)氨基）－2，4，6－三甲基苯基甲基碳酸酯

在 0℃下向 N^2－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－N－（3－羟基－2，4，6－三甲基苯基）－3－氨磺酰基－2－噻吩羧酰胺（实施例 52）（238 mg, 0.524 mmol）在无水 DMF 中的溶液添加叔丁氧基钾（177 mg，1.57 mmol）。在该温度下搅拌混合物 30 分钟，然后加入氯甲酸甲酯（99.2 mg, 1.05 mmol）。将反应混合物倾倒至冰冷的稀酸中，收集形成的沉淀物，并用 HPLC 纯制，得到 3－（((3－（((4－氯－3－

甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－2－噻吩基)羰基)氨基）－2，4，6－三甲基苯基甲基碳酸酯（186 mg, 70%）。

实施例 48

3－（((3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－2－噻吩基)羰基)氨基）－2，4，6－三甲基苯基氨基甲酸酯

在 0℃下向 N^2－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－N－（3－羟基－2，4，6－三甲基苯基）－3－氨磺酰基－2－噻吩羧酰胺（实施例 52）（500 mg, 1.05 mmol)在无水 DMF 中的溶液添加叔丁氧基钾(295 mg，2.61 mmol)。在该温度下搅拌混合物 10 分钟，然后加入氯甲酸对硝基苯基酯（317 mg, 1.57 mmol)。搅拌约 1 分钟后，混合物用氨水（8 ml）处理，然后在室温下继续搅拌 2 小时。将反应混合物倾倒至冰冷的稀酸中，收集形成的沉淀物，并用 HPLC 纯制，得到 3－（((3－（((4－氯－3－甲基－5－异恶唑基)氨基)磺酰基）－2－噻吩基)羰基)氨基）－2，4，6－三甲基苯基氨基甲酸酯（213 mg, 42%）。

实施例 49

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（2－(3－甲氧基－2，4，6－三甲基苯基)乙酰基）－3－噻吩磺酰胺

A、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－3－氨磺酰基－2－噻吩羰基腈

在 60℃下将 N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－3－氨磺酰

基－2－噻吩羰酰胺（5 g, 15.6 mmol）之 $POCl_3$（50 ml）溶液加热 3 小时。将反应混合物冷却至室温，并倾倒至碎冰（约 250 g）中，并振摇和搅拌冰混合物，直至所有的冰都溶化（约 2 小时）。用乙酸乙酯萃取混合物，并干燥（硫酸镁）有机层，过滤固体，然后浓缩滤液，真空干燥，得到 N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－3－氨磺酰基－2－噻吩羰基腈（4.8 g，约 100％）。

B、3－甲氧基－2，4，6－三甲基苄基氯

按照与 5－氯甲基－6－甲基苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯（实施例 7）相同的方式合成 3－甲氧基－2，4，6－三甲基苄基氯，但使用 1－甲氧基－2，4，6－三甲基苯代替 5－甲基苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯。

C、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（2－(3－甲氧基－2，4，6－三甲基苯基)乙酰基）－3－噻吩磺酰胺

按照与 4－氯－3－甲基－5－（2－(2－(6－甲基苯并[d][1,3]间二氧杂环戊烯－5－基)乙酰基)－3－噻吩基磺酰胺基）异恶唑（实施例 7）相同的方式制备 N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（2－(3－甲氧基－2，4，6－三甲基苯基)乙酰基）－3－噻吩磺酰胺，不同之处在于：使用 N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－3－氨磺酰基－2－噻吩羰基腈（实施例 49A）代替 N^2－甲氧基－N^2－甲基－3－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基氨磺酰基）－2－噻吩羧酰胺。

实施例 50

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（2－(3－羟基－2，4，6－三甲基苯基)乙酰基）－3－噻吩磺酰胺

在 0℃下向 N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（2－(3－甲氧基－2，4，6－三甲基苯基)乙酰基）－3－噻吩磺酰胺（实施例 49）（50 mg, 0.107 mmol）之二氯甲烷（20 ml）溶液中添加 BBr3（1 M 二氯甲烷溶液，3 ml，3.0 mmol）。在 0℃下搅拌所得混合物 1 小时，在室温下再搅拌 8 小时，然后将其倾倒至碎冰（100 g）上。搅拌含水混合物，直至所有的冰都溶化，然后用二氯甲烷（2×100 ml）萃取。合并有机层，浓缩，而残留物用 HPLC 纯制，得到 N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（2－(3－羟基－2，4，6－三甲基苯基)乙酰基）－3－噻吩磺酰胺（47 mg，85％）。

实施例 51

N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－N－甲氧基甲基－3－氨磺酰基－2－噻吩羰基氯

A、5－氨基－4－氯－3－甲基异恶唑

在 0℃下于 20 分钟的时间中向 5－氨基－3－甲基异恶唑(9.8 g, 100 mmol）的二氯甲烷（200 ml）溶液中加入 N－氯琥珀酰亚胺（14.7 g, 110 mmol)。在室温下搅拌反应混合物 2 小时。处理时，浓缩反应混合物，并在 1 N 氢氧化钠（150 ml）/乙酸乙酯（400 ml）之间分配。有机层用 1 N 氢氧化钠、水、盐水洗涤，用硫酸镁干燥，然后浓缩至棕色固

体。纯制时，在氯仿/己烷中重结晶产物，得到 5－氨基－4－氯－3－甲基异恶唑（5.5 g，41％）。

B、2－羰甲氧基－3－[N－（4－氯－3－甲基异恶唑－5－基）]噻吩磺酰胺

在氮气中于 20 分钟的时间向氢化钠（8.5 g, 0.21 mmol）之 60％矿物油悬浮体在 THF（100 ml）中的浆液添加 5－氨基－4－氯－3－甲基异恶唑（12.4 g, 92.4 mmol）之无水 THF（65 ml）溶液。搅拌 10 分钟后，在－20℃下在 15 分钟的时间内加入 2－羰甲氧基－3－噻吩磺酰氯（22.2 g, 92.4 mmol）之 THF（65 ml）溶液。反应混合物搅拌 10 分钟，然后在相同温度下用水（5 ml）淬灭。处理时，将反应混合物倾倒至 4 N 盐酸中，然后用乙酸乙酯萃取产物。合并的有机层用水洗涤，然后用半饱和的碳酸氢钠萃取化合物。合并的碱溶液用活性炭脱色，冷却至 0℃，然后用 4 N 盐酸酸化。过滤分离产物，用水洗涤，干燥，得到 2－羰甲氧基－3－[N－（4－氯－3－甲基异恶唑－5－基）]噻吩磺酰胺（23.4 g，75％），其为白色粉末。

C、2－羰甲氧基－3－[N－（4－氯－3－甲基异恶唑－5－基）－N－甲氧基甲基]噻吩磺酰胺

在 0℃向 2－羰甲氧基－3－[N－（4－氯－3－甲基异恶唑－5－基）]噻吩磺酰胺（3.3 g, 10.0 mmol）之 THF（30 ml）溶液添加二异丙基乙基胺（1.9 g, 15.0 mmol），然后添加溴甲基甲基醚（1.5 g, 12.0

mmol）。在室温下搅拌反应混合物过夜。处理时，浓缩反应混合物，然后在水和乙酸乙酯之间分配。有机层用水、盐水洗涤，用硫酸镁干燥，然后浓缩，得到 2－羰甲氧基－3－[N－（4－氯－3－甲基异恶唑－5－基）－N－甲氧基甲基]噻吩磺酰胺（3.5 g，90%），其为绿色油状物。

D、2－羧基－3－[N－（4－氯－3－甲基异恶唑－5－基）－N－甲氧基甲基]噻吩磺酰胺

将 2－羰甲氧基－3－[N－（4－氯－3－甲基异恶唑－5－基）－N－甲氧基甲基]噻吩磺酰胺（3.0 g, 7.8 mmol）放入 THF（30 ml）和 1 N 氢氧化钠（30 ml）的混合物中，并在室温下搅拌 3 小时。用水（20 ml）稀释反应混合物，并用乙酸乙酯（5 ml）萃取。用 1 N 盐酸酸化水溶液，然后用乙酸乙酯萃取。用水、盐水洗涤有机层，用硫酸镁干燥，然后浓缩，得到油状的 2－羧基－3－[N－（4－氯－3－甲基异恶唑－5－基）－N－甲氧基甲基]噻吩磺酰胺（定量产率）。

E、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－N－甲氧基甲基－3－氨磺酰基－2－噻吩羰基氯

将 2－羧基－3－[N－（4－氯－3－甲基异恶唑－5－基）－N－甲氧基甲基]噻吩磺酰胺（1.5 g, 4.1 mmol）溶解在 THF（10 ml）和氯仿（5 ml）的混合物中，然后在 0℃下向该溶液中添加吡啶（1 滴），接着添加 2 M 草酰氯溶液（4.5 ml, 9.0 mmol）。在室温下搅拌反应混合物

过夜。处理时，减压浓缩反应混合物，以除去所有的挥发性物质。得到所希望的产物，其为粘性油状物，静置时固化。

实施例 52

N^2（－4 氯－3－甲基－5－异恶唑基）－N－（3－羟基－2，4，6－三甲基苯基）－3－氨磺酰基－2－噻吩羧酰胺

A、3－乙酰氧基－2，4，6－三甲基苯胺

在 0℃下向 2，4，6－三甲基苯酚（10 g, 73.5 mmol）和三乙胺（11.1 g, 110.3 mmol）之乙酸乙酯（200 ml）溶液中滴加乙酰氯（7.5 g, 95.6 mmol）。搅拌混合物过夜。用水淬灭反应，有机层用 1 N 盐酸洗涤。按常规干燥和浓缩有机层。残留物在室温下用 70%硝酸和浓硫酸硝化。搅拌棕色反应混合物 1 小时，倾倒至冰水中。用乙酸乙酯萃取产物，萃取物用水洗涤，用硫酸镁干燥，然后浓缩，得到所希望的硝基产物。该化合物在甲醇中通过顺序添加氯化铵和锌粉而被还原。剧烈搅拌该放热反应，直至回到室温（2 小时）。处理时，过滤粗混合物，用甲醇淋洗滤饼。浓缩甲醇溶液，残留物在乙酸乙酯和 1 N 氢氧化钠之间分配。有机层用硫酸镁干燥，然后浓缩，得到 3－乙酰氧基－2，4，6－三甲基苯胺。

B、N^2（－4 氯－3－甲基－5－异恶唑基）－N－（3－羟基－2，4，6－三甲基苯基）－3－氨磺酰基－2－噻吩羧酰胺

使上述胺（实施例 52 A）与实施例 51 的产物在 THF 中于 0℃下

反应，由此合成 N^2（－4 氯－3－甲基－5－异恶唑基）－N－（3－羟基－2，4，6－三甲基苯基）－3－氨磺酰基－2－噻吩羧酰胺。使反应混合物温热至室温，并搅拌 2 小时。处理时，将反应混合物倾倒至 0.05 N 盐酸中，然后用乙酸乙酯萃取产物。有机层用 0.05 N 盐酸、水、半饱和的碳酸氢钠、水、盐水洗涤，用硫酸镁干燥，然后浓缩。用柱色（硅胶，40％乙酸乙酯/己烷）进行纯制，得到 N^2（－4 氯－3－甲基－5－异恶唑基）－N－（3－羟基－2，4，6－三甲基苯基）－N－甲氧基甲基－3－氨磺酰基－2－噻吩羧酰胺。在 65－72℃搅拌该羧酰胺在 THF 和浓盐酸中的溶液 3.5 小时。处理时，冷却反应混合物，并倾倒至水中。用乙酸乙酯萃取产物。用水、盐水、饱和的碳酸氢钠、盐水洗涤萃取物，用硫酸镁干燥，然后浓缩为油状物。在脱除 MOM 基团的保护时，将乙酰氧基水解为相应的羟基。得到固体状的 N^2（－4 氯－3－甲基－5－异恶唑基）－N－（3－羟基－2，4，6－三甲基苯基）－3－氨磺酰基－2－噻吩羧酰胺（熔点为 75－78℃，54％）。

实施例 53

具有内皮肽拮抗剂和/或激动剂活性之化合物的鉴别法

具有内皮肽拮抗剂潜力的化合物通过其与 ^{125}I 标记之 ET－1 在经分离之细胞膜上竞争结合人 ET_A 受体或 ET_B 受体的能力来鉴别。试验化合物作为内皮肽之生物组织反应的拮抗剂或激动剂之有效性亦可通过测定其对分离之鼠胸主动脉环节受内皮肽所诱发之收缩的影响来评估。化合物作为 ET_B 受体之拮抗剂或激动剂的能力可由试验化合物抑

制内皮肽－1 诱发所培养的牛主动脉内皮细胞释放前列环素的能力来决定。

A、抑制内皮肽结合作用－结合试验＃1：抑制与 ET_A 受体结合的作用

TE671 细胞（ATCC No. HTB 139）表达 ET_A 受体。此等细胞于 T－175 烧瓶中生长至融合为止。自多个重复的烧瓶中刮下细胞汇集在一起，于 190×g 下离心 10 分钟。使用 Tenbroeck 均化器，将细胞悬浮于含 10 mM EDTA 之磷酸盐缓冲生理盐水（PBS）中。悬浮液于 4℃、57800×g 下离心 15 分钟，沉淀物再悬浮于 5 ml 缓冲液 A（5 mM HEPES 缓冲液，pH 7.4，包含抑蛋白酶肽（100 KIU/ml)），然后冷冻及解冻一次。添加 5 ml 缓冲液 B（5 mM HEPES 缓冲液，pH 7.4，含 10 mM $MnCl_2$ 和 0.001％ 脱氧核糖核酸酶 I)，通过反转来混合悬浮液，然后于 37℃下培养 30 分钟。如上所述，混合物于 57800×g 下离心，沉淀物以缓冲液 A 洗涤 2 次后，再悬浮于缓冲液 C（30 mM HEPES 缓冲液，pH 7.4，含抑蛋白酶肽（100 KIU/ml)），蛋白质终浓度为 2 mg/ml，保存在－70℃下，直到使用时为止。

以结合作用缓冲液（30 mM HEPES 缓冲液，pH 7.4，含 150 mM NaCl、5 mM $MgCl_2$、0.5％杆菌肽）稀释膜悬浮液至 8μg/50μl 的浓度。添加 ^{125}I－内皮肽－1（3000 cpm，50 ml）至 50μl 之（A）内皮肽－1（用于非专一性结合作用)，终浓度为 80 nM；（B）结合作用缓冲液（用于总结合作用)；或（C）试验化合物（终浓度 1 nM 至 100μM）中。取包含 8μg 膜蛋白质的膜悬浮液（50μl）加至各（A)、(B）或（C）

中。振荡混合物，于 4℃下培养 16－18 小时，再于 4℃及 2500×g 下离心 25 分钟。或者，于 24℃下培养。当于 24℃下培养时，IC_{50}浓度比在 4℃下培养时高 2 至 10 倍。因此，当比较本文所提供化合物之间的IC_{50}浓度时，必须注意此点。

倾析包含未结合之放射活性的上清液，取沉淀物于 Genesys 多孔式 γ 计数器上计数。根据下列公式计算抑制结合作用的程度（D）：

$$\%D=100-\frac{(C)-(A)}{(B)-(A)}\times 100$$

每项试验通常进行三次。

B、抑制内皮肽结合作用－结合试验＃2：抑制与ET_B受体结合的作用

以编码ET_B受体的 DNA 转染 COS7 细胞。所产生的可表达人ET_B受体之细胞于 T－150 烧瓶中生长至融合。依上述方法制备膜。使用膜制剂，以结合作用缓冲液稀释至 1μg/50μl 的浓度，依上述进行结合作用分析。

简言之，由上述已接受编码ET_B受体之 DNA 转染并于其表面上表达人ET_B受体的 COS7 细胞于 T－175 烧瓶中生长至融合。自多个重覆的烧瓶中刮下细胞汇集在一起，于 190×g 离心 10 分钟。使用 Tenbroeck 均化器，使细胞悬浮于含 10 mM EDTA 的磷酸盐缓冲生理盐（PBS）。悬浮液于 4℃、57800×g 下离心 15 分钟，沉淀物再浮于 5 ml 缓冲液 A

（5 mM HEPES 缓冲液，pH 7.4，含抑蛋白酶（100 KIU/ml)），然后冷冻及解冻一次。添加 5 ml 缓冲液 B（5 mM HEPES 缓冲液，pH 7.4，含 10 mM $MnCl_2$ 和 0.001%脱氧核糖核酸酶 I)，通过反转来混合悬浮液，然后于 37℃下培养 30 分钟。依上述，混合物于 57800×g 下离心，沉淀物以缓冲液 A 洗涤 2 次后，再悬浮于缓冲液 C（30 mM HEPES 缓冲液，pH 7.4，含抑蛋白酶肽（100 KIU/ml)），蛋白质终浓度为 2 mg/ml。

依上述，使用稀释至 1μg/50μl 结合作用缓冲液的膜制剂，进行结合作用分析法。

C、对抗内皮肽诱发分离之鼠胸主动脉环收缩之活性的试验

试验化合物作为内皮肽之生物组织反应的拮抗剂或激动剂的有效性分析法是通过测定其对内皮肽诱发分离之鼠胸主动脉环之收缩作用的影响（见例如：Borges 等人（1981），Eur. J. Pharmacol. 165：223－230）或测定其单独添加时使组织收缩的能力来估测的。

将试验化合物制成 100μM 原料液。若必须溶解，先使化合物溶于最 DMSO 中，以 150 mM NaCl 稀释。由于 DMSO 可使主动脉环放松，因此测试含有不同浓度 DMSO 的对照组溶液。

自成鼠主动脉上切下胸主动脉部分，小心剥下内皮，切成 3 毫米环节。环节在 2 g 预负载量下悬浮于 10 ml 器官浴中。器官浴中填充以 95%O_2 和 5%CO_2 气体混合物饱和的 Krebs'－Henseleit 溶液（118 mM NaCl、4.7 mM KCl、1.2 mM $MgSO_4$、1.2 mM KH_2PO_4、25 mM $NaHCO_3$、

2.5 mM $CaCl_2$、10 mM D－葡萄糖）。

作为内皮肽所诱发胸主动脉环收缩之拮抗剂的活性与作为内皮肽与内皮肽受体结合作用之抑制剂的活性之间有相关性。pA_2 为 IC_{50} 对数值的线性函数。

D、对 ET_B 受体具有激动剂和/或拮抗剂活性之化合物的鉴别法

1、刺激前列环素释放

由于内皮肽－1 刺激经培养之牛主动脉内皮细胞释放前列环素，因此大致上依 Filep 等人（1991） Biochem. Biophys. Res. Commun. 177 171－176 所述测定 6－酮基 $PGF_{1\alpha}$，由化合物抑制内皮肽－1 诱发此等内皮肽细胞释放前列环素的能力，鉴定具有激动剂或拮抗剂活性的化合物。牛主动脉细胞来自经胶原处理的牛主动脉，接种至培养皿中，于补充已热失活的 15%胎牛血清和 L－谷酰胺（2 mM）、青霉素、链霉素和 fungizone 的 199 培养基中生长，并进行培养至少 4 次。细胞再接种于相同培养基的六孔板中。待细胞达融合后，于分析前 8 小时更换培养基。细胞再 a）与培养基单独培养，b）与含内皮肽－1（10 nM）的培养基培养，c）与试验化合物单独培养，及 d）与试验化合物＋内皮肽－1（10 nM）培养。

培养 15 分钟后，取出各孔中的培养基，由直接免疫分析法测定 6－酮基 $PGF_{1\alpha}$ 浓度，由接受内皮肽－1 处理之细胞释放的 6－酮基 $PGF_{1\alpha}$ 量减去接受相同处理但未受内皮肽－1 处理之细胞释放的量，由其差值计算前列环素产量。会刺激 6－酮基 $PGF_{1\alpha}$ 释放的化合物具有激动剂活

性，而那些抑制内皮肽－1、6－酮基 $PGF_{1\alpha}$ 释放的化合物则具有拮抗剂活性。

2、抑制沙洛弗毒素 6c 所诱发的收缩作用

沙洛弗毒素 6c 为专一性 ET_B 拮抗剂，使鼠胃底剥条收缩。采用试验化合物抑制此沙洛弗毒素 6c 所诱发之鼠胃底剥条收缩的有效性，作为 ET_B 拮抗剂活性的测定值。取 2 条经分离之鼠胃底剥条，在 1 g 负载量下悬浮于器官浴中，器官浴填充包含 10μM 环（D-Asp－Pro－D-Val－Leu－D-Trp）（BQ－123；参见 Ishikawa 等人的第 5,114,918 号美国专利）、5μM 吲哚美辛并以 95% O_2/5% CO_2 气体混合物饱和的 Kreb's－Henseleit 溶液。在等量下测定张力的变化，并采用连接于转换器的 Grass Polygraph 记录。以累进式添加沙洛弗毒素 6c 至其中一个剥条上，同时取第二个剥条先与试验化合物预培养 15 分钟，然后再添加累进剂量的沙洛弗毒素 6c。检查试验化合物对沙洛弗毒素 6c 的浓度－反应曲线的影响。

E、以去氧皮质甾酮乙酸盐（DOCA）高血压鼠模型于活体内分析特定化合物的活性

于去氧皮质甾酮乙酸盐（DOCA）高血压鼠模型中测试本文所揭示的几种特定化合物。进行此等试验时，根据 Ornmsbee 等人（1973），the J. Pharm. Sci. 62:255－257 的方法，制备含 47 mg DOCA 的硅橡胶 MDX4－4210 弹性体植入物。简言之，将 DOCA 加入硅橡胶植入物中，使之

持续释放。制备植入物时，使 DOCA 加入未聚合的硅橡胶中，添加催化剂，然后将混合物塑成半圆柱形。

取 Sprague Dawley 鼠（7 至 8 周大），在氯胺酮麻醉下进行单侧肾切除术，将 DOCA一植入物在动物左腹背面上。使鼠恢复 3 周。恢复期间，可自由取用正常鼠饲料，及改用 0.9% NaCl 饮用溶液替代饮水。鼠在 3 周内发展出高血压。

所有动物均在手术后 21 天至 30 天之间用于试验。此等动物的平均动脉血压在 165－200 毫米汞柱之范围内。

实验当天，在甲己炔巴比妥（brevital）麻醉下，将导管插入右股动脉中用于测量血压，及插入右股静脉中用于给药特定化合物。动物置入栅栏内，使之恢复至少 60 分钟，或直到记录到平稳的平均动脉血压为止。此时，经静脉内以 60 分钟输液，或经口导管给予特定化合物或对照组载剂。再连续测量血压 10 小时。

F、在清醒之自主性阻断的大鼠之活体内活性分析模式中测定特定化合物经静脉内给药对 ET－1 所诱发之加压素反应的影响

麻醉（甲己炔巴比妥 50 mg/kg，IP）雄性 Sprague Dawley 鼠（250－450 g），将导管插入股动脉中测定平均动脉压（MAP），插入股静脉的导管则供经静脉内给药。动物置入栅栏内，使之恢复意识。30 分钟后，给药自主性阻断剂（阿托品甲基硝酸盐，3 mg/kg，IV，随后给药心得安（propranalol），2 mg/kg，IV）。1 小时后，动物接受大丸剂载剂注射（0.5 ml），30 分钟后，经静脉内大丸剂给药 ET－1（对照组，1 μ

g/kg)。由接受此等处理中恢复后，经静脉内大丸剂给药试验化合物（0.5 ml），30 分钟后再给予 ET－1。结果以给药试验化合物后对 ET－1 诱发之加压素反应与接受对照组 ET－1 处理所诱发之加压素反应比较得到的抑制作用百分比表示。有时候在给药试验化合物 90 分钟后才进行第三次 ET－1 处理。

G、结果

1、体外

前述实施例的化合物对 ET_A 和 ET_B 受体的各 IC_{50} 均已测定。几乎所有化合物对 ET_A 及 ET_B 受体之一或二者之 IC_{50} 均低于 10μM。许多化合物的 IC_{50} 低于 10μM，其他化合物的 IC_{50} 低于约 1μM，有些化合物的 IC_{50} 低于约 0.1μM。许多化合物对 ET_A 受体的 IC_{50} 远低于（10 至 100 倍或更多）对 ET_B 受体，因此对 ET_A 受体具选择性。其他化合物则对 ET_B 受体具选择性。

2、活体内

a、均已在高血压鼠模型中测试几种特定化合物，如 N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－（N－(4－甲基苯基)氨基羰基）噻吩－3－磺酰胺、N－（4－溴－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）苄基]苯并[b]噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[3，4－（亚甲二氧基）苄基]苯并[b]噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[β－羟基－3，4

一（亚甲二氧基）苯基乙基]噻吩－3－磺酰胺、以及 N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[（3，4－亚甲二氧基）苄基羰基]噻吩－3－磺酰胺，且可有效降低血压。

b、均已在自主性阻断且血压正常的鼠模型中测试几种特定化合物，如 N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－{[3，4－（亚甲二氧基）苯基]乙酰基}噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－{[2－乙酰基－4，5－（亚甲二氧基）苯基]氨基羰基}噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[（4－甲氧基－2－甲基苯基）氨基羰基]噻吩－3－磺酰胺、N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[（2－氰基－4，5－二甲氧基苯基）氨基羰基]噻吩－3－磺酰胺、以及 N－（4－氯－3－甲基－5－异恶唑基）－2－[2－甲基－4，5－（亚甲二氧基）苯基乙酰基]噻吩－3－磺酰胺，它们都显示出具有较高的活性，在低于 30 mg/kg 的剂量时在 30 分钟的时间内降低血压约 30%，而在 60 mg/kg 的剂量时降低超过 50%。试验混合物在平均 30－60 mg/kg 的剂量时可抑制加压反应 40－60%。

由于一些修饰对本领域技术人员是显而易见的，因此对本发明仅受所附的权利要求限制。