[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[12] 发明专利说明书

专利号 ZL 99808666.5

[51] Int. Cl.
C07C 335/42 (2006.01)
C07C 311/58 (2006.01)
C07D 333/20 (2006.01)
C07D 307/52 (2006.01)
C07D 213/40 (2006.01)
A61K 31/64 (2006.01)

[45] 授权公告日 2007 年 8 月 8 日

[11] 授权公告号 CN 1330632C

[51] Int. Cl. (续)
A61K 31/38 (2006.01)
A61K 31/34 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
A61P 9/06 (2006.01)

[22] 申请日 1999.7.3 [21] 申请号 99808666.5

[30] 优先权

[32] 1998. 7.16 [33] DE [31] 19832009.4

[86] 国际申请 PCT/EP1999/004643 1999.7.3

[87] 国际公布 WO2000/003978 德 2000.1.27

[85] 进入国家阶段日期 2001.1.15

[73] 专利权人 萨诺费 -阿文蒂斯德国有限公司

地址 德国法兰克福

[72] 发明人 H·黑茨彻 H·C·恩格勒特

H·古戈雷恩

[56] 参考文献

EP0657423A 1995.6.14

EP0612724A 1994.8.31

审查员 陈 矛

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事务所

代理人 吴亦华

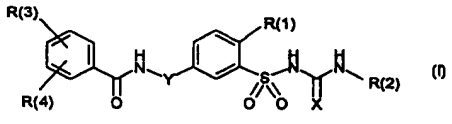
权利要求书 4 页 说明书 41 页

[54] 发明名称

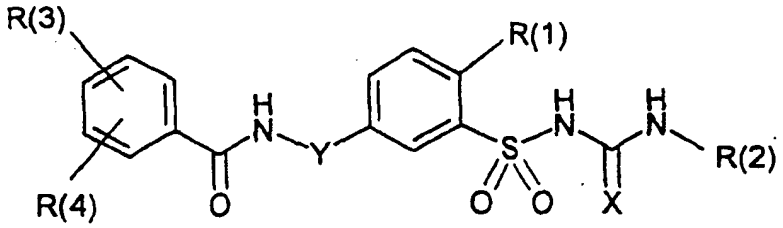
2,5 - 取代的苯磺酰脲及硫脲、它们的制备方法、它们的用途和包含它们的药物制剂

[57] 摘要

本发明涉及式(I)的新颖的 2，5 - 取代的苯磺酰脲及硫脲，其中 R(1)、R(2)、R(3)、R(4)、X 和 Y 具有如权利要求书所引用的含义。 本发明化合物是很有价值的药物活性成分。 式(I)化合物具有 ATP - 敏感性钾通道抑制作用，适合于治疗心血管病症、尤其是心律失常，预防突发性心性死亡或增加心脏收缩性。 本发明也涉及制备式(I)化合物的方法、它们的用途和含有所述化合物的药物制剂。



1、式 I 化合物，



I

其中

X 是氧或硫；

Y 是 $-(CR(5)_2)_n-$；

R(1)是

1. 苯基，它是未取代的或者被一个或两个相同或不同的取代基取代，取代基来自由卤素、(C_1-C_4)-烷基、(C_1-C_4)-烷氧基、$-S(O)_m-(C_1-C_4)$-烷基、氨基、羟基、硝基、三氟甲基、氰基、羟基羰基、氨基甲酰基、(C_1-C_4)-烷氧基羰基和甲酰基组成的组；或

3. 单环杂芳基，具有一个或两个相同或不同的环杂原子，来自由氧、硫和氮组成的组；或

4. $-S(O)_m-$苯基；或

5. (C_2-C_5)-烯基，它是未取代的；或

6. (C_2-C_5)-炔基，它是未取代的；

R(2)是氢或 (C_1-C_3)-烷基；

R(3)和 R(4)彼此独立地是氢、卤素或 (C_1-C_4)-烷氧基；

各基团 R(5)都是彼此独立的，可以是相同或不同的，是氢或 (C_1-C_3)-烷基；

m 是 0、1 或 2；

n 是 1、2、3 或 4；

所有它们的立体异构形式或其任意比例的混合物或其生理学上

可耐受的盐。

2、如权利要求 1 所要求保护的式 I 化合物，其中 R(1)是

1. 苯基，它是未取代的或者被一个取代基取代，取代基来自由卤素、(C_1-C_4)-烷基、(C_1-C_4)-烷氧基、$-S(O)_m-(C_1-C_4)$-烷基、三氟甲基和硝基组成的组；或

2. 单环杂芳基，具有一个或两个相同或不同的环杂原子，来自由氧、硫和氮组成的组；或

3. -S-苯基；或

4. (C_2-C_3)-烯基；或

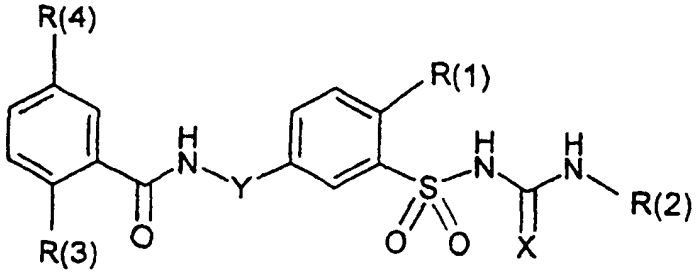
5. 乙炔基，

所有它们的立体异构形式或其任意比例的混合物或其生理学上可耐受的盐。

3、如权利要求 1 或 2 所要求保护的式 I 化合物，其中 R(2)是(C_1-C_3)-烷基，所有它们的立体异构形式或其任意比例的混合物或其生理学上可耐受的盐。

4、如权利要求 1 或 2 所要求保护的式 I 化合物，其中 Y 是$-(CH_2)_n-$，所有它们的立体异构形式或其任意比例的混合物或其生理学上可耐受的盐。

5、如权利要求 1 或 2 所要求保护的式 Ia 化合物，



Ia

其中 Y 是$-CH_2-CH_2-$;

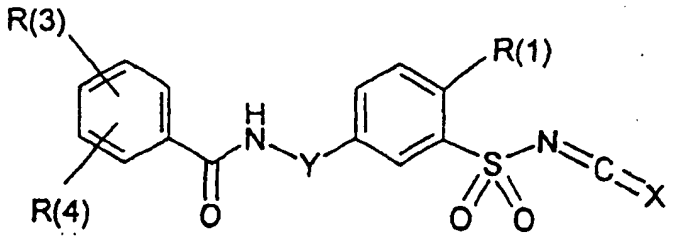
R(2)是甲基、乙基或异丙基;

R(3)是(C_1-C_4)-烷氧基;

R(4)是卤素;

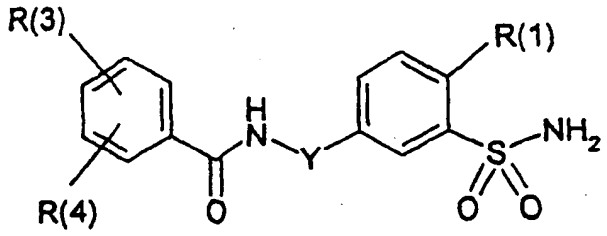
所有它们的立体异构形式或其任意比例的混合物或其生理学上可耐受的盐。

6、如权利要求 1 至 5 任一项所要求保护的式 I 化合物的制备方法，包括使式 VIII 化合物



VIII

与式 $R(2)-NH_2$ 胺反应，或者对于其中 X 是硫的式 I 化合物的制备来说，使式 III 苯磺酰胺



III

或其盐与式 R(2)-N=C=S 的 R(2)取代的异硫氰酸酯反应，或者对于其中 X 是氧的式 I 化合物的制备来说，使式 III 苯磺酰胺或其盐与式 R(2)-N=C=O 的 R(2)取代的异氰酸酯或式 Cl_3C-CO-NH-R(2)的 R(2)取代的 2,2,2-三氯乙酰胺反应，或者对于其中 X 是氧的式 I 化合物的制备来说，使相应的其中 X 是硫的式 I 化合物的硫脲基进行脱硫作用，其中 R(1)、R(2)、R(3)、R(4)、X 和 Y 具有权利要求 1 至 5 之任一项所示含义。

7、如权利要求 1 至 5 任一项所要求保护的式 I 化合物和/或其生理学上可耐受的盐在制备药物中的用途。

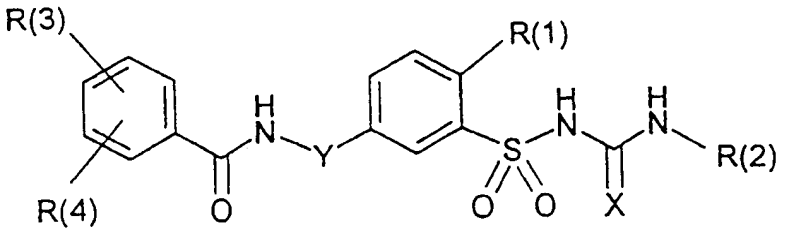
8、如权利要求 7 所述的用途，其中所述药物为 ATP-敏感性钾通道抑制剂。

9、如权利要求 7 所述的用途，其中所述药物用于治疗或预防心血管病症、脑血管病症、心脏缺血的状况、减弱的心肌收缩力或心律失常，或者用于防止突发性心性死亡，或者用于改善心脏移植术后的心脏功能。

10、药物制剂，包含一种或多种如权利要求 1 至 5 任一项所要求保护的式 I 化合物和/或其生理学上可耐受的盐和药学上可耐受的载体。

2,5-取代的苯磺酰脲及硫脲、它们的制备方法、它们的用途和包含它们的药物制剂

本发明涉及式 I 的新颖的 2,5-取代的苯磺酰脲及硫脲，



I

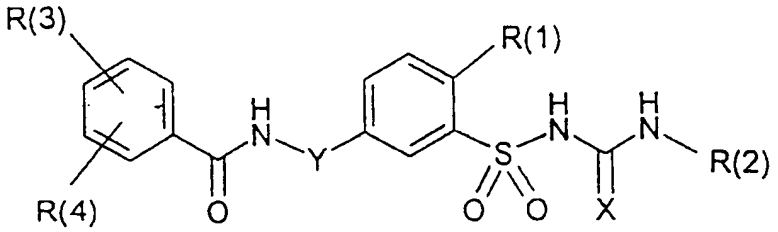
其中 R(1)、R(2)、R(3)、R(4)、X 和 Y 具有如下所示含义，该化合物是重要的药物活性化合物。式 I 化合物对 ATP-敏感性钾通道具有抑制作用，例如适合于治疗心血管体系病症、特别是心律失常，预防突发性心性死亡或增加心脏收缩性。本发明进而涉及式 I 化合物的制备方法、它们的用途和包含它们的药物制剂。

某些苯磺酰脲具有降血糖作用。格列本脲在治疗学上用作糖尿病治疗剂，被视为这种类型降血糖磺酰脲的原型。格列本脲阻滞 ATP-敏感性钾通道，作为研究工具，用于探察这种类型的钾通道。除了它的降血糖作用以外，格列本脲还具有其他作用，这些作用同样归因于 ATP-敏感性钾通道的阻滞，不过至今仍不能在治疗学上加以利用。这些作用特别包括抗心脏纤维性颤动作用。不过，在利用格列本脲所进行的心室纤维性颤动或其早期阶段的治疗中，由该物质同时产生的降血糖作用可能是不需要的或者甚至是危险的，因为它可能进一步恶化患者的病情。

专利申请 EP-A-612724、EP-A-657423、EP-A-661264、EP-A-726250、EP-A-727416、EP-A-727417 和 EP-A-728741 公开了抗纤维性颤动的苯磺酰脲及硫脲，所具有的降血糖作用减少了。不过，这些化合物的性质在多方面仍是不能令人满意的，进而存在对具有更可

取的药效学和药物动力学性质的化合物的需求，该化合物特别更适合于治疗紊乱的心脏节律及其所造成的后果。现已惊人地发现，某些在 2-位含有不饱和基团的2,5-取代的苯磺酰脲及硫脲对ATP-敏感性钾通道具有显著作用。

本发明因此涉及式 I 化合物，



I

其中

X 是氧或硫;

Y 是-(CR(5)$_2$)$_n$-;

R(1)是

1. 苯基，它是未取代的或者被一个或两个相同或不同的取代基取代，取代基来自由卤素、(C_1-C_4)-烷基、(C_1-C_4)-烷氧基、-S(O)$_m$-(C_1-C_4)-烷基、苯基、氨基、羟基、硝基、三氟甲基、氰基、羟基羰基、氨基甲酰基、(C_1-C_4)-烷氧基羰基和甲酰基组成的组；或

2. 萘基；或

3. 单环或二环杂芳基，具有一个或两个相同或不同的环杂原子，来自由氧、硫和氮组成的组；或

4. -S(O)$_m$-苯基；或

5. (C_2-C_5)-烯基，它是未取代的或者被一个基团取代，该基团来自由苯基、氰基、羟基羰基和(C_1-C_4)-烷氧基羰基组成的组；或

6. (C_2-C_5)-炔基，它是未取代的或者被一个基团取代，该基团来自由苯基和(C_1-C_4)-烷氧基组成的组;

R(2)是氢或(C_1-C_3)-烷基;

R(3)和 R(4)彼此独立地是氢、卤素或(C_1-C_4)-烷氧基;

各基团 R(5)都是彼此独立的，可以是相同或不同的，是氢或(C_1-C_3)-烷基；

m 是 0、1 或 2；

n 是 1、2、3 或 4；

所有它们的立体异构形式及其任意比例的混合物和其生理学上可耐受的盐。

如果残基、基团、取代基或变量在式 I 化合物中出现多次，那么它们都可以彼此独立地具有所示含义，并且在每种情况下可以是相同或不同的。

除非另有所述，术语烷基表示直链或支链饱和烃基团。这也适用于由此衍生的基团，例如烷氧基、烷氧基羰基或-S(O)$_n$-烷基。烷基基团的例子是甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、仲丁基、异丁基或叔丁基。烷氧基的例子是甲氧基、乙氧基、正丙氧基或异丙氧基。

烯基和炔基代表直链或支链、单或多不饱和的烃基团，其中的双键和/或叁键可以位于任意所需的位置。烯基和炔基的例子是乙烯基、丙-2-烯基（烯丙基）、丙-1-烯基、丁烯基、3-甲基丁-2-烯基、乙炔基、丙-2-炔基（炔丙基）、丙-1-炔基、丁-2-炔基和丁-3-炔基。

卤素是氟、氯、溴或碘，优选为氯或氟。

在取代的苯基基团中，取代基可以位于任意所需的位置。在单取代的苯基基团中，取代基可以位于 2-位、3-位或 4-位；在二取代的苯基基团中，取代基可以位于 2,3-位、2,4-位、2,5-位、2,6-位、3,4-位或 3,5-位。如果苯基基团进一步携带苯基基团作为取代基，那么该苯基基团本身也可以是未取代的或者可以被一个或两个相同或不同的、如对于第一苯基基团上的取代基所述类型的取代基取代，但是苯基基团除外。萘基可以是 1-萘基或 2-萘基。

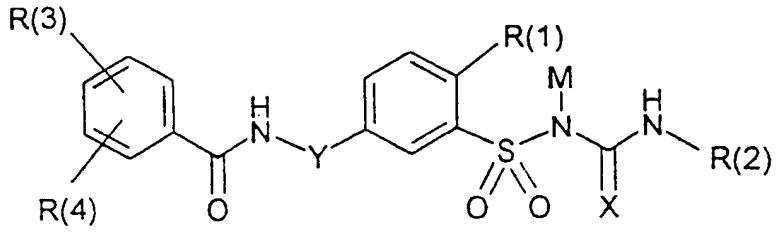
对杂芳基的理解是单环或二环芳族环系的基团，在单环体系的情况下，具有 5-元环或 6-元环，在二环体系的情况下，具有两个稠合的 5-元环、与 5-元环稠合的 6-元环或两个稠合的 6-元环。它们可以被认为是这样的基团，其由环戊二烯基、苯基、并环戊二烯基、茚基或萘基的

一个或两个 CH 基和/或 CH_2 基被 S、O、N、NH（或携带取代基的 N，例如 N-CH_3）取代而衍生，其中保留了该芳族环系或形成一个芳族环系。除了一个或两个环杂原子以外，它们还含有三至九个环碳原子。杂芳基的例子特别是呋喃基、噻吩基、吡咯基、咪唑基、吡唑基、1,3-噁唑基、1,2-噁唑基、1,3-噻唑基、1,2-噻唑基、吡啶基、哒嗪基、吡嗪基、嘧啶基、吲哚基、苯并呋喃基、苯并噻吩基、喹啉基、异喹啉基或苯并吡喃基。杂芳基基团可以通过任意适合的碳原子键合。例如，噻吩基基团可以是 2-噻吩基基团或 3-噻吩基基团，呋喃基基团可以是 2-呋喃基基团或 3-呋喃基基团，吡啶基基团可以是 2-吡啶基基团、3-吡啶基基团或 4-吡啶基基团。从 1,3-噻唑或咪唑衍生的基团可以通过 2-位、4-位或 5-位键合。适合的氮杂环也可以是 N-氧化物，或者是具有从生理学上可耐受的酸衍生的阴离子作为抗衡离子的季盐。吡啶基基团因此例如可以是吡啶 N-氧化物。

本发明包括所有式 I 化合物的立体异构形式。式 I 化合物中存在的不对称中心都可以彼此独立地具有 S 构型或 R 构型。本发明包括所有可能的对映异构体和非对映异构体，以及任意比例的两种或多种立体异构形式的混合物，例如对映异构体和/或非对映异构体的混合物。对映异构体因此是发明的主题，它们是对映异构体纯的左旋和右旋异构体形式、外消旋物的形式和任意比例的两种对映异构体混合物的形式。在存在顺/反异构现象的情况下，顺式与反式和任意比例的这些形式的混合物是本发明主题。各立体异构体的制备可以这样进行，如果需要的话，按照常规方法分离混合物，例如色谱法或结晶法，或者在合成中利用立体化学均一的起始物，及利用立体选择性反应。如果适当的话，在立体异构体的分离前可以进行衍生作用。立体异构体的分离可以在合成过程中的式 I 化合物阶段或中间体阶段进行。本发明也包括所有式 I 化合物的互变异构形式。

式 I 化合物的生理学上可耐受的盐特别是无毒的盐或药学上可利用的盐。它们可以含有无机或有机的盐组分（另见雷明顿制药科学（Remington's Pharmaceutical Sciences），A. R. Gennaro (Ed.)，

Mack Publishing Co., 17th Edition, page 1418 (1985))。这样的盐例如可以从式I化合物和无毒的无机或有机碱制备，例如适当的碱金属化合物或碱土金属化合物，如氢氧化钠或氢氧化钾，或氨或有机氨基化合物或铵的氢氧化物。按照惯常操作，用于制备盐的、式I化合物与碱的反应一般在溶剂或稀释剂中进行。由于生理学和化学的稳定性，有利的盐在酸性基团的存在下多数是钠、钾、镁或钙盐或铵盐。被磺酰基取代的（硫）脲基氮原子上的成盐作用导致生成式II化合物：



II

其中R(1)、R(2)、R(3)、R(4)、X和Y具有如上所示含义，阳离子M例如是碱金属离子或当量的碱土金属离子，例如钠、钾、镁或钙离子，或未取代的铵离子或具有一个或多个有机基团的铵离子。铵离子M例如也可以是从氨基酸的质子化所得到的阳离子，特别是从碱性氨基酸得到的阳离子，例如赖氨酸或精氨酸。

含有一个或多个碱性、也就是可质子化基团的式I化合物能够以生理学上可耐受的无机或有机酸的酸加成盐的形式存在，按照本发明，例如用作与氯化氢、磷酸、硫酸或有机羧酸或磺酸形成的盐，有机羧酸或磺酸例如是对甲苯磺酸、乙酸、酒石酸、苯甲酸、富马酸、马来酸、柠檬酸。如果式I化合物在分子中同时含有酸性和碱性基团，那么除了所述的盐形式以外，本发明也包括内盐或内铵盐（两性离子）。通过本领域技术人员已知的常规方法，也可以从式I化合物得到酸加成盐，例如在溶剂或分散剂中与有机或无机酸混合。本发明也包括所有这样的式I化合物的盐，它们由于生理学可耐受性低，不适合直接用在药物中，但是例如适合作为化学反应或生理学上可耐受盐的制备的中间体。

本发明进而包括所有式I化合物的溶剂化物，例如水合物或与醇的

加合物，和式 I 化合物的衍生物，例如酯或酰胺，以及药物前体和活性代谢产物。

式 I 中，Y 优选为$-(CH_2)_n-$，特别优选为$-CH_2-CH_2-$。

R(1)优选为

1. 苯基，它是未取代的或者被一个取代基取代，取代基来自由卤素（优选为氟或氯）、(C_1-C_4)-烷基（优选为甲基）、(C_1-C_4)-烷氧基（优选为甲氧基）、$-S(O)_m-(C_1-C_4)$-烷基（优选为$-S(O)_m-$甲基）、三氟甲基和硝基组成的组，其中该取代基优选在对位；或

2. 单环杂芳基，具有一个或两个（优选为一个）相同或不同的环杂原子，来自由氧、硫和氮组成的组，特别是呋喃基、噻吩基或吡啶基，尤其是 2-呋喃基、2-噻吩基、2-吡啶基或 3-吡啶基；或

3. -S-苯基；或

4. (C_2-C_3)-烯基，特别是乙烯基或烯丙基；或

5. 乙炔基或 2-苯基乙炔基，特别是乙炔基。

R(2)优选为(C_1-C_3)-烷基，特别优选为甲基、乙基或异丙基。

优选地，基团 R(3)和(4)之一是卤素，特别是氯，另一个是(C_1-C_4)-烷氧基，特别是(C_1-C_3)-烷氧基，尤其是甲氧基。

此外，基团 R(3)和(4)之一优选在苯环的 2-位，另一个在 5-位。特别优选地，含有基团 R(3)和(4)的苯甲酰基基团在 2-位携带基团 R(3)，它是(C_1-C_4)-烷氧基，特别是(C_1-C_3)-烷氧基，尤其是甲氧基，在 5-位携带基团 R(4)，它是卤素，特别是氯。

R(5)优选为来自由氢和甲基组成的组的基团，特别优选为氢。

n 优选为 1、2 或 3，特别优选为 2。

优选的式 I 化合物是其中所含有的一个或多个基团具有优选含义的那些，所有优选的取代基定义组合都是本发明的主题。关于所有优选的式 I 化合物，本发明也包括所有它们的立体异构形式及其任意比例的混合物，以及它们的生理学上可耐受的盐。

因此，一组优选的化合物来自这样的式 I 化合物，其中 R(1)是

1. 苯基，它是未取代的或者被一个取代基取代，取代基来自

由卤素、(C_1-C_4)-烷基、(C_1-C_4)-烷氧基、$-S(O)_n-(C_1-C_4)$-烷基、三氟甲基和硝基组成的组；或

2. 单环杂芳基，具有一个或两个相同或不同的环杂原子，来自由氧、硫和氮组成的组；或

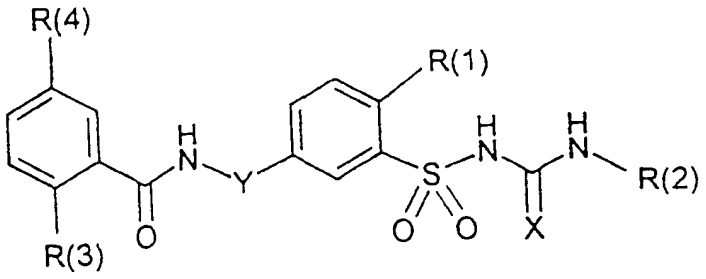
3. -S-苯基；或

4. (C_2-C_3)-烯基；或

5. 乙炔基或2-苯基乙炔基，

式I中所有其他取代基具有根据本发明的化合物的上述定义所示含义，所有它们的立体异构形式及其任意比例的混合物和其生理学上可耐受的盐。

另一组优选的化合物例如来自式Ia化合物



Ia

其中Y是$-CH_2-CH_2-$；

R(2)是甲基、乙基或异丙基；

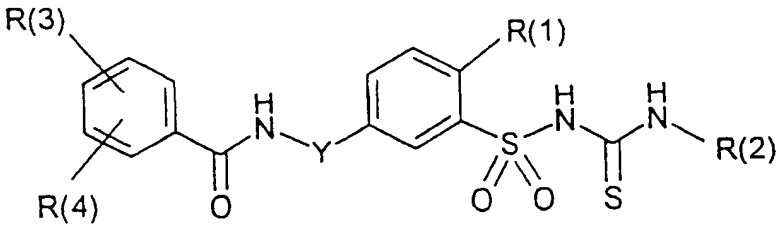
R(3)是(C_1-C_4)-烷氧基；

R(4)是卤素；

式Ia中的基团R(1)具有根据本发明的化合物的上述定义所示含义，所有它们的立体异构形式及其任意比例的混合物和其生理学上可耐受的盐。

本发明也涉及式I化合物的制备方法，见下文说明，通过该方法可得到根据本发明的化合物。

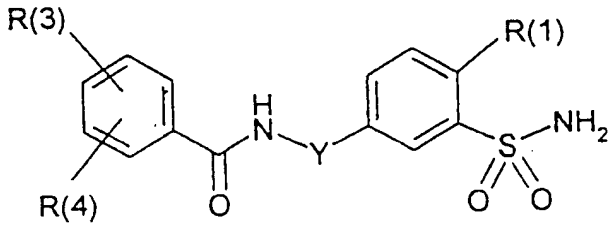
其中X是硫的式I化合物、也就是式Ib的2,5-取代的苯磺酰硫脲



Ib

其中 R(1)、R(2)、R(3)、R(4)和 Y 具有上述含义，

例如可以如下制备，使式 III 的 2,5-取代的苯磺酰胺



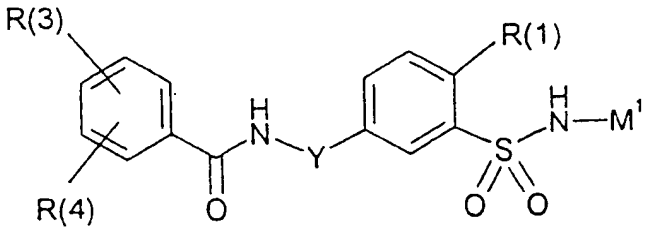
III

其中 R(1)、R(3)、R(4)和 Y 具有上述含义，

在惰性溶剂或稀释剂中与碱和式 IV 的 R(2)取代的异硫氰酸酯反应，

R(2)-N=C=S IV

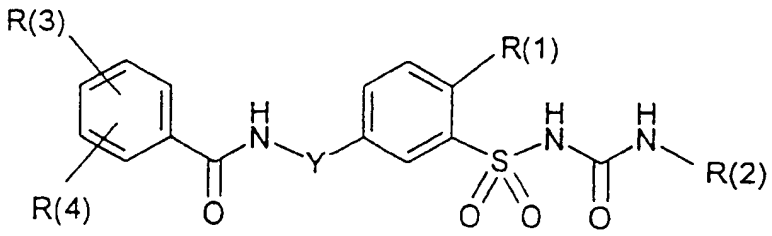
其中 R(2)具有如上所示含义。适合的碱例如是碱金属或碱土金属的氢氧化物、氢化物、氨化物或醇化物，例如氢氧化钠、氢氧化钾、氢氧化钙、氢化钠、氢化钾、氢化钙、氨基钠、氨基钾、甲醇钠、乙醇钠、叔丁醇钾，或季铵的氢氧化物。式 III 化合物与碱的反应可以首先在单独的步骤中进行，如果需要的话，可以中间分离最初所得式 V 盐，



V

其中 R(1)、R(3)、R(4)和 Y 具有上述含义，M^1是碱金属离子、例如钠或钾，或当量的碱土金属离子、例如镁或钙，或在反应条件下为惰性的铵离子，例如季铵离子。不过，式 V 盐也可以特别有利地从式 III 化合物就地生成，并直接与式 IV 异硫氰酸酯反应。适合于反应的惰性溶剂例如是醚，如四氢呋喃(THF)、二噁烷、乙二醇二甲醚或二甘醇二甲醚；酮，如丙酮或丁酮；腈，如乙腈；硝基化合物，如硝基甲烷；酯，如乙酸乙酯；酰胺，如二甲基甲酰胺(DMF)或 N-甲基吡咯烷酮(NMP)、六甲替磷酰三胺(HMPT)；亚砜，如二甲基亚砜(DMSO)；或烃，如苯、甲苯或二甲苯。这些溶剂相互之间的混合物也是适合的。式 III 或 V 化合物与式 IV 化合物的反应一般在室温至 150℃的温度下进行。

其中 X 是氧的式 I 化合物、也就是式 Ic 的 2,5-取代的苯磺酰脲



Ic

其中 R(1)、R(2)、R(3)、R(4)和 Y 具有上述含义，

例如可以类似于上述式 Ib 化合物的合成，如下制备，使式 III 的 2,5-取代的苯磺酰胺或它们的式 V 盐在惰性溶剂或稀释剂中与碱和式 VI 的 R(2)取代的异氰酸酯反应，

$$R(2)-N=C=O \qquad VI$$

其中 R(2)具有如上所示含义。上述关于异硫氰酸酯反应的说明相应地适用于异氰酸酯反应。

式 Ic 的 2,5-取代的苯磺酰脲也可以如下制备，在碱的存在下，在惰性高沸点溶剂中，例如 DMSO 中，使式 III 的 2,5-取代的苯磺酰胺或它们的式 V 盐与式 VII 的 R(2)取代的 2,2,2-三氯乙酰胺反应，

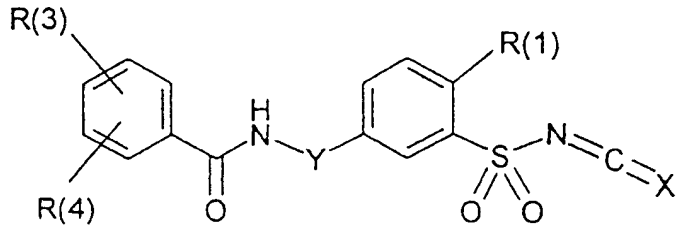
$$Cl_3C-CO-NH-R(2) \qquad VII$$

其中 R(2)具有如上所示含义。式 Ic 化合物也可以如下得到，使式

III 化合物与氯甲酸酯反应可得到式 III 的 2,5-取代的苯磺酰胺的尿烷衍生物，在惰性高沸点溶剂中，例如甲苯中，在直至各溶剂沸点的温度下，使该衍生物受到适当的式 R(2)-NH_2胺的作用（例如参见《医药化学杂志》（J.Med.Chem.）38 (1995) 2357-2377 和《生物有机与医药化学》（Bioorg.Med.Chem.）5 (1997) 673-678）。

式 Ic 的 2,5-取代的苯磺酰脲也可以如下制备，使相应的式 Ib 的 2,5-取代的苯磺酰硫脲进行转化反应（脱硫作用）。例如可以借助于重金属的氧化物或盐或者利用氧化剂（例如过氧化氢、过氧化钠或亚硝酸）进行式 Ib 的苯磺酰硫脲的硫脲基中的硫原子被氧原子取代的反应。

式 I 的 2,5-取代的苯磺酰脲及硫脲也可以如下制备，使式 R(2)-NH_2胺与式 VIII 的 2,5-取代的苯磺酰异氰酸酯及异硫氰酸酯反应，



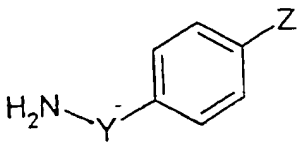
VIII

其中 R(1)、R(3)、R(4)、X 和 Y 具有上述含义。式 VIII 磺酰异氰酸酯（X=氧）可以按照常规方法，例如使用光气，从式 III 的 2,5-取代的苯磺酰胺得到。式 VIII 磺酰异硫氰酸酯（X=硫）可以如下制备，使式 III 磺酰胺与碱金属氢氧化物和二硫化碳在有机溶剂、例如 DMF、DMSO 或 NMP 中反应。所得磺酰二硫代氨基甲酸的二碱金属盐可以在惰性溶剂中与轻微过量的光气或光气替代物、例如三光气反应，或者与氯甲酸酯（2 当量）反应，或者与亚硫酰氯反应。所得磺酰异硫氰酸酯的溶液可以直接与式 R(2)-NH_2的适当取代的胺反应，或者如果要制备其中 R(2)是氢的式 I 化合物，则与氨反应。

作为所述式 I 的 2,5-取代的苯磺酰（硫）脲的合成方法的起始化合物，式 III 的 2,5-取代的苯磺酰胺可以通过已知方法或相似方法制

备，例如文献所述方法，例如标准的著作，如 Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie(《有机化学的方法》)Georg Thieme Verlag, Stuttgart 和《有机反应》John Wiley & Sons, Inc., New York, 以及如上所示专利文献，也就是说，如果适当的话，适当调整本领域技术人员所熟悉的反应条件。也可以利用本身已知但在此未详细提及的方案。如果需要的话，起始物也可以以这样一种方式就地生成，即不从反应混合物中分离它们，而立即进行进一步的反应。

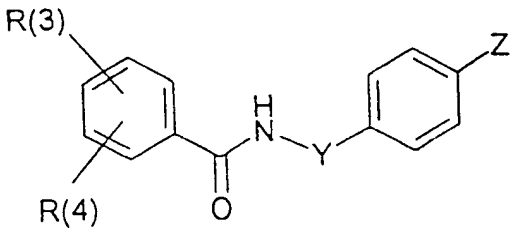
式 IX 的对位取代的苯衍生物



IX

其中 Y 具有上述含义，Z 是溴或硝基，

可以与苯甲酸衍生物反应，得到式 X 化合物

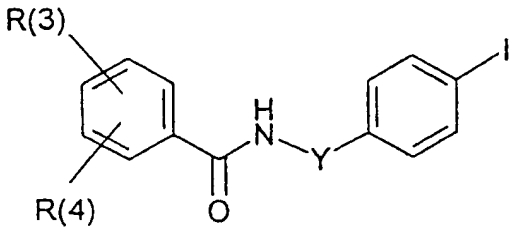


X

其中 R(3)、R(4)和 Y 具有如上所示含义，Z 是溴或硝基。一般来说，该酰化作用是如下进行的，首先将适当的苯甲酸转化为反应性衍生物，例如通过苯甲酸与羰基二咪唑在惰性溶剂中的反应，例如 THF、二噁烷或 DMF，随后与有关的式 IX 胺反应，如果适当的话在碱的存在下进行反应，例如三乙胺或吡啶。也可用的苯甲酸的反应性衍生物例如苯甲酰卤或苯甲酸酐。各反应优选地在 0℃至所选溶剂沸点的温度下进行，特别优选为室温。或者，式 IX 胺与适当的苯甲酸的酰化作用例如也可以在缩合剂的存在下进行，例如 N,N'-二环己基碳二亚胺或 O-((氰基(乙氧基羰基)亚甲基)氨基)-1,1,3,3-四甲基脲鎓四氟硼酸盐

(TOTU)。

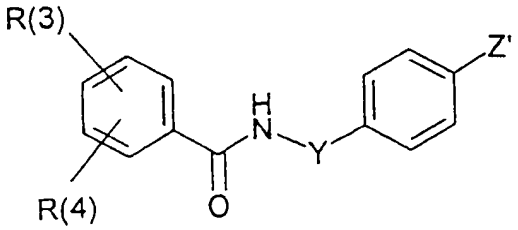
从其中Z是硝基的式X化合物开始,有可能依靠硝基的还原作用(使用诸如$SnCl_2 \times 2H_2O$等还原剂,在诸如乙酸乙酯等惰性溶剂中进行)、所得氨基的重氮化作用和随后的中间体重氮化合物与碘化钾的反应(按照本身已知的方法,例如Larock《综合有机转化》VCH,1989所述),得到相应的式XI的对碘取代的化合物



XI

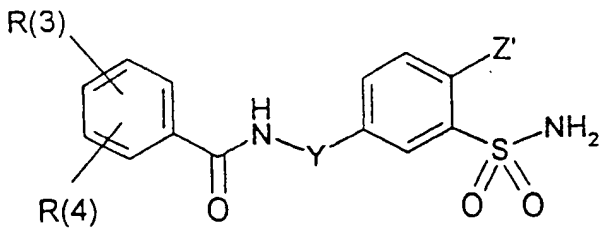
其中R(3)、R(4)和Y具有如上所示含义。

式XI化合物和其中Z是溴的式X化合物都可以表示为式XII化合物



XII

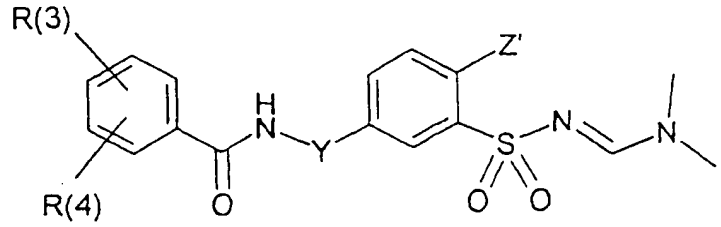
其中R(3)、R(4)和Y具有如上所示含义,Z'是溴或碘,它们可以按已知方式在适合的反应条件下转化为式XIII的2,5-取代的苯磺酰胺



XIII

其中 R(3)、R(4)、Y 和 Z'具有上述含义。式 XIII 磺酰胺可以从式 XII 化合物分一步、两步或多步制备。特别是优选这样的方法，首先利用亲电试剂，在有或没有惰性溶剂的存在下，在-20℃至 120℃的温度下，优选为 0℃至 100℃，将式 XII 酰基胺转化为 2,5-取代的苯磺酸或其衍生物，例如磺酰卤。为此，例如有可能进行与硫酸或发烟硫酸的磺化作用、与诸如氯磺酸等卤代磺酸的卤磺化作用、在无水金属卤化物的存在下与硫酰卤的反应或在无水金属卤化物的存在下与亚硫酰卤的反应，随后按已知方式进行氧化，得到磺酰氯。如果磺酸是主要反应产物，那么它们既可以直接转化为磺酰卤，该反应按本身已知的方式依靠酰基卤，例如三卤化磷、五卤化磷、亚硫酰卤或草酰卤，也可以在用胺、例如三乙胺或吡啶处理后，或者用碱金属或碱土金属的氢氧化物或就地生成这些碱性化合物的试剂进行处理之后转化为磺酰卤。磺酸衍生物按文献已知的方式转化为式 XIII 磺酰胺。优选地，磺酰氯与氨水在惰性溶剂、例如丙酮中，在 0℃至 100℃的温度下反应。

然后可以临时性地保护式 XIII 化合物中的磺酰胺基，将其转化为 N-(N,N-二甲氨基亚甲基)磺酰胺基。式 XIII 化合物向式 XIV 二甲氨基亚甲基化合物的转化作用

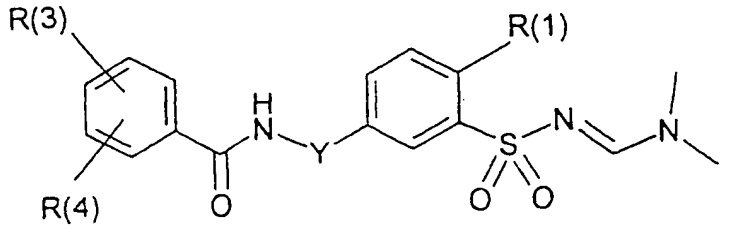


XIV

其中 R(3)、R(4)、Y 和 Z'具有上述含义，

例如可以如下进行，使式 XIII 化合物与 N,N-二甲基甲酰胺缩二甲醇反应（《医药化学杂志》38 (1995) 2357-2377），或者在脱水剂的存在下，例如 $SOCl_2$、$POCl_3$ 或 PCl_5，与 N,N-二甲基甲酰胺反应 (Liebigs Ann. (1995) 1253-1257)。

从式 XIV 化合物开始，然后可以得到式 XV 化合物



XV

其中 R(1)、R(3)、R(4)和 Y 是如上所定义的。向式 XV 化合物的转化作用例如可以如下进行，与诸如苯基硼酸等芳基硼酸或诸如噻吩硼酸等杂芳基硼酸进行钯催化的 Suzuki 偶联，或者与诸如三丁基甲锡烷基杂芳族化合物（例如三丁基甲锡烷基呋喃或三甲基甲锡烷基吡啶）等三烷基锡烷或诸如乙炔基三丁基锡烷等三烷基甲锡烷基炔或三烷基甲锡烷基烯进行 Stille 偶联。Suzuki 偶联优选地在碱的存在下，例如碳酸铯或碳酸钾，以乙酸钯(II)和三苯膦或四(三苯膦)钯作为催化剂，与芳基溴（其中 Z'=Br 的式 XIV 化合物）进行反应（例如参见《合成通讯》（Synthetic Commun.）11 (1981) 513;《医药化学杂志》38 (1995) 2357-2377; Liebigs Ann. (1995) 1253-1257）。Stille 偶联优选地使用氯化双(三苯膦)钯(II)作为催化剂，与芳基碘（其中 Z'=I 的式 XIV 化合物）进行反应（例如参见《四面体快报》(1986) 4407-4410）。适合的锡烷的制备方法例如描述在《四面体》49 (1993) 3325-3342 中。

其中 R(1)是苯基硫烷基（Phenylsulfanyl）的式 XV 化合物可以如下制备，式 XIV (Z'=I)芳基碘与苯硫酚钠进行碘化铜(I)催化的亲核取代（例如参见《化学快报》（Chem.Lett.）(1980) 1363-1364）。所引入的硫醚基-S-以及式 I 分子中另一位置上的硫醚基可以按标准方法氧化为亚砜基-S(O)-或砜基-$S(O)_2$-，例如使用一种过酸，如间氯过苯甲酸或一过邻苯二甲酸。

随后从式 XV 化合物中除去作为磺酰胺保护基团的二甲氨基亚甲基官能团，得到所需的式 III 化合物。该除去反应可以在碱性或酸性条件下进行。优选如下进行，将式 XV 化合物在适合的溶剂、例如醇中用酸

处理，例如氢氯酸。

式 I 化合物影响细胞、特别是心肌细胞的动作电位。特别是它们对紊乱的动作电位（例如出现在局部缺血条件下）具有恢复正常的效果，因此例如适合于治疗和预防心血管体系病症，特别是心律失常及其后遗症。式 I 化合物的功效例如可以在下述模型中得到证明，其中动作电位的持续时间是在豚鼠乳头肌上测定的。

式 I 化合物及其生理学上可耐受的盐因此可以单独、以相互之间的混合物或以药物制剂的形式用作药物，用于动物，特别是哺乳动物，更特别是人。可供式 I 化合物使用或试验的哺乳动物例如是猴、狗、小鼠、大鼠、兔、豚鼠、猫和大型经济动物，例如牛和猪。本发明因此也涉及用作药物的式 I 化合物及其生理学上可耐受的盐，还涉及药物制剂（或药物组合物），其中含有有效剂量的至少一种式 I 化合物和/或其生理学上可耐受的盐作为活性成分以及常规的、药学上可耐受的载体。药物制剂可以肠用或肠胃外使用，通常含有 0.5 至 90 重量%的式 I 化合物和/或其生理学上可耐受的盐。式 I 活性化合物和/或其生理学上可耐受的盐在药物制剂中的量一般为大约 0.2 至大约 500mg，优选为大约 1 至大约 200mg。

根据本发明的药物制剂可以按本身已知的方式制备。为此，将式 I 化合物和/或其生理学上可耐受的盐与一种或多种固体或液体载体和/或赋形剂混合在一起，如果需要的话结合其他药物，例如具有心血管活性的药物，如钙拮抗剂或 ACE 抑制剂，再制成适合的剂型和给药形式，然后可以用作人或兽医中的药物。

适合的载体是有机与无机物，它们例如适合于肠（如口服或直肠）给药或肠胃外（如静脉内、肌内或皮下注射或输注）给药，或者适合于局部或经皮用药，并且不会以不希望的方式与式 I 化合物反应，例如水、植物油、蜡、醇（例如乙醇、丙二醇或苯甲醇）、甘油、多元醇、聚乙二醇、聚丙二醇、甘油三乙酸酯、明胶、碳水化合物（例如乳糖或淀粉）、硬脂酸及其盐（例如硬脂酸镁）、滑石、羊毛脂和凡士林。为口服和直肠给药而特别使用片剂、糖衣片、胶囊剂、栓剂、溶液（优选为油性或

含水溶液）、糖浆剂、药汁或滴剂，此外还有悬浮液或乳剂。为局部给药而特别使用软膏、霜剂、糊剂、洗剂、凝胶、喷雾剂、泡沫剂、气雾剂、溶液或粉末。可用于溶液的溶剂例如是水或醇，例如乙醇、异丙醇或 1,2-丙二醇，或它们彼此之间的或与水的混合物。进一步可能的药物剂型例如是植入物。式 I 化合物也可以是冷冻干燥的，所得冻干产物例如用于注射剂的制备。脂质体制剂也是可能的，特别适合于局部用药。药物制剂可以含有助剂（或添加剂），例如润滑剂、防腐剂、增稠剂、稳定剂、润湿剂、达到缓释效果的试剂、乳化剂、盐类（例如用于影响渗透压）、缓冲物质、着色剂、矫味剂和/或香料。如果需要的话，药物制剂也可以含有一种或多种其它的活性化合物和/或一种或多种维生素。

式 I 化合物及其生理学上可耐受的盐是重要的治疗剂，适用于人和动物，不仅作为抗心律失常剂，用于控制和防止心律失常后遗症，而且用于治疗和预防其他心血管体系病症，例如心肌机能不全、局部缺血或心脏移植，或脑血管病症。特别是它们适用作为抗心律失常剂，用于治疗不同起因的心律失常，尤其是用于预防由心律失常引起的突发性心性死亡。心脏心律失常病症的例子是室上性心律失常，例如心房性心博过速、心房扑动或阵发性室上性心律失常，或室性心律失常，例如心室期外收缩，不过特别是有生命威胁的室性心博过速或特别危险的心室纤维性颤动。它们特别适合于这样的情况，心律失常是冠状血管狭窄的结果，例如发生在心绞痛或急性心肌梗塞中，或者是心肌梗塞的慢性结果。因此它们特别适合于梗塞后患者，用于防止突发性心性死亡。这种类型心律失常和/或由心律失常引起的突发性心性死亡在其中起重要作用的其它综合征例如是心肌机能不全或心肥大，是长期血压升高的结果。

而且，式 I 化合物能够对降低了的心脏收缩性和减弱了的心肌收缩力产生积极的影响。这可能是与疾病有关的心收缩性减退，例如心肌机能不全的情况下，不过也有急性情况，例如休克导致心力衰竭。同样，在心脏移植术中，在式 I 化合物的影响下，心脏能够在手术后更快和更可靠地恢复它的功能。这同样适用于必需依靠心麻痹溶液暂时中止心活

性的心脏手术。

本发明因此也涉及式 I 化合物和/或其生理学上可耐受的盐在上述综合征治疗和预防中的用途、它们在上述综合征用药物制备中的用途和上述综合征的治疗和预防方法。

式I化合物或其生理学上可接受的盐的剂量习惯上取决于个体病例的具体情况，本领域技术人员可按常规规则和指示对其进行调整。它取决于所给药的式 I 化合物、个体综合征的性质和严重性、个体患者的状况或治疗是否是急性或预防性的。通常，在对体重约 75kg 的成人给药时，所需剂量至少为大约 0.01mg，特别是至少大约 0.1mg，尤其是至少大约 1mg，至多为大约 100mg，特别是至多大约 10mg（每种情况中的全部数据都是 mg 每 kg 体重每天）。一般来说， 特别适合的剂量范围是大约 1mg 至大约 10mg 每 kg 体重每天。可以是口服或肠胃外单个剂量给药的方式，也可以分两次或多次单个给药，例如两次、三次或四次。如果治疗心律失常的急性期，例如在重症护理单元内，那么肠胃外给药可能是有利的，例如注射或输注。危象情形中的优选剂量范围可以是大约 1mg 至 100mg 每 kg 体重每天，例如可以以静脉内连续输注的方式给药。如果适当的话，根据个体的行为，向上或向下偏离上述剂量也可能是必要的。

式 I 化合物抑制细胞的 ATP-敏感性钾通道，除了作为人和兽医的药物活性化合物以外，还能够辅助进行生化研究，或者如果需要的话，作为影响离子通道的科学工具，或者用于钾通道的分离。它们也可以用于诊断目的，例如细胞样本或组织样本的体外诊断。式 I 化合物及其盐能够进一步用作中间体，用于进一步的药物活性化合物的制备。

下列实施例阐述本发明，而并非限制。

实施例

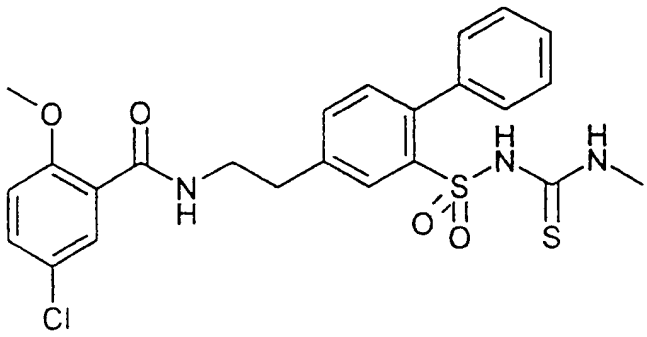
缩写

DCI	解吸化学电离
DCM	二氯甲烷
DMF	N,N-二甲基甲酰胺

EA	乙酸乙酯
ESI	电子喷雾电离
FAB	快速原子轰击
M.p.	熔点
h	小时
min	分钟
MS	质谱
THF	四氢呋喃

实施例 1

5-(2-(5-氯-2-甲氧基苯甲酰氨基)乙基)-N-(甲氨基硫代羰基)-2-苯基苯磺酰胺



a) N-(2-(4-溴苯基)乙基)-5-氯-2-甲氧基苯甲酰胺

将 8.3g (44.4mmol) 5-氯-2-甲氧基苯甲酸与 7.8g (48.1mmol) 羰基二咪唑的 200ml 绝对 THF 溶液在室温下搅拌 2 小时。加入 7.7ml (50.0mmol) 2-(4-溴苯基)乙胺和 10ml 三乙胺，所得溶液在室温下搅拌 24 小时。然后将反应混合物倒在水上，用吸滤法滤出所沉积的沉淀，用水洗涤。沉淀干燥，得到 15.8g 标题化合物，为浅黄色固体。M.p.: 104-109℃. R_f (硅胶, EA/庚烷 2:1) = 0.66. MS (ESI): m/z = 368/370 (M+H)$^+$.

b) 2-溴-5-(2-(5-氯-2-甲氧基苯甲酰氨基)乙基)苯磺酰胺

将 6.2g (16.9mmol) 实施例 1a) 化合物分批加入到 55ml 氯磺酸中，所得溶液在 50℃下搅拌 6 小时。然后将反应溶液滴加到 400ml 冰中，用吸滤法滤出所沉积的沉淀。将沉淀在 160ml 丙酮与 32ml 浓氨中搅拌，

在旋转蒸发器上除去丙酮，加入 2N 盐酸调节剩余溶液的 pH 为 5。然后用 DCM 萃取几次，合并后的 DCM 萃取液经硫酸钠干燥，浓缩。所得结晶状残余物用水和少量甲醇洗涤，在高真空中干燥。得到 3.9g 标题化合物，为米色固体。M.p.：190℃．R_f（硅胶，EA/庚烷 2:1）= 0.36. MS（DCI）：m/z = 447/449 $(M+H)^+$.

c) 2-溴-5-(2-(5-氯-2-甲氧基苯甲酰氨基)乙基)-N-(二甲氨基亚甲基)苯磺酰胺

将 2.9g（6.5mmol）实施例 1b）化合物溶于 20ml 无水 DMF，加入 7.7mmol 二甲基甲酰胺缩二甲醇，所得溶液在室温下搅拌 30 分钟。浓缩至干，所得残余物用 30ml 水和 30ml 5% $NaHSO_4$ 溶液搅拌。用吸滤法滤出剩余残余物，溶于 DCM。DCM 溶液经硫酸钠干燥，在真空中除去溶剂，得到棕色的油，用硅胶色谱法纯化，用 EA/甲苯（10:1）作为洗脱剂。合并和浓缩含有产物的部分，最终得到 2.6g 标题化合物，为白色固体。M.p.：150-152℃．R_f（硅胶，EA/庚烷 5:1）= 0.31. MS（DCI）：m/z = 502/504 $(M+H)^+$.

d) 5-(2-(5-氯-2-甲氧基苯甲酰氨基)乙基)-N-(二甲氨基亚甲基)-2-苯基苯磺酰胺

将 244mg（2.0mmol）苯硼酸的 10ml 乙醇溶液滴加到 1.0g（2.0mmol）实施例 1c）化合物与 71mg（0.02mmol）四（三苯膦）钯的 10ml 甲苯悬浮液中。加入 2.3ml 2M Cs_2CO_3 溶液，反应溶液在回流（80℃）下搅拌 4 小时。然后浓缩至干，将所得残余物溶于 DCM/水，分离有机相。所分离的有机相用水洗涤两次，经硫酸钠干燥，浓缩。残余物用硅胶色谱法纯化，用 EA/甲苯（8:1）作为洗脱剂，得到 684mg 标题化合物，为无定形泡沫。R_f（硅胶，DCM/甲醇 20:1）= 0.40. MS（DCI）：m/z = 500 $(M+H)^+$.

e) 5-(2-(5-氯-2-甲氧基苯甲酰氨基)乙基)-2-苯基苯磺酰胺

将 464mg（0.93mmol）实施例 1d）化合物的 9ml 甲醇与 2.4ml 浓盐酸溶液在回流下搅拌 5 小时。然后在真空下除去甲醇，加入 6N 氢氧化钠溶液调节残余水溶液的 pH 为 4。用 EA 萃取，合并后的萃取液用水洗

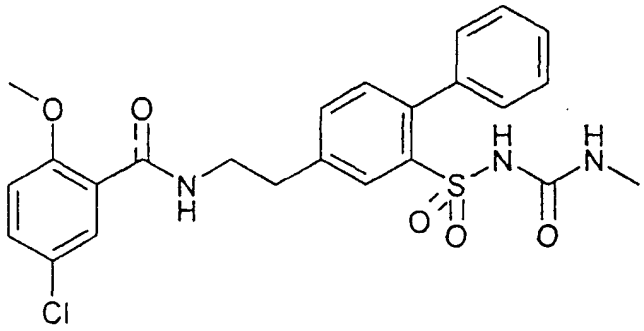
涤，经硫酸钠干燥，浓缩。所得残余物用硅胶色谱纯化，用 EA/甲苯(10:1)作为洗脱剂，得到 325mg 标题化合物，为浅黄色固体。M.p.：134-136℃．R_f（硅胶，EA/庚烷 5:1）= 0.73．MS（FAB）：m/z = 445 $(M+H)^+$．

f） 5-(2-(5-氯-2-甲氧基苯甲酰氨基)乙基)-N-(甲氨基硫代羰基)-2-苯基苯磺酰胺

将 188mg (0.42mmol)实施例 1e)化合物与 56mg (0.50mmol)叔丁醇钾的 2.5ml 无水 DMF 溶液在氩气氛下搅拌 15 分钟。然后滴加 465μl (0.46mmol) 1M 异硫氰酸甲酯的 DMF 溶液，所得溶液在 80℃下搅拌 1 小时。然后将反应溶液滴加到 30ml 1N 盐酸中，用吸滤法滤出所沉积的沉淀。将沉淀溶于 DCM/EA，溶液经硫酸钠干燥，浓缩。残余物用少量 EA 研制，用吸滤法滤出残余沉淀。沉淀在高真空中干燥，得到 163mg 标题化合物，为白色固体。M.p.：192-196℃．R_f（硅胶，EA/庚烷 5:1）= 0.43．MS（DCI）：m/z = 518 $(M+H)^+$．

实施例 2

5-(2-(5-氯-2-甲氧基苯甲酰氨基)乙基)-N-(甲氨基羰基)-2-苯基苯磺酰胺

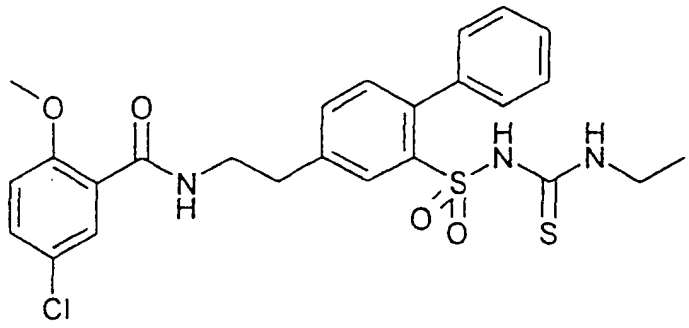


将 96mg (0.19mmol)实施例 1f)化合物溶于 1ml 1N 氢氧化钠溶液。加入 80μl 35% H_2O_2 溶液，反应溶液在水浴上加热 25 分钟。然后加入 1N 盐酸调节溶液的 pH 为 2，用吸滤法滤出所沉积的沉淀，用少量水洗涤，最终在高真空中干燥。得到 83mg 标题化合物，为白色固体。R_f（硅胶，EA/庚烷 5:1）= 0.26．MS（DCI）：m/z = 502 $(M+H)^+$．

实施例 3

5-(2-(5-氯-2-甲氧基苯甲酰氨基)乙基)-N-(乙氨基硫代羰

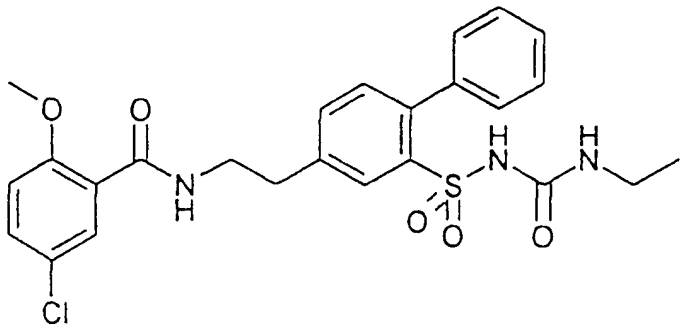
基)-2-苯基苯磺酰胺



按照实施例 1f)所述过程进行制备，用异硫氰酸乙酯代替异硫氰酸甲酯。从 159mg (0.36mmol)实施例 1e)化合物和 36μl (0.39mmol)异硫氰酸乙酯开始，用 EA/甲醇(80:1)作为洗脱剂进行硅胶色谱后，得到 123mg 标题化合物，为白色固体。M.p.: 168-170℃. R_f (硅胶，EA/甲醇 40:1) = 0.64. MS (FAB): m/z = 532 $(M+H)^+$.

实施例 4

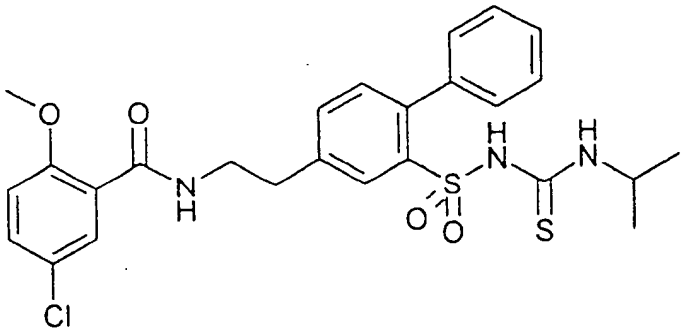
5-(2-(5-氯-2-甲氧基苯甲酰氨基)乙基)-N-(乙氨基羰基)-2-苯基苯磺酰胺



按照实施例 2)所述过程进行制备。从 70mg (0.13mmol)实施例 3)化合物开始，得到 54mg 标题化合物，为白色无定形固体。R_f (硅胶，EA/庚烷 10:1) = 0.41. MS (FAB): m/z = 516 $(M+H)^+$.

实施例 5

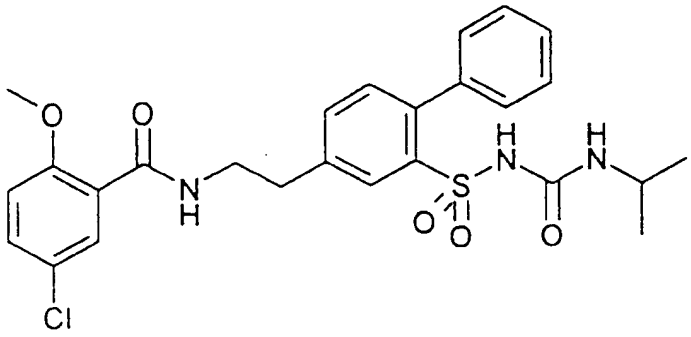
5-(2-(5-氯-2-甲氧基苯甲酰氨基)乙基)-N-(异丙氨基硫代羰基)-2-苯基苯磺酰胺



按照实施例 1f)所述过程进行制备，用异硫氰酸异丙酯代替异硫氰酸甲酯。从 162mg (0.36mmol)实施例 1e)化合物和 42μl (0.40mmol)异硫氰酸异丙酯开始，用 EA/庚烷(10:1)作为洗脱剂进行硅胶色谱后，得到 110mg 标题化合物，为浅黄色无定形固体。R_f (硅胶，EA) = 0.62. MS (FAB): m/z = 546 $(M+H)^+$.

实施例 6

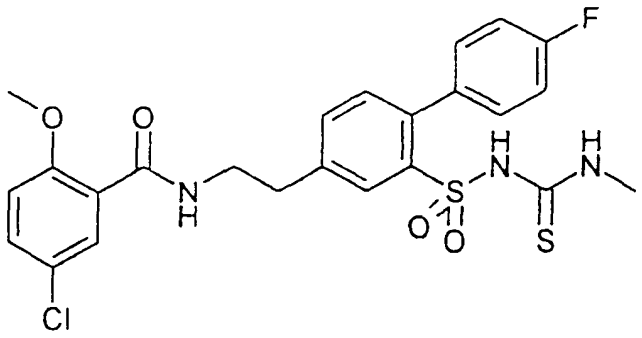
5-(2-(5-氯-2-甲氧基苯甲酰氨基)乙基)-N-(异丙氨基羰基)-2-苯基苯磺酰胺



按照实施例 2)所述过程进行制备。从 70mg (0.13mmol)实施例 5)化合物开始，得到 52mg 标题化合物，为白色无定形固体。R_f (硅胶，EA) = 0.63. MS (FAB): m/z = 530 $(M+H)^+$.

实施例 7

5-(2-(5-氯-2-甲氧基苯甲酰氨基)乙基)-2-(4-氟苯基)-N-(甲氨基硫代羰基)苯磺酰胺



a) 5-(2-(5-氯-2-甲氧基苯甲酰氨基)乙基)-N-(二甲氨基亚甲基)-2-(4-氟苯基)苯磺酰胺

按照实施例 1d)所述过程,通过实施例 1c)化合物与 4-氟苯硼酸的反应进行制备。从 1.0g (2.0mmol)实施例 1c)化合物和 280mg (2.0mmol) 4-氟苯硼酸开始,用 EA/甲苯(5:1)作为洗脱剂进行硅胶色谱后,得到 229mg 标题化合物,为浅黄色无定形固体。R_f (硅胶,EA/甲苯 5:1) = 0.53. MS (DCI): m/z = 518 $(M+H)^+$.

b) 5-(2-(5-氯-2-甲氧基苯甲酰氨基)乙基)-2-(4-氟苯基)苯磺酰胺

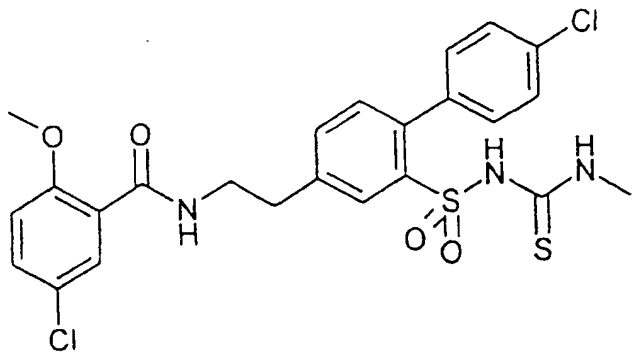
按照实施例 1e)所述过程,从实施例 7a)化合物进行制备。从 222mg (0.43mmol)实施例 7b)化合物开始,得到 183mg 标题化合物,为浅黄色固体。M.p.: 195℃. R_f (硅胶,EA/庚烷 10:1) = 0.88. MS (DCI): m/z = 463 $(M+H)^+$.

c) 5-(2-(5-氯-2-甲氧基苯甲酰氨基)乙基)-2-(4-氟苯基)-N-(甲氨基硫代羰基)苯磺酰胺

按照实施例 1f)所述过程,通过实施例 7b)化合物与异硫氰酸甲酯的反应进行制备。从 178mg (0.39mmol)实施例 7b)化合物和 423μl (0.42mmol)异硫氰酸甲酯溶液开始,得到 160mg 标题化合物,为白色固体。M.p.: 181-186℃. R_f (硅胶,EA/庚烷 10:1) = 0.63. MS (DCI): m/z = 537 $(M+H)^+$.

实施例 8

5-(2-(5-氯-2-甲氧基苯甲酰氨基)乙基)-2-(4-氯苯基)-N-(甲氨基硫代羰基)苯磺酰胺



a) 5-(2-(5-氯-2-甲氧基苯甲酰氨基)乙基)-2-(4-氯苯基)-N-(二甲氨基亚甲基)苯磺酰胺

按照实施例 1d)所述过程，通过实施例 1c)化合物与 4-氯苯硼酸的反应进行制备。从 1.0g (2.0mmol)实施例 1c)化合物和 311mg (2.0mmol) 4-氯苯硼酸开始，用 EA/甲苯(5:1)作为洗脱剂进行硅胶色谱后，得到 382mg 标题化合物，为浅黄色固体泡沫。R_f (硅胶，EA/甲苯 5:1) = 0.58. MS (DCI): m/z = 534 $(M+H)^+$.

b) 5-(2-(5-氯-2-甲氧基苯甲酰氨基)乙基)-2-(4-氯苯基)苯磺酰胺

按照实施例 1e)所述过程，从实施例 8a)化合物进行制备。从 376mg (0.71mmol)实施例 8a)化合物开始，得到 295mg 标题化合物，为浅黄色固体。M.p.: 185℃. R_f (硅胶，EA/庚烷 5:1) = 0.72. MS (DCI): m/z = 479 $(M+H)^+$.

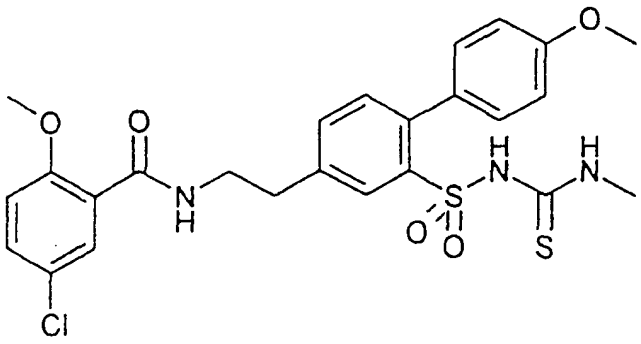
c) 5-(2-(5-氯-2-甲氧基苯甲酰氨基)乙基)-2-(4-氯苯基)-N-(甲氨基硫代羰基)苯磺酰胺

按照实施例 1f)所述过程，通过实施例 8b)化合物与异硫氰酸甲酯的反应进行制备。从 180mg (0.38mmol)实施例 8b)化合物和 413μl (0.41mmol)异硫氰酸甲酯溶液开始，得到 150mg 标题化合物，为白色固体。M.p.: 189-192℃. R_f (硅胶，EA/庚烷 5:1) = 0.53. MS (FAB):

m/z = 552 $(M+H)^+$.

实施例 9

5-(2-(5-氯-2-甲氧基苯甲酰氨基)乙基)-2-(4-甲氧基苯基)-N-(甲氨基硫代羰基)苯磺酰胺



a) 5-(2-(5-氯-2-甲氧基苯甲酰氨基)乙基)-N-(二甲氨基亚甲基)-2-(4-甲氧基苯基)苯磺酰胺

按照实施例 1d)所述过程，通过实施例 1c)化合物与 4-甲氧基苯硼酸的反应进行制备。从 638mg (1.27mmol)实施例 1c)化合物和 193mg (1.27mmol) 4-甲氧基苯硼酸开始，用 EA/甲苯(20:1)作为洗脱剂进行硅胶色谱后，得到 249mg 标题化合物，为浅黄色无定形固体。R_f (硅胶，EA/甲苯 8:1) = 0.38. MS (DCI): m/z = 530 $(M+H)^+$.

b) 5-(2-(5-氯-2-甲氧基苯甲酰氨基)乙基)-2-(4-甲氧基苯基)苯磺酰胺

按照实施例 1e)所述过程，从实施例 9a)化合物进行制备。从 249mg (0.47mmol)实施例 9a)化合物开始，得到 165mg 标题化合物，为米色固体。M.p.: 205-208℃. R_f (硅胶，EA/庚烷 8:1) = 0.70. MS (DCI): m/z = 475 $(M+H)^+$.

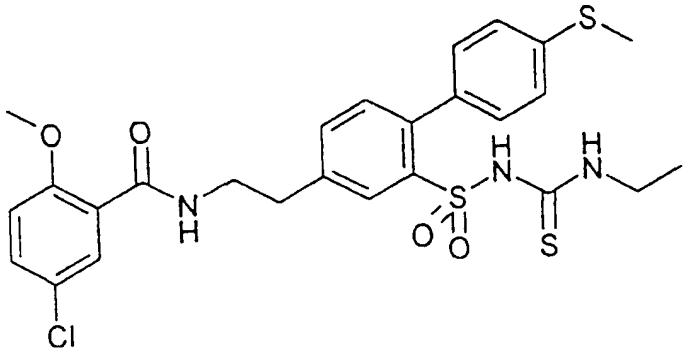
c) 5-(2-(5-氯-2-甲氧基苯甲酰氨基)乙基)-2-(4-甲氧基苯基)-N-(甲氨基硫代羰基)苯磺酰胺

按照实施例 1f)所述过程，通过实施例 9b)化合物与异硫氰酸甲酯的反应进行制备。从 159mg (0.34mmol)实施例 9b)化合物和 368μl

(0.37mmol)异硫氰酸甲酯溶液开始，得到 142mg 标题化合物，为白色固体。M.p.：185-188℃. R_f (硅胶，EA/庚烷 5:1) = 0.36. MS (FAB)：m/z = 548 $(M+H)^+$.

实施例 10

5-(2-(5-氯-2-甲氧基苯甲酰氨基)乙基)-N-(乙氨基硫代羰基)-2-(4-甲硫基苯基)苯磺酰胺



a) 5-(2-(5-氯-2-甲氧基苯甲酰氨基)乙基)-N-(二甲氨基亚甲基)-2-(4-甲硫基苯基)苯磺酰胺

按照实施例 1d)所述过程，通过实施例 1c)化合物与 4-甲硫基苯硼酸的反应进行制备。从 5.0g (9.95mmol)实施例 1c)化合物和 1.67g (9.95mmol) 4-甲硫基苯硼酸开始，用 EA/甲苯(5:1)作为洗脱剂进行硅胶色谱后，得到 3.17g 标题化合物，为白色无定形泡沫。R_f (硅胶，EA/甲苯 5:1) = 0.42. MS (DCI)：m/z = 546 $(M+H)^+$.

b) 5-(2-(5-氯-2-甲氧基苯甲酰氨基)乙基)-2-(4-甲硫基苯基)苯磺酰胺

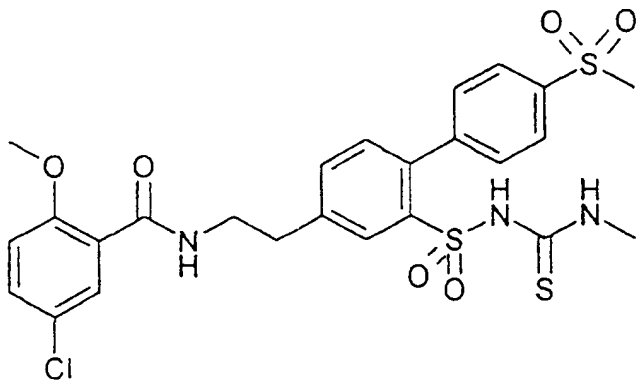
按照实施例 1e)所述过程，从实施例 10a)化合物进行制备。从 1.0g (1.83mmol)实施例 10a)化合物开始，得到 634mg 标题化合物，为米色固体。M.p.：165-168℃. R_f (硅胶，EA/庚烷 5:1) = 0.69. MS (DCI)：m/z = 491 $(M+H)^+$.

c) 5-(2-(5-氯-2-甲氧基苯甲酰氨基)乙基)-N-(乙氨基硫代羰基)-2-(4-甲硫基苯基)苯磺酰胺

按照实施例 1f)所述过程，通过实施例 10b)化合物与异硫氰酸乙酯的反应进行制备。从 225mg (0.46mmol)实施例 10b)化合物和 46μl (0.50mmol)异硫氰酸乙酯开始，得到 205mg 标题化合物，为白色固体。M.p.: 178-179℃. R_f (硅胶, EA/庚烷 5:1) = 0.62. MS (DCI): m/z = 578 $(M+H)^+$.

实施例 11

5-(2-(5-氯-2-甲氧基苯甲酰氨基)乙基)-N-(甲氨基硫代羰基)-2-(4-甲磺酰苯基)苯磺酰胺



a) 5-(2-(5-氯-2-甲氧基苯甲酰氨基)乙基)-N-(二甲氨基亚甲基)-2-(4-甲磺酰苯基)苯磺酰胺

将 1.15g (2.10mmol)实施例 10a)化合物与 1.0g (4.21mmol) 3-氯过苯甲酸的 60ml DCM 溶液在室温下搅拌 2 小时。反应溶液然后用 115ml 10%亚硫酸氢钠溶液处理，分离出有机相，含水相用 EA 萃取。合并后的有机相经硫酸钠干燥，浓缩，所得残余物用硅胶色谱纯化，用 EA/甲苯(5:1)洗脱。得到 1.35g 标题化合物，为白色无定形泡沫。R_f (硅胶, EA) = 0.40. MS (DCI): m/z = 578 $(M+H)^+$.

b) 5-(2-(5-氯-2-甲氧基苯甲酰氨基)乙基)-2-(4-甲磺酰苯基)苯磺酰胺

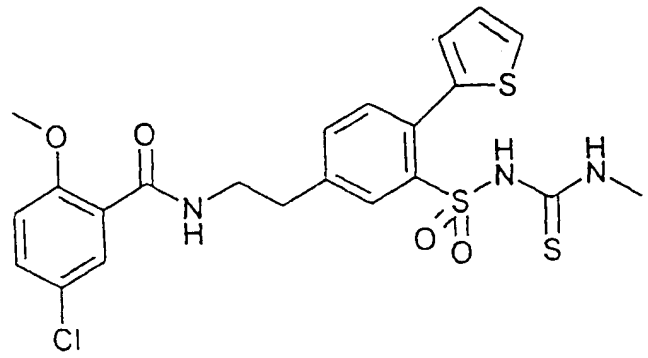
按照实施例 1e)所述过程，从实施例 11a)化合物进行制备。从 1.35g (2.34mmol)实施例 11a)化合物开始，得到 1.11g 标题化合物，为白色固体。M.p.：114℃. R_f (硅胶，EA) = 0.62. MS (DCI)：m/z = 523 $(M+H)^+$.

c) 5-(2-(5-氯-2-甲氧基苯甲酰氨基)乙基)-N-(甲氨基硫代羰基)-2-(4-甲磺酰苯基)苯磺酰胺

按照实施例 1f)所述过程，从实施例 11b)化合物进行制备。从 150mg (0.29mmol)实施例 11b)化合物开始，用 EA 作为洗脱剂进行硅胶色谱纯化后，得到 107mg 标题化合物，为白色无定形固体。R_f (硅胶，EA) = 0.19. MS (FAB)：m/z = 596 $(M+H)^+$.

实施例 12

5-(2-(5-氯-2-甲氧基苯甲酰氨基)乙基)-N-(甲氨基硫代羰基)-2-(2-噻吩基)苯磺酰胺



a) 5-(2-(5-氯-2-甲氧基苯甲酰氨基)乙基)-N-(二甲氨基亚甲基)-2-(2-噻吩基)苯磺酰胺

按照实施例 1d)所述过程，通过实施例 1c)化合物与 2-噻吩硼酸的反应进行制备。从 3.0g (5.97mmol)实施例 1c)化合物和 766mg (5.97mmol) 2-噻吩硼酸开始，用 EA/甲苯(8:1)作为洗脱剂进行硅胶色谱纯化后，得到 580mg 标题化合物，为无定形固体。R_f (硅胶，EA/甲苯 8:1) = 0.37. MS (FAB)：m/z = 506 $(M+H)^+$.

b) 5-(2-(5-氯-2-甲氧基苯甲酰氨基)乙基)-2-(2-噻吩基)苯磺

酰胺

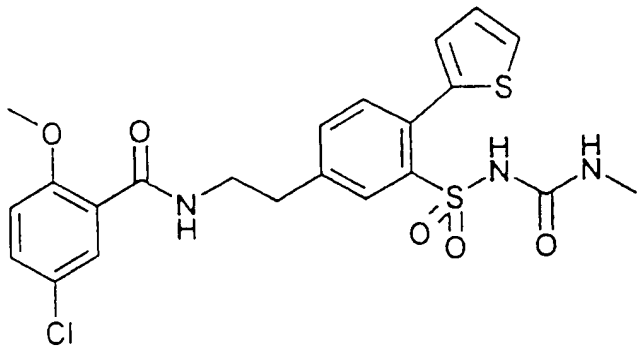
按照实施例 1e)所述过程，从实施例 12a)化合物进行制备。从500mg (0.99mmol)实施例 12a)化合物开始，得到 282mg 标题化合物，为淡黄色无定形泡沫。R_f (硅胶，EA/甲苯 8:1) = 0.78. MS (FAB): m/z = 451 $(M+H)^+$.

c) 5-(2-(5-氯-2-甲氧基苯甲酰氨基)乙基)-N-(甲氨基硫代羰基)-2-(2-噻吩基)苯磺酰胺

按照实施例 1f)所述过程，从实施例 12b)化合物进行制备。从161mg (0.36mmol)实施例 12b)化合物开始，用 EA/甲醇(40:1)作为洗脱剂进行硅胶色谱纯化后，得到 141mg 标题化合物，为淡黄色固体。M.p.: 189-191℃. R_f (硅胶，EA/庚烷 10:1) = 0.27. MS (FAB): m/z = 524 $(M+H)^+$.

实施例 13

5-(2-(5-氯-2-甲氧基苯甲酰氨基)乙基)-N-(甲氨基羰基)-2-(2-噻吩基)苯磺酰胺

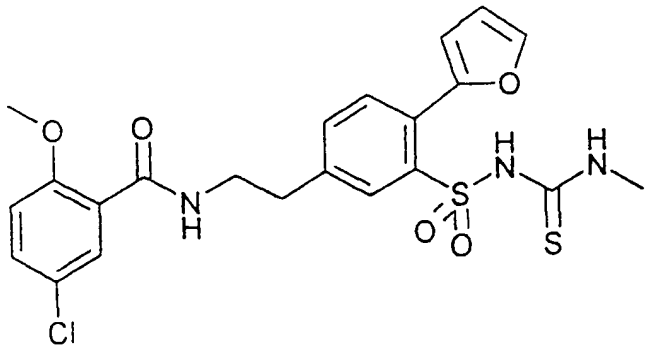


按照实施例 2)所述过程，从实施例 12c)化合物进行制备。从 70mg (0.13mmol)实施例 12c)化合物开始，得到 61mg 标题化合物，为白色无定形固体。R_f (硅胶，EA/庚烷 10:1) = 0.23. MS (DCI): m/z = 508 $(M+H)^+$.

实施例 14

5-(2-(5-氯-2-甲氧基苯甲酰氨基)乙基)-2-(2-呋喃基)-N-(甲

氨基硫代羰基)苯磺酰胺



a) 5-氯-2-甲氧基-N-(2-(4-硝基苯基)乙基)苯甲酰胺

将 8.8g (47.2mmol) 5-氯-2-甲氧基苯甲酸与 8.5g (51.9mmol) 羰基二咪唑的 180ml 无水 THF 溶液在室温下搅拌 2 小时。加入 10g (49.7mmol)盐酸 2-(4-硝基苯基)乙胺盐酸盐和 9.4ml 三乙胺，所得溶液然后在室温下搅拌过夜。反应溶液然后缓慢倒在 1.2 l 1N 盐酸上，滤出所沉积的沉淀，用水洗涤。在高真空中干燥沉淀，得到 13.8g 标题化合物，为白色固体。M.p.: 159-160℃. R_f (硅胶，EA/庚烷 4:1) = 0.46. MS (ESI): m/z = 334 $(M+H)^+$.

b) N-(2-(4-氨基苯基)乙基)-5-氯-2-甲氧基苯甲酰胺

将 13.7g (46.1mmol)实施例 14a)化合物与 60g (0.27mol) $SnCl_2$ x $2H_2O$ 的 400ml EA 悬浮液在搅拌下加热至回流 2 小时。冷却后，反应混合物用 400ml 10% $NaHCO_3$ 溶液处理，用吸滤法滤出所沉积的沉淀。将沉淀溶于 EA，含水相用 EA 萃取。合并后的 EA 溶液经硫酸钠干燥，浓缩。在高真空中干燥剩余的残余物，得到 12.1g 标题化合物。R_f (硅胶，EA/庚烷 4:1) = 0.23. MS (DCI): m/z = 305 $(M+H)^+$.

c) 5-氯-N-(2-(4-碘苯基)乙基)-2-甲氧基苯甲酰胺

将 9.0g (29.6mmol)实施例 14b)化合物悬浮在 30ml 水与 7.5ml 浓盐酸溶液中。悬浮液冷却至 0℃后，滴加 2.1g (30.6mmol)亚硝酸钠的 6ml 水溶液。在 0℃下搅拌 5 分钟后，然后滴加 5.0g (30.6mmol) 碘化钾的 7.5ml 水溶液，所得溶液在加入 40ml 水的情况下在室温下搅

拌 1 小时，然后在 40℃下搅拌 10 分钟。冷却并加入 $NaHSO_3$ 后，溶液用 DCM 萃取几次，合并后的有机相用水洗涤，经硫酸钠干燥。在真空中除去溶剂，残余物用硅胶色谱法纯化，用 EA/庚烷(1:2)作为洗脱剂。得到 5.9g 标题化合物。R_f (硅胶，EA/庚烷 2:1) = 0.48. MS (DCI): m/z = 415 $(M+H)^+$.

d) 5-(2-(5-氯-2-甲氧基苯甲酰氨基)乙基)-2-碘苯磺酰胺

使用 5.6g (13.5mmol)实施例 14c)化合物，类似于实施例 1b)制备该物质。得到 3.3g 标题化合物。R_f (硅胶，EA/庚烷 4:1) = 0.35. MS (DCI): m/z = 494 $(M+H)^+$.

e) 5-(2-(5-氯-2-甲氧基苯甲酰氨基)乙基)-N-(二甲氨基亚甲基)-2-碘苯磺酰胺

按照实施例 1c)所述过程，从实施例 14d)化合物进行制备。从 2.2g (4.4mmol)实施例 14d)化合物开始，用 EA/庚烷(4:1)作为洗脱剂进行硅胶色谱纯化后，得到 1.7g 标题化合物，为白色固体。M.p.: 183-186℃. R_f (硅胶，EA/庚烷 4:1) = 0.14. MS (DCI): m/z = 549 $(M+H)^+$.

f) 5-(2-(5-氯-2-甲氧基苯甲酰氨基)乙基)-N-(二甲氨基亚甲基)-2-(2-呋喃基)苯磺酰胺

将 0.5g (0.91mmol)实施例 14e)化合物悬浮在 5ml 无水 THF 中。先后加入 40mg (0.005mmol)氯化双(三苯膦)钯(II)和 450mg (1.26mmol) 2-(三丁基甲锡烷基)呋喃，所得反应混合物在回流下搅拌 20 小时。加入 10ml 二乙醚后，反应溶液通过中性氧化铝过滤，然后用二乙醚和 EA 洗涤几次。合并后的滤液用水洗涤两次，干燥，浓缩。所得残余物用硅胶色谱法纯化，用 EA/庚烷(4:1)作为洗脱剂，得到 415mg 标题化合物。R_f (硅胶，EA/庚烷 4:1) = 0.15. MS (FAB): m/z = 490 $(M+H)^+$.

g) 5-(2-(5-氯-2-甲氧基苯甲酰氨基)乙基)-2-(2-呋喃基)苯磺酰胺

按照实施例 1e)所述过程，从实施例 14f)化合物进行制备。从 475mg (0.91mmol)实施例 14f)化合物开始，得到 280mg 标题化合物，

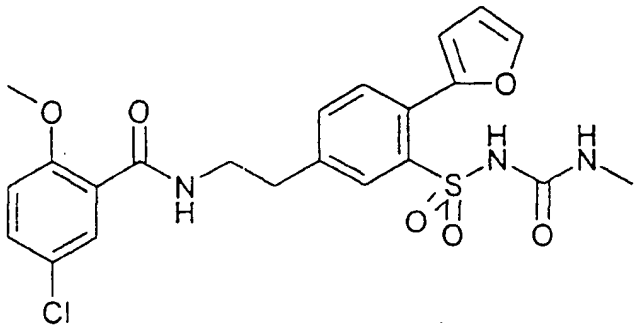
为米色固体。M.p.：195℃. R_f（硅胶，EA/庚烷 4:1）=0.42. MS（FAB）：m/z = 435 $(M+H)^+$.

h) 5-(2-(5-氯-2-甲氧基苯甲酰氨基)乙基)-2-(2-呋喃基)-N-(甲氨基硫代羰基)苯磺酰胺

按照实施例 1f)所述过程，从实施例 14g)化合物进行制备。从 150mg (0.35mmol)实施例 14g)化合物开始，用 DCM/EA (4:1)作为洗脱剂进行硅胶色谱纯化后，得到 150mg 标题化合物，为淡黄色固体。M.p.：145-146℃. R_f（硅胶，EA/庚烷 4:1）= 0.25. MS（DCI）：m/z = 508 $(M+H)^+$.

实施例 15

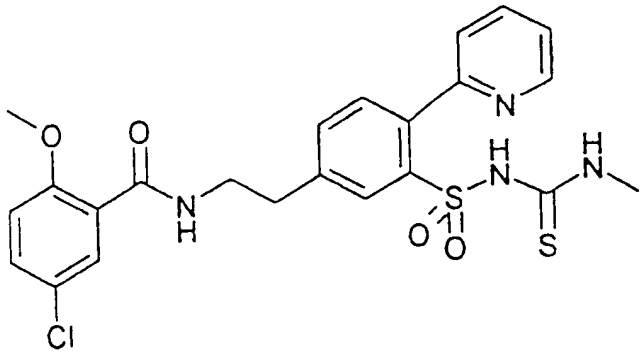
5-(2-(5-氯-2-甲氧基苯甲酰氨基)乙基)-2-(2-呋喃基)-N-(甲氨基羰基)苯磺酰胺



按照实施例 2)所述过程，从实施例 14h)化合物进行制备。从 80mg (0.16mmol)实施例 14h)化合物开始，得到 60mg 标题化合物，为白色固体。M.p.：118-120℃. R_f（硅胶，EA/庚烷 4:1）=0.13. MS（DCI）：m/z = 492 $(M+H)^+$.

实施例 16

5-(2-(5-氯-2-甲氧基苯甲酰氨基)乙基)-N-(甲氨基硫代羰基)-2-(2-吡啶基)苯磺酰胺



a) 2-(三甲基甲锡烷基)吡啶

在氩气氛下，将 7.5ml 正丁基锂(15%己烷溶液，12mmol)滴加到冷却至-78℃的、1.9g (12.0mmol) 2-溴吡啶的 50ml 无水 THF 溶液中。在-78℃下搅拌 1 小时后，滴加 12ml (12mmol) 1M 氯化三甲基锡的 THF 溶液，混合物在-78℃下再搅拌一小时。反应溶液加热至 0℃，用水处理。分离出有机相，含水相用二乙醚萃取几次。合并后的有机相经硫酸钠干燥，浓缩。在真空(0.3 巴)球管中蒸馏残余物。得到 1.9g 标题化合物，为无色的油。

b) 5-(2-(5-氯-2-甲氧基苯甲酰氨基)乙基)-N-(二甲氨基亚甲基)-2-(2-吡啶基)苯磺酰胺

将 400mg (0.73mmol)实施例 14e)化合物悬浮在 5ml 无水 THF 中。先后加入 32mg (0.004mmol)氯化双(三苯膦)钯(II)、10mg 氯化锂和 199mg (0.82mmol)实施例 16a)化合物，所得反应混合物在回流下搅拌 7 小时。加入 10mg 氯化锂和 10mg 碘化铜(I)，混合物再加热至回流 2 小时。冷却后，反应溶液用 10ml EA 处理，过滤，滤液浓缩。所得残余物用硅胶色谱法纯化，用 DCM/EA (4:1)作为洗脱剂，得到 265mg 标题化合物。R_f (硅胶，DCM/EA 4:1) = 0.05. MS (DCI): m/z = 501 (M+H)'.

c) 5-(2-(5-氯-2-甲氧基苯甲酰氨基)乙基)-2-(2-吡啶基)苯磺酰胺

按照实施例 1e)所述过程，从实施例 16b)化合物进行制备。从

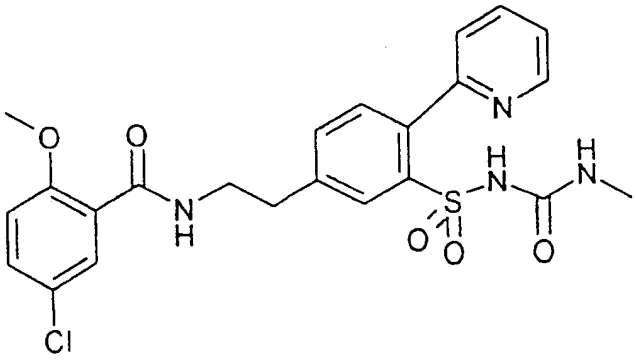
250mg (0.50mmol)实施例 16b)化合物开始，得到 160mg 标题化合物，为米色固体。M.p.: 202-203℃. R_f (硅胶, DCM/EA 4:1) = 0.29. MS (DCI): m/z = 446 $(M+H)^+$.

d) 5-(2-(5-氯-2-甲氧基苯甲酰氨基)乙基)-N-(甲氨基硫代羰基)-2-(2-吡啶基)苯磺酰胺

按照实施例 1f)所述过程，从实施例 16c)化合物进行制备。从 150mg (0.34mmol)实施例 16c)化合物开始，用 DCM/EA (4:1)作为洗脱剂进行硅胶色谱纯化后，得到 118mg 标题化合物，为淡黄色固体。M.p.: 85-86℃. R_f (硅胶, EA/庚烷 4:1) = 0.21. MS (FAB): m/z = 519 $(M+H)^+$.

实施例 17

5-(2-(5-氯-2-甲氧基苯甲酰氨基)乙基)-N-(甲氨基羰基)-2-(2-吡啶基)苯磺酰胺

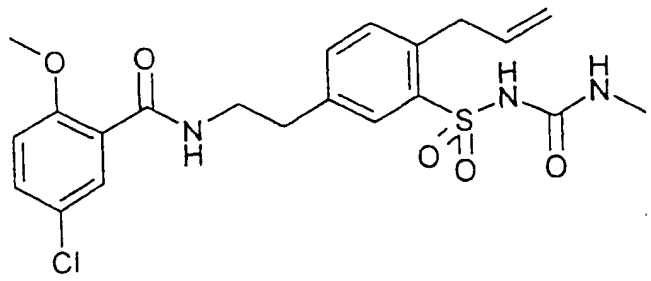


按照实施例 2)所述过程，从实施例 16d)化合物进行制备。从 75mg (0.14mmol)实施例 16d)化合物开始，得到 55mg 标题化合物，为白色固体。M.p.: 160℃. R_f (硅胶, DCM/EA 4:1) = 0.22. MS (FAB): m/z = 503 $(M+H)^+$.

实施例 18

2-烯丙基-5-(2-(5-氯-2-甲氧基苯甲酰氨基)乙基)-N-(甲氨基

羰基)苯磺酰胺



a) 2-烯丙基-5-(2-(5-氯-2-甲氧基苯甲酰氨基)乙基)-N-(二甲氨基亚甲基)苯磺酰胺

按照实施例 14f)所述过程，通过实施例 14e)化合物与烯丙基三丁基锡的反应进行制备。从 800mg (1.46mmol)实施例 14e)化合物和 510mg (1.65mmol)烯丙基三丁基锡开始，用 EA/庚烷(4:1)作为洗脱剂进行硅胶色谱纯化后，得到 600mg 标题化合物。R_f (硅胶，EA/庚烷 4:1) = 0.19. MS (FAB): m/z = 464 $(M+H)^+$.

b) 2-烯丙基-5-(2-(5-氯-2-甲氧基苯甲酰氨基)乙基)苯磺酰胺

按照实施例 1e)所述过程，从实施例 18a)化合物进行制备。从 600mg (1.30mmol)实施例 18a)化合物开始，得到 460mg 标题化合物，为淡棕色固体。M.p.: 186-187℃. R_f (硅胶，EA/庚烷 4:1) = 0.40. MS (DCI): m/z = 409 $(M+H)^+$.

c) 2-烯丙基-5-(2-(5-氯-2-甲氧基苯甲酰氨基)乙基)-N-(甲氨基硫代羰基)苯磺酰胺

按照实施例 1f)所述过程，从实施例 18b)化合物进行制备。从 150mg (0.37mmol)实施例 18b)化合物开始，用 DCM/EA (4:1)作为洗脱剂进行硅胶色谱纯化后，得到 137mg 标题化合物，为淡黄色固体。M.p.: 164-165℃. R_f (硅胶，EA/庚烷 4:1) = 0.19. MS (DCI): m/z = 482 $(M+H)^+$.

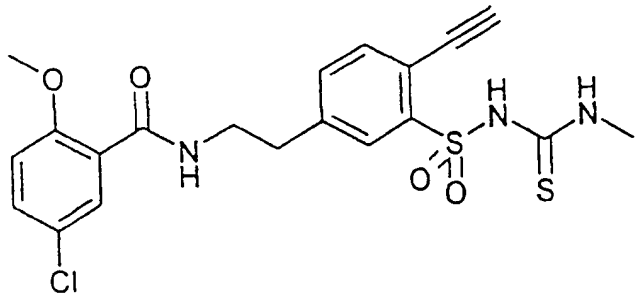
d) 2-烯丙基-5-(2-(5-氯-2-甲氧基苯甲酰氨基)乙基)-N-(甲氨

基羰基)苯磺酰胺

按照实施例 2)所述过程，从实施例 18c)化合物进行制备。从 68mg (0.14mmol)实施例 18c)化合物开始，得到 55mg 标题化合物，为白色固体。M.p.：124-126℃. R_f (硅胶，EA/庚烷 4:1) = 0.12. MS (DCI)：m/z = 466 $(M+H)^+$.

实施例 19

5-(2-(5-氯-2-甲氧基苯甲酰氨基)乙基)-2-乙炔基-N-(甲氨基硫代羰基)苯磺酰胺



a) 5-(2-(5-氯-2-甲氧基苯甲酰氨基)乙基)-N-(二甲氨基亚甲基)-2-乙炔基苯磺酰胺

按照实施例 14f)所述过程，通过实施例 14e)化合物与乙炔基三丁基锡烷的反应进行制备。从 800mg (1.46mmol)实施例 14e)化合物和 519mg (1.65mmol)乙炔基三丁基锡烷开始，用 EA/庚烷(4:1)作为洗脱剂进行硅胶色谱纯化后，得到 210mg 标题化合物。R_f (硅胶，EA/庚烷 4:1) = 0.10. MS (FAB)：m/z = 448 $(M+H)^+$.

b) 5-(2-(5-氯-2-甲氧基苯甲酰氨基)乙基)-2-乙炔基苯磺酰胺

按照实施例 1e)所述过程，从实施例 19a)化合物进行制备。从 210mg (0.47mmol)实施例 19a)化合物开始，得到 87mg 标题化合物，为无定形固体。R_f (硅胶，EA/庚烷 4:1) = 0.23. MS (DCI)：m/z = 393 $(M+H)^+$.

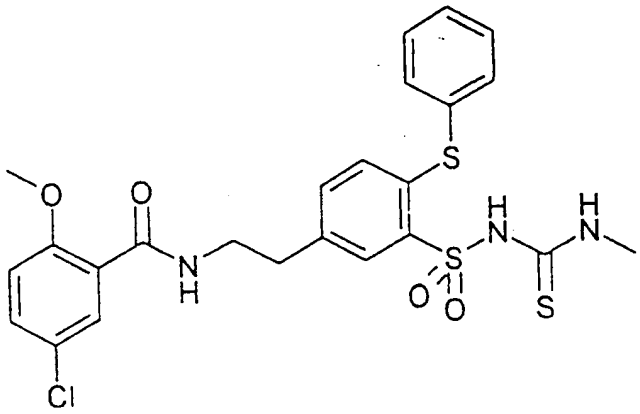
c) 5-(2-(5-氯-2-甲氧基苯甲酰氨基)乙基)-2-乙炔基-N-(甲氨

基硫代羰基)苯磺酰胺

按照实施例 1f)所述过程,从实施例 19b)化合物进行制备。从 87mg (0.22mmol)实施例 19b)化合物开始,得到 47mg 标题化合物,为白色固体。M.p.:224-225℃. R_f (硅胶, DCM/EA 4:1) = 0.18. MS (FAB): m/z = 466 $(M+H)^+$.

实施例 20

5-(2-(5-氯-2-甲氧基苯甲酰氨基)乙基)-N-(甲氨基硫代羰基)-2-(苯基硫烷基)苯磺酰胺



a) 5-(2-(5-氯-2-甲氧基苯甲酰氨基)乙基)-N-(二甲氨基亚甲基)-2-(苯基硫烷基)苯磺酰胺

在氩气氛下,将 1.7g (3.1mmol)实施例 14e)化合物分批加入到 493mg (3.73mmol)苯硫酚钠盐与 1.17g (3.1mmol)碘化铜(I)的 10.3ml 六甲替磷酰三胺悬浮液中。反应溶液在 80℃下搅拌 6 小时。然后加入 40ml 水,混合物用 EA 萃取几次,合并后的萃取液用饱和氯化钠溶液洗涤。经硫酸钠干燥,浓缩,所得残余物用硅胶色谱法纯化,用 EA/庚烷(8:1)洗脱,得到 700mg 标题化合物,为白色固体。M.p.: 157-158℃. R_f (硅胶, EA/庚烷 8:1) = 0.40. MS (FAB): m/z = 532 $(M+H)^+$.

b) 5-(2-(5-氯-2-甲氧基苯甲酰氨基)乙基)-2-(苯基硫烷基)苯磺酰胺

按照实施例 1e)所述过程,从实施例 20b)化合物进行制备。从

300mg (0.56mmol)实施例 20b)化合物开始，得到 259mg 标题化合物，为白色固体。M.p.：178℃. R_f (硅胶，EA/庚烷 8:1) = 0.69. MS (DCI): m/z = 477 $(M+H)^+$.

c) 5-(2-(5-氯-2-甲氧基苯甲酰氨基)乙基)-N-(甲氨基硫代羰基)-2-(苯基硫烷基)苯磺酰胺

按照实施例 1f)所述过程，从实施例 20b)化合物进行制备。从 252mg (0.53mmol)实施例 20b)化合物开始，得到 283mg 标题化合物，为白色固体。M.p.：154℃. R_f (硅胶，EA/庚烷 20:1) = 0.50. MS (DCI): m/z = 550 $(M+H)^+$.

药理学研究

式 I 化合物的治疗性质在下列模型中得到证明。

试验 1：豚鼠乳头肌中的动作电位持续时间

a)介绍

ATP 缺乏状态，例如可见于心肌细胞缺血过程中，将引起动作电位持续时间缩短。它们被认为是所谓的折返型（Reentry）心律失常的原因之一，后者可导致突发性心性死亡。因 ATP(三磷酸腺苷)降低，ATP-敏感性钾通道打开，这被认为是原因所在。

b)方法

利用标准微电极技术测量豚鼠乳头肌动作电位。为此，通过击打头部杀死雌性与雄性豚鼠，摘除心脏，分离出乳头肌，悬浮在器官浴中。将器官浴用林格氏溶液（136mmol/l NaCl, 3.3mmol/l KCl, 2.5mmol/l $CaCl_2$, 1.2mmol/l KH_2PO_4, 1.1mmol/l $MgSO_4$, 5.0mmol/l 葡萄糖, 10.0mmol/l N-(2-羟乙基)哌嗪-N'-(2-乙磺酸) (HEPES)，用 NaOH 调 pH 为 7.4）冲洗，在 37℃下充以 100%氧气。用电极刺激肌肉，方波脉冲为 1V，持续时间为 1ms，频率为 1Hz。产生动作电位，用插入细胞内的玻璃微电极记录之，电极内充有 3mol/l KCl 溶液。将供试物加入到林格氏溶液中，浓度为 2μmol/l。利用 Hugo Sachs (March-Hugstetten, Germany)的放大器放大动作电位，用计算机存储和分析之。在 90%再极化程度(APD_{90})下测定动作电位的持续时间。

加入钾通道打开剂 rilmakalim 溶液(HOE 234) (W. Linz, E. Klaus, U. Albus, R.H.A. Becker, D. Mania, H.C. Englert, B.A. Schölkens, Arzneimittelforschung/药物研究, 42 (II) (1992) 1180-1185), 引起动作电位降低(rilmakalim 浓度为 1μg/ml)。加入 rilmakalim 后 30 分钟, 记录动作电位持续时间 APD_{90}。然后加入供试物, 60 分钟后记录再次延长的动作电位持续时间 APD_{90}。将供试物加入到丙二醇浴溶液中作为储备溶液。

c)结果

APD_{90} 值(毫秒)记录如下。

化合物	起始值	+HOE 234, 30 分钟	+HOE 234, 30 分钟, 然后+物质, 60 钟分
实施例 1	170	29	134
实施例 4	165	28	81
实施例 7	168	24	71
实施例 13	177	18	72
实施例 15	171	33	83
实施例 16	183	32	153
实施例 20	191	37	139

60 分钟后记录到的数值证实根据本发明的物质对缩短后的动作电位持续时间具有恢复正常的作用。

试验 2: 分离β细胞上的膜电位

a)介绍

诸如格列本脲等降血糖磺酰脲的作用机理已经得到广泛阐明。磺酰脲的靶器官是胰腺的β细胞, 在那里通过影响细胞膜电位, 由此有助于降血糖激素胰岛素的释放。诸如格列本脲等降血糖磺酰脲引起细胞膜的去极化, 引起钙离子流入增多, 其结果是胰岛素的释放。针对分泌胰岛素的 RINm5F 细胞测定供试物引起细胞膜的这种去极化作用的程度ΔU, 该细胞是一种胰腺肿瘤细胞系。化合物在该模型中的功效预示了该化合物降血压潜力的程度。

b)方法

RINm5F 细胞的细胞培养物：将 RINm5F 细胞在 37℃RPMI 1640 培养基(Flow)中培养，向其中加入 11mmol/l 葡萄糖、10%(v/v)胎牛血清、2mmol/l 谷氨酰胺和 50μg/ml 庆大霉素。每 2 至 3 天将细胞接种在陪替氏培养皿上，保持在 37℃的、潮湿的 95% O_2 与 5% CO_2 气氛下。在进行研究时，通过在不含 Ca^{2+}、含有 0.25%胰蛋白酶的培养基中孵育（约 3 分钟），分离细胞。

测量方法：在 Plexiglas 有机玻璃腔内，将分离后的 RINm5F 细胞应用于装有分辨干涉差镜片(Differential-Interferenz-Kontrast-Optik）的倒置显微镜。在视觉控制下（400x 放大率），借助显微操作器将孔径约 1μm 的、火焰抛光的微量吸移管放置在细胞上。通过将膜片（patch）吸移管内部轻微抽真空，首先在玻璃与细胞膜之间产生高度的电密封。然后，通过增加抽真空度，扯掉测量吸移管下的膜点。在这种全细胞结构中，借助膜片箝放大器(L/M EPC 7, List, Darmstadt)记录细胞电位，通过施加变速电压测量全细胞电流。膜片吸移管充有 KCl 溶液，其中含有 140mmol/l KCl、10mmol/l NaCl、1.1mmol/l $MgCl_2$、0.5mmol/l EGTA、1mmol/l Mg-ATP、10mmol/l HEPES,pH 为 7.2。在浴中存在有 NaCl 溶液，其中含有 140mmol/l NaCl、4.7mmol/l KCl、1.1mmol/l $MgCl_2$、2.0mmol/l $CaCl_2$、10mmol/l HEPES，pH 为 7.4。制备供试物在 DMSO 中的储备溶液，浓度为 100mmol/l，和相应的在 NaCl 溶液中的稀释液。DMSO 本身对细胞电位没有影响。为了使细胞电位稳定，在所有实验中，将 ATP-敏感性 K^+ 通道打开剂 diaxozide 加入到浴溶液中(100μmol/l)。所有实验均在 34±1℃下进行。

c)结果

因加入供试物而引起的细胞电位改变（去极化）数值ΔU 测量如下。所述对照值是加入供试物前的细胞电位 U。作为对比，该试验还给出了使用格列本脲所得到的值，它是典型的降血糖苯磺酰脲。

化合物	浓度	ΔU	对照值
实施例 1	1μmol/l	6mV	-74mV
实施例 9	1μmol/l	15mV	-74mV
实施例 12	1μmol/l	5mV	-78mV
实施例 14	1μmol/l	7mV	-70mV
格列本脲	1μmol/l	47mV	-73mV

所记录的数值证实，根据本发明的物质没有或者仅具有轻微的降血糖作用。